

T.C.
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**DİYABETİK SIÇANLARDA GLP-1 ANALOĞU
LİRAGLUTİD'İN İNDOMETAZİN-İNDÜKLÜ
GASTRİK ÜLSER ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. HÜSEYİN EMRE ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mustafa Cem Algın

KÜTAHYA-2021

T.C.
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

DİYABETİK SIÇANLARDA GLP-1 ANALOĞU LİRAGLUTİD'İN İNDOMETAZİN-İNDÜKLÜ GASTRİK ÜLSER ÜZERİNE ETKİSİ

DR. HÜSEYİN EMRE ARSLAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mustafa Cem Algın

KÜTAHYA-2021

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ.....	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR.....	vi
TEŞEKKÜRLER.....	xii
ÖZET.....	xiii
İNGİLİZCE ÖZET.....	xiv
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
BULGULAR.....	42
TARTIŞMA.....	68
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	84
KAYNAKLAR.....	86
EK: HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL ONAYI.....	

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Peptik ülser hastalığının gelişimi veya ilerlemesi ile ilişkili faktörler ³⁸	8
Tablo 2. Yara iyileşmesinde yer alan büyüme faktörleri ve inflamatuvar sitokinler ^{55,57}	19
Tablo 3. Yara iyileşmesini etkileyen lokal ve sistemik faktörler ^{59,60}	21
Tablo 4. T2DM'de kullanılan insülin dışı anti-diyabetik ajanların özellikleri ⁷⁴	27
Tablo 5. Kontrol ve deney grupları.....	35
Tablo 6. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in vücut ağırlığına etkisi.....	42
Tablo 7. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in kan glukoz düzeyine etkisi.....	43
Tablo 8. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda EGF düzeylerine etkisi...56	
Tablo 9. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda VEGF-A düzeylerine etkisi.....	58
Tablo 10. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda PGE2 düzeylerine etkisi.....	59
Tablo 11. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda İL-6 düzeylerine etkisi.....	61
Tablo 12. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda TNF- α düzeylerine etkisi.....	62
Tablo 13. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda SOD-1 düzeylerine etkisi.....	64
Tablo 14. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda GSH düzeylerine etkisi..65	
Tablo 15. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda MDA düzeylerine etkisi.....	67

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Midenin yerleşimi, komşulukları ve ligamanları ²⁴	4
Şekil 2. Midenin anatomik bölümleri ve kas katmanları ²⁴	4
Şekil 3. Mide duvarının katmanları ²⁴	5
Şekil 4. Mide mukozasının koruyucu ve onarıcı faktörleri ³¹	7
Şekil 5. Stres ülserinin patofizyolojisi ³⁷	8
Şekil 6. Başlıca endojen oksidatif ve anti-oksidatif enzimatik reaksiyonlar ⁴⁷	12
Şekil 7. Oksidatif stresin ana kaynakları ve hücrelerde önemli anti-oksidan savunma sistemleri ⁵⁴	15
Şekil 8. İnsülin sinyal yolağında oksidatif stresin rolü ⁶⁷	24
Şekil 9. İnsülinlerin etki süreleri ⁷³	25
Şekil 10. T2DM’de görülen patofizyolojik bozukluklar ve anti-diyabetik ilaçların etki yeri ve mekanizması ⁷⁴	25
Şekil 11. İndometazin kaynaklı gastrik hasar ile ilgili hücresel ve moleküler olaylar ¹⁰²	31
Şekil 12. Deney protokolü.....	36
Şekil 13. İmage J programı ile mide alanının ölçülmesi.....	44
Şekil 14. İmage J programı ile midede ülserli alanların ölçülmesi.....	44
Şekil 15. STZ diyabetik şıçanlarda liraglutid’in ülser indeksi üzerine etkisi.....	45
Şekil 16. Deney gruplarında midede ülserli alanlar.....	46
Şekil 17. STZ diyabetik şıçanlarda liraglutid’in histopatolojik ülser skoru üzerine etkisi....	47
Şekil 18. Sham grubunda mide tüm tabakalarıyla ve içerdiği hücrelerle normal histolojik yapıda gözlenmekte (x20).....	48
Şekil 19. STZ diyabetik grupta mide tüm tabakalarıyla ve içerdiği hücrelerle normal histolojik yapıda gözlenmekte (x20).....	48

Şekil No**Sayfa No**

Şekil 20. İndometazin uygulanan non-diyabetik grupta midede orta derecede gastrit, erozif gastrit ile mukoza ve submukozada şiddetli hasara varan lezyonlar görüldü (x20).....	49
Şekil 21. İndometazin uygulanan STZ diyabetik grupta midede mukoza ve submukozada şiddetli hasar, gastrit ve hemoraji saptandı (x20).....	49
Şekil 22. Omeprazol uygulanan STZ diyabetik grupta midede mukoza ve submukozada hasarın azaldığı, bazı hayvanlarda zayıf derecede gastrit bulgularının kaldığı, hafif hiperemi ve hemorajinin olduğu görüldü (x20).....	50
Şekil 23. 0,2 mg/kg liraglutid uygulanan STZ diyabetik grupta ülser bulguları azalmış olmasına rağmen, iyileşme omeprazol verilen gruplara göre daha az görüldü (x20).....	50
Şekil 24. 0,4 mg/kg liraglutid uygulanan STZ diyabetik grupta ülser bulgularının azaldığı ve iyileşmenin 0,2 mg/kg liraglutid uygulanan gruptan farklı olmadığı görüldü (x20).....	51
Şekil 25. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in apoptoz üzerine etkisi.....	52
Şekil 26. Sham grubunda mide dokusunda caspase-3 immünohistokimyasal boyaması (x20).....	52
Şekil 27. STZ diyabetik grupta mide dokusunda caspase-3 immünohistokimyasal boyaması (x20).....	53
Şekil 28. İndometazin uygulanan non-diyabetik grupta mide dokusunda artmış caspase-3 immünohistokimyasal boyaması (x20).....	53
Şekil 29. İndometazin uygulanan STZ diyabetik grupta mide dokusunda artmış caspase-3 immünohistokimyasal boyaması (x20).....	54
Şekil 30. Omeprazol uygulanan STZ diyabetik grupta mide dokusunda azalan caspase-3 immünohistokimyasal boyaması (x20).....	54
Şekil 31. 0,2 mg/kg liraglutid uygulanan STZ diyabetik grupta mide dokusunda azalan caspase-3 immünohistokimyasal boyaması (x20).....	55
Şekil 32. 0,4 mg/kg liraglutid uygulanan STZ diyabetik grupta mide dokusunda azalan caspase-3 immünohistokimyasal boyaması (x20).....	55
Şekil 33. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda EGF düzeylerine etkisi....	57

Şekil No**Sayfa No**

Şekil 34. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda VEGF-A düzeylerine etkisi.....	58
Şekil 35. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda PGE2 düzeylerine etkisi..	60
Şekil 36. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda İL-6 düzeylerine etkisi...	61
Şekil 37. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda TNF- α düzeylerine etkisi.....	63
Şekil 38. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda SOD-1 düzeylerine etkisi.....	64
Şekil 39. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda GSH düzeylerine etkisi...	66
Şekil 40. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda MDA düzeylerine etkisi..	67

KISALTMALAR

5-LOX	: 5-lipooksijenaz
ADP	: Adenozin difosfat
AGEs	: İleri glikasyon son ürünleri
AKT	: Protein kinaz B
ANOVA	: Tek yönlü varyans analizi
ATP	: Adenozin trifosfat
bFGF	: Temel fibroblast büyüme faktörü
BH ₄	: Tetrahidrobiopterin
CAMP	: Siklik adenozin monofosfat
CAT	: Katalaz
CD31	: Farklılaşma kümesi 31
CO	: Karbonmonoksit
COX	: Siklooksijenaz
CPLA2	: Sitozolik fosfolipazlar A2
Cu	: Bakır
DDC	: Dietil ditiokarbamat
DKA	: Diyabetik ketoasidoz
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DPN	: Diyabetik periferik nöropati
DPP-4i	: Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri
DPP-IV	: Dipeptidil peptidaz- 4
ECM	: Ekstrasellüler matriks

EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ELISA	: Enzim ilintili immün tutunma testi
EMT	: Epitel-mezenkimal değişim
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
EP4	: Prostaglandin E reseptörü
ERK	: Hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz
FAD	: Flavin adenin dinükleotit
Fe	: Demir
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GCLC	: Glutamat-sistein ligaz katalitik alt birimi
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
GİS	: Gastrointestinal sistem
GLP-1 RA	: Glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistleri
GLP-1	: Glukagon benzeri peptid-1
GIP	: Glukoz bağımlı insülinotropik peptid
GSH	: Glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GSH-Rd	: Glutatyon redüktaz
GSSG	: Okside glutatyon
GST	: Glutatyon S-transferaz
H&E	: Hematoksilen ve eozin
H.PYLORİ	: Helikobakter pilori
H ⁺ /K ⁺ ATPaz	: Hidrojen/potasyum adenozin trifosfataz
H ⁺	: Hidrojen iyonu
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit

H2RA	: H ₂ reseptör antagonistleri
HbA1C	: Glikozile hemoglobin
HCV	: Hepatit C virüsü
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
HIV	: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü
HİF-1 α	: Hipoksi ile indüklenen faktör-1 alfa
HO	: Hemeoksijenaz
HRP	: Horseradish (bayır turpu) peroksidaz
ICAM-1	: İntersellüler adezyon molekülü-1
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
İ/R	: İskemi/reperfüzyon
İBS	: İrritabl barsak sendromu
İL	: İnterlökin
İL-10	: İnterlökin-10
İL-1 β	: İnterlökin-1 β
İL-6	: İnterlökin-6
İNDÖ	: İndometazin
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
İP	: İntraperitoneal
JAK/STAT	: Janus kinaz sinyal dönüştürücü-transkripsiyon aktivatörü
K	: Potasyum
KASPAZ	: Sistein aspartat spesifik proteaz (Caspase)
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LG	: Liraglutid

LKB1	: Serin–treonin kinaz karaciğer kinaz B1 (STK 11)
LOOH	: Lipid hidroperoksit
LPS	: Lipopolisakkarit
LTB4	: Lökotrien B4
LXA ₄	: Lipoksin A ₄
MAPK	: Mitojen ile aktive edilen protein kinaz
MCAO	: Orta serebral arter oklüzyonu
MDA	: Malondialdehit
MMP	: Matriks metalloproteinaz
Mn	: Manganez
MPO	: Myeloperoksidaz
MSS	: Merkezi sinir sistemi
mTOR	: Rapamisinin mekanistik hedefi
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotit
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat, indirgenmiş
NAFLD	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NF-κB	: Nükleer faktör kappa-B
NGF-β	: Sinir büyüme faktörü-beta
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NOX	: NADPH oksidaz
NPH	: Nötral protein hagedorn
NSAİİ	: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar
O ₂ ⁻	: Süperoksit anyonu
O ₃	: Ozon

OD	: Optik yoğunluk
OH ⁻	: Hidroksil
OMP	: Omeprazol
ONOO ⁻	: Peroksinitrit anyonu
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PG	: Prostaglandin
PGE2	: Prostaglandin E2
PGF2	: Prostaglandin F2
PI3K	: Fosfosinositid 3-kinaz
PKC	: Protein Kinaz C
PMN	: Polimorfonükleer lökosit
PPAR- γ	: Peroksizom proliferatör-aktif reseptör gama
PPİ	: Proton pompa inhibitörleri
RAGE	: İleri glikasyon son ürünleri reseptörü
RGM-1	: Rat gastrik mukozası
rhEGF	: Rekombinant insan epidermal büyüme faktörü
RNA	: Ribonükleik asit
RNS	: Reaktif azot türleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
Se	: Selenyum
SF	: Serum fizyolojik
SGLT-2	: Sodyum-glukoz ko-transporter-2
SK	: Subkutan
SOD-1	: Süperoksit dismutaz-1
STZ	: Streptozotosin

SÜP	: Stres ülseri profilaksisi
T1DM	: Tip 1 diabetes mellitus
T2DM	: Tip 2 diabetes mellitus
TBP-2	: Tioredoksin bağlayıcı protein
TFF	: Trefoil faktörleri
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü
TLR-4	: Toll benzeri reseptör-4
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
Trx	: Tioredoksin
TrxR	: Tioredoksin redüktaz
Üİ	: Ülser indeksi
VEGF-A	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü-A
VEGFR1	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü 1
vWF	: Von willebrand faktör
XO	: Ksantin oksidaz
Zn	: Çinko

TEŞEKKÜRLER

Genel cerrahi uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda yol gösteren, destekleyen, çözümleyici, sabırlı ve “babacan” tavrıyla her zaman yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Cem ALGIN’a, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Prof. Dr. Faik YAYLAK’a, uzmanlık eğitimim boyunca bir hoca ve bir “ağabey” olarak desteğini her zaman hissettiğim, bir cerrah olarak muhtaç olduğum özgüveni bana aşılayan Doç. Dr. Sezgin ZEREN’e, beraber çalıştığımız sürece daima yanımda olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Ali Cihat YILDIRIM’a ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Fatih EKİCİ’ye; diğer branş rotasyonlarım sırasında bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bana yardımcı olan saygıdeğer hocalarıma, değerli uzman hekimlerimize, asistan doktor arkadaşlarıma ve tüm ekiplerine; üzerimde her zaman emeklerini hissettiğim kıdemlilerim Op. Dr. Akile Zengin’e ve Op. Dr. Bercis İmge Uçar’a, asistanlık sürecimin son 1,5 yılında bana kardeşlik yapan çömezlerim Arş. Gör. Dr. Burak CAN’a, Arş. Gör. Dr. Hidayet Mehmet KARABULUT’a, Arş. Gör. Dr. Saim TAŞPINAR’a, Arş. Gör. Dr. Ayşe Tuğba SOYDAN’a; en az hocalarım kadar üzerimde emekleri olan ve çalışmaktan her zaman keyif duyduğum başta Olcay AKAYDIN, Hülya KARA olmak üzere tüm ameliyathane hemşirelerimize, vakalarda her zaman yanımda olan anestezi ekibine; beş yıllık asistanlık sürecimi güzelleştiren, her zaman desteklerini, sevgilerini ve yardımlarını hissettiğim endoskopi ekibine; cerrahi yoğun bakım, genel cerrahi servis ve poliklinik ekibine; tezimin ortaya çıkmasında büyük katkıları olan Dr. Öğr. Üyesi Yasemin TEKŞEN’e, çalışmamın histopatolojik değerlendirmelerini yapan Doç. Dr. Orhan ÖZATİK’e, laboratuvar çalışmalarımda bana yardımcı olan Deney Hayvanları Birimi’nden Veteriner Hekim Aydın AKCILAR’a, Veteriner Sağlık Teknisyenleri Arif SOYLU’ya ve Didem SOYLU’ya; ayrıca dünyaya geliş vesilelerim olan, bana ne olursa olsun önce iyi insan olmayı öğreten annem Semra ARSLAN’a ve iyi bir insan olmanın yanında iyi bir hekim olmayı da öğreten babam Dr. Talat ARSLAN’a, bugünlere gelirken bana hem kardeşlik hem de arkadaşlık yapan, desteğini her zaman hissettiğim kardeşim Ezgi ARSLAN’a, uzmanlık eğitimim süresince her türlü sıkıntılı zamanımda bana destek olan, desteğini ve güvenini her zaman arkamda hissettiğim sevgili eşim Fatma ARSLAN’a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Hüseyin Emre ARSLAN

ÖZET

DİYABETİK SIÇANLARDA GLP-1 ANALOĞU LİRAGLUTİD'İN İNDOMETAZİN-İNDÜKLÜ GASTRİK ÜLSER ÜZERİNE ETKİSİ

AMAÇ: Diabetes mellitus (DM), peptik ülserlerin iyileşmesinde gecikme için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu çalışmada, glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) analogu liraglutid'in (LG), streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik sıçanlarda, gastrik ülser rejenerasyonu üzerindeki potansiyel pleiotropik etkisi araştırıldı.

YÖNTEM: Çalışmada 63 adet Wistar cinsi erkek sıçan rastlantısal olarak yedi gruba ayrıldı. Diyabetik kontrol (Grup 2), diyabetik kontrol + indometazin (İNDÖ) (Grup 4), STZ + İNDÖ + Omeprazol (OMP) (Grup 5), STZ + İNDÖ + LG (0,2 mg/kg) (Grup 6), STZ + İNDÖ + LG (0,4 mg/kg) (Grup 7)'deki hayvanlara STZ intraperitoneal (ip) olarak uygulandı. STZ uygulamasından sonra kan şekeri >250 mg/dL olan hayvanlar diyabetik kabul edildi. 21. günde grup 5'e OMP ip olarak, grup 6'ya LG 0,2 mg/kg, grup 7'ye LG 0,4 mg/kg subkutan (sk) olarak, sham (Grup 1), grup 2, non-diyabetik kontrol + İNDÖ (Grup 3) ve grup 4'e serum fizyolojik sk olarak 10 gün süreyle verildi. Deney sonunda grup 3, 4, 5, 6, 7'deki hayvanlara İNDÖ gavaj yolu ile uygulandı. Hayvanların ilk gün ve deney sonundaki ağırlıkları karşılaştırıldı. Üçüncü gün ve deney sonundaki kan glukoz değerleri karşılaştırıldı. İNDÖ uygulamasından 12 saat sonra, ortalama ülser indeksleri ölçüldü. Sonrasında mide dokusunda apoptozis (caspase-3), epidermal büyüme faktörü (EGF), vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A), prostaglandin E2 (PGE2), interlökin-6 (İL-6), tümör nekrozis faktörü- α (TNF- α), süperoksit dismutaz-1 (SOD-1), glutatyon (GSH) ve malondialdehit (MDA) düzeyleri çalışıldı.

BULGULAR: LG, STZ diyabetik sıçanlarda doz bağımlı olarak kilo alımını artırdı ve kan glukoz düzeyini düşürdü. İNDÖ'ya bağlı ülseri önlediği ve mide dokusunda apoptozisi düşürdüğü tespit edildi. LG'nin EGF, VEGF-A ve PGE2 düzeyini arttırdığı, İL-6 ve TNF- α düzeylerini düşürdüğü gözlemlendi. SOD-1 ve GSH düzeylerinin arttığı, MDA düzeyinin de LG ile düştüğü tespit edildi. Ancak LG'nin bu etkilerinin doz bağımlı olmadığı gözlemlendi. LG'nin anti-ülser etkisinin OMP'den düşük ancak yakın olduğu bulundu.

SONUÇ: LG'nin, diyabetik sıçanlarda anti-oksidan, anti-inflamatuvar, anti-apoptotik etkileri, EGF, VEGF-A, PGE2 düzeylerini regüle etmesi ve kan glukoz düzeyini düşürmesi anti-ülser etkisinde rol oynayabilir.

Anahtar kelimeler: Gastrik ülser, indometazin, liraglutid, glp-1, sıçan

ABSTRACT

THE EFFECT OF LIRAGLUTID, a GLP-1 ANALOG, ON INDOMETHACIN-INDUCED GASTRIC ULCERS IN DIABETIC RATS

AIM: Diabetes mellitus (DM) is a risk factor for delayed healing of peptic ulcers. This study investigated the potential pleiotropic effect of liraglutide (LG), a glucagon-like peptide-1 (Glp-1) analogue, on gastric ulcer regeneration among rats with diabetes induced by streptozotocin (STZ).

METHOD: In this study, 63 male Wistar rats were randomly divided into seven groups. STZ was administered intraperitoneally (ip) to the animals in diabetic control group (Group 2), diabetic control + indomethacin (INDO) group (Group 4), STZ + INDO + Omeprazol (OMP) group (Group 5), STZ + INDO + LG (0,2 mg/kg) group (Group 6), STZ + INDO + LG (0,4 mg/kg) group (Group 7). The animals with a blood sugar of >250 mg/dL after the STZ administration were considered diabetic. On day 21, OMP was administered ip to Group 5, 0,2 mg/kg LG to Group 6 subcutaneously (sc), 0,4 mg/kg LG to Group 7 sc, normal saline to sham (Group 1), Group 2, non-diabetic control + INDO (Group 3) and Group 4 sc for 10 days. At the end of the experiment, INDO was administered to the animals in groups 3, 4, 5, 6, 7 through gavage. The pre-experiment and post-experiment weights of the animals were compared. Their blood glucose levels on Day Three and at the end of the experiment were compared. 12 hours following the INDO administration, mean ulcer indexes were measured. Then, apoptosis (caspase-3), epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A), prostaglandin E2 (PGE2), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), superoxide dismutase-1 (SOD-1), glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA) levels in the stomach tissue were studied.

RESULTS: LG increased weight gain and decreased blood glucose level depending on dose among STZ-diabetic rats. It was found that it prevented INDO-induced ulcer and decreased apoptosis in stomach tissue. It was found that LG increased EGF, VEGF-A and PGE2 levels, and reduced IL-6 and TNF- α levels. It was found that LG increased SOD-1 and GSH levels and decreased MDA levels. However, it was observed that these effects of LG did not depend on the dose. It was found that the anti-ulcer effect of LG was lower but close to that of OMP.

CONCLUSION: The anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of LG, its capability to regulate the EGF, VEGF-A, PGE2 levels and to reduce blood glucose level among diabetic rats may play a role in anti-ulcer effect.

Keywords: Gastric ulcer, indomethacin, liraglutide, glp-1, rat

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM), insülin sekresyonunun eksikliği, insülinin etkinliğinin azalması ya da her ikisi nedeniyle oluşan, kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Hem tip 1 DM (T1DM)'de, hem de tip 2 DM (T2DM)'de görülen hiperglisemi, pro-inflamatuar mediyatörlerin yükselmesiyle kronik bir inflamasyona ve glukoz oksidasyonu ile reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşmasına neden olarak oksidatif strese katkıda bulunur. Aşırı ROS üretimi anti-oksidan savunmanın bozulmasına ve metabolik komplikasyonlara yol açar (1). Bu komplikasyonlardan biri de yara iyileşmesinin bozulması ve gecikmesidir. Anjiyogenez, yara bölgesine oksijen, besinler ve yara iyileşmesinde gerekli olan diğer araçların taşınmasını sağladığından yara iyileşmesi için hayati öneme sahiptir. Anjiyogenezde, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi majör anjiyogenik faktörler, yeni kan damarlarının oluşumu, desteklenmesi ve stabilizasyonunda rol oynar. Diyabetli hastalarda kronik hiperglisemi, vasküler endotel fonksiyonunu bozarak ve majör anjiyogenik faktörleri azaltıp anjiyogenezi bozarak yara iyileşmesinin gecikmesine neden olur (2, 3). DM'de sadece kutanöz yaralar değil peptik ülser lezyonlarında da iyileşme zor olmaktadır. Diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara kıyasla daha yüksek bir peptik ülser hastalığı insidansı bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında ise diyabetik sıçanlarda ülserojenik ilaçlara veya strese karşı artmış gastrik mukozal duyarlılık ve gastrik ülser iyileşmesinin geciktiği gösterilmiştir (4).

İnkretinler gıda alımına cevap olarak gastrointestinal sistemdeki (GİS) özel hücrelerden salgılanan ve insülin sekresyonunu stimüle eden hormonlardır. Günümüzde inkretin etkiden iki hormon sorumlu tutulmaktadır, bunlar glukoz bağımlı insülinotropik peptit (GIP) ve glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) dir. İnkretinler gıda alımını sırasında gastrointestinal kanaldan salgılanıp pankreas, mide, iskelet kasları, kalp, akciğer ve beyindeki reseptörlerine bağlanır. İnkretin etkisi yemekten sonraki toplam insülin salıverilmesinin yaklaşık %60'ından sorumludur (5, 6). GLP-1, ekzojen olarak verildiği zaman diyabetik hastada kan glukozunu normalleştirebilen bir inkretin hormondur. GLP-1 hem erken, hem de geç faz insülin cevabını artırır. GLP-1, hipoglisemiye neden olmaksızın, etkin bir şekilde glukoz ile indüklenmiş insülin salıverilmesini uyarır. Ancak biyolojik yarı ömrü oldukça kısa olduğundan (2-3 dakika) ilaç olarak kullanılamamaktadır (7, 8). Dolaşımda GLP-1 dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) enzimi aracılığı ile inaktive olmaktadır. Liraglutid (LG) DPP-IV yıkımına dirençli doğal olarak bulunan bir GLP-1 agonistidir. LG ve diğer GLP-1 analoglarının (eksenatid, eksendin-4, liksisenatid ve dulaglutid) insülinotropik etkileri ile DM'de kullanımı onaylanmıştır (9).

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda GLP-1 analoglarının sadece DM'de yararlı olmadığı aynı zamanda santral ve periferik olumlu etkiler gösterdiği saptanmıştır. Bu analoglardan biri olan LG uzun etkili bir GLP-1 agonisti olup diyabetli hastalarda kan glukozunu regülasyonu için kullanılmaktadır. LG'nin aynı zamanda diyabetli hastalarda kardiyoprotektif etkisi olduğu bildirilmiştir (10). LG'nin sıçanlarda sitoprotektif yolları aktive ederek diyabetik kardiyomyopatiye yarar sağladığı gösterilmiştir (11). LG'nin anti-inflamatuvar, anti-apoptotik ve anti-oksidan etkileri olduğu da öne sürülmektedir (12). GLP-1 agonistlerinin Alzheimer, Parkinson ve inme gibi nörodejeneratif hastalıklarda nöroprotektif etkilerinin gösterildiği deneysel çalışmalar da her geçen gün artmaktadır (13). LG'nin ayrıca yara iyileşmesini hızlandırdığı ve diyabetik yaralarda ek fayda sağlayabileceği bildirilmiştir (14, 15). GLP-1 analoglarından eksendin'in pro-anjiyogenik, anti-inflamatuvar ve anti-oksidatif etkileri ile diyabetik sıçanlarda peptik ülser iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (3).

İndometazin (İNDÖ) iyi bilinen bir non-steroidal anti-inflamatuvar (NSAİİ)'dir. Ancak gastrik mukozal bütünlüğü bozarak, oksidatif strese yol açarak, mukus üretimini baskılayarak ve apoptozu indükleyerek ciddi gastrik hasara yol açar (16). Bu nedenlerden dolayı İNDÖ deneysel gastrik ülser modellerinde sık kullanılan bir ajandır.

LG'nin anti-inflamatuvar, anti-oksidan, anti-apoptotik ve yara iyileşmesini hızlandırıcı etkinliği göz önüne alındığında diyabet sırasında gelişen gastrik ülserde yarar sağlayabilir. Bu çalışmadaki amacımız diyabetik sıçanlarda indometazin-indüklü gastrik ülser modelinde LG'nin etkinliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mide

2.1.1. Mide Embriyolojisi

Gastrointestinal trakt embriyolojik dönemde ön bağırsak (*foregut*), orta bağırsak (*midgut*: duodenumun üçüncü bölümünden transvers kolonun proksimaline kadar olan segment) ve arka bağırsaktan (*hindgut*: transvers kolonun distalinden süperior rektuma kadar) köken alır. Ön bağırsaktan özofagus, mide, pankreas ve ampulla vateriye kadar olan duodenum segmenti gelişir (17). Embriyolojik dönemde gastrointestinal trakt endodermden gelişir.

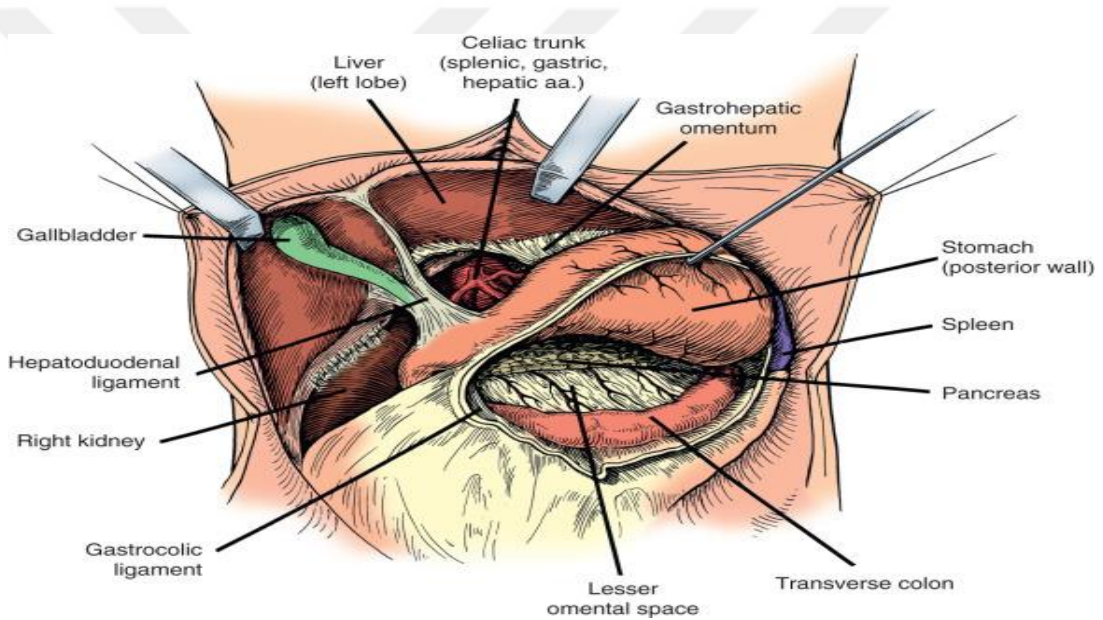
Embriyolojik gelişimin dördüncü haftasında mide genişleyerek ön bağırsağın en geniş bölümünü oluşturur. Gelişimin beşinci haftasında midenin arka duvarı ön duvarından daha hızlı büyüyerek mide karakteristik şeklini almaya başlar. Gelişimin yedinci haftasında, mide longitudinal aksta saat yönünde 90° döner ve sekizinci haftada anteroposterior aksda saat yönünde dönerek kalıcı pozisyonunu almış olur (18). Onikinci haftada ise mide C2 vertebra seviyesinden T11 seviyesine doğru iner. Ön bağırsak başlangıçta silyalı kolumnar epitel ile döşelidir ancak 16. haftadan itibaren çok katlı skuamöz epitele dönüşüm başlar ve bu dönüşüm doğumla beraber tamamlanır (19).

Gastrointestinal trakt karın arka duvarına mezenter ile asılıdır. Midenin embriyolojik dönemde çölyak trunkustan beslenen ön ve arka olmak üzere iki adet mezogastriumu vardır. Orta bağırsak ve midenin rotasyonunu takiben bu mezogastriumlar deforme olur ve diğer mezenterler ile birleşir (20).

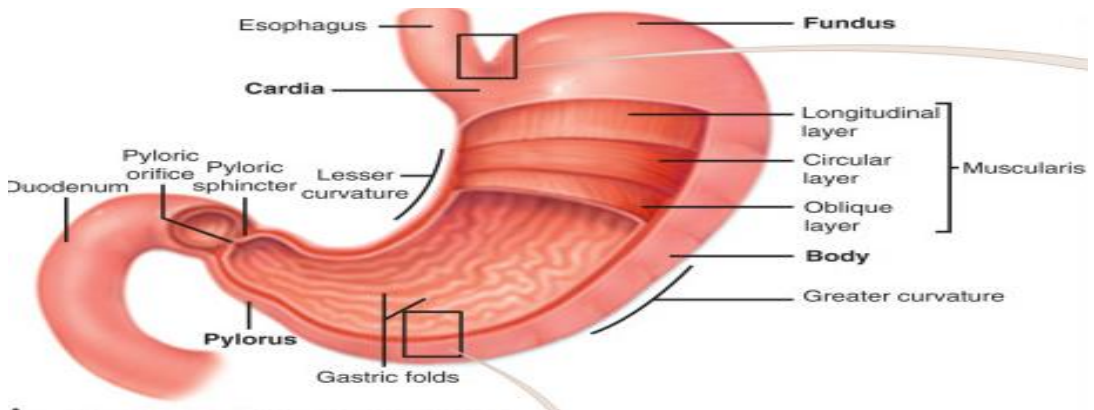
2.1.2. Mide Anatomisi

Mide sol hipokondriyal bölgede yerleşimli müsküler bir organdır (21) Mide ön tarafta sol hemidiyafram, karaciğer sol lobu ve batın ön duvarında pariyetal periton ile komşuluk yapar. Arka duvarında ise pankreas, sol böbrek ve adrenal bez komşu olduğu önemli yapılardır. Midenin lateralinde, posterioruna doğru uzanan dalak ve inferiorunda transvers kolon bulunur. Mide, gastrofrenik ligaman ile diyaframa, hepatogastrik ligaman veya küçük omentum ile karaciğere, gastrosplenik ligaman ile dalağa, gastrokolik veya büyük omentum ile transvers kolona bağlıdır (Şekil 1). Midenin anatomik bölümleri abdominal özofagustan başlayarak sırasıyla gastroözofageyal bileşke, kardiya, fundus, korpus, antrum ve pilor'dan oluşur. J harfi şeklindeki midenin korpusunun sağda oluşturduğu kavis küçük kurvatur, solda oluşturduğu kavis ise büyük kurvatur olarak adlandırılır (Şekil 2).

Midenin arteriyel kan alımı çölyak trunkusdan sağlanır. Sol gastrik arter küçük kurvatur boyunca uzanarak ortak hepatik arter ile birleşir. Büyük kurvatur sağ ve sol gastroepiploik arterlerin yaptığı anastomozlar ile beslenir. Mide küçük kurvaturu, sol ve sağ gastrik ven, büyük kurvatur ise süperior mesenterik ven vasıtasıyla portal vene drene olur. Fundusun yarısı pankreatikolienal grup lenf nodlarına, diğer yarısı ve kardiası ise süperior gastrik grup lenf nodlarına drene olur. Korpus, inferior gastrik subpylorik grup nodlarına, pilor ise suprapylorik grup lenf nodlarına drene olur. Tüm lenf nodu grupları çölyak nodları vasıtasıyla sisterna şiliye, oradan da torasik duktusa drene olurlar (22). Midenin parasempatik lifleri ön tarafında sol dalı, arka tarafında sağ dalı ile vagus siniri tarafından sağlanırken, sempatik lifleri T5-10 spinal segmentleri ile sağlanır (23).



Şekil 1. Midenin yerleşimi, komşulukları ve ligamanları (24).

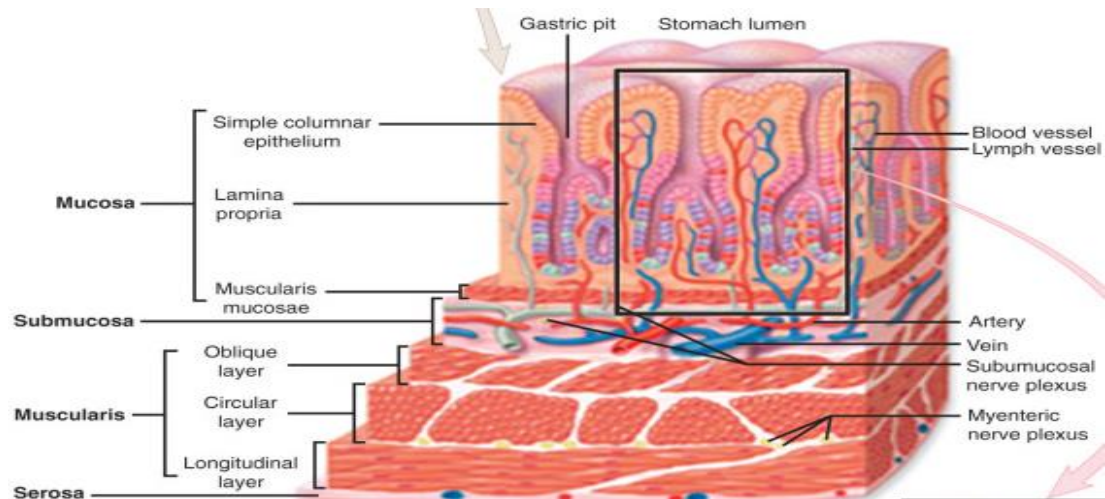


Şekil 2. Midenin anatomik bölümleri ve kas katmanları (24).

2.1.3 Mide Histolojisi

Mide duvarı mukoza, submukoza, müsküler tabaka ve seroza olmak üzere 4 farklı katmandan oluşmaktadır (18, 25). Bu katmanlar (şekil 3):

- Mukoza (*mucous membrane*): Mide duvarının en derindeki tabakası epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere 3 katman içerir. Epitelyal tabaka, lamina propriaya doğru invajinasyon yaparak gastrik çukurları (*foveola gastricae*) ve bezleri oluşturur. Bu bezler hidrksiklorik asit ve intrinsik faktör salgılayan pariyetal hücreleri, pepsin salgılayan zimojen hücrelerini, mukus salgılayan mukus hücrelerini ve hormonları içerir. Mukozada *rugae* adı verilen, midenin yüzey alanını genişleten düzensiz katlantılar bulunur.
- Submukoza: Bol miktarda lenfosit, eozinofil, mast hresi içeren; damardan zengin geşek bağ dokusudur. Büyük kan ve lenf damarlarıyla birlikte sinir pleksusu (*Meissner*) bulunur.
- Müsküler tabaka (*muscularis propria/externa*): En derinde oblik, orta katmanda sirküler ve en dışta longitudinal düz kas tabakası içeren, midenin muskuler yapısını oluşturan esas tabakasıdır. En dıştaki longitudinal düz kas tabakası ile sirküler kas tabakası arasında her iki tabakanın innervasyonunu sağlayan ve mide içeriğinin duodenuma doğru hareketini sağlayan *Auerbach* (myenterik) pleksusu mevcuttur.
- Seroza (visseral periton): Mideyi en dıştan saran ince geşek bağ dokusu örtüsünü içerir.



şekil 3. Mide duvarının katmanları (24).

2.1.4. Mide Fizyolojisi

Mide, ağızdan alınan besinlerin asidik ortamda sindirilmesi için gerekli ortamı sağlamak ve bunları belli hız ve hacimde pilor ile duodenuma iletmek, katı yiyecekleri

enzimatik reaksiyonlarla duodenum ve diğer intestinal mukozalar tarafından rahatça emilebilecek kimüs kıvamına getirmek gibi fonksiyonlara sahiptir (26).

Pariyetal hücreler tarafından sekrete edilen hidroklorik asit midenin açlık pH seviyesinin 1 ile 3.5 arasında tutulmasını sağlar. Bu pH seviyesi zararlı mikrobiyal ajanlar için koruma sağlamaktadır. Ayrıca midede gastrik asit üretimini tetikleyen gastrin ve pepsinojeni salgılayan hücreler bulunur (27). Gastrin, esas olarak antrumdaki G hücrelerinden üretilen peptid yapıdaki bir hormondur. Pariyetal hücrelerdeki ve enterokromafin hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak hidroklorik asit salınımını uyarır ve pH 3 civarında salınımı inhibisyona uğrar. Gastrin salınımı peptidler, aminoasitler tarafından uyarılır ve gastrik motilitenin artması ile sonuçlanır. Hipergastrinemi gibi gastrin üretiminin kontrolsüz arttığı durumlar gastrik ülser oluşumuna neden olur (28). Pepsin, zimojen hücrelerinden salınmadan önce pepsinojen halinde prekürsör olarak bulunur. Pepsinler düşük pH'da proteinleri peptidlere parçalarlar, yüksek pH'da ise inaktive olurlar. Mukus ise mukus hücrelerinden salgılanır ve mide mukozasını sıvayarak gastrik enzimlerden ve zararlı ajanlardan midenin korunmasında yardımcı olur (26).

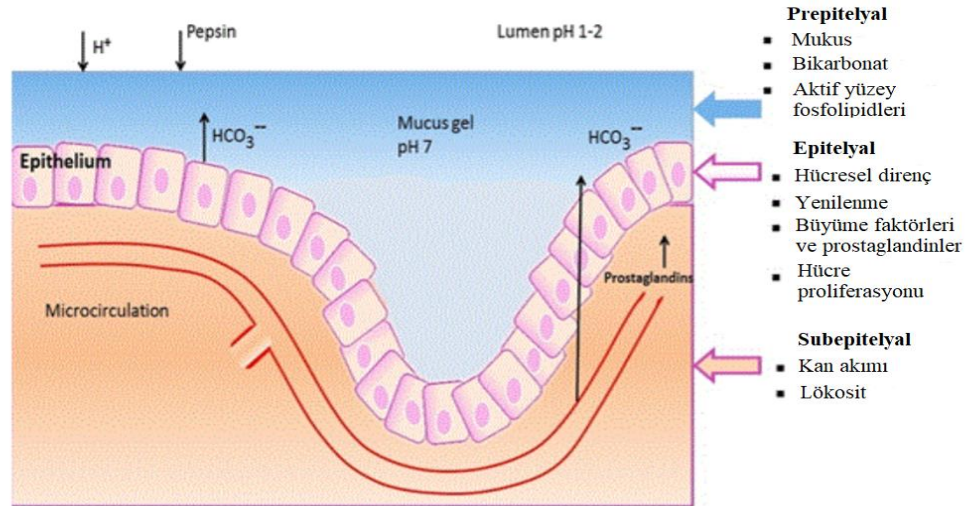
Histamin vücutta alerjik, inflamatuvar reaksiyonlar, gastrin salınımı gibi birçok hücrel cevaba aracılık eden bir kimyasal habercidir. Vücutta bazofiller, mast hücreleri, deri, akciğerler, beyin ve epidermiste depolandığı üzere midede de enterokromafin benzeri hücrelerde depolanır. Histamin, hücre yüzeyinde bulunan H1 ve H2 adı verilen iki reseptörüne bağlanarak etkisini gösterir ve bu etkiler peptik ülser tedavisinde kullanılan H2 reseptör antagonistleri (H2RA) simetidin ve ranitidin tarafından inhibe edilir. Bu ilaçlar pariyetal hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak etki eder ve bu hücrelerden hidroklorik asit salınımını inhibe ederler (28).

