

**AFYONKARAHİSAR BÖLGESİ KAPLICA SULARININ
FARELERDE DENEYSEL OLUŞTURULAN
DİABETES MELLİTUS ÜZERİNE TEDAVİ
EDİCİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Duygu ÇALIŞKAN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Bülent ELİTOK
Tez No: 2019-046**

2019-AFYONKARAHİSAR

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**AFYONKARAHİSAR BÖLGESİ KAPLICA SULARININ
FARELERDE DENEYSEL OLUŞTURULAN DİABETES
MELLİTUS ÜZERİNE TEDAVİ EDİCİ ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Duygu ÇALIŞKAN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Bülent ELİTOK

**Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu
tarafından 18.SAĞ.BİL.10 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 2019-046

2019-AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ İÇ
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21.06.2019

Doç. Dr. Bülent ELİTOK

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Kenan SEZER

Üye

Doç. Dr. Mustafa KABU

Üye

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi Duygu ÇALIŞKAN 'ın
“Afyonkarahisar Bölgesi Kaplıca Sularının Farelerde Oluşturulan Diabetes Mellitus
Üzerine Tedavi Edici Etkilerinin Araştırılması” başlıklı tezi .../.../2019 günü saat
..... Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri
uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Esmâ KOZAN

Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL ve ONAY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER	II
ÖNSÖZ	III
KISALTMALAR	IV
TABLolar	V
ŞEKİLLER	VI
1.GİRİŞ	7
2. MATERYAL VE METOT	47
2.1. Hayvan Materyali	48
2.2. Metod	49
2.2.1. Deneysel DM Oluşturulması Aşaması	49
2.2.2. Tedavi Aşaması ve Kaplıca Suyu ile Tedavi Prosedürü	49
2.2.3. Klinik Muayeneler	52
2.2.4. Hematolojik Muayeneler.....	52
2.2.5. Kan Biyokimyasal Muayeneleri:.....	52
2.2.6. Kan Gazları Muayeneleri	53
2.2.7. Histopatoloji Muayeneler	53
2.2.8. İstatistik Analizler	54
3. BULGULAR	54
3.1. Klinik Bulgular	55
3.2. Hematolojik Muayene Bulguları.....	59
3.3. Kan Biyokimyasal Muayene Bulguları	62
3.4. Kan Gazları Analiz Bulguları.....	65
3.5. Histopatolojik Muayene Sonuçları.....	67
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	69
ÖZET	94
ABSTRACT	95
KAYNAKLAR	96
ÖZGEÇMİŞ	125

ÖNSÖZ

Bu çalışma, insanlarda olduğu gibi, başta pet hayvanları olmak üzere hayvanlarda da görülen önemli hastalıklarından olan Diabetes mellitus'un Afyon yöresi kaplıca suları ile tedavi edilmesini bilimsel verilerle ülkemizde ilk kez ortaya koyan bir çalışma niteliğindedir.

Engin tecrübeleri ile bu tez çalışmasının hazırlanması sırasında bana rehber olan, fikirlerini ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Bülent ELİTOK olmak üzere emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamın histopatolojik örneklerin incelemelerinde ve değerlendirmelerinde büyük emekleri geçen T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Ankara Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Patoloji Laboratuvarı Birim Amiri Dr. Yavuz ULUSOY ve Vet. Hek. Bahadır KILINÇ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca gerek malzemelerin ölçüm ve tartımlarında ve gerekse çalışma sırasında karşılaştığımız öngörülemeyen eksik malzemelerin temininde desteklerini esirgemeyen AKÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Fatih Fidan ve Dr. Arş. Gör. Barış DENK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca desteklerini ve fedakârlıklarını esirgemeyen ve her zaman yanımda olduğunu bilerek güç aldığım aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmamda bana büyük yardımları olan Veteriner Hekim İbrahim KIŞLALIOĞLU ve Veteriner Hekim Orhan ESER arkadaşşıma da teşekkür ederim.

Bu Tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 18.SAĞBİL.10 proje numarası ile desteklenmiştir.

Ayrıca, bu çalışma fikrinin doğmasında, çalışmada kullanılan doğal kaynak suyunun temininde ve planlama aşamasında önceden öngörülemeyen malzeme ihtiyaçlarının karşılanmasında sağladığı kıymetli desteklerden ötürü Sayın Şuayp DEMİREL'e teşekkürü borç biliriz.

KISALTMALAR

ALB: Albumin

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALP: Alkalen Fosfataz

BUN: Blood Urea Nitrogen

CK: Kreatinin Kinaz

CREA: Kreatin

DB: Direkt Bilirubin

GRAN: Granülosit

GLDH: Glutmat Dehidrogenaz

GLU: Glukoz

HGB: Hemoglobin

HTC: Hematokrit

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LENF: Lenfosit

MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin

MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration

MCV: Mean Corpuscular Volume

MONO: Monosit

P: Pulzasyon

R: Respirasyon

RBC: Eritrosit

SDH: Sorbitol Dehidrogenaz

T: Temperature

TB: Total Bilirubin

TP: Total protein

WBC: Lökosit

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 1. Tedavi öncesi, DM oluşumu ve tedavi sonrası KG ve ÇG hayvanlarda canlı ağırlık kazanımı, canlılık ve herhangi bir lezyonun varlığı	57
Tablo 2. Tedavi öncesi, DM oluşumu ve tedavi sonrası KG ve ÇG hayvanlarda vücut sıcaklığı, nabız ve solunum frekansları ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması	58
Tablo 3. Tedavi öncesi, DM oluşumu ve tedavi sonrası KG ve ÇG hayvanların hematolojik muayene bulguları.....	60
Tablo 4. Tedavi öncesi, DM oluşumu ve tedavi sonrası KG ve ÇG Hayvanların Kan Biyokimyasal Analiz Bulguları.....	63
Tablo 5. Tedavi öncesi, DM oluşumu ve tedavi sonrası Kan Gazları Analiz Bulguları.....	66

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. 10x40 HxE. STZ verilen ve pankreas adacıklarının tamamen yok olması...	67
Şekil 2. 10x40 HxE. 21. günün sonunda içme suyu içen farelerde pankreasın iyileşmemiş görünümü	68
Şekil 3. 10x40 HxE. 21. günün sonunda kaplıca suyu içen farelerde pankreasın sağlam görünümü	68

1.GİRİŞ

Yüksek morbidite ve mortalite oranıyla (Göç, 2008) önemli bir sağlık sorunu olan ve kronik hastalıkların başında gelen Diabetes mellitus (DM), çağımızın metabolik hastalığı olarak nitelendirilmektedir (Tanyeri, 2002; Özer, 1996; Bahar ve ark., 2006). Dünya Sağlık Örgütü (WHO),DM'yi, prevalansı giderek artan önemli bir sağlık sorunu olarak öngörmüş ve öncelikli bir sağlık sorunu olarak ele almıştır (Dogan, 2005). Günümüzde her 10 saniyede 2 kişiye DM tanısı konmakta ve 1 kişi DM nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Bu oranın önümüzdeki yıllarda %25 veya üzerinde artacağı tahmin edilmektedir (Satman ve ark., 2002). Nitekim, öngörüler DM'li hasta sayısının 2025 yılı ile birlikte 300 milyonu aşacağı yönündedir (Göç, 2008).

DM'ninTarihçesi

DM'nin tarihçesi M.Ö 1500'lere kadar çok eski tarihlere dayanmaktadır. Nitekim M.Ö 1500 yıllarında Mısırlılara ait Ebers Papiruslarında, fazla miktarda yapılan idrar ile şeker kaybına neden olan bir hastalık olarak, DM'den sıkça bahsedilmiştir. Hint Uygarlığında "Charak Samhira" adlı tıp kitapta (M.Ö 600) üriner sistem hastalıkları arasında sayılmıştır. Hint uygarlığının Vedalar döneminde, ayrıca poliüri ile birlikte anılmıştır. Eski dönem bazı Hint hekimleri (M.Ö.400), DM'li hastaların idrarlarına karınca ve sineklerin üşüştüğüne dikkat çekmiş, bunun idrardaki şekerle ilgili olduğundan şüphelenmiş ve bu özelliğinden dolayı hastalığa "tatlı idrar" anlamında "madhumeh" ismini vermişlerdir. Kapadokya'lı Areateus (M.S. 200) hastalığa ilk defa "diyabetes" ismini veren kişi olup, diyabetli hastaların genellikle kilolu olduklarını, çok fazla yiyecek tükettiklerini, fazla miktarda idrar çıkartıklarını, hastalığa yakalandıktan sonra hızlı bir şekilde kilo verdiklerini ve idrarlarının karıncaların istilasına uğradığını, hastalıktan ölenlerin ise, ağızlarının kurduğunu ve kötü koktuğunu bildirmiştir. DM'li hastalar için benzer bulgular Susruta ve diğer Hintli hekimler (M.S. 5-6 yüzyıl) tarafından da fark edilmiş,

hastalığın iki formu olduğu belirtilmiştir. Bu Hintli hekimler, hastalığın bir formunda hastaların zayıf ve kısa sürede öldüğünü, diğer formunda ise hastaların kilolu ve daha uzun süre yaşadıklarından bahsetmişlerdir. Bu sınıflandırma, günümüzde belirtilen Tip 1 ve Tip 2 DM sınıflamasına oldukça benzerdir.

İslam hekimleri Razi (M.S 9. yüzyıl) ve İbn-i Sina (M.S.10-11. yüzyıl) da DM'li hastalar için benzer bulgular bildirmiş ve bu hastaların susuzluk çektiklerinden bahsetmişlerdir. Öyle ki, İbni Sina DM'yi günümüz modern tıbbındaki tanımına yakın bir şekilde tarif etmiş, tanı ve tedavi hakkındaki görüşlerinin yazdığı İbn El-İse Hezzar adlı eseri uzun yıllar (M.S.900-1500 yıllarına kadar) Avrupa ve tüm dünyadaki tıp okullarında ders kitabı olarak okutulmuştur.

William Cullen, 18. Yüzyıl'ın ortalarında Yunanca'da "sifon" anlamına gelen "diyabetes" kelimesinin sonuna, yine Yunan dilinde "ballı veya tatlı" anlamına gelen "mellitus" kelimesini ekleyerek, DM'yi ilk kullanan kişi olmuştur. Chevreul (1815), idrardaki bu şekerin "glukoz" olduğunu ilk defa tespit etmiştir. Alman bilim insanı Paul Langerhans (1847-1888) doktora tezinde (1869) pankreas bezi içindeki küçük hücre topluluklarını keşfettiğini bildirmiştir. Günümüzde " Langerhans Adacıkları " ismi burdan gelmektedir. Oskar Minkowski (1858-1931) ve Josef von Mering (1849-1908), bir köpeğin pankreas bezini çıkartarak, pankreas bezinin hayati önemini ortaya koymuşlardır. Nitekim köpekte operasyon sonrası DM'nin tipik belirtileri olan su içme isteğinin artması, poliüri ve kilo kaybı geliştiğini, böylece pankreasın şeker hastalığının gelişmesindeki rolünü ilk defa ortaya koymuşlardır. Glukozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını 19. yüzyılda tespit eden Fransız fizyolog Claude-Bernard, 1875'te de diyabetin nörohumoral mekanizmasını keşfetmiştir. Kanada'lı bilim insanları Fredirick G.Banting (1891-1941), Charles H. Best (1899-1978), James B. Collip (1892-1965) ve J.J.R.Macleod (1876-1935) ortak çalışmaları sonucu, yirminci yüzyılın başına kadar oldukça ölümcül bir hastalık olan DM'nin tedavisinde kullanılan insülini 1921 yılında izole ederek, bir mucize gerçekleştirmişlerdir. Bu bilim insanlarından Banting ve Best daha sonra köpek pankreasından elde ettikleri çözeltiyi pankreası çıkartılarak diyabetik yapılmış köpeğe vermişler ve kan şekerinin düştüğünü tespit etmişlerdir. Collip ise insülini

izole etmeyi başarmış ve bunu 1922 yılında DM'li bir hasta üzerinde başarılı bir şekilde denemiştir. Bu başarıyı takiben Eli Lilly firması insülini ticari olarak pazarlama işine girmiş ve 1923 yılından itibaren başta Kuzey Amerika ve Avrupa olmak üzere tüm dünyada kullanmaya başlamıştır. Amerikalı doktor Elliott P. Joslin insülinin ilk kullanılmaya başlandığı tarihten itibaren ilk yılda toplam 293 DM'li hastayı tedavi etmiş ve günümüzde diyabet tedavisinin en önemli parçasını oluşturan hasta eğitimi sisteminin gelişmesine öncülük etmiştir. İkinci dünya savaşı yıllarında, Dr. M.J. Janbon, sülfonilüre ile hayvanlar üzerinde yaptığı deneyler sırasında hayvanların kan şekerinin düştüğünü fark etmiş, Dr. Loubtieres ile birlikte diyabetik insanların tedavisinde denemişlerdir. Bu bilim insanlarının yaptıkları araştırmalar sonucunda sülfonilüre'nin insülin salgısını uyardığını, ancak insülinin yerine geçmediğini hayvan deneyleriyle ortaya koymuşlardır. Bu araştırmalar günümüzde tip 2 DM tedavisinde kullanılan oral ilaçların ilk örneğini teşkil etmekteydi. Daha sonraki dönemde, 1955 yılında, Frederick Sanger insülinin iki aminoasit zinciri yapısında bir madde olduğunu keşfetmiş ve bu çalışması ile 1955 yılında Nobel ödülünü almıştır. İnsülin üzerinde yaptığı çalışmalarla Nobel ödülü alan bir diğer bilim insanı ise, 1969 yılında insülinin 3 boyutlu yapısını ortaya koyan Dorothy Hodgkin olmuştur. 1973'de Nova ve Leo firmaları 1973 yılında saflaştırılmış ve antikor oluşturmeyen insülin tiplerini geliştirmeyi başarmışlardır. İzleyen yıllarda oral antidiyabetik ilaçlar üzerine çalışmalar hızlanmış, ikinci ve üçüncü kuşak ilaçlar geliştirilerek, diyabet ve komplikasyonlarının önlenmesinde ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde rekombinant DNA teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insülini üretilebilmektedir (Warram ve ark., 2005; Doğan, 2008; Göç, 2008; Feyzioğlu, 2015; Demirağ, 2016).

Diyabetin Tanımı ve Önemi

DM, pankreasın β hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun eksikliği ya da üretilen insülinin etki mekanizmasındaki aksaklıklar nedeniyle, hücrelerin glukozu yeterince kullanamadığı ve kan şekerinin yükselmesiyle karakterize kronik bir hastalıktır (TEMED, 2014; WHO, 2019). Polidipsi, poliüri, polifaji, bazı durumlarda kilo kaybı, cildin kuruluğu, yorgunluk, görme bozukluğu ve ayaklarda yanma gibi

linik belirtilerle seyretmektedir. Diyabet nedeniyle gelişen akut komplikasyonlar ölüme sebebiyet verebilirken, kronik komplikasyonlar ise yaşam kalitesini bozmakta, maddi kayıplara neden olmaktadır (Altuntaş, 2001; Feyzioglu, 2015).

Günümüzde DM, sadece gelişmiş değil, gelişmekte olan ülkelerin de önemli bir sağlık sorunudur. Nitekim, gelişmiş Avrupa Bölgesi'ndeki yetişkinlerde diyabet prevalansı %7,9 iken, dünyada yetişkinlerdeki diyabet prevalansının % 8.3 olduğu ve bu oranın 2035 yılı ile birlikte %10,3 olacağı tahmin edilmektedir (IDF, 2013). Ayrıca gelir düzeyleri açısından bakıldığında; DM'lu hastaların %77'sinin orta ve kısmen düşük gelir düzeyine sahip olduğu ve bu gelir düzeyine sahip bireylerde bu oranın yükselerek 2035 yılı ile birlikte % 86'ya ulaşması (264 milyon) beklenmektedir (IDF, 2013; WHO, 2013; WHO, 2017).

Ülkemizde 2013 yılında 7,2 milyon diyabet hastası olduğu ve 2035 yılında bu sayının 11,8 milyon olacağı öngörülmektedir (IDF, 2013). Ülkemizin diyabet prevalansı; 1997-1998 yıllarında yapılan TURDEP-I (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması) çalışma sonucuna göre yetişkin tip-2 DM prevalansı % 7,2 iken, 2010 yılında yapılan TURDEP-II çalışma sonucuna göre prevalans % 13,7, 2013 IDF verilerine göre ise % 14,7 olarak tespit edilmiştir (Satman, 2002; TEMD, 2012; IDF, 2013).

Diyabetin görülme sıklığı ile yaş arasında önemli bir korelasyon vardır. Dünyadaki DM'luların neredeyse yarısının 40-59 yaş grubunda (184 milyon) yoğunlaştığı (IDF, 2013), gelişmekte olan ülkelerde ise DM'nin en çok 35-64 yaşları arasında görüldüğü bildirilmiştir (WHO, 2017). Dünyada 2014 yılında 20-79 yaş aralığında toplam 387 milyon olan DM'li birey sayısının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı, ülkemizin de içinde bulunduğu Avrupa bölgesinde ise 52 milyonu olan hasta sayısının (her 13 kişiden birinin), 2035'te %22,4'e yükselerek, 68.9 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Mevcut durumu ile ülkemizde içinde bulunduğu Avrupa bölgesinde yaşayan 25 yaş ve üzeri erkeklerin %10,3'ü, kadınların %9,6'sı diyabetli olduğu bildirilmiştir (WHO, 2013).

DM nedeniyle oluşan ölümler açısından bakıldığında oldukça ciddi bir tablo ile karşı karşıya olduğumuz görülmektedir. Dünya’da yılda 3,4 milyon ile 4,9 milyon arasında kişinin diyabet nedeniyle hayatını kaybetmekte, diyabetin ölüme neden olan hastalıklar arasında 2030 yılı ile birlikte 7.sırada yer alacağı ve toplam diyabet ölümlerinde (önümüzdeki 10 yıl içinde) %50’den fazla artış olacağı tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise, ölüme neden olan hastalıklar arasında 4. ya da 5. sırayı alması dikkat çekicidir. Ülkemizde diyabet nedeniyle ölen kişi sayısının aynı dönemde 59.755 kişi olduğu bildirilmiştir (IDF, 2013; WHO, 2013)

DM'un, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansının yüksek olması, zamanında ve doğru tedavi edilemediği durumlarda ortaya çıkan komplikasyonları ile mortalite ve morbidite oranını arttırması gibi negatif sonuçlarının yanında, aynı zamanda bireylere ve topluma önemli ekonomik yük de getirmektedir. WHO (2017) verilerine göre; dünyada diyabet için yapılan sağlık harcamaları, tüm sağlık harcamalarının %12’sini oluşturmaktadır. Diyabet nedeniyle yapılan sağlık harcamalarının tüm dünyada 612 milyar dolar (2035 yılı ile birlikte 627 milyar dolar olacağı), ülkemizin de içinde bulunduğu Avrupa Bölgesi’nde ise harcanan rakamın 147 milyar dolar olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde diyabet hastalığı için yapılan toplam harcama yıllık 1,1-2,5 milyar dolar civarında olup diyabet ve komplikasyonları için kişi başına düşen maliyet ise 895 dolar olarak tespit edilmiştir (IDF, 2013;Demirağ 2016).

Epidemiyoloji

DM, bütün toplumlarda ve ırklarda görülen ve ölüme neden olan bir hastalıktır. Değişik toplumlarda prevalans açısından büyük farklılıklar olmasına rağmen, (Sekikawa ve ark.,1993) son 20 yılda tüm dünyada hızla artış göstermiş ve bu artışın yükselerek devam edeceği bildirilmiştir (Gezginci-Oktayoglu ve ark., 2009; Hamamcıoğlu, 2017). DM’li hasta sayısının aslında bildirilenlerden çok daha yüksek olduğu, ancak bunun tamamıyla tespit edilemediği düşünülmektedir. Nitekim DM ilk başlangıç dönemlerinde genellikle semptom göstermediğinden, gelişmiş ülkelerde bile diyabetik hastaların bilinmeyen diyabetlilere oranının 2/1 olduğu

düşünülmektedir(Doğan, 2008). Nitekim T.U.R.D.E.P-1 çalışması ve Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması-III (National Health and Nutrition Examination Survey-III (NHANES-III); diyabetli bireylerin %30-50'sinin henüz tanı konulmamış vakalar olduklarını göstermektedir (Feyzioğlu, 2015).

Bununla birlikte, DM'nin prevalansı dünyanın bazı bölgelerinde, örneğin, Grönland ve Alaska Eskimolarında, oldukça düşüktür. Buna karşılık Amerika'da yaşayan Pime Kızılderililerinde ise prevalans oldukça yüksek ve % 55'in üzerindedir. Bu yönüyle dünya üzerindeki en yüksek prevalans bu ırka aittir. Benzer şekilde, Papua Yeni Gine'deki kabilelerde ve ana kıtada yaşayan Çinlilerde prevalans % 1 iken, Avustralya'daki Aborijenelerde ve Mikronezya'daki Nauruan kabilelerinde prevalans % 20-45 arasında saptanmıştır. DM'nin insidans hızı Asya, Karayipler ve Latin Amerika'da oldukça düşükken (0,1-3,5/100.000), kuzey ülkeleri, İngiltere, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Yeni Zellanda ve Portekiz gibi ülkelerde oldukça yüksektir (21,2-36,8/100.000). Bu durum genetik faktörler kadar çevresel faktörlerinde hastalığın etiolojisinde önemli olduğunu göstermektedir (Wilson ve ark., 1998; Doğan, 2008).

Ülkemizde 1960 yılında Türk Diyabet Cemiyeti'nin taramalarında diyabet prevalansı % 1,5-2 olarak bildirilmişken, 1999-2000'de Türk Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu diyabet prevalansını erişkin yaş grubunda % 7,2 ve bozulmuş glukoz toleransına dayandırarak yaptığı çalışmada prevalansı % 6,7 olarak saptamış, kadınlarda ve şehirde yaşayan nüfusta prevalansın, kırsal kesime göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Warram ve ark., 2005; Doğan, 2008).

Diyabetin tipi açısından bakıldığında da önemli farklılıklar gözlenmektedir. Diyabetli hastaların yaklaşık % 90'ının Tip 2, %10'u ise Tip 1 DM olduğu bildirilmiştir. Tip 1 diyabet her yaş grubunda görülmesine rağmen çocuk ve gençlerde erişkinlerden daha sık görülmektedir. Bebeklik dönemi ilk altı ayında son derece nadir görülürken, 4-6 yaş arasında pik yapmakta, 6-8 yaşında kısmen düşüş göstermekte ve 8-14 yaş arasında,ilginç bir şekilde, tekrar pik yapmaktadır. Puberte döneminde gerek kız ve gerekse erkek çocuklarında Tip 1 DM'un prevalansı

artmakta, 30 yaştan sonra ise yeniden azalmaktadır (Satman ve ark., 2002; Özata ve Yöntem, 2006; Göç, 2008).

Tip 1 DM Finlandiya ve İsveç gibi Kuzey Avrupa ülkelerinde, beyaz ırkta daha fazla, buna karşılık sarı ırk olarak kabul edilen Japonya ve Kore'de daha az görülmektedir (Göç, 2008; Skyler ve ark., 2017).

Diyabetli insan sayısı; nüfus artışına, yaşlanmaya, kentleşmeye, fiziksel aktiviteye ve obezite prevalansının yükselmesine bağlı olarak artmaktadır. 1997 yılında yapılan bir araştırmada (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Araştırma Projesi - T.U.R.D.E.P-1) diyabet prevalansı % 7,2, bozulmuş glukoz toleransı % 6,7, hipertansiyon % 30, ve obezite %22 bulunmuştur. Ocak 2010-Haziran 2010 tarihleri arasında T.U.R.D.E.P-1 çalışmasının devamı niteliğinde T.U.R.D.E.P-2 çalışması sonucunda 12 yılda diyabet oranının % 90, obezite oranının ise % 44 artmış olduğu, toplumumuzda DM prevalansının % 13,7'ye ulaştığı bildirilmiştir (Feyzioğlu, 2015).

Yaşam tarzındaki değişim tip 2 DM prevalansını artıran faktörlerin başında gelmektedir. Endüstrileşmeyi takip eden modern çağın yaşam tarzı, genetik özelliklere çevresel ve kültürel faktörlerin de eklenmesi sonucu tüm Tip 1 DM'da olduğu gibi, Tip 2 DM'un prevalansında gün geçtikçe artmaktadır. Ancak Tip 1 DM'un aksine, Tip 2 DM'un insidansı yaş ilerledikçe artmaktadır. Ayrıca, kadınlarda Tip 2 DM'nin prevalansı 65 yaşına kadar erkeklerden daha yüksek iken, 65 yaş üzerinde fark ortadan kalkmaktadır.

Yetişkin diyabetlilerde, diyabetli olmayan yaşlılarına göre kardiyovasküler hastalık riski 2-4 kat daha yüksektir (Weise ve ark., 1990). Tüm dünyada böbrek transplantasyonu, 65 yaş altı körlük ve kaza dışı amputasyonların en yaygın nedeni diyabettir.

Yine çocuklarda DM'nin yaygın olarak görüldüğü sürelerde enfeksiyon salgınlarnının da yüksek olduğu saptanmıştır. Diyabetin kişiye ve topluma yükünü

azaltmak için hastalığın olabildiğince erken dönemde tanınması ve uygun şekilde tedavi edilmesi elzemdir (Sağlık Bakanlığı, 2011; Feyzioğlu, 2015).

Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması

Tip 1 ve tip 2 DM arasındaki ayrım 1936'da açıkça yapılmaya başlanmakla birlikte, diyabet için kabul gören ilk geniş sınıflandırma 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO: World Health Organization) tarafından yayınlanmış ve daha sonraları güncellenmiştir. Amerikan Diyabet Birliği (ADA: American Diabetes Association) 1997 yılında yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış, Dünya Sağlık Örgütü de küçük yenilemeler yaparak 1999'da bu kriterleri kabul etmiştir. ADA, 2003 yılında bozulmuş açlık glukozu (I.F.G: Impaired Fasting Glucose) tanımını eklemiş ve 2007 yılı raporlarında da bu düzenlemenin korunması gerektiğini savunmuştur. Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD: European Association of the Study of Diabetes), ADA ile aynı düşüncede iken, WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF: International Diabetes Federation) 2006 yılı raporlarında 1999 kriterlerinin korunması gerektiğini savunmuştur (Durna, 2002; Feyzioğlu, 2015; Doğan 2008).

Buna göre; DM'nin sınıflaması hastalığın etiyolojisine dayanarak yapılmış (Durna, 2002) ve başlıca 4 klinik tipi belirlenmiştir. Bunlardan üçü primer (tip1 DM, tip 2 DM ve gestasyonel DM), diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formlarıdır (ADA 2015; Feyzioğlu 2015; Doğan 2008; Baynes, 2015).

ADA tarafından yapılan ve kabul gören DM'un etiyolojik sınıflandırması şu şekildedir:

1. Tip I DM (β hücre harabiyeti, genelde mutlak insülin eksikliği vardır)
 - A. Otoimmün
 - B. İdiyopatik
2. Tip II DM (insulin rezistansı ile beraber relatif insülin yetmezliği olan ve insülin direnci olan veya olmayan sekretuar defekt ile birlikte görülen)
3. Gestasyonel DM

4. Diğer spesifik tipler:

A. B hücre fonksiyonunda genetik defektler:

- a) MODY 3 (Kromozom 12,HNF-1)
- b) MODY 2 (Kromozom 7, glukokinaz)
- c) MODY 1 (Kromozom 20,HNF-4)
- d) Mitokondrial DNA ve diğer tipler...

B. İnsülin etkisinde genetik defektler:

Tip A insülin rezistansı, lepreçauinizm, Robson-Menden Hall Sendromu, lipodistrofik diyabet, diğerleri.

C. Ekzokrin pankreas hastalıkları: Pankreatik travma/pankreotektomi, neoplazi, kistik fibroz, hemokromatozis, fibrokalkülöz pankreatit, diğerleri.

D. Endokrinopatiler: Akromegali, Cushing sendromu, glukogonoma, feokromastoma, hipertiroidizm, somatostatinoma, aldesteronoma, diğerleri

E. İlaç yada kimyasal maddeler: Pentamidin, nikotirik asit, glukokortikoidler, tiroid hormonu, diazoksit, β adrenejik agonistler, tiazidler, dilantin, alfa interferon, fenitoin, piriminil, diğerleri.

F. İnfeksiyonlar: Konjenital rubella, sitomegalovirus (CMV) ve diğerleri

G. İmmün kökenli nadir görülen diyabet formları: Stiff-men sendromu, anti insülin reseptör antikorları ve diğerleri

H. Diyabetle birlikte olan diğer genetik sendromlar: Down Sendromu, Klinefelter sendromu, Turner Sendromu, Wolfam Sendromu, Friedrich ataksisi, Huntington Koresi, Lorraine Moon Dreadl sendromu, Myotonik distrofi, Prader Willi sendromu ve diğerleri (ADA, 1996; Tanaka ve ark., 2000; Aydoğan, 2005; Doğan, 2008).

Tip 1 DM (Çocuk Diyabeti)

İnsüline bağımlı diyabet, juvenil diyabet, çocuk diyabeti veya tip-I diyabet olarak da adlandırılan, çocukluk döneminde sık görülen, pankreasın β hücrelerinin otoimmün (pankreatik hücrelerinin T Lenfositleri tarafından antijen olarak tanınması ve tahrip edilmesi sonucu anti-glutamik asit dekarboksilaz, adacık hücresi veya insülin antikorlarının varlığı ile karakterize durum) veya otoimmün dışı nedenlerle

tahribatı sonucu insülojeni ve hiperglisemi ile karakterize diyabet tipidir (Alemzadeh ve ark., 2004; ADA, 2015; Demirağ, 2016). Tüm diyabetlilerin % 10'unu Tip 1 DM oluşturmaktadır (Atabek 1995).

Tip 1 DM'de gerçekleşen bu durumlar neticesinde pankreas β -hücreleri yeterli insülin üretmez, glukoz hücre içine geçemediğinden, hiperglisemi tablosu gelişir. Bilinç kaybı ve koma tablosu yaşanır. Olgu uzun süre devam ederse, beyin çok uzun süre glukozdan yoksun kalacağından, ölümle sonuçlanabilir. Hiperglisemi ve insülin üretiminin yeterli olmaması, vücut enerjisi için glukoz yerine yağ kullanılmasına, yağ asitleri oluşumuna ve bunun sonucunda kanda keton cisimlerinin birikimine ve ketoasidoz tablosunun oluşumuna yol açabilmektedir ki, bu duruma "diyabetik ketoasidoz" adı verilmektedir. Keton cisimleri ise, kanın pH'sını asidik yapar, tüm vücut fonksiyonlarını yavaşlatır, koma ve sonuçta ölüme neden olur (Siddiqui ve ark., 2013).

Bebekliğin ilk 6 ayında nadir görülürken, 9. aydan sonra insidensinde artış görülen Tip-1 DM olgularının yaklaşık yarısı 15 yaşından sonra ortaya çıkmakta, insidensi 12-24 yaşlarda en yüksek düzeye erişmekte ve yaş ilerledikçe azalmaktadır. 25 yaşından sonra görülen tip-1 DM formu "LADA (latent autoimmune diabetes in adult)" olarak adlandırılmaktadır. Yapılan bir araştırmada (Olgun ve ark., 2010), "Tip-1 DM'li kişilerin %85'inde diğer aile bireylerinde diyabet hikayesinin bulunduğu ve birinci derece yakınları için relatif riskin 1/20 olduğu belirtilmektedir.

Genetik faktörler hastalığın oluşumunda önemli rol oynarken, rubella gibi virütik üst solunum yolu enfeksiyonları, diyet, toksinler, stres gibi tetikleyici faktörler, genetik yatkınlığı olan 5-15 yaş arasındaki çocuklarda diyabetin ortaya çıkmasını hızlandırmaktadırlar (Olgun ve ark., 2010). Tip-1 DM'li hastaların birinci derecede yakınlarına otoantikör (Tip-1 DM'te adacık hücresi sitoplazmik antikoru, Anti-glutamik asit dekarboksilaz (AntiGAD), IA2Ab, IAA genellikle pozitif) bakılması önerilmektedir (TEMD, 2013; Skyler ve ark., 2017).

Bu tip diyabet, otoimmunitenin varlığına göre tip 1a ve tip 1b olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip 1a (immün kökenli) diyabetli olguların %90'nını oluştururken, Tip 1b ise çocuk yaşlarda görülen otoimmun belirleyicileri olmayan %10'luk kısmını oluşturmaktadır (Saka, 2003). Okul öncesi (6 yaş civarı), puberte (13 yaş civarı) ve geç adölesan dönem (20 yaş civarı) olmak üzere üç dönemde insidensi pik yapmaktadır (TEMD, 2013). Türkiye'de 1996'da 19 bölgeyi kapsayan çok merkezli bir çalışmada 0–15 yaş arası diyabet insidensi 2.52/100000 olarak bulunmuştur (Saka, 2003; TEMD, 2013; Demirağ, 2016).

Tip 1b DM ise otoimmünite ile ilgili olmayan (kanda adacık otoantikorları bulunmayan) nedenlerden kaynaklanan insülin eksikliği sonucu ortaya çıkmaktadır (TEMD, 2013).

Türkiye Diyabet Vakfı'nın ve Sağlık Bakanlığı'nın 26.499 kişiyi kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Araştırması'nın verilerine göre; Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı, 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'unun diyabetli olduğunu göstermektedir (Doğan, 2008).

Tip 2 DM (Yetişkin diyabet)

Vücutta üretilen insülinin yeterince kullanılamaması veya insülin direnci ile insülin sekresyonunda azalma sonucu ortaya çıkan DM tipidir. Tip-1 DM'de insülin eksikliği varken, Tip-2'de hiperglisemiye neden olan hedef dokuda insülin etkilerine direnç ve pankreasın β hücrelerindeki insülinin yetersiz salınımı gibi moleküler mekanizmalar söz konusudur (Ding ve ark, 2013). Birçok çalışma insülin salınımı bozulmuş yetişkin ve ergenlerin tip 2 DM tanısı konmadan önce, β hücre fonksiyonlarının yaklaşık %80 kayıp olduğu kanıtlamıştır (Elder ve ark., 2015). Bu durumda ya insülinin pankreastan kana yeterli miktarda salgılanamaması ya da kandaki insüline karşı periferik dokularda, özellikle kas dokusunda, direnç gelişimi nedeniyle veya her iki durumun birlikte görülmesi söz konusudur. Bu DM tipi, diyabet hastalarının %90 gibi büyük bir çoğunluğunu oluşturur ve 40 yaşından sonra çok daha sık görülür. Stres, 40 yaş üzeri olma, aşırı kilo, kötü ya da dengesiz

beslenme ve gebelik gibi olgular hastalığın ortaya çıkışında önemli rol oynamaktadırlar. Prevelansı erkeklerde 65–69 yaşları, kadınlarda 70–74 yaşları arasında pik yapmaktadır. Tip 2 DM'lu bireylerin çoğu, insülin direncinin varlığı ile yakından ilişkili olan karın içi (visseral) obezite olgusuna sahiptirler (Demirağ, 2016).