2.1.5. Mide Mukozasının Koruyucu Faktörleri

Mide yüzeyi pH değeri 2-3 civarında asidik olmasına rağmen bikarbonattan zengin, pH değeri nötre yakın mukus tabakası tarafından fiziksel ve kimyasal olarak korunur. Mukus, mukus hücreleri tarafından salgılanır ve salınımı vagal uyarı ile birlikte artar. Mide mukozasının hasarlanmasında başlıca etkenler ROS, mide asidi ve *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) 'dir. Koruma mekanizmalarının ortadan kalkması ve epitelin hasarlanması sonucunda mukozaya sızan asit, kan akışını arttıran ve H⁺ (hidrojen)'i uzaklaştıran nitrik oksit (NO) ve prostaglandin (PG) salınımını uyarır. Hasarlanan epitel, farklılaşmamış mukoza hücrelerinin taşınmasıyla onarılır. Mide epitelindeki hücre döngüsü oldukça hızlıdır ve hücreler birkaç günde bir döngüye uğrar (29, 30).

PG'ler, histamin ve gastrin, başta GİS olmak üzere vücut fonksiyonu için gerekli birçok fonksiyonu olan fizyolojik bileşenlerdir. PG'ler güçlü vazodilatörlerdir. Doymamış

yağ asidi ve araşidonik asitten üretilirler. Çok sayıda PG olmasına rağmen fizyolojik olarak önemli olanlar prostaglandin E2 (PGE2) ve prostaglandin F2 (PGF2)'dir. Fosfolipaz A, membran fosfolipidlerini katalize ederek araşidonik asit oluşturmak için fosfolipidler üzerinde etki ederken, siklooksijenaz (COX), araşidonik asit üzerine etki ederek PG'leri oluşturur. Doku hasarında trombosit agregasyonunu artırır. PG E ve I, özellikle mide ve duodenumda, GİS'de yaygın olarak üretilir. Yapılan çok sayıda çalışma PGE2'nin gastrik asit ve pepsin salınımını inhibe ederken, mukus ve bikarbonat salınımını stimüle ettiğini, mukozanın kanlanmasını ve epitelyal hücre döngüsünü hızlandırdığını onaylamıştır (28). Epidermal büyüme faktörü (EGF) ise gastrik asit sekresyonunu inhibe eder, epitelyal hücre proliferasyonunu, hücre onarımı ve korunmasını uyarır. Zararlı ajanlardan mide mukozasının korunması ve bütünlüğünün devamında önemli bir rol oynar. PGE2 ve EGF'nin mide mukozasında koruyucu etkileri olduğu kanıtlanmıştır (29, 30)(Şekil 4).



Şekil 4. Mide mukozasının koruyucu ve onarıcı faktörleri (31).

2.1.6. Gastrik Ülser ve Stres Ülseri

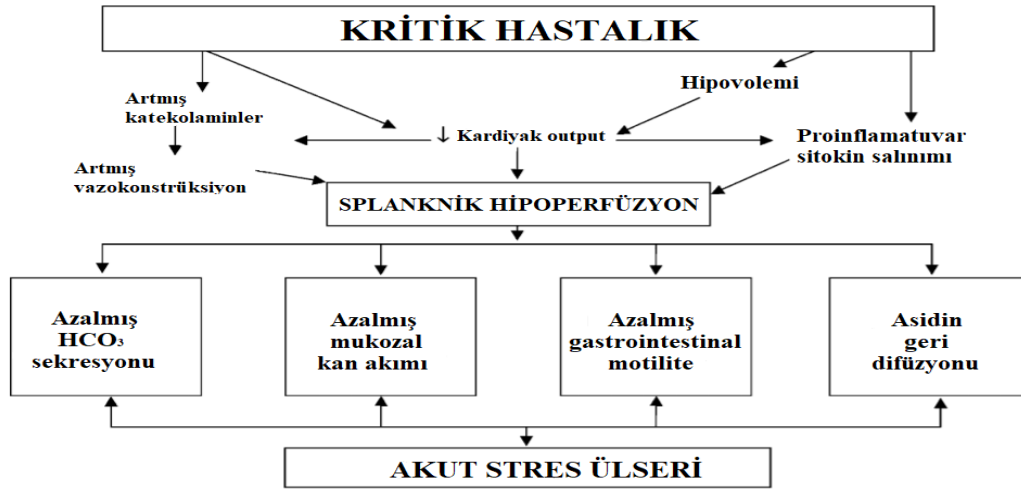
2.1.6.1. Gastrik Ülser

Gastrik ülser üst gastrointestinal sistemin en sık görülen benign hastalığı olup batı popülasyonunda prevalansı %2.4'tür (32). Gastrik ülser, mukozanın koruyucu faktörleri ile fiziksel, kimyasal ve psikolojik etkenlerin arasındaki dengenin bozulması sonucu gelişir (Tablo 1). Psikolojik stres, sigara, alkol ve kafein tüketimi, NSAİİ ve *H.pylori* enfeksiyonu bu dengenin bozulmasına katkıda bulunur (33). *H.pylori* düşük ve orta gelirli ülkelerde hala gastrik ülserin en sık sebebiyken yüksek gelirli gelişmiş ülkelerde NSAİİ ve aspirin kullanımı gastrik ülser oluşumun en sık görülen sebeplerindendir. NSAİİ ve aspirin özellikle COX-1'i inhibe ederek mukozal bütünlüğün sürdürülmesine katkıda bulunan PG'lerin miktarını

azaltarak mukozal hasara ve devamında ülserasyona yol açarlar. Bu ilaçlara bağlı ülser gelişimi doza, kullanım süresine, yaşa ve komorbid hastalıklara bağlıdır (34).

2.1.6.2. Stres Ülseri

Genellikle altta yatan ciddi hastalığa da bağlı olarak yüksek morbidite ve mortalite ile seyreder. Gastrik, duodenal veya özofageyal mukozal bariyerin altta yatan hastalığa bağlı olarak bütünlüğünün bozulması sonucunda oluşur (Şekil 5). Yanıklara bağlı oluşan stres ülserlerine *Curling*, travmatik beyin hasarı sonucu gelişen stres ülserlerine *Cushing* ülser adı verilir. Stres ülserleri en sık korpus ve fundusda görülmekle birlikte antrum ve duodenumda da görülebilir. Akut gastrik mukozal hasar, inflamatuvar infiltrasyon, endotelial disfonksiyon ve ROS ile oluşan hücre membran hasarı ile oluşur. Gastrik asit sekresyonunun azaltılması dahil birçok tedavi stratejileri geliştirilmiştir (35, 36).



Şekil 5. Stres ülserinin patofizyolojisi (37).

Tablo 1. Peptik ülser hastalığının gelişimi veya ilerlemesi ile ilişkili faktörler (38).

Faktör	Neden Olan Ajan
Enfeksiyon	<i>H.pylori</i> <i>Sitomegalovirüs</i> <i>Herpes simpleks virüs</i> <i>Helicobacter heilmannii</i>
İlaçlar	NSAİİ Asetilsalisilik asit (Aspirin) Kortikosteroidler Keyif verici maddeler

Hastalıklar	Gastrik adenokarsinom Lokal ilaç irritasyonu Sistemik mastositoz Multipl endokrin neoplazi tip 1 Obezite Diyabet
Salgılanmanın Arttığı Durumlar	Zollinger-Ellison sendromu Hiperparatiroidizm Kistik fibroz
Cerrahi Sonrası	Anastomoz hattında marjinal ülser
Otoimmün Hastalık	Crohn hastalığı
Stres	Psikolojik faktörler Travma Sepsis Çoklu organ yetmezliği
Yaşam Tarzı	Alkol ve Sigara kullanımı
Diğer Nedenler	Radyoterapi sonrası Hepatik arter kemoterapisi

2.1.6.2.1. Stres Ülseri Profilaksisi

Kritik hastalığı olan hastalarda, özellikle yoğun bakım ünitesinde tedavisine devam edilen hastalarda, gastrik mukozanın koruyucu faktörleri ortadan kalkar ve strese bağlı oluşacak mukozal hasar tek küçük bir erozyondan, çok sayıda gastrik ülser ve buna bağlı gelişen masif kanamalara kadar farklı boyutlarda görülebilir. Altta yatan patoloji hemodinamik bozulma ya da bir inflamatuvar sürece ait olabilir. Bu patoloji direkt olarak iskemik hasara neden olmasa da COX ve lipooksijenaz yollarının inhibisyonu sonucunda başta PGE2 olmak üzere PG seviyeleri düşürür ve bu süreç gastrik mukoza savunmasının azalmasıyla sonuçlanır. Yoğun bakım ünitesinde kritik hastalığı nedeniyle tedavisi devam eden çoğu hasta yüksek mortalite sebebiyle stres ülser profilaksisi (SÜP) için proton pompa inhibitörleri (PPI) ve H2RA'ları içeren asit süpresyon tedavileri almaktadırlar. SÜP, hastanede yatan hastalarda en sık kullanılan medikal tedavi olmakla birlikte, yoğun bakım ünitesinde en sık reçete edilen endikasyon dışı ilaç pantoprazol'dur. En son yayımlanan *Surviving Sepsis Campaign 2016* rehberinde SÜP'ün sadece yüksek riskli hastalarda kullanımı önerilmektedir çünkü gastrik asit zararlı patojenler için doğal bir bariyer olmakla birlikte SÜP ile elde edilen asit süpresyonu bu doğal bariyeri ortadan kaldırarak zararlı patojenlerin istilasına sebep olur (39-41).

2.1.6.2.1.1. Omeprazol

Omeprazol (OMP) midenin pariyetal hücrelerindeki H^+/K^+ATPaz (hidrojen /potasyum ATPaz)'a geri dönüşümsüz bağlanarak gastrik asit sekresyonunu azaltır. OMP ve diğer PPI'ler peptik ülser, gastroözefageal reflü hastalığı, dispepsi, Zollinger-Ellison sendromu, gastrinomalar ve laringofaringeal reflü gibi gastrointestinal hastalıklarda ilk tercih ilaçlardır. OMP'nin gastrik ülser progresyonuna neden olan OH^- (hidroksil) radikaline karşı anti-oksidan aktivitesi olduğu ayrıca İNDO ile indüklenen ülser oluşumunda H_2O_2 (hidrojen peroksit) ile ilişkili inaktivasyon ve metalloproteinazların ekspresyonunun down-regülasyonunda koruyucu etki sağladığı gösterilmiştir (42).

PPI'ler genellikle baş ağrısı, diyare, konstipasyon gibi kolayca yönetilebilen minör yan etkilere sahiptir. Ayrıca gastrik asit sekresyonunu baskılaması sebebiyle kritik, yüksek riskli hastalarda mikrobiyal patojenlerin üst GİS'de kolonizasyonu sonucunda *salmonella*, *campylobacter*, *clostridium difficile* enfeksiyonları, pnömoni, spontan bakteriyel peritonit gibi bazı ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. PPI kullanımı, reflüye bağlı kronik özofageyal inflamasyonu, barret özofagusu ya da kanser gelişiminden korur.

Uzun süreli gastrik asit inhibisyonu vitaminlerin, minerallerin ve ilaçların emilimini etkileyebilir. Önceki çalışmalarda PPI kullanan hastalarda vitamin B12 eksikliği ve demir eksikliği anemisinin görülme sıklığında artış bildirilmiştir. PPI'ler kalsiyum tuzlarının emilimini etkileyerek osteoporoz ve kemik kırıklarına neden olabilir (43).

2.2. Serbest Radikaller, Anti-oksidan Savunma Sistemleri ve Ülser İlişkisi

2.2.1. Serbest Radikaller

Gastrik mukozada, gastrik asidin ve pepsinin aktivitesini nötralize ederek mukozayı koruyan yüzeyel mukoza hücreleri, PG'ler, bikarbonat ve mukus gibi koruyucu faktörler vardır. Fizyolojik olarak zararlı faktörler ve koruyucu faktörler arasında bir denge bulunur. Koruyucu faktörler azaldığında ya da ortadan kalktığında gastrik ülseri oluşturan süreç başlar. Bu dengeyi bozan faktörler arasında ROS'lar da bulunur. ROS'lar yapısında hücrel proteinler, lipidler, karbonhidratlar ve nükleik asitler ile reaktif olabilen eşlenmemiş kararsız elektronlar içeren, oksijen merkezli küçük moleküllerdir. GİS, maruz kaldığı ekzojen ve endojen etkenler (alkol, NSAİİ, iskemi-reperfüzyon hasarı, kronik enfeksiyonlar, inflamatuvar bozukluklar, radyasyon ve sigara) sonucunda ROS'lar üretir ve bu oluşan radikallerin, mukozanın koruyucu bariyerine rağmen verdikleri hasarlar ile oluşan deoksiribo nükleik asit (DNA) hasarı sonucunda ortaya hastalık ya da kanser hücreleri ortaya çıkabilir. Hücre içi kaynaklar arasında mitokondriyal elektron taşınması en çok ROS'un üretildiği olaydır (44).

Oksidatif hasar sonucu gastrik mukozal yaralanma, erozyon, ülser ve kanama gibi patolojiler oluşabilir. Hücresel düzeyde ise ROS'lar ile hücre membran fosfolipidlerinin yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ile hücre membranına doğrudan zarar verebilen ve lizozom, mitokondri gibi hücre içi organellerinin salınmasına neden olabilen O_2^- (süperoksit) radikalleri ve H_2O_2 miktarında artış gerçekleşir (Şekil 6). Anti-oksidanlar, ROS'ların potansiyel temizleyicileri olarak bilinirler ve hücre membranlarını ROS'lardan korurlar. Anti-oksidan sistemler, enzimlerden, anti-oksidanlardan ve besinlerden (vitaminler, karotenoidler) oluşur (45). GİS'de ROS'ların verdiği hasar genellikle yüzeysel mukoza ile sınırlıdır ve normal şartlarda bu hasar anti-oksidanlar tarafından radikaller ortadan kaldırılarak kısa sürede sonlandırılır. Yapılan çalışmalarda ülser oluşumu sırasında mide mukozasının koruyucu faktörleri ortadan kalkıp hasar gördüğünde malondialdehit (MDA) ve miyeloperoksidaz (MPO) miktarlarının arttığı, glutatyon ve enzimleri, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (46). Ksantin oksidaz (XO) ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz sistemlerinin GİS'de ROS üreten esas iki enzimatik sistem olduğu düşünülür. ROS'ların üretildiği diğer kimyasal reaksiyonları katalizleyen enzimler peroksidazlar, NADPH oksidaz, NADPH oksidaz izoformları (NOX), ksantin oksidaz, lipoksijenazlar, glukoz oksidaz, MPO, nitrik oksit sentaz (NOS) ve COX'dur (Şekil 6). Gastrik mukoza çok sayıda fagositik hücre bulundurması sebebiyle büyük miktarlarda O_2^- üretebilir ve yüksek hipoksantin konsantrasyonlarına sahiptir. Ayrıca GİS'de NOS tarafından üretilen NO da potent bir serbest radikaldir. Fizyolojik durumda NO gastrik mukozanın bütünlüğünün devamının sağlanmasına, gastrik mukozal kan akımının kontrolüne katkıda bulunurken fazla miktarda üretmesi peptik ülsera neden olabilir. Çünkü aynı zamanda NO, DNA, ribo nükleik asit (RNA), proteinler ve lipidler gibi önemli moleküllerin nitrasyonu ve nitrozasyonuna yol açarak onları hasara uğratabilir ya da işlevlerini değiştirebilir. Bu etkileşimler sonucunda oluşan ROS'ların hücre içi birikimi sebebiyle hedef moleküller geri dönüşümsüz şekilde etkisiz hale gelebilir ya da anti-oksidanların hücre içi düzeyleri etkilenebilir (47, 48).

2.2.2. Anti-oksidan Savunma Sistemleri

Anti-oksidanlar serbest radikalleri uzaklaştırırlar ve kendi kendilerine oksitlenerek oksidasyonu engellerler. Diyet ile temin edilebilirler bu nedenle miktarları malnütrisyon ve malabsorbsiyondan etkilenirler. Anti-oksidan savunmaya katılan en önemli enzimler SOD, CAT, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GSH-Rd) ve hemeoksijenaz (HO) olmakla birlikte glutatyon, tioredoksin, melatonin, peroksiredoksin önemli endojen anti-oksidan moleküllerdir (Şekil 7). Diyetle alınabilen ekzojen antioksidanlar ise C ve E

vitaminleri, A vitamini ve diğer karotenoidler, mineraller ve polifenollerini içermektedir. Solunan oksijenin yaklaşık olarak % 5'inin, O_2^- , OH^- ve H_2O_2 gibi birkaç zararlı ROS'a dönüştürüldüğü tahmin edilmektedir (49). Anti-oksidanlar, doğrudan bir ROS nötralizasyonu veya protein fosforilasyonuna sekonder hücre proliferasyonunu inhibe ederek oksidatif stres kaynaklı karsinogenezi azaltabilir. Anti-oksidan savunma sistemini oluşturan maddeler enzimatik olmasına ya da olmamasına, endojen ya da ekzojen olmasına göre gruplandırılır.

Enzim/Reaksiyon ismi	Katalizlenen Reaksiyon
NADPH oksidaz	$NADPH + 2O_2 \rightarrow 2O_2^{\cdot-} + NADP^+ + H^+$ Hypoxanthine + $2O_2$ + NAD(P)H $\rightarrow$ Xanthine + $2O_2^{\cdot-}$ + NAD(P) ⁺ + H^+
Ksantin oksidaz	$Xanthine + 2O_2 + NAD(P)H \rightarrow Uric\ acid + 2O_2^{\cdot-} + NAD(P)^+ + H^+$
Lipooksijenaz	
Myeloperoksidaz	$H_2O_2 + Cl^- + H^+ \rightarrow HOCl + H_2O$ $HOCl \xrightarrow{H_2O_2} {}^1O_2 + H^+ + Cl^-$
Nitrik oksit sentaz	
Siklooksijenaz	$Arachidonic\ acid + 2O_2 \rightarrow PGG_2 \rightarrow PGH_2$
Haber Weiss reaksiyonu	$Fe^{3+} + O_2^{\cdot-} \rightarrow Fe^{2+} + O_2$ $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + HO^{\cdot}$ $O_2^{\cdot-} + H_2O_2 \rightarrow HO^{\cdot} + HO^{\cdot} + O_2$
Süperoksit dismutaz	$Enz_{ox} + O_2^{\cdot-} + H^+ \rightarrow Enz_{red}(H^+) + O_2$ $Enz_{red}(H^+) + O_2^{\cdot-} \rightarrow Enz_{ox} + H_2O_2$
Glutasyon peroksidaz	$2GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2H_2O$ $2GSH + ROOH \rightarrow GSSG + ROH + H_2O$
Glutasyon redüktaz	$GSSG + NADPH + H^+ \rightarrow 2GSH + NADP^+$
Katalaz	$2H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$

Şekil 6. Başlıca endojen oksidatif ve anti-oksidatif enzimatik reaksiyonlar (47).

2.2.2.1. Endojen Enzimatik Anti-oksidanlar

En önemli enzimatik anti-oksidanlar SOD, GSH-Px, GSH-Rd, CAT'dır. ROS'lara karşı SOD ve CAT önemli anti-oksidan savunma oluşturur. Mitokondriyal solunum sırasında üretilen O_2^- , SOD tarafından daha kararlı olan H_2O_2 'ye dönüştürülür. Bu daha sonra mitokondriyumda GSH-Px tarafından veya diğer hücresel bölmelerdeki peroksidazlar ve CAT

tarafından H_2O 'ya dönüştürülebilir. Gastrointestinal mukozada oluşabilecek hasarlar SOD ile önlenabilir. SOD normalde GİS'in mukozasında eksprese edilir ve aktif ülser kenarlarında miktarının azaldığı tespit edilebilir. Bağırsaktaki azalmış SOD aktivitesi gastrik ülser oluşumuyla ve artmış SOD aktivitesi ülser iyileşmesiyle ilişkilendirilmiştir. Mide adenokarsinomunda ve skuamöz hücreli özofagus karsinomunda dokular normal mukozaya göre Mn (manganez)-SOD ekspresyonunda artış gösterir.

GSH-Px, H_2O_2 'nin suya dönüşümüne aracılık eder ve bu reaksiyonda indirgenmiş glutatyon (GSH) oksitlenmiş glutatyon disülfide (GSSG) oksitlenerek elde edilir. GSH-Px H_2O_2 konsantrasyonu yükseldiğinde önemli görev üstlenir ve peroksit ayrışmasının zararlı etkilerinden hücreleri korumada önemli bir rol oynar. GSH-Px'in diğer bir işlevi, lipid hidroperoksitleri (LOOH) karşılık gelen alkollerine indirgemektir. İnsanda GSH-Px'in sekiz farklı izoformu bulunur. GSH-Px2 esas olarak gastrointestinal kanalın mukozasında eksprese olur. GSH-Px2, gastrointestinal mukozadaki GSH-Px etkinliğinin en az %50'sini oluşturur. GSH-Px'in izozimleri sitoplazmik, mitokondriyal ve ekstrasellüler kompartmanlarda bulunur.

CAT, esas olarak peroksizomlarda bulunur. CAT dört porfirin hem grubuna sahip olmakla birlikte H_2O_2 ile reaksiyona girerek suya ve oksijene dönüştüren bir enzimdir. İnsanlarda tüm organlarda CAT bulunur ancak en çok bulunduğu organlar karaciğer, böbrek ve eritrositlerdir. Azalmış CAT aktivitesi kolorektal kanserde, mide adenokarsinomunda ve *H.pylori* gastritinde görülür.

GSH-Rd ise H_2O_2 'nin eliminasyonu sırasında GSH-Px tarafından kullanılan bir hidrojen donörü olan GSH'ı yeniden oluşturur ve oksidatif strese yanıt olarak düzenlendiği gösterilmiştir. GSH-Rd kırmızı kan hücrelerini, hemoglobini ve hücre zarlarını GSH oluşturarak oksidatif stresten korur.

HO, Heme'nin oksidatif bozunmasını katalize ederek karbon monoksit (CO), serbest demirin (Fe^{++}) ve daha sonra biliverdin redüktaz tarafından bilirubine dönüştürülen biliverdinin oluşumuna neden olurlar. HO-1 ve HO-2 olmak üzere iki farklı HO izoformu vardır. HO-1'in direkt olarak enzimatik anti-oksidan fonksiyonu olmasa da HO-1 ve ürünü CO'nun oksidatif strese karşı sitoprotektif olduğu düşünülmektedir. HO-1 ayrıca GİS'deki tümör hücrelerinde de sitoprotektif işleve sahiptir. HO reaksiyonu tarafından üretilen bu üç ürünün önemli yararları vazodilatatör, anti-oksidan ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip olmalarıdır (50).

MPO, patojenlere karşı ROS'ların hızlı salımı sırasında hidroklorik asit üreten, nötrofilik granüositlerde en bol bulunan lizozomal bir proteindir (47).

2.2.2.2. Non-enzimatik Anti-oksidanlar

A, C ve E vitaminleri, GSH, α -lipoik asit, karotenoidler, Cu (bakır), Zn (çinko) ve selenyum (Se) gibi eser elementler, koenzim Q10 ve folik asit, ürik asit, albümin, B1, B2, B6 ve B12 vitaminleri gibi kofaktörler enzimatik olmayan antioksidanlar olarak kabul edilir.

2.2.2.2.1. Endojen Non-enzimatik Anti-oksidanlar

Bir tripeptid olan GSH, GSH-Px için bir ko-substrat olmanın yanı sıra doğrudan bir serbest radikal temizleyici olarak işlev görür. GSH, tüm organların hücrelerinde en bol bulunan tiyol bileşiğidir ve beyindeki oksidatif strese karşı önemli bir koruyucu rol oynar. Genellikle indirgenmiş hali olan GSH olarak bulunur. GSH-Rd, GSH-Px ve glutatyon S-transferaz (GST) ile beraber GSH sistemini oluşturur. GSH sistemi barsak mukozasında koruyucu bir anti-oksidan bariyeri oluşturur. GSH konsantrasyonları glandüler gastrik dokuda yüksek seviyede bulunur ve gastrik asidin zararlı etkilerine karşı ek bir bariyer sağlar. *H.pylori* gastritinde ise ROS'ların üretimi artarak mukoza hücreleri ve lokal GSH'ın ROS'un vereceği hasara karşı üreteceği yanıtı bozar.

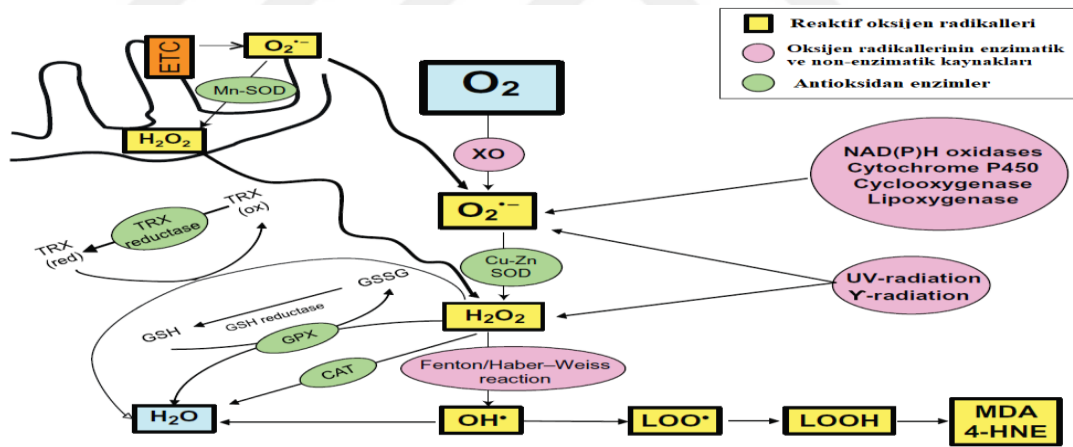
Tiyoredoksin sistemi, tiyoredoksin (TRX) ve tiyoredoksin redüktaz'dan (TrxR) oluşur. TRX disülfür içeren bir oksidoredüktaz olup redokssensitif transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini düzenler. TRX sitoplazmada, hücre membranında ve ekstrasellüler aralıkta bulunur. TRX-1 DNA hasarını ve nötrofil agregasyonunu azaltarak süpüratif gastritlerde önemli bir koruyucu rol oynar. Tiyoredoksin bağlayıcı protein-2 (TBP-2) TRX için negatif bir düzenleyici olmakla beraber hücrel redoks düzenlemesi, büyüme, apoptoz ve yaşlanma gibi hücrel bir çok düzenleyici role sahiptir.

Melatonin primer olarak memeli epifiz bezinde serotonininden sentezlenen bir hormondur ve retina, lenfositler, GİS ve kemik iliğinde de bulunur. Kan-beyin bariyerini kolayca geçebilir. Melatonin geri dönüşümsüz olarak oksitlenmiştir ve indirgenemez, bu nedenle ölümcül anti-oksidan olarak tanımlanır. Mitokondri, hücrelerde en çok ROS'un üretildiği yerdir. Melatonin mitokondriyal membranları geçebildiği için mitokondriyi oksidatif hasardan korumada önemli bir role sahiptir.

Koenzim Q10, mitokondriyal elektron taşıma zincirinin kompleks II'sinde bir elektron taşıyıcısı olarak hareket eden, endojen olarak sentezlenmiş bir bileşiktir ve yağda çözünen bir anti-oksidandır. Yüksek konsantrasyonlarda O_2^- 'yi temizler.

2.2.2.2. Ekzojen Non-enzimatik Anti-oksidanlar

Vitamin C (askorbik asit) plazma ve hücrelerdeki en önemli anti-oksidadır. C vitamini ile ROS, reaktif nitrojen türleri (RNS), sülfür radikalleri, O₃ (ozon), nitrozasyon bileşikleri ve hipokloröz asit indirgenir. Askorbik asit, NOS kofaktörü tetrahidrobiopterin'i (BH₄) stabilize ederek endotel hücrelerinde NO üretimini artırır (51). C vitamini Fenton reaksiyonu ile serbest radikaller üretebilen Fe ve Cu gibi ağır metal iyonlarını indirgeyerek pro-oksidadan aktivite gösterebilir ancak esas olarak bir anti-oksidadır. E vitamini yağda çözünen ve hücre membranlarını lipid peroksidasyonundan koruyan önemli bir anti-oksidadır ve bu etkisini lipid peroksil radikallerini temizleyerek yapar ancak bu reaksiyon esnasında kendisi bir reaktif radikale dönüşür. En aktif formu α-tokoferol'dur. Fe ve Cu'yu indirgeyerek pro-oksidadan gibi davranabilir. Vitamin A, alfa ve beta karoten, likopen ve kriptoksantin gıdalardaki ve vücuttaki ana karotenoidlerdir. Biyolojik karotenoidlerin anti-oksidadan özellikleri retinol bağlayıcı proteinlere ve diğer in vivo endojen anti-oksidadanlara bağlıdır. Zn, Cu, Mn, Fe, and Se anti-oksidadan enzimlerin ana bileşenleridir. Zn, Mn ve Cu SOD'un kofaktörleridir. Fe ise CAT'ın bir komponentidir. Se, selenoprotein şekliyle ROS'ların sitotoksik etkilerini azaltan önemli bir anti-oksidadır (47, 52-54).



Şekil 7. Oksidatif stresin ana kaynakları ve hücrelerde önemli anti-oksidadan savunma sistemleri (54).

2.3. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi karmaşık bir süreçtir ve çeşitli hücreleri, büyüme faktörlerini, sitokinleri, hücre dışı matris yapılarını içerir (Tablo 2). Yara iyileşmesinde rol alan en önemli hücreler epidermal kök hücreler, fibroblastların dermal prekürsörü, adipoz doku türevi kök hücreler, kemik iliği hücreleridir. Bu hücrelerin aktiviteleri EGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombositten türetilmiş büyüme faktörü (PDGF), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF), VEGF gibi çeşitli büyüme faktörleri tarafından düzenlenir. Kök hücrelerin fonksiyonunda ya

da büyüme faktörlerinin aktivitesinde oluşabilecek herhangi bir bozukluk yara iyileşmesinde kusura, gecikmeye ya da hipertrofik iyileşmeye yol açabilir (Tablo 3). Yara iyileşmesi, hemostaz, inflamasyon fazı, proliferasyon fazı ve yeniden şekillenme fazı olmak üzere 4 evreden oluşur (55-58).

2.3.1. Hemostaz

Vazokonstrüksiyon, primer hemostaz ve sekonder hemostaz olmak üzere 3 aşamadan oluşur. Doku yaralandığında ilk olarak vazokonstrüksiyon gerçekleşir. Sonrasında eş zamanlı olarak primer ve sekonder hemostaz süreci başlar. Bunun sonucunda kanama durur ve pıhtılaşma, agregasyon sonrasında hücre dışı matriksin birikmesine (TGF- β), kemotaksise (PDGF), epitelizasyona (FGF ve EGF) ve anjiyogeneze (VEGF) neden olan büyüme faktörlerinin salınımı ile sonuçlanır (55-58).

2.3.1.1. Vazokonstrüksiyon

Vasküler düz kasın refleksif kasılması, hasarlanan endotelden salınan endotelin gibi vazokonstrüktörler tarafından tetiklenir ve yaralanan hücrelerden salınan katekolaminler, epinefrin, norepinefrin ve PG'ler tarafından düzenlenir. Plateletlerden üretilen PDGF de damar duvarındaki düz kas hücrelerini uyarak vazokonstrüksiyona neden olur (55-58).

2.3.1.2. Trombosit Tıkacının Oluşumu (Primer Hemostaz)

Yaralanmamış endotel tabakası, trombosit aktivasyonunu, yapışmasını ve agregasyonunu önleyen NO, prostasiklin ve glikozaminoglikanlar üreterek anti-trombotik özellikler sergiler. Yaralanma sonrasında trombojenik subendotelyal matriks açığa çıkar. Trombositler, yüzeylerindeki G proteinine bağlı reseptörler aracılığıyla bu matrikse bağlanarak integrin aktivasyonuna ve trombositlerin diğer trombositlere ve çevreleyen ekstrasellüler matrikse artmış bağlanmasına neden olur. İntrasellüler granüller, trombosit aktivasyonu için gerekli olan adenosin difosfat (ADP), serotonin, kalsiyum ve histamin gibi 300'den fazla aktif maddeyi, primer ve sekonder hemostaz için gerekli olan von willebrand faktör (vWF) ve integrinleri salgılar. Glikoproteini Ib-IX-V ve glikoprotein VI submatrikste bulunan vWF ve kolajeni bağlayarak, trombosit agregasyonuna ve subendotelyal matrikse bağlanmaya neden olur. Aktive edilmiş trombositler ayrıca tromboksan A2 gibi agregasyonu arttıran bileşikler de salgılar. Bu olaylarının hepsinin sonucunda trombosit tıkaçı oluşur. Bu tıkaçı oluşturan trombositler PDGF, TGF- β , EGF ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi sonraki yara iyileşme fazları için önemli büyüme faktörü ve sitokinler salgırlar. (55-58).

2.3.1.3. Trombosit Tıkacının Koagülasyonu

Klasik pıhtılaşma yollarından her ikisi de subendotelyal matriksin açığa çıkmasıyla aktive olan ve faktör X aktivasyonuna yol açan intrinsek ve ekstrinsek yollardır. Faktör X'un her iki yoldan da aktive edilmesinin ardından pro-trombin, fibrinojeni fibrine dönüştüren trombine dönüşür. Faktör XIII, kümelenmiş trombosit tıkacına bağlanarak sekonder hemostaz tıkacı veya trombüs oluşturan fibrine çapraz kovalent bağlarla bağlanır. (55-58).

a) İntrensek yol (Temas ile aktivasyon): Yaralanma ile subendotelyal dokular açığa çıkar ve faktör XII (Hageman faktörü)'nin aktive olmasına neden olur. Protrombini trombine dönüştüren faktör X'un aktivasyonu ile sonuçlanan proteolitik olaylar zinciri başlar ve fibrinojen fibrine dönüşür ve bir fibrin tıkacı oluşur.

b) Ekstresek yol (Doku faktörü): Yaralanma ile oluşan endotel hasarı ile doku faktörünün kan bileşenleriyle karşılaşması ile faktör VII'nin aktivasyonu gerçekleşerek ekstrinsek yol başlatılır ve sonuç olarak trombin aktive olur.

c) Trombosit aktivasyonu: Trombin, tromboksan veya ADP ile aktivasyonu takiben alfa ve yoğun granüllerin içeriği salgılanır. Aktive olmuş trombositler, bir trombosit tıkacı oluşturmak ve kanamayı geçici olarak durdurmak için açığa çıkan kollajen bölgelerine yapışır ve kümelenir. Bu tıkaç, fibrin ve vWF yanı sıra trombositler içindeki aktin ve miyozin filamentleri ile güçlendirilir (55-58).

2.3.2. İnflamasyon

Kemotaksis, interlökin (İL) aktivasyonu ve TGF- β sinyali dahil olmak üzere çeşitli kimyasal sinyal mekanizmaları aracılığıyla gerçekleşir. Yaralanma bölgesinde ilk olarak ortaya çıkan hücreler nötrofillerdir ve debrisleri, bakterileri temizleyerek yara iyileşmesi için optimum koşulları sağlarlar. Nötrofiller, fagositoz ile yabancı parçacıkları doğrudan yok edebilirler, bakterileri ve aynı zamanda ölü dokuları yok edecek çeşitli toksik maddeleri (laktoferrin, proteazlar, nötrofil elastaz ve katepsin) ortama salabilirler ve ürettikleri ROS'lar bakterisidal özelliklere sahiptir. Nötrofiller görevlerini tamamladığında, ya apoptoza uğrarlar ya da makrofajlar tarafından fagositoza uğrarlar. Monositler yaralanmadan sonra 48-96 saat içinde yara bölgesine gelir ve doku makrofajlarına dönüşürler. Doku makrofajları, doku debridmanından sorumlu olmakla birlikte fibroblast proliferasyonunu, anjiyogenezi ve keratinosit migrasyonuna katkıda bulunan sitokinler ve büyüme faktörleri salgılar. Langerhans hücreleri, dermal dendritik hücreler ve T hücrelerini içeren adaptif bağışıklık sistemi de self ve yabancı antijenlerle savaşmak için aktive edilir. Makrofajlar, trombositlerden ve hasarlı hücrelerden salınan kimyasal haberciler tarafından yaraya çekilirler. Makrofajlar inflamatuvar

yanıtın düzenlenmesinde, anjiyogenезin uyarılmasında ve granülasyon dokusu oluşumunun arttırılmasında önemli olan TGF- β ve EGF gibi büyüme faktörlerini bünyesinde barındırır. Makrofajlar nötrofillerin apoptozunda rol oynayarak, uzamış inflamasyona ve kronik yaralara neden olabilecek hücreleri temizleyebilirler. Lenfositler yarada 72 saat sonra ortaya çıkar ve yara iyileşmesinde ekstrasellüler matriks iskelesi oluşturulmasının ve kollajenin yeniden şekillendirilmesinin düzenlenmesinde önemli oldukları düşünülmektedir. Deneyisel çalışmalar, T lenfositlerin inhibisyonunun, yara mukavemetinin azalmasına ve kollajen birikiminin bozulmasına neden olduğunu göstermiştir. Uzamış inflamasyon, geniş doku hasarına, gecikmiş proliferasyona ve kronik bir yara oluşumuna yol açabilir (55-58).

2.3.3. Proliferasyon

Proliferatif fazda yara bölgesinde çok sayıda hücre ve bağ dokusu birikir. Proteoglikanlar, hyaluronik asit, kollajen ve elastinden oluşan ekstrasellüler matriks (ECM), oluşan pıhtının yerini alacak bir granülasyon dokusu oluşturur. TGF- β ailesi (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3), interlökinler ve anjiyogenез faktörleri (VEGF) gibi çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin bu fazda rol alır. Proliferatif faz günler ya da haftalarca sürebilir. Eş zamanlı epitelizasyon, anjiyogenез, granülasyon dokusu oluşumu ve kollajen birikimi proliferasyon basamağını oluşturur (55-58).

2.3.3.1. Anjiyogenез

Trombositlerden TGF- β , PDGF ve FGF salınmasıyla hemostatik tıkaç oluşur ve anjiyogenез tetiklenir. Hipoksiye yanıt olarak VEGF, diğer sitokinlerle birlikte salınır ve endotel hücrelerini neovaskülarizasyon ve hasarlı kan damarlarının onarımı için uyarır. Anjiyogenез sırasında endotelial hücreler yeni damarlar oluşturmak için proliferer olur, migrasyona uğrar ve dallanırlar. Endotel hücreleri çoğalırken bazal lamina içindeki perisitler aktive olarak endotel hücrelerine yapısal bütünlük sağlar. Matriks metalloproteinaz (MMP), hipoksik dokudaki nötrofilleri istila ederek aktive olan bir enzim ailesidir. VEGF'ün serbest bırakılmasıyla ve ECM'in yeniden şekillenmesiyle anjiyogenезi teşvik ederler (55-58).

2.3.3.2. Fibroblast Migrasyonu

Yaralanmayı takiben fibroblastlar, hemostatik pıhtıdan salınan büyüme faktörleri (TGF- β , PDGF) tarafından proliferasyon için uyarılır ve daha sonra yaraya göç ederler. Üçüncü gün yara fibroblastlar açısından zengin hale gelir. Yara bölgesinde pıhtı ile yer değiştiren pembe, vasküler ve fibröz yapıda granülasyon dokusu oluşmaya başlar. Fibroblastlar ayrıca elastin üretiminden ve hücre dışı matriksin organizasyonundan sorumludur. Yeterli matriks oluştuğunda fibroblastlar miyofibroblast'a dönüşür ve psödopod

geliştirir. Bu dönüşüm, onları çevreleyen proteinler fibronektin ve kollajene bağlanmalarına ve yara kasılmasına yardımcı olur. Miyofibroblastlar ayrıca MMP aktivitesi ile anjiyogenezi destekler. Aşırı kolajen üretimi, hipertrofik bir yara izinin oluşmasına neden olabilir (55-58).

2.3.3.3. Epitelizasyon

Epitelizasyon yara kenarında bulunan keratinositler tarafından başlatılır. Hücrenin mitotik bölünmesi ile başlar ve EGF, FGF, TGF- β , sitokinler tarafından uyarılır. Epitel hücreleri, yaralanmadan hemen sonra, yaranın kenarlarından tam bir hücre tabakası yaranın üzerini kaplayıp aşağıdaki matrikse bağlanana kadar göç eder. Epitel-mezenkimal değişim (EMT) olarak adlandırılan bu embriyolojik süreç, epitel hücrelerinin, hareketlilik kazanmasına ve yara yüzeyi boyunca hareket etmesine izin verir (55-58).

2.3.3.4. Yara Retraksiyonu

Yaralar, yaralanmadan yaklaşık yedi gün sonra myofibroblastlar ile retrakte olmaya başlar. Aktin ve miyozin arasındaki etkileşimler, hücreleri birbirine yaklaştırır ve iyileşmesi gereken doku alanını azaltır. Bu iyileşme aşamasındaki bozukluklar deformiteye ve kontraktür oluşumuna neden olabilir (55-58).

2.3.4. Maturasyon ve Yeniden Şekillenme

Yara iyileşmesinin son fazı ise yeni hücre oluşumu ve apoptozis arasında sıkı bir dengenin olduğu maturasyon ve yeniden şekillenme fazıdır. Başlangıçta fibroblastlar çoğalır ve hücre başına kollajen üretimini artırır. Üretilen bu ilk kollajen, hasar görmemiş olgun kollajenden daha incedir ve cilde paralel uzanır. Tip III kollajen başlangıçta granülasyon dokusunun %30'unu oluştururken, zarar görmemiş ciltte %10 ila 20'dir. Zamanla tip III kollajen oranı azalır ve tip I kollajen oranı artar. Tip I kollajendeki artışa paralel olarak yara mukavemeti artar. Yara mukavemeti 1. haftada sadece %3 iken 3. haftadan sonra %20'ye çıkmaktadır. Yaralanmadan yaklaşık 3 ay sonra yara, normal yara mukavemetinin %80'ine ulaşır ancak asla %100'üne ulaşamaz. Bu fazın uzaması hipertrofik yaralara, keloide veya kronik, iyileşmeyen yaralara neden olabilir (55-58).