Türkiye Yeme Alışkanlıkları ve Sağlık Ön Raporu 2010 Yılı Araştırmalarına göre, şişmanlık prevalansı şu şekilde bulunmuştur: 0-5 yaş grubunda %8,5 (% 10,1 erkek ve % 6,8 kadın); 6-18 yaş grubunda %8,2 (%9,1 erkek ve %7,3 kadın). Yine bu rapora göre 0-5 yaş grubundakilerin % 17,9'u ağır, % 8,4'ü ekstra kilo ve yağlı, 6-18 yaşlarındakilerin % 14,3'ü aşırı kilolu, % 22,5'i aşırı kilolu ve obez olarak sınıflandırılmaktadır. Çocukluk çağı obezitesi erişkinlikte de devam etmekte, obez çocukların % 70-80'i yetişkin obez olma eğilimindedirler. Obezitenin erken tanısı ve tedavisi, yetişkin obezitesinde sık karşılaşılan solunum, kardiyovasküler, hormonal, ortopedik ve psikososyal sorunlara neden olabilen bir risk faktörlerinin önlenmesi açısından oldukça önemlidir (Çeçen ve Bahadır 2017).

Nitekim DM, erken dönemde ve doğru tedavi edilmediği durumda tüm sistemlerde komplikasyonlara yol açabilmektedir. Tip 2 DM geliştiren hastalarda; aşırı yeme, fazla susama, sık ve fazla miktarda idrara çıkma, yorgunluk hissi, bulanık görme, el ve ayaklarda ağrı ve karıncalanma, kaşıntı, deri ve üriner sistem enfeksiyonları, yaraların yavaş ve geç iyileşmesi ve impotans (sexüel problemler) gibi belirtilerle sıkça karşılaşılmaktadır (TDV 2015; ADA 2015; TEMD 2014). Ayrıca, hipertansiyon ve dislipidemi (yüksek trigliserit ve düşük HDL-kolesterol seviyeleri; postprandial hiperlipidemi) bu bireylerde kardiyovasküler problemlerin 1.sırada hazırlayıcı nedenlerini oluşturmaktadır (Baynes, 2015; Demirağ 2016).

Tip-2 DM obezite artışına paralel artmasına rağmen, çevresel ve genetik faktörlerin de insidans artışında rol oynadığı bilinmektedir. Nitekim Tip2 DM'de güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Tip-2 DM, Tip-1 DM' ye göre daha fazla genetik predispozisyona sahiptir (Altuntas, 2001; ADA, 2015). Birinci derece akrabasında Tip-2 DM olan bir bireyin, yaşadığı süre zarfınının herhangi bir anında

Tip-2 DM'ye yakalanma riski % 40 civarındadır. Norveç'te yapılan 10 yıllık bir çalışmanın sonuçlarına göre; zayıf veya normal vücut ağırlığında olan bireylerde tip-2 DM görülme sıklığı % 0 iken, obezlerde %13 olarak tespit edilmiştir (Demirağ, 2016). Tip 2 DM'de ketoasidoz eğilimi olmamakla birlikte, uzun süreli hiperlisemik seyirde veya ciddi stres durumlarında (enfeksiyon, travma, ilaçlar) gelişebilmesi mümkündür (Feyzioğlu, 2015; Demirağ, 2016).

Sosyal gelişme ve şehirleşmenin getirdiği değişiklikler, kilo artışı, sedanter yaşam, düzensiz beslenme tip-2 DM'nin görülme sıklığının artışında önemli rol oynamaktadır (Olgun ve ark., 2010). ABD'de, diyabetle yaşayan yaklaşık 30 milyon insanın tahminen % 95'inde tip 2 DM olup, yaş, etnik köken, cinsiyet ve sosyoekonomik durumun prevalans üzerine önemli etkileri söz konusu olduğu tespit edilmiştir. Tip 2 DM'nin insidansı özellikle gençlerde ve bazı ırklarda (Amerika yerlileri, Afrika kökenli Amerikalılar, İspanyollar/ Latinler, Asyalılar ve Pasifik Adalıları) hızlı bir şekilde artmaktadır. ABD'de tip 2 DM prevalansı erkeklerde (% 6,9) kadınlara göre (% 5,9) daha yüksektir. Düşük eğitim seviyesi riski % 41, düşük meslek seviyesi % 31 ve düşük gelir seviyesi % 40 oranlarında insidansı arttırmaktadır (Skyler ve ark., 2017).

Farklı popülasyonların insidans oranları arasında geniş farklılıklar söz konusudur. İnsidans ülke bazında Çin'de en düşük (yılda 105 başına 0.1) iken, Finlandiya'da ise en yüksektir (yılda 105 başına 37). Çoğu popülasyonda kız ve erkek çocuklar eşit derecede etkilenirken, insidansın yaşla birlikte arttığı ve ergenlik çağında pik yaptığı görülmektedir. Ülkemizde tip 2 DM'nin prevalansı %13,7'ye ulaşmış durumdadır (Doğan, 2008).

Ülkemizde toplamda DM prevalansı % 13,7'ye ulaşmış durumdadır. Tip 2 diyabet sıklığı % 2,5-6 civarında olup hem diyabet hem de bozulmuş glukoz toleransı kırsal kesime göre şehirlerde daha yüksek olduğu, genç nüfusun fazla olduğu düşünüldüğünde, DM'nin prevalansının Avrupa'dan yine daha yüksek olabileceği düşünülmektedir (Göç, 2008; Doğan, 2008; Kalyon ve ark., 2018).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı'nın 2011 diyabet önleme ve kontrol programında söylediğine göre; "yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip-2 diyabet prevalansının hızla yükselmektedir (SB, 2011). Tüm diyabet tiplerindeki artışın yanında, özellikle tip-2 DM'de 2035 yılına kadar %55 oranında artış beklenmektedir (IDF, 2013). Birinci derece akrabalarında DM öyküsü olan ve diyabet açısından asemptomatik erişkin bireyler, tip-2 DM için riskli gruba girmektedir (ADA, 2015). DM gelişiminde genetik duyarlılık açıkça rol oynamakla birlikte, Tip-2 DM'de (% 70'den fazla) ikizlerde uyum oranı Tip-1 DM'den (% 50 den az) daha fazladır. Diyabetin tek ebeveynin etkilendiği çocuktaki insidansı; tip-1 DM için % 2-5, tip-2 DM için % 15 iken, iki ebeveyn etkilendiği çocuklarda ise insidans tip-1 DM'te % 10, tip-2 DM'te % 50'dir (Sağlık Bakanlığı, 2011; Demirağ, 2016).

Gestational Diabetes Mellitus (GDM)

GDM, gebelik sırasında DM gelişen kadınları tanımlayan bir DM tipidir ve tanısı ilk kez gebelik sırasında konulmuş olan karbonhidrat intoleransı nedeniyledir. Siyah ırk, Hispanikler ve Yerli Amerikalı kadınlarda daha yaygın olarak karşılaşılmaktadır. Hamilelik sırasında Tip 1 DM gelişen kadınlar ve hamilelik sırasında tespit edilen tanı konmamış asemptomatik Tip 2 DM'li olan kadınlar GDM olarak sınıflandırılır. GDM geliştiren kadınların çoğunda semptomlar hamileliğin üçüncü evresinde ortaya çıkmaktadır (Baynest, 2015). Vakaların çoğunluğunda gebeliğin sona ermesi ile glukoz tolerans bozukluğu normale dönmektedir. Gebeliği sırasında DM veya karbonhidrat intoleransı ortaya çıkmış kadınlarda Tip 2 DM ve hatta Tip 1 DM gelişme riski yüksektir (Sözen, 2002; Doğan, 2008; Baynest, 2015).

Gebeliklerin % 7'sinde GDM görüldüğü (ADA, 2015), yaklaşık 2 milyon kadını ilgilendirdiği ve vakaların çoğunda doğumdan sonra glukoz metabolizmasında düzelme görülmekle birlikte, GDM'in sonraki gebeliklerde tekrarlama riskinin oldukça yüksek (yaklaşık %50) olduğu bildirilmiştir. Doğumdan sonraki ilk 5 yılda tip 2 DM gelişme riski %10-50 civarı iken, 10 yılda tip 2 DM gelişme olasılığı %35-60, 10-20 yıl içerisinde bozulmuş glukoz toleransı (BGT) veya tip2 DM gelişme riski

% 30-40 arasında saptanmıştır. Bu oran, ileriki yaşlarda % 70-80'e kadar ulaşabilmektedir (Metzger, 2007; ADA, 2013; Demirağ, 2016).

GDM için en sık kabul edilen risk faktörleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

1. Yaş >25
2. Beden Kitle indeksi >25 ya da >27
3. Gestasyonel diyabetin sık görüldüğü etnik kökene sahip olma durumu
4. Birinci derece yakınlarında GDM ya da Tip 2 diyabet
5. Önceki gebeliklerde GDM öyküsü
6. Polikistik over sendromu (PKOS) varlığı
7. Hipertansiyon varlığı (Karakurt, 2009; Demirağ 2016; Feyzioğlu 2015; Baynest ve ark., 2015).

Monojenik diyabet

Bu DM tipi (daha önce MODY veya gençlikte olgunluk başlangıçlı diyabet olarak adlandırılmıştır) olgularında, β hücre fonksiyonunun genetik kusurları veya insülin etkisini göstermesinde kusurların olduğu kişileri kapsamaktadır. Pankreatit veya kistik fibroz gibi ekzokrin pankreas hastalıkları; diğer endokrinopatilerle (örneğin akromegali) ilişkili disfonksiyonlu kişiler, bazı ilaç veya kimyasallar ile enfeksiyonların neden olduğu pankreas fonksiyon bozukluğu olan kişiler bu grupta ele alınırken, bu tip diyabet DM vakalarının % 10'undan azını oluşturmaktadır. (Baynest ve ark., 2015).

DM'nin Fizyopatolojisi

DM'nin fizyopatolojisi hakkında daha fazla şey öğrendikçe, henüz keşfedilmeyi bekleyen pek çok unsurun olduğu görülmektedir. Anatomik olarak karaciğer ve midenin arkasında yer alan pankreas, glukoz miktarını kontrol altında tutmak için insülin ve glukagon hormonlarını üretir ve kana salgılar. Pankreas, kana salınmak üzere insülin salgısını artırarak, glukozun metabolize edileceği hücrelere girmesine olanak sağlamakta ve böylece kan glukoz seviyesinin düşmesine yol

açmaktadır. Yiyecek alımından sonraki ilk 20 dakika içinde insülin en yüksek seviyesine çıkmaktadır. Kan glukoz düzeyleri çok düştüğünde ise, pankreas karaciğerden glukoz salınımını uyarmak için glukagon hormonu salgılamaktadır.

İnsülin hormonu, glukozun özellikle kas ve karaciğer hücrelerine girmesine olanak sağlamaktadır. İnsülin ve diğer bazı hormonlar glukozun enerji için yakılıp yakılmayacağını veya ileride kullanılmak üzere depolanıp depolanmayacağını yönetirler. Kandaki insülin düzeyi yüksek olduğunda, karaciğer glukoz üretimini durdurur ve vücut tekrar ihtiyaç duyana kadar glikojen şeklinde saklar. Kan şekeri düzeyleri pik yaptığında, pankreas insülin üretimi de yükselir. Yiyecek alımından sonraki 2-4 saat süresince kandaki hem glukoz hem de insülin düzeyleri yüksek seviyelerdedir (Agishi,1985)

Glukagon, kortizol, adrenalın bir de STH (büyüme hormonu) hormonları kan şekerini artırır. Glukagon ve adrenalın glikojeni glukozla çevirerek, kortizol protein ve yağları glukozla çevirerek, STH ise yağ kullanımını artırarak kan şekerini yükseltir.

Adrenalin ve insülin hem karaciğer hem de kaslara etki ederken, glukagon sadece karaciğere etki eder. Kaslardaki glikojeni oluşturan glukozlar fosfat içerdiği için kana geçemezler.

Glukagon kas hücrelerinde depo edilen glikojene etki etmez. Kas hücresinin içinde kullanılırlar. O nedenle kan şekerini yükseltmezler.

Hem hormon salgılayan hem de sindirim enzimi salgılayan pankreas, karma bez olarak görev alır. İnsülin aynı zamanda protein sentezini de artırır (BT, 2018).

Diyabet, erken ölümle sonuçlanabilecek birden fazla sistemi etkileyen birden fazla hastalık veya rahatsızlıkla sonuçlanan ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Glukoz, kanda hücrelere girmeyip bunun yerine karaciğerde biriktiğinde, kalp hastalığı, sinir hasarı ve böbrek hasarı gibi çok önemli sağlık problemleri şekillenebilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yetişkinlerde

diyabet, körlük vakalarının, böbrek yetmezliğinin, travmatik olmayan alt ekstremité amputasyonlarının önde gelen nedenleri arasında kabul edilmektedir.

Tip 1 DM'da, çeşitli nedenlerle insülin sekresyonu eksikliğinden söz edilirken, Tip2 DM'da insülin direncine bağılı bir durum söz konusudur ve her iki durumda da hiperglisemisi tablosu şekillenmektedir. Tip 1 DM, ağırlıklı olarak otoimmün etioloji nedeniyle pankreas β hücresi tahribatı söz konusudur ve bu kişiler ketoasidoza eğilimlidirler. Daha yaygın olarak görülen Tip 2 DM'de ise insülin direncinden kaynaklanmaktadır (Kundered, 2013).

İnsülinin etkisine karşı direnç, kaslara glukoz geçişinde ve hepatik glukoz çıkışında baskılanmaya ve trigliserit alımının artışına yol açmaktadır. İnsülin direncinin üstesinden gelmek için, pankreas insülin salgısını artırmaktadır. Tip 2 DM'li veya bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda endojen glukoz üretimi de hızlandırılmaktadır. Bu artış, tip2 DM'deki hiperglisemisinin ana nedenidir. Hiperglisemi ile fizyolojik ve davranışsal tepkiler arasında doğrudan bir bağlantı vardır. Ne zaman hiperglisemi varsa, beyin bunu tanır ve etkisini azaltmak için pankreas ve diğér organlara sinir dürtüleri yoluyla bir mesaj gönderir (Baynest ve ark., 2015).

Tip 1 DM'nin Patogenezi

Tip 1 DM, pankreastaki insülin üreten hücrelerin CD4 + ve CD8 + T hücreleri ve langerhans adacıkları içine sızan makrofajlar tarafından oluşturulan otoimmün yıkımı ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık %85'inin dolaşımında adacık hücresi antikörleri ve çoğunda anti-insülin antikörleri tespit edilir. Pankreas β hücrelerinin otoimmün yıkımı, insülin sekresyonunun eksikliğine ve T1DM ile ilişkili metabolik düzensizliklerle sonuçlanan bir dizi değışikliğe yol açar. İnsülin sekresyonunun kaybına ek olarak, pankreas alfa-hücrelerinin fonksiyonu da anormaldir ve T1DM hastalarında aşırı glukagon sekresyonu vardır. Normalde, hiperglisemi, glukagon sekresyonunun azalmasına neden olurken, T1DM'li hastalarda, glukagon sekresyonunun hiperglisemi tarafından baskılanamaması söz konusudur. Yükselmiş glukagon seviyeleri, insülin yetersizliğine bağılı glukoz, lipid ve protein

metabolizması bozukluklarını şiddetlendirmektedir. Nitekim insülin eksikliği, kontrolsüz lipolize ve iskelet kası gibi periferik dokularda glukoz metabolizmasını baskılayan serbest yağ asidinin plazmadaki seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır (Holt, 2004, Baynest ve ark., 2015).

T1DM'li genetik ve çevresel faktörlerin bir arada etkimesi sonucu oluşmaktadır. Eisenbarth enterovirüsler, beslenme faktörleri veya toksinler gibi bir ya da daha fazla çevresel faktörler, genetik olarak yatkın kişilerde T-hücresi bağımlı otoimmünite gelişmesine yol açmaktadır. Hashimoto tiroiditi, çölyak hastalığı, Addison hastalığı ve myastenia gravis gibi diğer otoimmün hastalığa sahip kişiler T1DM'ye duyarlıdır (Siddiqui ve ark., 2013).

Tip 2 DM'nin Patogenezi

Patogeneizde ağırlıklı olarak insülin direnci rol oynamasına rağmen, insülin sekresyonunda da bozukluklar söz konusudur. Çevre faktörleri ile genetik faktörler üç mekanizma ile T2DM'a yol açmaktadırlar:

- a) Periferik dokularda insülin direnci
- b) Pankreastan insülin salınım kusuru
- c) Karaciğerde glukoz üretiminin artması.

Karaciğerden glukoz üretiminin artması kısmen insülin eksikliğinden ve bunun sebep olduğu glukagon fazlalığından, kısmen de insülinin etkisizliğinden kaynaklanır. Bu bozukluğun sonucu olarak açlık hiperglisemisi gelişmektedir.

Tip 2 DM'li hastalarda temel bozukluk insülinin fizyolojik etkilerine karşı periferik dokularda, özellikle de çizgili kaslarda direnç oluşumudur. İnsülin direncini oluşumuna neden olan faktörler arasında yaşlanma, sedanter yaşam, obezite, psişik ve fiziksel stresler, glukokortikoid, seks hormonu yapısındaki ilaçlar, akromegali, cushing hastalığı ve benzeri endokrinopatiler ile gebelik ve glukoz toksisitesine yol açan uzun süreli hiperglisemi ve genetik yatkınlık sayılabilir.

Normal şartlar altında insülin, hepatik glukoz yapımını inhibe, ancak iskelet kasında glukoz kullanımını stimüle ederek kan glukozunu düşürür. Glukoz tolerans bozukluğu olanlarda ve tip 2 DM'li kişilerde insülinin her iki etkisi de bozulmuştur. İnsüline direnç nedeniyle kaslarda glukoz kullanımı belirgin olarak azalır ve postprandial plazma glukoz konsantrasyonlarında önemli artışlar gözlenir. Normalde hiperinsülinemi açlık glukoz konsantrasyonlarını ve hepatik glukoz yapımını normal sınırlar içinde tutabilir. Ancak insüline rezistansı yeterince ağırlaşırsa, hiperinsülinemi açlık glukoz düzeylerini normal sınırlar içinde tutmak için yeterli gelmez. Açlık durumunda insanlar 11-13 dakika periyodisiteye sahip plazma insülin düzeyi dalgalanmaları gösterirler. Bu salgılanma glukoz konsantrasyonlarının dalgalanmaları ile eş zamanlıdır. Tip 2 DM'de insülin salgılanmasının hızlı dalgalanmaları kaybolmuştur ve büyük amplitüdü salınımların (pulse) sayısı normal kalmakla birlikte amplitüdü azalmıştır. Bu kaybın tip 2 DM'nin erken evrelerinde olduğu görülmektedir. Böylece bu dalgalanmaların kaybı yalnızca erken tip 2 DM'nin belirleyicisi olmakla kalmaz, aynı zamanda insülin etkisinin azalmasıyla hiperglisemiye katkıda bulunabilir. Açlık ve postprandial hipergliseminin gelişimi, pankreas β hücre sekresyonunu daha da uyarır ve ortaya çıkan hiperinsülinemi insülin reseptör sayısını azaltarak (down regülasyon) ve postreseptör olaylarda insülinin etkilerini bozarak insüline direnci daha da artırır. Daha çok insülin salgılanması için β hücresinin devamlı uyarılması, β hücre fonksiyonunda bozukluğa neden olur. Bu olgularda β -hücre fonksiyonunda altta yatan bir genetik bozukluk olması muhtemeldir ve sürekli hiperglisemi bunun açığa çıkmasına yol açmaktadır. İnsülin cevabı yetersiz hale gelince, glukoz-transport sistem ciddi derecede bozulur ve glukoz metabolizmasındaki bazı önemli enzimatik basamaklar aksar. Buna ilaveten, insülinin lipoliz üzerindeki engelleyici etkisi de inhibe olur. Dolaşımda serbest yağ asitleri yükselir, serbest yağ asidi oksidasyonu artar ve bu da yani serbest yağ asitlerinin oksidasyonunun artışı, intrasellüler glukoz kullanımını bozar.

Gençlerin olgunluk başlangıçlı diyabeti (MODY) dışında, tip 2 DM için kalıtım şekli belirsizdir. Gençlerde ortaya çıkan erişkin tipi diyabette (MODY) ve klasik Tip 2 DM olgularının bir kısmında genetik olarak belirlenen glikokinaz enzim eksikliği bu bozukluğa neden olur. Otozomal dominant özellik olarak kalıtsal olan MODY, 7p kromozomundaki glukokinaz genindeki mutasyonlardan kaynaklanabilir.

MODY, yirmi beş yaşından önce tanı alan ve adacık hücresi antikorlarının (ICA) negatif olduğu durumlarda, insüliniz beş yıldan uzun süre tedavi edilebilen hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır (Siddiqui ve ark., 2013; Baynest ve ark., 2015).

Tip 1 DM'den farklı olarak dolaşımında adacık hücre antikorları bulunmamaktadır. Artmış kalori alımı ve bunun sebep olduğu ağırlık artışı ve obezitenin tip 2 DM patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Obezitenin özellikle visseral obezitenin tek başına tip 2 DM için risk faktörü olduğu bilinmektedir ve çoğu hastada hafif kilo kaybetmenin bile plazma glukoz düzeyinde normale doğru değiştiği gözlenmiştir. Sedanter yaşam şekli de Tip 2 DM'ye artmış eğilim ile ilişkilidir. Metabolik sendrom, hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı ve geçmişte gestasyonel diyabeti olmak da tip 2 diyabet gelişimi için güçlü risk faktörleridir. Diyabeti önleme programı ve bunun benzeri çalışmalar, yüksek riskli bireylerin tanımlanması ile bu kişilerde tip 2 DM'nin gelişmesi veya geciktirilmesinin mümkün olduğunu göstermiştir. Tip 2 DM'li hastalarda android obesite eşit düzeyde obez diabetik olmayan kadın ve erkeklere göre daha sık görülür. Fiziksel aktivite düzeyinin yüksek olması ile Tip 2 diyabetli prevalansı arasında ters yönlü bir ilişki vardır. Günlük enerji sarfında her 500 kcal artış için, yaşa göre ayarlanmış Tip 2 DM riski % 6 oranında azalmaktadır (Burant, 2004; Doğan, 2008).

Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diyabet (GDM) tipi ilk kez gebelik dönemindeki hastalarda teşhis edilmiş ve farklı derecelerde glukoz intoleransı ile birlikte seyrettiği görülmüştür. İnsülin direnci ve bozulmuş β hücresi işlevi, her ikisi GDM katkıda bulunur (Siddiqui ve ark., 2013). Yaş, önceki gebelikte GDM öyküsü, ya da makrozomik bebeğin erken doğumu, kısa boy, çoklu gebelik, gebelik sırasında yüksek kan basıncı, ailede diyabet öyküsü ve özellikle obezite gibi faktörler GDM'nin patogeneğinde önemlidir. Nitekim, doğurganlık döneminde bulunan kadınların %50'sinden fazlası gebelik döneminde kilolu ya da obez olup, %18'i ise gebeliğin başından itibaren obezdir (Duman ve Bayram, 2018).

GDM prevalansı farklı populasyonlar arasında değişkenlik göstermekte olup bu değer % 7 ile % 17 arasında değişir. GDM sıklığının populasyonlar arasında değişkenlik göstermesinde, genetik ve epigenetik farklılıkların önemli rolü olduğu düşünölmektedir (Çelik ve Yamak, 2018).

Diabetes Mellitusun Klinik ve Laboratuvar Bulguları

DM'nin her iki diyabet tipinde de klinik belirtiler aynıdır, ancak dereceleri değişir ve tip 1 DM'de daha hızlı gelişir ve daha tipiktir. Bu bağlamda; DM'ninen sık görölen klinik bulguları; sık idrara çıkma, aşırı susama, artan açlık, kilo kaybı, yorgunluk, ilgi ve konsantrasyon eksikliği, kusma ve mide ağrısı, ellerde veya ayaklarda karıncalanma hissi ya da uyuşma, bulanık görme, sık enfeksiyonlar, iyileşmeyen yaralar gibi belirtilerdir (IDF, 2013; TEMD, 2013; Demirağ, 2016).

Klinik laboratuvar bulgularının en erken semptomu ise genellikle kan glukoz düzeyinin yükselmesiyle birlikte, poliüridir. Bunlarla birlikte çoğu zaman gözlenen glukozüri monilial vaginitis ve vaginal kaşınma, irritasyon insidansında artışa yol açabilir. Artan kan glukoz düzeyleri ile birlikte piyelonefrit veya sistit gibi diğer enfeksiyonlara duyarlılık da artmıştır. Dehidrasyona bağlı mukoza ve cilt kuruluğu gözlenebilir. Fakat diyabetik koma ile hasta, dekompanse bir metabolik tablo da geliştirebilir. Bu tabloya insölin azlığı ve glukagon fazlalığı neden olmaktadır. İnsöline bağımlı diyabette yağ katabolizması sonucu oluşun ketoasidoz tablosu, anoreksi, mide bulantısı, hava açlığı, aseton kokan hızlı ve derin solunum ve tedavi edilmez ise bilinç kaybı, koma ve hatta ölümlü ile sonuçlanabilir. Otonomik sinir sistemi de etkilenebilir. Erken semptomlar, tat duyusunda değişiklikler ve ortostatik hipotansiyon olabilir. Erkeklerde seksöel empotans oldukça yaygın (%50-%60) bir bulgu olup, ereksiyon bozuklukları da gelişebilmektedir (Demirağ, 2016).

Uzun süre devam eden DM sırasında tip 1 DM hastaları mikrovasköler ve makrovasköler hastalık belirtileri de geliştirebilirler. Nitekim, diyabette devam eden inflamatuvar süreç ile damar endotelinde oluşun değişiklikler sonucunda

mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir (Kalyon ve ark., 2018; Baynest ve ark., 2015). Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları nefropati, nöropati ve retinopati, makrovasküler komplikasyonları ise serebrovasküler hastalıklar, iskemik kalp hastalıkları ve periferik arter hastalığıdır (Doğan, 2008). Vakaların çoğunda yaygın olarak hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite ile ilişkili ateroskleroz olgusu ile de karşılaşılmaktadır. Tip 2 DM'li hastaların çoğu kardiyovasküler komplikasyonlardan ve son dönem böbrek hastalığından ölmektedir (Baynest ve ark., 2015). Ayrıca dislipidemi (yüksek trigliserit ve düşük HDL-kolesterol seviyeleri); postprandial hiperlipidemi tablosu sık karşılaşılan laboratuvar bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır (Demirağ, 2016; Kaya, 2016).

Klinik ve laboratuvar belirtilerinin görülme evresine göre T2DM aşağıdaki gibi 3 evreye ayrılmaktadır:

1-Preklinik Dönem: İnsülin seviyelerinin yüksek olduğu bu dönemde, β hücrelerinin fonksiyonu nispeten normal olduğundan, periferik direnci yenmek için çok fazla insülin salgılanması söz konusudur. Bu dönemde kan glukozu ve OGTT de normal düzeydedir.

2-Postprandial hiperglisemik-hiperinsülinemik dönem: Aşırı çalışan β hücrelerinde zamanla yorgunluk ve salgı yetmezliği oluşur. Açlık glisemisi normal iken, OGTT'nin 2. saatteki düzeyi 140 mg/dl yi geçer. Hiperinsülinemi devam etmekle beraber, insülin direnci aşılamaz. Bu dönemde koroner arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL-kolesterol düşüklüğü sıkça görülebilen bulgulardır. Kompanse dönemde insülin direncine sebep olan nongenetik faktörler azaltılabilirse, klinik diyabetin ortaya çıkışı da geciktirilebilir. Kompanse dönemden klinik diyabet dönemi arasında 10-20 yıl olduğu tahmin edilmektedir.

3-Erken Klinik Dönem: Hafif derecedeki hiperglisemik-hiperinsülinemik dönemi ifade etmektedir.

4-Klinik Diyabet Dönemi: Açık bir şekilde hiperglisemik-hipoinsülinemik bulguların görüldüğü dönemdir. B hücre rezervi zamanla azaldığı için, bu dönemde ekzojen insülin verilmesine ihtiyaç vardır.

Laboratuvar bulgusu olarak hiperglisemi, yağ ve protein katabolizmasındaki bozukluklara ek olarak; hiperketonemi, hiperpotasemi, hiponatremi, yüksek serum ozmolalitesi, glukozüri, ketonüri, asidoz gelişmişse düşük serum bikarbonat seviyesi, düşük kan pH değeri saptanabilir (Göç, 2008).

DM'nin Komplikasyonları

Endotel disfonksiyonu en erken ortaya çıkan patolojik bulgu gibi görünmekle birlikte, insülin direnci tetiği çeken asıl faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabette hipergliseminin neden olduğu yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin başlıcaları polyol birikimi, doku proteinlerin non-enzimatik glikasyonu ve artmış hücre içi ileri glikasyon son ürünü (AGE) oluşumu, proteinkinaz C ve heksosamin yolunun aktivasyonudur (Kuzu ve ark., 2017).

Hastalığın seyrine göre, akut ve kronik olarak iki temel grupta da değerlendirilebilir:

1) Akut Komplikasyonlar: Hipoglisemi, hiperglisemik hiperozmolar nonketotik koma, diyabetik ketoasidoz.

2) Kronik Komplikasyonlar: Mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, nefropati, nöropati), makrovasküler komplikasyonlar (diyabetik ayak, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve miyokard infarktüsü (MI), serabrovasküler olay/inme) (McPhee ve ark., 2012; Demirağ, 2016). Tip 2 DM'li hastaların yaklaşık % 25'inde tanı anında zaten mikrovasküler komplikasyonlar bulunmakta ve bu da tanı anında 5 yıldan fazla bir süredir hastalığın devam ettiğini göstermektedir (Baynest ve ark., 2015).

Kardiyovasküler, renal veya göze ait bozukluklar diyabetik hastalarda görülen en şiddetli komplikasyonlar olsa da çeşitli kas-iskelet sistem anormallikleri de diyabet seyrinde genel popülasyona göre armakta ve önemli morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Kuzu ve ark., 2017; Göç, 2008).

DM sırasında pankreasın insülin üretimi ya da fonksiyonlarında hasar oluşması sonucunda karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması fonksiyonlarının yetersiz kalması ile uzun süreli sağlık sorunlarının ortaya çıkması sonucunda oluşmaktadır (Hamamcıoğlu, 2017).

DM'nin Tanısı

DM'nin tanı kriterleri 1979'da Amerikan Ulusal Vergi Grubu (NDDG), 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü, 1988 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Avrupa Diyabet Politikası Belirleme Grubu (EDPG) tarafından tanı belirteçleri gözden geçirilerek sürekli revize edilmiştir. DM'un günümüzde kabul gören 3 kriteri mevcuttur.

Bunlar:

-Açlık plazma glukozu (APG) ≥ 126 (7 mmol/L) mg/dl olması: Kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazma, glukoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır. APG bakılmadan önce en az 8 saat açlık gereklidir.

-Klasik hiperglisemi semptomları ya da hiperglisemi krizi ile rastlantısal plazma glukozu ≥ 200 (11,1 mmol/L) mg/dl: Rastlantısal plazma glukozu, gıda alıp almamaya bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde alınabilir.

-Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2. plazma glukozu ≥ 200 (11,1 mmol/L) mg/dl: OGTT, 75gr oral glukoz alımı ile yapılmalıdır. Plazma glukoz

ölçümüne göre tam kan glukoz ölçümü %11, kapiller glukoz ölçümü % 7, serum glukoz değeri % 5 civarında daha düşük bulunur.

Ayrıca tanı amacıyla glukozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ölçümü de önemli ip uçları vermektedir. Hemoglobinin yaşam süresi olan 90 ila 120 gün içerisinde, hemoglobin A ve glukoz kombinasyonu ile oluşan ketoamin bileşiği olan glikozillenmiş hemoglobin A oluşur. HbA1c uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. Bu nedenle laboratuvar ortamında ve standardize edilmiş yöntemlerle çalışılmalıdır. Ülkemizde henüz ölçüm testleri standardize edilemediğinden HbA1c için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmemektedir (Doğan, 2008; TEMD, 2013; ADA, 2015; Demirağ, 2016).

Glikolize hemoglobin A1c plazma glukozunun ortalama konsantrasyonunu ölçüm tarihinden iki ila üç ay öncesini gösteren bir hemoglobin formudur. HbA1c ölçümü ile diyabet tanısı koymak için çeşitli çalışmalar yapılmışsa da, günümüzdeki bilgiler tanı testi olarak kullanılmayacağını göstermektedir. Bu test geriye dönük glukoz kontrolünü izleme açısından önemlidir. Normal total hemoglobinin sadece % 4-6'sında HbA1c oluşur. HbA1c değeri % 6,5 değerinin üzerine çıktığı zaman makrovasküler, % 7,5 değerinin üzerine çıktığı zaman da mikrovasküler komplikasyonların başladığı kabul edilmektedir (Doğan, 2008). Dünya Sağlık Örgütü ve Amerikan Diyabet Kurumu, diyabetes mellitus için tanısal kriter olarak HbA1c düzeylerini \geq % 6,5 olarak kabul etmiştir. Bununla birlikte, diyabetes mellitus tanısı için HbA1c düzeylerini kullanırken yaş, ırk, cins, hemoglobinopatiler ve HbA1c 'nin tip 2 diyabet tanısı için yetersiz bir kriter olabilecek diğer hastalıkları dikkate almak önemlidir (Doğan, 2008; Polat ve ark., 2018).

Diyabet riskinin, glukozlanmış hemoglobin testi ile diyabet öncesi olarak tanımlanan hastalar ile açlık plazma glukoz testi ile tespit edilen hastalar arasında farklılık gösterip göstermediği de bilinmemektedir. Bozulmuş açlık glukozu (IFG), 100 ila 125 mg / dl (5.6 ila 6.9 mmol / litre) açlık plazma glukozu (FPG) seviyesi olarak tanımlanmaktadır. Artmış gliklenmiş hemoglobin (IGH), % 5.7 ila 6.4'lük bir glise edilmiş hemoglobin seviyesi olarak tanımlanır. Diyabet teşhisi, ayrı bir günde

tekrar testi ile veya aynı günde veya ayrı bir günde alternatif testle (yani FPG yerine glislenmiş hemoglobin veya bunun tersi ile) doğrulanır. Tekrar testinin sonucu prediyabetik aralıktaysa, hastaya diyabet öncesi danışmanlık yapılmalı veya tedavi edilmelidir. Tekrar testinin sonucu tamamen normal ise (bu pek mümkün değildir), 6 ay içinde yeniden göz önünde bulundurulmalıdır (Baynest ve ark., 2015).