Tablo 2. Yara iyileşmesinde yer alan büyüme faktörleri ve inflamatuvar sitokinler (55, 57).

Faktör	Salgılandığı Yer	Etki
TGF-alfa	Makrofaj, Trombosit	Granülasyon dokusunun oluşumu, epitelyal hücrelerin fibroblastlara dönüşümü

TGF-beta	Trombosit Makrofaj Nötrofil Fibroblast	Kemotaksis, fibroblastların myofibroblastlara dönüşümü, kollajen matriks yapımı, anjiyogenez, yara kontraksiyonu, diğer büyüme faktörlerinin salınımı, MMP stimülasyonu
PDGF	Trombosit Fibroblast Endotel Makrofaj	Kemotaksis, fibroblast proliferasyonu, kollajen birikimi
VEGF	Trombosit, Nötrofil Keratinosit	Anjiyogenez, neovaskülarizasyon
Serotonin	Trombosit	Vazokonstriksiyon, trombosit agregasyonu, kemotaksis, vasküler geçirgenlikte artış
TNF-alfa	Trombosit	Kemotaksis, NO salınımı, diğer büyüme faktörlerinin aktivasyonu
PGE₂	Keratinosit Makrofaj Endotel	Vazodilatasyon, trombosit disagregasyonu, vasküler geçirgenlikte artış, ağrı, ateş
TromboksanA₂	Trombosit	Trombosit agregasyonu, vazokonstriksiyon
Lökotrien	Trombosit Lökosit	Vasküler geçirgenlikte artış, kemotaksis, lökosit adhezyonu nötrofil kemotaksisi
İnterlökin-1	Trombosit Endotel Lenfosit	Kemotaksis
İnterferon-γ	Fibroblast Lenfosit	Makrofaj maturasyonu, NO salınımı
Lipoksin	Trombosit Lökosit	İnflamatuvar yanıtı azaltır, nötrofil kemotaksisi inhibisyonu
EGF	Trombosit Makrofaj, Fibroblast	Anjiyogenez, reepitelizasyon

FGF	Makrofaj T hücreleri Mast hücreleri	Fibroblast döngüsü
İnterferon-α	Monosit Makrofaj	Kollajen üretimini azaltır
İnterlökin-8	Makrofaj Endotel	Reepitelizasyon, anjiyogenez
İnterlökin-10	Monosit Lenfosit	Diğer sitokinlerin down-regülasyonu, fibroblast proliferasyonunu sınırlar

Tablo 3. Yara iyileşmesini etkileyen lokal ve sistemik faktörler (59, 60).

Lokal	Sistemik
Nekrotik doku	Yaş ve cinsiyet
Bakteri kolonizasyonu ya da biyofilm	Seks hormonları
Artmış eksüda	Stres
Yüksek metaloproteinaz seviyesi	İskemi (Anemi)
Büyüme faktörlerinde eksiklik	Hastalıklar (Diyabet, keloid, fibrozis, herediter yara iyileşme hastalıkları, sarılık, üremi)
Ekstrasellüler matriksin oluşumundaki bozukluk	Obezite
Hücrel yaşlanma	İlaçlar (kortikosteroidler, NSAİİ, kemoterapi)
Doku hipoksisi	Alkol ve sigara
Tekrarlanan travma	İmmünyetmezlik (Kanser, radyoterapi, AIDS)
Radyoterapi geçmişi	Nütrisyon

2.4. Diabetes Mellitus

2.4.1. Tanımı

DM, pankreas hücreleri tarafından üretilen insülin salınımının yetersiz olması veya hücrelerin üretilen insüline yanıt vermemesi ya da her ikisinden kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (61-63). Diyabette görülen kronik hiperglisemi sonucunda poliüri, polidipsi, kilo kaybı, polifaji, karbonhidrat, yağ ve protein

metabolizmasının bozulması, uzun dönemde gözler, böbrekler, sinirler, kalp, kan damarları gibi organların hasarı ve disfonksiyonu gelişebilir. Diyabette karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki anormalliklerin temeli, insülinin hedef dokular üzerindeki yetersiz etkisidir.

2.4.2. Komplikasyonları

Kontrolsüz diyabetin akut, yaşamı tehdit eden komplikasyonları diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperozmolar komadır. Uzun dönem diyabet komplikasyonları ise potansiyel görme kaybına neden olabilen retinopati; böbrek yetmezliğine yol açan nefropati; diyabetik ayak, ampütasyon ve Charcot ekleme neden olabilen periferik nöropati; gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomlara ve cinsel işlev bozukluğuna neden olan otonomik nöropati sayılabilir. Diyabetli hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler, periferik arteriyel ve serebrovasküler hastalık insidansı vaskülopati nedeniyle artmıştır ve bu hastalarda yara iyileşmesi gecikir. Hipertansiyon ve lipoprotein metabolizması anormallikleri genellikle diyabetli kişilerde bulunur (61, 63, 64).

2.4.3. Sınıflandırması

Diyabet, dört farklı genel kategoriye ayrılabilir:

a) Tip 1 diyabet (T1DM): Yeterli insülin üretilmemesi nedeniyle oluşur. Otoimmün bir süreç sonucunda insülin üreten pankreatik β adacık hücrelerinin hasarlanmasıyla karakterizedir ve hayatın devamlılığı için insülin tedavisi gereklidir. İnsülin bağımlı DM ya da juvenil diyabet olarak da adlandırılır.

b) Tip 2 diyabet (T2DM): İnsülin direnci vardır ve hastalığın erken döneminde insülin direncini kırabilmek için pankreatik β adacık hücrelerinden insülin üretimi artar ve insülin seviyeleri yükselebilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde ise artan insülin üretimi azalabilir. İnsüline bağımlı olmayan DM ya da yetişkin başlangıçlı diyabet olarak da adlandırılır.

c) Gestasyonel diyabet (GDM): Diyabet öyküsü olmayan kadınlarda gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesteri sırasında ortaya çıkan yüksek kan şekeri seviyeleri olarak tanımlanır.

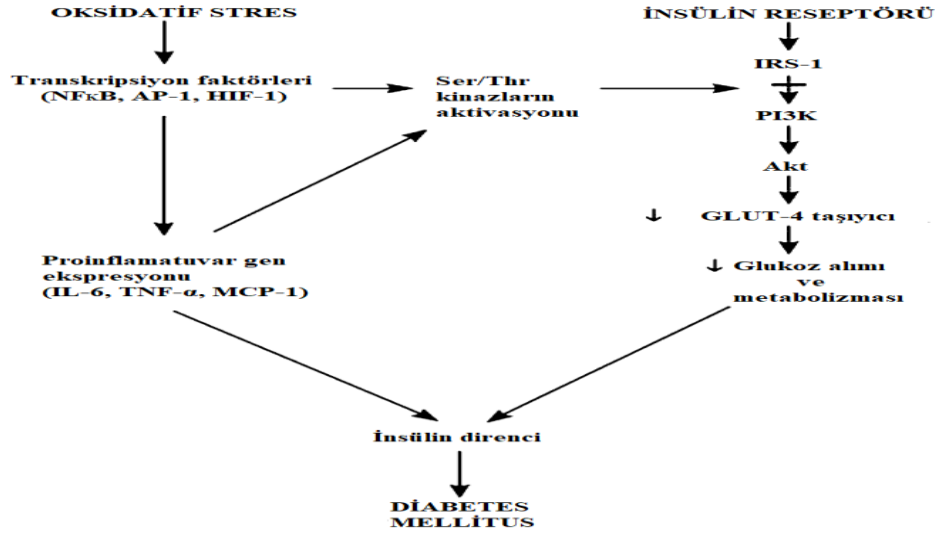
d) Monogenik diyabet sendromları (yenidoğan diyabeti ve gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti gibi), pankreasın ekzokrin hastalıkları (kistik fibroz gibi) ve ilaç veya kimyasal kaynaklı diyabet (HIV tedavisinde veya organ nakli sonrası) pankreatektomi sonrası, akromegali ile ilişkili, HIV (İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü) veya hepatit C virüsü (HCV) ile ilişkili, polikistik over sendromu ile ilgili gibi diğer nedenlere bağlı özel diyabet türleridir (61, 63-66).

2.4.4. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

DM serbest radikal oluşumunun arttığı, anti-oksidan miktarının azaldığı, bunun sonucunda oluşan oksidatif stresin insülin direnci, hücre disfonksiyonu ve sonucunda diyabetik komplikasyonlara neden olduğu metabolik bir hastalıktır (Şekil 8). Uzamış hiperglisemi ile artan hücre içi glukoz miktarı ROS'ların oluşumunda artışa neden olur, normalde anti-oksidan sistemle ortadan kaldırılan ROS'ların miktarı hücrenin anti-oksidan kapasitesini aşar ve hücre hasarı başlar (67-70). Lipid peroksidasyonu ve anti-oksidan miktarındaki azalma, insüline bağımlı olmayan DM'de sekonder komplikasyonların ortaya çıkmasından önce başlar ve DKA, non-ketotik hiperozmolar koma, nefropati, nöropati, dermatolojik, gastrointestinal, genitoüriner, mikro ve makrovasküler komplikasyonların oluşmasına neden olur. Oksidatif stres, T2DM'de pro-trombotik reaksiyonları arttırarak kardiyovasküler komplikasyonlara yol açar (68, 70).

Hiperglisemi ile oksidatif strese maruz kalan dokularda ROS'lar 4 önemli moleküler yolağı aktive eder. Protein Kinaz C (PKC)'nin aktivasyonu, heksozamin yolağının aktivitesi, ileri glikasyon son ürünleri (AGEs) ve poliol yolunun aktivitesi artar. AGE yolunun aktivasyonu, gen transkripsiyonuna, matriks ile diğer hücreler ve kan proteinleri (örneğin albümin) arasındaki sinyalleşmeyi düzenleyen hücrelere zarar vererek, bunların makrofajlar ve mezangiyal hücrelerdeki AGE reseptörüne (RAGE) bağlanmasına neden olur. Bunların sonucunda büyüme faktörleri ve pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimi artar. Poliol (sorbitol) yolunda, glikoz metabolizmasının artması, O_2^- radikallerinin artmasına neden olur. Hiperglisemik durumdaki diyabetik hastalarda O_2^- , oksidatif stres oluşumunun ilk basamağıdır. Normalde O_2^- molekülleri, endojen anti-oksidan sistemler ile ortadan kaldırılır. Hiperglisemik durumda ise endotel hücresi, diyabet komplikasyonlarının gelişimine neden olan, başta O_2^- olmak üzere ROS'ların üretimini arttırır. Glukozun oto-oksidasyonu sonucunda OH^- radikalleri oluşur (68, 69).

Enzimatik olmayan yolakta glukoz, AGEs'de artışa neden olan, hücresel, immün fonksiyonu değiştiren proteinlerle reaksiyona girer. RAGEs'e bağlanır ve aktive olmuş hücre sinyal yolaklarına ve ROS'ların artmasına neden olur. Mitokondride bulunan çeşitli enzimatik ve enzimatik olmayan yolaklar DM'de oksidatif stres oluşumunda rol alır. Mitokondriyal solunum zinciri enzimatik olmayan mekanizma ile oksidatif fosforilasyon sırasında, iç mitokondriyal membranda elektronların, elektron taşıyıcıları nikotinamid adenin dinükleotit'den (NADH) $FADH_2$ (indirgenmiş FAD- flavin adenin dinükleotit)'ye transferi sonucunda reaktif türlerin oluşumunda bir kaynak olarak rol alır. Mitokondriyal disfonksiyon insülin direncine yol açabilir (68).



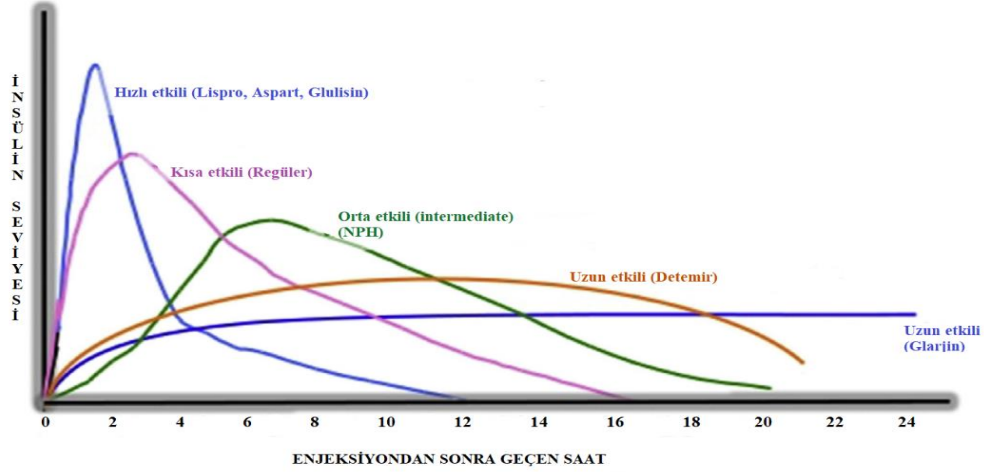
Şekil 8. İnsülin sinyal yolağında oksidatif stresin rolü (67).

2.4.5. Diabetes Mellitus Tedavisi

DM tedavisi, hastanın T1DM ya da T2DM hastası olup olmamasına göre değişmekle birlikte başlıca insülinleri, pramlintidi, kök hücre tedavisini, sülfonilüreleri (klorpropamid, tolazamid ve tolbutamid, glipizid, glimepirid ve gliburid), biguanidleri (metformin), α -glukozidaz inhibitörlerini ve tiazolidindionları (rosiglitazon ve pioglitazon), meglitinidleri (repaglinid ve nateglinid), DPP-4 inhibitörlerini (DPP-4i) (sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin, alogliptin), sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörlerini (dapagliflozin, kanagliflozin, empagliflozin) içerir (Şekil 10)(Tablo 4).

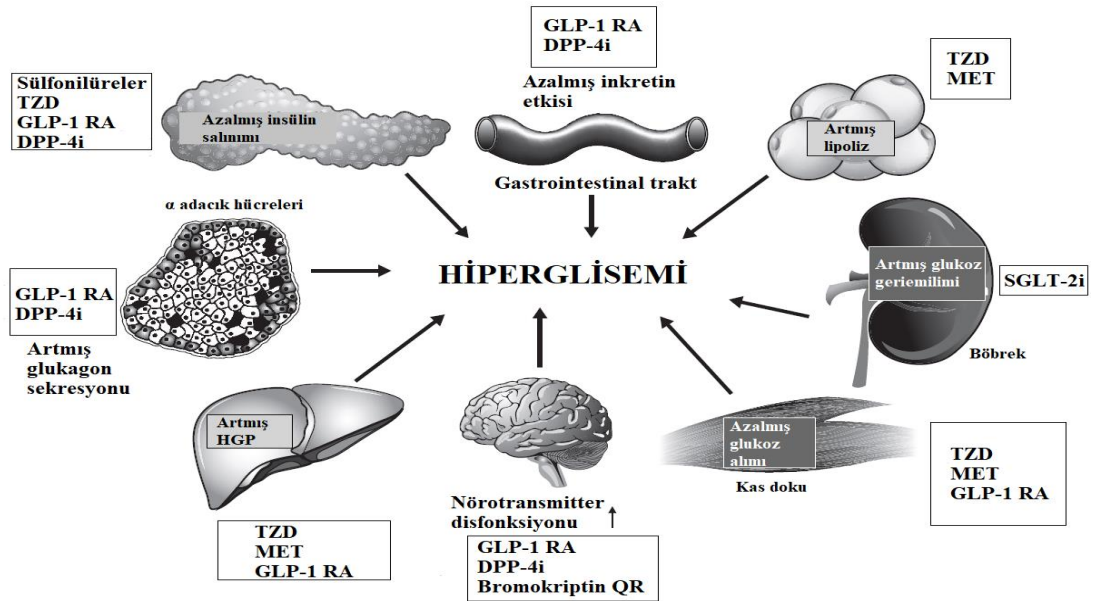
İnsülin uygulaması, T1DM tedavisinin temelini oluşturur ve bu hastalarda insülin üretimindeki eksikliğin sonucunda gelişebilecek DKA'yı önler, kan glukozu düzeylerini normal aralıkta tutar. İdeal insülin tedavisi uzamış hiperglisemi nedeniyle oluşabilecek mikro ve makrovasküler komplikasyonları engellemeli ve hipoglisemi gelişimini mümkün olan en az noktaya çekmelidir. Yoğun insülin tedavisinin kilo alımı ve hipoglisemi gibi yan etkileri vardır (71). Hızlı etkili insülin analogları insülin lispro, insülin aspart ve glulisinden oluşur. Bunlar enjeksiyondan sonra *regüler insülin*'e göre daha yüksek plazma insülin seviyelerine daha hızlı yükselir ve daha hızlı düşüş gösterir. Kısa etkili, *regüler insülin*, intravenöz infüzyon yoluyla verilebilen tek insülinidir (72). *İzofan* (NPH-nötral protein hagedorn), *lente* veya *ultralente* gibi ara insülinler (orta etkili) etki başlangıcından yaklaşık birkaç saat sonra glukoz düşürücü etkisi pik yapar ve özellikle geceleri hipoglisemi riskinde artışa neden olur. Uzun etkili (bazal) insülin analogları sağlıklı bireylerdeki bazal insülin salgılanmasını taklit ederek tepe noktası olmayan bir insülin yönetimi sağlar. *İnsülin glargine* ve *insülin detemir* ise bazal insülin analoglarıdır. Ara insülinlere kıyasla daha az hipoglisemik atakların görülmesine neden

olur. Etki süreleri 14-24 saat arasında değişir (Şekil 9). Son olarak iki uzun etkili insülin analogu, *glargine U300* ve *insülin degludec* piyasaya sürüldü. Bu uzun etkili insülin analogları, T1DM ve T2DM'nin tedavisinde regüler ve ara (orta etkili) insülinlerle karşılaştırıldığında glikozile hemoglobın (HbA1C) azalması üzerindeki etkisi azdır.



Şekil 9. İnsülinlerin etki süreleri (73).

Amilin, Langerhans adacıklarının β hücreleri tarafından üretilen bir peptit hormondur. T1DM'de insülin eksikliği ile beraber insülin ve glukagon salınımını düzenleyen amilin eksikliği de görülür. Bir amilin analogu olan Pramlintid T1DM tedavisinde insülin ile birlikte kullanılabilir ve böylece insülin dozu azaltılabilir. Pramlintid mide boşalmasını geciktirir, tokluğu artırır ve glukagonun pankreas tarafından salgılanmasını azaltır (71).



Şekil 10. T2DM'da görülen patofizyolojik bozukluklar ve anti-diyabetik ilaçların etki yeri ve mekanizması (74). (HGP: Hepatik glukoz üretimi, QR: Hızlı salınım)

Kök hücre tedavisi ile hasarlanmış β hücrelerinin yerine sağlam hücrelerin koyulması hedeflenmektedir. Ancak zamanla otoantikörlerin gelişmesi bu tedavinin etkinliğini azaltır. Adacık hücrelerinin ekstraksiyonu ve transplantasyonu girişimleri, hem büyük bir cerrahi hem de ömür boyu immünsüpresyon gerektirmesi nedeniyle şu an için hedefe ulaşamamıştır (75).

2.4.5.1. Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptör Agonistleri (GLP-1 RA)

Bu grup ilaçlar albiglutid, dulaglutid, eksenatid, eksenatid XR, liraglutid (LG), liksisenatid, semaglutid gibi ajanlardan oluşur. GLP-1 ve GİP, postprandiyal bağırsaktan salınan inkretin hormonlarıdır. GLP-1 reseptörünün uyarılması, pankreastan insülin salınımını artırır ve glukagon salgılanmasını azaltır. Mide boşalmasını geciktirebilir ve bu durum iştahın bastırılmasına yol açabilir. GLP-1 RA'lar gelişmiş farmakokinetik özelliklere ve GLP-1'e göre daha stabil farmakodinamik profile sahip insan GLP-1'in sentetik analoglarıdır. Eksenatid ve liksisenatid, GLP-1 molekülü ile yaklaşık %50 benzerken, albiglutid, dulaglutid ve LG, GLP-1 ile yaklaşık %90 benzerlik gösterir. Günde iki kez uygulanan eksenatid ve günde bir kez uygulanan liksisenatid devamlı reseptör aktivasyonu sağlayamazlar ve kısa etkili bileşiklerdir. Günde bir kez uygulanan LG ve haftada bir kez uygulanan albiglutid, dulaglutid, semaglutid ve eksenatid ise devamlı reseptör aktivasyonu sağlarlar ve uzun etkili bileşiklerdir (72). GLP-1 RA'ların etkinliği ve güvenliği daha önce değerlendiren çalışmalar yayınlanmıştır; bu çalışmalara 2 kısa etkili ajan (eksenatid ve liksisenatid) ve 5 uzun etkili ajan (LG, eksenatid, albiglutid, dulaglutid, semaglutid) dahil edilmiştir (76). Tüm çalışmalarda, hastalara rutin olarak GLP-1 RA'lar uygulanmış ve HbA1C'de %0.3 ile %1.9 arasında değişen oranlarda azalma görülmüştür (76). Bazı çalışmalarda haftada bir kez eksenatid uygulaması, günde iki kez eksenatid uygulanmasına göre daha fazla HbA1C azalması ile sonuçlanmıştır (77-79). 26 haftalık DURATION-6 çalışmasında ise günde bir kez LG uygulanmasının, haftada bir eksenatid uygulamasına göre HbA1C düzeyinde daha belirgin bir azalma meydana getirdiği bildirilmiştir (80). Yine 26 haftalık LEAD-6 çalışmasında günde bir kez LG uygulanması ile eksenatid'in günde iki defa uygulanması karşılaştırılmış ve HbA1C'de azalma, sırasıyla %1.12 ve %0.79 olarak bildirilmiştir (81). GetGOAL-X çalışmasında liksisenatid'in haftada bir uygulanması ve eksenatid'in günde iki defa uygulanması karşılaştırılmış ve HbA1C'deki azalma oranları benzer bulunmuştur (82). HARMONY-7 çalışmasında ise LG'nin, albiglutid'e göre HbA1C değerlerinde daha fazla azalma sağladığı raporlanmıştır (83). AWARD-6 çalışmasında LG ve dulaglutid arasında kan glukozu düşürücü etkinliği arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (84). Açlık ve postprandiyal plazma glukoz konsantrasyonlarını da değerlendiren çalışmalar yayınlanmıştır. Kısa etkili GLP-1 RA'ları, mide boşalmasını uzun etkililere göre daha çok geciktirirler ve bu nedenle kısa etkili agonistler

postprandiyal kan glukozunu düzenlemede daha etkindirler. Uzun etkili agonistler ise açlık kan glukozunun düzenlenmesinde etkilidirler (85). GLP-1 RA'lar vücut ağırlığında da önemli azalmalara (>2 kg) neden olurlar (85). T2DM'de GLP-1 RA'ların kardiyovasküler sonuçlarıyla ilgili çalışmalar raporlanmıştır (86). ELIXA çalışmasında liksisenatid'in T2DM'li ve akut koroner sendromlu hastalarda kardiyovasküler güvenirliliği plasebo ile karşılaştırılmış ve kardiyovasküler riskte azalma ya da kalp yetmezliğinde gruplar arası fark gözlenmemiştir (87). LEADER çalışmasında ise uzun etkili GLP-1 RA, LG ile kardiyovasküler mortalitenin azaldığı raporlanmıştır (88). SUSTAIN-6 çalışmasında semaglutid'in T2DM'li hastalarda kardiyovasküler ve diğer uzun dönem sonuçları üzerine çalışılmış ve kardiyovasküler riskte azalma raporlanmıştır (89). GLP-1 RA'lar, insülin veya insülin salınımını uyaran anti-diyabetik ilaçlar (sülfonilüreler gibi) ile beraber kullanılmadığı sürece hipoglisemi gelişme riski azdır. Gastrointestinal rahatsızlıklar GLP-1 RA'ların en sık görülen yan etkileridir. Tedavi süresi uzadıkça gastrointestinal yan etkilerin görülme sıklığı azalır. GLP-1 RA tedavisi, gastroparezi de dahil olmak üzere şiddetli gastrointestinal hastalığı olanlarda önerilmemektedir (72). GLP-1 RA'lar (eksenatid ve liksisenatid hariç) kişisel veya ailesel öyküsünde medüller tiroit kanseri olanlarda ve multipl endokrin neoplazi sendromu tip 2 olan hastalarda kontrendikedir (90). Bu durum prelinik çalışmalarda uygulanan GLP-1 RA'ların benign ya da malign tiroit C hücreli tümörlere neden olduğuna dair yayınlanan raporlardan kaynaklanmaktadır ancak insanlarda bu ilişki net olarak ortaya konamamıştır.

GLP-1 RA'lar piyasaya sürüldükten sonra bazı ilaca bağlı pankreatit vakaları bildirilmiştir. Bu nedenle pankreatit öyküsü olan hastalarda başka hipoglisemik ajanlar düşünülmeli ve tedavi sırasında pankreatit gelişirse tedavi derhal durdurulmalıdır. Yine GLP-1 RA kullanan hastalarda akut gelişen, hemodiyaliz ya da renal transplantasyon gerektirebilen böbrek hasarı bildirilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda eksenatid ve liksisenatid kullanılmamalıdır (72).

Tablo 4. T2DM'de kullanılan insülin dışı anti-diyabetik ajanların özellikleri (74). (KV: Kardiyovasküler, Gİ: Gastrointestinal, KE: Kontraendikasyon, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, KVH: Kardiyovasküler hastalık, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, Mİ: Myokard infarktüsü, PPAR-γ:Peroksizom proliferatör-aktive reseptör γ)

Sınıf	İlaç	Hücresel Mekanizma	Fizyolojik Etki	Avantaj	Dezavantaj
Biguanid	Metformin	AMP-kinazı	↓Hepatik	·Yüksek	·Gİ yan etkiler
	Metformin	aktive eder	glukoz	tecrübe	·Vit B12
	XR		üretimi	·Nadir	eksikliği
	(oral)			hipoglisemi	·Laktik asidoz
				·↓KV olay	·KE: Asidoz,

				· HbA1c'ye daha fazla etki	hipoksi, dehidratasyon, GFR<30mL/dk
GLP-1 RA	Albiglutid	GLP-1 reseptör	·↑insülin salınımı	·Nadir hipoglisemi	·Gİ yan etkiler
	Dulaglutid	aktivasyonu	·↓glukagon salınımı	·↓Kilo	·↑Kalp hızı
	Eksenatid			·↓Postprandiyal glukoz	·Akut pankreatit
	Eksenatid XR			·Gastrik boşalma- nın yavaşlaması	·C hücre hiper-Plazisi
	Liraglutid			·↓KV risk	(hayvanlarda Medüller tiroit tümörleri)
	Liksisenatid			·↓KV olay	·Enjeksiyon
	Semaglutid (subkutan)		·Tokluk ↓mortalite	·KVH olanlarda	·Eğitim gerektirir
SGLT2i	Canagliflozin	Proksimal tubullerde	Böbrekte glukoz geri emilimini en- geller. Glukozüri artar.	·Nadir hipoglisemi	·Genitoüriner enfeksiyon
	Dapagliflozin	SGLT2 inhibisyonu		·↓Kilo	·Poliüri
	Empagliflozin (oral)			·↓Kan basıncı	·Hipotansiyon, baş dönmesi
				·KVH olanlar- da düşük KV olay ve mortalite	·↑LDL
					·↑Kreatin(geçici) ·DKA, ürosepsis, pyelonefrit
DPP-4i	Alogliptin	DDP-4 inhibisyonu	↑insülin salınımı	·Nadir hipoglisemi	Anjiyoödem, ürtiker
	Linagliptin	Postprandiyal inkretinlerde (GLP-1, GIP) artış	↓glukagon salınımı	·İyi tolere edilir	Akut pankreatit
	Saksagliptin (oral)				↑Kalp yetmezliğine bağlı yatış
Sülfonil-üre	İkinci nesil	β hücre zarındaki K _{ATP} kanallarını kapatır	↑insülin salınımı	·Yüksek tecrübe	·Hipoglisemi
	Glipizid			·↓Mikrovasküler risk	·↑Kilo
	Glimepirid			·HbA1c'ye daha fazla etki	
	Gliburid (oral)				

TZD	Pioglitazon Rosiglitazon (oral)	PPAR- γ 'yı akti- ve eder	$\uparrow$ insülin duyarlılığı	·Nadir hipoglisemi ·HbA1c'ye daha fazla etki · $\downarrow$ Trigliserid · $\downarrow$ inme, Mİ	· $\uparrow$ Kilo ·Ödem / kalp yet mezliği ·Kemik fraktürleri · $\uparrow$ LDL
------------	---------------------------------------	--	-----------------------------------	---	---

2.5. İndometazin

Farmakolojik olarak, tüm NSAİİ'ler, 1971'de J.R. Vane tarafından keşfedilen ortak bir etki mekanizmasına sahiptirler. PG G/H sentaz'ın (COX) rekabetçi ve geri dönüşümlü inhibitörleri olarak hareket ederler. COX inhibisyonu, araşidonik asit metabolizmasını değiştirerek PG, prostasiklin ve tromboksan oluşumunun azalmasına neden olur. PG sentezinde ortaya çıkan azalma, bu ajanların etkilerinin çoğundan sorumludur. İNDO, COX inhibisyonuyla anti-inflamatuvar, analjezik ve anti-piretik etkinlik gösterir (91-97).

COX'un iki izoformu, COX-1 ve COX-2 olarak tanımlanmıştır: COX-1 ve COX-2, araşidonik asidi prostasiklin, PG'ler ve tromboksan içeren endoperoksit metabolitlerine dönüştürür; bunların hepsi inflamasyon, düz kas tonusu ve tromboz gibi çeşitli biyolojik aktiviteye sahiptir. COX-1 normalde birçok hücrede eksprese edilen, sadece mide mukozasının korunmasında değil, aynı zamanda trombosit ve renal homeostazda da doğrudan rol oynayan prostanoidlerin birincil kaynağı olarak kabul edilir. COX-1 ile üretilen PG'ler mide mukozasını ülserasyondan korur ve PG türevi tromboksan A2 yoluyla trombosit agregasyonuna katılır. COX-1 inhibisyonu, İNDO'nun neden olduğu mide ülserasyonu ve kanamada güçlü bir şekilde rol oynar. Trombositlerde COX-1'in inhibisyonu, tromboksan A2 sentezinin inhibisyonuna yol açar ve trombosit agregasyonunu çok etkili bir şekilde engeller. COX-2, ağrı, ateş ve inflamasyon ile ilgili PG'leri üreten pro-inflamatuvar sitokinler ile indüklenir. Prostanoid üretimi, stres ve inflamasyon koşulları sırasında önemli ölçüde up-regüle edilir. (92, 93, 95-97).

İNDO hızla GİS'den emilir. Emildikten sonra yoğun hepatik metabolizmaya uğrayarak, glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon yoluyla atılır. Bundan dolayı, tipik olarak şiddetli karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrendikedir. Esas olarak plazma proteinlerine bağlandığından, inflamasyon bölgesinde kolayca ve hızlı bir şekilde birikebilir, böylece 30 ila 60 dakika içinde hızlı analjezik rahatlama sağlar (98, 99).

İNDÖ, özellikle yaşlılarda ve ek hastalıkları olan hastalarda ilaca bağı morbiditenin önde gelen nedenidir. İNDÖ ile ilişkili en önemli yan etkiler GİS (gastrik irritasyon, gastrit, gastrik ülser, kanama), kardiyovasküler (iskemik kalp hastalığı, myokardiyal infarktüs), renal (akut böbrek yetmezliği), hepatik hasar (transaminazlarda doza ve süreye bağı geri dönüşümlü artış), kanamaya eğilimi arttıran trombosit inhibisyonu ve cilt reaksiyonlarıdır. İNDÖ'nun yan etkileri çoğunlukla doza bağımlıdır ve COX izoformlarının inhibisyonu ile ilgilidir (98, 99).

2.6. Deneyisel Gastrik Ülser Modelleri

Gastrik ülser tedavisinde kullanılacak ilaçların potansiyel etkileri, NSAİİ'ler, etanol, soğuk kısıtlama stresi, pilor ligasyonu ve eroziv ajanlar ile indüklenen hayvan modellerinde gösterilmektedir. Bu modellerin çoğu, sıçanlar veya fareler üzerinde gerçekleştirilir. Deneyisel olarak gastrik ülseri indüklemek için farklı teknikler vardır (100, 101).

2.6.1. İn-vitro Teknikler

Gastrik ülser tedavisinde kullanılacak ilaçların in-vitro değerlendirmesi için prelinik tekniklerin kullanımı sınırlıdır. Yapılan çalışmalar İNDÖ'nun ülser için en çok kullanılan indükleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Bu teknikte anti-ülser ilaçlar, sıçanların mide hücre kültürleri, mide mukoza hücreleri, sıçan mide epitel hücreleri, insan indüklenmiş pluripotent kök hücreleri, tavşan mide mukoza hücreleri gibi çeşitli biyolojik preparatlar kullanılarak değerlendirilir (32).

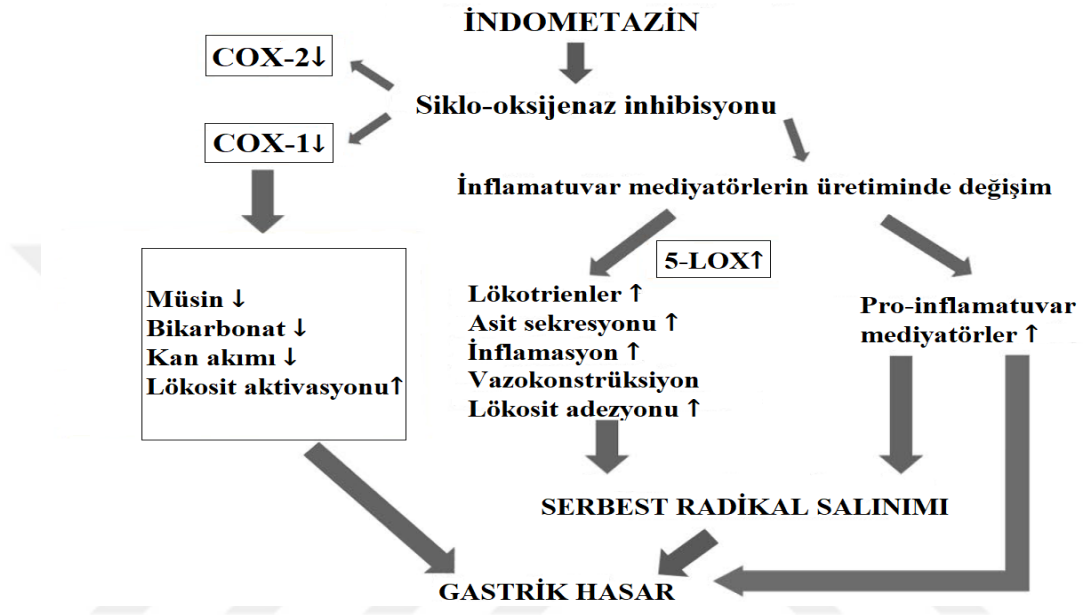
2.6.2. İn-vivo Teknikler

Gastrik ülser tedavisinde kullanılacak ilaçların değerlendirilmesi için in-vivo teknikler yaygın olarak kullanılmaktadır. Önceki çalışmalar incelendiğinde toplam 28 ülser indükleyicisi rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda sıçanlar, fareler ve kobaylar gibi farklı kemirgen türlerine bir çok test ilacı uygulanmıştır. İlaçların anti-ülser etkinliklerinin prelinik değerlendirilmesinde en sık kullanılan in vivo teknikler ise suya daldırma stresi veya soğuk kısıtlama, NSAİİ, asetik asit, histamin, rezerpin, serotonin, pilor ligasyonu, dietil ditiokarbamat (DDC), metilen mavisi, iskemi-reperfüzyon ve sisteamin ile indüklenen gastrik ülser teknikleridir (32, 102).

2.6.2.1. NSAİİ'lerin İndüklediğı Gastrik Ülser Modeli

Aspirin, İNDÖ ve ibuprofen gibi NSAİİ'ler gastrik ülserin en yaygın ikinci nedenidir. NSAİİ'lerin, COX yolunda PG sentetazı bloke ederek, PG'lerin, prostasiklinlerin ve tromboksanın sentezini önleyerek ülseri indüklediğı bilinmektedir. NSAİİ'lerin COX inhibisyonu yoluyla PG üretimini azaltmaları ile gastrik mukozal hasar oluşur (Şekil 11).

PG'ler, bikarbonat ve mukus salgılanmasının uyarılması, mukozanın kan akışının sürdürülmesi ve mukozal hücre yenilenmesinin düzenlenmesi ile mide mukoza bütünlüğünün devamında önemli bir role sahiptir. Ek olarak, doku oksidasyonu, lipid peroksidasyonu ve apoptoz, NSAİİ kaynaklı mide lezyonlarının oluşumuna katkıda bulunan diğer faktörlerdir. Çoğu durumda, membran hasarı ve ardından gastrik ülser oluşturmak için bir indol türevi olan İNDO veya aspirin kullanılır (101, 102).



Şekil 11. İndometazin kaynaklı gastrik hasar ile ilgili hücresel ve moleküler olaylar (102).

2.6.2.1.1. PROSEDÜR

Hayvanlar 24-36 saat aç bırakılır. NSAİİ (aspirin veya İNDO) uygun bir araç ile (su veya %1 karboksimetilselüloz) ağızdan verilir. Bir saat sonra hayvanlar test ilacı ile tedavi edilir. Dört saat sonunda ise hayvanlar öldürülür, mideleri çıkarılır ve ülserin şiddeti ölçülür. Ülserleri indüklemek için kullanılan NSAİİ dozu, aspirin 150mg/kg ve İNDO 30-100mg/kg'dir (101, 102).

Tüm bu bilgilerin ışığında, yaptığımız bu çalışmada diyabetik sıçanlarda GLP-1 analogu liraglutid'in indometazin ile indüklenen gastrik ülser oluşumunu önlemedeki etkinliğini göstermek amaçlandı.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. GEREÇ

3.1.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada 250-300 g ağırlığında 63 adet *Wistar albino* erkek sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar oda sıcaklığında ($24\pm 2^{\circ}\text{C}$) ve % 55 ± 15 bağıl nemde, 12 saat/12 saat ışık-karanlık siklusunda sabit limitler arasında polikarbonat şeffaf kafeslerde tutuldu. Su ve standart sıçan yemi ad libitum olarak verildi. Sıçanlar Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edildi. Deneysel çalışma Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Araştırma ve Uygulama Merkezi ve Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Hayvanlarla ilgili tüm prosedürler hayvan deneyleri ile ilgili ulusal ve uluslararası düzenlemeler dikkate alınarak gerçekleştirildi. Çalışma için Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'undan izin alındı (Etik kurul Karar No: 2019.07.02/08.07.2019).

3.1.2. Kimyasal Maddeler ve Malzemeler

İndometazin (*Acros*)

Streptozotosin (*Sigma*)

Liraglutid (*Victoza 6 mg/ml Pen, Novo Nordisk*)

Omeprazol (*Omeprazol 40 mg flakon, Sandoz*)

Ksilazin (*Alfazyne*)

Ketamin (*Ketalar, Pfizer*)

Sitrat tamponu (*abcr GmbH*)

Fosfat tamponlu salin (*PBS*)

Serum fizyolojik

Distile su

Formol

Etanol serileri

Parafin

Hematoksilen&Eosin hazırlama kimyasalları

Sıçan VEGF Elisa kiti (*Elabscience*)

Sıçan EGF Elisa kiti (*Elabscience*)

Sıçan PGE2 Elisa kiti (*Elabscience*)

Sıçan TNF- α Elisa kiti (*Elabscience*)

Sıçan İL-6 Elisa kiti (*Elabscience*)

Sıçan MDA Elisa kiti (*Elabscience*)

Sıçan SOD-1 Elisa kiti (*Elabscience*)

Sıçan GSH Elisa kiti (*Elabscience*)

Sıçan MPO Elisa kiti (*Elabscience*)

Caspase-3 (apoptoz) antibody (*Abcam*)

3.1.3. Cihaz ve Malzemeler

Buzdolabı (+4) (*Bosch*)

Derin dondurucu (-20) (*Bosch*)

Derin dondurucu (-80) (*Vestel*)

Distile su cihazı (*Nüve*)

Hassas terazi (*AND*)

Homojenizatör (*Benchmark, USA*)

Manyetik karıştırıcı (*Wise Stir*)

Soğutmalı santrifüj (*Heal Force*)

ELISA reader (*Allsheng Elisa Reader, PRC*)

ELISA washer (*Hayto*)

Nanodrop Spektrofotometre (*Quawell, USA*)

Fotoğraf Makinesi (*Nikon D5100*)

Glukometre ve stripleri (*Lifechek Kompakt TD-4283, Lifechek Smart TD-4360*)

Hayvan kafesi

Enjektör (1 ml - 5 ml - 10ml)

Mikrotom

Makas

Bistüri

Penset

Dişli penset

Klemp

Otomatik pipetler (*BRAND*)

Otomatik pipet uçları

Parafilm

Santrifüj tüpleri

Elisa plate

Histoloji kaseti

Beher

Eldiven, maske

Mezür

Plastik doku takip kaseti

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Deney Grupları

Sıçanlar randomize olarak 7 gruba ayrılmıştır (n=7), deney grupları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Kontrol ve deney grupları.