Diyabetin Tedavisi

Diyabet tedavisinde amaç; kan şekerinin normal ya da normale yakın düzeyde tutulması, semptomların ortadan kaldırılması, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi, mortalitenin azaltılmasıdır. DM'nin tedavi basamakları; eğitim, diyet, egzersiz, oral antidiyabetikler ve insüлиндür (Ramachandran, 2014; Doğan, 2008).

Tedavide kullanılan esas ajan insüлиндür. Vücutta insülin üretimi olmadığı için hastaların insülini ekzojen yolla almaları gerekmektedir. İnsülin ve insülin analoglarının yanı sıra, diyabet tedavileri, insülin sekresyonunu artıranları, insülin etkisini uyarıcıları, hepatik ve endojen glukoz üretimini azaltıcıları ve diğer mekanizmalar yoluyla glisemiye etkileyen ajanlar diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Diyabetli hastaların kişisel özelliklerine göre en iyi yanıt verdiği inanan sülfonilüreler, metformin, tiyazolidindionlar, incretin terapileri ve sodyum-glukoz cotransporter 2'nin (SGLT2) inhibitörleri dahil olmak üzere, bazı ajanlarla spesifik tedavilere verilen yanıtın olumlu olduğu bildirilmiştir (Skyler ve ark., 2017). Pankreas ve adacık hücre nakli çalışmalarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Feyzioğlu, 2015; Skyler ve ark., 2017).

DM'nin tedavisinde hastanın şikayetlerini gidermek, geri dönüşümsüz hasarları önlemek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmak önemlidir. Tam tıbbi bir yardım için hastalar önce sınıflandırılmalı, hastalık belirtileri ve komplikasyonlarının geçmişte ve şimdi var olup olmadığı sorgulanmalı, gerekli testler uygulanmalı ve hastaya en çok hangi yolla ve nasıl yardım edilebilir sorusuna cevap bulunmalıdır. Bu amaçla hastanın detaylı anamnezini almak, muayene ve laboratuvar tetkiklerini yapmak

tedavi ve diyabet takibinin ilk basamağını oluşturur. Tedavinin ikincil amacı ise, diyabetin uzun süreli komplikasyonlarının giderilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Nitekim hipoglisemi, tedavinin ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen bir komplikasyonudur. Bu sebeple glukozun kontrolü ve hipoglisemi riski iyi dengelenmelidir. Diyabetik hastalarda olması gereken değerlerler, epidemiyolojik çalışmalar sonucu komplikasyonların görülme sıklığı göz önünde tutularak ortaya konulmuştur. Hb A1C: <7,0, Preprandial plazma glukoz: 90–130 mg/dl (5.0–7.2 mmol/l), Postprandial plazma glukoz pik'i: <180 mg/dl (<10.0 mmol/l), Kan Basıncı: <130/80 mmHg, Lipidler LDL: <100 mg/dl (<2.6 mmol/l), Trigliserid: <150 mg/dl (<1.7 mmol/l), HDL : >40 mg/dl (>1.1 mmol/l) olarak bildirilmiştir (Doğan, 2008).

HAYVANLARDA DM

DM yüksek kan glukoz seviyesinin ciddi komplikasyonlara yol açabileceği kronik bir metabolik hastalıktır. Bununla birlikte, insidans çoğunlukla insanlarda ve hayvanlarda obezite, gebelik, persistan korpus luteum ve diestrus gibi nedenlerle oldukça yükselebilmektedir (Niaz ve ark., 2018). Evcil hayvanlarda da, insanlardakine benzer şekilde, pankreastaki adacık β hücrelerinin yetersiz insülin üretimi söz konusudur. İdrardaki glukoz diyabetik hayvanlarda büyük miktarlarda idrar salınmasına neden olur. Buna karşılık, bu dehidrasyon yaratır ve çok miktarda su içme hissi oluşur. Hastalık dişilerde erkeklerden üçkat daha sık görülür. Hayvanlarda dolaşım problemi, kalp damar problemleri, yorgunluk ve halsizlik ile verim düşüklükleri sıkça karşılan diyabet kaynaklı önemli belirtilerdir (Ganguly, 2014).

Evcil hayvanlarda DM, en sık küçük hayvanlarda bildirilmiştir ancak nadiren sığır, at, keçi ve koyun gibi diğer türlerde bildirilmiştir. Sığırlarda oldukça nadir görülen bir durumdur. Sığırlarda ana laboratuvar ve klinik bulgular arasında zayıflama, polidipsi, poliüri, glukozüri ve hiperglisemi vardır. Histopatolojik olarak en yaygın bulgular, pankreas adacıklarının sayısında ve büyüklüğünde bir azalma ve β hücrelerinde vakuolizasyondur (Şahinduran ve ark., 2016).

Diabetes mellitus, köpek ve kedilerde de yaygın görülen bir endokrinopatidir (Rucinsky ve ark., 2010). Pankreasın hücrelerinin yeterli insülin üretmediği tip 1 veya insüline uygun tepki göstermediği tip 2 diyabet türleri vardır. DM kedilerde sıkça karşılaşılan bir problemdir. Çoğu kedi tip 2 DM hastasıdır. Kedilerde prevalans 1000'de 7,4 civarında olup, tüm ırklar diyabete duyarlıdır. Ancak orta yaşlı ve yaşlı kedilerde daha sık karşılaşılmaktadır. Kısırlaştırılmış erkek kedilerde daha yüksek oranda görülür. Avustralya ve Birleşik Krallık'taki Birman kedilerinde artmış DM insidansı kaydedilmiştir. Avustralya'daki Birman kedilerinde diyabet prevalansı 1000 kedi başına 22,6 olup, genel popülasyona göre anlamlı derecede yüksektir. Bunun, Avustralya Birman kedilerinde trigliserit metabolizmasındaki anormallikler ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (Kaoud, 2017).

Tüm köpek ırkları diyabetten etkilenebilirken; Golden Retriever, Minyatür Schnauzers, Keeshonden, Alman Çoban Köpeği ve Kanişler gibi köpek ırkları en yüksek insidansa sahiptir. Petlerde de, pankreatit ile birlikte adacık hücresi yıkımı da meydana gelmekte, insülin eksikliği, hiperglisemi (yüksek kan şekeri) ve glukozüri (yüksek idrar şekeri) ile sonuçlanmaktadır (Ganguly, 2014). Kedilerde langerhans amiloid hastalığının adacıkları ile ilgili spontan NIDDM gelişebilmektedir. Bazı hormonlar ve ilaçlar da pankreas bozukluklarına yol açarak, ketoasidoz ile seyreden DM'ye neden olabilmektedir. Yabani hayvanlarda DM'nin görülmesi, hapsetme, gıda değişiklikleri, düşük fiziksel egzersizler, pankreatit ve vücuttaki hormonal dengesizlik gibi farklı uyaranlarla ilişkili olabilir (Niaz ve ark., 2018).

Veteriner Hekimlikte DM'nin Sınıflandırılması

Yirminci yüzyılın başlarında insan hekimliğinde olduğu gibi, veteriner hekimlikte diyabetin insülin bağımlı DM (IDDM) ve insülin bağımlı olmayan (NIDDM) şeklinde sınıflandırma sistemi kabul edilmiştir. Daha sonraları terminolojideki bazı değişiklikler olmasına rağmen tekdüze olarak bu 2 tip sınıflandırma benimsenmeye devam edilmiş, birçok veteriner, altta yatan etiyopatogeneze ne olursa olsun, Tip 1 ve 2 terminolojisini IDDM ve NIDDM'ye eşdeğer olarak kullanmaya devam etmiştir. Bu kısmen, veteriner diyabet bilimi

alanındaki altta yatan hastalık süreçlerinin yeterince anlaşılmasıyla açıklanabilmektedir (Gilor ve ark., 2016).

Aynı zamanda, insülin antagonizmalarının komplikasyonu olan sekonder DM veya Tip-3 de tanımlanmıştır. Bu, pankreas nekrozu, tümör ilerlemesi ve pankreatitin pankreas adacık hasarı nedeniyle oluşur. Metabolik DM, bu formun spesifik deneysel ifadesidir, öncelikle köpeklerde ve kedilerde tarif edilmiştir. Bazı araştırmacılar, DM, sorumlu genler, otoantikorlar ve bunların ilişkilerini destekleyen Köpek lökosit antijeni (DLA) gibi köpeklerdeki etiyolojik unsurlara odaklanmıştır.

Ayrıca kalıcı korpus luteal ve dişi köpeklerde yalancı gebelik, gebelik gestational DM (GDM) oluşumuna işaret etmektedir. GDM, glukokortikosteroidler gibi ilaçların/ hormonların yaygın şekilde kullanılmasından da kaynaklanabilir. DM'nin köpek etiopatogenezindeki tanınan olguların çoğunda bu hala belirsizdir. Bu hastalık özellikle dişilerde ve yaşlı köpeklerde gebe kadınlarda östrus döneminden kısa bir süre sonra daha da karmaşık ve genişlemiş olarak ortaya çıkmaktadır. Bu şekilde, meme büyüme hormonunu (GH) indükleyen progesteron üretimi, sonunda kanindeki DM'yi tetiklediği için kilit bir rol oynar. (Gestasyonel diyabet). Teşhis edilmiş dişi köpek vakalarının %70'inden fazlası, DM'ye oldukça yatkın olduklarını göstermektedir. Aksine, bazı başka çalışmalarda DM'nin erkeklerde ve kadınlarda eşit olarak gerçekleştiğini iddia eder (Niaz ve ark., 2018).

Sığırlarda ve insanlarda IDDM ile kıyaslandığında bazı diyabetik köpekler, 65 kDa izoform glutamik asit dekarboksilaz (GAD) veya insülinoma antijen-2'ye karşı serolojik reaktivite gösterir [13,16]. Köpeklerde ve tümörlerde nekroz faktörü-alfa (TNF-a), TNF- γ , interlökin-4 (IL-4), IL-10, IL-6, IL-12 β , insülin gibi insanlarda DM başlatılmasından sorumlu genler ve reseptör olmayan Tip 22 protein tirozin fosfataz ve bunların savunma birlikteliği bağlantıları tarif edilmiştir (Catchpole ve ark., 2013).

DM'nin yayılımı ve mekanizması, insanlarda olduğu kadar hayvanlarda da hemen hemen aynıdır ve bu nedenle etiyopatogenezde, klinik çalışmalarda ve araştırma çalışmalarında küçük laboratuvar hayvanları kullanılmaktadır. DM'nin ana klinik özelliğinin β hücrelerinin vücut organizmalarının metabolik yolu için yeterli insülin üretememesi olduğu düşünülmektedir. DM'nin oluşumu farklı nedenlere bağlıdır: (a) İnsülin sentezindeki düşüş, (b) hedef hücrelerin veya organların insülin duyarlılığındaki düşüş ve (c) diğer güvenilir hormon ve ilaçların aşırı sentezi (Ganguly, 2014).

Kortikosteroidler, progesteron gibi ilaçların/hormonların yanı sıra akromegali, hipertiroidizm, böbrek, kalp rahatsızlıkları ve hiperkortizolizm gibi çeşitli hastalıklar da kedilerde insülin direncini tetikler. Ayrıca, kediler ekstra insülin bağımlılığı ve ketoasidoz ifade eder. IDDM araştırması kedilerde sorunlu görünmektedir: β -hücreli antikolar, Langerhans'taki lenfosit adacıklarının nadiren iltihaplanmasının yanı sıra, kedilerde diyabet patogenezinde herhangi bir rol olmadığını kanıtlamadığından, kedilerde insülin salgılanması, hastalığın erken evrelerinde ikinci aşamada abartılı bir cevabın ardından, DM'nin ilk evresi sırasında glukozu cevap olarak azalır. Glukotoksisite, lipit toksisitesi ve Langerhans amiloid hastalığının adacıkları, kedilerde DM'nin, özellikle de NIDDM Tip-2'nin başlatılmasında ve geliştirilmesinde güçlü rol oynar (Niaz ve ark., 2018).

Hayvanlarda ketoasidotik olmayan DM'nin klinik belirtileri arasında polidipsi, poliüri ve polifaji bulunur. Genel olarak, amino asit kaynağından artan glikojenoliz ve glukoneogenez ve glukozun az miktarda hücrel olarak alımı, hayvanlarda bazen devam eden hiperglisemiye tetikler. Glukoz oksidasyonunun azaltılması ile bu gibi metabolik koşullar arasında bir ilişki söz konusudur. Ek olarak, kilo kaybı ve kas atrofisi de aminoasit kaynaklarının anormal glukoneogenezi ile ilişkilidir. Adiposit yağ asidindeki azalma ve lipolizde bir artış, serum lipit düzeylerini artıracak, bu nedenle karaciğerde büyük miktarda mobilize lipit birikimine neden olacaktır. Bu kapasiteyi aşan lipitler, lipoproteinlere dönüştürülemez. Sonuç olarak, karaciğer hepatomegali tarzında genişler. Sonuçta, telafi edici polidipsi, poliüri, ozmotik diürez ve glukozüri, uzun süreli hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkar ve idrarda ısrarcı

yüksek glukoz seviyeleri üretir. Bu aynı zamanda renal tübüllerde glukoz restorasyonunun eşik seviyesini aşacaktır. Sürekli hiperglisemi ile birlikte, hipotalamik doygunluk ve iştah merkezindeki nöronların glukozu girememesi hayvanlarda iştahı tetikleyecektir (Bolton ve ark., 2016; Niaz ve ark., 2018).

Deneysel Diyabet ve Streptozotosin

Kimyasal ajanların kullanımı ile oluşan deneysel diyabet modellerinde alloksan, streptozotosin (STZ), çinko şelatorleri (8-hidroksikinolin, dithizone), rodentisid Vacor, diyet nitrozaminleri gibi diyabetojen etkisi bulunan toksinler denenmiştir (Rees ve Alcolado, 2005). Tarihsel süreçte denenmiş toksinlerden günümüzde en çok tercih edilenleri STZ ve alloksandır (Szhudelsky, 2001; Barreto ve ark., 2002).

Streptozotosin (2-deoksi-2-[3-metil-e-nitrosourido]-D-glucoopyranose) ilk kez 1960 yılında *Streptomyces achromogenes* bakterisinden ekstre edilen bir glukoz analogu olarak bulunmuştur (Szhudelsky ve ark., 2001; Zafar ve Naqvi, 2010; Amin ve ark., 2011). Molekül ağırlığı 265 kDa, kapalı formülü C₈H₁₅N₃O₇ olup, pankreas β hücrelerini hasarlayarak hem insüline bağımlı hem de insülininden bağımsız diyabete neden olmaktadır (Yeom ve ak.,2016). STZ ile oluşturulan diyabet insanda görülen diyabete çok benzediği için deneysel olarak daha fazla tercih edilmektedir. Farklı dozlarda ve uygulama biçimleri kullanılarak değişik diyabet modelleri oluşturulabilmektedir. STZ diyabetojenik özelliğine ek olarak mutajenik ve karsinojenik özelliği de bulunmaktadır (Bolzan ve Bianchi, 2002). STZ uygulamadan hemen önce, pH'sı 4 olan sitrat tamponu içinde çözünmeli, ışıktan korunarak hemen kullanılmalıdır. STZ, -20°C'de ışıktan korunarak saklanmalıdır. Yapısında glukoz molekülü ihtiva eden STZ, pankreatik β hücreleri içerisine bir glukoz taşıyıcısı olan ve pankreatik β hücrelerinde fazlaca bulunan glukoz taşıyıcı-2 (GLUT-2) molekülü aracılığı ile alınmaktadır. Yapılan çalışmalarda GLUT-2 ekspresyonunun azalmasının STZ'nin diyabetojenik aktivitesini önlediği gösterilmiştir. Çoklu dozda uygulanan STZ'nin ise GLUT-2 üretimini azalttığı da bulgulanmıştır (İrer ve Alper, 2014).

STZ'nin hedefi pankreatik β hücresindeki DNA'dır. Hücre içerisindeki nitrozüre gruplarının parçalanması ile oluşan reaktif karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyona neden olur (Nogi ve ark., 2012; Zhang ve ark., 2018). Ortamda oluşan serbest alkilleyici radikaller, DNA fragmentasyonuna, nükleotidlerin ve bileşenlerinin özellikle nikotinamid adenin dinükleotidin oksidize formunun hücre içi seviyelerinin azalmasına bu durum da ani hücre nekrozuna sebep olmaktadır (Badr ve ark., 2013). STZ'nin indüklediği DNA hasarını, DNA tamir dönemi izler. DNA tamiri sırasında nükleer bir enzim olan polyADP riboz sentetaz aşırı miktarda aktive olur. Bu olay hücrel NAD'ın ve ATP içeriğinin azalmasına neden olur. Oksidatif metabolizmanın önemli bir ögesi olan NAD'ın azalması β hücrelerinin ölümüne sebep olmakta bu durumun sonucu olarak insülin sentezi ve sekresyonu inhibe olmaktadır. STZ'ye bağlı oluşan DNA hasarında, STZ'nin nitrik oksit (NO) donörü etkisinin de rolü olduğu ileri sürülmektedir. B hücrelerine alınan STZ, nitrik oksitin hücre içinde serbest kalmasına, dolayısıyla DNA ayrılmasına sebep olmaktadır. STZ'nin diyabetojenik doz aralığı alloksan kadar dar olmaması, daha çok tercih edilmesine neden olmaktadır (Szhudelsky, 2001). Ayrıca, STZ'nin alloksana göre β hücreleri dışındaki yapılara daha az zarar verdiği; alloksan ile daha yüksek kan şekeri değerlerine ulaşıldığı da bildirilmiştir (İrer ve Alper, 2004; Badr ve ark., 2013; Siddiqui ve ark., 2013).

Diyabetojenik ajan uygulanımı sonrası kan glukozunda 3 fazlı bir yanıt oluşmaktadır:

1. Geçici hiperglisemi fazı: İlk 2 saatte oluşur; karaciğerde glikojenin ani yıkılımına bağlı olarak kan şekeri yükselir. Bu durum uygulamadan önce hayvan 12-18 saat aç bırakılırsa azaltılabilir. Bu dönemde plazma insülin düzeyleri düşüktür.

2. Şiddetli hipoglisemi fazı: Uygulamadan yaklaşık 6 saat sonra başlar. Diyabetojenik ilaç uygulamasını izleyen ilk 24 saat içindeki ölçümlerden bu hipoglisemi sorumludur, bu nedenle diyabet indüksiyonundan sonraki ilk 24 saatlik dönemde hayvana şekerli sıvı (örneğin % 5-10 glukoz solüsyonu) verilmesi tavsiye edilir. Hipoglisemi, β -hücrelerinin ölümüyle birlikte aşırı miktarda insülinin kana salınımına bağlıdır ve plazma insülin düzeyleri çok yüksektir. Aç bırakılan

hayvanlarda bu etki daha da belirgindir, bu nedenle şiddetli hipoglisemiye bağlı ölümlere engel olabilmek için diyabetojenik ajanın tok karnına uygulanması da önerilmektedir.

3. Kalıcı hiperglisemi fazı: Diyabetojenik ajan uygulanımından 10-12 saat sonra başlar. Bu fazda plazma insülin düzeyleri düşer ve aylarca düşük düzeylerde seyreder (İrer ve Alper, 2004).

Balneoterapi

Balneoterapi veya kaplıca tedavisi doğal mineralli suları, tıbbi peloidleri(çamurları), doğal gazları (banyo, içme, soluma), masajları ve sağlığın teşviki, önlenmesi, tedavisi ve rehabilitasyonu için kullanan bir terapi şeklidir. Terapide musluk suyunun kullanılması hidroterapi, iklimsel faktörlerin kullanımı ise klimatoterapi olarak adlandırılmaktadır (Gutenbrunner ve ark., 2010).

Kaplıcalar yönetmeliği (Resmi Gazete: 24.07.2001-24472) kaplıca tedavisini, doğal tedavi unsurlarının yöredeki iklim olanakları ve gerekli görülen diğer tedaviler ile birlikte kür tarzında uygulandığı bir tedavi sistemi olarak tanımlamaktadır. Aynı yönetmelik kaplıca tedavisi ile çoğu zaman eş anlamlı olarak kullanılan balneoterapi'yi ise, termomineral sular, peloidler ve gazlar gibi doğal tedavi unsurlarının banyo, içme ve inhalasyon (soluma) yöntemleri ile kür tarzında tedavi amaçlı kullanımı olarak tanımlamaktadır.

Günümüzde balneoterapinin faydalı etkileri çeşitli hastalıklarda kullanılmaktadır. Dermatolojik (atopik dermatit, sedef hastalığı), kronik kas-iskelet sistemi hastalıkları (romatoid artrit, ankilozan spondilit, fibromiyalji, osteoartrit, bel ağrısı, kronik ağrı), erkek/kadın infertilitesi viskozite, trombosit agregasyonu, plazma lipidleri, stres hormonları ve depresyon gibi psikolojik durumların tedavilerinde uzun yıllardan bu yana kullanılmaktadır (Turova ve ark, 1999; Nasermoaddeli ve Kagamimori, 2005).

İçerdikleri mineral miktarına göre kaplıca suları veya mineralli sular; düşük mineralli (0,6-2 g/L), orta mineralli (> 2-10 g/L) ve yüksek oranda mineralli sular (>10 g / l) olarak sınıflandırılmaktadır.

Suyun sıcaklığına göre ise; soğuk (<20⁰C), hipotermal (20-30⁰C), termal (30-40⁰C) veya hipertermal (>40⁰C), olarak sınıflandırılmaktadır (Gvodzjakova ve ark., 2014).

Balneoterapi, maden sularının faydalı etkilerini kullanan bir şifalı ilaç alanıdır (Oncel, 2011). Suyun fiziksel özelliklerine ek olarak, bu işlemin etki şekli muhtemelen mineral çözeltilerin deriden emilimini içerir. Japonya ve İsrail gibi bazı ülkelerde balneoterapi uzun zamandır kullanıldığından, düzenli bir tıp uzmanlık alanı olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde, 'spa terapisi' olarak bilinmekte, mineralli su ile birlikte pek çok fizyoterapi elementi kullanılarak, daha karmaşık bir tedavi yöntemini ifade etmekte kullanılmaktadır (Gutenbrunner ve ark., 2010). Balneoterapinin tedavi etkinliğini kanıtlayan bilimsel çalışmalar son yıllarda giderek artmaktadır (Nasermoadelli ve Kagamimori, 2005; Olah ve ark., 2010).

Balneoterapide Uygulama Esasları

Balneoterapi, mineralli ve termal sular, peloidler ve gazlar gibi doğal faktörlerin banyo, içme ve inhalasyon yöntemleriyle tedavi amaçlı kullanılmasıyla gelişen geleneksel ve "eski" bir tedavi yöntemidir. Günümüzde balneoterapi, kaplıca ve kür merkezlerinde küratif, preventif ve rehabilitatif amaçlarla kullanılmaktadır (Karagülle ve Karagülle, 2000).

Bu amaçla balneoterapide kullanılan suları aşağıdaki gibi sınıflandırmak mümkündür:

- a- Termal sular: doğal sıcaklığı 20⁰C'nin üzerinde olan
- b- Mineralli sular: litrelerinde 1 gramın üzerinde çözünmüş mineral içeren
- c- Termomineral sular: hem doğal sıcaklığı 20⁰C'nin üzerinde olan, hem de litrelerinde 1 gramın üzerinde çözünmüş mineral içeren sular

d- Akrototermal sular: toplam mineral içeriği 1 g/L'nin altında, ancak doğal sıcaklığı 20°C'nin üzerinde olan

e- Akrotopegal sular: hem toplam mineral içeriği 1 g/L'nin altında ve hem de doğal sıcaklığı 20°C'nin altında olan sular

f- Özel termomineral sular: bazı mineral ve maddeleri belirli en az değerlerin üzerinde içerenlerdir.

Karbondioksitli sular 1g/L üzerinde çözünmüş serbest CO₂ kükürtlü sular 500 mg-1 mg/L üzerinde -2 değerli kükürt arsenikli sular 0.7 mg/L üzerinde arsenik tuzlalar 14 g/L üzerinde NaCl iyotlu sular 1 mg/L üzerinde iyot florürlü sular 1 mg/L üzerinde flor demirli sular 20 mg/L üzerinde +2 değerli demir radonlu sular 666Bq/L veya 18 nCi/L üzerinde radon ışınımı radyumlu sular 10⁻⁷ mg/L üzerinde radyum içerenlerdir.

g- Karışık termomineral sular: birden fazla mineral ve/ veya maddeleri aynı anda içerenlerdir (Gutenbrunner ve ark., 2010; Öncel, 2011).

Balneoterapi/kaplıca tedavisi; banyo terapisi, peloidoterapi (çamur tedavisi), içme kürleri, inhalasyon uygulamaları olmak, üzere ana tema olarak, 4 şekilde uygulanmaktadır.

1. Banyolar:

Soğuk (hipotermal; 34°C'nin altında),

İlık (izotermal, indiferent; 34-35°C sıcaklıkta),

Sıcak (termal; 36- 38°C ve 38-40°C sıcaklıklarda)

Aşırı sıcak (hipertermal; 40-42°C sıcaklıkta) olarak sınıflandırılır.

Banyo süresi genellikle 20 dakikadır. Hipertermal banyolarda süre 10 dakikaya inerken, izotermal banyolarda 25-30 dakikaya kadar uzatılabilir. Banyo uygulamaları tam, yarım, oturma banyoları ve kol bacak banyoları şeklinde yapılabilir. Banyolar genellikle 2-4 hafta süre ile ve her gün (haftada bir gün ara verilerek) veya gün aşırı bir kez uygulanır. Genellikle toplam 15-20 banyo alınır. Karbondioksitli banyolar dışında hasta banyo esnasında rahatça hareket edebilir (Elitok, 2011; Öncel, 2011).

Kaplıca sularının etki mekanizmaları

Balenolojik suyla tedavi olan bireylerde T lenfosit üretimindeki artışı engelleyerek antiinflamatuvar etki oluşturduğu, ek olarak analjezik ve nöroendokrin salgı artışını provoke ettiği bildirilmiştir (Ustyol ve ark., 2017).

Kaplıca sularının aşağıda açıklandığı üzere sıcaklık, mekanik ve immunolojik etkileri bulunmaktadır:

Kaplıca Sularının Termal (Sıcaklık) ve Biyokimyasal Etkileri

Kaplıca suları veya doğal mineralli sular soğuk veya sıcak olarak uygulama alanı bulduklarından, ayrıca soğuk ve sıcaklığın vücut üzerine farklı etkileşimlerinin söz konusu olabileceğinin hatırlatılmasında fayda bulunmaktadır. Bu mekanizmaların aşağıda kısaca açıklanma gereği duyulmuştur.

Soğukla etkinleşen mekanizmalar

- Isı üretiminin artırılması
 - * Titreme
 - * Açlık (soğukta daha çok yeme isteği, sıcakta ise; iştahsızlık görülür)
 - * İstemli hareketlerin artırılması
 - * Adrenalin ve noradrenalin salgılanmasında artış

Sıcakla etkinleşen mekanizmalar

- Isı kaybının azaltılması
 - * Deride vazokonstriksiyon (damarlarda daralma/büzüşme)
 - * Kıvrılıp büzülme
- Isı kaybında artış
 - * Deride vazodilatasyon (damarlarda genişleme)
 - * Terleme
 - * Solunumda artış
- Isı üretiminde artış

* Anoreksi (açlık)

* Apati (çevreye kayıtsız kalma) ve hareketsizlik (Elitok, 2011).

Kaplıca sularının termal (sıcaklık) etkisi vazodilatasyona (damar genişlemesine), kan akışının hızlanmasına ve kan basıncının düşmesine (hipotansiyon) yol açar. Kısa süreli termal uygulamaları ağrı hafifletici özellik göstermektedir (endorfin hormonu sayesinde-ağrı kesici ve mutluluk hormonu olarak bilinir. Aynı zamanda interlökin-10'u inhibe ederek özellikle deride oluşan yangıyı da giderir). Plazma prolaktin (lohusalık ve emzirme döneminde süt üretiminden, yumurtlamanın ve böylece adetlerin durmasından sorumlu olan, böylece emzirme döneminde kadını yeniden gebe kalmaktan (belli bir süre) koruyan hormon) düzeylerinin sauna sonrası 14 kat arttığı tespit edilmiştir. Musluk suyu ile uygulama yapılan diğer grupta ise bu hormon ile birlikte ACTH hormonunun seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Hipertermi (sıcaklık artışı) immun cevabı azaltır, hücrel ve humoral bağışıklık hücrelerini baskılayarak yangı oluşumunu etkilerken (kronik ve proliferatif yangı oluşumlarını), bu etkisini glikokortikoidlerin (kortizol) ve kateşolaminlerin aktivitesinde yaptığı artışla sağlamaktadır. Sıcaklık artışı aynı zamanda granülosit hareketliliğini, fagositik ve enzimatik aktivitelerinin artışına yol açar. Diğer önemli bir etkisi ise, hareket kabiliyetini artırarak kollajenden zengin tendon, fasiya ve kapsüllerin hareketlerinde iyileşmeye yol açmasıdır. Hipertermi, siynovial sıvı vizkozitesinde azalmaya da yol açmaktadır. Sıcak suların spazm çözücü etkileri olduğundan, pilor spazmlarında spazm çözücü etkileri söz konusu olmaktadır (Nasermoadelli ve Kagamimori, 2005; Olah ve ark., 2010; Elitok, 2011).

Kaplıca Sularının Mekanik Etkileri

Kaplıca tedavilerinin, kas tonusu, eklemlerin hareketliliği ve ağrının giderilmesi açısından önemli etkileri söz konusudur. Hidromasaj, yüksek basınçlı duşlar canlılığın artışı yanında, diürezin (idrar yapımının artışı) artması, hemodilatasyon, kalbin kan pompalama gücünde artış ve plazma seviyesinde azalma gibi pek çok fizyolojik değişikliğe yol açar. Mekanik etki, kişi su yüzeyinde kalma

için çaba gösterirken artan kalp atımı ve derin solunum neticesinde, zamanla kilo kaybına da yol açmaktadır (Agishi, 1985; Elitok, 2011).

Kaplıca Sularının İmmunolojik Etkileri

Kaplıca sularıyla tedavi sırasında emilen minerallerin bağışıklık sistemi üzerine oldukça önemli etkilerinin söz konusu olduğu bildirilmiştir. Sülfürlü suların kontak dermatitis, psöriazis (sedef) ve atopik dermatitis gibi olgularda derinin immun sistemini güçlendirmesi yoluyla oldukça önemli etki oluşturduğu kanıtlanmıştır. Mineralli suların deri üzerine uygulamalarındaki faydası T lenfositlerinin artışı ve buna bağlı olarak derideki farklı sitokinlerin azalması ve/veya artmasıyla ilişkilidir. Sülfürlü suların kutanöz ve solunum atopili hastalarda normal T lenfositleri ve T hücrelerinin büyümesini, dolayısıyla yangı oluşumunu engellediği tespit edilmiştir. Yine bu suların sitokinlerin, özellikle IL-2 ve interferonun salınımını azalttığı, T memory hücrelerinin oluşumunu engellediği saptanmıştır. Bazı termal suların atopik hastalarda deri bazofillerinin degranülasyonunda bir azalmaya yol açtığı görülmüştür. Bazı bilim adamları ise kaplıca sularından bazılarının Langerhans hücrelerinin sitokin üretiminde baskılayıcı etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Sonuç olarak, kaplıcalar aynı zamanda dinlenme merkezleri olduğundan, dinlenmenin ve relaks olmanın immun sistem üzerinde oldukça olumlu etkilerinin söz konusu olduğu unutulmamalıdır (Elitok,2011; Vaht ve ark., 2008; Zabolotna ve ark., 2018).

Yukarıda anıldığı üzere, kimyasal, termal ve mekanik etkileri söz konusu olduğundan, balneoterapi ile dermatolojik ve kas-iskelet sistemi hastalıkları atopik dermatit, sedef hastalığı, romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit, osteoartrit ve bel ağrısı gibi hastalıklar sıklıkla başarıyla tedavi edilmektedir (Kasnakova ve ark., 2019).

Balneoterapik Yöntemlerle Tedavinin Diyabet Fizyopatolojisi Üzerine Etkileri

Kaplıca sularıyla tedavinin diyabet gibi metabolik hastalıkların sağaltımında da başarılı sonuçlar elde edildiğini bildiren az sayıda da olsa bilimsel çalışmalar

mevcuttur. Nitekim kaplıca sularının içerdiği sodyum bikarbonat ve kükürt bileşikleri sayesinde balneoterapik yöntemler kullanılarak uygulanması, pankreas işlevleri üzerine olumlu etkiler göstermekte, pankreasın metabolik işlevlerini regüle etmekte ve kan insülin düzeyleri üzerine dengeleyici bir etki oluşturmaktadır (Dogaru ve ark., 2018). Kaplıca sularının kullanımı şeklinde yapılan bir balneoterapik çalışmada tip II (insüline bağımlı olmayan) diyabetik hastalarda kaplıca suyu kürlerinin trombosit glutatyon metabolizması üzerine etkileri araştırılmış ve balneoterapinin antioksidan aktivite ve bağışıklık parametreleri üzerine önemli pozitif etkilerinin yanında, diyabet olgusunun düzelmesinde de yararlı sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Efimenko ve ark., 2015).

Bilindiği üzere, diyabette şekillenen kan asiditesi insülin direncinin gelişmesine neden olarak glukoz metabolizmasını etkilemektedir. Kaplıca sularında bulunan bikarbonat ve magnezyum gibi mineral değişen bu kan asit düzeyini ve pankreas metabolizmasını düzenleyerek diyabet olgusunun düzelmesine önemli katkılar sunmaktadır. Ayrıca içme şeklinde diyetle alınan kaplıca suları, glisemik indeksi yüksek gıdalardan kaynaklanan hiperglisemi tablosunun iyileştirilmesine de önemli faydalar sağlamaktadır (Efimenko ve ark., 2015; Soldatova, 2015). Schempp ve ark., (2000) hem in vivo (% 5 MgCl₂ konsantrasyonda) hem de in vitro (% 1 MgCl₂ konsantrasyonda) magnezyum iyonlarının Langerhans hücrelerinin antijen sunan kapasitesini spesifik olarak inhibe ettiği ve dolayısıyla magnezyumun etkinliğine katkıda bulunabileceğini göstermiştir.

Balneoterapinin trombosit glutatyon metabolizması üzerindeki etkileri 12 tip II (insüline bağımlı olmayan) diyabetik hastalarda araştırılmış, çalışmanın sonunda azaltılmış glutatyon (GSH) formunun seviyelerinin açlık plazma glukozu düzeyleri ile iyi korele olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın sonucunda balneoterapinin, diabetes mellitus ve koroner kalp hastalığı olanlar gibi, trombosit antioksidan savunma sistemi hasar görmüş hastalar için faydalı olduğu önerilmiştir (Ohtsuka ve ark., 1996).