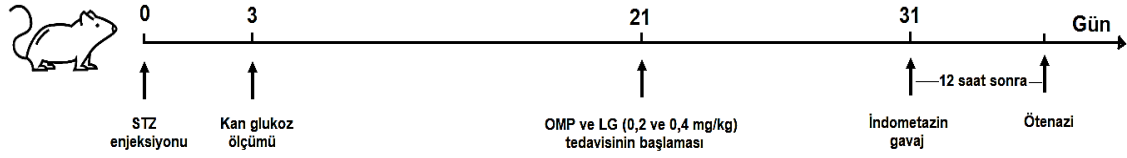
	Gruplar	Grup Adı Kısaltması
Grup 1	Sham (Non-diyabetik kontrol)	SHAM
Grup 2	Streptozotosin (STZ) (Diyabetik kontrol)	STZ
Grup 3	Non-diyabetik kontrol + İndometazin	Kİ
Grup 4	STZ + İndometazin	STZİ
Grup 5	STZ+ İndometazin + Omeprazol	OMP
Grup 6	STZ + İndometazin + Liraglutid (0,2 mg/kg)	0,2LG
Grup 7	STZ + İndometazin + Liraglutid (0,4 mg/kg)	0,4LG

Deney başlangıcında gruplardaki hayvan sayısı dokuz olacak şekilde olarak ayarlandı. Ancak STZ kontrol grubunda iki, STZİ grubunda iki hayvan, OMP grubunda iki hayvan, 0,2LG grubunda bir hayvan, 0,4LG iki hayvan STZ uygulanmasından kısa süre sonra kaybedildi. Deney gruplarında hayvan sayısı 7 olacak şekilde yeniden düzenlendi.

3.2.2. STZ ile Diyabet Oluşturma

24 saat aç bırakılmış sıçanlara 20 mM sodyum sitrat tamponu (pH: 4,5) içerisinde taze olarak hazırlanmış STZ (*Sigma*) çözeltisi 65 mg/kg (0,2 ml) olacak şekilde (tek doz) intraperitoneal (ip) yolla sıçanlara enjekte edilerek diyabet oluşturuldu. Diyabet oluşturulmayan kontrol hayvanlarına sadece 0,2 ml sitrat tamponu ip yolla uygulandı. STZ uygulamasından sonra hayvanların yem ve su almasına izin verildi. STZ uygulamasında 3 gün sonra kan glukoz düzeyi kuyruk veninden alınan kanda glukometre (*Lifechek Kompakt TD-4283*) ile ölçüldü. Kan glukoz düzeyi 250 mg/dL olan hayvanlar diyabetik kabul edildi (103).

STZ uygulamasından 3 hafta sonra ülser modeli çalışmaları yapıldı (104). Deney protokolü Şekil 12’de verilmiştir.



Şekil 12. Deney protokolü.

3.2.3. Liraglutid ve Omeprazol’ün Uygulanması

STZ uygulamasından 3 hafta sonra 10 gün süre (deney süresi toplam 31 gün) ile günde tek doz liraglutid (*Victoza Pen* 6 mg/ml, *Novo Nordisk*) 0,2 ve 0,4 mg/kg dozlarında subkutan (sk) olarak hayvanların ense bölgesine uygulandı. LG serum fizyolojik ile dilüe edilerek literatüre uygun dozda verildi (105).

Omeprazol (*Omepral* 40 mg flakon, *Sandoz*) ise 10 mg/kg dozunda ip olarak 10 gün süre ile günde tek doz uygulandı (106).

Non-diyabetik ve STZ kontrol gruplarındaki hayvanlara serum fizyolojik (SF) 10 gün ile sk verildi.

3.2.4. İndometazin-indüklü Gastrik Ülser Modeli

NSAİİ, gastrointestinal iritasyon ve gastrik mukozal hasara yol açabilirler. NSAİİ’lerden biri olan İNDO, gastrointestinal kanama, ülserasyon ve delinme gibi mide-barsak tahribatına neden olduğu için deneysel gastrik ülser modelinde sık kullanılır (101, 102).

Gastrik ülser modeli için sıçanlar 24 saat aç bırakıldı, ancak su içmelerine izin verildi. Su içme deneyden 2 saat önce kesildi. LG ve OMP son dozlarının verilmesinden 30 dk sonra İNDO (*Acros*) 30 mg/kg (0,5 ml SF içinde) dozunda gavaj yoluyla uygulandı (107). İNDO uygulamasından 12 saat sonra hayvanlar ketamin (*Ketalar*, *Pfizer*) (100 mg/kg ip) + ksilazin (10 mg/kg) (*Alfazyne*) ile anestezi edildi, intrakardiyak yolla kanları alınıp ötenazi uygulandı ve sıçanların mideleri çıkarıldı.

3.2.5. Deney Gruplarında Yapılan İşlemler

Grup 1 Sham (Non-diyabetik kontrol) (SHAM); Kontrol grubundaki hayvanlara 21. Günden itibaren SF 10 gün süre ile sk olarak verildi. Deney sonunda hayvanların mideleri çıkarıldı.

Grup 2 STZ (Diyabetik kontrol); Diyabetik kontrol grubundaki hayvanlar STZ uygulandı. 3 hafta sonra SF 10 gün süre ile sk olarak verildi. Deney sonunda hayvanların mideleri çıkarıldı.

Grup 3 Kİ (Non-diyabetik kontrol + İndometazin); Hayvanlara 21. günden itibaren SF 10 gün süre ile sk olarak verildi. Deney sonunda hayvanlara İNDO gavaj yolu ile uygulandı. 12 saat sonra hayvanların mideleri çıkarıldı.

Grup 4 STZİ (Diyabetik kontrol + İndometazin); Hayvanlara STZ uygulandı. 3 hafta sonra SF 10 gün süre ile sk olarak verildi. Deney sonunda hayvanlara İNDO gavaj yolu ile uygulandı. 12 saat sonra hayvanların mideleri çıkarıldı.

Grup 5 OMP (STZ+ İndometazin + Omeprazol); Hayvanlara STZ uygulandı. 3 hafta sonra OMP 10 gün süre ile ip olarak verildi. Deney sonunda hayvanlara İNDO gavaj yolu ile uygulandı. 12 saat sonra hayvanların mideleri çıkarıldı.

Grup 6 0,2LG (STZ + İndometazin + Liraglutid (0,2 mg/kg); Hayvanlara STZ uygulandı. 3 hafta sonra LG 10 gün süre ile sk olarak verildi. Deney sonunda hayvanlara İNDO gavaj yolu ile uygulandı. 12 saat sonra hayvanların mideleri çıkarıldı.

Grup 7 0,4LG (STZ + İndometazin + Liraglutid (0,4 mg/kg); Hayvanlara STZ uygulandı. 3 hafta sonra LG 10 gün süre ile sk olarak verildi. Deney sonunda hayvanlara İNDO gavaj yolu ile uygulandı. 12 saat sonra hayvanların mideleri çıkarıldı (Şekil 12).

3.2.6. Mide Dokusunda Yapılan Analizler

3.2.6.1. Ülser İndeksinin Ölçümü

Mide örnekleri büyük kurvatür boyunca kesilerek soğuk SF ile yıkandı ve bir skala kullanılarak fotoğrafları çekildi. Mide mukozasının toplam alanı ve ülser alanının kantitatif analizi bir görüntüleme yazılımı (*ImageJ Software*) kullanılarak değerlendirildi (3).

Ülser alanı hesaplanacak resim seçildi. Daha sonra *set scale* seçeneği ile fotoğraftaki etiket uzunluğu referans değer kabul edildi. *Freehand selections* seçeneğine tıklanarak resmin tüm alanı çizildi. *Analyse* sekmesinden *measure* ile alan ölçüldü ve mm olarak kaydedildi.

Daha sonra ne kadar ülserli bölge varsa bu bölgelerin alanı çizildi, sonuçlar kaydedildi. Ülserli bölgelerin alanları toplandı. Ölçüme ait örnekler Şekil 13 ve 14'te verilmiştir.

Ülser indeksi = Ülserli alan(mm²) / Toplam mide yüzeyi alanı (mm²) x 100 olarak hesaplandı.

3.2.6.2. Histopatolojik Değerlendirme

Tüm sıçanların mide doku örnekleri %10 tamponlanmış nötral formaline alınarak tespit edildi. Rutin takip sonrası kesitler hematoksilen ve eozin (H&E) ile boyandı ve ışık mikroskopunda (*Olympus*) değerlendirilip fotoğrafları çekildi. Midede görülen lezyonlar aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı:

- 0, Lezyon yok (normal mide)
- 1, Hiperemi
- 2, Hemorajik noktalar
- 3, Zayıf derecede gastrit
- 4, Orta derecede gastrit
- 5, Eroziyon gastrit
- 6, Mukoza ve submukozada şiddetli hasar (108).

3.2.6.3. Apoptozun İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi

Mide dokusunda apoptozun tespiti için immünohistokimyasal olarak caspase-3 (Sistein aspartat spesifik proteaz-3) çalışıldı. Dokular deparafinize edildikten sonra etanol, su ve fosfat tamponu ile rehidrate edildi. Dokular Anti-Caspase-3 (*Abcam*) solüsyonunda oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Daha sonra ışık mikroskopunda değerlendirildi.

3.2.6.4. Mide Homojenatlarının Eldesi

Mide dokularından 0,2 g tartılarak 2 ml % 10'luk 150 mM fosfat tamponla (pH 7,4) homojenizatörde (*Benchmark, USA*) 2000 devir ve 1 dk süreyle homojenize edildi. Homojenatlar +4 °C'de 12000 rpm'de 10 dakika santrifüj (*Elektro Mag*) edildikten sonra süpernatantlar analiz edilinceye kadar -80 °C'de saklandı.

3.2.6.5. Mide Homojenatlarındaki Protein Miktarı

Mide homojenatlarındaki protein miktarı nanodrop spektrofotometre (*Quawell, USA*) kullanılarak tayin edildi.

3.2.7. Mide Homojenatlarında Yapılan Analizler

3.2.7.1. EGF (Epidermal Growth Factor) Düzeyi

Yara iyileşmesinin değerlendirilebilmesi için mide homojenatlarında EGF düzeyi sıçanlara özgü ELISA (Enzim ilintili immün tutunma testi) kiti (*Elabscience*) kullanılarak ölçüldü. Sıçan EGF'sine özgü antikor ile kaplı mikro plaklara standart ve örnekler eklendi. Daha sonra, sıçan EGF'sine özgü biotinlenmiş antikor ve Avidin-horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı ile inkübe edildi. Mikro plaklar yıkanarak substrat solüsyonu her kuyuya eklendi ve mavi renk elde edildi. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirildi ve renk sarıya döndü. Optik yoğunluk (OD), 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik (*Allsheng Elisa Reader, PRC*) olarak ölçüldü. Numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırarak EGF konsantrasyonu hesaplandı.

3.2.7.2. VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor-A) Düzeyi

Anjiogenezi ve dolayısıyla ülser iyileşmesini tespit edebilmek için mide dokularında VEGF düzeyi ELISA tekniği ile sıçan kitleri (*Elabscience*) kullanılarak tayin edildi. Sıçan VEGF-A'ya özgü antikor ile kaplı mikro plaklara standart ve örnekler eklendi. Daha sonra, sıçan VEGF'ya özgü biotinlenmiş antikor ve Avidin-horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı ile inkübe edildi. Mikro plaklar yıkanarak substrat solüsyonu her kuyuya eklendi ve mavi renk elde edildi. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirildi ve renk sarıya döndü. Optik yoğunluk (OD), 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik (*Allsheng Elisa Reader, PRC*) olarak ölçüldü. Numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırarak VEGF-A konsantrasyonu hesaplandı.

3.2.7.3. PGE2 (Prostaglandin E2) Düzeyi

Gastrik PGE2 düzeyi mukozal bütünlüğü ve ülser iyileşmesini değerlendirmek için ölçüldü. PGE2 düzeyi ELISA tekniği ile sıçan kitleri (*Elabscience*) kullanılarak tayin edildi. Sıçan PGE2'ye özgü antikor ile kaplı mikro plaklara standart ve örnekler eklendi. Daha sonra, sıçan PGE2'ye özgü biotinlenmiş antikor ve Avidin-horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı ile inkübe edildi. Mikro plaklar yıkanarak substrat solüsyonu her kuyuya eklendi ve mavi renk elde edildi. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirildi ve renk sarıya döndü. Optik yoğunluk (OD), 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik (*Allsheng Elisa Reader, PRC*) olarak ölçüldü. Numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırarak PGE2 konsantrasyonu hesaplandı.

3.2.7.4. İL-6 (İnterleukin-6) Düzeyi

Mide dokusunda inflamasyonu değerlendirmek için pro-inflamatuvar bir sitokin olan İL-6 düzeyi ölçüldü. İL-6 düzeyi ELISA tekniği ile sıçan kitleri (*Elabscience*) kullanılarak tayin edildi. Sıçan İL-6'ya özgü antikor ile kaplı mikro plaklara standart ve örnekler eklendi. Daha sonra, sıçan İL-6'ya özgü biotinlenmiş antikor ve Avidin-horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı ile inkübe edildi. Mikro plaklar yıkanarak substrat solüsyonu her kuyuya eklendi ve mavi renk elde edildi. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirildi ve renk sarıya döndü. Optik yoğunluk (OD), 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik (*Allsheng Elisa Reader, PRC*) olarak ölçüldü. Numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırarak İL-6 konsantrasyonu hesaplandı.

3.2.7.5. TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α) Düzeyi

Mide dokusunda inflamasyonu değerlendirmek için pro-inflamatuvar bir sitokin olan TNF- α düzeyi ölçüldü. TNF- α düzeyi ELISA tekniği ile sıçan kitleri (*Elabscience*) kullanılarak tayin edildi. Sıçan TNF- α 'ya özgü antikor ile kaplı mikro plaklara standart ve örnekler eklendi. Daha sonra, sıçan TNF- α 'ya özgü biotinlenmiş antikor ve Avidin-horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı ile inkübe edildi. Mikro plaklar yıkanarak substrat solüsyonu her kuyuya eklendi ve mavi renk elde edildi. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirildi ve renk sarıya döndü. Optik yoğunluk (OD), 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik (*Allsheng Elisa Reader, PRC*) olarak ölçüldü. Numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırarak TNF- α konsantrasyonu hesaplandı.

3.2.7.6. SOD-1 (Superoxide Dismutase-1) Düzeyi

Gastrik ülserde oksidatif stresin değerlendirilebilmesi için mide dokularında anti-oksidan etkili bir enzim olan SOD-1 düzeyi ölçüldü. SOD-1 düzeyi ELISA tekniği ile sıçan kitleri (*Elabscience*) kullanılarak tayin edildi. Sıçan SOD-1'ine özgü antikor ile kaplı mikro plaklara standart ve örnekler eklendi. Daha sonra, sıçan SOD-1'ine özgü biotinlenmiş antikor ve Avidin-horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı ile inkübe edildi. Mikro plaklar yıkanarak substrat solüsyonu her kuyuya eklendi ve mavi renk elde edildi. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirildi ve renk sarıya döndü. Optik yoğunluk (OD), 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik (*Allsheng Elisa Reader, PRC*) olarak ölçüldü. Numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırarak SOD-1 konsantrasyonu hesaplandı.

3.2.7.7. GSH (Glutathion) Düzeyi

Mide dokularında anti-oksidan etkili bir enzim GSH düzeyi gastrik ülserde oksidatif stresin değerlendirilebilmesi için ölçüldü. GSH düzeyi ELISA tekniği ile sıçan kitleri (*Elabscience*) kullanılarak tayin edildi. Sıçan GSH'sına özgü antikor ile kaplı mikro plaklara standart ve örnekler eklendi. Daha sonra, sıçan GSH'sına özgü biotinlenmiş antikor ve Avidin-horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı ile inkübe edildi. Mikro plaklar yıkanarak substrat solüsyonu her kuyuya eklendi ve mavi renk elde edildi. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisinin eklenmesiyle sona erdirildi ve renk sarıya döndü. Optik yoğunluk (OD), 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik (*Allsheng Elisa Reader, PRC*) olarak ölçüldü. Numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırarak GSH konsantrasyonu hesaplandı.

3.2.7.8. MDA (Malondialdehyde) Düzeyi

Mide dokularında oksidatif stresi değerlendirebilmek için lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeyi ölçüldü. MDA düzeyi tiyobarbiturik asit reaktivitesi yöntemi ile kolorimetrik olarak sıçan kitleri (*Elabscience*) kullanılarak tayin edildi. Tiyobarbiturik asit ile MDA'nın oluşturduğu renkli kompleksin optik yoğunluğu (OD), 532 $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik (*Allsheng Elisa Reader, PRC*) olarak ölçüldü. Numunelerin OD'si standart eğri ile karşılaştırarak MDA konsantrasyonu hesaplandı.

3.2.8. İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu *Shapiro-Wilk* testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ise *Kruskal-Wallis* analizi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Tüm analizler SPPSS 16 paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Mortalite Oranı

STZ diyabetik gruplarda mortalite oranları; STZ kontrol grubunda 2 hayvan, STZİ grubunda 2 hayvan, OMP grubunda 2 hayvan, 0,2LG grubunda 1 hayvan, 0,4LG grubunda 2 hayvan olup deney gruplarında hayvan sayısı 7 olacak şekilde yeniden düzenlenmiştir.

4.2. Vücut Ağırlığı

Diyabetik deney gruplarında STZ uygulamasından 31 gün sonra kilo alımının durduğu ve vücut ağırlıklarının normale göre azaldığı tespit edildi ($p<0,001$). STZ-diyabetik sıçanlarda 0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg LG uygulamasının kilo kaybını benzer düzeyde önlediği ve istatistiksel açıdan aralarında fark olmadığı görüldü (Tablo 6).

Tablo 6. STZ-diyabetik sıçanlarda liraglutid'in vücut ağırlığına etkisi.

Gruplar	Vücut Ağırlığı (g)		% Kilo Alım
	İlk	31 Gün Sonra	
SHAM (Kontrol Non-diyabetik)	268,57 ± 5,08	295,71 ± 2,97	10,23 ± 1,26
STZ (Kontrol Diyabetik)	270,00 ± 5,34	252,86 ± 5,22	-6,2 ± 2,25 ***
Kİ	265,71 ± 4,29	288,57 ± 2,61	8,72 ± 1,50
STZİ	277,14 ± 3,60	260,00 ± 3,78	-6,13 ± 1,5 ***
OMP	267,14 ± 2,86	251,43 ± 4,04	-5,80 ± 2,0 ***
0,2LG	268,57 ± 2,61	270,00 ± 2,18	0,57 ± 1,0 *** ^
0,4LG	270,00 ± 3,09	277,14 ± 2,86	2,73 ± 1,6 ** #

Ortalama ± Standart hata ANOVA (n=7).

** $p<0,01$, *** $p<0,001$ (Sham grubuna göre)

^ $p<0,01$, # $p<0,001$ (STZ kontrol grubuna göre)

4.3. Kan Glukoz Düzeyi

Diyabetik deney gruplarında STZ uygulamasından sonra 3. ve 31. gün kan glukoz düzeyleri Tablo 7'de verilmiştir. STZ uygulanan tüm gruplarda kan glukoz düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yükseldiği tespit edildi ($p<0,001$). LG tedavisinin kan glukoz düzeylerini doz bağımlı olarak düşürdüğü gözlemlendi. 0,2 mg/kg LG uygulanan grupta kan glukoz düzeyi $223,71 \pm 11,93$ mg/dL'ye ($p<0,001$) 0,4 mg/kg LG

uygulanan grupta ise $161,57 \pm 10,10$ mg/dL'ye ($p<0,01$) düştü. 0,4 mg/kg LG'in kan glukoz düzeyini düşürmede daha etkili olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Tablo 7. STZ-diyabetik Sıçanlarda liraglutid'in kan glukoz düzeyine etkisi.

Gruplar	Kan Glukoz Düzeyi (mg/dL)	
	3. Gün	31 Gün Sonra
SHAM (Kontrol Non-diyabetik)	$79,28 \pm 5,92$	$82,14 \pm 5,22$
STZ (Kontrol Diyabetik)	$379,29 \pm 9,97$	$387,14 \pm 10,68$ ***
Kİ	$83,71 \pm 5,14$	$89,43 \pm 3,15$
STZİ	$358,57 \pm 13,66$	$375,71 \pm 12,74$ ***
OMP	$349,29 \pm 9,09$	$357,86 \pm 10,40$ ***
0,2LG	$369,29 \pm 8,66$	$223,71 \pm 11,93$ *** ^
0,4LG	$391,00 \pm 6,73$	$161,57 \pm 10,10$ ** ^ +

Ortalama $\pm$ Standart hata Kruskal-Wallis (n=7).

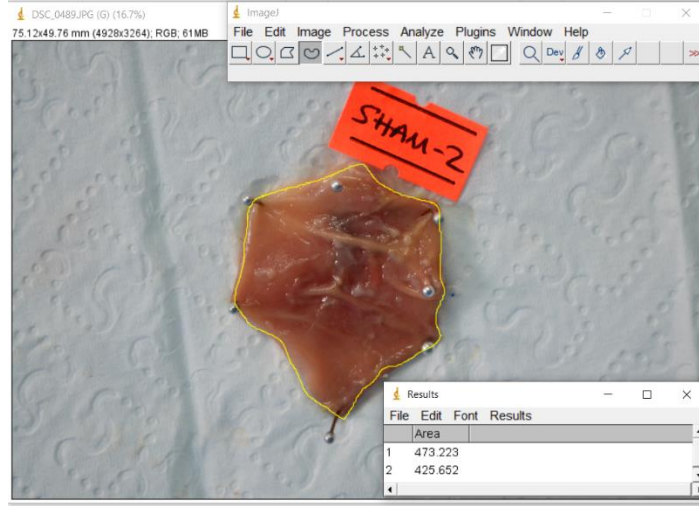
** $p<0,01$, *** $p<0,001$ (Nondiyabetik kontrol grubuna göre)

^ $p<0,01$ (STZ diyabetik kontrol grubuna göre)

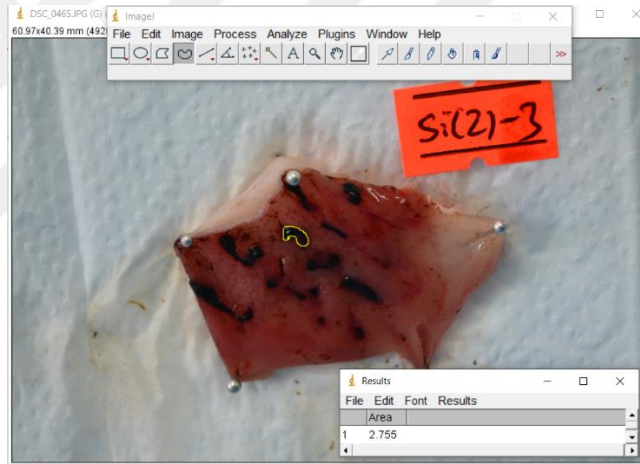
+ $p < 0,05$ (0,2 LG grubuna göre)

4.4. Ülser İndeksi

Midede ülserli alanlar *Image J* (V 1,52) kullanılarak ölçüldü. Ülser alanı hesaplanacak resim seçildi. Daha sonra *set scale* seçeneği ile fotoğraftaki etiket uzunluğu referans değer kabul edildi. *Freehand selections* seçeneğine tıklanarak resmin tüm alanı çizildi. *Analyse* sekmesinden *measure* ile alan ölçüldü ve mm olarak kaydedildi. Daha sonra ne kadar ülserli bölge varsa bu bölgelerin alanı çizildi, sonuçlar kaydedildi. Ülserli bölgelerin alanları toplandı. Ülser indeksi=Ülserli alan(mm²)/Toplam mide yüzeyi alanı (mm²)x100 formülüne göre hesaplandı. Ölçüme ait örnekler Şekil 13 ve Şekil 14'te verilmiştir.



Şekil 13. Image J programı ile mide alanının ölçülmesi.

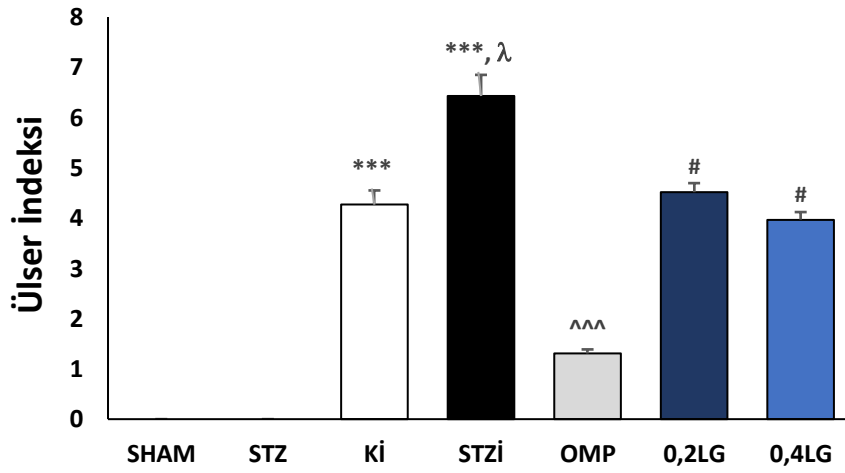


Şekil 14. Image J programı ile midede ülserli alanların ölçülmesi.

İNDÖ uygulanmayan Sham ve STZ diyabetik gruplarda midede ülserle rastlanmadı. Diyabetik olmayan kontrol grubunda İNDÖ uygulanması ile ülser indeksi arttı ($4,27 \pm 0,28$) ve belirgin ülserasyon gözlemlendi ($p < 0,001$ sham grubuna göre). STZ diyabetik gruba ise ülser indeksinin diyabetik olmayan gruba göre daha yüksek olduğu ($6,43 \pm 0,42$) ($p < 0,001$) ve diyabetin ülser oluşmasını arttırdığı tespit edildi ($p < 0,05$ Kİ grubuna göre).

STZ diyabetik sıçanlara İNDÖ'dan önce 10 gün süre ile OMP uygulaması ülser indeksini anlamlı derecede düşürdü ($1,31 \pm 0,08$) ($p < 0,001$ tüm gruplardan farklı).

0,2 mg/kg LG grubunda ülser indeksinin STZ diyabetik gruba göre azaldığı ($4,52 \pm 0,18$) ($p<0,05$), ancak diyabetik olmayan grup ile aralarında fark olmadığı tespit edildi. 0,4 mg/kg LG uygulanan grupta ise ülser indeksinin STZ grubuna göre anlamlı derecede düştüğü ($3,97 \pm 0,26$) ($p<0,05$) ancak ülseri önlemede 0,2 mg/kg dozuna göre benzer düzeyde etkili olduğu tespit edildi. LG'nin her iki dozu da ülser indeksini OMP'ye göre daha az oranda düşürdü. (Şekil 15, Şekil 16).



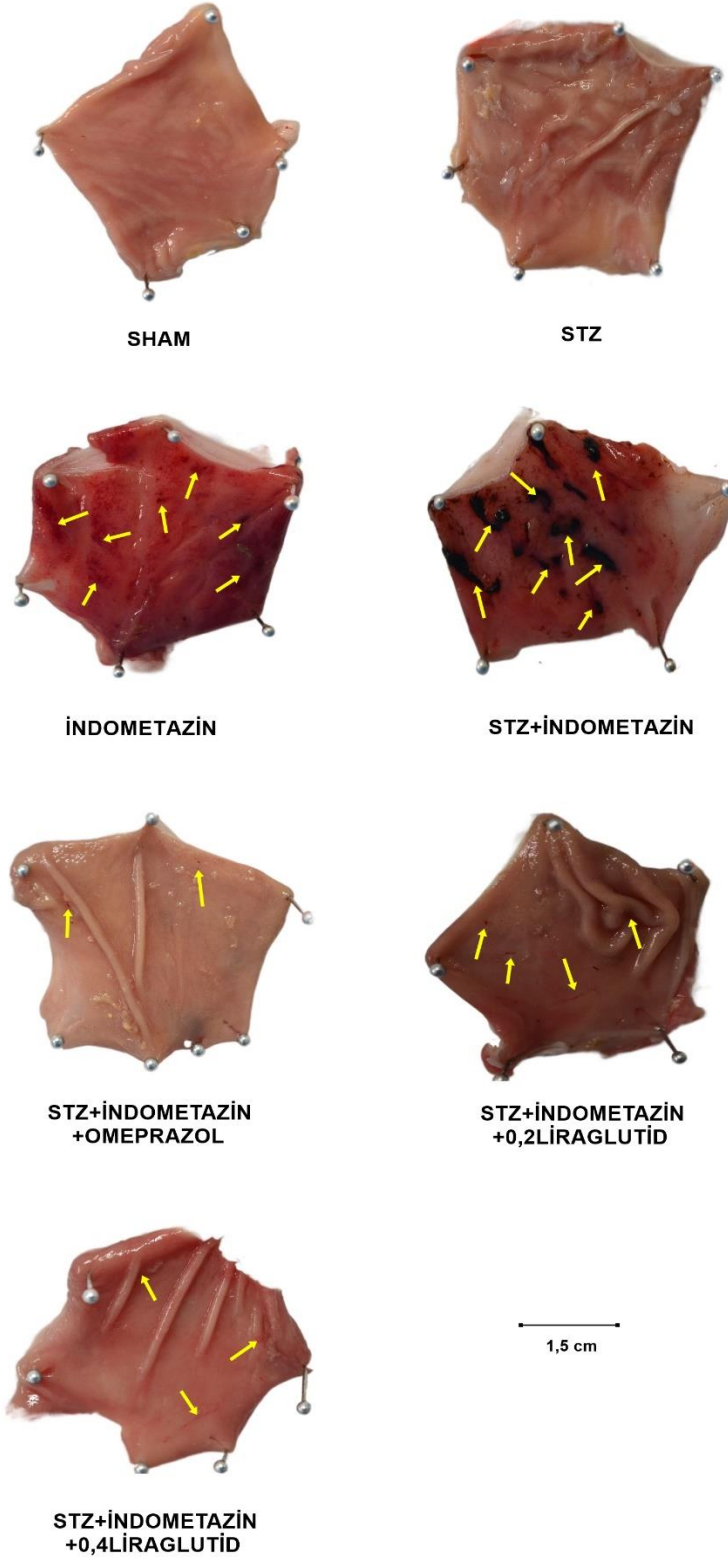
Şekil 15. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in ülser indeksi üzerine etkisi.

Ortalama ± Standart hata ANOVA (n=7)

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

*** $p<0,001$, (Sham ve STZ kontrol grubuna göre) λ $p<0,01$ (Kİ grubuna göre) ,

^^^ $p<0,001$ (Tüm gruplardan farklı), # $p<0,05$ (STZİ grubuna göre)

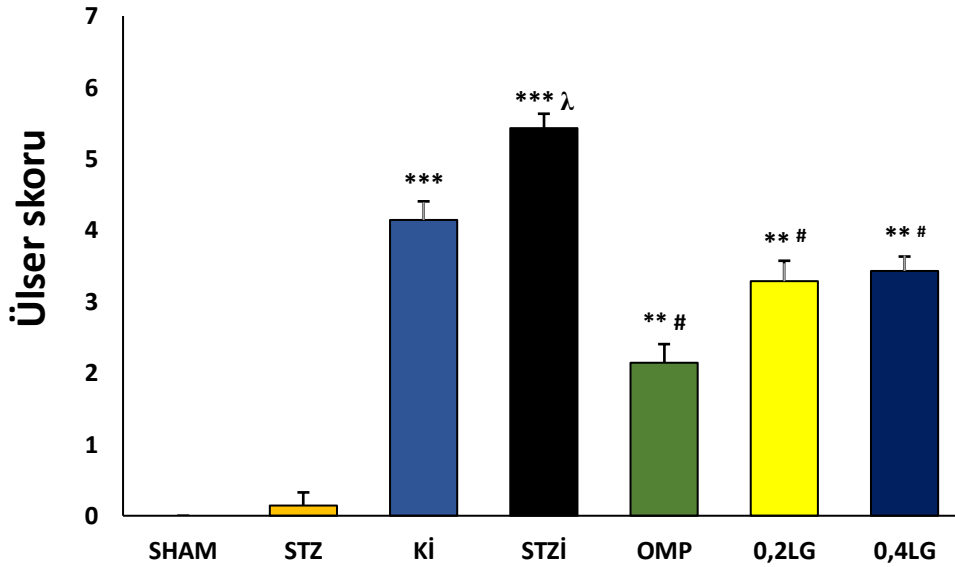


Şekil 16. Deney gruplarında midede ülserli alanlar.

4.5 Histopatolojik Değerlendirme

H&E ile boyanan mide dokuları ışık mikroskopunda değerlendirildi. Midede görülen lezyonlar aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı: 0; Lezyon yok (normal mide) 1; hiperemi 2; hemorajik noktalar 3; zayıf derecede gastrit 4; orta derecede gastrit 5; erozif gastrit 6; mukoza ve submukozada şiddetli hasar.

H&E boyama ile elde edilen preparatlarda yapılan histopatolojik incelemede, sham grubunda ve STZ diyabetik grupta normal histolojik bulgular görüldü. İNDO uygulanan kontrol grubunda orta derecede gastrit, erozif gastrit ile mukoza ve submukozada şiddetli hasara varan düzeyde patolojik değişiklikler tespit edildi. İNDO uygulanan STZ diyabetik sıçanlarda ise genel olarak mukoza ve submukozada şiddetli hasar, gastrit ve hemoraji saptandı. OMP verilen grupta mukoza ve submukozada hasarın azaldığı, bazı hayvanlarda zayıf derecede gastrit bulgularının kaldığı, hafif hiperemi ve hemorajinin olduğu görüldü. LG verilen gruplarda ülser bulguları azalmış olmasına rağmen, iyileşme OMP verilen gruplara göre daha az görüldü. 0,2 ve 0,4 mg/kg LG uygulanan gruplarda ülser iyileşmesinin benzer olduğu, doz bağımlı etkinin olmadığı tespit edildi. Gruplara ait ülser skorları Şekil 17’de verilmiştir. Gruplara ait histopatolojik resimler aşağıda yer almaktadır.



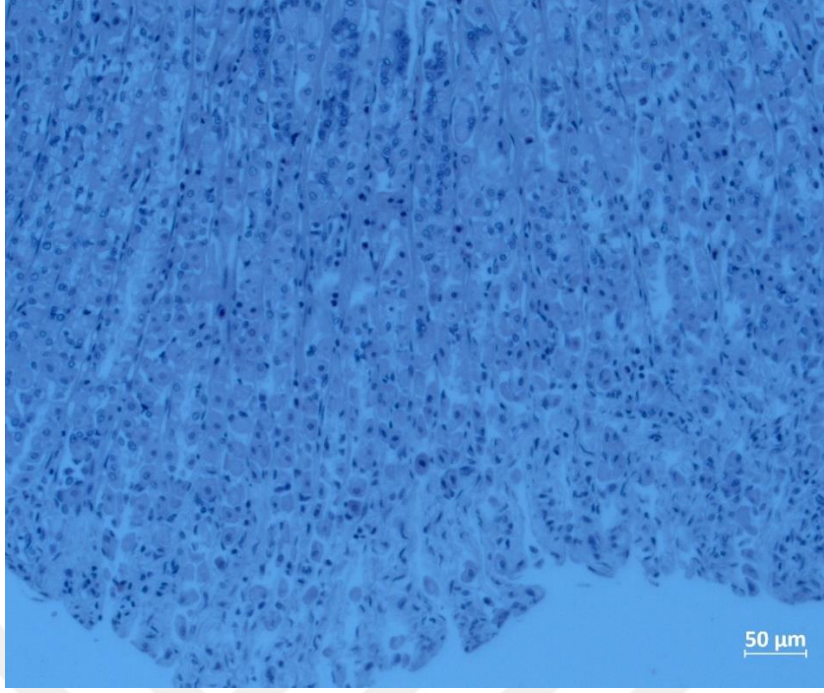
Şekil 17. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in histopatolojik ülser skoru üzerine etkisi.

Ortalama ± Standart hata ANOVA (n=7)

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

** p<0,01*** p<0,001, (Sham ve STZ kontrol grubuna göre)λ p<0,001 (Tüm gruplardan farklı)

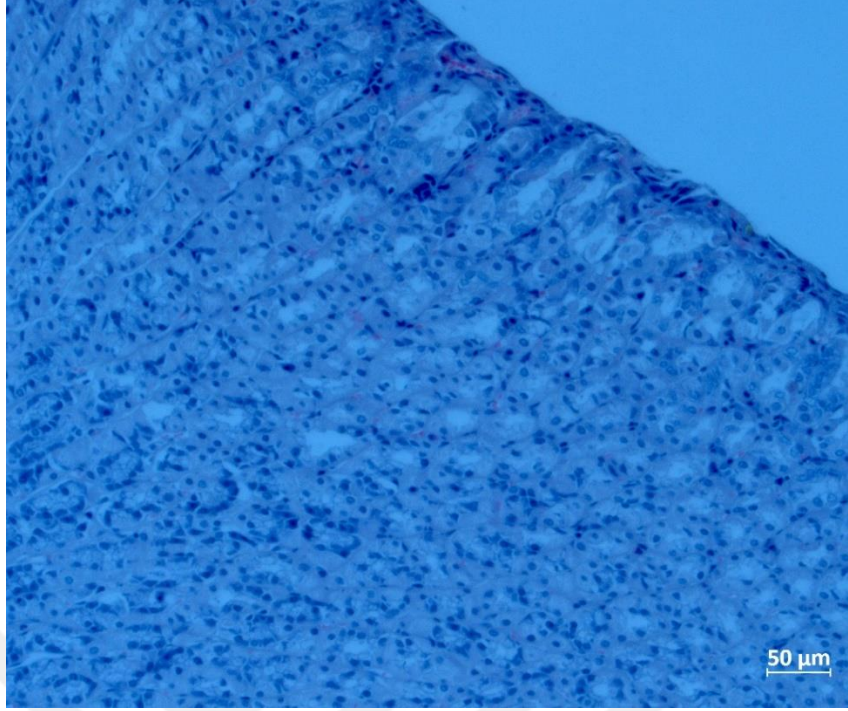
p<0,05 (STZİ grubuna göre)



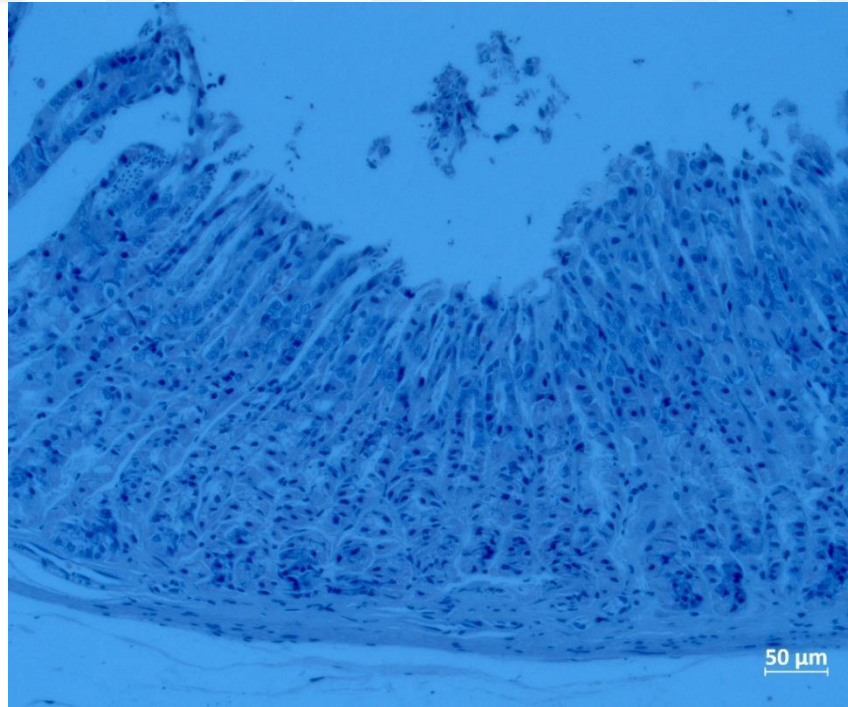
Şekil 18. Sham grubunda mide tüm tabakalarıyla ve içerdiği hücrelerle normal histolojik yapıda gözlenmekte (x20).



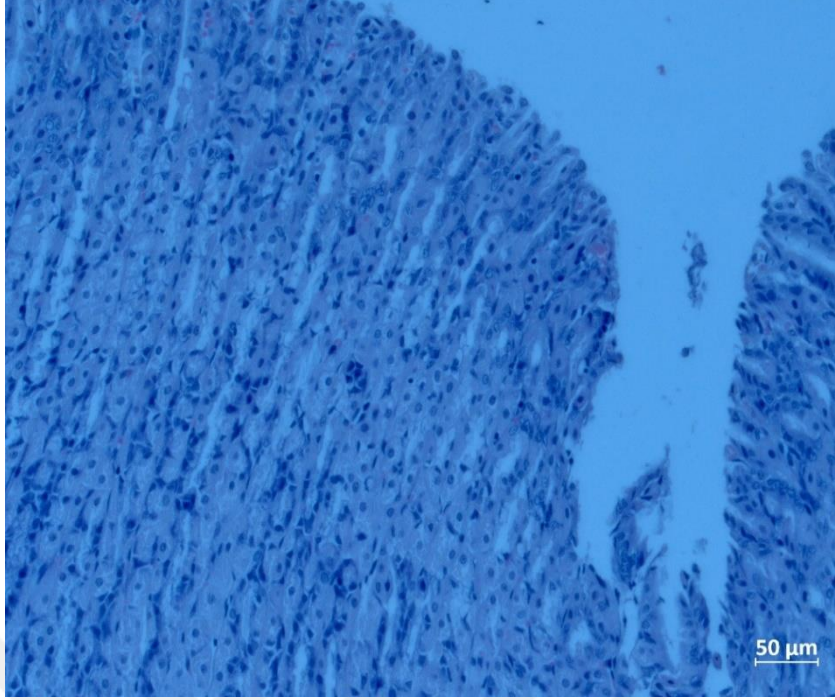
Şekil 19. STZ diyabetik grupta mide tüm tabakalarıyla ve içerdiği hücrelerle normal histolojik yapıda gözlenmekte (x20).



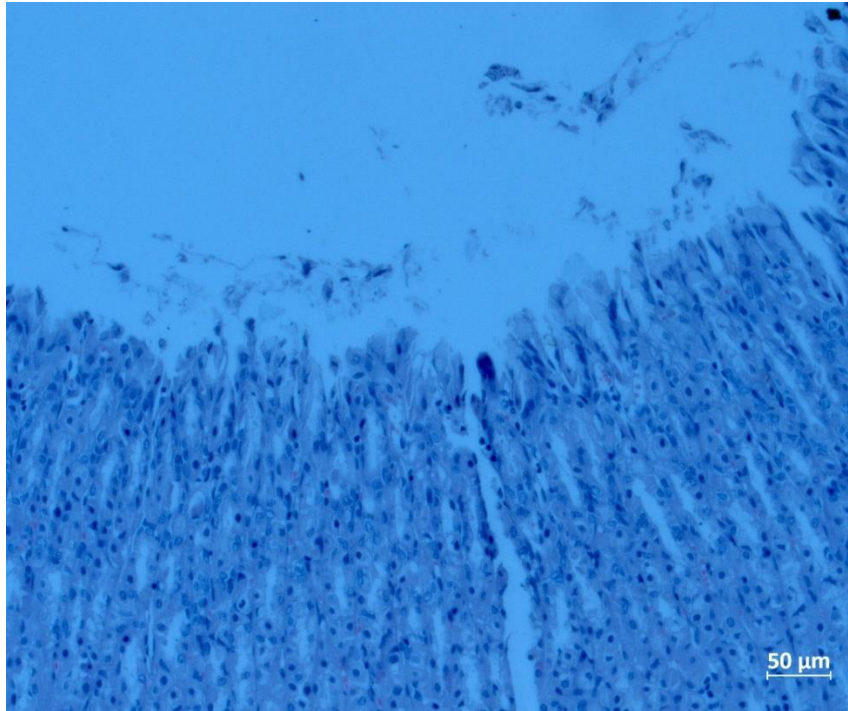
Şekil 20. İndometazin uygulanan non-diyabetik grupta midede orta derecede gastrit, eroziv gastrit ile mukoza ve submukozada şiddetli hasara varan lezyonlar görüldü (x20).



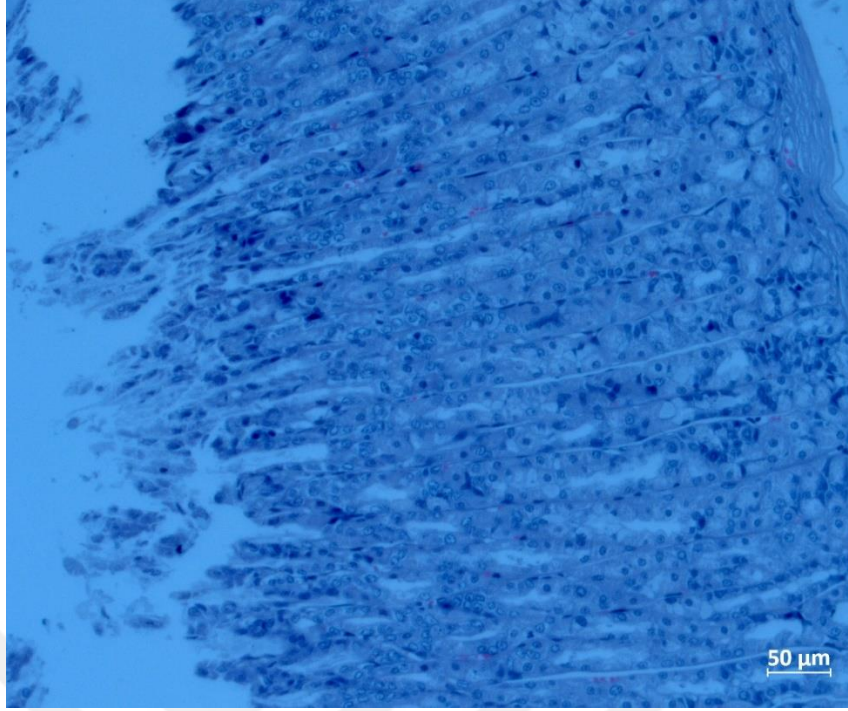
Şekil 21. İndometazin uygulanan STZ diyabetik grupta midede mukoza ve submukozada şiddetli hasar, gastrit ve hemoraji saptandı (x20).



Şekil 22. Omeprazol uygulanan STZ diyabetik grupta midede mukoza ve submukozada hasarın azaldığı, bazı hayvanlarda zayıf derecede gastrit bulgularının kaldığı, hafif hiperemi ve hemorajinin olduğu görüldü (x20).



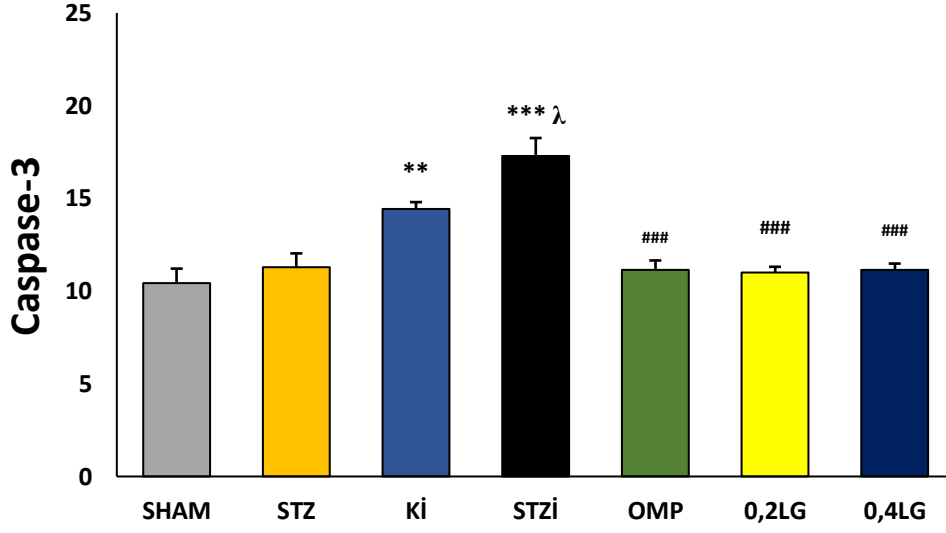
Şekil 23. 0,2 mg/kg liraglutid uygulanan STZ diyabetik grupta ülser bulguları azalmış olmasına rağmen, iyileşme omeprazol verilen gruplara göre daha az görüldü (x20).



Şekil 24. 0,4 mg/kg liraglutid uygulanan STZ diyabetik grupta ülser bulgularının azaldığı ve iyileşmenin 0,2 mg/kg liraglutid uygulanan gruptan farklı olmadığı görüldü (x20).

4.6. Caspase-3'ün İmmünohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi

Mide dokusunda apopitozun tespiti için immünohistokimyasal olarak caspase-3 çalışıldı. İndometazin uygulanan kontrol ve STZ diyabetik gruplarda sham grubu ile karşılaştırıldığında apopitozun arttığı, OMP ve LG uygulanan gruplarda ise azaldığı görüldü. 0,2 ve 0,4 mg/kg LG uygulanan gruplarda apopitozun benzer olduğu, doz bağımlı etkinin olmadığı tespit edildi. Caspase-3'e ait veriler Şekil 25'te verilmiştir. Caspase-3 immünohistokimyasal boyamasına ait resimler aşağıda yer almaktadır.

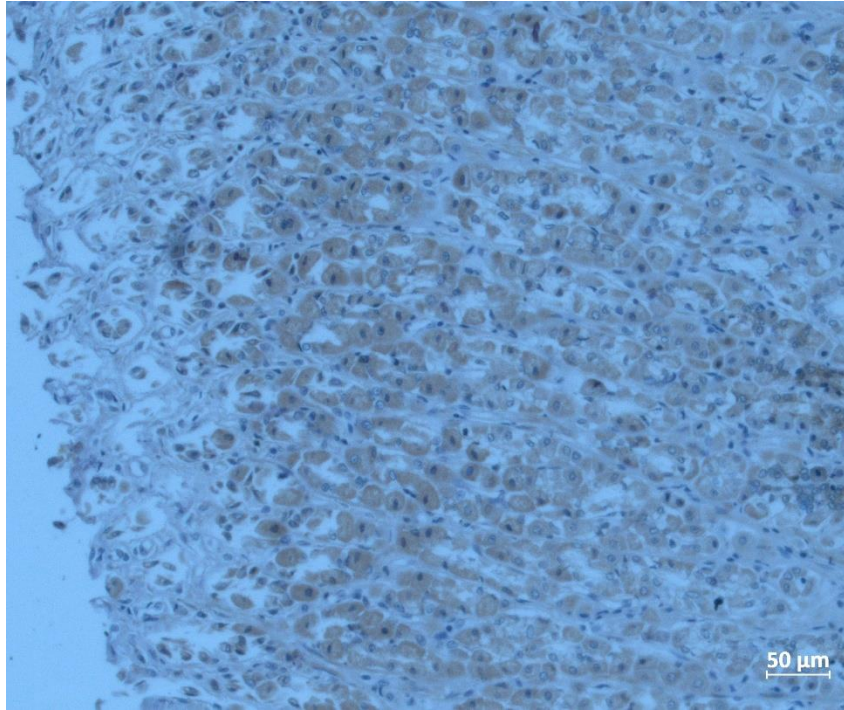


Şekil 25. STZ diyabetik şıçanlarda liraglutid'in apopitoz üzerine etkisi.

Ortalama $\pm$ Standart hata ANOVA (n=7)

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

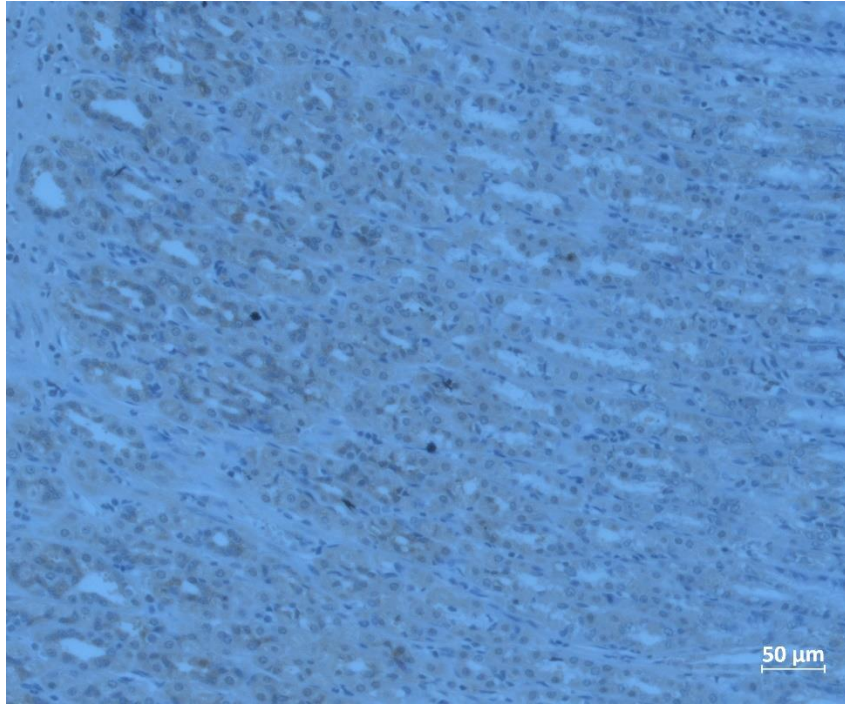
** p<0,01*** p<0,001, (Sham ve STZ kontrol grubuna göre) λ p<0,001 (Tüm gruplardan farklı) ### p<0,001 (STZİ grubuna göre)



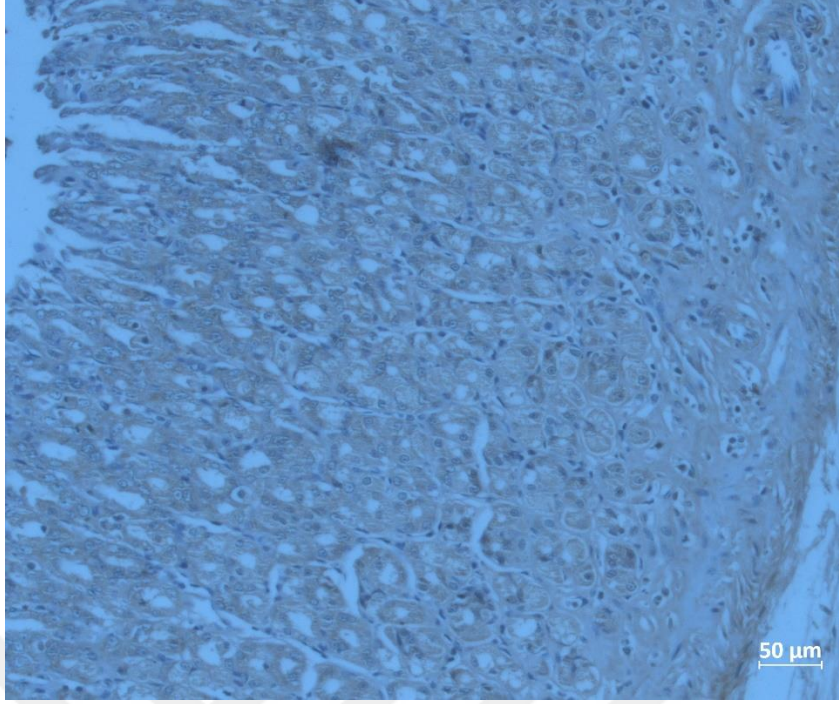
Şekil 26. Sham grubunda mide dokusunda caspase-3 immünohistokimyasal boyaması (x20).



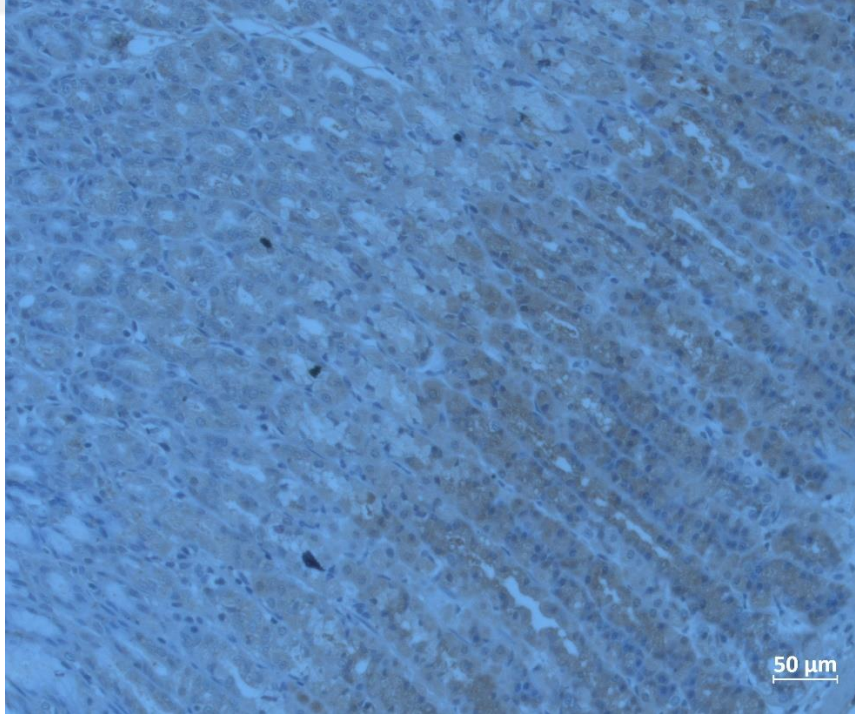
Şekil 27. STZ diyabetik grupta mide dokusunda caspase-3 immünohistokimyasal boyaması (x20).



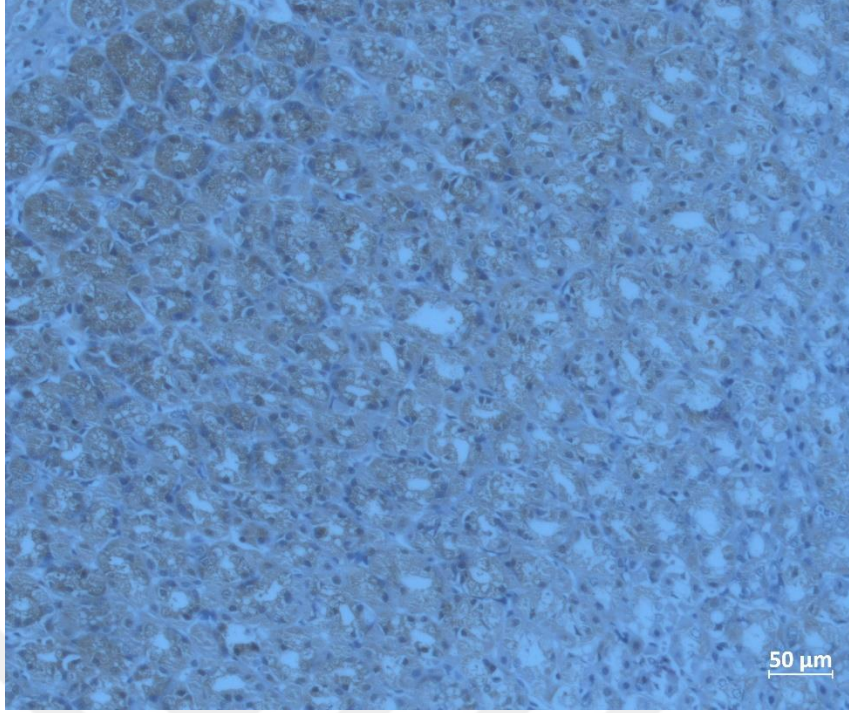
Şekil 28. İndometazin uygulanan non-diyabetik grupta mide dokusunda artmış caspase-3 immünohistokimyasal boyaması (x20).



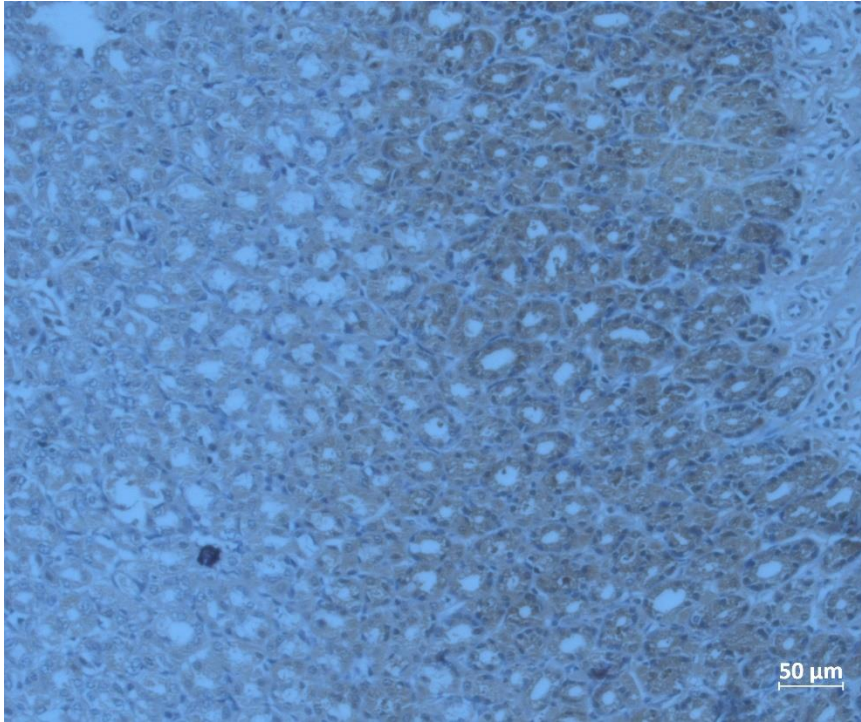
Şekil 29. İndometazin uygulanan STZ diyabetik grupta mide dokusunda artmış caspase-3 immünohistokimyasal boyaması (x20).



Şekil 30. Omeprazol uygulanan STZ diyabetik grupta mide dokusunda azalan caspase-3 immünohistokimyasal boyaması (x20).



Şekil 31. 0,2 mg/kg liraglutid uygulanan STZ diyabetik grupta mide dokusunda azalan caspase-3 immünohistokimyasal boyaması (x20).



Şekil 32. 0,4 mg/kg liraglutid uygulanan STZ diyabetik grupta mide dokusunda azalan caspase-3 immünohistokimyasal boyaması (x20).

4.7. Ülser İyileşmesinin Değerlendirilmesi

4.7.1. Mide Dokusunda EGF Düzeyleri

STZ diyabetik grupta mide dokusunda EGF düzeyinin azaldığı tespit edildi ($p<0,001$ Sham grubuna göre). Diyabetik olmayan kontrol grubunda İNDO uygulanması ile EGF düzeylerinin belirgin olarak düştüğü gözlemlendi ($p<0,001$ Sham grubuna göre). En düşük EGF düzeyi İNDO uygulanan STZ diyabetik grupta ölçüldü, ancak Kİ grubu ile istatistiksel açıdan fark gözlemlenmedi.

LG'nin doz bağımlı olarak mide dokusunda EGF düzeylerini yükselttiği tespit edildi. 0,2 mg/kg LG grubunda EGF düzeyleri $45,94 \pm 5,82$ pg/mg protein, 0,4 mg/kg LG grubunda EGF düzeyleri $72,07 \pm 3,17$ pg/mg protein olarak ölçüldü, 0,4 mg LG'in daha etkin olduğu gözlemlendi ($p<0,01$ 0,2 LG grubuna göre). LG'nin her iki dozu da EGF düzeyini OMP'ye benzer oranda yükseltti (Tablo 8, Şekil 33).

Tablo 8. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda EGF düzeylerine etkisi.

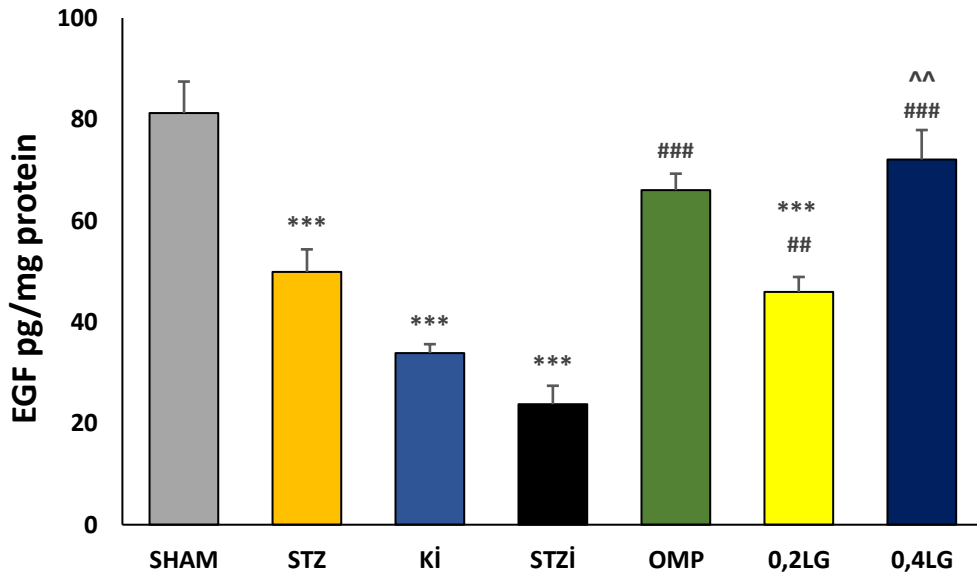
GRUPLAR	EGF (pg/mg protein)
SHAM (Kontrol Non-diyabetik)	$81,24 \pm 6,22$
STZ (Kontrol Diyabetik)	$49,89 \pm 4,45$ ***
Kİ	$33,87 \pm 1,76$ ***
STZİ	$23,78 \pm 3,65$ ***
OMP	$66,03 \pm 2,96$ ###
0,2LG	$45,94 \pm 5,82$ *** ##
0,4LG	$72,07 \pm 3,17$ ### ^^

Ortalama $\pm$ Standart hata ANOVA (n=7)

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

*** $p<0,001$ (Sham grubuna göre) ## $p<0,01$ ### $p<0,001$ (STZİ grubuna göre)

^^ $p<0,01$ (0,2 LG grubuna göre)



Şekil 33. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda EGF düzeylerine etkisi.

Ortalama ± Standart hata ANOVA (n=7)

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

*** p<0,001 (Sham grubuna göre) ## p<0,01 ### p<0,001 (STZİ grubuna göre)

^^ p<0,01 (0,2 LG grubuna göre)

4.7.2. Mide Dokusunda VEGF-A Düzeyleri

STZ diyabetik grupta mide dokusunda VEGF-A düzeyinin sham grubuna göre azaldığı tespit edildi ($p<0,05$). İNDO uygulanan kontrol grubunda VEGF-A düzeylerinin sham grubuna göre düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). En düşük VEGF-A düzeyi İNDO uygulanan STZ diyabetik grupta ölçüldü, ancak Kİ grubu ile istatistiksel açıdan fark gözlenmedi.

LG uygulanan gruplarda mide dokusunda VEGF-A düzeylerinin STZİ ve Kİ gruplarına göre anlamlı derecede yükseldiği ancak sham grubundaki düzeylere ulaşamadığı tespit edildi ($p<0,05$). LG'nin iki dozu arasında etkinlik açısından fark görülmedi. LG uygulanan gruplarda VEGF-A düzeylerinin OMP grubu ile benzer olduğu gözlemlendi (Tablo 9, Şekil 34).

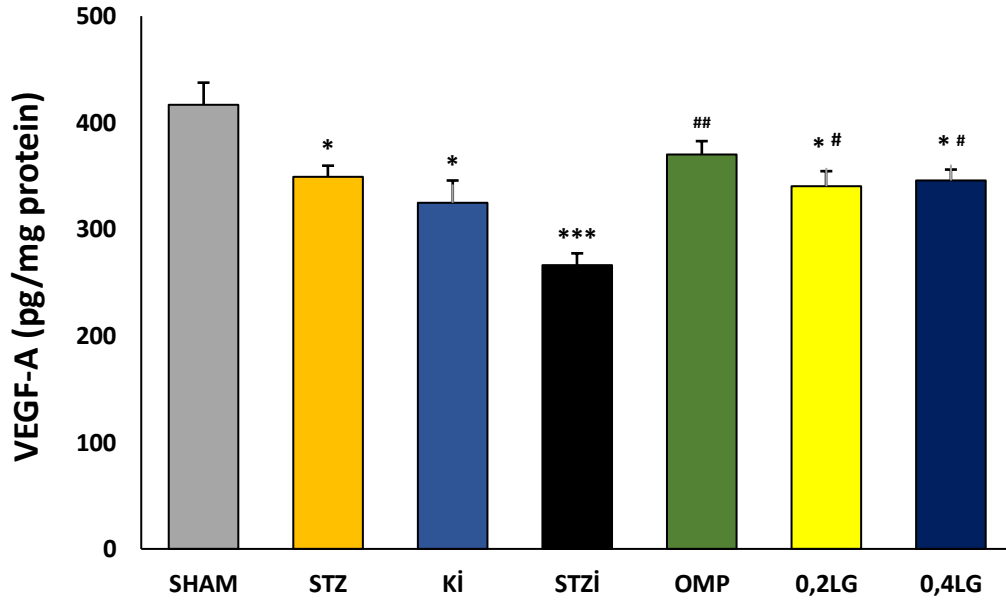
Tablo 9. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda VEGF-A düzeylerine etkisi.

GRUPLAR	VEGF-A (pg/mg protein)
SHAM (Kontrol Non-diyabetik)	416,80 ± 20,78
STZ (Kontrol Diyabetik)	349,20 ± 10,47 *
Kİ	324,85 ± 20,92 *
STZİ	266,33 ± 11,08 ***
OMP	370,16 ± 12,57 ##
0,2LG	340,38 ± 14,15 * #
0,4LG	345,81 ± 10,20 * #

Ortalama ± Standart hata ANOVA (n=7).

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

* p<0,05 *** p<0,001 (Sham grubuna göre) # p<0,05 ## p<0,01 (STZİ grubuna göre)



Şekil 34. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda VEGF-A düzeylerine etkisi.

Ortalama ± Standart hata ANOVA (n=7).

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

* p<0,05 *** p<0,001 (Sham grubuna göre) # p<0,05 ## p<0,01 (STZİ grubuna göre)

4.7.3. Mide Dokusunda PGE2 Düzeyleri

STZ diyabetik grupta mide dokusunda PGE2 düzeyinin azaldığı tespit edildi, ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Diyabetik olmayan kontrol grubunda İNDO uygulamasının PGE2 düzeylerini belirgin olarak azalttığı gözlemlendi ($p<0,01$ Sham grubuna göre). En düşük PGE2 düzeyi İNDO uygulanan STZ diyabetik grupta ölçüldü ($p<0,05$).

LG'nin mide dokusunda PGE2 düzeylerini yükselttiği tespit edildi. 0,2 mg/kg LG grubunda PGE2 düzeyleri $325,08 \pm 14,44$ pg/mg protein, 0,4 mg/kg LG grubunda PGE2 düzeyleri $377,63 \pm 26,00$ pg/mg protein olarak ölçüldü, gruplar arası fark gözlemlenmedi. LG'nin her iki dozu da PGE2 düzeyini OMP'ye benzer oranda yükseltti (Tablo 10, Şekil 35).

Tablo 10. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda PGE2 düzeylerine etkisi.

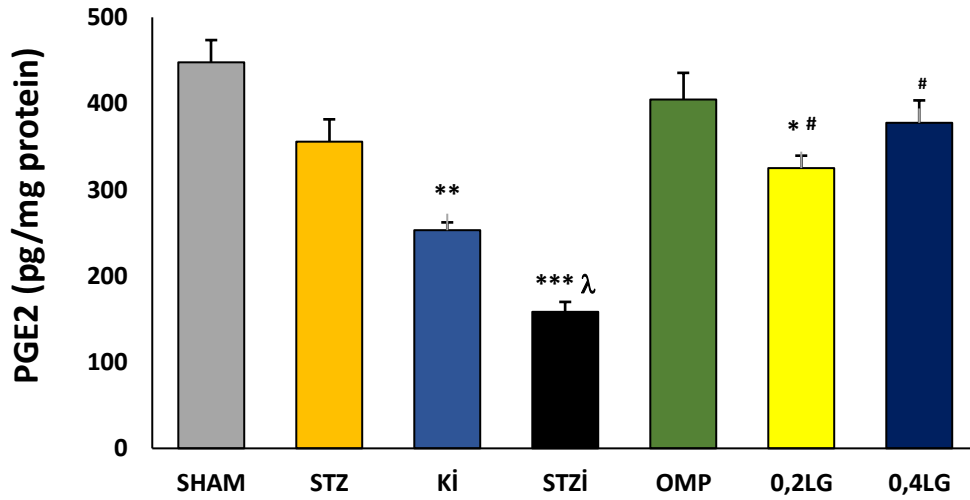
GRUPLAR	PGE2 (pg/mg protein)
SHAM (Kontrol Non-diyabetik)	$447,78 \pm 25,80$
STZ (Kontrol Diyabetik)	$355,75 \pm 25,90$
Kİ	$253,09 \pm 09,03^{**}$
STZİ	$158,37 \pm 11,50^{***\lambda}$
OMP	$404,65 \pm 30,90^{##}$
0,2LG	$325,08 \pm 14,44^{* \#}$
0,4LG	$377,63 \pm 26,00^{* \#}$

Ortalama $\pm$ Standart hata ANOVA (n=7).

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

* $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$ (Sham grubuna göre) # $p<0,05$ (Kİ grubuna göre)

λ $p<0,001$ (Tüm gruplardan farklı)



Şekil 35. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda PGE2 düzeylerine etkisi.

Ortalama ± Standart hata ANOVA (n=7).

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

* p<0,05 **P<0,01 *** p<0,001 (Sham grubuna göre) # p<0,05 (STZİ grubuna göre)

λ p<0,001 (Tüm gruplardan farklı)

4.8. Mide Dokusunda İnflamasyonun Değerlendirilmesi

4.8.1. Mide Dokusunda İL-6 Düzeyleri

STZ diyabetik grupta mide dokusunda İL-6 düzeyinin yükseldiği tespit edildi (p<0,05 Sham grubuna göre). Diyabetik olmayan kontrol grubunda İNDO uygulanması ile İL-6 düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği gözlemlendi (p<0,001 Sham grubuna göre). En yüksek İL-6 düzeyi İNDO uygulanan STZ diyabetik grupta ölçüldü (p<0,05).

LG'nin mide dokusunda İL-6 düzeylerini düşürdüğü tespit edildi. 0,2 mg/kg LG grubunda İL-6 düzeyi $223,64 \pm 16,01$ pg/mg protein, 0,4 mg/kg LG grubunda $157,45 \pm 17,87$ pg/mg protein olarak ölçüldü, 0,4 mg/kg LG grubunda İL-6 düzeyleri daha düşük olmasına karşın istatistiksel açıdan iki doz arasında fark bulunmadı. (Tablo 11, Şekil 36).

Tablo 11. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda İL-6 düzeylerine etkisi.

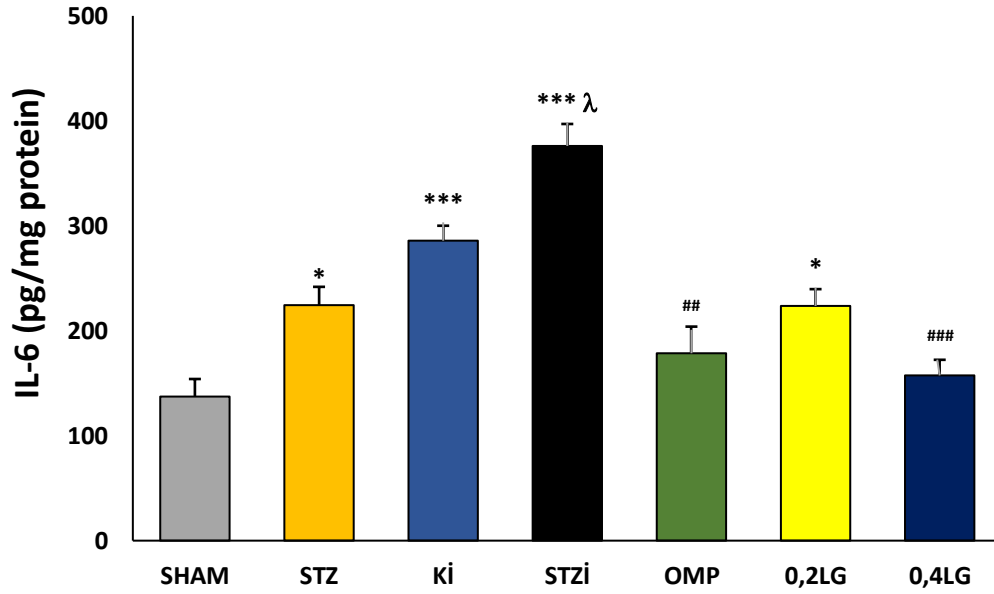
GRUPLAR	İL-6 (pg/mg protein)
SHAM (Kontrol Non-diyabetik)	137,28 ± 16,74
STZ (Kontrol Diyabetik)	224,39 ± 17,43 *
Kİ	285,83 ± 14,23 ***
STZİ	376,06 ± 20,95 *** λ
OMP	178,54 ± 25,40 ##
0,2LG	223,64 ± 16,01 *
0,4LG	157,45 ± 17,87 ###

Ortalama ± Standart hata ANOVA (n=7).

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

* p<0,05 *** p<0,001 (Sham grubuna göre) ## p<0,01 ### P<0,001 (Kİ grubuna göre)

λ p<0,001 (Tüm gruplardan farklı)



Şekil 36. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda İL-6 düzeylerine etkisi.

Ortalama ± Standart hata ANOVA (n=7).

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

* p<0,05 *** p<0,001 (Sham grubuna göre) ## p<0,01 ### P<0,001 (Kİ grubuna göre)

λ p<0,001 (Tüm gruplardan farklı)

4.8.2. Mide Dokusunda TNF- α Düzeyleri

STZ diyabetik grupta mide dokusunda TNF- α düzeyinin yükseldiği tespit edildi ($p<0,05$ Sham grubuna göre). Diyabetik olmayan kontrol grubunda İNDO uygulamasının TNF- α düzeyini istatistiksel açıdan belirgin olarak yükselttiği gözlemlendi ($p<0,01$, Sham grubuna göre). En yüksek TNF- α düzeyi İNDO uygulanan STZ diyabetik grupta ölçüldü ($p<0,05$).

LG'nin mide dokusunda TNF- α düzeyini düşürdüğü tespit edildi. 0,2 mg/kg LG grubunda TNF- α düzeyleri $707,32 \pm 51,38$ pg/mg protein, 0,4 mg/kg LG grubunda TNF- α düzeyleri $684,05 \pm 43,14$ pg/mg protein olarak ölçüldü, gruplar arası fark gözlemlenmedi. LG'nin her iki dozu da TNF- α düzeyini omeprazole benzer oranda azalttı (Tablo 12, Şekil 37).

Tablo 12. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda TNF- α düzeylerine etkisi.

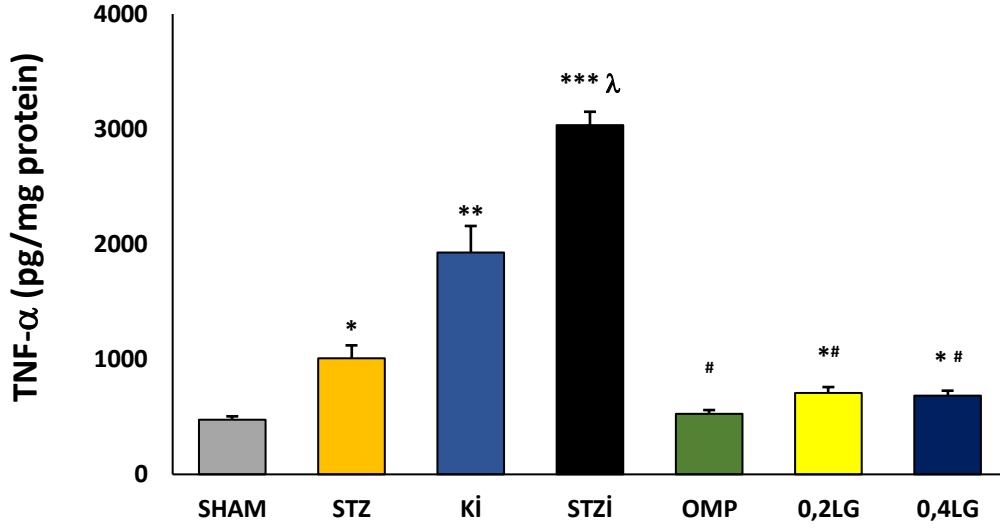
GRUPLAR	TNF- α (pg/mg protein)
SHAM (Kontrol Non-diyabetik)	$474,96 \pm 29,53$
STZ (Kontrol Diyabetik)	$1008,64 \pm 112,39$ *
Kİ	$1927,65 \pm 230,51$ **
STZİ	$3034,29 \pm 116,48$ *** λ
OMP	$526,02 \pm 32,96$ #
0,2LG	$707,32 \pm 51,38$ *#
0,4LG	$684,05 \pm 43,14$ *#

Ortalama $\pm$ Standart hata ANOVA (n=7).

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

* $p<0,05$ ** $P<0,01$ *** $p<0,001$ (Sham grubuna göre) # $p<0,05$ (Kİ grubuna göre)

λ $p<0,001$ (Tüm gruplardan farklı)



Şekil 37. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda TNF- α düzeylerine etkisi. Ortalama $\pm$ Standart hata ANOVA (n=7).
 STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).
 * p<0,05 **P<0,01 *** p<0,001 (Sham grubuna göre) # p<0,05 (STZİ grubuna göre)
 λ p<0,001 (Tüm gruplardan farklı)

4.9. Mide Dokusunda Oksitadif Stresin Değerlendirilmesi

4.9.1. Mide Dokusunda SOD-1 Düzeyleri

STZ diyabetik grupta mide dokusunda SOD-1 düzeyinin azaldığı tespit edildi (p<0,05 sham grubuna göre). Diyabetik olmayan kontrol grubunda İNDO uygulamasının SOD-1 düzeylerini belirgin olarak azalttığı gözlemlendi (p<0,001 Sham grubuna göre). En düşük SOD-1 düzeyi İNDO uygulanan STZ diyabetik grupta ölçüldü (p<0,001).

LG'nin mide dokusunda SOD-1 düzeylerini yükselttiği tespit edildi. 0,2 mg/kg LG grubunda SOD-1 düzeyleri $2,90 \pm 0,52$ ng/mg protein, 0,4 mg/kg LG grubunda SOD-1 düzeyleri $3,04 \pm 0,37$ ng/mg protein olarak ölçüldü, gruplar arası fark gözlenmedi. LG'nin her iki dozu da SOD-1 düzeyini OMP'ye benzer oranda yükseltti (Tablo 13, Şekil 38).

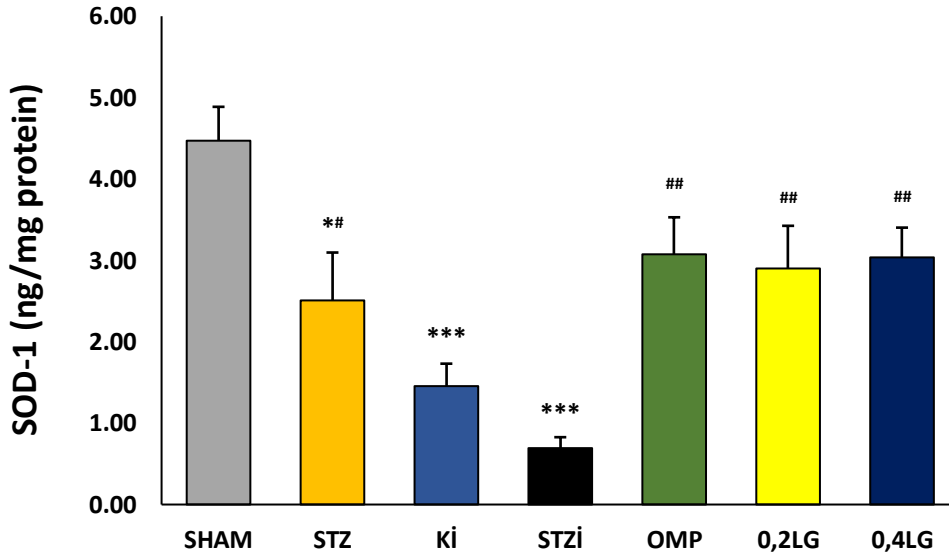
Tablo 13. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda SOD-1 düzeylerine etkisi.