Şeker hastalarında balneoterapinin faydasının araştırıldığı bir başka çalışmada kaplıçalarda egzersiz öncesi ve sonrası plazma glukoz düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu, üç aylık balneoterapi sırasında lipitler metabolizması düzeldiği, VLDL-kolesterol/HDL-kolesterol oranı azaldığı bildirilmiştir (Ide ve ark.,1984; Efimenko ve ark., 2015).

Balneoterapi (CO₂'li su içeren banyolarda) ile tedavi edilen alt ekstremitelerde periferik dolaşım bozuklukları klinik semptomları olan tip 2 DM'li hastalarda, tedavi sonrası balneolojik prosedürlerin diyabetik hastalarda mikro sirkülasyon üzerindeki pozitif katkıları olduğu kanıtlanmıştır (Fialova ve Kittnar, 2015).

Kaplıçalarda kükürtlü maden suyunun içilmesi, özellikle antidiyabetik ilaç tedavisi ile tip 2 DM hastalarında plazma ROS'unu önemli ölçüde azalttığı, bu suların içilmesinin, diyabetiklerde redoks durumunun iyileştirilmesi için faydalı olabileceği bildirilmiştir (Gvozdjakova ve ark., 2014). Diğer bir çalışmada sülfatça zengin kaplıca suyu ile tedavi edilen NAFLD'li hastalarda karaciğerde lipit metabolizmasının normale döndüğü, fonksiyonlarının düzeldiği, yüksek LDL ve trigliserid düzeyleri ile yüksek ALT, AST, SDH gibi enzimlerin seviyesinin normale döndüğü, insülin direncinin azaldığı bildirilmiştir (Zabolotna ve ark., 2018).

Türkiye jeolojik ve jeomorfolojik özelliklerinin bir sonucu olarak termal kaynaklar bakımından zengin bir ülkedir. Sıcaklıkları genellikle 21 °C 'den fazla olan 3500'ün üzerinde termal kaynağa sahip ülkemiz kaplıca kaynakları gerek rezerv bolluğu ve gerekse yüksek ve dengeli mineral düzeyleri ile Avrupa'da birinci, dünyada ise ilk beş ülke arasında yer almaktadır. Kaplıca kaynakları açısından bakıldığında; 45 ilimizde yaklaşık 3500 adet kaplıca kaynağı bulunmasına rağmen, Afyonkarahisar İli, kaplıca sularının mineral kompozisyonları ve tedavi edici özellikleri göz önüne alındığında, bu iller arasında en başta yer almaktadır. Nitekim, Afyonkarahisar Kaplıca suları sahip olduğu yüksek ve dengeli mineral kompozisyonu ile, binlerce yıldan bu yana ortopedik problemler başta olmak üzere diyabet gibi pek çok metabolik hastalığın tedavisinde yaygın, ancak ampirik olarak kullanılmaktadır.

Yaptığımız literatür taramalarında, ülkemizde insan ve hayvan türlerinde balneoterapinin diyabet üzerine iyileştirici etkileriyle ilgili doğrudan bir çalışmaya maalesef rastlayamadık. Oysa ülkemiz ve bölgemiz kaplıca suları gerek mineral kompozisyonları ve gerekse rezervleri açısından dünyanın en önemli kaynakları arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü Türkiye’de 2000 yılında yaklaşık 3 milyon olan diyabetli sayısının 2030 yılında 6,5 milyona ulaşacağını tahmin etmişken, bu sayı 2014 yılında aşılmış ve ülkemizde diyabet sayısı 7 milyonun üstüne çıkmıştır. Bu durum bile diyabetin tedavisinde ve proflaksisinde yeterli başarının elde edilemediğini ve yeni tedavi modellerine ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır. Bu çalışma, Afyonkarahisar İli’nde bulunan ve içerik açısından oldukça zengin olan Süreyya I kaplıca kaynağı suyunun DM’nin tedavisindeki etkinliğini bilimsel verilerle ortaya koymak amacıyla yapılmıştır.

2. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmanın deney kısmı Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde yapılmış olup, Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu (AKUHADYEK) tarafından belirlenen etik kurallar çerçevesinde AKUHADYEK 43-18 referans numarasıyla yürütülmüş ve Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAPK)

tarafından 18.SAĞ.BİL.10 referans numarası ile Yüksek Lisans Tez Projesi olarak desteklenmiştir.

2.1. Hayvan Materyali

Bu araştırma projesinde toplam aynı günlük yaştaki 50 adet Albino ırkı fare kullanılmıştır. Hayvanlar Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 12 saat gece ve 12 saat gündüz olmak üzere eşit nem ve ısı koşulların bulunduğu stabil bir ortamda plastik kafeslerde muhafaza edilmişlerdir. Çalışma süresince hayvanların *ad libitum* fare yemi almaları sağlanmıştır.

Çalışmaya öncesi (ÇÖ) hayvanların klinik muayneleri yapıldıktan sonra, yöntemine (Parasuraman ve ark., 2010) uygun olarak kuyruk veninden, 25G enjektörler kullanılarak, ölçümler için gerekli kan örnekleri toplanmıştır. Bu işlemi takiben hayvanların tümünde intraperitoneal (i.p.) STZ verilerek DM oluşturulmuştur. STZ verilmesini takip eden 3. günün sonunda ve hiperglisemi oluşumu teyid edildikten sonra, aynı canlı ağırlık ortalamasına sahip olacak şekilde çalışma materyalini oluşturan 50 fare eşit ve rastgele olarak, 21 gün sürecek tedavi periyodu için aşağıdaki şekilde 2 gruba ayrılmıştır:

1. Kontrol Grubu (KG): DM oluşturulan 25 adet fare kontrol grubu olarak ayrılmış ve bu grubun suluklarına normal musluk suyu konulmuş ve günlük olarak tazelenen suya ve yeme *ad libitum* ulaşmaları sağlanmıştır. Bu gruptaki farelerin tümüne her gün aynı saatte olacak şekilde 35 ± 2 °C'lik musluk suyunda 15 dakika banyo yaptırılmış, banyo sonrası yumuşak havlu ile ıslaklıkları alınarak, fön makinesi ile nazik bir şekilde kurulandıktan sonra kafeslerine alınmışlardır.

2. Çalışma Grubu (ÇG): DM oluşturulan 25 adet fare çalışma grubu olarak ayrılmış ve bu grubun suluklarına kaplıca musluk suyu konulmuş ve *ad libitum* su ve yem alımları sağlanmıştır. Bu gruba ait suluklar her gün kaynağından taze olarak getirilen kaplıca suyu ile günlük olarak değiştirilmiştir. Bu gruptaki farelerin tümüne her gün aynı saatte olacak şekilde 35 ± 2 °C'lik günlük getirilen taze kaplıca suyunda 15 dakika banyo yaptırılmış, banyo sonrası yumuşak havlu ile ıslaklıkları alınarak, fön makinesi ile nazik bir şekilde kurulandıktan sonra kafeslerine alınmışlardır.

Bu çalışma başlıca hastalığın oluşturulduğu Deney Aşaması ve Tedavi Aşaması olmak üzere 2 aşamada yürütülmüştür. Aşağıda anılacağı üzere, Deney Aşaması 3 günlük bir süreci kapsarken, Tedavi aşaması ise 21 gün devam etmiştir.

2.2. Metod

2.2.1. Deneysel DM Oluşturulması Aşaması

Deneysel DM, daha önceleri bazı araştırmacılar (Qiang ve ark., 2018) tarafından bildirilen yöntemle, streptozotocin (STZ) kullanılarak oluşturulmuştur. Yöntemin esası; 20 mM sodyum sitrat tamponu (pH: 4.5) içerisinde taze olarak hazırlanmış STZ çözeltisinin, 100 mg/kg tek doz halinde periton içi yolla uygulanmasına dayanmaktadır.

Sodyum sitrat çözeltisinin hazırlanması: 0,294 g sodyum sitrat dihidrat ($C_6H_5Na_3O_7 \cdot 2H_2O = 294,1$ g/mol), deiyonize su ile hacimsel olarak 100 ml'ye tamamlandı ve 1 N HCl ile pH'sı 4.5'a sabitlendi.

STZ uygulanmasına başlamadan önce hayvanlar 8 saat aç bırakıldı ve bu sürenin sonunda hayvanların kuyruk venlerinden alınan kan örneklerinden Optima marka glukometre (Optima GmbH®, Almanya) kullanılarak açlık kan glikoz seviyeleri ölçüldü. Daha sonra insülin enjektörü yardımı ile tüm hayvanlara STZ uygulandı ve 72 saat sonra kan glukoz seviyeleri ölçülerek, DM oluşumu teyit edildi. Bu süre zarfında hayvanların açlık nedeniyle biri birilerini yeme riskine karşılık per os yolla %5'lik glikoz solüsyonu verildi (Bell ve Hye 1983).

2.2.2. Tedavi Aşaması ve Kaplıca Suyu ile Tedavi Prosedürü

Deney aşamasında, STZ uygulaması sonrası kan glukoz düzeylerinin 240 mg/dl'nin üzerinde ve DM geliştirdikleri ölçümlerle teyit edildikten sonra, 21 gün boyunca devam edecek tedavi aşamasına geçildi. Tedavide; kontrol grubu hayvanlara her gün musluk suyu içirildi ve her gün aynı saatte 35 ± 2 °C'de 15 dakika süreyle musluk suyunda banyo yaptırıldı. Çalışma grubundaki hayvanlara ise günlük kaynağından getirilen taze kaplıca suyu verildi ve her gün aynı saatte 35 ± 2 °C'de 15 dakika süreyle taze kaplıca suyunda banyo yaptırıldı. Süreye I kaplıca kaynağından her

gün 25 dakika akımı sağlandıktan sonra taze olarak alınan kaplıca suyu plastik bidonlara alınarak farelerin bulunduğu AKÜ Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezine getirildi ve yukarıda belirtildiği şekilde kullanıldı.

Bu çalışma kapsamında DM üzerine olası tedavi edici etkileri araştırılan kaplıca suyu, Afyonkarahisar İli, İncehisar İlçesi Merkezinde bulunan Süreyya I kaynağından temin edilmiştir. Bu kaynağın tercih edilmesinde aşağıdaki özellikleri rol oynamıştır:

1. Süreyya I kaplıca kaynağı suyu; 21°C'nin sıcaklığa sahip ve litresinde 1 g'ın üzerinde minerale sahip olduğundan termomineralli bir kaplıca suyu olmasının yanında, içerdiği mineral ve bileşikleri itibariyle ayrıca, bikarbonatlı, magnezyumlu, karbondioksitli ve silikatlı su sınıfındadır.

2. Volkanik kökenli bir termomineralli sudur ve kaynağın geçmişi binlerce yıl öncesine dayanmaktadır.

3. Karbondioksitli su sınıfında olup, aynı zamanda içmece özelliği olan ilimiz ve bölgemizdeki tek kaplıca suyudur

4. Suyun yeryüzüne çıkışı sırasında, suyun kimyasal yapısını değiştirecek katalizör gibi suni moleküller kullanılmamaktadır.

5. Mineral kompozisyonu oldukça zengin olup, litrede 4 g'ın üzerinde içeriğe sahiptir.

6. DM tedavisinde etkili olabilecek NaHCO₃, magnezyum ve kükürt gibi mineral ve bileşiklerin yanında pankreas kan dolaşımını doğrudan etkileyecek özellikleri söz konusudur.

1. BARYUM:0.907
2. BORAT: 13.5
3. SERBEST KARBONDİOKSİT: 605
4. SUDAKİ TOPLAM ALFA VE BETA RADYOAKTİVİTE ANALİZİ:
TOPLAM ALFA: 2.17±0.18 Bq/L, TOPLAM BETA: 4.23±0.15 Bq/L
5. SODYUM:835.3

6. POATSYUM : 86.4
7. AMONYUM :2.8
8. MAGNEZYUM:44.5
9. KALSİYUM:158.416
10. MN VE DEMİR: 0.05 VE 0.06
11. FLORÜR: 1.6
12. KLORÜR: 83.8
13. BİKARBONAT:2782
14. Ph:6.88-7.29
15. SÜLFAT: 0.4
16. BORİK ASİT: 28
17. BROMÜR: 0.324
18. İYOT: 0.0603
19.NİTRİT: -
20 NİTRAT:-
21. SÜLFAT:-
22.SÜLFÜR:-0.002
23. FOSFAT:0.240
24. SİLİKAT ASİTİ: 85.774
25. ARSENİK:-
26. BAKIR: -
27. ÇİNKO:-
28. KORM:0.050

TOPLAM MİNERALİZASYON: 4046.8 g/L

İstanbul Üniversitesi Çapa Tıp Fakültesi Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Anabilim Dalı tarafından verilen raporun Sonuç ve Yorum Bölümünde; Süreyya I Kuyusu Kaplıca Suyunun sodyum bikarbonatlı, karbondioksitli, florürlü ve silisyumlu termomineral su sınıfında olduğu ve pek çok hastalığın tedavisinde endike olduğu bildirilmiştir.

Tedavi aşamasında; kontrol ve çalışma grubu hayvanların tümünde tedavi periyodu başladıktan sonraki 1, 7, 14 ve 21. günlerde klinik, hematolojik, kan biyokimyasal parametreleri, kan gazları analizleri ve histopatolojik muayeneler için

pankreas dokusu örnekleri alınmıştır. Bu amaçla her iki gruptan her ölçüm zamanında (tedaviye başladıktan sonraki 1, 7, 14 ve 21. günlerde) rastgele seçilen 5 hayvan, xylazine (10 mg/kg) ve ketamine (100 mg/kg) anestezisi altında, yöntemine (Suckow ve ark., 2001) uygun açılmış, hem histopatolojik doku örnekleri hem de intrakardiyak yöntemle (Diehl ve ark., 2001) ölçümler için gerekli olan kan örnekleri toplanmıştır.

2.2.3. Klinik Muayeneler

Belirlenen ölçüm zamanlarında hayvanların canlı ağırlık durumları, hareketli olup olmadıkları, yem ve su tüketim durumları, lezyon geliştirip geliştirmedikleri incelenmiştir. Bu amaçla; hayvanların canlı ağırlık kazanımları, yem tüketimi, genel sağlık durumları (canlılık ve hareketlilik) ve lezyon geliştirip geliştirmedikleri; -: yok, +: hafif, ++: orta derecede ve +++: şiddetli ve dikkat çekici şekilde gruplandırılmış ve 1-3 üzerinden değerlendirilmiştir.

Hayvanlarda rektal yolla dijital termometre kullanılarak anlık vücut sıcaklıkları (T), küçük tamburlu bir steteskop yardımı ile kalp (P) ve solunum frekansları (R) saptanmış ve kayıt altına alınmıştır.

2.2.4. Hematolojik Muayeneler

Belirlenen ölçüm zamanlarında EDTA'lı kan tüplerine alınan kan örneklerinin aynı gün içerisinde ve en kısa sürede ölçümleri yapılmıştır. Hematolojik muayene amacıyla alınan kan örneklerinde; eritrosit (RBC), total lökosit (WBC), hematokrit (HCT), hemoglobin (HB), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin (MHC), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), lenfosit (LENF), nötrofil (NOTR), eosinofil (EOS), monosit (MON) ve bazofil (BAZ) gibi hematolojik muayeneler Chemray Marka kan sayım cihaz ile ticari test kitleri kullanılarak ölçülmüştür.

2.2.5. Kan Biyokimyasal Muayeneleri:

Belirlenen ölçüm zamanlarında serum tüplerine alınan kan örnekleri 3000 rpm'de santrifüj edilerek, serumları çıkartılmış, serumlar eğer hemen ölçüm yapılmayacaksa

godelere alınarak, +4 santigrat derecede muhafaza edilmiştir. Kan biyokimyasal muayenelerinde; İnsülin (INS) ölçümleri ELISA okuyucu cihazında (ChemWell Chromate 4300 Elisa Reader, Awareness Technology, Inc. Martin Hwy. Palm City, USA) Elisa kitleri (Sunred Biological Technology Company Co., Shangai/China, Aspartat aminotransferaz (AST) kullanılarak, Alanin aminotransferaz (ALT), Alkalin fosfataz (ALP), Total Protein (TP), Albumin (ALB), Üre (UREA), Glukoz (GLU),Trigliserit (TRG), Total Kolesterol (TCHOL) ile high dansity lipoprotein (HDL), low dansity lipoprotein (LDL) ve Magnezyum (Mg) düzeyi ölçümleri Cobas Integra 400 Plus Roche Marka (Roche Diagnostics GmbH, Germany) analizatörde yapılmıştır. Bu ölçümlerin bazıları proje kapsamında bulunmamasına rağmen, kitleri kendi tarafımızca karşılanmış ve ölçümleri yapılmıştır.

2.2.6. Kan Gazları Muayeneleri

Önceden hazırlanan 1 ml kan için 500 IU sıvı heparin olmak üzere heparin eklenmiş plastik enjektörlere doğrudan intrakardiyal yolla kan örnekleri alındıktan sonra steril şekilde enjektörün ucu bükülerek hava ile teması kesilmiş ve ölçümler <3 saat içerisinde yapılmıştır. Alınan kan örneklerinde; pH, parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂), parsiyel oksijen basıncı (PO₂) total karbondioksit konsantrasyonu (TCO₂), baz açığı (BE), bikarbonat (HCO₃⁻), klor (Cl⁻), sodyum (Na⁺), potasyum (K⁺), kalsiyum (Ca⁺⁺) ölçümleri yapılmış ve istatitiki değerlendirmeye alınmak üzere kaydedilmiştir. Ölçümler, temin ettiğimiz portatif kan gazı analiz cihazı (Edan İ15 Blood Gases Instrument-Veteriner) ile ticari kartuşlar kullanılarak ölçülmüştür.

2.2.7. Histopatoloji Muayeneler

DM oluşturulduktan ve tedavi başladıktan sonraki 1, 7, 14 ve 21. günlerde kontrol ve çalışma gruplarından her birinden rastgele seçilen 5'er hayvandan birer hafta arayla ketamin xylazine (10 mg/kg) and ketamine (100 mg/kg) anestezisi altında (Suckow ve ark., 2001) pankreas örnekleri alınmıştır. Alınan örnekler histopatolojik muayeneler için %10'luk formol içerisinde laboratuvara gönderilmiş, laboratuvarında 5 mikron kalınlığında kesitler alınmış, alınan kesitler hematoksilin eozin ile boyanarak, ışık mikroskopunda histopatolojik yönden incelenmiştir. Çalışmanın bu

bölümü T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Veteriner Kontrol Merkez Araştırma Enstitüsü Patoloji Laboratuvarı'nda uzmanlar tarafından yapılmıştır.

2.2.8. İstatistik Analizler

Çalışmanın materyalini oluşturan hayvanların tümünde anılan ölçümlerin kontrol ve çalışma gruplarında tedavi öncesi ve sonrasındaki 1, 7, 14 ve 21. günler olmak üzere tekrarlanmıştır. Gruplara ait istatistik hesaplamalar varyans analiz (ANOVA) metoduna göre yapıldı. Çalışma grubu grup içi farklılıklar öneminin ortaya konulması için Duncan testi kullanılmıştır. İstatistik analizler Windows uyumlu SPSS 18.0 (Inc., Chicago, II, USA) paket programına kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama \pm standart hata şeklinde verilmiş ve $p < 0.05$ önemli olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Bu çalışmada kontrol (n=25) ve çalışma grubu (n=25) toplam Albino cinsi 50 hayvan üzerinde yapılmıştır. Hayvanların üretimine aynı dönemde başlandığından ve hayvanlar yaklaşık sekiz haftalık yaşa ulaştıktan sonra çalışmaya alındığından, hayvanlar arasında yaş farkı söz konusu olmamıştır ($p > 0.05$). Çalışmaya başlamadan önce hayvanlar rastgele 25'şerli gruplar halinde kontrol (11 erkek+ 9 dişi) ve çalışma grubu (12 erkek+ 8 dişi) olmak üzere 2 gruba eşit olarak dağıtılmış, erkek ve dişiler ayrı kafeslerde tutulmuştur. Çalışma öncesi vücut ağırlıkları elektronik tartı yardımıyla tek tek tartılmış, canlı ağırlık (C.A.) ortalaması 30.4 gr (min.25.1-max.31.6), DM oluşumu sonrası 27.6 gr (min.23.2- max.30.2), KG ve ÇG'una rastgele 25'er hayvanın C.A. ortalaması KG için 27.4 gr (min.23.2- max.30.0), ÇG

için 27.5 gr (min.23.8- max.30.2) dağıtılması sonucu bulunmuştur. Çalışma öncesi C.A. ortalamalarının DM oluşturulduktan sonra önemli derecede ($p<0.05$) düştüğü gözlenmiştir. Canlı ağırlık ortalamaları açısından tedaviye başlamadan önce iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Tedavi aşamasına geçilmesiyle birlikte, canlı ağırlık kazanımı açısından KG hayvanların ortalamalarının, ÇG hayvanların ortalamalarına göre istatistiki açıdan daha anlamlı ($p<0.05$) artışlar gösterdiği, ancak KG grubu hayvanların canlı ağırlık ortalamalarının 21. günde STZ uygulanmadan önceki canlı ortalamalarının üzerine çıkmakla birlikte, ÇÖ ortalamalara ulaşamadığı saptanmıştır.

Mevcut çalışmada ölçüm zamanları ve gruplar şu şekilde oluşturulmuştur:

1. Çalışma öncesi (ÇÖ): Çalışma başlamadan önce, yani herhangi bir uygulama görmemiş hayvanların oluşturduğu grup

2. Diyabetes mellitus oluşumu sonrası (DS): STZ verilerek DM oluşturulduktan sonraki dönemdeki hayvanların oluşturduğu grup

3. Tedavi sonrası (TS): 21 günlük tedavi periyodunun başladığı, hayvanların KG ve ÇG'lerinin verilerinin karşılaştırıldığı grup

Tüm ölçüm ve muayenelerin karşılaştırılması bu dönemsel gruplara göre yapılmıştır.

3.1. Klinik Bulgular

Kontrol ve çalışma grupları için çalışmaya başlamadan önce, DM oluşturulduktan ve çalışmaya başladıktan sonraki 1, 7,14 ve 21. günlerde kayıt altına alınan klinik bulgular aşağıda Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1 incelendiğinde özellikle DM prosedürü uygulandıktan sonra hayvanlarda kilo kayıplarını yaşadığı, canlılık durumlarında ve yem tüketimlerinde azalma olduğu, yaşanan kayıpların ardından zaman dilimleri ve gruplar arasında önemli ($p<0.05$) farklılıkların olduğu, C.A kazanımının tedavi sonrası KG hayvanlarda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Tablo 2 incelendiğinde ise; ölçüm zamanlarına göre grup içi veya gruplar arası karşılaştırmalarda T açısından istatistiki olarak önemli farklar saptanmazken ($p>0.05$), P ve R açısından ise, KG ile ÇG ortalamalarının ÇÖ ve DM oluşumu sonrası önemli ($p<0.05$) farklar gösterdiği, DM oluşumu ile birlikte bu parametrelerde artışlar görülmekle birlikte, gruplar arası ve grup içi karşılaştırmalarda ilerleyen zaman periyotları bakımından en önemli artışların ÇG hayvanlarda şekillendiği, bu parametrelerin ortalamalarının ÇÖ ve tedavi sonrası KG hayvanlar ile karşılaştırıldığında, ÇG hayvanlarda yüksek seyrettiği ve oluşan farkın istatistiksel açıdan önemli ($p<0.05$) olduğu saptanmıştır.

Tablo 1. Tedavi öncesi, DM oluşumu ve tedavi sonrası KG ve ÇG hayvanlarda canlı ağırlık kazanımı, canlılık ve herhangi bir lezyonun varlığı

Ölçüm Zamanı/Parametreler		C.A. kazanımı veya kaybı (g)	Canlılık-Klinik lezyon oluşumu
	Gruplar	Ortalama (min-max)	
ÇÖ (n=50)	-	30.4 ^a (25.1- 31.6)	Canlılık (+++), belirgin klinik lezyon yok
DS (n=50)	-	27.6 ^e (23.2- 30.2)	Canlılık ve yem alımı (+), zayıflama (+++), belirgin klinik lezyon yok, 2 adet fare kaybı, 4 adet fare histopatolojik muayeneler için ex edildi
TS 1. Gün	KG (n=22)	27.4 ^c (23.2- 30.0)	Canlılık ve yem alımı (+), zayıflama (+++), klinik lezyon yok, 2 adet fare kaybı, 5 adet fare histopatolojik muayeneler için ex edildi
	ÇG (n=22)	27.5 ^e (23.8- 30.2)	Canlılık ve yem alımı (+), zayıflama (+++), klinik lezyon yok, 1 adet fare kaybı, 5 adet fare histopatolojik muayeneler için ex edildi
TS 7.Gün	KG (n=15)	28.10 ^d (24.2-30.0)	Canlılık ve yem alımı (++), zayıflama (++), belirgin klinik lezyon yok, 1 adet fare kaybı, 5 adet fare histopatolojik muayeneler için ex edildi
	ÇG (n=16)	26.30 ^f (24.2-28.7)	Canlılık ve yem alımı (+++), zayıflama (++), belirgin klinik lezyon yok, 5 adet fare histopatolojik muayeneler için ex edildi
TS 14. Gün	KG (n=9)	29.10 ^b (26.2-30.4)	Canlılık ve yem alımı (++), zayıflama (+), belirgin klinik lezyon yok, 5 adet fare histopatolojik muayeneler için ex edildi
	ÇG (n=11)	27.4 ^e (25.8- 30.0)	Canlılık ve yem alımı (+++), zayıflama (++), belirgin klinik lezyon yok, 5 adet fare histopatolojik muayeneler için ex edildi
TS 21. Gün	KG (n=4)	29.4 ^b (26.5-30.9)	Canlılık ve yem alımı (++), zayıflama (+), belirgin klinik lezyon yok, 5 adet fare histopatolojik muayeneler için ex edildi
	ÇG (n=6)	28.20 ^c (26.4-30.8)	Canlılık ve yem alımı (+++), zayıflama (+++), belirgin klinik lezyon yok, 5 adet fare histopatolojik muayeneler için ex edildi

^{a-f} : Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir (p<0.05). ÇÖ: Çalışma öncesi, DM: Diyabet sonrası, TS: Tedavi sonrası

Tablo 2. Tedavi öncesi, DM oluşumu ve tedavi sonrası KG ve ÇG hayvanlarda vücut sıcaklığı, nabız ve solunum frekansları ortalamalarının istatistiksel karşılaştırması

Ölçüm Zamanı/Parametreler		T (°C)	P (frekans/dk)	R (frekans/dk)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=50)	-	37.20±0.14	323.10±38.10 ^f	124.20±20.00 ^g
DS (n=50)	-	37.30±0.14	318.20±40.00 ^a	127.26±35.20 ^{fg}
TS 1. Gün	KG (n=22)	37.50±0.30	330.16±48.10 ^b	131.23±32.00 ^f
	ÇG (n=22)	37.20±0.20	347.20±42.20 ^{bc}	166.10±30.00 ^b
TS 7.Gün	KG (n=15)	37.40±0.10	340.10±35.00 ^c	142.10±24.00 ^e
	ÇG (n=15)	37.00±0.10	398.24±28.10 ^{bc}	181.10±20.10 ^b
TS 14. Gün	KG (n=9)	37.30±0.10	352.18±30.00 ^d	151.00±19.00 ^d
	ÇG (n=10)	37.10±0.00	403.24±22.10 ^e	197.20±20.00 ^a
TS 21. Gün	KG (n=5)	37.10±0.10	361.00±18.20 ^f	155.30±14.00 ^d
	ÇG (n=5)	37.10±0.10	418.00±14.20 ^d	206.22±13.10 ^a

^{a-g} : Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan önemlidir (p<0.05). ÇÖ: Çalışma öncesi, DM: Diyabet sonrası, TS: Tedavi sonrası

3.2. Hematolojik Muayene Bulguları

Çalışma süresince yapılan işlemlerdeki dönemler ile KG ve ÇG hayvanlara ait hematolojik muayene bulgularının karşılaştırmaları Tablo 3' te sunulmuştur. Bu tabloya göre; STZ ile deneysel DM oluşturduğumuz farelerin tedavi öncesi hematolojik muayene sonuçlarında; WBC, NOTR, MON, PLT oranlarının istatistiki açıdan tedavi sonrası ve STZ uygulanmadan önce yapılan ölçümlere göre oldukça yüksek ($p<0.05$), RBC, HGB, MCV, MCH ve MCHC dahil kırmızı kan hücresi endekslerinin yanı sıra ÇÖ ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde ($p<0.05$) azaldığı gözlenmiştir. KG ile ÇG ve gurpiçi karşılaştırmalarda tekrarlayan ve ilerleyen zaman dilimleri açısından da önemli ($p<0.05$) farkların olduğu, bu parametrelerde ÇÖ ortalamalara dönüşlerde ÇG hayvanlarda istatistiksel olarak daha anlamlı ($p<0.05$) değişimlerin yaşandığı saptanmıştır.

Tablo 3. Tedavi öncesi, DM oluşumu ve tedavi sonrası KG ve ÇG hayvanların hematolojik muayene bulguları.

Ölçüm zamanı/ Parametreler		WBC (10 ³ /mm ³)	RBC (10 ⁶ /mm ³)	HB (g/dl)	HCT (%)	PLT (10 ³ /mm ³)	MCV (fl)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=50)	-	8.48 ± 1.26 ^g	7.86 ± 0.48 ^a	13.66 ± 0.58 ^a	43.28 ± 0.36 ^a	278.24 ± 20.18 ^g	50.53± 0.26 ^d
DS (n=50)	-	17.20 ± 5.30 ^a	4.36 ± 1.23 ^d	7.32 ± 2.56 ^e	29.68 ± 4.32 ^f	594.28 ± 76.44 ^a	68.11± 4.23 ^a
TS 1. Gün	KG (n=22)	16.66 ± 4.20 ^{ab}	4.44 ± 1.21 ^d	7.43± 2.18 ^e	30.05 ± 3.24 ^f	580.26 ± 68.74 ^a	67.64± 4.44 ^a
	ÇG (n=22)	16.53 ± 4.00 ^{ab}	5.43 ± 0.64 ^c	8.26 ± 1.44 ^{de}	30.38 ± 3.27 ^f	540.27 ± 44.88 ^b	55.88± 4.04 ^c
TS 7.Gün	KG (n=15)	16.20 ± 3.28 ^b	4.68 ± 1.30 ^d	7.69 ± 1.28 ^e	31.96 ± 2.43 ^e	539.24 ± 50.35 ^b	68.23± 3.31 ^a
	ÇG (n=15)	14.43 ± 2.20 ^d	6.44 ± 0.58 ^b	9.46 ± 0.50 ^{cd}	35.28 ± 1.48 ^d	405.27 ± 28.12 ^d	54.74± 3.40 ^c
TS 14. Gün	KG (n=9)	15.62 ± 2.00 ^{cd}	5.43 ± 1.34 ^c	8.02 ± 1.43 ^{de}	32.18 ± 2.04 ^e	468.25 ± 44.16 ^c	59.28± 3.10 ^b
	ÇG (n=10)	12.32± 1.28 ^c	6.87± 0.42 ^{ab}	10.58 ± 0.37 ^c	37.30 ± 1.56 ^c	367.44 ± 21.64 ^e	54.30± 2.44 ^c
TS 21. Gün	KG (n=5)	12.25 ± 1.40 ^e	5.98 ± 0.54 ^{bc}	8.96 ± 0.68	34.76 ± 1.24 ^d	413.25 ± 23.30 ^d	58.17± 1.13 ^b
	ÇG (n=5)	9.28 ± 0.45 ^f	7.44 ± 0.16 ^a	11.28 ± 0.24 ^b	42.04 ± 0.30 ^b	301.32 ± 18.24 ^f	56.44±1.10 ^{bc}

a-g: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir (p<0.05). ÇÖ: Çalışma öncesi, DM: Diyabet sonrası, TS: Tedavi sonrası

Tablo 3'ün devamı

Ölçüm zamanı/ Parametreler		MCH (pg)	MCHC (g/dl)	LENF (%)	NOTR (%)	EOS (%)	MON (%)	BAS (%)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=50)	-	17.41± 0.56 ^a	31.54± 0.82 ^a	57.20 ± 1.30 ^a	33.40 ± 0.30 ^f	2.14 ± 0.50	3.50 ± 0.10 ^d	NS
DS (n=50)	-	16.76± 5.23 ^a	24.64± 3.26 ^d	37.44 ±7.30 ^{gh}	55.10 ± 3.20 ^a	2.12 ± 0.20	7.20 ± 3.30 ^a	NS
TS 1. Gün	KG (n=22)	16.78± 4.32 ^a	24.76± 3.23 ^d	36.68 ± 6.40 ^h	54.00 ± 3.20 ^a	2.30 ± 0.24	7.20 ± 3.20 ^a	NS
	ÇG (n=22)	15.24± 4.13 ^b	27.21± 3.28 ^{bc}	38.03 ± 5.43 ^g	53.40 ± 3.40 ^a	2.30 ± 0.10	7.00 ± 3.10 ^a	NS
TS 7.Gün	KG (n=15)	16.41± 2.36 ^{ab}	24.28± 2.18 ^d	40.18 ±3.20 ^f	51.10 ± 3.10 ^b	2.18 ± 0.10	6.54 ± 2.00 ^{ab}	NS
	ÇG (n=15)	14.63± 2.12 ^c	26.83± 2.12 ^c	40.04 ± 3.00 ^f	44.10 ± 1.40 ^d	2.30 ± 0.20	5.44± 1.52 ^c	NS
TS 14. Gün	KG (n=9)	14.72± 1.32 ^c	24.90± 1.30 ^d	43.28 ± 2.00 ^e	48.10 ± 2.00 ^c	2.20 ± 0.10	6.23± 1.38 ^{ab}	NS
	ÇG (n=10)	15.39± 1.20 ^b	28.39± 0.74 ^b	46.27 ± 2.30 ^d	38.20 ± 1.20 ^e	2.20 ± 0.00	4.56 ± 1.10 ^c	NS
TS 21. Gün	KG (n=5)	14.96± 0.58 ^c	25.81± 0.67 ^c	50.14 ± 1.32 ^c	43.10 ±0.50 ^d	2.10 ± 0.10	5.90 ± 0.40 ^b	NS
	ÇG (n=5)	15.11± 0.46 ^b	26.86± 0.44 ^c	52.28 ± 0.80 ^b	34.20 ± 0.20 ^f	2.00 ± 0.10	3.54 ± 0.42 ^d	NS

a-h: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistikî açıdan önemlidir (p<0.05). ÇÖ: Çalışma öncesi, DM: Diyabet sonrası, TS: Tedavi sonrası

3.3. Kan Biyokimyasal Muayene Bulguları

Bu çalışma kapsamında ölçümü yapılan kan biyokimyasal analiz sonucu ortalamaları Tablo 4'te gösterilmiştir. Tablo 4 incelendiğinde; ÇÖ ve TS ölçümlerle karşılaştırıldığında diyabet oluşturulan hayvanlarda ALT, AST, ALP, GLU, LDL, TCHOL ve TG düzeyleri ortalamalarının istatistiki açıdan oldukça önemli derecede ($p<0.05$), yükseldiği, buna karşılık INS, HDL, TP ve ALB düzeyi ortalamalarının ise önemli derecede ($p<0.05$) azaldığı tespit edilmiştir. Tedavi sonrası karşılaştırmalarda zaman dilimleri ve gruplar arasındaki farkın ALT, AST, ALP, GLU, LDL, TCHOL ve TG düzeyleri ortalamaları açısından her iki grupta da azalma göstermesine karşılık, ÇG ortalamalarının tüm zaman dilimlerinde KG ortalamalarına göre önemli derecede ($p<0.05$) düşük olduğu, buna karşılık INS, HDL, TP ve ALB düzeyi ortalamalarının ise önemli derecede ($p<0.05$) arttığı saptanmıştır. Grupların kendi içinde istatistiki açıdan önemli fark sergilediği ($p<0.05$), tekrarlayan zaman dilimleri açısından ilerleyen ölçüm zamanlarında anılan parametrelerle ilgili ÇÖ düzeylere yaklaşma açısından daha önemli ($p<0.05$) değişimler şekillendiği ve en önemli iyileşmelerin ölçümlerin 21. gününde elde edildiği saptanmıştır.