GRUPLAR	SOD-1 (ng/mg protein)
SHAM (Kontrol Non-diyabetik)	4,47 ± 0,42
STZ (Kontrol Diyabetik)	2,51 ± 0,59 ^{*#}
Kİ	1,45 ± 0,28 ^{***}
STZİ	0,69 ± 0,13 ^{***}
OMP	3,07 ± 0,45 ^{##}
0,2LG	2,90 ± 0,52 ^{##}
0,4LG	3,04 ± 0,37 ^{##}

Ortalama ± Standart hata ANOVA (n=7).

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

* p<0,05 *** p<0,001 (Sham grubuna göre) # p<0,05 ## P<0,01 (STZİ grubuna göre)



Şekil 38. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda SOD-1 düzeylerine etkisi.

Ortalama ± Standart hata ANOVA (n=7).

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

* p<0,05 *** p<0,001 (Sham grubuna göre) # p<0,05 ## P<0,01 (STZİ grubuna göre)

4.9.2. Mide Dokusunda GSH Düzeyleri

STZ diyabetik grupta mide dokusunda GSH düzeyinin sham grubu ile benzer düzeyde olduğu tespit edildi. Diyabetik olmayan kontrol grubunda İNDO uygulamasının GSH düzeylerini belirgin olarak azalttığı gözlemlendi ($p<0,001$ Sham ve STZ gruplarına göre). En düşük GSH düzeyi İNDO uygulanan STZ diyabetik grupta ölçüldü ($p<0,001$).

LG'nin mide dokusunda GSH düzeyini yükselttiği tespit edildi. 0,2 mg/kg LG grubunda GSH düzeyi $40,81 \pm 2,30$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ protein, 0,4 mg/kg LG grubunda GSH düzeyi $43,80 \pm 2,86$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ protein olarak ölçüldü, gruplar arası fark gözlenmedi. LG'nin her iki dozu da GSH düzeyini OMP'ye benzer oranda yükseltti (Tablo 14, Şekil 39).

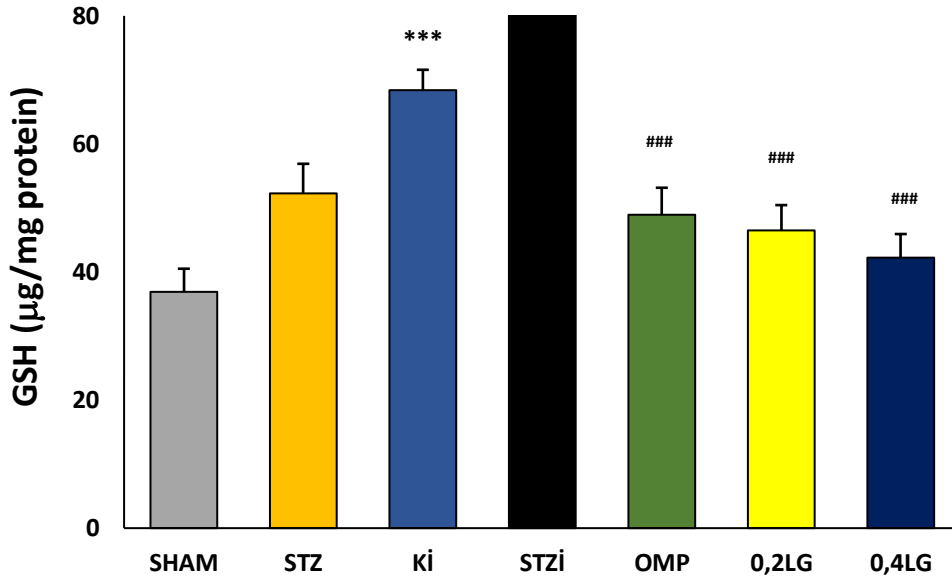
Tablo 14. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda GSH düzeylerine etkisi.

GRUPLAR	GSH ($\mu\text{g}/\text{mg}$ protein)
SHAM (Kontrol Non-diyabetik)	$52,09 \pm 4,43$
STZ (Kontrol Diyabetik)	$49,19 \pm 4,21$
Kİ	$24,38 \pm 3,85$ ***
STZİ	$11,23 \pm 1,84$ ***
OMP	$48,95 \pm 4,05$ ###
0,2LG	$40,81 \pm 2,30$ ###
0,4LG	$43,80 \pm 2,86$ ###

Ortalama $\pm$ Standart hata ANOVA (n=7).

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

*** $p<0,001$ (Sham ve STZ grubuna göre) ### $P<0,001$ (STZİ grubuna göre)



Şekil 39. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda GSH düzeylerine etkisi. Ortalama $\pm$ Standart hata ANOVA (n=7).

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).
 *** p<0,001 (Sham ve STZ grubuna göre) ### P<0,001 (STZİ grubuna göre)

4.9.3. Mide Dokusunda MDA Düzeyleri

STZ diyabetik grupta mide dokusunda MDA düzeyinin sham grubu ile benzer düzeyde olduğu tespit edildi. Diyabetik olmayan kontrol grubunda İNDO uygulamasının MDA düzeyini belirgin olarak arttırdığı gözlemlendi (p<0,001 Sham grubuna göre). En yüksek MDA düzeyi İNDO uygulanan STZ diyabetik grupta ölçüldü (p<0,001).

LG'nin mide dokusunda MDA düzeyini düşürdüğü tespit edildi. 0,2 mg/kg LG grubunda MDA düzeyi $46,50 \pm 3,96$ µmol/mg protein, 0,4 mg/kg LG grubunda MDA düzeyi $42,25 \pm 3,68$ µmol/mg protein olarak ölçüldü, gruplar arası fark gözlenmedi. LG'nin her iki dozu da MDA düzeyini OMP'ye benzer oranda azalttı (Tablo 15, Şekil 40).

Tablo 15. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda MDA düzeylerine etkisi.

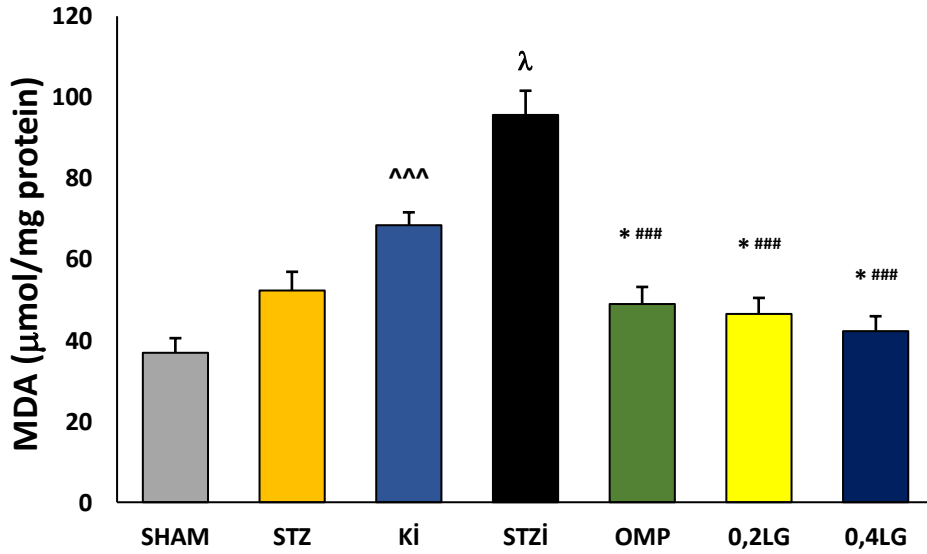
GRUPLAR	MDA ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein)
SHAM (Kontrol Non-diyabetik)	36,90 $\pm$ 3,61
STZ (Kontrol Diyabetik)	52,28 $\pm$ 4,62
Kİ	68,40 $\pm$ 3,18 $^{\wedge\wedge\wedge}$
STZİ	95,63 $\pm$ 5,97 λ
OMP	48,94 $\pm$ 4,22 $^{\#\#\#}$
0,2LG	46,50 $\pm$ 3,96 $^{\#\#\#}$
0,4LG	42,25 $\pm$ 3,68 $^{\#\#\#}$

Ortalama $\pm$ Standart hata ANOVA (n=7).

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

$^{\wedge\wedge\wedge}$ p<0,001 (Sham grubuna göre) λ p<0,001 (Tüm gruplardan farklı)

* p<0,05 (Kİ grubuna göre) $^{\#\#\#}$ P<0,001 (STZİ grubuna göre)



Şekil 40. STZ diyabetik sıçanlarda liraglutid'in mide dokusunda MDA düzeylerine etkisi.

Ortalama $\pm$ Standart hata ANOVA (n=7).

STZ: Streptozotosin, İ:İndometazin, OMP:Omeprazol, LG:Liraglutid (0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg).

$^{\wedge\wedge\wedge}$ p<0,001 (Sham grubuna göre) λ p<0,001 (Tüm gruplardan farklı)

* p<0,05 (Kİ grubuna göre) $^{\#\#\#}$ P<0,001 (STZİ grubuna göre)

5. TARTIŞMA

GLP-1, bağırsak enteroendokrin L hücreleri, pankreas α -hücreleri ve merkezi sinir sistemi (MSS) tarafından olmak üzere başlıca üç ana dokudan salgılanır (109). GLP-1, bağırsak lümeninde besinlerin varlığına yanıt olarak distal bağırsak mukozasındaki endokrin L hücrelerinden salgılanan bir peptid hormondur (110-112). GLP-1, bir inkretin hormonu olarak sınıflandırılır, çünkü yemekten sonra, kan glukozu seviyelerinin yükselmesinden önce, pankreas β hücrelerinden salınan insülin miktarını artırarak kan glukoz seviyelerinde azalmayı uyarır. GLP-1, mide boşalmasını geciktirir, insülin salgısını uyarır, MSS'de tokluk sinyalini düzenler ve kan glukozunu kontrol etmede de etkilidir (110-112). GLP-1, kan glukozu düzenlemesine ek olarak, monositlerde ROS'ların üretimini önemli ölçüde azaltan, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin mRNA ekspresyonunu azaltan anti-apoptotik, anti-oksidan ve anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir. GLP-1 ayrıca nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) aktivasyonunu inhibe eder ve pankreas, MSS ve endotelial hücrelerdeki doğal katil (natural killer) hücrelerin aktivitesini düzenler (113).

Enjekte edilebilir peptitler olan GLP-1 RA'lar, endojen GLP-1'in yapısına ve işlevine benzerler ancak DPP-4'e dirençlidirler ve plazmada daha uzun bir yarı ömre sahiptirler. GLP-1 RA'lar, çok sayıda organ ve sistemde bulunan yedi transmembran segmentli G-protein-bağlı reseptör olan GLP-1 reseptörleri aracılığıyla etki gösterirler ve bu reseptörlerin β -hücresinde konsantrasyonu yüksektir ancak α ve δ hücrelerinde, kalp, böbrek, merkezi ve periferik sinir sistemi, karaciğer ve GİS'de de bulunurlar (109). GLP-1 RA'lar iştahı azaltır, tokluğu artırır, kilo kaybını indükler, gastrik boşalmayı yavaşlatır, bağırsak motilitesini azaltır ve tokluk glukoz seviyelerini düşürür (110, 111). GLP-1 RA'lar beş farklı yol ile kan glukozunun düzenlenmesini sağlar. Bu düzenleme β -hücreleri ile insülin sekresyonunun artırılması, α -hücreleri ile glukagon sekresyonunun azaltılması, hepatik glukoz üretiminin azaltılması, inkretin yetmezliğinin tersine çevrilmesi, iştahın azalması ve kilo kaybının uyarılması ile sağlanır. Ek olarak, gastrik boşalmayı geciktirir. Hipertansiyon, dislipidemi ve endotel disfonksiyonu gibi birçok kardiyovasküler risk faktörünü iyileştirir. Preklinik çalışmalar, β -hücre proliferasyonunu ve neogenezi arttırdıklarını, apoptozu azalttıklarını, böylece β -hücre kütlelerini koruduklarını göstermektedir (114, 115). Ayrıca, δ -hücre reseptörüne doğrudan bağlanmaları, somatostatin salgısını artırır. Buna karşılık, α -hücreleri ile glukagon salgılanması azalır. Bu etkinin oluşum mekanizması net değildir ve glukagon salınımındaki azalma doğrudan GLP-1 reseptör aktivasyonuna ve insülin/somatostatin salgılanma artışı ile gerçekleşiyor olabilir. GLP-1 ile indüklenen insülin sekresyonu glukozu bağımlı olduğundan ve glukagon inhibisyonu çoğunlukla hiperglisemik durumlarda meydana geldiğinden, GLP-1 RA ile indüklenen hipoglisemi nadir görülür (110, 111). GLP-1 reseptörleri ve GLP-1 içeren

nöronlar, beslenme davranışının, gastrik motilitenin ve kardiyak fonksiyonların düzenlenmesinde görev alan çeşitli MSS bölgelerinde bulunur. Yavaşlamış gastrik boşalma, postprandiyal glukoz kontrolünün önemli bir düzenleyicisidir ve arkasındaki mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, merkezi ve periferik sinir sistemi arasındaki etkileşimi içeriyor gibi görünmektedir.

LG orijinal olarak T2DM tedavisi için geliştirilmiştir. Günlük 1,2 ve 1,8 mg dozlarında HbA1C'yi etkili bir şekilde düşürdüğü gösterilmiştir. LG, pankreasta glukozla uyarılan insülin sekresyonunu indüklemesi ve glukozla bağımlı bir şekilde glukagon salgılanmasını engellemesi ile kan glukoz seviyesini düşürmede güçlü bir etkiye sahiptir. Glukoz homeostazını iyileştirir ve uygulama sonrası hipoglisemi gelişme riski düşüktür (112, 116). Ayrıca hipotalamus üzerindeki merkezi etkilerle gastrik boşalmayı geciktirir ve tokluğu artırır (116). Eksenatid ve LG'yi karşılaştıran bir çalışmada LG'nin, HbA1C, sistolik kan basıncı, açlık kan glukozu, trigliseritleri ve serbest yağ asitlerini düşürmede eksenatide göre daha üstün olduğu (88) ve daha az istenmeyen yan etkiye sahip olduğu bildirildi (111).

Literatüre bakıldığında prelinik çalışmalarda ratlarda (113, 117) ve klinik çalışmalarda insanlarda, LG'nin (118) açlık kan glukozu düzeylerini düşürdüğü raporlanmıştır. Luo ve arkadaşları normal diyet ve yüksek yağlı diyet alan rat gruplarında 10 haftalık salin ve LG infüzyonları sonrasında, salin ve LG ile tedavi edilen grupların açlık kan glukozu seviyelerinin arasında anlamlı fark olduğunu raporlamışlardır (113). Bizim çalışmamızda da diyabetik sıçanlar, artan kan glukoz seviyeleri sergiledi ve LG tedavisinin kan glukoz düzeylerini doz bağımlı olarak düşürdüğünü gözledik. 0,2 mg/kg LG uygulanan grupta kan glukoz düzeyi $223,71 \pm 11,93$ mg/dL'ye ($p < 0,001$) 0,4 mg/kg LG uygulanan grupta ise $161,57 \pm 10,10$ mg/dL'ye ($p < 0,01$) düştü. 0,4 mg/kg LG'in kan glukoz düzeyini düşürmede daha etkili olduğunu gözledik ($p < 0,05$).

Başta LG olmak üzere uzun etkili GLP-1 reseptör agonistleri iştahı bastırarak, kalori tüketimini ve enerji tüketimini artırarak kilo kaybını destekler (109, 111-113, 118, 119). Yapılan bir çalışmada LG'nin, 5 hafta boyunca plasebo'ya kıyasla enerji alımında %16'lık bir azalma gösterdiği ve enerji harcaması üzerinde hiçbir etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada LG'nin yağ oksidasyonunu arttırdığı bildirilmiştir (120). Ayrıca LG'nin doz bağımlı olarak kilo kaybına neden olduğu tespit edilmiştir. 1,8 mg LG ile yapılan çalışmalarda, T2DM olan deneklerde 26 haftada %3,6 (3,3 kg) ve 56 haftada %4,7'ye (5,0 kg) kadar kilo kaybı (121-123); obezitesi olan deneklerde 3,0 mg LG ile yapılan çalışmalarda, 56 haftada %7,9 (8,9 kg) ile %8,2 (7,3 kg) arasında kilo kaybı raporlanmıştır (122, 124, 125). LG'nin kilo verdirmesine neden olan mekanizma, muhtemelen beyin ve GİS üzerindeki etkilerin bir

kombinasyonudur (126, 127). Periferik olarak, bağırsaktaki L hücrelerinden salınan GLP-1, beyne sinyal gönderen vagal duyuşal afferent sinirler yoluyla ve ayrıca tokluğa neden olan gastrik boşalımı geciktirerek mide üzerindeki doğrudan etkileri yoluyla gıda alımını azaltabilir (116, 128). GLP-1 reseptörü, hipotalamus da dahil olmak üzere iştahı düzenleyen beynin birçok farklı bölgesinde bulunur ve GLP-1, güçlü bir anoreksijenik etkiye sahiptir (119).

STZ, pankreatik β -hücrelerinde toksisiteye ve hücreşel ölüme neden olan bir antibiyotiktir. Hipoinsülinemi ve hiperglisemiye neden olduğundan deneysel olarak T1DM modeli üretmek için yaygın olarak kullanılır (129-132). STZ ile diyabet indüksiyonu, hiperglisemi, aşırı ozmotik diürez ve kilo kaybı ile ilişkilidir (133, 134). Tek doz STZ ile tedavi edilen yetişkin sıçanlar, 48 saat içinde hiperglisemi sergiler.

Bu çalışmada da *Wistar* sıçanlara tek doz (65 mg/kg) ip yolla STZ enjekte edilerek diyabet oluşturuldu (134, 135). STZ uygulamasının üçüncü gününden itibaren polidipsi, polifaji, hiperglisemi ve kilo kaybı gibi hastalığın klasik belirtileri kaydedildi (135-137). Diyabetik deney gruplarında STZ uygulamasından 31 gün sonra kilo alımının durduğu ve vücut ağırlıklarının normale göre azaldığı tespit edildi ($p < 0,001$). STZ-diyabetik sıçanlarda 10 günlük 0,2 mg/kg ve 0,4 mg/kg LG uygulamasının kilo kaybını benzer düzeyde önlediğı ve istatistiksel açıdan aralarında fark olmadığı görüldü. Sonuçlarımız literatürdeki çalışmalar ile uyumludur (138-143). Ancak JingJing ve arkadaşları, STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda diyabetik periferik nöropatiyi (DPN) araştırdıkları çalışmalarında, LG ile tedavinin, gruplarda vücut ağırlığını veya kan glukozu düzeylerini değiştirmedini tespit etmişlerdir (137).

Kontrolsüz diyabette gözlenen vücut ağırlığındaki azalma, karbonhidratın enerji kaynağı olarak kullanılamaması, yapısal proteinlerin kaybı veya bozulması nedeniyle oluşabilir. İnsülin eksikliğinden kaynaklanan, kas dokusundaki artmış proteoliz nedeniyle protein içeriğinde belirgin bir azalma vardır ve kronik hiperglisemi nedeniyle artan lipoliz sonucunda artan yem alımı, ilerleyici kilo kaybı ve enerji imbalansı oluşabilir (136, 141, 144). Diyabetik sıçanlara sk yoldan 10 gün boyunca uygulanan LG, tedavi edilmeyen diyabetik sıçanlara kıyasla, ortalama vücut ağırlıklarının düşmesini engelledi ancak kontrol düzeyine yükseltmedi. LG ile tedavi edilen diyabetik sıçanlarda kilo kaybındaki geri dönüş, kilo kaybının restorasyonunun proteoliz, glukoneogenez ve glikojenolizin tersine çevrilmesine bağlı olabilir.

Bu araştırmada, gastrik ülser oluşturmak için gerek histopatolojik inceleme ve gerekse ülser skoru/indeks (Üİ) değerleri ile ülser oluşturduğu iyi bilinen İNDO kullanıldı (145). Mide mukozasında, NSAİİ'lerin COX bağımlı ve bağımsız bir şekilde mukozal hasara neden oldukları bilinmektedir (146). Seçici olmayan NSAİİ'lerin gastrointestinal mukozal hasara

neden oldukları mekanizma, bunların COX1'i inhibe etme, PGE2 tükenmesine yol açma ve sonuç olarak mukus üretimi ve bikarbonat sekresyonunun inhibisyonu, kan akışını azaltma ve ROS üretimini arttırma, COX-2'nin inflamatuvar molekülleri, sitozolik fosfolipazlar A2 (cPLA2), lökotrien B4 (LTB4), 5-lipoksijenaz (5-LOX), PGE2, TNF- α , İL-1 β ve İL-6 üretimi (147), artan lipid peroksidasyonu (MDA), XO ve DNA hasarı (8-OHdG üretimi)(148) ve GSH-Px, GSH-Rd, GST, CAT, SOD ve HO-1 gibi anti-oksidan enzimlerin inhibisyonunun yanı sıra in vivo GSH/GSSG oranını içeren çok yönlü bir süreçtir (16, 149, 150). Çalışmalar, hem COX-1 hem de COX-2'nin inhibisyonunun, NSAİİ'nin neden olduğu mide hasarı için gerekli olduğunu göstermiştir (151). Mitokondri, ROS homeostazında ve hücrenin hayatta kalmasında çok önemli bir rol oynar. NSAİİ ile indüklenen ROS'un Bax, kaspaz-8, kaspaz-9 ve kaspaz-3 aktivitelerini içeren çeşitli sinyalleşme basamaklarını etkileyerek gastrointestinal mukozal hücre apoptozisine de neden olabileceği bildirilmiştir (146, 152). Bu çalışmanın sonuçları, İNDO'nun tek bir dozda (30 mg/kg; p.o.) uygulanmasının, kontrol sıçanlarına kıyasla gastrik Üİ'de önemli bir artışla birlikte, çoklu mukozal yaralanmalara neden olduğunu gösterdi. Bu sonuç, İNDO ile tedavi edilen sıçanlarda Üİ'de bir artış bildiren önceki çalışmalarla (148, 153) uyumludur.

İnflamasyondaki önemli rollerine rağmen, NSAİİ'ler COX inhibisyonu yaparak mide korumasına katkıda bulunan PG'lerin sentezini azalttıkları için mide hasarına ve oksidatif strese neden olmaktadır (147). Bu PG'lerden biri olan PGE2, mukus sekresyonunun artmasında, asit üretiminde azalmada, gastrik kan akımının artmasında rol oynar ve böylece midede koruyucu etki gösterir.

PGE2 gibi PG'ler, apoptozu inhibe eder ve hücre büyümesini, anjiyogenezi uyarır (146). Doku onarımını desteklemek için anjiyogenezin indüksiyonu son derece önemlidir. PGE2, VEGF ekspresyonunun up-regülasyonu ve EP4 (prostaglandin E reseptörü) reseptörlerinin aktivasyonu ile anjiyogenezi uyararak ince bağırsak lezyonlarının yanı sıra gastrik ülserler üzerinde de iyileştirici bir etki gösterir (154).

FGF, TGF- α , trefoil faktörleri (TFF'ler), hepatosit büyüme faktörü (HGF), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), PDGF, TGF- β ve VEGF gibi anjiyogenik büyüme faktörleri gastrointestinal mukozanın rekonstrüksiyonu, mukozal savunma ve ülser iyileşmesinde rol oynayan en önemli faktörlerdir. NSAİİ'lerin, VEGF ve bFGF gibi pro-anjiyogenik faktörlerin, farklılaşma kümesi 31 (CD31) gibi adezyon moleküllerinin down-regülasyonu yoluyla ve endostatin gibi anti-anjiyogenik proteinlerin up-regülasyonu yoluyla anjiyogenezi engellediği ve ülser iyileşmesini geciktirdiği rapor edilmiştir (154, 155).

EGF'nin, hücre restorasyonu, migrasyonu ve epidermizasyon dahil olmak üzere mide mukozasının iyileşmesinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir. EGF'nin Janus Kinaz sinyal dönüştürücü-transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT) sinyal yolunu, immünite ve proliferasyon ile bağlantılı olan fosfatidil-inositol yolunu indüklediği kapsamlı bir şekilde aydınlatıldı. TFF1 aracılı EGF/EGFR (EGF reseptörü) yolunun, epitel hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu düzenlemede önemli bir role sahip olduğu ve ayrıca İNDO kaynaklı RGM-1 (rat gastrik mukozası) hücre apoptozunda ve sıçan mide mukozası hasarında tam bir koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (156). Literatürde büyük bir hasta grubunda ve sıçanlarda gastrik ülserlerde EGF konsantrasyonunda dikkate değer bir azalma bildirilmiştir (151, 157).

Bizim çalışmamızda da İNDO uygulanan non-diyabetik sıçanlarda mide dokusunda makroskopik ve histopatolojik olarak belirgin ülser oluştuğu, mide dokusunda EGF, VEGF-A ve PGE2 düzeylerinin azaldığı tespit edildi. STZ ile diyabet oluşturulan ve İNDO uygulanan sıçanlarda ise mide dokusunda makroskopik ve histopatolojik olarak oldukça belirgin ülser oluştuğu ve mide dokusunda EGF, VEGF-A ve PGE2 düzeylerinin en fazla bu grupta azaldığı tespit edildi. Sonuçlarımız İNDO'ya maruz kalmanın gastrik mukozal PGE2, VEGF-A ve EGF seviyelerini önemli ölçüde azalttığını gösteren önceki verilerle uyumludur (148, 151, 154, 155, 157).

Oksidatif stres, NF- κ B, kemokinler ve interferon gama (IFN- γ), İL-1 β gibi salınan sitokinler bir dizi sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla inflamatuvar yanıtı arttırmada ve hücre hasarında kritik bir rol oynar. Oksidatif stres, nötrofil infiltrasyonuna ve ardından gastrik mukoza hasarına yol açan bir pro-inflamatuvar yanıt başlatır. Aktive edilmiş NF- κ B ayrıca CAT üretimini inhibe eder, indüklenebilir nitrik oksit sentaz'ı (iNOS) indükler ve sonunda her ikisi de redoks yükünü artırır. Öte yandan, artan TNF- α ve İL-1 β , NF- κ B'yi aktive eder, ROS üretir, böylece pozitif bir geri besleme döngüsü oluşur. TNF- α ve İL-1 β ayrıca apoptotik sinyal yolunu tetikler ve sonuçta gastrik mukozal apoptoza yol açar (147, 153, 158). NF- κ B ülser iyileşme sürecinde aktif rol oynar ve gastrik ülser sırasında dokularda NF- κ B aktivasyonu artar. NF- κ B, bağışıklık tepkisini düzenlemede de merkezi bir rol oynar ve İL-6, İL-1 β , TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonel up-regülasyonunu tetikler. TNF- α , hem nötrofil hem de endotelial hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunun up-regülasyonu ile polimorfonükleer lökosit (PMN) göçüne neden olur. PMN göçü, İNDO'nun neden olduğu gastrik mukozal hasarın patogeneğinde erken ve kritik bir olaydır (148). İNDO ile indüklenen gastrik ülser ve gastrik mukoza hasarı üzerine yapılan çalışmalarda, sıçan serumunda ve gastrik mukozada İL-1, NF- κ B, TNF- α ve İL-6 seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir (16, 151).

Bu araştırmada da İNDO uygulanan non-diyabetik sıçanlarda mide dokusunda İL-6 ve TNF- α düzeylerinin arttığı, İNDO uygulanan STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda ise mide dokusunda İL-6 ve TNF- α düzeylerinin en fazla bu grupta arttığı tespit edildi. Sonuçlarımız İNDO'ya maruz kalmanın gastrik mukozal İL-6 ve TNF- α seviyelerini önemli ölçüde arttırdığını gösteren önceki verilerle uyumludur (145, 148, 153). Ancak Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İNDO uygulamasının serum ve mide mukozasında TNF- α seviyesinin azalttığı tespit edilmiştir. Bu düşüşün nedeninin ise İNDO'nun anti-inflamatuvar etkisiyle TNF- α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe etmesi olduğu ileri srlmştir (151).

DeneySEL alışmalar, ROS'un İNDO'nun neden olduğu gastrik mukozal hasarda belirli roller oynadığını göstermiştir. İNDO gibi ajanlar, oksidan olarak işlev görür, lipid peroksidasyonunu başlatır ve ROS üreterek hasara neden olur. SOD ve GSH gibi bir dizi enzimatik ve enzimatik olmayan savunma mekanizması, NSAİİ'lerin uygulanmasından sonra mide mukozasının oksidatif doku hasarını azaltır veya önler. Bu enzimler, mide mukoza hücresinde ROS'ların ve lipid hidroperoksitlerin eliminasyonunda önemli rol oynarlar. nceki alışmalar, İNDO ile tedavi edilen sıçanların mide mukozasında GSH ve SOD gibi anti-oksidanlarda bir azalma ile MDA'da bir artış olduğunu göstermiştir (147, 148).

Bizim alışmamızda da İNDO uygulanan non-diyabetik sıçanlarda mide dokusunda antioksidan SOD-1 ve GSH düzeylerinin düştüğü, oksidatif stresi gösteren MDA düzeyinin arttığı, İNDO uygulanan STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda ise mide dokusunda anti-oksidan SOD-1 ve GSH düzeylerinde en fazla düşüşün, oksidatif stresi gösteren MDA düzeyinde ise en fazla artışın bu grupta olduğu gözlendi. Sonuçlarımız İNDO ile tedavi edilen sıçanların mide mukozasında GSH ve SOD-1 gibi anti-oksidanlarda bir azalma ile oksidatif stresi gösteren MDA düzeyinde bir artış olduğunu gösteren önceki çalışmalarla benzerdir (148, 159).

Apoptoz, bcl-2 ve kaspaz protein aileleri tarafından düzenlenen programlanmış hücre ölümünün bir şeklidir, mide epitel hücre proliferasyonu ve ölüm arasındaki denge, gastrik mukozal bütünlüğün korunmasında büyük önem taşır. NSAİİ'lerin hücre ölümüne neden olduğu, kardiyomiyositlerde, hepatositlerde, endotelial ve epitelyal hücrelerde mitokondriyal membran potansiyelini azalttığı gösterilmiştir. İNDO, ROS oluşumu ve kaspaz-3 aktivasyonu yoluyla apoptozu indükler. İNDO ile indüklenen kaspaz-3 aktivasyonu, mide epitel hücrelerinin apoptozisi sürecinde önemli bir patolojik olaydır. NF- κ B, kaspaz 3 dahil olmak üzere kaspazların aktivasyonu yoluyla apoptoz ile sonuçlanan hedef genlerin ekspresyonunu indükler. İNDO, apoptoza yol açan mitokondriyal fisyon ve disfonksiyonu teşvik eder.

Mitokondriyal fonksiyonun düzensizliği, hücrelerin biyoenerjetik kapasitesinin azalmasına ve hücre ölümüne neden olabilir (160, 161). Bcl-2 ve Bcl-xL, öncelikle kaspaz proteazların aktivasyonunu kontrol ederek apoptotik ölümü engelleyebilir. İNDO ile indüklenen peptik ülser ve jejunal mukoza hasarı üzerine yapılan çalışmalarda kaspaz-3 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (16, 153, 162, 163).

Bizim çalışmamızda da İNDO uygulanan kontrol grubunda mide dokusunda apopitozisin arttığı, orta derecede gastrit, erozif gastrit ile mukoza ve submukozada şiddetli hasara varan düzeyde patolojik değişikliklerin tespit edildiği, İNDO uygulanan STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda ise mide dokusunda apopitozis artışının en fazla bu grupta olduğu, genel olarak mukoza ve submukozada şiddetli hasar, gastrit ve hemoraji saptandığı gözlemlendi. Sonuçlarımız İNDO'ya maruz kalmanın gastrik mukozada apopitozisi arttırdığını gösteren önceki çalışmalarla uyumludur (16, 148, 162).

DM'de görülen kronik hiperglisemi, hücre içi ROS oluşumunda en önemli faktör olarak kabul edilir. Artmış ROS üretimi, vücudun pro-oksidan ve anti-oksidan savunma mekanizmaları arasında dengesizliğe neden olur. Sıçanlarda STZ kaynaklı DM'nin erken evreleri, reaktif oksijen ve azot türlerini (RNS) içeren serbest radikal oluşumu ile karakterizedir. O_2^- , H_2O_2 , OH^- ve peroksinitrit ($ONOO^-$) gibi reaktif türler, diyabetik hayvanlarda oksidatif strese neden olur. NO gibi reaktif nitrojen türlerinin üretimi de önemlidir. Glukoz oto-oksidasyonu, poliol yolu, protein glikasyonu ve ileri glikasyon ürünlerinin oluşumu, diyabetik hayvanlarda ve insanlarda oksidatif stresten sorumlu olan serbest radikalleri üreten mekanizmalardır. Deney hayvanlarına STZ uygulaması, artan MDA ve azalan CAT, GSH-Px ve SOD anti-oksidan enzim seviyelerine neden olmaktadır (131, 132, 136, 164-166). Bizim çalışmamızda da STZ diyabetik grupta mide dokusunda SOD-1 düzeyinin azaldığı, GSH ve MDA düzeyinin sham grubu ile benzer düzeyde olduğu tespit edilmiştir. Wang ve arkadaşları, STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda *Cassie Semen*'in renoprotektif etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, diyabetik grupta SOD, CAT ve GSH-Px'in serum seviyesinde azalma, MDA seviyelerinde ise artış saptamışlardır (132). Yine Han ve arkadaşlarının diyabetik nefropati modelinde yaptıkları çalışmalarında, SOD, GSH-Px seviyesinin renal dokuda ve serumda azaldığı, MDA seviyelerinin de arttığı saptanmıştır (167). Wei ve arkadaşlarının diyabetik sıçanlarda hepatik anti-oksidan enzimleri araştırdıkları çalışmalarında, diyabetik grupta karaciğer dokusunda CAT, GSH ve SOD seviyelerinin azaldığı, MDA seviyelerinin ise arttığı saptanmıştır (131). Ram ve arkadaşlarının diyabetik sıçanlarda yaptıkları yara iyileşmesi modelinde ise diyabetik sıçanların granülasyon

dokusunda MDA seviyelerinde bir azalma ile birlikte GSH, GSH-Px, SOD ve CAT'de de artış saptanmıştır (168).

ROS seviyelerindeki artış, protein denatürasyonu, lipid peroksidasyonu ve mitokondriyal DNA'da zarara yol açarak hücre zarı, genetik materyal, enzimler gibi biyolojik yapılarda hasara ve hücre disfonksiyonuna neden olur. Bu oksidanlar ayrıca mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara, kardiyovasküler hastalıklara, böbrek ve sinir hasarına neden olur (136, 139). Yüksek hücre içi glukoz seviyeleri, TGF- β ve VEGF gibi sitokinlerin sentezini uyarır. Önceki çalışmalar, hiperglisemik yaraların, İL-10 (interlökin-10) ve TGF- β gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda bir azalmaya, TNF- α , İL-1 β (interlökin-1 β) ve İL-6'nın yanı sıra inflamatuvar hücreler gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda bir artışa neden olabildiğini göstermiştir (135). TNF- α , İL-6 ve İL-1, diyabetik patogeneizde rol oynayan üç ana sitokindir. Tarek ve arkadaşları, STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda diosminin diyabetik kardiyomyopati üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, diyabetik grupta artmış TNF- α , İL-1 β ve İL-6 seviyeleri saptamışlardır (169). Bizim çalışmamızda da STZ diyabetik grupta mide dokusunda İL-6 ve TNF- α düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir. Sonuçlarımız literatürde Malik ve arkadaşlarının diyabetik nefropati modelinde (165), Liu ve arkadaşlarının diyabetik farelerde *trigonelline*'nin β hücreleri üzerindeki koruyucu etkilerini araştırdıkları çalışmalarında (139), Ma ve arkadaşlarının diyabetik periferik nöropati modelinde (137), Samarghandian ve arkadaşlarının diyabetik vaskülopati modelinde (142) Chen ve arkadaşlarının gastrik ülser modelinde (3) bildirdiği sonuçlar ile uyumludur.

STZ ile indüklenen diyabetik farelerde, yaralarda artan oksidatif stres belgelenmiştir. Diyabetik yaralarda, inflamatuvar faz sırasında ROS ve RNS'nin sürekli ve kontrolsüz üretimi nedeniyle detoksifikasyon süreci engellenir. Anti-oksidatif yanıt yaralarda yüksek olmasına rağmen aşırı üretilen oksidanları nötralize edemez. Bu nedenle yara iyileşmesi inflamatuvar fazda yavaşlar ve yara iyileşmesi gecikir (168). EGF, FGF, TGF- β 1 ve VEGF gibi büyüme faktörleri ve hipoksi ile indüklenen faktör-1alfa (HİF-1 α) dahil olmak üzere çeşitli moleküller, anjiyogenez, reepitelizasyon, hücre dışı matriksin farklılaşması ve üretimi gibi çeşitli reaksiyonların aktivasyonu yoluyla hücre çoğalmasını uyararak ve aktive ederek yara iyileşme sürecine dahil olurlar (135, 170).

DM'nin, hem hiperglisemiye hem de doku iskemisine yanıt olarak birçok dokuda VEGF ekspresyonunun artmasına neden olduğu iyi belgelenmiştir (171, 172). Almasry ve arkadaşları, diyabetik sıçanlarda retinada VEGF-A düzeyini araştırdıkları çalışmalarında, diyabetik sıçanlarda VEGF-A'nın doku seviyesinin kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (173). Diyabetik retinada VEGF-A'nın up-regülasyonu,

retinal vaskülopatiyeye sekonder retinal iskemi ile açıklanabilir. Bu bulgular son zamanlarda yapılan birçok çalışma ile uyumludur.

Taiana ve arkadaşları, deneysel diyabetik nöropati modelinde, VEGF'nin artan miktarı ile diyabetin çoğu komplikasyonu arasında ilişki bulunduğunu doğrulamış ve diyabetik nöropatili hastalarda Anti-VEGF ilaçlarının etkinliğini test etmek için uygun klinik çalışmaların tasarlanmasını önermişlerdir (174). Sisman ve arkadaşları, diyabetik testiküler hasar modelinde, testis VEGF ve sinir büyüme faktörü-beta (NGF- β) düzeylerinin azaldığını, testiküler VEGF ve NGF- β düzeylerinin diyabetik testis hasarı için biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini raporlamışlardır (175). Fei ve arkadaşları, diyabetik ülser modelinde, kronik ülser grubunda VEGF ekspresyon seviyelerinin, ameliyattan sonraki 7. ve 14. günde normal ülser grubuna kıyasla önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir (176). Bizim çalışmamızda da STZ diyabetik grupta mide dokusunda VEGF-A düzeyinin sham grubuna göre azaldığı tespit edilmiştir. Wu ve arkadaşlarının yaptıkları diyabetik gastroparezi modelinde, gecikmiş mide boşalımını üretimi artan inflamatuvar faktörler ile ilişkilendirildi ve STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda mide mukozasında VEGF ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı raporlanmıştır (177). Njau ve arkadaşları, STZ ile indüklenen diyabetik fare modelinde, kalsiyum dobesilatın VEGF inhibisyonu ile diyabetik nefropatiyi iyileştirdiğini göstermişlerdir (LG88). Li ve arkadaşlarının yaptığı diyabetik retinopati modelinde, diyabetik retinopatinin erken evrelerinde VEGF düzeyinin arttığı bildirilmiştir (171). Bu çelişkili gözlemler, fizyolojik koşullar altında endotelial stabiliteyi korumak için VEGF sinyalinin gerekli olduğu, ancak VEGF'nin diyabette olduğu gibi aşırı eksprese edilmesinin endotel hasarına ve mikrovasküler hastalıklara neden olduğu hipotezlerine yol açmıştır (171).

PGE₂, fertilite, immün yanıt, kan basıncı, gastrointestinal bütünlük, ağrı hissi ve diğer biyolojik fonksiyonlar için düzenlemelere aracılık eder (178). PGE₂ ve PGI₂ gibi PG'ler, periferik dokulara yeterli kan akışını sağlayan vazodilatörlerdir. PGE₂ ayrıca VEGF'yi indükleyerek anjiyogenezi destekler. Liu ve arkadaşları, diyabetik yara iyileşmesi modelinde, diyabetik sıçanların kanındaki PGE₂ seviyesinin diyabetik olmayan sıçanların sadece %30'u olduğunu ve diyabetik grupta kutanöz yaralarda PGE₂ seviyesinin düşük olduğunu raporlamışlardır (179). Diyabetik sıçan siyatik sinirindeki yüksek COX-2, PGE₂, IL-6 ve IL-1 β seviyeleri, DPN oluşumunda inflamasyonun rol oynadığını düşündürmektedir (180). Maraqa'nın, atorvastatinin T1DM sıçanların böbrek dokusunda PGE₂ ve interlökinlere etkisini araştırdığı çalışmasında, diyabetik böbrekte PGE₂ seviyeleri yüksek olarak tespit edilmiştir (181). Bizim çalışmamızda da STZ diyabetik grupta mide dokusunda PGE₂ düzeyinin azaldığı tespit edildi.

EGF reseptör ailesi dört üyeden oluşur: EGFR (ErbB1/HER1), EGFR2 (ErbB2/Neu/HER2), EGFR3 (ErbB3/HER3) ve EGFR4 (ErbB4/HER4). EGF veya hiperglisemi, EGFR'yi aktive edebilir ve endotel hücrelerinde oksidatif stresi indükleyebilir. Gefitinib ve erlotinib gibi EGFR inhibitörlerinin diyabetin neden olduğu kardiyovasküler hastalıklara ve nefropatiye karşı koruyucu olduğu rapor edilmiştir (182). Benter ve arkadaşları, EGFR ve ErbB2 reseptör tirozin kinaz-2 aktivitelerinin hedeflenen ikili inhibisyonu için tek ajan tedavisinin, EGFR, ErbB2, hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK1 / 2), ROCK'lar, protein kinaz B (AKT), FOXO3a, eNOS (endotelial NOS) ve NF-κB'de diyabetin neden olduğu sinyal değişikliklerini düzelterek, mezenterik vasküler yatakta diyabetin neden olduğu vasküler disfonksiyonu etkili bir şekilde tersine çevirebileceğini raporlamışlardır (183).