Tablo 4. Tedavi öncesi, DM oluşumu ve tedavi sonrası KG ve ÇG Hayvanların Kan Biyokimyasal Analiz Bulguları.

Ölçüm zamanı/Parametreler		AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	TP (g/dl)	ALB (g/dl)	GLU (g/dl)	INS (μ U/mL)
	Gruplar	X \pm SD	X \pm SD	X \pm SD	X \pm SD	X \pm SD	X \pm SD	X \pm SD
ÇÖ (n=50)	-	96.27 \pm 5.22	57.76 \pm 4.09 ^f	129.40 \pm 13.54 ^d	55.86 \pm 2.34 ^a	35.02 \pm 0.37 ^a	108.47 \pm 14.25 ^f	16.68 \pm 0.87 ^a
DS (n=50)	-	179.28 \pm 34.25 ^a	145.23 \pm 22.20 ^a	198.20 \pm 34.50 ^a	37.23 \pm 4.31 ^e	25.18 \pm 3.46 ^e	345.18 \pm 53.65 ^a	4.67 \pm 1.44 ^f
TS 1. Gün	KG (n=22)	176.34 \pm 29.46 ^a	144.43 \pm 20.18 ^a	199.35 \pm 28.26 ^a	37.22 \pm 4.18 ^e	25.22 \pm 3.12 ^e	348.24 \pm 54.18 ^a	4.32 \pm 1.56 ^f
	ÇG (n=22)	171.18 \pm 24.18 ^a	140.16 \pm 17.28 ^{ab}	197.18 \pm 24.34 ^a	37.72 \pm 4.03 ^e	25.13 \pm 2.33 ^e	334.15 \pm 43.16 ^b	4.93 \pm 1.18 ^f
TS 7.Gün	KG (n=15)	162.24 \pm 21.13 ^b	136.24 \pm 16.25 ^b	195.26 \pm 17.73 ^a	38.64 \pm 3.46 ^e	26.43 \pm 1.54 ^d	337.28 \pm 24.16 ^b	4.96 \pm 1.24 ^f
	ÇG (n=15)	132.16 \pm 18.76 ^d	101.48 \pm 8.20 ^d	178.28 \pm 14.23 ^b	42.16 \pm 3.27 ^c	28.48 \pm 1.23 ^c	267.44 \pm 21.32 ^d	7.89 \pm 1.05 ^e
TS 14. Gün	KG (n=9)	143.24 \pm 20.16 ^c	122.18 \pm 10.22 ^c	178.27 \pm 12.23 ^b	40.18 \pm 2.03 ^d	27.08 \pm 1.24 ^{cd}	316.25 \pm 18.34 ^c	7.38 \pm 1.34 ^e
	ÇG (n=10)	121.34 \pm 15.48 ^f	79.12 \pm 6.14 ^e	157.21 \pm 5.43 ^c	46.45 \pm 2.04 ^b	32.16 \pm 1.14 ^b	175.46 \pm 13.27 ^e	10.46 \pm 1.01 ^c
TS 21. Gün	KG (n=5)	123.64 \pm 12.27 ^e	114.23 \pm 3.44 ^{cd}	162.18 \pm 5.13 ^c	41.25 \pm 0.72 ^{cd}	28.16 \pm 0.57 ^c	276.23 \pm 15.06 ^d	9.62 \pm 0.65 ^d
	ÇG (n=5)	89.28 \pm 5.65 ^g	63.56 \pm 2.34 ^f	137.18 \pm 3.47 ^d	54.03 \pm 0.46 ^a	34.03 \pm 0.24 ^{ab}	113.03 \pm 7.45 ^e	15.35 \pm 0.37 ^b

a-g: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir (p<0.05). ÇÖ: Çalışma öncesi, DM: Diyabet sonrası, TS: Tedavi sonrası

Tablo 4'ün Devamı

Ölçüm zamanı/Parametreler		TCHOL (mg/dL)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	TRIG (mg/dl)	Mg (mmol/L)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=50)	-	86.48±3.07 ^f	42.46 ± 4.12 ^a	69.17± 23.14 ^c	96.32 ± 12.22 ^c	1.68 ± 0.12 ^a
DS (n=50)	-	142.41±32.16 ^a	31.34 ± 6.18 ^c	118.36± 21.13 ^a	145.18 ± 11.23 ^a	0.89±0.24 ^c
TS 1. Gün	KG (n=22)	143.23±33.23 ^a	31.42 ± 5.14 ^e	117.27± 20.26 ^a	144.13 ± 10.18 ^a	0.90±0.20 ^e
	ÇG (n=22)	142.56±31.18 ^a	30.18 ± 4.32 ^e	106.42± 17.28 ^{bc}	131.42 ± 7.32 ^c	0.91±0.19 ^e
TS 7.Gün	KG (n=15)	139.22±21.46 ^{ab}	29.27 ± 5.13 ^e	115.43± 15.46 ^{ab}	140.43 ± 6.18 ^{ab}	0.94±0.18 ^e
	ÇG (n=15)	121.24±18.23 ^d	34.40 ± 4.23 ^c	98.24± 9.16 ^c	114.14 ± 7.27 ^b	1.28±0.14 ^c
TS 14. Gün	KG (n=9)	132.13±12.42 ^b	30.13 ± 4.03 ^{de}	112.45± 7.22 ^b	137.22 ± 5.28 ^b	0.98±0.16 ^d
	ÇG (n=10)	97.15±9.04 ^e	38.28 ± 2.12 ^b	72.26± 5.18 ^d	102.28 ± 3.04 ^d	1.48±0.13 ^b
TS 21. Gün	KG (n=5)	121.23±5.13 ^c	32.17 ± 3.34 ^d	109.48± 4.32 ^{bc}	129.05 ± 4.43 ^c	1.01±0.09 ^d
	ÇG (n=5)	85.16±3.27 ^f	44.16 ± 1.26 ^a	64.46± 2.27 ^f	93.08 ± 2.44 ^e	1.69±0.05 ^a

^{a-g}: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark istatistiki açıdan önemlidir (p<0.05). ÇÖ: Çalışma

öncesi, DM: Diyabet sonrası, TS: Tedavi sonrası

3.4. Kan Gazları Analiz Bulguları

Ölçüm zamanlarında gruplara ait kan gazları analiz sonuçlarının istatistiki karşılaştırmaları Tablo 5'te aşağıda sunulmuştur. Bu tabloya göre; pH, kısmi CO₂ basıncı (pCO₂), baz açığı (BE), bikarbonat (HCO₃), Ca ve K düzeylerinin DM oluşturulduktan sonra azaldığı, tersine laktat (LAKT), sodyum (Na) ve klor (Cl) düzeylerinin ise arttığı, bu değişimler açısından gruplararası karşılaştırmalarda her iki grupta da normale doğru bir yönelişin olduğunun gözlenmesiyle birlikte, ÇÖ düzeylere yaklaşma açısından KG ile karşılaştırıldığında, ÇG hayvanlarda istatistiksel açıdan en yüksek düzeylerin (p<0.05) elde edildiği saptanmıştır. Grup içi karşılaştırmalarda ise ilerleyen zaman dilimlerinde tedavi sonrası parametrelerde belirgin bir düzelme olduğu tespit edilmiştir.

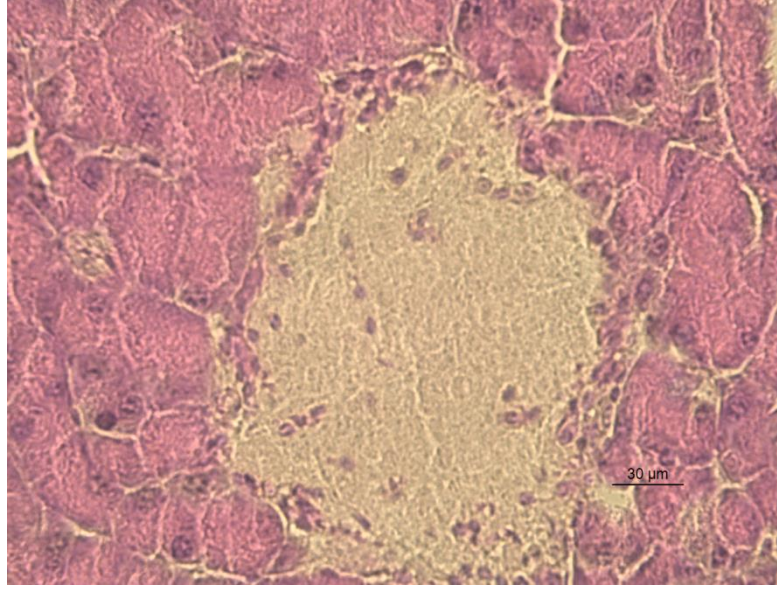
Tablo 5. Tedavi öncesi, DM oluşumu ve tedavi sonrası Kan Gazları Analiz Bulguları

Ölçüm zamanı/Parametreler		pH	pCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	BE (mEq/L)	TCO ₂ (mmol/L)	LACT (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/L)	Ca ⁺⁺ (mmol/L)
	Gruplar	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
ÇÖ (n=50)	-	7.36±0.02 ^a	41.91±1.52 ^a	22.92±0.28 ^a	-2.5±0.02 ^a	14.85±0.36 ^a	4.52±0.37 ^{cd}	8.40±1.14 ^a	158.16±3.22 ^e	114.12±1.30 ^b	10.37±1.22 ^a
DS (n=50)	-	7.23±0.03 ^f	32.67±2.32 ^e	13.22±0.26 ^g	-12.7±0.05 ^f	11.12±0.31 ^f	7.12±1.18 ^a	4.68±1.48 ^d	286.48±44.14 ^a	216.20±6.40 ^a	5.45±1.24 ^c
1. Gün	KG (n=22)	7.24±0.03 ^f	32.18±1.52 ^e	13.38±0.50 ^g	-12.5±0.04 ^f	10.98±0.43 ^f	7.13±1.14 ^a	4.46±1.52 ^d	292.74±43.18 ^a	217.43±6.31 ^a	5.35±1.03 ^c
	ÇG (n=22)	7.27±0.02 ^e	32.67±1.32 ^e	14.44±0.42 ^f	-11.0±0.03 ^e	11.27±0.30 ^e	6.82±1.22 ^b	4.38±1.10 ^d	284.29±24.10 ^b	207.28±4.16 ^b	6.47±0.58 ^d
7.Gün	KG (n=15)	7.26±0.02 ^e	34.18±1.52 ^d	14.13±0.32 ^b	-10.8±0.03 ^e	11.67±0.34 ^a	6.23±0.40 ^b	4.98±1.04 ^d	274.32±15.42 ^{ab}	208.16±2.18 ^c	5.68±0.44 ^b
	ÇG (n=15)	7.32±0.02 ^c	36.67±1.32 ^c	18.37±0.24 ^c	-6.78±0.03 ^c	12.84±0.32 ^c	5.93±0.30 ^c	5.96±0.46 ^c	231.32±12.03 ^c	189.21±1.64 ^d	8.43±0.31 ^b
14. Gün	KG (n=9)	7.29±0.02 ^d	35.23±1.52 ^{cd}	16.43±0.27 ^e	-9.0±0.02 ^d	12.22±0.30 ^d	6.07±0.24 ^b	5.03±0.43 ^{cd}	256.12±8.04 ^{ab}	198.16±1.02 ^e	6.01±0.32 ^c
	ÇG (n=10)	7.35±0.02 ^b	39.02±0.42 ^b	20.81±0.16 ^b	-4.0±0.02 ^b	13.88±0.23 ^b	4.88±0.22 ^c	7.06±0.37 ^b	198.17±1.12 ^d	137.44±0.52 ^g	9.48±0.19 ^a
21. Gün	KG (n=5)	7.30±0.02 ^d	36.18±0.52 ^c	17.23±0.20 ^d	-8.2±0.01 ^d	12.56±0.20 ^c	5.86±0.31 ^{bc}	5.24±0.33 ^c	236.12±2.46 ^c	169.01±0.37 ^f	6.78±0.22 ^b
	ÇG (n=5)	7.36±0.01 ^a	40.69±0.31 ^a	22.23±0.12 ^a	-2.6±0.01 ^a	14.44±0.12 ^a	4.13±0.12 ^d	8.04±0.20 ^a	162.13±0.54 ^d	121.15±0.18 ^h	10.03±0.14 ^a

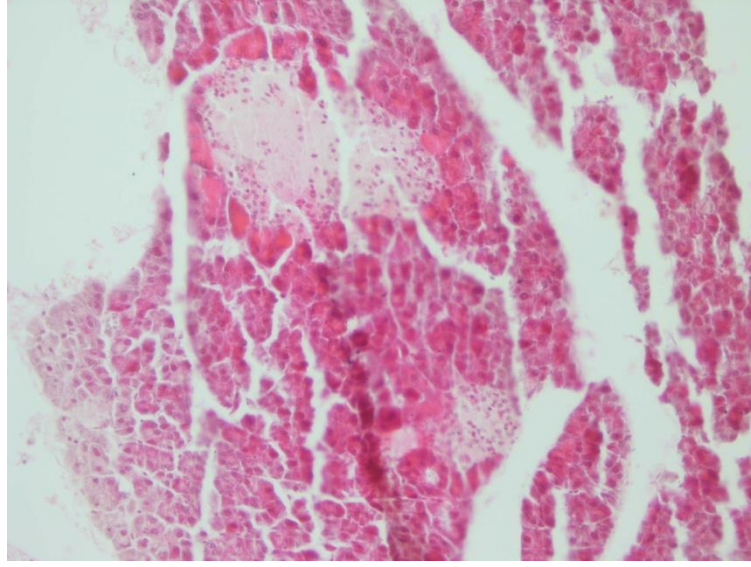
^{a-h}: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan kontrol grupları ortalamaları arasındaki fark zaman bakımından önemlidir (p<0.05). ÇÖ: Çalışma öncesi, DM: Diyabet sonrası, TS: Tedavi sonrası

3.5. Histopatolojik Muayene Sonuçları

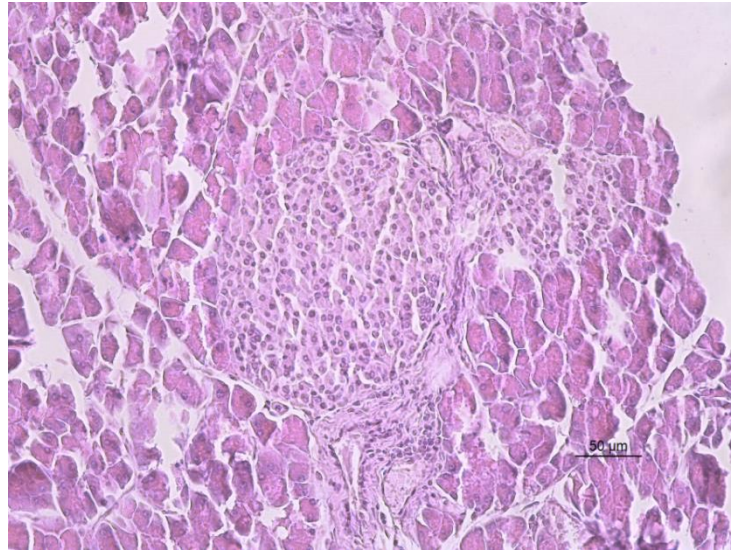
Yaptığımız çalışmada STZ ile DM oluşturulduktan sonra alınan doku örneklerinden yapılan histopatolojik kesitlerde, DM'un pankreasta neden olduğu değişikliklerin olduğu, pankreas adacıklarının tamamen yok olduğu görülmüştür (Şekil 1). Hastalık oluşumu takip eden tedavi periyodunda musluk suyu verilerek tedavi edilen kontrol grubunun çalışmanın son günü olan 21. günündeki pankreas doku örneklerinin histopatolojisi (Şekil 2) ve kaplıca suyu verilerek tedavi edilen çalışma grubu hayvanların çalışmanın son günü olan 21. gündeki pankreas doku örneklerinin histopatolojisi (Şekil 3) karşılaştırıldığında, kaplıca suyu içirilen grupta pankreasta oluşan hasarın önemli ölçüde düzeldiği, buna karşılık musluk suyu verilen farelerde pankreas hasarının devam ettiği görülmüştür. Çalışma süresince farklı zaman dilimlerinde elde edilen histopatolojik preparatlar arşivlenmiştir.



Şekil 1. 10x40 Hx E. STZ verilen ve pankreas adacıklarının tamamen yok olması.



Şekil 2. 10x40 HxE. 21. günün sonunda içme suyu içen farelerde pankreasın iyileşmemiş görünümü



Şekil 3. 10x40 HxE. 21. günün sonunda kaplıca suyu içen farelerde pankreasın sağlam görünümü

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Balneoterapi (BT), kaplıca tedavisi veya SPA terapisi, hastalıkların, genellikle SPA veya kaplıca merkezlerinde, mineraller bakımından zengin sıcak veya gerektiğinde soğuk suların içme, soluma, hareketli su ile masajı şeklinde kullanılması ve çamur banyoları da dahil olmak üzere, banyo yaparak gevşeme veya stimülasyon tedavisi olarak tanımlanmaktadır (Gutenbrunner ve ark., 2010; Hanh ve ark., 2012). Başta Avrupa ve Asya olmak üzere tıp insanları uzun zamandır araştırmaların kanıtı dayalı fayda sağladığı, diyabet gibi bazı kronik hastalıkların semptomlarını iyileştirmek için BT'nin önemli katkıları olduğunu bildirmişlerdir (Naumann ve ark., 2017; Ohtsuka ve ark., 1996; Trova ve ark., 1999). Nitekim, BT'nin, karbonhidrat ve lipid metabolizmasının normalleştirilmesinde yarar sağladığı, diyabetik otonomi ve periferik nöropati üzerine etkili olduğu kanıtlanmıştır (Ide ve ark., 1984). Diyabet, bozulmuş glukoz toleransı ve metabolik sendrom olgularını dünya çapında önemli ölçüde artması bu çalışmaların önemini ortaya koyması bakımından önemlidir, çünkü küresel diyabet prevalansının 2017 yılı ile birlikte % 8,5 olduğu, Avrupa'da 59,8 milyon (% 9,1), dünya genelinde ise 422 milyon diyabetli olduğu ve bu sayının her yıl artmaya devam ettiği bildirilmektedir (WHO, 2017).

Yaptığımız geniş literatür taramalarına rağmen, doğrudan kaplıca tedavilerinin DM üzerine etkilerini bizim incelediğimiz parametrelerin tümüyle ele alıp inceleyen bir araştırmaya, malaesef rastlayamadık. Bu bölümde, mevcut çalışmamızda STZ verilerek deneysel olarak oluşturulan DM'da, hastalığın oluşturulma ve hastalık sonrası tedavi süreçlerinde klinik, hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik veriler ışığında kaplıca tedavilerinin DM üzerine etkinliği mevcut çalışmalar eşliğinde tartışılacaktır.

STZ'nin tek doz i.p. uygulanmasını takip eden 72 saatten kısa bir sürede deneysel DM olduğu, pankreasın Langerhans adacıklarında yaygın nekroz odaklarının şekillendiği ve bir hiperglisemi tablosunun buna eşlik ettiği bildirilmiştir (Yakchalian ve ark., 2018). Yaptığımız çalışmada STZ verilen farelerde elde

ettiğimiz hiperglisemi tablosu ve buna eşlik eden pankreasın histopatolojisinden elde ettiğimiz bulgular, bu araştırmacıların bildirdikleriyle uyum arz etmekte ve STZ uygulanmasını takiben DM tablosunun oluştuğunu kanıtlanmaktadır.

Pratikte hastalığın kronik seyretmesi ve DM'un klinik semptomlarını geç şekillenmesi, hastalığın çoğunlukla göz ardı edilmesine yol açmaktadır. Bu nedenle klinik belirtilerin farkedildiği durumda hastalığın yıllar öncesinden başladığı anlaşılmalıdır. Oysa hastalığın erken belirtilerin tanınması, hastalığın ivedi bir şekilde kontrol altına alınmasına ve vazküler komplikasyonların önlenmesine yardımcı olabilmektedir (Kobayashi ve ark., 2000).

Hastalığın klinik belirtileri arasında; hiperglisemi tablosuna eşlik eden susuzluk hissi, görsel bulanıklık, kilo kaybı, enerji eksikliği, diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar ve hiperglisemik ketotik olmayan sendrom, poliüri, polidipsi ve polifaji gibi klasik diyabet semptomları T1DM ve ayrıca yüksek hiperglisemi düzeylerine sahip T2DM hastalarında belirgindir (McPhee ve Hammur, 2012; Guclu ve ark., 2016; Kuzu ve ark., 2017). Hastalığın tedavi edilmediği durumlarda gelişen kronik hiperglisemi, çeşitli proteinlerin glikasyonuna yol açarak böbreklerde, gözlerde, arterlerde ve sinirlerde çeşitli komplikasyonlara neden olabilmekte ve bu organlara ait fonksiyonel bozukluk semptomları genel tabloya eşlik edebilmektedir (Yoem ve ark., 2016).

Mevcut çalışmamızda tespit ettiğimiz hiperglisemiye eşlik eden poliüri, polifaji ve polidipsi gibi DM'a ait klinik bulgular belirgin olmamasına rağmen, C.A ortalamaları açısından tedaviye başlamadan önce iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamışken ($p>0.05$), STZ uygulandıktan sonraki C.A ortalamalarının anlamlı derecede ($p<0.05$) düştüğü gözlenmiştir. Tedavi aşamasına geçilmesiyle birlikte, canlı ağırlık kazanımı açısından KG hayvanların ortalamalarının, ÇG hayvanların ortalamalarına göre istatistiksel açıdan daha anlamlı ($p<0.05$) artışlar gösterdiği, KG grubu hayvanların canlı ağırlık ortalamalarının 21. günde STZ uygulanmadan önceki canlı ortalamalarının üzerine çıkmakla birlikte, ÇÖ ortalamalara ulaşamadığı saptanmıştır. Elde ettiğimiz bu

bulgular, obez bireylerde yaptıkları çalışmada kaplıca tedavilerinin kilo kaybına neden olduğu bildiren araştışıcıların (Hanh ve ark., 2012; Klein ve ark., 2004; Biro ve ark., 2003; Olah ve ark., 2011; Kamata ve ark.,2005) bulgularıyla paralellik arz etmektedir. Fioravanti ve ark. (2014) kaplıca tedavi sonrası canlı ağırlık kaybındaki bu oranı %7 olarak bildirmişlerdir. Bu oran, yaptığımız çalışmada, kaplıca suyu ile tedavi olan ÇG hayvanlar için % 9.2 olarak bulunmuştur.

Tedavi sonrası ÇG grubundaki hayvanların CA ortalamalarının KG hayvanlara göre yüksek olmakla birlikte, başlangıçtaki kilolarından düşük olmaları, kaplıca tedavilerinin zayıflatıcı özelliğini ortaya koyması bakımından önemlidir. Mevcut çalışmamızda KG hayvanların başlangıç kilolarına dönmemeleri ise pankreas yıkımının ve organlardaki harabiyetin düzelmemesi sonucunda iyileşmenin tam gerçekleşmemesine bağlanmıştır. Elde ettiğimiz histopatoloji bulguları da bunu destekler niteliktedir.

Yaptığımız çalışmada banyo sonrası ölçümü yapılan T açısından grup içi ve gruplar arasında çalışma periyodu süresince önemli değişiklikler şekillenmemesine karşılık ($p>0.05$), P ve R ortalamalarının KG grubu ile karşılaştırıldığında ÇG hayvanlarda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Elde ettiğimiz bu bulgular, balneoterapinin kalp debisini artırdığı, perifer damarlarda vazodilatasyona yol açtığını, kalp ve buna bağlı olarak solunum frekansında artışa neden olduğunu bildiren araştışmacıların (Greco-Otto ve ark., 2017) ve sıcak banyoların sempatik sinir sistemini stimüle ederek, kan basıncı, kalp ve solunum frekansında artışlara yol açtığını bildiren araştışmacıların (Aghishi, 1985; Aghishi, 1995) bildirdikleriyle uyum içerisinde bulunmuşken, kaplıca kürlerinin bu parametrelerin frekanslarında düşüşe neden olduğunu bildiren araştışıcıların (Sukenik ve ark., 1999) bildirdikleriyle farklılık arz etmektedir. Ohtsuka ve ark. (1995), eritrosit aldose reductase enzim düzeylerinin diyabetik bireylerde 25, 39, ve 42° C'deki banyoların karşılaştırması sonucunda, enzim düzeyinin sıcaklık arttıkça (özellikle 42° C) yükseldiğini, bu nedenle yüksek sıcaklıkta kaplıca tedavilerinin diyabetik bireylerde komplikasyonlara yol açabileceğine dikkat çekmişlerdir. Bu açıdan bakıldığında, yaptığımız çalışmada her gün düzenli olarak banyo yaptırılan hayvanlarda, banyo

suyu sıcaklığının $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ arasında olmasına özen gösterilmesi, olası komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Mevcut çalışmamızda DM oluşturmak amacıyla tek doz ip. yolla STZ kullanılmış, STZ uygulandıktan sonra hayvanlardan alınan kan örneklerinde 72 saat sonrasında hiperglisemi tablosunun görülmesiyle DM tanısı konulmuş ve tedavi prosedürüne geçilmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuçların STZ'nin indüklediği fareler üzerinde yapılan önceki çalışmalara uygun olduğu görülmüştür (Yoem ve ark., 2016). Çalışmada DM oluşturmak amacıyla kullanılan STZ, kemoterapötik bir alkilleyici ajan ve sitotoksik bir glikoz analog olup, laboratuvar hayvanlarında insüline bağımlı DM'u deneysel olarak indüklemek için kullanılan en belirgin diyabetojenik ajandır (Yakchalihan ve ark., 2018). Nitekim, STZ ile indüklenen DM, geniş, şiddetli nekroz ve pankreasın Langerhans adacıklarının dejenerasyonuna ve insülinopeni-hiperglikozemi sendromuna yol açmasının yanı sıra pek çok kan parametresinde de değişikliğe yol açtığı bildirilmiştir (Agarwal 1980; İrer ve Alper, 2004; Yakchalihan ve ark., 2018).

Nitekim yaptığımız bu çalışmada STZ ile deneysel DM oluşturduğumuz farelerin tedavi öncesi hematolojik muayene sonuçlarında; WBC, MCV, LENF, NOTR, PLT oranlarının istatistiksel açıdan tedavi sonrası ve STZ uygulanmadan önce yapılan ölçümlere göre oldukça yüksek, RBC, HB, HTC düzeylerinin ise düşük oldukları gözlenmiştir. Elde ettiğimiz bu veriler, tek bir intraperitoneal STZ enjeksiyonu ile sıçanlarda oluşturulan deneysel bir diabetes modelinde hematolojik değişikliklerini araştıran çalışmayla (Yakchalihan ve ark., 2018), deney periyodunun sonunda diyabet oluşturulan sıçanlarda WBC, LENF ve NOTR düzeylerinin artış gösterdiği, MCH, MCV, MCHC, HB ve RBC indekslerinin anlamlı olarak azaldığı bulgularıyla uyumlu, buna karşılık HCT, MPV ve PLT'de diyabet oluşturulmayan sıçanlarla karşılaştırıldığında anlamlı bir değişiklik olmadığı yönleriyle farklılık arz etmektedir. Nitekim, bizim çalışmamızda DM oluşturulan farelerde HCT ve PLT düzeyleri DM'lu farelerde oldukça yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda tespit ettiğimiz ve düşük saptadığımız pek çok parametreyi doğrudan etkileyen HB düzeylerindeki düşüklüğün muhtemel sebebinin kan osmoregülasyon bozukluğu ve

HB sentezinin çeşitli nedenler aksadığı sonucu bildiren çalışmayla paralellik arz etmektedir (Nogi vd., 2012).

Yaptığımız çalışmada DM oluşturulan hayvanlarda RBC, HGB, MCV, MCH ve MCHC dahil kırmızı kan hücresi endekslerinin yanı sıra normal kontrol ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azaldığı görülmüş, elde ettiğimiz bu bulguların, diyabetik sıçanlarında azalan MCH, MCHC ve HGB değerlerinin, anemiye gösterdiği ve aneminin DM'un patofizyolojik bir komplikasyonu olduğunu bildiren önceki hematolojik çalışmalar ile tam bir uyum göstermektedir (Mansi ve Lahham, 2008). Nitekim, diyabette HB'deki azalmaya, RBC ve HCT seviyelerinde bir düşüşün eşlik edebileceği bildirilmiş (Lishner ve ark. 1987; Muhammad ve ark., 2012) ve çok düşük RBC, HB ve HCT değerlerinin anemiye işaret ettiği bildirilmiştir (Muhammad ve ark., 2012).

Keskin ve ark. (2016), STZ ile oluşturulan DM sonrasında sıçanlarda bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara benzer şekilde RBC, HB ve HCT düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını bildirmişken, bizim bulduğumuzdan farklı olarak MCV, MCH, MCHC düzeylerinde anlamlı bir değişiklik görülmediğini ve PLT düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir.

DM'de PLT düzeylerinde artış PLT düzeylerinin nitrik oksit (NO) düzeyindeki azalmaya ilişkili olabileceği, endotel disfonksiyonun, NO'nun biyoyararlanımındaki azalma ile vasküler duvarda bol miktarda reaktif oksijen türünün (ROS) oluşumu arasındaki dengesizlikten kaynaklanabileceği, NO'in trombosit agregasyonu ve lökosit aktivasyonunun inhibitörleri olduğu göz önüne alındığında, diyabette NO'nin azalmış biyoyararlanımı trombosit aktivasyonu ile sonuçlanabileceği bildirilmiştir (Yoem ve ark., 2016). Bu aktive olmuş trombositler, aterosklerotik lezyon oluşumunun ilerlemesinde kritik bir rol oynamakta, STZ uygulanmasından 3 gün sonra bile kan viskozitesinde artışın artarak devam ettiği, yüksek kan viskozitesinin, eritrositlerin bir araya toplanması ve deforme olabilmeleriyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Yakhlichian ve ark., 2018).

Mevcut çalışmada NO düzeyleri ölçümü yapılmamakla birlikte aynı mekanizmanın söz konusu olabileceği düşünülmektedir. DM oluşturulan farelerde elde ettiğimiz yüksek PLT düzeyleri, T2DM'lu diyabetiklerde PLT düzeyinin anlamlı olarak arttığını ve Tip 2 DM'lu bireylerde koagülasyon anormallikleri ve tromboembolik olaylar açısından yüksek risk taşıdığını bildiren Demirtaş ve ark. (2015)'nin bildirdikleriyle uyumludur. Ancak bu bildirimlere karşılık, trombosit sayısı ve diyabet ilişkisi için çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir. DM'da PLT düzeyinin arttığı görüşünü bildiren diğer bazı araştırmacılar (Yaklichian ve ark., 2018), bu durumu, DM'da çeşitli sinyalleme yollarının düzensizliği, gelişen insülin direnci, hiperglisemi ve dislipidemi gibi metabolik bozuklukların artması nedeniyle trombositlerin adezyonu, aktivasyonu ve birikimine bağlamışlardır. Nitekim, sistematik inflamasyon, oksidatif stres, bozulmuş kalsiyum metabolizması, NO'in azalmış biyoyararlanımı, artan fosforilasyon ve hücrel proteinlerin glikosilasyonu, diyabette artmış trombosit aktivasyonundan ve artmış protrombotik ve proinflamatuvar ajanların salınmasından sorumludur. Bizim yaptığımız çalışmada saptadığımız yüksek PLT ve WBC düzeyi yüksekliği bu çalışmalarını destekler niteliktedir.

Yaptığımız çalışmada WBC ortalamasının DM uygulanması sonrası yükseldiği gözlenmiştir. Kimi araştırmacılar DM'ta sıklıkla karşılaşılan bu lökositoz olgusu için farklı nedenler ileriye sürmektedirler. Yapılan bir çalışmada (Yaklichian ve ark., 2018) DM oluşturulan sıçanların kan analizlerinde lökositoz oluştuğunu bildirmişken, Shurtz-Swirski ve ark. (2004), WBC sayısının artmasının olası mekanizmasının, DM'ta meydana gelen oksidatif stres olduğunu bildirmişlerdir. Peelman ve ark. (2004), benzer şekilde DM'ta ortaya çıkan lökositoz olgusunu oksidatif strese bağlamışlardır. Ancak kimi araştırmacılar ise oluşan bu durumun, sadece oksidatif stresin sonucuna bağlanamayacağını, ayrıca aynı süreçte ortaya çıkan glikasyon son ürünleri tarafından indüklenen uyarımın sonucu olduğunu bildirmişlerdir. Nitekim, protein amino grupları ile glikoz etkileşimi, "gelişmiş glikasyon son ürünleri" olarak adlandırılan türevler ürettiği, bu glikasyon son ürünlerinin de TNF-a ve IL-6 ve ILG-8'in de dahil olduğu bazı anjiyojenik ve enflamatuvar sitokinlerin salınımında artışa yol açtığı ve lökosit aktivasyonu

nedeni olabileceği bildirilmiştir (Badr ve ark., 2013). Tüm bunların yanında, leptinin de hemopoiesis stimüle edici sürecin bir parçası olduğu ileri süren araştırmacılar (Peelman ve ark., 2004) da mevcuttur. Pertynska-Marczewska ve ark. (2004), gelişmiş glikasyon son ürünlerinin ve pro-enflamatuar sitokinlerin polimorfonükleer ve mononükleer aktivasyon ve periferik kandaki yükselmesinin nedeni olabileceğini göstermişlerdir (Yakhlichian ve ark. 2018). Çalışmamızda DM oluşturulan hayvanlarda elde ettiğimiz yüksek NOTR düzeylerinin lökositöze katkı sağladığını, bu yönüyle, STZ ile sıçanlarda oluşturulan DM'ta hematolojik analiz üzerine daha önce yapılan bu ve diyabetik farelerde orta derecede nötrofilik lökositöz saptandığını bildiren araştırmacıların (Badr ve ark., 2013) bildirdikleriyle uyum arz etmektedir.