EGFR, glomerüller, proksimal tübüller, kortikal ve medüller toplama kanalları dahil olmak üzere memeli böbreklerinde yaygın olarak eksprese edilir ve diyabette hem glomerüllerde hem de tübüllerde ekspresyonu artar. Zhang ve arkadaşları, diyabetik nefropati modelinde, EGFR aktivitesinin, EGFR kinaz inhibitörü erlotinib tarafından inhibisyonuyla nefropatik değişikliklerin belirgin bir şekilde iyileştiğini tespit etmişler ve EGFR aktivitesinin doğrudan inhibisyonunun ve/veya reseptör tarafından aktive edilen sinyal yollarının inhibisyonunun, progresif diyabetik nefropatinin önlenmesi için uygun hedefler olabileceğini bildirmişlerdir (184).

Diyabetik ayakta dirençli ülser lezyonları, öncelikle yaradaki EGF ve reseptörünün azalmış ekspresyon seviyeleri nedeniyle oluşur. Bu lezyonlara aktif EGF uygulanmasının yara iyileşmesini destekleyebileceği gösterilmiştir. EGF, inflamatuvar hücrelerin yaradan uzağa göç etmesine neden olarak yara mikroçevresinin ve dokunun beslenme durumunun iyileşmesine yol açar. Zang ve arkadaşları, diyabetik ayak ülseri modelinde, EGF'nin yara iyileşme sürecinde olumlu bir rol oynayabileceğini göstermişlerdir (185). Bizim çalışmamızda da STZ diyabetik grupta mide dokusunda EGF düzeyinin azaldığı tespit edildi.

Oksidatif stres, diyabetik sıçanlarda sitokrom C'nin mitokondriden translokasyonuna, çeşitli kaspazların aktivasyonuna ve apoptoz indüklenmesine neden olan DNA hasarına yol açar. ROS birikimi, diyabetik nefropati dahil çeşitli hastalıkların patogenezinde yer alan, apoptozu veya programlanmış hücre ölümünü tetikler (139, 169, 180, 186). Malik ve arkadaşları, diyabetik nefropati modelinde, sıçanlara STZ uygulanmasının renal disfonksiyon, oksidatif stres, fibrozis, inflamasyon, apoptozis ve mitojen ile aktive edilen protein kinazlar (MAPK) yolunun aktivasyonu ile sonuçlandığını raporlamışlardır (165). Bizim çalışmamızda da STZ diyabetik grupta sham grubu ile karşılaştırıldığında apoptozun arttığı tespit edildi.

Gastrik ülserler, gastrik mukozanın defansif ve agresif faktörleri arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak gelişir (187). Diyabetik hastalarda diyabetik olmayan hastalara kıyasla daha yüksek bir gastrik ülser insidansı bildirilmiştir. STZ ile indüklenen deneysel diyabette, gastrik mukozanın savunma mekanizmalarında bozulma, gastrik mukozada ülserojenlere karşı artan bir duyarlılık ve gastrik ülser iyileşmesinde gecikme tespit edilmiştir. NSAİİ kullanımı, diyabetik veya diyabetik olmayan kişilerde gastrik ülser patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (4, 188, 189). Diyabetik midede NSAİİ uygulanması sonucu ülser gelişimi ve ülser iyileşmesindeki gecikme, hiperglisemi ve ülserojen ile artan serbest radikal üretimi, anti-oksidan seviyelerinin düşmesi (SOD,GSH), lipid peroksidasyonu (MDA), hücre proliferasyonunun inhibisyonu, PMN lökosit infiltrasyonu, apoptoz indüksiyonu, COX aracılı PGE2 sentezinin inhibisyonu, TNF- α aşırı ekspresyonu, apoptoz indüksiyonu, İL-1 β , İL-6 up-regülasyonu, NO seviyesi, anjiyogenezin azalması, kapsaisine duyarlı nöronların işlev bozukluğu ve ülserin yeniden epitelizasyonu için kritik olan ülser kenarındaki epitel hücre proliferasyonu dahil olmak üzere çeşitli olaylarla ilişkilidir (104, 187, 190, 191). COX aktivitesinin bloke edilmesi nedeniyle azalan PG seviyesi, daha az mukus ve bikarbonat sekresyonu, azalmış mukozal kan akımı, nötrofil infiltrasyonu, mikrovasküler hasar, H⁺ difüzyonunun bloke edilmesi, asit sekresyonlarının arttırılması ile mide mukozasının koruyucu faktörlerinin hemen hemen hepsini ortadan kaldırır ve mukozal hasara yol açar (104, 187, 190, 191). Sonuç olarak hem hiperglisemi hem de NSAİİ'lerin hem direkt hem de COX inhibisyonuyla neden oldukları şiddetli ROS üretimi, daha fazla hücre hasarına, anti-oksidan seviyelerinde (SOD,GSH) daha fazla düşmeye, daha yüksek İL-6 ve TNF- α seviyelerine, daha fazla lipid peroksidasyonuna (MDA), daha düşük PGE2 seviyelerine ve daha fazla apoptozise neden olur.

Bizim çalışmamızda da İNDO uygulanan STZ diyabetik sıçanlarda mide dokusunda makroskopik ve histopatolojik olarak oldukça belirgin ülser olduğu tespit edildi. Mide dokusunda apoptozis artışı en fazla bu grupta oldu. Mide dokusunda PGE2 düzeyi en fazla bu grupta azaldı. İL-6 ve TNF- α düzeyleri en fazla bu grupta arttı. Anti-oksidan SOD-1 ve GSH düzeylerinde en fazla düşüş ve oksidatif stresi gösteren MDA düzeyinde en fazla artış bu grupta gözlemlendi. Sonuçlarımız literatürdeki önceki çalışmalarla uyumludur (104, 187, 189-192).

Anjiyogenez ülser iyileşme sürecinin kritik bir basamağıdır çünkü iyileşme bölgesine oksijen ve besinlerin taşınmasını sağlar. Anjiyogenez, VEGF dahil pro-anjiyojenik faktörler ve endostatin gibi anti-anjiyojenik faktörler tarafından düzenlenir (193). Anti-anjiyojenik ve pro-anjiyojenik faktörlerin üretimindeki dengesizlik, DM'de ortaya çıktığı öne sürüldüğü gibi,

anjyogenez ve yara iyileşmesinin bozulmasına neden olabilir. Literatürdeki çalışmalar güçlü bir pro-anjyogenik büyüme faktörü olan VEGF'nin, diyabetik sıçanların ülserli mukozasında güçlü bir şekilde down-regüle edildiğini gösterdi (194, 195). Bizim çalışmamızda da İNDO uygulanan STZ diyabetik sıçanlarda mide dokusunda VEGF-A düzeyi en fazla bu grupta azaldı. Sonuçlarımız literatürdeki çalışmalarla uyumludur (194, 195).

EGF, keratinositler, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi çeşitli hücrelerin uyarılması, proliferasyonu ve migrasyonu yoluyla yara iyileşmesinde önemli bir rol oynar. EGF pankreasta sentezlenir ve diyabetik hayvan modellerinde seviyeleri azalır. Artan EGF seviyeleri, diyabetik yaralarda ve ülserlerde granülasyon dokusu oluşumunu arttırarak yara iyileşmesi için çeşitli faydalara sahip olabilir (196-198). VEGFR1 (VEGF reseptörü) sinyalinin, ülser granülasyon dokularında EGF ekspresyonunu up-regüle ederek anjyogenez ve reepitelizasyon yoluyla ülser iyileşmesini kolaylaştırabileceği daha önceden literatürde bildirilmiştir (193). Chairmandurai ve arkadaşları, NSAİİ ile oluşturdukları gastrik ülser modelinde, uygulanan rekombinant insan EGF (rhEGF)'sinin antral ülseri hafifletebileceğini ya da iyileştirebileceğini bildirmişlerdir (199). Bizim çalışmamızda da İNDO uygulanan STZ diyabetik sıçanlarda mide dokusunda EGF düzeyi en fazla bu grupta azaldı. Sonuçlarımız literatürdeki çalışmalarla uyumludur (193, 196-198).

Gastrik ülserler genellikle H2RA veya PPI ile tedavi edilir. Gastrik ülser tedavisinin amacı, hidroklorik asit salgısını azaltmak, mukozal rejenerasyonu ve ülserlerin iyileşmesini kolaylaştırmaktır. PPI'nin gastrik asit sekresyonu üzerinde H2RA'dan daha güçlü inhibitör etkileri olduğu bilinmektedir (16, 200). OMP, diğer PPI'ler gibi, gastrik pariyetal hücrelerin H⁺/K⁺-ATPaz'ına bağlanarak gastrik asit üretimini inhibe eder. Gastrik asit üretiminde ortak son adım olan H⁺'yı gastrik lümen içine taşıyan proton pompasının inhibisyonuna neden olur. OMP bir ön ilaçtır ve pariyetal hücrelerin asidik salgı kanaliküllerinde aktif forma (sülfenik asit) dönüştürülür. İnhibisyon geri döndürülemez olduğundan, asit salgılanması, yeni proton pompa molekülleri sentezlenene ve hücre zarına taşınana kadar 24 ila 48 saat boyunca baskılanır (201, 202).

OMP asit önleyici olmasının yanında doğrudan ve dolaylı olarak anti-oksidan aktiviteye sahip olduğundan, fagositler tarafından üretilen en toksik oksidan olan hipokloröz asit ile reaksiyona girer ve protonlanmış OMP, hem serbest demirin hem de bakırın pro-oksidan etkilerini inaktive eder, nötrofil aktivitesini inhibe eder, OH⁻ radikallerini temizleyerek lipid peroksidasyonunu azaltır. Ek olarak, OMP, reepitelizasyon yoluyla ülser iyileşmesinde önemli bir rol oynayan COX-2 ve PGE2'yi up-regüle eder (200, 203, 204).

Literatürdeki çalışmalar, OMP'nin gastrik asit üretiminin inhibisyonu ile ilişkili olmayan anti-oksidan, anti-inflamatuvar ve gastroprotektif özelliklerini doğrulamıştır (203, 205, 206). Abed ve arkadaşları, PPI'lerin anti-oksidan etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, OMP ve esomeprazolün, 30 ila 40 µg/mL arasındaki konsantrasyonlarda C vitamini ile karşılaştırılabilir anti-oksidan aktiviteye sahip olduklarını raporlamışlar ve gastrik ülser hastalarının daha iyi yönetimi için bu ilaçları klinik uygulamada kullanırken anti-oksidan etkinliklerinin de dikkate alınmasını önermişlerdir (205). Madi ve arkadaşları, sıçanlarda İNDO ile oluşturdukları gastrik ülser modelinde, lipoksin A₄ (LXA₄)'ün etkilerini araştırdıkları çalışmalarında OMP ile tedavi edilen grupta Üİ'nin, apoptozisin azaldığını, PGE2 seviyesinin arttığını, TNF-α, IL-1β düzeylerinin ve ROS üretiminin azaldığını, anti-oksidan SOD miktarının arttığını, MDA düzeyinin azaldığını raporlamışlardır (207).

Bizim çalışmamızda da OMP uygulanan STZ diyabetik sıçanlarda mide dokusunda makroskopik ve histopatolojik olarak belirgin düzeyde ülserin iyileştiği ve apoptozisin azaldığı tespit edildi. Mide dokusunda PGE2 düzeyinin arttığı, İL-6 ve TNF-α düzeylerinin düştüğü gözlemlendi. Antioksidan SOD-1 ve GSH düzeylerinin OMP ile arttığı, oksidatif stresi gösteren MDA düzeyinin de düştüğü tespit edildi. Ancak bu değerlerin kontrol değerlerine ulaşmadığı gözlemlendi. Sonuçlarımız literatürde daha önceki çalışmalarla uyumludur (16, 200, 201, 204, 208-210).

Alkreathy ve arkadaşları, sıçanlarda İNDO ile oluşturdukları gastrik ülser modelinde *tetramethylpyrazine*'nin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, OMP (30 mg/kg) grubunda VEGF düzeyinin arttığını (211), Qui ve arkadaşları, sıçanlarda İNDO ile oluşturdukları akut gastrik mukozal lezyon modelinde *cuttlebone*'nin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, OMP grubunda EGF düzeyinin yükseldiğini bildirmişlerdir (208). Bizim çalışmamızda da OMP uygulanan STZ diyabetik sıçanlarda mide dokusunda EGF ve VEGF-A düzeyinin arttığı tespit edildi. Sonuçlarımız literatürdeki çalışmalarla uyumludur (157, 212, 213).

LG, öncelikle T2DM ve obezite tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. GLP-1 reseptörüne bağlanır ve plazma konsantrasyonuna bağlı olarak kan glukozunu düşürerek insülin salgılanmasını uyarır. İlacın ayrıca mide boşalmasını geciktirdiği (13), glukagon salgılanmasını engellediği (112), iştahı azalttığı, kilo alımını engellediği (113) ve kan trigliserit düzeylerini düşürdüğü (214) bildirilmiştir. Ayrıca literatüre bakıldığında LG'nin anti-inflamatuvar, anti-oksidan, anti-apoptotik özelliğini araştıran ve vurgulayan birçok çalışma göze çarpmaktadır.

İskemik inme sırasında gelişen hipoksi ve sonrasında reperfüzyon ile ortaya çıkan aşırı serbest radikal üretimi, hücre ölümüyle sonuçlanan, geri dönüşü olmayan olaylar dizisine yol açabilir (13). Literatüre bakıldığında LG'nin, kan-beyin bariyerini aşarak, anti-apoptotik yolları aktive ederek, serbest radikallerin zararlı üretimini sınırlayıp oksidatif stresi azaltarak nöroprotektif etki gösterdiği ve iskemiye takiben nörolojik iyileşmede rol oynadığı görülmektedir. GLP-1R'ler, hipokampus dahil olmak üzere MSS'de yaygın olarak eksprese edilir (13, 215, 216). Briyal ve arkadaşları, fokal serebral iskemi sonrası LG'nin sıçan beyindeki anti-apoptotik ve nöroprotektif etkilerini inceledikleri çalışmalarında, iki haftalık LG uygulaması ile, MDA aktivitesinin azaldığını, orta serebral arter oklüzyonunun (MCAO) ardından eş zamanlı olarak SOD ve GSH'ın arttığını, apoptozisin azaldığını ve LG'nin sıçanlarda apoptozu önleyerek, oksidatif stresi azaltarak serebral iskemi sonrası nöronal hasarı azaltabileceğini bildirmişlerdir (217). Li ve arkadaşları, diyabetik sıçanlarda MCAO modelinde LG'nin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, LG'nin NF- κ B, ICAM-1 (İntersellüler adezyon molekülü-1), kaspaz-3 gibi pro-apoptotik faktörlerin konsantrasyonlarını azalttığını, anti-radikal özellikler gösterdiğini, Bax ekspresyonunu ve Bax/Bcl-2 oranını önemli ölçüde azaltarak, muhtemelen AKT (protein kinaz B) ve eNOS sinyalinin uyarılması yoluyla apoptozu azalttığını bildirmişlerdir (218).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), T2DM riskini artırır ve T2DM ayrıca NAFLD'nin ilerlemesine katkıda bulunur. Literatürde NAFLD'li sıçanlarda artmış hepatik inflamasyon, nekroz ve yağ infiltrasyonu bildirilmiştir (113, 219). İnflamatuvar sitokinlerin üretimi, NAFLD'nin ilerlemesinde önemli bir rol oynar. Luo ve arkadaşları, diyabetik farelerde NAFLD modelinde LG'nin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında, NAFLD grubunda TNF- α , İL-1 β ve İL-6'nın seviyelerinin yüksek bulunduğunu, LG ile inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin azaldığını ve hepatik steatozun gerilediğini raporlamışlardır (113).

Bazı çalışmalar, oksidatif stresin, normal hücre proliferasyonunu bozduğunu, foliküler atreziye neden olarak apoptozu arttırdığını göstermektedir. Hücrelerin içinde ROS'ların birikmesi, nükleik asit zincirlerinin kopmasına, lipid peroksidasyonuna ve protein bozulmasına neden olarak hücreleri tahrip edebilir (112). Saber ve arkadaşları, LG'nin sıçan ovaryan ve uterin dokularında LG tedavisinin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, LG'nin, ROS seviyelerini yükselttiğini, SOD, GSH, CAT gibi anti-oksidanların seviyelerini azalttığını, granüloza hücresinde apoptotik değişikliklere ve folikül atrezisine neden olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu değişikliklerin ilacın kesilmesinden sonra düzeldiğini raporlamışlardır (112).

Kardiyovasküler morbidite ve mortalite, T2DM hastalarda, özellikle eşlik eden kardiyovasküler hastalığı olanlarda, diğer popülasyonlara göre daha yüksektir (220). Bazı çalışmalar GLP-1 ve GLP-1 RA'ların kan glukozu düzeylerini ve kan basıncını düşürmeye ek olarak, lipid profillerini iyileştirdiğini, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü risklerini doğrudan azalttığını göstermektedir (214). Wu ve arkadaşları, iskemi/reperfüzyon (İ/R) modelinde LG'nin sıçan H9c2 kardiyomyositleri üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, LG'nin Notch1 ekspresyonunu artırarak oluşturduğu anti-apoptotik etkiyle kardiyomyositlerde İ/R kaynaklı hasarı önlediğini raporlamışlardır (221).

Bozulmuş bağırsak motilitesi ve değişmiş visseral duyuşal fonksiyon, irritabl barsak sendromu (İBS) patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda, İBS'de pro-inflamatuvar sitokinlerin ve serum lipopolisakkarit (LPS) seviyelerinin yükseldiğine, mukozal inflamasyon ile bağırsak geçirgenliğinin arttığına dair kanıtlar vardır (222). Nozu ve arkadaşları, LG'nin sıçanlarda bağırsak motilitesine ve visseral duyuşal fonksiyona etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, LG'nin pro-inflamatuvar sitokin (İL-1 β , İL-6) üretimini inhibe ederek ve artan bağırsak geçirgenliğini azaltarak LPS'nin neden olduğu visseral allodiniyi bloke ettiğini ve LG'nin İBS tedavisi için faydalı olabileceğini bildirmişlerdir (222).

Pankreas adacık nakli, T1DM'li hastalarda normoglisemi ve insülin bağımsızlığını geri getirebilen, minimal invaziv bir prosedürdür. Bu nakil sonucunda gelişen trombo-inflamatuvar reaksiyonlar, adacıkların %70'inin erken kaybına neden olur (117, 223). Birkaç çalışma, pankreas adacıklarının in-vitro kültürde, hücre üzerinde zararlı bir etkiye sahip tüm pro-inflamatuvar faktörler olan, toll benzeri reseptör-4 (TLR-4), COX-2, kemokin ligandı-2 (CCL2), İL-6 ve ROS ürettiğini göstermiştir. İn-vitro ve in-vivo çalışmalardan elde edilen sonuçlar, GLP-1 analoglarının apoptozu önleyerek, diyabetik sıçanlarda β hücresi replikasyonunu uyarak ve β hücre sayısını artırarak glukoz toleransını arttırdığını göstermektedir. Langlois ve arkadaşları, in-vitro olarak LG'nin pankreas adacık greftleri üzerindeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında, LG'nin anti-inflamatuvar ve anti-oksidatif özellikleri ile adacık greft sağ kalımı üzerindeki yararlı etkilerini bildirmişlerdir (117). Benzer bir çalışmada Langlois ve arkadaşları, pankreas adacık greftlerine in-vitro olarak LG uygulandığında VEGF seviyelerini yükselterek anjiyogenezi arttırdığını ve bunun da pankreas adacık greftlerinin sağ kalımını arttırdığını raporlamışlardır (223).

GLP-1RA'ların EGF/EGFR ile etkileşimine ışık tutan literatür bilgisi sınırlıdır. Kimura ve arkadaşları, GLP-1'in PC12 hücrelerini apoptozisten koruma mekanizmasını araştırdıkları çalışmalarında, GLP-1'in PC12 hücrelerini EGFR transaktivasyonu ve ardından

PI3K (fosfosinositid 3-kinaz)/Akt/rapamisinin mekanistik hedefi (mTOR)/ glutamat-sistein ligaz katalitik alt birimi (GCLC)/redoks sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla metilglioksal ile indüklenen apoptozdan koruduğunu, ayrıca EGF'nin kendisinin Akt fosforilasyonunu indükleyerek, PC12 hücrelerini GLP-1'e benzer bir şekilde metilglioksal ile indüklenen apoptozdan koruduğunu bildirmişlerdir. GLP-1'in PI3K aktivitesini indükleyerek, pankreas hücrelerinde EGFR transaktivasyonu yoluyla hücre proliferasyonunu arttırdığını ve EGFR aktivasyonunun PI3K/Akt/mTOR sinyal yolu aracılığıyla apoptozu inhibe ettiğini bildiren önceki çalışmaların sonuçları ile kendi sonuçlarının uyumlu olduğunu rapor etmişlerdir (216).

Literatürdeki hayvan çalışmaları diyabetik sıçanlarda peptik ülserin gecikmiş iyileşmesine, baskılanmış endotelial hücre belirteçlerinin (eNOS), artmış pro-inflamatuar reaksiyonların (TNF- α , İL-1 β , İL-6, MPO) ve azalmış rejeneratif aktivitenin (MMP-2, İL-10 ve cAMP-siklik adenosin monofosfat) neden olduğunu bildirmişlerdir (3). Chen ve arkadaşları, diyabetik sıçanlarda gastrik ülser modelinde bir GLP-1 analogu olan eksendin-4'ün gastrik ülser iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, diyabetin ülser iyileşmesini bozarak gastrik Üİ'ni arttırdığını ancak eksendin-4 tedavisi alan grupta gastrik Üİ'nin önemli ölçüde azaldığını, diyabetik grupta mide dokusunda İL-1 β , İL-6 seviyelerinin yükseldiğini İL-10 seviyesinin düştüğünü, eksendin-4 tedavisi ile İL-1 β , İL-6 ve İL-10 seviyelerinin kontrol grubu seviyelerine yaklaştığını bildirmişlerdir (3).

Bizim çalışmamızda da LG'nin İDO'ya bağlı ülseri önlediği, mide dokusunda apoptozisi azalttığı, EGF, VEGF-A ve PGE2 düzeylerini arttırdığı, İL-6 ve TNF- α düzeylerini düşürdüğü gözlemlendi. Anti-oksidan SOD-1 ve GSH düzeylerinin arttığı, oksidatif stresi gösteren MDA düzeyinin de LG ile düştüğü tespit edildi. Ancak LG'nin bu etkilerinin doz bağımlı olmadığı gözlemlendi. LG'nin anti-ülser etkisinin OMP'den düşük ancak yakın olduğu bulundu.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Ülser oluşturulmayan diyabetik sıçanlarda vücut ağırlığı düştü, mide dokusunda EGF, VEGF-A düzeyi azaldı, PGE2 düzeyi ise kontrolden farksız olduğu gözlemlendi. İL-6 ve TNF- α düzeyleri ise arttı. Anti-oksidan SOD-1 düzeyleri düşerken, GSH düzeyinde fark gözlenmedi. Oksidatif stresi gösteren MDA düzeyinin değişmediği tespit edildi.
2. İndometazin uygulanan non-diyabetik sıçanlarda mide dokusunda makroskopik ve histopatolojik olarak belirgin ülser olduğu tespit edildi. Apoptozis arttı. EGF, VEGF-A ve PGE2 düzeyi azaldı. İL-6 ve TNF- α düzeyleri ise arttı. Anti-oksidan SOD-1 ve GSH düzeyleri düştü. Oksidatif stresi gösteren MDA düzeyi arttı.
3. İndometazin uygulanan STZ diyabetik sıçanlarda mide dokusunda makroskopik ve histopatolojik olarak oldukça belirgin ülser olduğu tespit edildi. Apoptozis artışı en fazla bu grupta oldu. EGF, VEGF-A ve PGE2 düzeyi en fazla bu grupta azaldı. İL-6 ve TNF- α düzeyleri en fazla bu grupta arttı. Anti-oksidan SOD-1 ve GSH düzeylerinde en fazla düşüş ve oksidatif stresi gösteren MDA düzeyinde en fazla artış bu grupta gözlemlendi.
4. Omeprazol uygulanan STZ diyabetik sıçanlarda mide dokusunda makroskopik ve histopatolojik olarak belirgin düzeyde ülserin iyileştiği ve apoptozisin azaldığı tespit edildi. Mide dokusunda EGF, VEGF-A ve PGE2 düzeyinin arttığı, İL-6 ve TNF- α düzeylerinin düştüğü gözlemlendi. Anti-oksidan SOD-1 ve GSH düzeylerinin omeprazol ile arttığı, oksidatif stresi gösteren MDA düzeyinin de düştüğü tespit edildi. Ancak bu değerlerin kontrol değerlerine ulaşamadığı gözlemlendi.
5. Liraglutid, STZ diyabetik sıçanlarda doz bağımlı olarak kilo alımını artırdı ve kan glukoz düzeyini düşürdü. İndometazine bağlı ülseri önlediği ve mide dokusunda apoptozisi düşürdüğü tespit edildi. Liraglutid'in mide dokusunda EGF, VEGF-A ve PGE2 düzeyinin arttırdığı, İL-6 ve TNF- α düzeylerinin düşürdüğü gözlemlendi.

Anti-oksidan SOD-1 ve GSH düzeylerinin arttığı, oksidatif stresi gösteren MDA düzeyinin de liraglutid ile düştüğü tespit edildi. Ancak liraglutid'in bu etkilerinin doz bağımlı olmadığı gözlemlendi. Liraglutid'in antiülser etkisinin omeprazolden düşük ancak yakın olduğu bulundu.

Liraglutid diyabetik sıçanlarda anti-oksidan, anti-inflamatuvar ve anti-apoptotik etkileri ile ülseri iyileştirebilir. Ayrıca anti-ülser etkisinde EGF, VEGF-A ve PGE2 düzeylerini regüle etmesi de rol oynayabilir. Kan glukoz düzeyini düşürmesi de bu etkilere katkıda bulunabilir. Sonuçlarımız liraglutid'in klinik uygulamada, diyabette kan glukoz regülasyonu yeteneğine ek olarak, ülser tedavisinde anti-peptik ilaçları tamamlayıcı ya da alternatif olma potansiyelini desteklemektedir.

Bu çalışmadaki limitasyonlarımız, GLP-1 analogları esas olarak T2DM'li hastalara uygulanır ancak bu çalışmada STZ ile indüklenen (T1DM) diyabetik sıçan modeli kullanılmıştır. Çalışmamızın temel amacı, diyabetik sıçanlarda GLP-1 RA'ların gastrik ülser iyileşmesi üzerindeki pleiotropik etkisini incelemektir. Kronik hipergliseminin fizyolojik koşullarını sağladığı için STZ ile indüklenen deneysel model seçilmiştir. STZ ile indüklenen T1DM modeli yüksek doz STZ gerektirir ve yüksek mortaliteye neden olur. STZ ile indüklenen T2DM modellerinin kullanılması çalışmayı daha çok güçlendirecektir. İkinci olarak STZ ile indüklenen T1DM modelindeki yüksek mortalite nedeniyle deney başlangıcında dokuz olan gruplardaki hayvan sayısı, STZ kontrol grubunda iki, STZİ grubunda iki, OMP grubunda iki, 0,2LG grubunda bir, 0,4LG grubunda iki hayvanın STZ uygulanmasından kısa bir süre sonra kaybedilmesi nedeniyle yedi olacak şekilde yeniden düzenlendi. Sonuçların parametrik ve güvenilir olması için sıçan sayısı artırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hadjzadeh MAR, Alikhani V, Hosseinian S, Zarei B, Keshavarzi Z. The Effect of Melatonin against Gastric Oxidative Stress and Dyslipidemia in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018 Oct-Dec;14(4):453-8. PubMed PMID: 31149296. Pubmed Central PMCID: PMC6516406. Epub 2019/06/01.
2. Kant V, Gopal A, Kumar D, Pathak NN, Ram M, Jangir BL, et al. Curcumin-induced angiogenesis hastens wound healing in diabetic rats. *J Surg Res*. 2015 Feb;193(2):978-88. PubMed PMID: 25454972. Epub 2014/12/03.
3. Chen YC, Ho CC, Yi CH, Liu XZ, Cheng TT, Lam CF. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 analogue accelerates healing of chronic gastric ulcer in diabetic rats. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187434. PubMed PMID: 29095895. Pubmed Central PMCID: PMC5667749. Epub 2017/11/03.
4. Garg S, Srivastava S, Singh K, Sharma A, Garg K. Ulcer healing potential of ethanolic extract of *Caralluma attenuata* on experimental diabetic rats. *Anc Sci Life*. 2016 Apr-Jun;35(4):222-6. PubMed PMID: 27621520. Pubmed Central PMCID: PMC4995857. Epub 2016/09/14.
5. Knudsen LB. Inventing Liraglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Analogue, for the Treatment of Diabetes and Obesity. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2019 Dec 13;2(6):468-84. PubMed PMID: 32259078. Pubmed Central PMCID: PMC7088919 time employee of Novo Nordisk who markets liraglutide for the treatment of diabetes and obesity, and I am a named inventor of that drug. Epub 2020/04/08.
6. Holst JJ. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. *Metabolism*. 2019 Jul;96:46-55. PubMed PMID: 31029770. Epub 2019/04/29.
7. Krasner NM, Ido Y, Ruderman NB, Cacicedo JM. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide inhibits endothelial cell inflammation through a calcium and AMPK dependent mechanism. *PLoS One*. 2014;9(5):e97554. PubMed PMID: 24835252. Pubmed Central PMCID: PMC4023984. Epub 2014/05/20.
8. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hanselmann A, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017 Jan;19(1):69-77. PubMed PMID: 27790809. Epub 2016/10/30.

9. Holst JJ. From the Incretin Concept and the Discovery of GLP-1 to Today's Diabetes Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:260. PubMed PMID: 31080438. Pubmed Central PMCID: PMC6497767. Epub 2019/05/14.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):311-22. PubMed PMID: 27295427. Pubmed Central PMCID: PMC4985288. Epub 2016/06/14.
11. Abdelrazik Soliman NG, Abdel-Hamid AAM, El-Hawwary AA, Ellakkany A. Impact of liraglutide on microcirculation in experimental diabetic cardiomyopathy. *Acta Histochem*. 2020 Apr;122(3):151533. PubMed PMID: 32197755. Epub 2020/03/22.
12. Candeias EM, Sebastiao IC, Cardoso SM, Correia SC, Carvalho CI, Placido AI, et al. Gut-brain connection: The neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide. *World J Diabetes*. 2015 Jun 25;6(6):807-27. PubMed PMID: 26131323. Pubmed Central PMCID: PMC4478577. Epub 2015/07/02.
13. Wicinski M, Socha M, Malinowski B, Wodkiewicz E, Walczak M, Gorski K, et al. Liraglutide and its Neuroprotective Properties-Focus on Possible Biochemical Mechanisms in Alzheimer's Disease and Cerebral Ischemic Events. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb 28;20(5). PubMed PMID: 30823403. Pubmed Central PMCID: PMC6429395. Epub 2019/03/03.
14. Yu M, Huang J, Zhu T, Lu J, Liu J, Li X, et al. Liraglutide-loaded PLGA/gelatin electrospun nanofibrous mats promote angiogenesis to accelerate diabetic wound healing via the modulation of miR-29b-3p. *Biomater Sci*. 2020 Aug 7;8(15):4225-38. PubMed PMID: 32578587. Epub 2020/06/25.
15. Nagae K, Uchi H, Morino-Koga S, Tanaka Y, Oda M, Furue M. Glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide facilitates wound healing by activating PI3K/Akt pathway in keratinocytes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Dec;146:155-61. PubMed PMID: 30367901. Epub 2018/10/28.
16. Eraslan E, Tanyeli A, Guler MC, Kurt N, Yetim Z. Agomelatine prevents indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacol Rep*. 2020 Aug;72(4):984-91. PubMed PMID: 32048252. Epub 2020/02/13.
17. Wilson DJ, Bordonni B. Embryology, Bowel. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
18. Orlando LA, Orlando RC. Anatomy, Embryology, and Congenital Malformations of the Esophagus and Stomach. In: Wallace MB, Aqel BA, Lindor KD, Talley NJ, Devault KR, editors. *Practical Gastroenterology and Hepatology Board Review Toolkit*. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. 11-4.

19. Chaudhry SR, Liman MNP, Peterson DC. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Stomach. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
20. Shinohara H, Shinohara H. Anatomy of the Stomach and Surrounding Structures, Part I: For Those Who Seek Theoretical Basis Through Understanding of Developmental Process. Illustrated Abdominal Surgery. Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 1-19.
21. Mahadevan V. Anatomy of the stomach. Surgery (Oxford). 2017;35(11):608-11. en.
22. Hsu M, Safadi AO, Lui F. Physiology, Stomach. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
23. Bruneau E. Basic Anatomy and Physiology of the Gastrointestinal Tract. In: Loveitt A, Martin MM, Neff MA, editors. Passing the Certified Bariatric Nurses Exam. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 19-25.
24. Yeo CJ. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 2019. English.
25. Fichna J. Physiology of the Stomach and the Duodenum. In: Fichna J, editor. Introduction to Gastrointestinal Diseases Vol 2. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 3-5.
26. Kevin MGT, Michael EA. Aulton's Pharmaceutics E-Book: Elsevier; 2017.
27. Bellmann S, Lelieveld J, Gorissen T, Minekus M, Havenaar R. Development of an advanced in vitro model of the stomach and its evaluation versus human gastric physiology. Food Research International. 2016;88:191-8. en.
28. Okon JE, Egesie GU. Gastrin, Histamine Prostaglandin: Indicators for assessing efficacy of cimetidine, Omeprazole and Ranitidine in Gastric Ulcer Treatment. Janaki Medical College Journal of Medical Science. 2018;5(2):5-12.
29. Zhang Q, Feng L. Protective effect of polaprezinc on acute gastric mucosal injury in rats. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2019 Jan 28;44(1):22-7. PubMed PMID: 30837398. Epub 2019/03/07.
30. McDonald SW, MacFarlane NG. The mouth, stomach and intestines. Anaesthesia & Intensive Care Medicine. 2018;19(3):128-32. en.
31. Kosey S, Pandey M, Mehra N. Treatment and Replenishment of G.I. Tract with Combined Regimen Therapy (CRT) of Allopathic (PPIs) and Ayurvedic (Aloe Vera) Medicine in Peptic Ulcer Disease to Counteract Relapse. 2018 05/19;5.
32. Vanlalhriatpuii C, Zothantluanga J, Bhat HR, Shakya A. Pre-clinical research techniques for investigating therapeutic leads against gastrointestinal ulcer. 2020 07/03;7:65-89.

33. Mousa AM, El-Sammad NM, Hassan SK, Madboli AENA, Hashim AN, Moustafa ES, et al. Antiulcerogenic effect of *Cuphea ignea* extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2019;19(1):345. en.
34. Azer SA, Akhondi H. Gastritis. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
35. Siddiqui AH, Farooq U, Siddiqui F. Curling Ulcer. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
36. Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2005 Mar;20(1):35-45. PubMed PMID: 16015515. Epub 2005/07/15.
37. Mao S, Yang G, Li W, Zhang J, Liang H, Li J, et al. Gastroprotective Effects of Astragaloside IV against Acute Gastric Lesion in Rats. *PLOS ONE*. 2016;11(2):e0148146. en.
38. White JR, Ingram RJM, Atherton JC. 36 - Gastritis, Peptic Ulceration and Related Conditions. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editors. *Infectious Diseases (Fourth Edition)*: Elsevier; 2017. p. 321-7.e1.
39. Buendgens L, Tacke F. Do we still need pharmacological stress ulcer prophylaxis at the ICU? *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(11):4201-4.
40. Hong MT, Monye LC, Seifert CF. Acid Suppressive Therapy for Stress Ulcer Prophylaxis in Noncritically Ill Patients. *Annals of Pharmacotherapy*. 2015;49(9):1004-8. en.
41. Krag M, Møller MH. Stress Ulcer Prophylaxis—Friend or Foe?*. *Critical Care Medicine*. 2017;45(7):1241-2. en.
42. Banihani SA. Omeprazole and Semen Quality. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2016;118(3):181-3. en.
43. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Raguz-Lucic N, Vcev A, Smolic M. Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(2):179. en.
44. Balint GS, Toth E, Andoni M, Demeter I, Borza C, Floroni E, et al. Study on the Influence of Free Radicals and Oxidative Stress on Peptic Ulcers. *Revista de Chimie*. 2019;70(9):3254-7. en.
45. Boyacioglu M, Kum C, Sekkin S, Yalinkilinc HS, Avci H, Epikmen ET, et al. The effects of lycopene on DNA damage and oxidative stress on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Clinical Nutrition*. 2016;35(2):428-35. en.
46. Suleyman B, Mammadov R, Ozcicek A, Ozcicek F, Kuzucu M, Altuner D, et al. Effect of benidipine on experimental gastric ulcers in rats. *Medicine Science | International Medical Journal*. 2018;7(4):1.

47. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. *Physiological Reviews*. 2014;94(2):329-54. en.
48. Contreras-Zentella ML, Olgún-Martínez M, Sánchez-Sevilla L, Hernández-Muñoz R. Gastric Mucosal Injury and Oxidative Stress. *Gastrointestinal Tissue: Elsevier*; 2017. p. 65-79.
49. Vastra AR, Susilo MY, Prameswari NP, Pratama B. The Potential of Sweet Starfruit as a Gastroprotector of Gaster Damage Due to Free Radicals. *Indonesian Journal of Global Health Research*. 2020;2(1):1-6.
50. Vijay P, Vimukta S, editors. *The Role of Natural Antioxidants in Oxidative Stress Induced Diabetes Mellitus* 2014.
51. Miranda-Bautista J, Bañares R, Vaquero J. *The Gastrointestinal System. Gastrointestinal Tissue: Elsevier*; 2017. p. 3-20.
52. Bajpai VK, Rather IA, Shukla S. Oxidative Stress: Role of Natural Antioxidant Compounds. In: Garg N, Abdel-Aziz SM, Aeron A, editors. *Microbes in Food and Health*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 65-76.
53. Barbosa ML, de Meneses A-APM, de Aguiar RPS, de Castro e Sousa JM, de Carvalho Melo Cavalcante AA, Maluf SW. Oxidative stress, antioxidant defense and depressive disorders: A systematic review of biochemical and molecular markers. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*. 2020;36:65-72. en.
54. Miranda-Bautista J, Bañares R, Vaquero J. Chapter 1 - The Gastrointestinal System: Anatomy and Sources of Oxidative Stress. In: Gracia-Sancho J, Salvadó J, editors. *Gastrointestinal Tissue: Academic Press*; 2017. p. 3-20.
55. Janis JE, Harrison B. Wound Healing: Part I. Basic Science. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014;133(2):199e-207e. en.
56. Pikula M, Langa P, Kosikowska P, Trzonkowski P. [Stem cells and growth factors in wound healing]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015 Jan 2;69:874-85. PubMed PMID: 26270514. Epub 2015/08/14. Komorki macierzyste i czynniki wzrostu gojeniu ran.
57. Singh S, Young A, McNaught C-E. The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford)*. 2017;35(9):473-7. en.
58. Wang P-H, Huang B-S, Horng H-C, Yeh C-C, Chen Y-J. Wound healing. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018;81(2):94-101. en.
59. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010 Mar;89(3):219-29. PubMed PMID: 20139336. Pubmed Central PMCID: PMC2903966. Epub 2010/02/09.

60. Halim AS, Khoo TL, Saad AZ. Wound bed preparation from a clinical perspective. *Indian J Plast Surg.* 2012 May;45(2):193-202. PubMed PMID: 23162216. Pubmed Central PMCID: PMC3495367. Epub 2012/11/20.
61. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(Supplement_1):S81-S90. en.
62. Petersmann A, Nauck M, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller U, Landgraf R, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 2018;126(07):406-10. en.
63. Tao Z, Shi A, Zhao J. Epidemiological Perspectives of Diabetes. *Cell Biochemistry and Biophysics.* 2015;73(1):181-5. en.
64. Thomas CC, Philipson LH. Update on Diabetes Classification. *Medical Clinics of North America.* 2015;99(1):1-16. en.
65. Association AD. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(Supplement_1):S8-S16. en.
66. Mann J. Diabetes Mellitus. In: Bier DM, Mann J, Alpers DH, Vorster HHE, Gibney MJ, editors. *World Review of Nutrition and Dietetics.* 111. Basel: S. KARGER AG; 2014. p. 110-5.
67. Hepel M, Andreescu S. Oxidative Stress and Human Health. In: Hepel M, Andreescu S, editors. *ACS Symposium Series.* 1200. Washington, DC: American Chemical Society; 2015. p. 1-33.
68. Khan AN, Khan R, Ahmad M, Mushtaq N. Role of antioxidant in oxidative stress and diabetes mellitus. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry.* 2015;3:217-20.
69. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging.* 2018;Volume 13:757-72. en.
70. Nair A, Nair B. Comparative analysis of the oxidative stress and antioxidant status in type II diabetics and nondiabetics: A biochemical study. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology.* 2017;21(3):394. en.
71. Otto-Buczkowska E, Jainta N. Pharmacological Treatment in Diabetes Mellitus Type 1 – Insulin and What Else? *International Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2017;16(1).
72. Brinkman AK. Management of Type 1 Diabetes. *Nursing Clinics of North America.* 2017;52(4):499-511. en.
73. Stephens E. Insulin Therapy in Type 1 Diabetes. *Medical Clinics of North America.* 2015;99(1):145-56. en.