DM süresinde sıklıkla karşılaşılan inflamasyon, hem beta hücrenin salgılama fonksiyonu hem de insülin direnci ile yakından ilişkili olduğu, dolaşımdaki inflamatuvar moleküller, beta hücre fonksiyonlarını doğrudan salgılama disfonksiyonu veya kontrolsüz apoptozis ile azaltabileceği bildirilmekle birlikte, gluktoksisite ve lipotoksisite oluşmakta ve gelişmiş inflamatuvar süreç ve kısır bir döngüye neden olduğuna dikkat çekilmiş, yüksek WBC klasik bir inflamatuvar belirteçtir ve inflamasyonun bozulmuş glukoz metabolizması, insülin direnci ve DM ile ilişkisini ortaya koyduğu ileri sürülmüştür (Demirtaş ve ark., 2015). Öyle ki, inflamasyon kendi başına bile insülin sinyalini bozabilir ve β -hücre ölümünü teşvik edebilir. Nitekim, epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, WBC sayımının, spesifik olmayan bir inflamasyon belirteci ve diyabet riski arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Jiang ve ark., 201).

İnsüline duyarlı temel dokularda (yağ dokusu, kas ve karaciğer) insülin etkisindeki kusurlar kronik, düşük dereceli bir inflamatuvar duruma neden olur. Hem damar içi iltihaplanma hem de ekstravasküler uyarıcılar, lökositlerin farklılaşmasını ve olgunlaşmasını teşvik eden proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olabilir (de Luka ve Olefsk, 2008). Chae ve ark. (2014), ayrıca aşırı kilolu ve obezlerde uzun süreli hafif kilo kaybının, WBC sayım düzeylerini ve serum interlökin (IL) -1 β , IL-6, tümör nekroz faktörü- α ve oksidatif stres gibi inflamatuvar sitokin seviyelerini azaltabileceğini buldu. Kimi araştırmacılar (Jiang ve ark. 2014),

WBC sayısı ve yüksek serum trigliserit konsantrasyonları veya metabolik sendromun düşük HDL kolesterol bileşenleri arasında gözlenen pozitif bir ilişki olduğunu, total kolesterol ve LDL ile WBC düzeyleri arasında tam bir korelasyon saptanmadığı, LDL kolesterolün kolesterol yönetim stratejilerinin birincil hedefi olmasına rağmen, WBC ve HDL kolesterol ile trigliseritler arasındaki tersine korelasyonun daha değerlendirici belirteç olduğu bildirilmiştir (Chae ve ark., 2013; Jiang ve ark., 2014). Yaptığımız çalışmada WBC düzeyleri ile HDL ve TRIG düzeyleri arasında tersine bir ilişkin saptanması bu çalışmaları destekler niteliktedir. Nitekim ÇG hayvanlarda tedavi sonrası artan HDL düzeyelerine karşılık, WBC ve TRIG düzeylerinin azalması bunun açık bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Ancak bizim çalışmamızda LDL kolesterol ile WBC sayılarının paralel paralel bir dalgalanma gösterdiğini belirtmekte fayda vardır.

WBC içerisinde yer alan nötrofillerin de, aterosklerotik plakların oluşumu ve yırtılması ile yakından ilişkili bir iltihap belirteci olduğu ileri sürülmüştür (Kızılgül ve ark., 2018). NORT sayısındaki artış, kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek olması ile ilişkili olup, kardiyovasküler hastalık ile nötrofil sayıları arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir (Wheeler ve ark., 2004). NOTR/LENF oranı (N/LR), kardiyovasküler hastalığın yeni bir belirleyicisi olarak kabul edilmiş, N/LR'ın, T2DM hastalarında daha yüksek olduğu ve bağımsız olarak koroner arter hastalığının varlığına karşılık geldiği bildirilmiştir (Verdoia ve ark., 2015; Kızılgül ve ark., 2018). Yılmaz ve ark. (2015), N/LR'nin morbid obeziteye sahip T2DM'li kişilerde daha yüksek olduğunu ve T2DM'un gelişimini öngörmede bağımsız bir değişken olabileceğini bildirmişlerdir.

Makrofajlar ve monositler, iltihaplanma önleyici sitokinlerin salgılanmasında önemli bir role sahiptir 33. Monosit aktivasyonunun aterosklerozun başlangıcında kilit bir rolü vardır ve monosit sayısının koroner olayların gelecekteki riskini öngördüğü saptanmıştır (Zhang ve ark., 2016). HDL kolesterolün makrofajlardan akışı uyarmak, endotel yapışma proteinlerinin ekspresyonunu inhibe etmek ve oksitlenmiş moleküllerin ters taşınmasını teşvik etmek de dahil olmak üzere çeşitli yollardan anti-enflamatuar, antioksidan ve antitrombotik etkiler gerçekleştirdiği

bildirilmiştir (Gratchev ve ark., 2012). HDL-kolesterol, monosit aktivasyonunu inhibe ederek ve monositlerin makrofaj farklılaşmasına müdahale ederek iltihap oluşumunu azalttığı ve kardiyovasküler hastalıkların yeni prognostik göstergesi olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir (Kızılgül ve ark., 2018). Yaptığımız çalışmada yukarıda anılan araştırmacıların bildirdiklerine benzer şekilde MON düzeylerinin STZ uygulanmasını takiben artması, ÇG hayvanlarda tedavi sürecinde azalması, hem tedavinin etkinliğini göstermesi hem de olası komplikasyon riskinin tedavi sürecinin başarısıyla paralel olarak azalma gösterdiğini kanıtlamaktadır.

Yaptığımız çalışmada tedavi sonrası süreç incelendiğinde; DM'lu hayvanlarda STZ uygulanmasını takiben saptanan HB ve HCT düzeylerinde anlamlı düşüş ve trombosit sayısındaki (PLT) artış, kaplıca tedavi uygulanması sonrası bu parametrelerin, DM oluşturulmadan önceki ve KG hayvanlarla karşılaştırıldığında, ÇG hayvanlarda normal düzeylere çekilmesi, iyileşmenin bir kuvvetli bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Kan hücresi parametrelerine ilişkin elde ettiğimiz bu sonuçlar, balneoterapinin MCH ve WBC sayımını etkilediğini gösteren araştırmacının (Wang ve ark., 2006) çalışmasının sonuçlarıyla tutarlı olmasının yanı sıra, ılık su banyosundan sonra, serum TC seviyeleri, RBC sayısı ve HGB ve HCT seviyeleri gibi bazı parametreler önemli ölçüde arttığını bildiren araştırmacıların (Shimodozono ve ark., 2012) bildirdikleriyle uyum arz etmektedir. Yaptığımız çalışmada STZ uygulanmasını takip eden süreçte RBC, HB, HCT düzeylerine eşlik eden MCH seviyelerinde ve MCHC'deki azalmanın kaplıca tedavisi sonrası ise tersine bu parametrelerin yükselmesi, balneoterapinin sinir sisteminin uyarılmasına neden olduğu vazodilatasyon yoluyla çeşitli organlarda ve damarlarda kanın yeniden dağılımını düzenlediği, kan dolaşımında sağlanan iyileşme ile birlikte, oksijen arzı ve RBC'lerin oksijen taşıma kabiliyeti arttığı, bu nedenle hem RBC'de ve hem de kandaki ortalama HGB miktarının yükseldiğini, bu nedenle iskemi ve hipoksinin azaltılmasında önemli fayda sağladığı bildiren araştırmacıların (Xu ve ark., 2017) bulgularıyla uyum arz etmektedir.

DM, vücutta klinik komplikasyonlara neden olabilen karmaşık bir metabolik hastalıktır. Bu hastalıkta; kan glukoz seviyesinin patolojik yükselmesi, anormal lipid,

karbonhidrat, protein ve elektrolitlerin metabolik değişimleri ile tanımlanmakta, diyabetik hiperglisemi ve lipid metabolik değişikliklerinin sonucu olarak ortaya çıkmakta ve hepatic enzimler seviyesindeki değişikliğe yol açabilmektedir (Yakhchalian, 2018). Nitekim, STZ'nin neden olduğu diyabet ve hipoinsülineminin karaciğerde çeşitli patolojik lezyonlara neden olmasının yanında, aynı zamanda karaciğerin çeşitli metabolik ve enzimatik fonksiyonlarını da değiştirmektedir (Zafar ve ark., 2009). AST ve ALT karaciğer enzimleridir ve DM sırasında yükselmeleri, DM'un karaciğeri etkilediğini göstermektedir (West 2000). Gaithi ve ark. (2004), STZ ile deneysel diyabet oluşturdıkları hayvanların serumlarında ALT ve AST seviyelerinde artış saptamışlardır. Kusunoki ve ark. (2004), karaciğer bozukluğunun belirteci olan ALT ve AST değerlerinin diyabetli ratlarda normal ratlara oranla yükselmiş olduğunu bildirmişlerdir. Çambay (2011), AST ve ALT aktivitelerinin yükselmesini, gelecekteki olası yağlanmasına ve harabiyetine ışık tutan parametreler olarak değerlendirmiştir.

Bunların yanında pek çok çalışma (Zafar ve ark., 2009; Ahmed ve ark., 2012), tek diabetojenik STZ dozunun glukoz, ALT ve AST seviyelerinde bir artış yol açabileceğini göstermiştir. Mevcut çalışmamızda da tek doz STZ uygulanmasını takip eden 72 saat sonrası ALT ve AST düzeylerinin önemli derecede yükseldiği saptanmıştır. Bu yönüyle elde ettiğimiz bu bulgular yukarıda anılan araştırmacıların bulgularıyla tam bir uyum içerisinde. Nitekim, ALT ve AST karaciğer hücrelerinin yüksek oranda bulunan enzimlerdir ve serum aktivitelerindeki artış, meydana gelen hücresel hasarı ve karaciğer dokusundaki bozulmaları işaret etmektedir (Çambay, 2011). Zafar ve ark. (2010), diyabetik sıçanlarda plazma glukoz seviyesi artışı tespit ettikleri hayvanlarda benzer şekilde transaminaz enzimleri (AST ve ALT) düzeyinin de yükseldiğini göstermişlerdir. Benzer şekilde Kim ve ark. (2014), çalışma tek bir STZ enjeksiyonunun (200mg / kg, i.p.) DM olgusunda farelerde plazma glukozu, ALT, AST, LDH ve ALP anlamlı olarak arttığını tespit etmişlerdir. Bununla birlikte, serum ALT, karaciğer hasarı yaygın olarak bulunan vakalarda önemli bir serum belirteci olup, ALT'nin, AST ve GGT 'den farklı olarak karaciğer yağlanması ile doğrudan ilişkili olduğu, bu nedenle ALT birçok epidemiyolojik çalışmada bir marker olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Saligma ve

ark., 2012; Abro ve ark., 2018). Yaptığımız çalışmada STZ uygulanmasını müteakip ALT düzeylerindeki artış ve keza ÇG hayvanlarda tedavi süreciyle birlikte azalma ve buna eşlik eden histopatolojik bulgular, anılan araştırcının bildirdikleriyle uyum içersindedir. Hepatik lezyonların yanı sıra, gelişen hemoliz olguları da AST yükselmesine neden olabilir, çünkü AST kırmızı kan hücrelerinde de bulunabilir; bu nedenle hemolitik süreç kan örneklerinde artmasının bir nedeni olabilir, ancak ALT artışı daha fazla karaciğere özgüdür ve diyabetik grup sıçanlarında hepatoselüler geniş hasar göstermektedir (Abro ve ark., 2018). Nitekim ALT, mitokondri ve sitozolde de bulunmasına rağmen, mitokondriyal formun aktivitesi düşüktür ve çok kararsızdır. Hücre hasarı, sitozolik izoenzimlerin sinüzoidlere ve oradan da periferik kana dökülmesine neden olan geçirgenliği artırır. Rogers ve ark. (1986), mitokondriyal aktivitenin diyabetik karaciğer gramı başına % 53 azaldığı ve STZ diyabetik sıçanlarda sitoplazmik AST aktivitesinin 3-4 kat arttığı tespit etmişlerdir. Voss ve ark. (1988), hiperglisemik hayvanlarda STZ'nin AST, ALT ve ALP seviyelerinde zamana bağlı bir artışa neden olduğunu ileri sürmüştür (Zafar ve ark., 2009). Karaciğer haricinde, böbreklerdeki patolojik durumlarda da ALP seviyelerinin yükseldiği, diyabetik sıçanlarda böbreklerin etkilenebileceği ve ALP seviyelerinde artışlar şekillenebileceği bildirilmiştir (Zafar ve ark., 2009).

Salih ve ark. (2014), farelerde STZ'nin neden olduğu DM'un ardından karaciğer fonksiyonunun biyokimyasal değişikliklerini değerlendirdiği çalışmalarında, yukarıdaki enzimlere ilave olarak, bilirubin ve kolesterol seviyelerinde de önemli artış gösterdiğini bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada total kolesterol düzeylerinde STZ sonrası artış saptanmasına rağmen, bilirubin düzeylerinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır.

STZ ile oluşturulan deneysel DM hayvan modelinde hiperglisemiye, yüksek AST ve ALT düzeylerine karşılık, albümin/globulin oranında ise belirgin bir düşüş şekillendiği, nitekim DM'un neden olduğu bu hepatik hasarlar, serum protein konsantrasyonunda, birçok değişikliğe yol açtığı bildirilmiştir (Yakhlichian, 2018). Yaptığımız çalışmada kan biyokimyası açısından tedavi sonrası ile karşılaştırıldığında tedavi öncesi hayvanların tümünde GLU, AST, ALT düzeylerinin yüksek olduğu,

tedavi sonrası karşılaştırmalarda ise KG hayvanlarda bu parametrelerin ÇG hayvanlara göre daha yüksek ($p<0.05$) olduğu, ALB ve TP düzeylerinin ise daha düşük ($p<0.05$) olduğu görülmüştür. Serum albümin ve TP seviyelerindeki bir azalma, oksidatif fosforilasyon işleminin inhibe edilmesine katkıda bulunabilmekte, bu da protein emiliminde bir düşüşe, protein sentezinde bir azalmaya ve katabolik süreçte bir artışa neden olabilmektedir (Özcan ve ark., 2004; Hatcher ve ark., 2008; Houstis ve ark., 2006). Serum albümin ve TP düzeylerinde anlamlı bir azalmaya, karaciğer hasarı belirteçlerinde (ALP, AST ve ALT) bir artışın eşlik etmesi, STZ'nin neden olduğu diyabetik sıçanlarda hepatosit hasarını gösterdiği bildirilmiştir (Ghabari ve ark., 2016).

DM, düzensiz metabolizma ve düşük INS düzeyi veya yüksek INS direncinden kaynaklanan yüksek hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır (Yoem ve ark., 2016). STZ'nin neden olduğu DM'da da, INS eksikliği nedeniyle kan glukozu artmakta, ancak insülin düzeyleri azalmaktadır (Saeed ve ark., 2008). Yaptığımız çalışmada benzer şekilde, DM oluşturulan farelerde GLU düzeylerinin yüksek olmasına karşın, INS seviyelerinin ise oldukça düşük olduğu saptanmıştır.

İnsülin, glukoz homeostazını korumak ve karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasını düzenlemek için gereklidir (Saltiel ve Kahn, 2001). İnsülin direnci (veya azalmış insülin duyarlılığı), karaciğerin, iskelet kası ve yağ dokusunun normal salgılanan insülin miktarlarına karşı en düşük biyolojik tepkileri ile karakterize edilir (Louard ve ark., 1992; de Britto ve ark., 2009; Garibotto ve ark., 2015). Glikoz, lipit veya protein metabolizması gibi çeşitli biyolojik işlemlerin yanı sıra glikojen sentezi veya glukoz oksidasyonu gibi tekli hormonal fonksiyonlar bu durumdan etkilenebilmektedir (Ballmer ve ark., 1995; Adabimohazab ve ark., 2016). Nitekim, INS, glikojen sentezini uyararak ve glikojenoliz ve glukoneogenezi inhibe ederek hepatic glukoz çıkışını baskılamaktadır (Tessari ve ark., 2011; Tata, 2015). Karaciğer glukoneogenezi, stabil kan glukozunu korumak için kritik bir olgudur. Karaciğerde lipogenezin teşvik edilmesine ek olarak, insülin ayrıca lipit sentezi enzimlerini (yağ asidi sentezi, asetil-CoA karboksilazı) uyarmakta ve yağ dokusunda lipolizi inhibe etmektedir (Adabimohazab ve ark., 2016). Adipoz doku,

insülin direncinin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Adipositlerden türetilmiş dolaşımdaki serbest yağ asitlerinin (FFA) sayısız insülin direnci durumunda gösterilmiştir. Oluşan FFA'lar ise, glukoz alımını inhibe ederek, glikojen sentezini, glikolizi ve hepatik glukoz üretimini artırarak insülin direncine katkı sağlamaktadırlar (Yakhchalian ve ark., 2018). Bu nedenle kimi araştırmacılar (Demirtaş ve ark., 2015) diyabeti, morbidite ve mortaliteye neden olan çeşitli komplikasyonlara bağlı olarak gelişen, kronik hiperglisemi ve kan lipid ve protein bozuklukları ile klinik olarak eksprese edilen bir metabolizma hastalığı olarak tanımlamışlardır. Bu nedenle kandaki kolesterol ve trigliserit seviyelerindeki değişiklikler, lipid metabolizmasının bozulduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (Lulu ve ark., 2013).

Yaptığımız çalışmada TCHOL, TG ve LDL düzeylerinin DM oluşturulan farelerde yüksek, HDL'nin ise düşük olduğu gözlenmiştir. Elde ettiğimiz bu bulgular, diyabetik sıçanlarda, TCHOL ve TG seviyelerinde önemli bir artış bildirmişlerken, HDL'de belirgin bir düşüş olduğunu bildiren Lulu ve ark., (2013) ile tamamen uyum arz etmektedir. Kaine ve ark. (2003), benzer şekilde plazma glikozu, toplam kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinin STZ'nin indüklediği diyabetik sıçanlarda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ancak bu parametrelerle ilgili farklı görüş bildiren araştırmacılar da mevcuttur. STZ'nin neden olduğu diyabetiklerde glukoz düzeyinin önemli ölçüde yükseldiğini, buna yüksek TC, trigliserit, HDL ve LDL kolesterol seviyelerinin eşlik ettiğini bildiren Kobayashi ve ark. (2000)'nin, bildirdikleriyle HDL açısından fark arz etmektedir. Bir başka çalışmada (Kamata ve ark., 1996) ise, HDL düzeylerinde fark oluşmadığını, ancak plazma LDL kolesterol seviyesinin daha yüksek olduğunu bildirmektedir.

Oksitlenmiş LDL ve MDA ile modifiye edilmiş LDL'nin plazma seviyelerinde yükselmelerin, hem çeşitli endotel fonksiyonlarının değişmesinde hem de aterosklerozun başlamasında önemli adımlar olduğu düşünülmektedir (Agishi ve ark., 1995; Tamai ve ark., 1997; Holvoet ve ark., 1998). Okside olmuş gliklenmiş-LDL'nin yüksek glukoz ile glikozlanmış ve bakır iyonları ile oksitlenmiş olması

gerekmektedir. Bizim suyumuzda bakır bulunmaması bu yönden avantaj sağlamaktadır. Bizim bulduğumuz şekilde, pankreas ve karaciğer ile ilgili parametrelerdeki iyileşmeye HDL düzeylerindeki artışın eşlik ettiği genel bir kural olarak benimsenmiş olsa da, yapılan bir çalışmada (Chin ve ark., 1992) HDL'nin de oksitlendiğinde, koroner arter spazmı ve bozulmuş endotel bağımlı vazoaktivite ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir. Ayrıca, insüline bağımlı diyabetiklerde HDL'deki düşük antioksidan içeriği bildiren çalışmalar da mevcuttur (Maxwell ve ark., 1997; Ohmura ve ark., 1999; Kobayashi ve ark., 2000).

Yaptığımız mevcut çalışmada STZ ile deneysel DM oluşturulan farelerde, tedavi öncesi yüksek oldukları saptanan GLU, TCHOL, LDL konsantrasyonları ile ALT, AST, ALP enzim düzeylerinin ÇG hayvanlarda tedavi sonrası yapılan ölçümlerde tedricen azalarak normal seviyelere çekildiği, bu düşüşün musluk suyu ile tedavi edilen hayvanlardan anlamlı olarak pozitif yönde farklı olduğu saptanmıştır. Ayrıca deneysel DM aşamasında düşük oldukları saptanan HDL, TP, ALB ve insülin konsantrasyonlarının ise yükselerek normal sınırlar içerisinde yer aldığı çalışmanın son ölçümlerinde belirginlik kazanmıştır. Bu bozulmuş biyokimyasal değerlerin kaplıca tedavisi ile birlikte düzelmesi olgusu pek çok araştırmacı tarafından da bildirilmiştir (Ghaithi ve ark., 2004; Ghanbari ve ark., 2016; Naumann ve ark., 2016). Günde 30 dakika boyunca kaplıca sularında banyo yaptırılan tip 2diyabetli olan sekiz hasta ile yapılan küçük bir çalışmada, haftada altı kez üç hafta boyunca haftada altı kez ortalama 1.7 kg kilo kaybıyla sonuçlandığı ve açlık kan glukozunun 182 mg / dl'den 159 mg/dl'ye düştüğü bildirilmiştir (Hooper, 1999). Fransa'da benzer şekilde 3 haftalık randomize kontrollü çalışma yapılan karmaşık bir kaplıca terapisinin (günlük banyo, su manuel masajları, çamur terapisi, su havuzu egzersizi, maden suyu içilmesi, beslenme) ve fiziksel aktivite danışmanlığı) BKİ'yi anlamlı derecede azalttığı ve GLU düzeylerinde anlamlı düşüle neden olduğu bildirilmiştir (Hanh ve ark., 2012). Polonya'dan yapılan randomize, kontrollü bir başka çalışmada 50 fazla kilolu ve obez hastalar (BMI = 43.8) bir yüzme havuzunda ve günlük olarak 15 günlük mineral (% 4 NaCl) termal banyodan (31.0°C) oluşan bir spa terapisinde, başlangıç ağırlığının% 7'si oranında azalma olduğu ve toplam kolesterol, LDL-kolesterol, trigliseritler gibi parametrelerde öneml

düşüşler olduğu ve Spa terapisinin BMI'yi ($P < 0.001$), düşürmesinin yanında açlık insülini ($P = 0.035$) ve fibrinojeni ($P = 0.950$) de anlamlı şekilde düşürdüğü bildirilmiştir (Fioravanti ve ark., 2014).

Obez ve diyabetli hastalarda 3 haftalık bir spa terapisi programının sonunda başlangıçta yüksek olan vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, trigliseritler, toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, glukoz ve leptin seviyelerinde önemli bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (Fioravanti ve ark., 2015). Bu nedenle, kontrollü bir diyetle birlikte çamur banyosu tedavisini de kapsayan kaplıca tedavilerinin obezite ve tip 2 diyabet için vücut ağırlığını azaltan ve ateroskleroz ve metabolik sendrom için birçok risk faktörünü azaltan umut verici bir tedavi yöntemi olabileceği sonucuna varılmıştır. Obezite, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili en ciddi ve yaygın hastalıklardan biridir. Arteriyel hipertansiyon, dislipidemi, diyabet ve sonraki kardiyovasküler hastalıklar gibi sayısız komorbidite ile ilişkilidir. Nitekim, 1 kg kilo alımı diyabet riskini % 4,5–9,0 oranında artırdığı iddia edilmiştir (Mokdad ve ark., 2003).

Yapılan bir çalışmada (Olah ve ark., 2010), Hajduszoboszlo spa'sından gelen termal suyla yapılan balneoterapinin, musluk suyuyla tedavi edilen kontrol grubundakilere kıyasla daha belirgin fizyolojik etkilere sahip olduğu, hem ölçülen değerler hem de gözlenen eğilimlere bakılarak, mineral-termal suyun biyolojik ve fizyolojik etkilerinin musluk suyununkinden daha yüksek olduğu, LDL ve TG oranının düşürdüğü, HDL oranının ise musluk suyu ile karşılaştırıldığında balneoterapi grubunda yükseldiği görülmüştür.

Balneoterapinin DM'taki yararlı etkilerini raştıran başka bir çalışmada (Fioravanti ve ark., 2015) tip 2 DM olan ve olmayan obez hastalarda 3 haftalık bir spa programının (diyet ve çamur banyosu tedavisi) klinik ve biyokimyasal etkileri karşılaştırılmış, obez ve obez olup aynı zamanda diyabetli olan orada spa tedavi öncesi ve sonrası GLU, LDL, TG düzeylerinin önemli ölçüde düştüğü ve düşük olan HDL'nin ise az da olsa yükseldiği görülmüştür. Aynı çalışmada, trigliseritlerin

ve toplam kolesterolün azalmasının büyüklüğü, diyabetli hastalarda diyabetsiz hastalardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Bir başka çalışmada (Strauss-Blasche ve ark., 2003) ise, kaplıca tedavisinin TG, TCHOL ve LDL düzeylerinde azalmaya yol açarken, HDL düzeylerinde değişikliğe yol açmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada lipidlerin azalmasının yaşlı hastalar, kadınlar ve normal kilolu bireyler için daha düşük olduğu, TCHOL azalmasının, kilo kaybından bağımsız ($p = 0.04$), sonbaharda en büyük (-% 6.1) ve ilkbaharda en düşük (-% 2.4) mevsimsel değişim gösterdiği tespit edilmiştir. Obez bireyler için TCHOL ve TCHOL/HDL, kış aylarında en fazla düşüş göstermiştir (TCHOL için % -10, TCHOL/HDL oranı için % -9). Bu çalışmanın sonucunda; spa tedavisinin lipid düşürücü etkisinin doğrulandığı, ancak mevsimsel faktörler göz önünde bulundurularak yönetilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Bir başka deneysel çalışmada (Olah ve ark., 2011) ALT, GLU ve TG seviyelerinin parametreleri balneoterapi sonrasında düştüğünü, ancak TCHOL ve BUN seviyelerinde belirgin bir değişiklik olmadığını ayrıca, 3 aylık balneoterapi sonrasında bile serum kolesterol ve TG düzeylerinin hastalarda azalmaya devam ettiği bildirilmiştir. Başka bir deyişle, balneoterapi, hiperlipideminin önlenmesi için uygun olan plazmadan lipidlerin çıkarılmasına yardımcı olmakta ve kardiyovasküler sistemin kararlı durumunu korumada olumlu bir etki yaratmaktadır (Xu ve ark., 2017). T2DM'lu ve metabolik bozukluk saptanan 160 hastada yapılan bir başka çalışmada (Botvineva ve ark., 2010), mineralli su ile kombinasyon halinde yapılan lifli diyet tedavisinin, kan glukoz düzeyi ve lipid metabolizmasının normalleşmesini, vücut ağırlığının ve arteriyel basıncın azalmasını, dahası, terapinin genel verimliliğini arttırdığını ortaya koymuştur. Küvet suyun sıcaklığı 37.8 °C ile 41.0 °C arasında değiştirilen ve hastaların oral sıcaklığı her seansta ortalama 0.8 °C yükseltilerek 10 gün süreyle devam edilen çalışmada, DM'lu bir hastada ihtiyaç duyulan insülin dozunu %18 azaldığı, ortalama açlık plazma glikoz seviyeleri desilitre başına 182 ± 37 mg'dan (litre başına 10.1 ± 2.0 mmol) 159 ± 42 mg'ye (litre başına 8.8 ± 2.3 mmol) düştüğü ($P = 0.02$) ve ortalama glikolize edilmiş hemoglobin

seviyelerinin yüzde 11.3 ± 3.1 ile $\% 10.3 \pm 2.6$ ($P = 0,004$) arasında azaldığı bildirilmiştir (Hooper, 1999).

Yaptığımız çalışmada tedavi amacıyla kullandığımız Süreyya I kuyusu suyu, eşsiz mineral konsantrasyonu ve içerdiği gazlarla DM üzerindeki olumlu etkleri ortaya konulmuştur. Zor olanı ise balneolojik kaynak sularındaki her mineralin ne tür tedavi etkinliği oluşturduğunun saptanmasıdır. Mineral maddelerin deriden emilmesiyle birlikte, sinir uçları ve periferik vazodilatasyon uyarılmakta, bu da deri kan akışında bir artışa ve gelişmiş mikro sirkülasyona neden olmaktadır. Sonuç olarak, vücudun metabolizması hızlanmakta, organizasyon ve hücre sel solunum teşvik edilmekte, birikmiş atıklar uzaklaştırılmaktadır. Periferik vazodilatasyon ise artan sempatik ve azalmış parasempatik aktivitenin bir sonucu olarak gelişmektedir (Franke ve ark., 2000).

İnsülin eksikliği veya direnci sonucunda DM'lu hastalarda oluşan akut hiperglisemi tablosu, kan laktik asit seviyesinin artışına neden olmasının yanında, kronik süreçte mikrovasküler komplikasyonun bir sonucu olarak nefropati tablosuna da neden olabilmekte ve DM'da metabolik asidoz sıklıkla karşılaşılan komplikasyonlardan birisi haline gelebilmektedir (Gleeson ve ark., 2016; Adroque, 1982). Bu nedenle ki, metabolik asidoz gelişmiş kronik böbrek hastalarında, tedavinin bir parçası olarak, HCO_3 uygulaması genellikle metabolik asidozu önlemek veya düzeltmek için reçete edilmektedir (Elahi ve ark., 1994). Sodyum bikarbonat uygulaması ile metabolik asidoz düzeltilmesinin, genel kan basıncı kontrolünü etkilemeden insülin direncini azalttığını öne süren önceki çalışmalar (Huges ve ark., 1983; Adeva-Andany ve ark., 2017) mevcuttur. Mevcut çalışmamızda tedavi amacıyla kullandığımız Süreyya I kaplıca suyu HCO_3 bakımından oldukça zengindir. Bu sudan içirilen ÇG farelerde LAKT ve pCO_2 'nin azalması ve HCO_3 düzeyleri ile azalmış insülin düzeylerinin yükselmesi yukarıdaki çalışmaları destekler niteliktedir. Ancak diyabetik hastalarda, metabolik asidozun aşırı düzeltilmesinin zararlı olabileceği, çünkü 28 mEq/L 'den daha yüksek serum bikarbonat değerlerinin, azalan insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir

(İkizler ve ark., 2016). Serum bikarbonatın 24 mEq/L'nin altında ve 28 mEq/L'nin üzerindeki değerlerde insülin duyarlılığının azalttığı bildirilmiştir (Bellasi ve ark., 2016). Bizim yaptığımız çalışmada HCO₃ düzeylerinin tedavi sonrası bu sınır aralığında ve normal düzeylerde olması, komplikasyonların önlenmesini göstermesi açısından sonderece önemli bir bulgudur.

Yanardag ve ark. (2005), STZ'de diyabette, sodyuma ilave olarak, potasyum seviyelerinde de artış olduğunu, vücut ağırlığı ve serum magnezyum düzeyleri seviyeleri azaldığını bildirmişlerdir (Yakhchalian ve ark., 2018). Yaptığımız çalışmada DM oluşturulan hayvanlarda H, Na, K, ve LACT düzeylerinin arttığı, buna karşılık pH, HCO₃, PCO₂, Mg ve Ca düzeylerinin azaldığı, bunun da tedavi öncesi ve sonrası hayvanlardan önemli derecede farklı olduğunun gözlenmesi yukarıdaki çalışmadan elde edilen bulguları desteklemektedir. Metabolik asidoz, kaynağı karbonik asitler olan aşırı hidrojen iyonu ile karakterize klinik bir durum olup, diyabetik asidozda, fazla hidrojen iyonunun kaynağı, insülin yokluğunda aracı metabolizma işlemi sırasında oluşan ketoasitlerdir (Fialova ve Kittnar 2015).

Günlük alınan su miktarı ile HbA_{1c} arasındaki ilişkiyi inceleyen bir araştırmada (Carroll ve ark., 2016), günlük su alımında yapılan 240 mL'lik bir artışın, HbA_{1c} oranında %5.5 bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Özellikle bikarbonat (Mandel ve ark., 2012) ve magnezyum (Simental-Mendia ve ark., 2016) gibi mineral besinlerin glukoz metabolizmasını doğrudan etkilediği, diyet asidi yükünü, insülin direncinin gelişmesini (Williams ve ark., 2016), artmış insülin direncine yol açan asidozu azalttığı bildirilmiştir (Souto ve ark., 2012;Naumann v., 2017).

Arteriyel kan pH'ının düşürülmesi, bir yandan metabolik bozukluğun ciddiyetine ve diğerinde telafi edici mekanizmaların etkinliğine bağlı olacaktır. Arteriyel kan asit-baz parametrelerindeki, pH, HCO₃ ve PCO₂'deki azalma metabolik asidozun modelini tanımlamaktadır. PCO₂'deki azalma, düşmüş pH'a cevaben büyük olasılıkla ortaya çıkan telafi edici hiperventilasyonun (Kussmaul

solunum) bir yansımasıdır. Eğer tedavi edilmezse, diyabetik asidoz lml sonuçlar doğurabilmektedir (Fialova ve Kittnar 2015; Nuttall 1965).

Laktik asidoz, yüksek anyon aralığı ve serum laktat seviyeleri > 5 mmol/L (4 mEq/L) olan bir metabolik asidozdur. Anaerobik glukoz metabolizmasının artmasından ve buna bağlı laktat birikiminden kaynaklanır. Laktik asidoz, DM'ya özgü bir komplikasyon olmayıp, ancak diyabetli hastalarda sıklıa karşılaşılan ve ölüm oranı ~% 50 kadar yükselebilen bir olgudur (Nuttall 1965). Souto ve ark. (2011), bu durumda mikroalbüminüri görülebileceğini ve bunun DM nedeniyle böbreklerin etkilendiğini gösteren önemli bir paramtre olduğunu bildirmişlerdir. Gerçekten de, metabolik asidoz, örneğin hücre içi katyonların hücre içi kaymasını indükleyen ve kemik ve kaslar gibi farklı dokularda ve ayrıca beslenme ve metabolizmayı etkileyen bazı zararlı etkiler gösterebilir (Bellasi ve ark., 2016). Bizim alışmamızda da ALB düzeylerine anlamlı derecede düşük düzeylerinin eşlik etmesi bunu kanıtlamaktadır.