74. Thrasher J. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *The American Journal of Medicine*. 2017;130(6):S4-S17. en.
75. Farooq T, Rehman K, Hameed A, Akash MSH. Stem Cell Therapy and Type 1 Diabetes Mellitus: Treatment Strategies and Future Perspectives. In: Pham PV, editor. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 1084. Cham: Springer International Publishing; 2018. p. 95-107.
76. Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(4):317-32. en.
77. Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P, Taylor K, Schulteis C, et al. DURATION-5: Exenatide Once Weekly Resulted in Greater Improvements in Glycemic Control Compared with Exenatide Twice Daily in Patients with Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(5):1301-10. en.
78. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *The Lancet*. 2008;372(9645):1240-50. en.
79. Ji L, Onishi Y, Ahn CW, Agarwal P, Chou C-W, Haber H, et al. Efficacy and safety of exenatide once-weekly vs exenatide twice-daily in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*. 2013;4(1):53-61. en.
80. Buse JB, Nauck M, Forst T, Sheu WH-H, Shenouda SK, Heilmann CR, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *The Lancet*. 2013;381(9861):117-24. en.
81. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *The Lancet*. 2009;374(9683):39-47. en.
82. Rosenstock J, Raccach D, Koranyi L, Maffei L, Boka G, Miossec P, et al. Efficacy and Safety of Lixisenatide Once Daily Versus Exenatide Twice Daily in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin: A 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care*. 2013;36(10):2945-51. en.
83. Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, Feinglos MN, Ovalle F, Harman-Boehm I, et al. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014;2(4):289-97. en.
84. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JGG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2

diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2014;384(9951):1349-57. en.

85. Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, DeYoung MB, Darsow T, et al. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(6):1247-58.e22. en.

86. Paneni F, Lüscher TF. Cardiovascular Protection in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Review of Clinical Trial Results Across Drug Classes. *The American Journal of Medicine*. 2017;130(6):S18-S29. en.

87. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2247-57. en.

88. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311-22. en.

89. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1834-44. en.

90. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology – Clinical Practice Guidelines for Developing A Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2015 — Executive Summary. *Endocrine Practice*. 2015;21(4):413-37. en.

91. Agarwal RR, Gaiha R, Nagpal G. Acetaminophen and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. In: Deer TR, Pope JE, Lamer TJ, Provenzano D, editors. *Deer's Treatment of Pain*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 143-7.

92. Al-kaf AG. Introductory Chapter - The Newest Research in Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. In: Al-kaf AGA, editor. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: InTech*; 2017.

93. Jahnavi K, Pavani Reddy P, Vasudha B, Narender B. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(1-s):442-8.

94. Ramamurthy S. *Decision Making in Pain Management* 2006.

95. Saad J, Mathew D. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Toxicity*. StatPearls. Treasure Island (FL) 2021.

96. Vostinaru O. Adverse Effects and Drug Interactions of the Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: Al-kaf AGA, editor. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs*: InTech; 2017.
97. Walters KM, Woessner KM. An Overview of Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Reactions. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2016;36(4):625-41. en.
98. Gwee K-A, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *Journal of Pain Research*. 2018;Volume 11:361-74. en.
99. Moore N, Duong M, Gulmez SE, Blin P, Droz C. Pharmacoeepidemiology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Therapies*. 2019;74(2):271-7. en.
100. Bi W-P. Efficacy and safety of herbal medicines in treating gastric ulcer: A review. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(45):17020. en.
101. Fulga S, Pelin A-M, Ghiciuc CM, Lupușoru EC. Particularities of Experimental Models Used to Induce Gastric Ulcer. *ARS Medica Tomitana*. 2019;25(4):179-84. en.
102. Simões S, Lopes R, Campos MCD, Marruz MJ, da Cruz MEM, Corvo L. Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation. *Animal Models and Experimental Medicine*. 2019:ame2.12060. en.
103. Alsenosy AA, El-Far AH, Sadek KM, Ibrahim SA, Atta MS, Sayed-Ahmed A, et al. Graviola (*Annona muricata*) attenuates behavioural alterations and testicular oxidative stress induced by streptozotocin in diabetic rats. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222410. PubMed PMID: 31509596. Pubmed Central PMCID: PMC6738607. Epub 2019/09/12.
104. Khaleel EF, Mostafa DG, Abdel-Aleem GA, editors. *Gastroprotective effect of flavonoid quercetin and coenzyme Q10 in indomethacin-induced gastric ulcers in normal and diabetic rats*2015.
105. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, Li M. A glucagon-like peptide-1 analog, liraglutide, ameliorates endothelial dysfunction through miRNAs to inhibit apoptosis in rats. *PeerJ*. 2019;7:e6567. PubMed PMID: 30863684. Pubmed Central PMCID: PMC6408912. Epub 2019/03/14.
106. Hatware KV, Sharma S, Patil K, Shete M, Karri S, Gupta G. Evidence for gastroprotective, anti-inflammatory and antioxidant potential of methanolic extract of *Cordia dichotoma* leaves on indomethacin and stress induced gastric lesions in Wistar rats. *Biomed Pharmacother*. 2018 Jul;103:317-25. PubMed PMID: 29660650. Epub 2018/04/17.
107. Abdulsalam M, Alqirnowdi A, Khotimah H, Santosa S, Mintaroem K. The effect of cinnamon to the expression of SOD-1 and TNF- α in indomethacin-induced gastric ulcer rat

ARTICLES YOU MAY BE INTERESTED IN. 2020 04/01.

108. Huang CC, Chen YM, Wang DC, Chiu CC, Lin WT, Huang CY, et al. Cytoprotective effect of American ginseng in a rat ethanol gastric ulcer model. *Molecules*. 2013 Dec 27;19(1):316-26. PubMed PMID: 24378970. Pubmed Central PMCID: PMC6270669. Epub 2014/01/01.
109. Cheang JY, Moyle PM. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)-Based Therapeutics: Current Status and Future Opportunities beyond Type 2 Diabetes. *ChemMedChem*. 2018 Apr 6;13(7):662-71. PubMed PMID: 29430842. Epub 2018/02/13.
110. black triangle down Liraglutide for weight management. *Drug Ther Bull*. 2017 Jul;55(7):78-81. PubMed PMID: 28701318. Epub 2017/07/14.
111. Ladenheim EE. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:1867-75. PubMed PMID: 25848222. Pubmed Central PMCID: PMC4386791. Epub 2015/04/08.
112. Saber SM, Abd El-Rahman HA. Liraglutide treatment effects on rat ovarian and uterine tissues. *Reprod Biol*. 2019 Sep;19(3):237-44. PubMed PMID: 31350200. Epub 2019/07/28.
113. Luo Y, Yang P, Li Z, Luo Y, Shen J, Li R, et al. Liraglutide Improves Non-Alcoholic Fatty Liver Disease In Diabetic Mice By Modulating Inflammatory Signaling Pathways. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:4065-74. PubMed PMID: 31819375. Pubmed Central PMCID: PMC6896910. Epub 2019/12/11.
114. Chakradhar S. All in one: Researchers create combination drugs for diabetes and obesity. *Nat Med*. 2016 Jul 7;22(7):694-6. PubMed PMID: 27387879. Epub 2016/07/09.
115. Fosgerau K, Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today*. 2015 Jan;20(1):122-8. PubMed PMID: 25450771. Epub 2014/12/03.
116. Nuffer WA, Trujillo JM. Liraglutide: A New Option for the Treatment of Obesity. *Pharmacotherapy*. 2015 Oct;35(10):926-34. PubMed PMID: 26497479. Epub 2015/10/27.
117. Langlois A, Dal S, Vivot K, Mura C, Seyfritz E, Bietiger W, et al. Improvement of islet graft function using liraglutide is correlated with its anti-inflammatory properties. *Br J Pharmacol*. 2016 Dec;173(24):3443-53. PubMed PMID: 27515367. Pubmed Central PMCID: PMC5120160. Epub 2016/08/16.
118. Bays H, Pi-Sunyer X, Hemmingsson JU, Claudius B, Jensen CB, Van Gaal L. Liraglutide 3.0 mg for weight management: weight-loss dependent and independent effects. *Curr Med Res Opin*. 2017 Feb;33(2):225-9. PubMed PMID: 27817208. Epub 2016/11/08.
119. Wen S, Nguyen T, Xiao WZ, Wang CX, Gong M, Jin JL, et al. Comparative study on anorexigenic effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in rats. *Sheng Li Xue Bao*. 2019 Aug 25;71(4):514-26. PubMed PMID: 31440748. Epub 2019/08/24.

120. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)*. 2014 Jun;38(6):784-93. PubMed PMID: 23999198. Pubmed Central PMCID: PMC4052428. Epub 2013/09/04.
121. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug 18;314(7):687-99. PubMed PMID: 26284720. Epub 2015/08/19.
122. Mehta A, Marso SP, Neeland IJ. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence. *Obes Sci Pract*. 2017 Mar;3(1):3-14. PubMed PMID: 28392927. Pubmed Central PMCID: PMC5358074. Epub 2017/04/11.
123. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010 Apr 24;375(9724):1447-56. PubMed PMID: 20417856. Epub 2010/04/27.
124. le Roux C, Aroda V, Hemmingsson J, Cancino AP, Christensen R, Pi-Sunyer X. Comparison of Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals with BMI above and below 35 kg/m²: A Post-hoc Analysis. *Obes Facts*. 2017;10(6):531-44. PubMed PMID: 29145215. Pubmed Central PMCID: PMC5836203. Epub 2017/11/18.
125. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015 Jul 2;373(1):11-22. PubMed PMID: 26132939. Epub 2015/07/03.
126. Lean ME, Carraro R, Finer N, Hartvig H, Lindegaard ML, Rossner S, et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)*. 2014 May;38(5):689-97. PubMed PMID: 23942319. Pubmed Central PMCID: PMC4010971. Epub 2013/08/15.
127. van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M. Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. *J Endocrinol*. 2014 Apr;221(1):T1-16. PubMed PMID: 24323912. Epub 2013/12/11.
128. Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Tang-Christensen M, Knudsen LB. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying -- long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Jun;14(6):531-8. PubMed PMID: 22226053. Epub 2012/01/10.
129. Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc Pharmacol*. 2015 Sep 1;70:5 47 1-5 20. PubMed PMID: 26331889. Epub 2015/09/04.

130. Rosa LRO, Kaga AK, Barbanera PO, Queiroz PM, do Carmo NOL, Fernandes AAH. Beneficial effects of N-acetylcysteine on hepatic oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2018 Apr;96(4):412-8. PubMed PMID: 29378152. Epub 2018/01/30.
131. Wei Q, Huang L, Li J, Chen B, Xie B, Teng H, et al. The beneficial effects of *Agaricus blazei* Murrill on hepatic antioxidant enzymes and the pancreatic tissue recovery in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Food Biochem*. 2020 May;44(5):e13170. PubMed PMID: 32160646. Epub 2020/03/12.
132. Wang Q, Zhou J, Xiang Z, Tong Q, Pan J, Wan L, et al. Anti-diabetic and renoprotective effects of Cassiae Semen extract in the streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2019 Jul 15;239:111904. PubMed PMID: 31022564. Epub 2019/04/26.
133. Ristic P, Srejavic I, Nikolic T, Stojic I, Ristic D, Zivkovic V, et al. The effects of zofenopril on cardiac function and pro-oxidative parameters in the streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Mol Cell Biochem*. 2017 Feb;426(1-2):183-93. PubMed PMID: 27882442. Epub 2016/11/25.
134. Li T, Hu J, Du S, Chen Y, Wang S, Wu Q. ERK1/2/COX-2/PGE2 signaling pathway mediates GPR91-dependent VEGF release in streptozotocin-induced diabetes. *Mol Vis*. 2014;20:1109-21. PubMed PMID: 25324681. Pubmed Central PMCID: PMC4119234. Epub 2014/10/18.
135. Beserra FP, Vieira AJ, Gushiken LFS, de Souza EO, Hussni MF, Hussni CA, et al. Lupeol, a Dietary Triterpene, Enhances Wound Healing in Streptozotocin-Induced Hyperglycemic Rats with Modulatory Effects on Inflammation, Oxidative Stress, and Angiogenesis. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:3182627. PubMed PMID: 31210838. Pubmed Central PMCID: PMC6532325. Epub 2019/06/19.
136. Fernandes SM, Cordeiro PM, Watanabe M, Fonseca CD, Vattimo MF. The role of oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats. *Arch Endocrinol Metab*. 2016 Oct;60(5):443-9. PubMed PMID: 27812607. Epub 2016/11/05.
137. Ma J, Shi M, Zhang X, Liu X, Chen J, Zhang R, et al. GLP1R agonists ameliorate peripheral nerve dysfunction and inflammation via p38 MAPK/NFkappaB signaling pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Mol Med*. 2018 May;41(5):2977-85. PubMed PMID: 29484377. Epub 2018/02/28.
138. Fan M, Jiang H, Zhang Y, Ma Y, Li L, Wu J. Liraglutide Enhances Autophagy and Promotes Pancreatic beta Cell Proliferation to Ameliorate Type 2 Diabetes in High-Fat-Fed and Streptozotocin-Treated Mice. *Med Sci Monit*. 2018 Apr 17;24:2310-6. PubMed PMID: 29664069. Pubmed Central PMCID: PMC5917824. Epub 2018/04/18.

139. Liu L, Du X, Zhang Z, Zhou J. Trigonelline inhibits caspase 3 to protect beta cells apoptosis in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice. *Eur J Pharmacol.* 2018 Oct 5;836:115-21. PubMed PMID: 30130525. Epub 2018/08/22.
140. Rahman IU, Idrees M, Bashir M, Khan MI, Jan NU, Rahim H. Liraglutide in diabetes mellitus: More facts and findings. *Pak J Pharm Sci.* 2016 Mar;29(2):609-13. PubMed PMID: 27087083. Epub 2016/04/19.
141. Roy S, Ahmed F, Banerjee S, Saha U. Naringenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic rat renal impairment by downregulation of TGF-beta1 and IL-1 via modulation of oxidative stress correlates with decreased apoptotic events. *Pharm Biol.* 2016 Sep;54(9):1616-27. PubMed PMID: 26928632. Epub 2016/03/02.
142. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T. Crocin attenuate Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-alpha) and interleukin-6 (IL-6) in streptozotocin-induced diabetic rat aorta. *Cytokine.* 2016 Dec;88:20-8. PubMed PMID: 27529541. Epub 2016/08/17.
143. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Samini F, Farkhondeh T. Chrysin treatment improves diabetes and its complications in liver, brain, and pancreas in streptozotocin-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016 Apr;94(4):388-93. PubMed PMID: 26863330. Epub 2016/02/11.
144. Ahmed D, Kumar V, Verma A, Gupta PS, Kumar H, Dhingra V, et al. Antidiabetic, renal/hepatic/pancreas/cardiac protective and antioxidant potential of methanol/dichloromethane extract of *Albizia Lebbeck* Benth. stem bark (ALEx) on streptozotocin induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med.* 2014 Jul 16;14:243. PubMed PMID: 25026962. Pubmed Central PMCID: PMC4223618. Epub 2014/07/17.
145. AbdelAziz EY, Tadros MG, Menze ET. The effect of metformin on indomethacin-induced gastric ulcer: Involvement of nitric oxide/Rho kinase pathway. *Eur J Pharmacol.* 2021 Feb 5;892:173812. PubMed PMID: 33345855. Epub 2020/12/22.
146. Thakre-Nighot M, Blikslager AT. Indomethacin induces increase in gastric epithelial tight junction permeability via redistribution of occludin and activation of p38 MAPK in MKN-28 Cells. *Tissue Barriers.* 2016 Jul-Sep;4(3):e1187325. PubMed PMID: 27583191. Pubmed Central PMCID: PMC4993575. Epub 2016/09/02.
147. Pineda-Pena EA, Orona-Ortiz A, Velazquez-Moyado JA, Tavares-Carvalho JC, Chavez-Pina AE, Balderas-Lopez JL, et al. Anti-inflammatory, antioxidant, and gastro-protective mechanism of 3alpha-hydroxymasticadienoic acid and diligustilide combination on indomethacin gastric damage. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2020 Aug;393(8):1501-13. PubMed PMID: 32242245. Epub 2020/04/04.

148. Allam MM, El-Gohary OA. Gastroprotective effect of ghrelin against indomethacin-induced gastric injury in rats: possible role of heme oxygenase-1 pathway. *Gen Physiol Biophys.* 2017 Jul;36(3):321-30. PubMed PMID: 28635609. Epub 2017/06/22.
149. de Araujo ERD, Guerra GCB, Araujo DFS, de Araujo AA, Fernandes JM, de Araujo Junior RF, et al. Gastroprotective and Antioxidant Activity of *Kalanchoe brasiliensis* and *Kalanchoe pinnata* Leaf Juices against Indomethacin and Ethanol-Induced Gastric Lesions in Rats. *Int J Mol Sci.* 2018 Apr 24;19(5). PubMed PMID: 29695040. Pubmed Central PMCID: PMC5983682. Epub 2018/04/27.
150. Fonseca da Silva R, Boeing T, Bolda Mariano LN, Somensi LB, da Silva LM, de Souza P. The pathophysiology of acute gastric ulcer development in normotensive and hypertensive rats: A comparative study. *Eur J Pharmacol.* 2020 Nov 15;887:173469. PubMed PMID: 32800807. Epub 2020/08/18.
151. Li Q-J, Wang Z-G, Xie Y, Liu Q, Hu H-L, Gao Y-X. Mechanistic evaluation of gastro-protective effects of KangFuXinYe on indomethacin-induced gastric damage in rats. *Chinese Journal of Natural Medicines.* 2020;18(1):47-56.
152. Kwon DA, Kim YS, Baek SH, Kim SK, Kim HK, Jo SK, et al. Protective effects of a standardized extract (HemoHIM) using indomethacin- and ethanol/HCl-induced gastric mucosal injury models. *Pharm Biol.* 2019 Dec;57(1):543-9. PubMed PMID: 31429615. Pubmed Central PMCID: PMC6713185. Epub 2019/08/21.
153. Soliman NA, Zineldeen DH, Katary MA, Ali DA. N-acetylcysteine a possible protector against indomethacin-induced peptic ulcer: crosstalk between antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic mechanisms. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017 Apr;95(4):396-403. PubMed PMID: 28092180. Epub 2017/01/17.
154. Takeuchi K, Amagase K. Roles of Cyclooxygenase, Prostaglandin E2 and EP Receptors in Mucosal Protection and Ulcer Healing in the Gastrointestinal Tract. *Curr Pharm Des.* 2018;24(18):2002-11. PubMed PMID: 29956615. Epub 2018/06/30.
155. George MY, Esmat A, Tadros MG, El-Demerdash E. In vivo cellular and molecular gastroprotective mechanisms of chrysin; Emphasis on oxidative stress, inflammation and angiogenesis. *Eur J Pharmacol.* 2018 Jan 5;818:486-98. PubMed PMID: 29126792. Epub 2017/11/12.
156. Zhang Y, Xu H, He H, Li X, Feng M, He Y, et al. Total triterpenes from the fruits of *Chaenomeles speciosa* (Sweet) Nakai protects against indomethacin-induced gastric mucosal injury: involvement of TFF1-mediated EGF/EGFR and apoptotic pathways. *J Pharm Pharmacol.* 2020 Mar;72(3):409-23. PubMed PMID: 31863472. Epub 2019/12/22.

157. Fang YF, Xu WL, Wang L, Lian QW, Qiu LF, Zhou H, et al. Effect of Hydrotalcite on Indometacin-Induced Gastric Injury in Rats. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4605748. PubMed PMID: 31111054. Pubmed Central PMCID: PMC6487128. Epub 2019/05/22.
158. Sinha K, Sadhukhan P, Saha S, Pal PB, Sil PC. Morin protects gastric mucosa from nonsteroidal anti-inflammatory drug, indomethacin induced inflammatory damage and apoptosis by modulating NF-kappaB pathway. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1850(4):769-83. PubMed PMID: 25603542. Epub 2015/01/21.
159. Boyacioglu M, Kum C, Sekkin S, Yalinkilinc HS, Avci H, Epikmen ET, et al. The effects of lycopene on DNA damage and oxidative stress on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Clin Nutr*. 2016 Apr;35(2):428-35. PubMed PMID: 25818123. Epub 2015/03/31.
160. Hafez HM, Morsy MA, Mohamed MZ, Zenhom NM. Mechanisms underlying gastroprotective effect of paeonol against indomethacin-induced ulcer in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2019 May;38(5):510-8. PubMed PMID: 30580614. Epub 2018/12/26.
161. Ahluwalia A, Hoa N, Jones MK, Tarnawski AS. NSAID-induced injury of gastric epithelial cells is reversible: roles of mitochondria, AMP kinase, NGF, and PGE2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019 Dec 1;317(6):G862-G71. PubMed PMID: 31545918. Pubmed Central PMCID: PMC6962499. Epub 2019/09/24.
162. Gebril SM, Ito Y, Shibata MA, Maemura K, Abu-Dief EE, Hussein MRA, et al. Indomethacin can induce cell death in rat gastric parietal cells through alteration of some apoptosis- and autophagy-associated molecules. *Int J Exp Pathol*. 2020 Dec;101(6):230-47. PubMed PMID: 32985762. Pubmed Central PMCID: PMC7691216. Epub 2020/09/29.
163. Chiou SK, Hoa N, Hodges A, Ge L, Jadus MR. Indomethacin promotes apoptosis in gastric cancer cells through concomitant degradation of Survivin and Aurora B kinase proteins. *Apoptosis*. 2014 Sep;19(9):1378-88. PubMed PMID: 24874838. Epub 2014/05/31.
164. Goyal SN, Reddy NM, Patil KR, Nakhate KT, Ojha S, Patil CR, et al. Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes - A clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. *Chem Biol Interact*. 2016 Jan 25;244:49-63. PubMed PMID: 26656244. Epub 2015/12/15.
165. Malik S, Suchal K, Khan SI, Bhatia J, Kishore K, Dinda AK, et al. Apigenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via MAPK-NF-kappaB-TNF-alpha and TGF-beta1-MAPK-fibronectin pathways. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017 Aug 1;313(2):F414-F22. PubMed PMID: 28566504. Epub 2017/06/02.
166. Xie J, Song W, Liang X, Zhang Q, Shi Y, Liu W, et al. Protective effect of quercetin on streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy rats through modulating gut

microbiota and reactive oxygen species level. *Biomed Pharmacother*. 2020 Jul;127:110147. PubMed PMID: 32559841. Epub 2020/06/21.

167. Han H, Cao A, Wang L, Guo H, Zang Y, Li Z, et al. Huangqi Decoction Ameliorates Streptozotocin-Induced Rat Diabetic Nephropathy through Antioxidant and Regulation of the TGF-beta/MAPK/PPAR-gamma Signaling. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(5):1934-44. PubMed PMID: 28793292. Epub 2017/08/10.

168. Ram M, Singh V, Kumar D, Kumawat S, Gopalakrishnan A, Lingaraju MC, et al. Antioxidant potential of bilirubin-accelerated wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2014 Oct;387(10):955-61. PubMed PMID: 24969350. Epub 2014/06/28.

169. Ali TM, Abo-Salem OM, El Esawy BH, El Askary A. The Potential Protective Effects of Diosmin on Streptozotocin-Induced Diabetic Cardiomyopathy in Rats. *Am J Med Sci*. 2020 Jan;359(1):32-41. PubMed PMID: 31902439. Epub 2020/01/07.

170. Leu JG, Chiang MH, Chen CY, Lin JT, Chen HM, Chen YL, et al. Adenine accelerated the diabetic wound healing by PPAR delta and angiogenic regulation. *Eur J Pharmacol*. 2018 Jan 5;818:569-77. PubMed PMID: 29162431. Epub 2017/11/23.

171. Njau F, Shushakova N, Schenk H, Wulfmeyer VC, Bollin R, Menne J, et al. Calcium dobesilate reduces VEGF signaling by interfering with heparan sulfate binding site and protects from vascular complications in diabetic mice. *PLoS One*. 2020;15(1):e0218494. PubMed PMID: 31935212. Pubmed Central PMCID: PMC6959593. Epub 2020/01/15.

172. Zhou J, Ni M, Liu X, Ren Z, Zheng Z. Curcumol Promotes Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Mediated Diabetic Wound Healing in Streptozotocin-Induced Hyperglycemic Rats. *Med Sci Monit*. 2017 Jan 31;23:555-62. PubMed PMID: 28138126. Pubmed Central PMCID: PMC5297326 this study. Epub 2017/02/01.

173. Almasry SM, Habib EK, Elmansy RA, Hassan ZA. Hyperglycemia Alters the Protein Levels of Prominin-1 and VEGFA in the Retina of Albino Rats. *J Histochem Cytochem*. 2018 Jan;66(1):33-45. PubMed PMID: 29076766. Pubmed Central PMCID: PMC5761945. Epub 2017/10/28.

174. Taiana MM, Lombardi R, Porretta-Serapiglia C, Ciusani E, Oggioni N, Sassone J, et al. Neutralization of schwann cell-secreted VEGF is protective to in vitro and in vivo experimental diabetic neuropathy. *PLoS One*. 2014;9(9):e108403. PubMed PMID: 25268360. Pubmed Central PMCID: PMC4182455. Epub 2014/10/01.

175. Sisman AR, Kiray M, Camsari UM, Evren M, Ates M, Baykara B, et al. Potential novel biomarkers for diabetic testicular damage in streptozotocin-induced diabetic rats: nerve

- growth factor Beta and vascular endothelial growth factor. *Dis Markers*. 2014;2014:108106. PubMed PMID: 24771956. Pubmed Central PMCID: PMC3977428. Epub 2014/04/29.
176. Fei J, Ling YM, Zeng MJ, Zhang KW. Shixiang Plaster, a Traditional Chinese Medicine, Promotes Healing in a Rat Model of Diabetic Ulcer Through the receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE)/Nuclear Factor kappa B (NF-kappaB) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)/Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)/Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Signaling Pathways. *Med Sci Monit*. 2019 Dec 11;25:9446-57. PubMed PMID: 31825949. Pubmed Central PMCID: PMC6925528. Epub 2019/12/12.
177. Wu X, Yang Z, Li Z, Yang L, Wang X, Wang C, et al. Increased expression of hypoxia inducible factor-1 alpha and vascular endothelial growth factor is associated with diabetic gastroparesis. *BMC Gastroenterol*. 2020 Jul 10;20(1):216. PubMed PMID: 32650726. Pubmed Central PMCID: PMC7350597. Epub 2020/07/12.
178. Umran NSS, Mohamed S, Lau SF, Mohd Ishak NI. Citrus hystrix leaf extract attenuated diabetic-cataract in STZ-rats. *J Food Biochem*. 2020 Aug;44(8):e13258. PubMed PMID: 32539198. Epub 2020/06/17.
179. Liu Z, Benard O, Syeda MM, Schuster VL, Chi Y. Inhibition of Prostaglandin Transporter (PGT) Promotes Perfusion and Vascularization and Accelerates Wound Healing in Non-Diabetic and Diabetic Rats. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133615. PubMed PMID: 26230411. Pubmed Central PMCID: PMC4521828. Epub 2015/08/01.
180. Chen L, Li B, Chen B, Shao Y, Luo Q, Shi X, et al. Thymoquinone Alleviates the Experimental Diabetic Peripheral Neuropathy by Modulation of Inflammation. *Sci Rep*. 2016 Aug 22;6:31656. PubMed PMID: 27545310. Pubmed Central PMCID: PMC4992870. Epub 2016/08/23.
181. Maraqa AD. Effect of atorvastatin on interleukins and prostaglandin E2 in the kidney of type 1 diabetic rats. *Eur Cytokine Netw*. 2016 Nov 1;27(4):97-101. PubMed PMID: 28396300. Epub 2017/04/12.
182. Wang ZJ, Chang LL, Wu J, Pan HM, Zhang QY, Wang MJ, et al. A Novel Rhynchophylline Analog, Y396, Inhibits Endothelial Dysfunction Induced by Oxidative Stress in Diabetes Through Epidermal Growth Factor Receptor. *Antioxid Redox Signal*. 2020 Apr 10;32(11):743-65. PubMed PMID: 31892280. Epub 2020/01/02.
183. Benter IF, Sarkhou F, Al-Khaldi AT, Chandrasekhar B, Attur S, Dhaunsi GS, et al. The dual targeting of EGFR and ErbB2 with the inhibitor Lapatinib corrects high glucose-induced apoptosis and vascular dysfunction by opposing multiple diabetes-induced signaling changes. *J Drug Target*. 2015;23(6):506-18. PubMed PMID: 26114862. Epub 2015/06/27.

184. Zhang MZ, Wang Y, Paueksakon P, Harris RC. Epidermal growth factor receptor inhibition slows progression of diabetic nephropathy in association with a decrease in endoplasmic reticulum stress and an increase in autophagy. *Diabetes*. 2014 Jun;63(6):2063-72. PubMed PMID: 24705402. Pubmed Central PMCID: PMC4030104. Epub 2014/04/08.
185. Zhang J, Hu W, Diao Q, Wang Z, Miao J, Chen X, et al. Therapeutic effect of the epidermal growth factor on diabetic foot ulcer and the underlying mechanisms. *Exp Ther Med*. 2019 Mar;17(3):1643-8. PubMed PMID: 30783432. Pubmed Central PMCID: PMC6364187. Epub 2019/02/21.
186. Oztay F, Sancar-Bas S, Gezginci-Oktayoglu S, Ercin M, Bolkent S. Exendin-4 partly ameliorates - hyperglycemia-mediated tissue damage in lungs of streptozotocin-induced diabetic mice. *Peptides*. 2018 Jan;99:99-107. PubMed PMID: 29225158. Epub 2017/12/12.
187. Abdelzaher W, Labib D, Toni N. The Role of Zileuton in Indomethacin- Induced Gastric Ulceration in Pyloric-Ligated Diabetic Rats. *Egyptian Journal of Basic and Clinical Pharmacology*. 2017 06/01;7.
188. Podvigina TT, Bagaeva TR, Bobryshev PY, Filaretova LP. High sensitivity of gastric mucosa to ulcerogenic effect of indomethacin in rats with diabetes. *Bull Exp Biol Med*. 2011 Nov;152(1):43-6. PubMed PMID: 22803036. Epub 2012/07/18.
189. Pradeepkumar Singh L, Vivek Sharma A, Swarnakar S. Upregulation of collagenase-1 and -3 in indomethacin-induced gastric ulcer in diabetic rats: role of melatonin. *J Pineal Res*. 2011 Aug;51(1):61-74. PubMed PMID: 21342246. Epub 2011/02/24.
190. Pimple BP, Kadam PV, Patil MJ. Protective effect of *Luffa acutangula* extracts on gastric ulceration in NIDDM rats: Role of gastric mucosal glycoproteins and antioxidants. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2012;5(8):610-5.
191. Pimple BP, Kadam PV, Patil MJ. Ulcer healing properties of different extracts of *Origanum majorana* in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*. 2012;2(4):312-8.
192. Filaretova LP, Bagaeva TR, Morozova O, Podvigina TT. [Transformation of physiological gastroprotective effects of glucocorticoids into pathological ulcerogenic consequences]. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2010 Aug;96(8):806-16. PubMed PMID: 20968065. Epub 2010/10/26.
193. Sato T, Amano H, Ito Y, Eshima K, Minamino T, Ae T, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 1 signaling facilitates gastric ulcer healing and angiogenesis through the upregulation of epidermal growth factor expression on VEGFR1+CXCR4 + cells recruited from bone marrow. *J Gastroenterol*. 2014 Mar;49(3):455-69. PubMed PMID: 23982810. Epub 2013/08/29.

194. Baraka AM, Deif MM. Role of activation of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase in gastric ulcer healing in diabetic rats. *Pharmacology*. 2011;88(5-6):275-83. PubMed PMID: 22068032. Epub 2011/11/10.
195. Konturek PC, Brzozowski T, Burnat G, Szlachcic A, Koziel J, Kwiecien S, et al. Gastric ulcer healing and stress-lesion preventive properties of pioglitazone are attenuated in diabetic rats. *J Physiol Pharmacol*. 2010 Aug;61(4):429-36. PubMed PMID: 20814070. Epub 2010/09/04.
196. Tarnawski AS, Tomikawa M, Ohta M, Sarfeh IJ. Antacid talc activates in gastric mucosa genes encoding for EGF and its receptor. The molecular basis for its ulcer healing action. *Journal of Physiology-Paris*. 2000 2000/03/01;94(2):93-8.
197. Al-Ankily MM. Epidermal Growth Factor and Diabetes Mellitus; Friends or Faux? *International Journal of Medical and Dental Sciences*. 2016;5(2).
198. Yuniati R, Subchan P, Riawan W, Khrisna MB, Restiwijaya M, Dyan NS, et al. Topical ozonated virgin coconut oil improves wound healing and increases HSP90 α , VEGF-A, EGF, bFGF and CD34 in diabetic ulcer mouse model of wound healing. *F1000Research*. 2020;9.
199. Chairmandurai AR, Kanappa SV, Vadrevu KM, Putcha UK, Venkatesan V. Recombinant Human Epidermal Growth Factor Alleviates Gastric Antral Ulcer Induced by Naproxen: A Non-steroidal Anti Inflammatory Drug. *Gastroenterology Res*. 2010 Jun;3(3):125-33. PubMed PMID: 27942290. Pubmed Central PMCID: PMC5139766. Epub 2010/06/01.
200. El-Ashmawy NE, Khedr EG, El-Bahrawy HA, Selim HM. Nebivolol prevents indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *J Immunotoxicol*. 2016 Jul;13(4):580-9. PubMed PMID: 27224860. Epub 2016/05/26.
201. Tanyeli A, Ekinici Akdemir FN, Eraslan E, Guler MC, Nacar T. Anti-oxidant and anti-inflamatuar effectiveness of caftaric acid on gastric ulcer induced by indomethacin in rats. *Gen Physiol Biophys*. 2019 Mar;38(2):175-81. PubMed PMID: 30821252. Epub 2019/03/02.
202. Omeprazole. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. Bethesda (MD)2012.
203. Abdul-Aziz KK. Comparative Evaluation of the Anti-ulcer Activity of Curcumin and Omeprazole during the Acute Phase of Gastric Ulcer—Efficacy of Curcumin in Gastric Ulcer Prevention against Omeprazole. *Food and Nutrition Sciences*. 2011;02(06):628-40.
204. El-Ashmawy NE, Khedr EG, El-Bahrawy HA, Selim HM. Gastroprotective effect of garlic in indomethacin induced gastric ulcer in rats. *Nutrition*. 2016 Jul-Aug;32(7-8):849-54. PubMed PMID: 27158056. Epub 2016/05/10.

205. Abed MN, Alassaf FA, Jasim MHM, Alfahad M, Qazzaz ME. Comparison of Antioxidant Effects of the Proton Pump-Inhibiting Drugs Omeprazole, Esomeprazole, Lansoprazole, Pantoprazole, and Rabeprazole. *Pharmacology*. 2020;105(11-12):645-51. PubMed PMID: 32289807. Epub 2020/04/15.
206. Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci*. 2009 Nov;54(11):2312-7. PubMed PMID: 19714466. Pubmed Central PMCID: PMC3035917. Epub 2009/08/29.
207. Madi NM, Ibrahim RR, Alghazaly GM, Marea KE, El-Saka MH. The prospective curative role of lipoxin A4 in induced gastric ulcer in rats: Possible involvement of mitochondrial dynamics signaling pathway. *IUBMB Life*. 2020 Jul;72(7):1379-92. PubMed PMID: 32107872. Epub 2020/02/29.
208. Qiu L, Yao L, Fang Y, Wang L, Xue M, Lin Z, et al. Effect of Cuttlebone on Healing of Indomethacin-Induced Acute Gastric Mucosal Lesions in Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:9592608. PubMed PMID: 33082835. Pubmed Central PMCID: PMC7563050. Epub 2020/10/22.
209. Zaghloul SS, Abo-Seif AA, Rabeh MA, Abdelmohsen UR, Messiha BAS. Gastro-Protective and Anti-Oxidant Potential of *Althaea officinalis* and *Solanum nigrum* on Pyloric Ligation/Indomethacin-Induced Ulceration in Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Oct 25;8(11). PubMed PMID: 31731465. Pubmed Central PMCID: PMC6912529. Epub 2019/11/17.
210. Salem NA, Wahba MA, Eisa WH, El-Shamarka M, Khalil W. Silver oxide nanoparticles alleviate indomethacin-induced gastric injury: a novel antiulcer agent. *Inflammopharmacology*. 2018 Aug;26(4):1025-35. PubMed PMID: 29204780. Epub 2017/12/06.
211. AlKreathy HM, Alghamdi MK, Esmat A. Tetramethylpyrazine ameliorates indomethacin-induced gastric ulcer in rats: Impact on oxidative, inflammatory, and angiogenic machineries. *Saudi Pharm J*. 2020 Aug;28(8):916-26. PubMed PMID: 32792836. Pubmed Central PMCID: PMC7414077. Epub 2020/08/15.
212. Chakraborty S, Yadav SK, Saha B, Tyagi M, Singh Rathee J, Chattopadhyay S. A bis-resorcinol resveratrol congener prevents indomethacin-induced gastric ulceration by inhibiting TNF-alpha as well as NF-kappaB and JNK pathways. *Free Radic Res*. 2019 Jun;53(6):596-610. PubMed PMID: 31215272. Epub 2019/06/20.
213. Nur Azlina MF, Qodriyah HMS, Chua KH, Kamisah Y. Comparison between tocotrienol and omeprazole on gastric growth factors in stress-exposed rats. *World J*

Gastroenterol. 2017 Aug 28;23(32):5887-94. PubMed PMID: 28932080. Pubmed Central PMCID: PMC5583573. Epub 2017/09/22.

214. Jensen SBK, Lundgren JR, Janus C, Juhl CR, Olsen LM, Rosenkilde M, et al. Protocol for a randomised controlled trial of the combined effects of the GLP-1 receptor agonist liraglutide and exercise on maintenance of weight loss and health after a very low-calorie diet. *BMJ Open*. 2019 Nov 2;9(11):e031431. PubMed PMID: 31678947. Pubmed Central PMCID: PMC6830609. Epub 2019/11/05.

215. Barreto-Vianna ARC, Aguila MB, Mandarin-de-Lacerda CA. Beneficial effects of liraglutide (GLP1 analog) in the hippocampal inflammation. *Metab Brain Dis*. 2017 Oct;32(5):1735-45. PubMed PMID: 28681199. Epub 2017/07/07.

216. Kimura R, Okouchi M, Kato T, Imaeda K, Okayama N, Asai K, et al. Epidermal growth factor receptor transactivation is necessary for glucagon-like peptide-1 to protect PC12 cells from apoptosis. *Neuroendocrinology*. 2013;97(4):300-8. PubMed PMID: 23147408. Epub 2012/11/14.

217. Briyal S, Shah S, Gulati A. Neuroprotective and anti-apoptotic effects of liraglutide in the rat brain following focal cerebral ischemia. *Neuroscience*. 2014 Dec 5;281:269-81. PubMed PMID: 25301749. Epub 2014/10/11.

218. Li PC, Liu LF, Jou MJ, Wang HK. The GLP-1 receptor agonists exendin-4 and liraglutide alleviate oxidative stress and cognitive and micturition deficits induced by middle cerebral artery occlusion in diabetic mice. *BMC Neurosci*. 2016 Jun 13;17(1):37. PubMed PMID: 27296974. Pubmed Central PMCID: PMC4907076. Epub 2016/06/15.

219. Gao H, Zeng Z, Zhang H, Zhou X, Guan L, Deng W, et al. The Glucagon-Like Peptide-1 Analogue Liraglutide Inhibits Oxidative Stress and Inflammatory Response in the Liver of Rats with Diet-Induced Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Biol Pharm Bull*. 2015;38(5):694-702. PubMed PMID: 25947915. Epub 2015/05/08.

220. Andrikou E, Tsioufis C, Andrikou I, Leontsinis I, Tousoulis D, Papanas N. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcome trials: An update. *Hellenic J Cardiol*. 2019 Nov - Dec;60(6):347-51. PubMed PMID: 30528435. Epub 2018/12/12.

221. Wu J, Xie F, Qin Y, Liu J, Yang Z. Notch signaling is involved in the antiapoptotic effects of liraglutide on rat H9c2 cardiomyocytes exposed to hypoxia followed by reoxygenation. *J Int Med Res*. 2020 Sep;48(9):300060520948394. PubMed PMID: 32967491. Pubmed Central PMCID: PMC7521049. Epub 2020/09/25.

222. Nozu T, Miyagishi S, Kumei S, Nozu R, Takakusaki K, Okumura T. Glucagon-like peptide-1 analog, liraglutide, improves visceral sensation and gut permeability in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;33(1):232-9. PubMed PMID: 28440889. Epub 2017/04/26.

223. Langlois A, Mura C, Bietiger W, Seyfritz E, Dollinger C, Peronet C, et al. In Vitro and In Vivo Investigation of the Angiogenic Effects of Liraglutide during Islet Transplantation. PLoS One. 2016;11(3):e0147068. PubMed PMID: 26974949. Pubmed Central PMCID: PMC4790919. Epub 2016/03/15.



T.C.
KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Diyabetik Sıçanlarda GLP-1 Analogu Liraglutid'in İndometazin-İndüklü Gastrik Ülser Üzerine Etkisi
	ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof.Dr. Mustafa Cem ALGIN KSBÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Prof.Dr. Mustafa Cem ALGIN KSBÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Prof.Dr.Mustafa Cem ALGIN Arş.Gör.Dr.Hüseyin Emre ARSLAN Dr.Öğr.Üyesi Yasemin TEKŞEN Doç.Dr.Orhan ÖZATİK
	ARAŞTIRMANIN TAHMİNİ SÜRESİ	24 ay
	KULLANILACAK HAYVAN TÜRÜ VE SAYISI	Wistar Albino (E) – 63 adet
	DESTEKLEYİCİ KURULUŞ	BAP

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi
	ARAŞTIRMA BAŞVURU FORMU	08.07.2019

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2019.07.02	Tarih : 19.07.2019
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine Oy Çokluğu ile karar verildi. 1) Projede herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması, 2) Projede çalışacağı bildirilen araştırmıcılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması, 3) Deney hayvanları üzerinde yapılacak girişimin başlangıç ve bitiş tarihinin bildirilmesi, 4) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması, 5) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	