Kaplıca sularının içinde bulunan klorür iyonu (Cl^-), sodyum iyonu (Na^+), bikarbonat (HCO_3^-), kuprik iyon (Cu^{2+}), florür iyonu (F^-) ve sülfat iyonu (SO_4^{2-}) gibi mineral iyonları, vücuttaki vücutta önemli değişikliklere yol açarak ciltte sinir uçlarını uyarmakta, perifer damarları genişletmekte, kan akışını ve metabolizmasını hızlandırmakta ve laktik asit atılımını teşvik etmektedir (Gutenbrunnerve ark., 2010; XU ve ark., 2017). Bu etkilerin yanı sıra, balneoterapinin, lipid, glukoz, kortizol ve glikolize hemoglobin düzeylerini normalleştirdiği, immüno-modüle edici ve anti-enflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir (Yan ve ark., 2010; Ji ve Wu, 2007; Wang ve ark., 2015; Zhang ve ark., 2009).

Bu çalışmada kullanılan Süreyya I kaplıca kaynağı suyu bikarbonatlı, karbondioksitli, florürlü ve silisyumlu termominerali bir sudur. Bu raporda belirtilmemesine rağmen, kalsiyum içeriği >150 mg/L'nin üzerinde olduğu için, aynı zamanda kalsiyumlu su sınıfında kabul edilmektedir (Quattrini ve ark., 2017). Aynı zamanda içeriğinde yüksek oranda magnezyum (Mg) da bulunmaktadır.

Nitekim bikarbonat ve magnezyum gibi minerallerin glukoz metabolizmasını etkilediği, insülin direncinin gelişmesi ile ilişkili artan diyet asidi yükünü azalttığı bildirilmiştir (Naumann ve ark., 2017). Yaptığımız çalışmada Mg düzeylerinin diyabet oluşturulmasını mütekip ölçümlerde istatistik açıdan önemli derecede ($p<0.05$) düşüş gösterdiği, tedavi sonrası ise Süreyya I kaplıca kaynağı suyu ile tedavi edilen ÇG farelerde kan Mg düzeylerinin KG hayvanlara oranla önemli derecede ($p<0.05$) artış gösterdiği ve Mg düzeylerinin son haftada en yüksek seviyesine ulaşarak, başlangıç düzeylerine ulaştığı saptanmıştır. Kan Mg düzeylerinin yükselmesi bu açıdan Süreyya I kaplıca suyundaki iyonize Mg'un bağırsaklardan emilimi ve kana mobilizasyonunun iyi olduğunu göstermesi açısından önemli bir bulgudur.

Magnezyum iyonlarının kalsiyum ve potasyum iyonlarının taşınması gibi hücre fonksiyonları için gerekli olmasının yanında, sinir impulslarının iletimi, enerji metabolizması ve hücre çoğalmasını modüle etmek gibi önemli görevler üstlendiği (Sun ve ark., 2009), ayrıca insülin reseptörlerinin kendiliğinden fosforilasyonu için gerekli olduğu, magnezyum iyonlarının eksikliğinde fosforilasyonun bozulduğu ve insülin direncinin şekillendiği, bu nedenle Mg eksikliğinin insülin direncine yol açan ana mekanizma olarak kabul edildiği bildirilmiştir (Bellasi ve ark., 2016). Nitekim, Mg sinyal kaskadında insülin reseptörünün bir ortak faktörü olarak doğrudan rol oynamakta, insülin reseptörünün hücre içi alanına bağlanması, insülin sinyalinin reseptöre iletilmesi veya bu sinyalin arttırılmasında, dolayısıyla insüline duyarlılığın artmasında oldukça önemli rol oynamaktadır (Bertinato ve ark., 2019).

Bu mekanizmada sirtuin 1(SIRT1) ve peroksizom proliferatörle aktive edilmiş reseptör-gama koaktivatörü (PGC) 1-a), metabolik sendromu ve anormal glukoz metabolizmasını önleyen proteinlerin de rolü olduğu düşünülmektedir (Rodgers ve ark., 2005; Güçlü ve ark., 2016). SIRT1, karaciğerde, pankreasta, kaslarda ve yağ dokusunda glukoz metabolizmasında birçok adımı olumlu yönde etkilemektedir. Her iki proteinin ekspresyonu, maden suyu alan sıçanların karaciğer

dokularında musluk suyu alan sıçanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Naumann ve ark., 2017). Ek olarak, insülin sinyalinin ileten substratın aktif formu olan fosforlanmış insülin reseptörü substratı (IRS) miktarı, musluk suyu alan sıçanlara kıyasla, mineral su alan sıçanların karaciğer dokularında yükseldiği tespit edilmiştir (Pereira ve ark., 2016). Nitekim magnezyum iyonları, insülin alıcısının otofosforilasyonu için gerekli olup, iki magnezyum iyonu tirozin kinaz alanını bağlamakatadır. Bu nedenle, magnezyum iyonlarının eksikliği nedeniyle fosforilasyonun bozulması, insülin direncine yol açan ana mekanizma olarak kabul edilmektedir (Pereira ve ark., 2014). Dolayısıyla diyabet hastalarında Mg'dan zengin maden suyu alımının pozitif etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (Gommers ve ark., 2016). Hayvan deneyleri metabolik sendrom, pre-diyabet veya T2DM hastalarında maden suyu alımının pozitif etkiye sahip olabileceğini göstermektedir (Garcia-Estevez ve ark., 2003). Magnezyum takviyesi yapılan hem diyabetik hem de diyabetik olmayan deneklerde HOMA-IR indeksi ve açlık glikozu önemli ölçüde geliştirdiği, magnezyumun glukoz metabolik bozukluklarında faydalı bir destek olabileceği gösterilmiştir (Simentl-Mendia ve ark., 2016).

Azalan plazma Mg seviyeleri, hem tip 1 hem de tip 2 DM'de, özellikle kötü kontrol edilen DM'da (Victorinova ve ark., 2009; Zhang ve ark., 2009) belgelenmiştir. Hipomagnezemi, glikozüriden kaynaklanan ozmotik renal kayıplara, intestinal emilimin azalmasına ve insülinin etkilerinden dolayı Mg'nin plazmadan kan hücrelerine yeniden dağılımına bağlanmıştır (Farid ve Abulfaraj, 2013).

Oral Mg desteğinin randomize kontrollü çalışmalarından (RCT) elde edilen kanıtlar, artan Mg alımlarının, Mg eksikliği olan kişilerde glisemik kontrolü ve insülin duyarlılığını artırabileceğini göstermektedir (Bertinato, 2019; Bellasi ve ark., 2016). Nitekim oral yolla magnezyum takviyesinin, kas hücrelerinin hücre zarındaki glukoz taşıyıcılarının sayısını arttırdığı, bu nedenle glukoz daha hızlı ve daha etkili bir şekilde hücre içine girmesine yol açtığı bildirilmiştir (Gröber ve ark., 2015). Glukoz intoleransı olan 228 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, diyabetik ve diyabetik olmayan katılımcılarda, MgCl₂ şeklinde magnezyum uygulaması β hücrelerinin işlevini arttırdığı görülmüştür (Ha ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015). Normal

düzeydeki INS, magnezyumun yeniden emilimini artırmak için böbrek hücrelerini etkilemekte ve magnezyum yeniden absorpsiyonu artırmaktadır. Bu nedenle, insülin direnci kısır bir döngü başlatan magnezyum atılımının artmasına neden olmaktadır (Sun ve ark., 2009; Gutenbrunner ve ark., 2010). Nitekim, artmış aldosteron düzeyi ile hem metabolik sendrom hem de T2DM arasındaki ilişki kanıtlanmıştır (Palsson ve Patel, 2014).

Tüm bunlara ilaveten inflamatuvar bir ortamın da aynı zamanda insülin direncinin gelişmesine de katkıda bulunabileceği ve obeziteye bağlı yüksek diyabet riskinin ana nedenlerinden biri olabileceği düşünüldüğünde, antiinflamatuvar bir iyon olarak magnezyum insülin direncini önlenmesi ve β -hücrelerinin işlevini koruması açısından son derece önemli rol üstlendiği açıkça ortadadır (Gröber ve ark., 2015; Yan ve ark., 2010; Ji ve Wu, 2007).

Magnezyumun tüm bu etkilerine rağmen, Naumann ve ark. (2017) sadece magnezyum açısından zengin maden suyunun kan glukoz konsantrasyonlarının uzun süreli düşmesinde yeterli olmadığını, HCO_3 gibi diğer bazı unsurların da bunda etkili olduğunu bildirmişlerdir. Yaptığımız çalışmada tedavi amacıyla kullandığımız Süreyya I kaplıca kaynağı suyunun HCO_3 bakımından son derece yüksek konsantrasyonu sahip olması, GLU seviyelerinin tedavi sonrası ÇG hayvanlarda uzun süreli düşük seyretmesi bu araştırmacıların bildirdikleriyle uyum arz etmektedir. Nitekim, serum bikarbonat IR ile ilişkilidir (insülin direnci) ve serum bikarbonat için 24-28 mmol/L arasında en büyük HOMA-IR azalması kaydedilmiştir (Bellasi ve ark., 2016). DM sırasında da sıklıkla gelişen asit yükünün, böbrek tübüllerinde kalsiyum ve magnezyumun yeniden emilimini azalttığı, vücuttaki asit koşullarının neden olduğu minerallerin idrarla atılmasının önlenmesi için yeterli miktarda HCO_3 içilmesi önerilmektedir (Rylander, 2008). Yiyeceklerle alınan glukozun kaslara geçişi önündeki en önemli engel olan insülin direncinin, artan asit yükü ve azalan HCO_3 ve Mg eksikliği ile doğrudan ilişkili olduğu bildirilmiştir (Naumann ve ark., 2017). Lecube ve ark. (2012), 200 obez bireyde yapılan bir vaka kontrol çalışması, 50 diyabetlinin, katılan diyabetik olmayan 150'den daha düşük serum magnezyum konsantrasyonuna sahip olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada, ayrıca, daha

düşük bir magnezyum konsantrasyonu, daha yüksek bir plazma glikoz seviyesi, daha yüksek insülin direnci ve daha yüksek bir HbA_{1c} konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Mevcut çalışmamızda kullandığımız Süreyya I kaplıca suyu nötr bir pH'ya sahip olup, asitliği 7.29 olup, yüksek oranda HCO₃ içermektedir. Nitekim, asit yükünün, böbrek tübüllerinde kalsiyum ve magnezyumun yeniden emilimini etkilediği, Mg, Ca ve HCO₃ kullanan çalışmalarda vücutta asit koşullarının neden olduğu minerallerin idrarla atılımının arttığı ve içme suyunun bu etkiyi önlemek için yeterli miktarda HCO₃ içermesi gerektiği ileri sürülmüştür (Rylander 2008). Asitliğin ayrıca, böbrek yeniden emilimi bozulmasına sodyum gibi minerallerin idrarla atılımını arttırdığı bildirilmiş, insülin böbrek kalsiyum emilimini inhibe ettiği bildirilmiştir (Marita ve Allen, 1987).

Çalışmamızda tedavi amacıyla kullandığımız Süreyya I kaplıca suyunda az miktarda da olsa hidrojen sülfür (H₂S) bulunmaktadır. H₂S'nin hiperglisemiye bağlı glikozun oto-oksidasyonu ve enzimatik olmayan protein glikasyonuna yol açması sonucu ortaya çıkan pek çok oksidatif ürünün zararlı etkilerinin giderilmesinde oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (Jokic ve ark., 2010). Ayrıca, kükürtlü maden suyu veya donörü olan NaHS tedavisinin, STZ ile DM oluşturulan sıçanlardaki testis dokusunda oluşan apoptotik faktörlerin aşırı ekspresyonunu önleyerek testiküler fonksiyon bozukluğunu iyileştirdiği bildirilmiştir (Sadika ve ark., 2011). Bunlara ilave olarak, kükürt banyoları ve çamur paketlerini içeren kaplıca kürlerinin, antioksidan enzimlerin miktarında artışa yol açtığı, malondialdehit, süperoksit dismutaz (SOD), lipid peroksidaz ve katalaz (CAT) gibi serbest radikal türlerinin üretimini (oksidatif stres) en aza indirdiği veya ortadan kaldırdığı bildirilmiş, ayrıca tedavinin sonunda azalmış hemoglobin düzeyinde anlamlı bir artış gözlenmiştir (Jokic ve ark., 2010).

Çalışmada kullandığımız Süreyya I kaplıca suyunda radon varlığı şu ana kadar araştırılmamasına rağmen, yöre sularının tümünde Avrupa birliği normlarında radon tespit edilmesi, bu kaynaktaki benzer oranda radon olabileceğini düşündürmektedir. Radon ve termal terapinin, vücutta üretilen lipid

peroksidasyonunu, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz aktivitelerini azalttığı, antioksidasyon fonksiyonlarını arttırdığını gösterilmiştir (Kiyonori ve ark., 2004). FMS'li hastalarda radonlu kaplıca tedavilerinin kortizolün düşürülmesinde oldukça faydalı olduğu bildirilmiştir (Semiz ve ark., 2016; Matzer ve ark., 2014). Radon (Rn), mukozadan veya solunum yolundan nüfuz eden bir "aktif Rn filmi" oluşturmak üzere cilt yoluyla emilebilmektedir. Radon içeren tıbbi banyoların süperoksit dismutaz aktivitesi üzerindeki olumlu etkisini vurgulamış ve radonlu mineral suyunun antioksidan sistem üzerinde etkili olabileceği, 21 günlük bir balneoterapi programının etkili bir şekilde kan hücrelerinde ve kan biyokimyasal endekslerinde olumlu yönde değişikliklere neden olduğu ve panhormon denilen yorgunluk hormonunda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Xu, 2017).

Süreyya I kaplıca suyu İlimiz ve Bölgemizin yegane karbondioksitli suyu olma özelliğine sahiptir. Mineralli sulardaki CO₂ volkanik kökenli olup, gaz halinde veya suda çözülmüş yüksek konsantrasyonlarda CO₂, yer kabuğundaki volkanik patlamalardan kaynaklanmaktadır. Buna göre, doğal CO₂ kaynaklarının varlığı jeolojik olarak eski volkanik bölgeler ile sınırlıdır. Kaplıca sularında CO₂'in çözünmesi, basınca, sıcaklığa ve minerallerin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak değişmektedir (Hartmann ve ark., 1997; Schmidt 2009; Pagourelas ve ark., 2011).

Karbondioksit sadece hücre içi metabolizmanın son ürünü değil, aynı zamanda çeşitli reaksiyonlarda aktif bir katılımcıdır (Gutenbrunn ve ark., 2010). Biyosentetik süreçleri, redoks süreçlerini etkilemekte ve hücre içi metabolizmasının enerjisel değiş tokuşuna katılmaktadır. Bazen dokularda ve hücre içi sıvılarda reaksiyonların bir substratı olarak, bazen de biyokimyasal işlemlerin bir katalizörü gibi davranmaktadır (Spallone ve ark. 1993; Fialova ve Kittnar 2015). Balneoterapide uygulandığında, küçük kılcal damarlardaki kanın viskozitesini ve eritrositlerin esnekliğini lokal olarak azaltmakta, bu da kan dolaşımını artıran vazodilatasyona yol açmaktadır (Sukenic ve ark., 1999). Sonuçta, kalp vuru hızı ve kalp debisinin % 30-50 oranında artmaktadır (Biro ve ark. 2003).

CO₂ balneoterapisinin, sıcaklık hissi ve cildin kızarması dahil daldırılmış vücut bölümlerine doğrudan doğrudan etkilerinin, 1834 ve 1856 yıllarında,

açıklanmasından sonra, CO2 banyosu ve bunların patofizyolojik substratlarının olası terapötik etkilerini açıklamak amacıyla gözlemsel olarak gittikçe artan sayıda çalışma yapılmıştır (Schmidt, 2009; Pagourelis ve ark., 2011). Makrovasküler anormalliklerin yanı sıra, CO2 balneoterapisi, Raynaud fenomeni, sistemik skleroz ve hatta diyabetik mikrovasküler hastalıklar dahil olmak üzere mikrovasküler hastalıklar için de önerilmektedir (Hartmann ve ark., 1997).

Botvineva (2010), hafif metabolik bozukluklar ve T2DM geliştiren hastaları kapsayan çalışmasında, aynı zamanda CO2 içeren maden suyu ile yapılan tedavinin, kan glukoz seviyesi ve lipid metabolizmasının normalleşmesi, vücut ağırlığı ve arteriyel basıncın azalmasını belirgin şekilde hızlandırdığı ve terapinin genel etkinliğini arttırdığını bildirmiştir.

Çalışmamızda kullandığımız Süreyya I kaplıca suyunda olduğu gibi, sodyum klorür içeren maden suyu tüketiminin, yaşlı bireylerde diyet tuzu kısıtlamasının neden olduğu hipotansiyon olgusunu önleyebileceği, sodyum bikarbonat bakımından zengin mineralli suyun, az tuzlu bir diyet ile birlikte kalsiyum homeostazında yararlı bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir (Schorr vd 1996). Çalışmamızda STZ uygulaması sonrası düşen Ca düzeylerinin, tedavinin başlamasıyla birlikte gittikçe yükselmesi ve başlangıç değerlerine yaklaşması bunu destekler niteliktedir.

STZ verilerek oluşturulan DM olgularında yapılan histopatolojik muayenelerde pankreas hücrelerinin yıkıldığı ve adacık hücrelerinin yok olduğu bildirilmiştir (Ding ve ark., 2013; Amin ve ark., 2011; Abunasef ve ark., 2014). Mevcut çalışmamızda da STZ uygulamasından sonra alınan pankreas doku örneklerinde benzer histopatolojik bulgular tespit edilmekle birlikte, kaplıca suyu ile tedavi grubunda sonradan alınan dokularda bu histopatolojik bozuklukların önemli ölçüde düzeldiği, buna karşılık KG hayvanlarda hala devam ettiği gözlenmiştir.

Sonuç olarak; DM gibi insidansı her geçen gün dünya çapında artan DM'ta, Afyokarahisar Bölgesi'nde bulunan Süreyya I kaplıca suyu ile tedavi edilen DM'lu deneklerde pankreasta oluşan hasarın neredeyse tamamen silindiği, pankreasın

rejenerasyonunun şekillendiği klinik, hematolojik, kan biyokimyasal analizleri, kan gazları ve mineral ölçümleri ile histopatolojik değerlendirmelerin bir bütün olarak bu iyileşme durumunu ortaya koyduğu belirlenmiştir. Ülkemiz ve bölgemiz kaplıca kaynakları açısından son derece zengin olmasına rağmen, günümüze kadar bu konuda bir çalışmanın yapılmamış olması, mevcut çalışmamızın önemini daha da artırmakta ve referans alınabilecek orijinal bir

ÖZET

Afyonkarahisar Bölgesi Kaplıca Sularının Farelerde Deneysel Oluşturulan Diabetes mellitus Üzerine Tedavi Edici Etkilerinin Araştırılması

Diyabetes mellitus (DM) tüm Dünya'da sıklıkla karşılaşılan hastalıkların başında gelmekte, insidansı her geçen gün artmaktadır. Bu araştırma projesinde balneoterapinin DM'un tedavisindeki etkinliğini saptamak için yapılmıştır. Bu amaçla aynı günlük yaştaki 50 adet Albino ırkı fare kullanılmıştır. Hayvanların tümünde streptozotocin (STZ) ile DM oluşturulduktan 3 gün sonra, aynı canlı ağırlık ortalamasına sahip olacak şekilde, çalışma materyalini oluşturan 50 fare eşit ve rastgele olarak, 21 gün sürecek tedavi periyodu için kontrol ve çalışma grubu olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Tedavi aşamasında kontrol grubu hayvanlar normal musluk suyu ile tedavi edilirken, çalışma grubu hayvanlar kaplıca suyu ile tedavi edilmişlerdir. Hayvanların tümünde; çalışmaya başlamadan önce, karaciğer yağlanması oluşturulduktan sonra ve tedavi sonrası 1, 7, 14 ve 21 günlerde klinik, hematolojik, kan biyokimyasal ve histopatolojik muayeneler yapılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; kaplıca suyu verilen gruptaki hayvanlarda total lökosit, nötrofil, monosit, glukoz, AST, ALT, ALP, total kolestol, trigliserid, LDL düzeylerinin önemli ölçüde ($p<0,05$) azaldığı, eritrosit, hemoglobin, hematokrit,

insülin, total protein, albumin, HDL düzeylerinin ise önemli derecede ($p<0,05$) arttığı gözlenmiştir. Bu değişimler histopatolojik bulgular ile desteklenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen veriler ışığında Afyonkarahisar Bölgesi kaplıca sularının, DM olgusunda, oldukça başarılı sonuçlar verdiği ve diyabetin tedavisinde ek bir seçenek olarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Afyonkarahisar, balneoterapi, diyabetes mellitus, hematoloji, biyokimya, histopatoloji

ABSTRACT

Investigation of the Therapeutic Effects of Hot Springs Waters Sourced from Afyonkarahisar Region on Experimentally-induced Diabetes Mellitus in Mice

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common diseases worldwide and its incidence is increasing day by day. The aim of this research project was to determine the efficacy of balneotherapy in the treatment of DM. For this purpose, 50 Albino rats of the same daily age were used. In all animals, 50 rats forming the study material were divided into 2 groups as control and study groups for a 21-day treatment period, 3 days after DM was formed with streptozotocin (STZ), with the same live weight average. In the treatment stage, control animals were treated with normal tap water, while the study group treated animals with spa water. In all animals; clinical, hematological, blood biochemical and histopathological examinations were performed before starting the study after fatty liver formation and 1, 7, 14 and 21 days after treatment. When compared with the control group; total leukocyte, neutrophil, monocyte, glucose, AST, ALT, ALP, total cholesterol, triglyceride, LDL levels decreased significantly ($p < 0.05$) in erythrocyte, hemoglobin, hematocrit, insulin, total protein, albumin, HDL levels were

significantly increased ($p < 0.05$). These changes were supported by histopathological findings. In the light of the data obtained from this study, it was concluded that the spa waters of Afyonkarahisar Region had very successful results in DM and should be considered as an additional option in the treatment of diabetes.

Keywords: Afyonkarahisar, balneotherapy, diabetes mellitus, hematology, biochemistry, histopathology

KAYNAKLAR

ABRO, M., BUTT, A., BAQA, K., WARIS, N., KHALID, M., FAWWAD, A. (2018). Association of serum liver enzyme Alanine Aminotransferase (ALT) in patients with type 2 diabetes. *Pakistan journal of medical sciences*, **34(4)**:839–843.

ABUNASEF, S. K., AMIN, H. A., ABDEL-HAMID, G. A. (2014). A histological and immunohistochemical study of beta cells in streptozotocin diabetic rats treated with caffeine. *Folia Histochem Cytobiol*, **52(1)**:42–50.

ADA (Amerikan Diabetes Association). (1996). Pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes Care*, **19**: S54.

ADA (Amerikan Diabetes Association). (2015). Standards of medical care in diabetes.

ADABIMOHAB, R., GARFINKEL, A., MILAM, E.C., FROSCHE, O., MANGONE, A., CONVIT, A. (2016). Does inflammation mediate the

association between obesity and insulin resistance? *Inflammation*. **39(3)**:994–1003.

ADEVA-ANDANY, M. M., FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, C., MOURINO-BAYOLO, D., CASTRO-QUINTELA, E., DOMÍNGUEZ-MONTERO, A. (2014). Sodium bicarbonate therapy in patients with metabolic acidosis. *TheScientificWorldJournal*, 627673. doi:10.1155/2014/627673.

ADROGUE, H.J., WILSON, H., BOYD, A.E., SUIKI, W.N., EKNOYAN, G. (1982). Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*.**307**: 1603–1610.

AGARWAL, M. (1980). Streptozotocin: mechanism of action. *FEBS Lett*, **120**: 1-3.

AGISHI, Y. (1985). Endocrine and metabolic aspects of balneotherapy. *Biometeorology*, 10(29):89-103.

AGISHI, Y. (1995). Hot springs and the physiological functions of humans. *Asian Med J*, 38:115-124.

AHMED, O. M., MAHMOUD, A. M., ABDEL-MONEIM, A., ASHOUR, M.B. (2012). Antidiabetic effects of hesperidin and naringin in type 2 diabetic rats. *Diabetol Croat*, 41:53-67.

ALEMZADEH, R., WYATT, D. T. (2004). Diabetes Mellitus. In: Behrman, R.E, Kliegman R.M, Jenson, H.B (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders, 1947-72.

ALTUNTAS, Y. (2001) Diabetes Mellitus'un Tanımı, Tanısı ve Sınıflandırması. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Eds: Yenigün M, Altuntaş Y, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 51-63.

- AMIN, A., LOTFY, M., MAHMOUD-GHONEIM, D., ADEGHATE, E., AL-AKHRAS, M.A., AL-SAAD, M., AL-RAHMOUN, S., HAMEED, R. (2011). Pancreas-protective effects of chlorella in STZ-induced diabetic animal model: insights into the mechanism. *J Diabetes Mellitus*, 1:36–45.
- ATABEK, T. (1995). *Diyabet Nedir? Seker Hastalığının Yönetimi*. Kaya Matbaacılık, İstanbul, 7-10.
- AYDOGAN, A. (2005). *HEMSIRELERİN DIYABET İLE İLGİLİ BİLGİ DÜZEYLERİNİN TESPİTİ*. Yüksek Lisans Tezi. Afyon Kocatepe Üniversitesi, Afyonkarahisar.
- BADR, G., MAHMOUD, M. H., FARHAT, K., WALY, H., AL-ABDIN, O. Z., RABAH, D. M. (2013). Maternal supplementation of diabetic mice with thymoquinone protects their offspring from abnormal obesity and diabetes by modulating their lipid profile and free radical production and restoring lymphocyte proliferation via PI3K/AKT signaling. *Lipids in health and disease*, 12: 37. doi:10.1186/1476-511X-12-37.
- BAHAR, A., SERTBAS, G., SONMEZ, A. (2006). Diyabet mellituslu hastaların depresyon ve anksiyete düzeylerinin belirlenmesi. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 7:18-26.
- BALLMER, P.E., MCNURLAN, M.A., HULTER, H.N., ANDERSON, S.E., GARLICK, P.J., KRAPP, R. (1995). Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest*. **95**(1):39-45. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar
- BARRETO, M.L., TEIXEIR, M. G., COSTA, M. C. N., STRINA, A., MARTINS, D. F., PRADO, M. (2002). Sentinel areas: a monitoring strategy in public health. *Mem Inst OswaldoCruz*, **18**: 1189-1195.

- BAYNEST, H.W. (2015). Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab* **6**: 541.
- BELL, R. H., HYE, R. J. (1983). Animal Models of Diabetes Mellitus: Physiology and Pathology. *Journal of surgical Research*, **35**: 433-460.
- BELLASI, A., DI MICCO, L., SANTORO, D., MARZOCCO, S., DE SIMONE, E., COZZOLINO, M. (2016). Correction of metabolic acidosis improves insulin resistance in chronic kidney disease. *BMC nephrology*, **17(1)**:158. doi:10.1186/s12882-016-0372x.
- BERTINATO, J. (2019). Chapter 16 - Magnesium and Relationship with Diabetes. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes (Second Edition)*. 249-264.
- BIRO, S., MASUDA, A., KIHARA, T. and TEI, C. (2003). Clinical implications of thermal therapy in lifestyle-related diseases. *Experimental Biology and Medicine*, **228(10)**:1245–1249.
- BOLTON, T.A., COOK, A., STEINER, J. M. and FOSGATE, G. T. (2016). Pancreatic lipase immunoreactivity in serum of dogs with diabetic ketoacidosis. *J. Vet. Intern. Med*, **30**: 958-963.
- BOLZÁN, A.D. and Bianchi, M.S. (2002). Genotoxicity of streptozotocin. *Mutation Research*, **512**:121-134.
- BOTVINEVA, L.A., NIKITIN, E.N., MEL'NIKOVA, L.N., AKAEVA, E.A.(2010). *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*,**(2)**: 13-16.
- DE BRITO-ASHURST, I., VAAGUNAM, M., RAFTERY, M.J., YAQOUB, M. M. (2009). Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*, **20(9)**:2075–84. View ArticlePubMedPubMed CentralGoogle Scholar

- BT (2018). Biyoloji Portalı. <http://www.biyolojiportali.com/konu-anlatimi/35/Pankreas-ve-Hormonlari>.
- BURANT, C. F. (2004). Medical Management of Type Two Diabetes 5th. Ed. American Diabetes Association.
- CAI, L., and ZHANG, B.B. (2007) Insulin signaling and action: glucose, lipids, protein. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279166/>
- CAMBAY, Z. (2011). Diyabetik sıçanlarda nar çiçeğinin (*Punica granatum*) serumdaki aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz düzeylerine etkilerinin araştırılması. *Ecological life sciences*, **6(4)**: 5A0067.
- CARROLL, H.A., BETTS, J.A., JOHNSON, L.(2016). An investigation into the relationship between plain water intake and glycated Hb (HbA1c): A sex-stratified, cross-sectional analysis of the UK National Diet and Nutrition Survey *Br. J. Nutr.* **(116)**: 1770–1780.
- CATCHPOLE, B., ADAMS, J. P., HOLDER, A. L., SHORT, A. D., OLLIER, W. E. and KENNEDY, L.J. (2013). Genetics of canine diabetes mellitus: Are the diabetes susceptibility genes identified in humans involved in breed susceptibility to diabetes mellitus in dogs? *Vet. J.*, **195**: 139-147.
- CECEN, S., BAHADIR, A.T. (2017). Effects of Weight Loss in an Adolescent Obese Patient: A Case Report. *Türk Diyab Obez / Turk J Diab Obes*,**2**: 98-101.
- CELIK, S.K., YAMAK, A. S. (2018). Gestasyonel Diyabette Genetik ve Epigenetik Değişimler. *Turk J Diab Obes*,**1**: 9-15.
- CHAE, J.S., PAIK, J.K., KANG, R., KIM, M., CHOI, Y., LEE, S.H., LEE, J.H. (2013). Mild weight loss reduces inflammatory cytokines, leukocyte count, and oxidative stress in overweight and moderately obese participants treated for 3 years with dietary modification. *Nutr. Res.* **33**: 195–203.

- CHIN, J. H., AZHAR, S. & HOFFMAN, B. B. (1992). Inactivation of endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins. *J. Clin. Invest.*, **89**: 10 - 18.
- DE LUCA, C., OLEFSKY, J.M. (2008). Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett.* **582**: 97–105.
- DEMIRAG, H. E. (2016). TIP-2 Diabetes Mellituslu Hastaların Birinci Derece Yakınlarında Diyabet Risk Degerlendirmesi. Adnan Menderes Universitesi Saglık Bilimleri Enstitusu İç Hastalıkları Hemşireliği Yüksek Lisans Programı IHH-2016-0002.
- DEMIRTAS, L., DEGIRMENCI, H., AKBAS, E. M., OZCICEK, A., TIMUROGLU, A., GUREL, A., OZCICEK, F. (2015). Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8(7)**:11420–11427.
- DIBABA, D. T., XUN, P., FLY A. D., YOKOTA, K., HE, K. (2014). Dietary magnesium intake and risk of metabolic syndrome: A meta-analysis. *Diabet. Med.*, **31**:1301–1309.
- DIEHL KH, HULL R, MORTON D, PFISTER R, RABEMAMPIANINA Y, SMITH D, VIDAL JM, VORSTENBOSCH CV. (2001). A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. *J Appl Toxicol*, **21**: 15-23.
- DING, Y., ZHANG, Z., DAI, X., JIANG, Y., BAO, L., LI, Y., LI, Y.(2013). Grape seed proanthocyanidins ameliorate pancreatic beta-cell dysfunction and death in low-dose streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats partially by regulating endoplasmic reticulum stress. *Nutr Metab (Lond)*, **10**:51.

DOGAN, D. (2008). Tip 2 Diyabetli HASTALARDA Egitim Düzeyi Ile Diyabet BASLANGIC YASI, VUCUT Kitle Indeksi, HBA1C Düzeyi VE Mikroanjiopatik Komplikasyonların KARSILASTIRILMASI. Uzmanlık Tezi. SAGLIK BAKANLIGI Haseki Egitim Ve ARASTIRMA Hastanesi Aile Hekimligi, Istanbul.

DOGARU, G., STĂNESCU, I., BULBOACA, A., MOTRICALA, M., RUS, V., CRACIUN, C., TOADER,C., RATIU, I. (2018). The therapeutic effect of mineral water from spring 3 in BaileTusnad in experimental alcoholic liver disease in rats- an electron microscopic study. Balneo Research Journal, **9(3)**: 211 –215.

DUMAN, G., BAYRAM, F. (2018). Obezite ve Gebelik. Turk J Diab Obes, **3**: 101-105.

DURNA Z. (2002). Diyabetin Sınıflandırılması ve Tanı Kriterleri. İçinde: Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler. Ed: Erdoğan S., Tavaslı Matbaacılık, Istanbul, 11-19.

EFIMENKO, N.V., KAISINOVA, A.S., FEDOROVA, T.E., BOTVINEVA, L.A. (2015). The effectiveness of the spa and health resort-based treatment with the application of Essentuki-type drinking mineral waters for the management of non-alcoholic fatty liver disease in the patients presenting with type 2 diabetes mellitus]. Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. **92(3)**:14-17.

ELAHI, D., MCALOON-DYKE, M., FUKAGAWA, N.K., MENEILLY, G.S., SCLATER, A.L., MINAKER, K.L., HABENER, J.F., ANDERSEN D.K.

(1994). The insulinotropic actions of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and glucagon-like peptide-1 (7–37) in normal and diabetic subjects. Regul Pept **51**: 63–74.

- ELDER, D.A., HORNUNG, L.N., HERBERS, P.M.(2015). Rapid deterioration of insulin secretion in obese adolescents preceding the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr*, 166:672.
- ELITOK, B. (2011). *Kaplıcaların Mineral Mucizesi*. Hancıoğlu Ofset, Afyonkarahisar.
- FANG, X., HAN H., LI M., LIANG, C., FAN, Z., AASETH, J., HE, J., MONTGOMERY, S., CAO, Y. (2016). Dose-response relationship between dietary magnesium intake and risk of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-regression analysis of prospective cohort studies. *Nutrients*. **8**:739.
- FARID, S.M., ABULFARAJ, T.G.(2013). Trace mineral status related to levels of glycated hemoglobin of type 2 diabetic subjects in jeddah, Saudi Arabia. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*, **21(2)**:47-56.
- FEYZIOGLU, G. (2015). *Tip 1 Diyabet Hastalarının Bilgi Arayışında İnternet Tutumlarının Değerlendirilmesi*. Uzmanlık Tezi. Haliç Üniversitesi, İstanbul.
- FIALOVA, E., KITTNAR, O. (2015). The development of selected cardiovascular parameters in patients with type 2 diabetes mellitus during a spa treatment. *Physiol Res*, **64(5)**: 661-7.
- FIORAVANTI, A., ADAMCZYK, P., PASCARELLI, N. A., GIANNITTI, C., URSO, R., TOŁODZIECKI, M., PONIKOWSKA, I. (2014). Clinical and biochemical effects of a 3-week program of diet combined with spa therapy in obese and diabetic patients: a pilot open study. *Int J Biometeorol*, **59**:783–9.
- FIORAVANTI, A., ADAMCZYK, P., PASCARELLI, N. A., GIANNITTI, C., URSO, R., TOŁODZIECKI, M., PONIKOWSKA, I. (2015). Clinical and biochemical effects of a 3-week program of diet combined with spa therapy

in obese and diabetic patients: a pilot open study *International Journal of Biometeorology*, **59(7)**: 783–789.

FRANKE, A., REINER, L., PRATZEL, H. G., FRANKE, T., RESCH, K. L. (2000). Longterm efficacy of radon spa therapy in rheumatoid arthritis-a randomized, sham-controlled study and follow-up. *Rheumatology*. **39**: 894–902.

GANGULY, S. (2014). Canine Diabetes Mellitus: Diagnosis, Adequate Care and Overall Management Practices Involved. *Int. J Pharm Life Sci*, **5(11)**: 4022-4023.

GHAITHI, F., ELRIDDI, M., ADEGHATE, E., AMIRI, H.M. (2004). Biochemical effects of citrullus colocynthis in normal and diabetic rats, *Molecular and Cellular Biochemistry*, **261**: 143-149.

GARCIA-ESTEVEZ, D. A., ARAUJO-VILAR, D., FIESTRAS-JANEIR, G., SAAVEDRA-GONZALEZ, A., CABEZA-CERRATO, J. (2003). Comparison of several insulin sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose levels with minimal model indices. *Horm Metab Res*, **35(1)**:13–7.

GARIBOTTO, G., SOFIA, A., RUSSO, R., PAOLETTI, E., BONANNI, A., PARODI, E. L., VIAZZI, F., VERZOLA, D. (2015). Insulin sensitivity of muscle protein metabolism is altered in patients with chronic kidney disease and metabolic acidosis. *Kidney Int*, **88(6)**:1419–26.

GEZGINCI-OKTAYOGLU, S., BASARANER, H., YANARDAG, R., BOLKENT,S.(2009). The effects of combined treatment of antioxidants on the liver injury in STZ diabetic rats. *Dig Dis Sci*. **54(3)**: 538–546.

- GHAITHI, F., ELRIDDI, M., ADEGHATE, E., AMIRI, H.M. (2004)..Biochemical effects of citrullus colocynthis in normal and diabetic rats, *Molecular and Cellular Biochemistry*, 1-7.
- GHANBARI, E., NEJATI, V., & KHAZAEI, M. (2016). Improvement in Serum Biochemical Alterations and Oxidative Stress of Liver and Pancreas following Use of Royal Jelly in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Cell journal*, **18(3)**:362–370.
- GILOR, C., NIESSEN, S.J.M., FURROW, E., and DIBARTO, S.P. (2016). What’s in a Name? Classification of Diabetes Mellitus in Veterinary Medicine and Why It Matters. *Perspective J Vet Intern Med*, **30**:927–940.
- GLEESON, S., MULROY, E., CLARKE, D.E.(2016). Lactation ketoacidosis: an unusual entity and a review of the literature. *Permanente Journal* **20**: 71–73.
- GOC, M. (2008). Metabolik Değerlerin, Diyabetik Ayak Gelişim Riski ve Diyabetik Ayaktan Koruyucu Davranış Modelleri Geliştirmeye Etkileri. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi. İstanbul.
- GOMMER, L. M. M., HOENDEROP, J. G. J., BINDELS, R. J. M., de BAATJ, J. H. F. (2016). Hypomagnesemia in type 2 diabetes: A vicious circle *Diabetes*, **65**:3–13.
- GRATCHEV, A., SOBENIN, I., OREKHOV, A., KZHYSHKOWSKA, J. (2012). Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases. *Immunobiology*, **217**:476–82.
- GRECO-OTTO, P., BOND, S., SIDES, R., KWONG, G.P.S., BAYLY, W., LEGUILLETTE, R. (2017). Workload of horses on a water treadmill:effect of speed and water height on oxygen consumption and cardiorespiratory parameters. *BMC Veterinary Research* 13:360-369.

- GROBER, U., SCHMIDT, J., KISTERS, K. (2015). Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*, **7(9)**: 8199–8226.
- GUERRERO-ROMERO, F., SIMENTAL-MENDIA, L. E., HERNÁNDEZ-
RONQUILLO, G., RODRIQUEZ-MORÁN, M. (2015). Oral magnesium
supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and
hypomagnesaemia: A double-blind placebo-controlled randomized
trial. *Diabetes Metab*, **41**:202–207.
- GUCLU, A., ERDUR, F.M., TURKMEN, K.(2016). The emerging role of sirtuin 1
in cellular metabolism, diabetes mellitus,diabetic kidney disease and
hypertension. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* , **124**: 131–139.
- GUTENBRUNNER, C., BENDER, T., CANTISTA, P., KARAGULLE, Z. (2010).
A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology,
medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol*, **54(5)**: 495-507.
- GVOZDJAKOVA, A., KUCHARSKA,J., SYKORA, L., SINGH, R. B. (2014).
Balneotherapy and coenzyme Q₁₀ in clinical and experimental medicine. *Front
Biosci Schol Ed*, **6**:29-38.
- HA B. G., PARK, J.-E., SHIN, E. J., SHON, Y. H. (2014). Modulation of glucose
metabolism by balanced deep-sea water ameliorates hyperglycemia and
pancreatic function in streptozotocin-induced diabetic mice. *PLoS
ONE*,**9**:e102095.
- HAMAMCIOGLU, A. C. (2017). Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların
Rolü. *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*, **1**: 7-13.
- HANH, T., SEROG, P., FAUCONNIER, J. (2012). One-Year Effectiveness of a 3-
Week Balneotherapy Program for the Treatment of Overweight or
Obesity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Article ID
150839, 7 pages.

- HARTMAN, B. R., BASSENGE, E., HARTMAN, M. (1997a). Seri dioksit uygulamasının aralıklı topallamada etkileri: kontrollü bir deneme. *Angiology* **48(11)**:957–963.
- HATCHER, H., PLANALP, R., CHO, J., TORTI, S. (2008). Curcumin from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci*, **65**:1631–52.
- HOLT, R.I. (2004). Diagnosis, epidemiology and pathogenesis of diabetes mellitus: an update for psychiatrists. *Br J Psychiatry Suppl* **47**: S55-63.
- HOLVOET, P., VANHAECKE, J., JANSSENS, S., DE WERF, F. V. & COLLEN, D. (1998). Oxidized LDL and malondialdehydemodified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation*, **98**: 1487 - 1494.
- HOOPER, P.L. (1999). Hot-tub therapy for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, **341**: 924–925.
- HOUSTIS, N., ROSEN, E., LANDER, E. (2006). Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*, **440(7086)**: 944-8.
- HUGHES, W. S., AURBACH G. D., SHARP M. E., Marx S. J. (1984). The effect of the bicarbonate anion on serum ionized calcium concentration in vitro. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **103(1)**: 93–103.
- IDE, H., SAKAI, H., ASANUMA Y., AGISHI, Y. (1984). Shinrin-Yoku (forest-air bathing and walking) effectively decreases blood glucose levels in diabetic patients. *International Journal of Biometeorology*, **41(3)**:125-7
- IKIZLER, H. O., ZELNICK, L., RUZINSKI, J., CURTIN, L., UTZSCHNEIDER, K.M., KESTENBAUM, B., HIMMELFARB, J., de BOER I. H. (2016). Dietary acid load is associated with serum bicarbonate but not insulin sensitivity in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*, **26(2)**:93–102.

- International Diabetes Federation (IDF) 2013. <http://www.idf.org/signs-and-symptoms-diabetes>. Erişim tarihi: 19.11.2013.
- IRER, S.V., ALPER, G. (2004). Experimental Models of Diabetes Mellitus. *T.rk Klinik Biyokimya Derg*, **2(3)**: 127-136.
- JI, R., WU, K. (2007). Sub-health, oxidative stress and antioxidant. *Pract Prev Med*, **14**: 1959–1962.
- JIANG, H., YAN, W. H., LI, C. J., WANG, A. P., DOU, J. T., MU, Y. M. (2014). Elevated white blood cell count is associated with higher risk of glucose metabolism disorders in middle-aged and elderly Chinese people. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **11(5)**:5497–5509.
- JOKIC, A., SREMCEVIC, N., KARAGULLE, Z., PEKMEZOVIC, T., DAVIDOVIC, V. (2010). Oxidative stress, hemoglobin content, superoxide dismutase and catalase activity influenced by sulphur baths and mud packs in patients with osteoarthritis. *Vojnosanitetski pregled*, **67(7)**: 573-578.
- KAINE, N., MATSUMOTO, T., KOBAYASHI, T., KAMATA, K. (2003). Relationship between peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR alpha and PPAR gamma) and endothelium-dependent relaxation in streptozotocin-induced diabetic rats. *British journal of pharmacology*, **140(1)**: 23–32.
- KALYON, A., BILICI, M., ARPACI, K., BAYRAKTAROGLU, T. (2018). Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Serum Endokan ve ADMA Düzeylerinin Saptanması ve Diyabetin Komplikasyonları ile İlişkisinin Belirlenmesi. *Turk J Diab Obes*, **2**: 49-58.
- KAMATA, K., KOBAYASHI, T., MATSUMOTO, T., KANIE, N., ODA, S., KANADE, A., SUIGURA, M.(2005). Effects of chronic administration of fruit extract (Citrus unshiu Marc) on endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull*, **28(2)**:267-70.

- KAMATA, K., SUGIURA, M., KOJIMA, S., KASUYA, Y. (1996). Preservation of endothelium-dependent relaxation in cholesterolfed and streptozotocin-induced diabetic mice by the chronic administration of cholestyramine. *Br. J. Pharmacol*, **118**:385 - 391.
- KAOUD, H. (2017). *Diabetes in animals*. Publisher: Amazon.com. ISBN: 978-1976429880
- KARAGULLE, M., KARAGULLE, M. Z.(2000). BALNEOTHERAPY AND SPA THERAPY IN ELDERLY. *Turkish Journal of Geriatrics*, **3(3)**: 119-124.
- KASNAKOVA, P., MIHAYLOVAL, A., PETLESHKOVA, P., TRAYKOVA, N., TORNIOVA, B. (2019). Purposeful physical activity-Basic strategy for the prophylaxis and treatment of diabetes and diabetic polyneuropathy. *Biomedical Research*, **30 (2)**: 346-350.
- KAYA, A. (2016). *Diyabetik Sıçanlarda Geçici Hiperglisemi Döneminde Sevofluran Ve Desfluranın Beyin Dokusu Oksidan–Antioksidan Sistem Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi, Ankara.*
- KIM, J., CHOI, J., LEE, M., KANG, K., PAIK, M., JO, S.K., JUNG, U., PARK, H.R., YEE, S.T. (2014). Immunomodulatory and antidiabetic effects of a new herbal preparation (HemoHIM) on streptozotocin-induced diabetic mice. *Evid Based Complementary Alternat Med*, 1-8.
- KIYONORI, Y., FUMIHIRO, M., KATSUMI, H., KOICHI, S., SHUJI M., YOSHIRO, T., KATSUHIK, S.(2004). Biochemical Comparison between Radon Effects and Thermal Effects on Humans in Radon Hot Spring Therapy, *Journal of Radiation Research*, **45(1)**: 83–88.
- KIZILGUL, M., SENCAR, E., UCAN, B., BEYSEL, S., OZCELIK, O., OZBEK, M., CAKAL, E. (2018). 114 Yetersiz Glisemik Kontrolü Olan Tip 2 Diyabet

Hastalarında Tam Kan Sayımı Parametreleri. Dicle Medical Journal, **45(2)** : 113-120.

KINDERED (2013). <https://www.kindredhealthcare.com/resources/blog-kindred-continuum/2013/11/07/pathophysiology-of-diabetes-mellitus>.

KLEIN, S., BURKE, L. E., BRAY, G. A., BLAIR, S., ALLISON, D.B., PI-SUNYER, X., HONG, Y., ECKEL, R.H. (2004). Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, *Circulation*, **110(18)**: 2952–2967.

KOBAYASHI, T., MATSUMOTO, T., KAMATA, K. (2000). Mechanisms underlying the chronic pravastatin treatment-induced improvement in the impaired endothelium-dependent aortic relaxation seen in streptozotocin-induced diabetic rats. *British journal of pharmacology*. **131(2)**: 231–238.

KUSUNKOI, M., TSUTSUMI, K., INOVE, Y., HARA, T., MIYATA, T., NAKAMURA, T., OGAW, H., SAKAKIBARA, F., FUKUZAWA, Y., OKABAYASHI, N., KATO, K., IKEDA, H., KUROKAWA, T., ISHIKAWA, T., OTAKE, K., NAKAYA, Y. (2004). Lipoprotein lipase activator no-1886 improves fatty liver caused by high-fat feeding in streptozotocin-induced diabetic rats, *Metabolism*, **53(2)**: 260- 263.

KUZU, F., OZ, I, BAYRAKTAROGLU, T. (2017). Diyabetik El Komplikasyonlu Bir Tip 2 Diabetes Mellitus Olgusu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Türk Diyab Obez Turk J Diab Obes*, **2**: 92-97.

LECUBE, A., BAENA-FUSTEQUERAS, J. A., FORT, J. M., PELEGRI, D., HERNANDEZ, C., SIMO, R. (2012). Diabetes is the main factor accounting for hypomagnesemia in obese subjects. *PLoS ONE*, **7**:e30599.

- LEIBOVITCH, I., BEN-CHAIM, J., RAMON, J., GOLDWASSWER, B. B. (1991). Increase serum alkaline phosphatase activity: a possible indicator of renal damage. *J. Clin. Lab. Anal.*, **5(6)**:406-9.
- LOUARD, R.J., FRYBURG, D.A., GELFAND, R.A., BARRETT, E.J. (1992). Insulin sensitivity of protein and glucose metabolism in human forearm skeletal muscle. *J Clin Invest*, **90(6)**:2348–54.
- LULU, W., GUANGLAN, D., YONG, L., PANG, S. (2013). The Effect of Simvastatin on Glucose Homeostasis in Streptozotocin Induced Type 2 Diabetic Rats. *Journal of Diabetes. Research*, Article ID 274986, 5 pages, . <https://doi.org/10.1155/2013/274986>.
- MANSI, K., LAHHAM, J. (2008). Effects of *Artemisia sieberi* Besser (a. herba-alba) on heart rate and some hematological values in normal and alloxan-induced diabetic rats. *J Basic Appl Sci*, ;**4**:57–62.
- MANDEL, E.I., CURHAN, G.C., HU, F.B., TAYLOR, E.N. (2012). Plasma bicarbonate and risk of type 2 diabetes mellitus. *CMAJ Can. Med. Assoc. J.* **184**: E719–E725.
- MARITA, G. H., ALLEN, L.H. (1987). Sucrose Ingestion, Insulin Response and Mineral Metabolism in Humans, *The Journal of Nutrition*, **117(7)**: 1229–1233.
- MATZER, F., NAGELE, E., BAHADORI, B., DAM, K., FAZEKAS, C. (2014). Stress-Relieving Effects of Short-Term Balneotherapy-a Randomized Controlled Pilot Study in Healthy Adults *Forsch Komplementmed*, **21**: 105-110.
- MAXWELL, S., HOLM, G., BONDJERS, G., WIKLUND, O. (1997). Comparison of antioxidant activity in lipoprotein fractions from insulin-dependent diabetics and healthy controls. *Atherosclerosis*, **129**: 89 - 96.

- MCPHEE, S. J., HAMMUR, G. D. (2012). Hastalıkların Patofizyolojisi kitabı. (Cev. Edt); COBAN, E., SULEYMANLAR, G. Palmiye yayıncılık, Ankara, p.505-523.
- METZGER, B.E., BUCHANAN, T.A., COUSTAN, D.R., DE LEIVA, A., DUNGER, D.B. HADDEN, D.R., HOD, M., KITZMILLER, J.J., KJOS, S.L., OATS, J.N., PETTITT, D.J., SACKS, D.A., ZOUPAS, C. (2007) Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **30(2)**:251–260.
- MOKDAD, A.H., FORD, E.S., BOWMAN, B.A., DIETZ, W.H., VINICOR, F., BALES, V.S., MARKS, J.S. (2003). Prevalence of Obesity, Diabetes, and Obesity-Related Health Risk Factors, 2001. *JAMA*, **289(1)**:76–79.
- MUHAMMAD, N. O., AKOLADE, J. O., USMAN, L. A., OLOYEDE, O. B. (2012). Haematological parameters of alloxan-induced diabetic rats treated with leaf essential oil of *Hoslundia opposita* (Vahl). *EXCLI journal*, **11**: 670–676.
- MURAKAMI, K., SASAKI, S., TAKAHASHI, Y., UENISHI.(2008) K. Japan Dietetic Students Study for Nutrition and Biomarkers Group. Association between dietary acid-base load and cardiometabolic risk factors in young Japanese women. *Br J Nutr*, **100**:642–651.
- NAIR, A. V., HOCHER, B., VERKAART, S., VAN ZEELAND, F., PFAB, T., SLOWINNSKI, T., CHEN, Y. P., SCHLINGMANN, K. P., SCHALLER, A., GALLATI, S., BAGLAYICILAR, R.J., KONRAD, M., HOENDEROP, J.G. (2012). Loss of insulin-induced activation of TRPM6 magnesium channels results in impaired glucose tolerance during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci*, **109**:11324–11329.
- NASERMOADDELI, A., KAGAMIMORI, S. (2005). Balneotherapy in medicine. A review. *Environ Health Prev Med*, **10**:171-179.

- NAUMANN, J., SADAGHIANI, C., BUREAU, N., SCHMIDT, S., HUBER, R. (2016). Outcomes from a three-arm randomized controlled trial of frequent immersion in thermoneutral water on cardiovascular risk factors. *BMC complementary and alternative medicine*, **16**: 250-258..
- NAUMANN, J., BIEHLER, D., LUTY, T.I., SADAGHIANI, C. (2017). Prevention and Therapy of Type 2 Diabetes—What Is the Potential of Daily Water Intake and Its Mineral Nutrients? *Nutrients*. **9(8)**: 914-920.
- NIAZ, K., MAQBOOL, F., KHAN, F., HASSAN, F. I., MOMTAZ, S., ABDOLLAHI, M. (2018). Comparative occurrence of diabetes in canine, feline, and few wild animals and their association with pancreatic disease and ketoacidosis with therapeutic approach, *Veterinary World*, **11(4)**: 410-422.
- NOGI, Y., NAGASHIMA, M., TERASAKI, M., NOHTOMI, K., WATANABE, T. (2012). Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide Prevents the Progression of Macrophage-Driven Atherosclerosis in Diabetic Apolipoprotein E-Null Mice. *PLoS ONE* 7(4):e35683. doi:10.1371/journal.pone.0035683
- NUTTALL F.Q. (1965) Metabolic Acidosis—*DiabeticArch intern Med*, **116(5)**:709-716.
- OHMURA, H., WATANABE, Y., HATSUMI, C., SATO, H., DAIDA, H., MOKUNO, H., YAMAGUCHI, H. (1999). Possible role of high susceptibility of high-density lipoprotein to lipid peroxidative modification and oxidized high-density lipoprotein in genesis of coronary artery spasm. *Atherosclerosis*, **142**: 179 - 184.
- OHTSUKA, Y. YABUNAKA, N., WATANABE, I., NORO, H., AGISHI, Y. (1996). Balneotherapy and platelet glutathione metabolism in type II diabetic patients. *Int J Biometeorol*, **39(3)**:156-9.

- OHTSUKA, Y., YABUNAKA, N., WATANABE, I., NORO, H., TUJISAWA, H., AGISHI, Y. (1995) Thermal stress and diabetic complications. *Int J Biometeorol*, **38**: 57–59.
- OLAH, M., KONCZ, A., FEHER, J., KALMANCZHEY, J., OLAH C., NAGY, G.(2011). The effect of balneotherapy on antioxidant, inflammatory, and metabolic indices in patients with cardiovascular risk factors (hypertension and obesity)-a randomised, controlled, follow-up study, *Contemporary Clinical Trials*, **32(6)**:793–801.
- OLAH, M., KONCZ, A., FEHER, J., KALMANCZHEY, J., OLAH, C., BALOGH, S., NAGY, G., BENDER, T. (2010). The effect of balneotherapy on C-reactive protein, serum cholesterol, triglyceride, total antioxidant status and HSP-60 levels. *Int J Biometeorol*, **54**:249–254.
- OLGUN, N., ETI ASLAN, F., COSANSU, G., CELIK, S. (2010). Diabetes mellitus. “Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım” içinde. (ed) Karadakovan A, Aslan FE. Adana, Nobel Tıp Kitabevi, 829-864.
- ONCEL, S. (2011). Günümüzde osteoartrit korunma ve tedavisinde kaplıcanın yeri. *Turkish Journal of Geriatrics*, **14(1)**:111-117.
- OZATA, M., YONEM, A. (2006). *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. Medikal Yayıncılık Ltd. Sti., Istanbul.
- OZCAN, U., CAO, Q., YILMAZ, E., LEE, A., IWAKOSHI, N., OZDELEN, E. (2004). Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science*, **306**:457-61.
- OZER, E. (1996). Diyabet eğitimi ve önemi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996, **1(8)**: 556-569.

- PAGOURELIAS, E.D., ZOROU, P.G., TSALIGOPOULOS, M., ATHYROS, V.G., KARAGIANNIS, A., EFTHIMIADIS, G.K. (2011). Carbon dioxide balneotherapy and cardiovascular disease. *Int J Biometeorol*, **55**: 657.
- PARASURAMAN S, RAVEENDRAN R, KESAVAN R. (2010). Blood sample collection in small laboratory animals. *J Pharmacol Pharmacother*, **1(2)**: 87-93.
- PALSSON, R., PATEL, U.D. (2014). Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*, **21(3)**:273-80.
- PEELMAN, F., WALPUT, W., ISERENTANT, H., LAVEN, D., EYCKERMAN, S., ZABEAU, L.,TAVERNIER, J. (2004). Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. *Progress in Lipid Research*, **43**: 283-301.
- PEREIRA, C. D., SEVERO, M., ARAUJO, J. R., GUIMARAES, J. T., PESTANA, D., SANTOS, A., FERREINA, R., ASCENSAO, A., MAGALHAES, J., AZEVEDO, I., MONTEIRO, R., MARTINS, M.J. (2014). Relevance of a hypersaline sodium-rich naturally sparkling mineral water to the protection against metabolic syndrome induction in fructose-fed sprague-dawley rats: A biochemical, metabolic, and redox approach. *Int. J. Endocrinol*, **2014**: 384583.
- PEREIRA, C. D., PASSOS, E., SEVERO, M., VITO, I., WEN, X., CARNEIRO, F., GOMES, P., MONTEIRO, R., MARTINS, M. J.(2016). Ingestion of a natural mineral-rich water in an animal model of metabolic syndrome: Effects in insulin signaling and endoplasmic reticulum stress. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig*, **26**: 135–150.
- PERTYNSKA-MARCZEWSKA M, KIRIAKIDIS S, WAIT R, BEECH J, FELDMANN M, PALEOLOG EM. (2004). Advanced glycation end products upregulate angiogenic and pro-inflammatory cytokine production in human monocyte/macrophages. *Cytokine*, **28**: 35–47.

- POLAT, O, OKUTURLAR, Y., PISKINPASA, H., AKDENİZ, Y., SADRI, S., BOZER, D.S. (2018). Ciftçi Doğanşen S, Esen A, Mert M. Diyabetik Hastalarda Yaşa Göre HbA1c Değişimi-Kılavuzların Güncel Uygulamalara Etkisi. *Türk Diyab Obez*, **3**: 107-112.
- QIANG, Z., LINYAN, X., JIE X., DONGMEI, W., MIN Q., and SHUZE D. (2018). Treatment of Diabetic Mice with a Combination of Ketogenic Diet and Aerobic Exercise via Modulations of PPARs Gene Programs,” *PPAR Research*, vol. 2018, Article ID 4827643, 13 pages, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4827643>)
- QUATTRINI, S., PAMPALONI, B., BRANDI, M. L. (2017). Natural mineral waters: chemical characteristics and health effects. Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases, **13(3)**: 173–180.
- RAMACHANDRAN, A. (2014). Know the signs and symptoms of diabetes. *The Indian journal of medical research*, **140(5)**:579-581.
- REES, D., & ALCOLADO, J. (2005). Animal models of diabetes mellitus. *Diabetic medicine*, **22 (4)**: 359-70.
- ROGERS, K. S., HIGGINS, E. S. & KLINE, E. S. (1986). Experimental diabetes causes mitochondrial loss and cytoplasmic enrichment of pyridoxal phosphate and aspartate aminotransferase activity. *Biochem. Med. Metab. Biol*, **36(1)**:91-7.
- RODGERS, J. T., LERIN, C., HAAS, W., GYGI, S. P., SPIEGELMAN, B. M., PUIGSERVER, P. (2005). Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1_α and SIRT1. *Nature*, **434**:113–118.

- RUCINSKY, R., COOK, A., HALEY, S., NELSON, R., ZORAN, D.L., POUNDSTONE, M. (2010). AAHA diabetes management guidelines. *J Am Anim Hosp Assoc*, 46(3): 215-24.
- RYLANDER, R. (2008). Drinking Water Constituents and Disease, *The Journal of Nutrition*, **138(2)**:423S–425.
- SADIKA, N.A.H., EL-SEWEIDYB, M.M., SHAKERC, O. (2011). The Antiapoptotic Effects of Sulphurous Mineral Water and Sodium Hydrosulphide on Diabetic Rat Testes. *Cell Physiol Biochem*, **28**:887-898.
- SAEED, M. K., DENG, Y. & DAI, R.(2008). Attenuation of Biochemical Parameters in Streptozotocin-induced Diabetic Rat by Oral Administration of Extracts and Fractions of *Cephalotaxus sinensis*. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **42**:21- 8.
- Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Yayınları. (2011). Türkiye Diyabet Önleme Ve Kontrol Programı, Yayın no: 816, Anıl Matbaası, Ankara.
- SAHINDURAN, S., OZMEN, O., SEVGISUNAR, N. S. (2016). Multi-organ damage in a cow with diabetes mellitus. *Ankara Univ Vet Fak Derg*, **63**: 77-81.
- SAKA, H. N. (2003). Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Ocal G, Yordam N, Kurtoglu S (eds). *Pediatric Endocrinoloji*. 1. Baskı. *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara: Kalkan Matbaacılık, 415-55.
- SALIGMA, S., WILLIAMS, E. J., MASDING, M. G. (2012). Raised liver enzymes in newly diagnosed Type 2 diabetes are associated with weight and lipids, but not glycaemic control. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, **16(6)**:1012–1014.

- SALIH, N. D., KUMAR, G. H., NOAH, R.M., MUSLIH, R.K. (2014). The effect of streptozotocin induced diabetes mellitus on liver activity in mice Global Journal on Advances in Pure & Applied Sciences, **3**:67-75.
- SALTIEL, A. R., KAHN, C. R. (2001). Nature, **414(6865)**:799-806.
- SATMAN, I., YILMAZ, M. T., DINC DAG. N. ve ark. (2002). TURDEP Çalışması: Türkiye’de Diyabet Prevelansı ve Diyabet Gelismesine Etkili Faktörler.
- SCHEMPP, C.M., DITTMAR, H.C., HUMMLER, D., SIMON-HAARHAUS, B., SCHULTE-MONTING, J., SCHOPF, E., SIMON, J. C. (2000). Magnesium ions inhibit the antigen-presenting function of human epidermal Langerhans cells in vivo and in vitro. Involvement of ATPase, HLA-DR, B7 molecules, and cytokines. J Invest Dermatol, **115(4)**:680-6.
- SCHMIDT, K.L. (2009). Carbon dioxide bath (Carbon dioxide spring). <http://www.nutecint.com/Docs/Carbon%20Dioxide%20Bath.pdf>.
- SCHORR, U., DISTLER, A., ARYA, M. (1996). Sharma Effect of sodium chloride- and sodium bicarbonate-rich mineral water on blood pressure and metabolic parameters in elderly normotensive individuals: a randomized double-blind crossover trial, **14(1)**: 131-5.
- SEKIKAWA, A., TOMINAGA, M., TAKAHASHI, K., EGUCHI, H., IGARASHI, M., OHNUMA, H., SUKIYAMA, K., MANAKA, H., SASAKI, H., FUKUYAMA, H. (1993). Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance in Funagata area, Japan. Diabetes Care **16**: 570-574.
- SEMİZ, E.A., HİZMETLİ, S., SEMİZ, M., KARADAG, A., ADALI, M., TUNCAY M.S., ALIM, B., HAYTA, E., USLU, A.U. (2016). Fibromiyaljili hastalarda balneoterapi ve fizik tedavi sonrası serum kortizol ve dehidroepiandrosteron-sülfat düzeyleri, **37(5)**: 544-550.

- SHURTZ-SWIRSKI R, SELA S, HERSKOVITS AT, SHASHA SM, SHAPIRO G, NASSER L (2004). Involvement of peripheral polymorphonuclear leukocytes in oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 24:104–110.
- SHIMODOZONO, M., MATSUMOTO, S., NINOMIYA, K, MIYATA, R., OGATA, A., ETOH, S., WATANABE, S., KAWAHIRA, K. (2012). Acute effects of a single warm-water bath on serum adiponectin and leptin levels in healthy men: a pilot study. *Int J Biometeorol*, **56**: 933–939.
- SIDDIQUI, A.A., SIDDIQUI, S.A., AHMAD, S., SIDDIQUI, S., AHSAN, I., SAHU, K. (2013). “Diabetes: Mechanism, Pathophysiology and Management- A Review” *Int. J. Drug Dev. & Res*, **5(2)**: 1-23.
- SIMENTAL-MENDIA, L.E., SAHEBKAR, A., RODRIQUEZ-MORAN, M., GUERRERO-ROMERO, F. (2016). A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol. Res*, **111**: 272–282.
- SKYLER, J., BAKRIS G. L., BONIFACIO, E., DARSOW, T., ECKEL, R. H., GROOP, L., RATNER, R. E. (2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, **66(2)**: 241-255.
- SOLDATOVA, O.A. (2015). Formirovanie antiagregacionnyh disfunkcij sosudistoj stenki u kryz vo fruktoznoj modeli metabolicheskogo sindroma [Formation of antiaggregational dysfunction of the vascular wall in rats in the fructose model of the metabolic syndrome. *Fundamental'nye issledovanija*, **1(2)**:380-383.
- SOUTO, G., DONAPETRY, C, CALVINO, J., ADEVA, M.M. (2011). Metabolic acidosis-induced insulin resistance and cardiovascular risk. *Metab Syndr Relat Disord*, **9**:247–253.
- SOZEN, T. (2002). Diyabet ve Gebelik. *Aktüel Tıp Diyabet Forumu*. 7(8): 54-64.

- STRAUSS-BLASCHE, G., EKMEKCIOGLU, C., LEIBETSEDER, V., MARKTL, W. (2003). Seasonal Variation of Lipid-Lowering Effects of Complex Spa Therapy. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd*, **10**:78–84.
- SUCKOW, M.A. DANNEMAN P., BRAYTON, C. (2001). *The laboratory mouse*. CRC Press LLC, USA.
- SUKENIK, S., FLUSSER, D., ABU-SHAKRA, M. (1999). The role of SPA therapy in various rheumatic diseases. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, **25(4)**:883-97.
- SUN, L., KOSUGI, Y., KAWAKAMI, E., PIAO, Y.S., HASHIMOTO, T., OYANAGI, K. (2009). Magnesium concentration in the cerebrospinal fluid of mice and its response to changes in serum magnesium concentration. *Magnes Res*, **22(4)**:266-72.
- SZHUDELSKY, T. (2001). The mechanism of alloksan and STZ action in beta cells of ratpancreas. *Physiological Research*, **50**: 536-46.
- TAMAI, O., MATSUOKA, H., ITABE, H., WADA, Y., KOHNO, K., IMAIZUMI, T. (1997). Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *Circulation*, **95**: 76 - 82.
- TANAKA, S., KOBAYASHI, T., MOMOTSU, T. (2000). A novel subtype of type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, **342**:1835–1837.
- TANYERI, F. (2002). Diyabetes mellitusun tanı ve sınıflandırması. *Aktuel Tıp Diyabet Forumu*, 7:4-10.
- TEMD (Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği). *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları, 2013.

TEMD (Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği). Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları, 2014.

TEMD (Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği). Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Yayınları, 2015.

TESSARI, P., CECCHET, D., COSMA, A., PURICELLI, L., MILLIONI, R., VEDOVATO, M., TIENGO, A. (2011). Insulin resistance of amino acid and protein metabolism in type 2 diabetes. *Clin Nutr*, **30(3)**:267–72.

TETA, D. (2015). Insulin resistance as a therapeutic target for chronic kidney disease. *J Ren Nutr*, **25(2)**:226–9.

TUROVA, E.A., TENIAEVA, E.A., GOLOVACH, A.V. (1999). The physio- and balneotherapy of diabetes mellitus. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*, **(6)**: 43-8.

Türkiye Diyabet Vakfı (TDV) Yayınları (2015). <http://www.diabetesforecast.org/landing-pages/lp-types-of-diabetes.html>
Erişim tarihi: 4 Mart 2015, <http://www.idf.org/signs-and-symptoms-diabetes>

USTYOL, A., KARAARSLAN, E., BEKPINAR, F., NERGİS, E. (2017). Effects of Balneotherapy on Serum Levels of Shingosine-1-Phosphate in Patients With Osteoarthritis. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **23(6)**:10-14.

VAHT, M., BIRKENFELDT, R., UBNER, M. (2008). An evaluation of the effect of differing lengths of spa therapy upon patients with osteoarthritis (OA). *Complement Ther Clin Pract*, **14(1)**:60-4.

VERDIA, M., SCHAFFER, A., BARBIERI, L., AIMARETTI, G., MARINO, P., SINIGAGLIA, F., SURYAPRANATA, H. (2015). Impact of diabetes on

neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. *Diabetes Metab*, **41**:304–11.

VIKTORINOVA, A., TOSEROVA, E., KRIZKO, M., DURACKOVA, Z. (2009). Altered metabolism of copper, zinc and magnesium in patients with diabetes mellitus. *Metabolism*, **58**:1477-1482.

VOSS, C., BRACHMANN, K., HARMANN, K. (1988). Effect of Streptozotocin on transaminases, creatinine and urea in serum of rats. *Exp. Clin. Endocrinol*, **92(1)**:37-42.

WANG, D.X., LI, N., WU, W. (2006). Effects of Lintong mineral bath on blood formed elements in normal human being. *Chin J Conval Med*, **15**: 163–164.

WANG, C.H., HU, L., LIU, L. (2015). Research on the correlation between fatigue people with sub-health and immune targets. *Clin J Tradit Chin Med*, **29(9)**: 1573–1577.

WARRAM, J.H., KROLEWSKI, W.C. (2005). Epidemiology of diabetes mellitus. In: KAHN, C.R., WEIR, G.C., KING, G.L., JACOBSON, A.M., MOSES, A.C., SMITH, R.J. Eds. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th Ed. Lippincott Williams and Wilkins, Boston, USA, p. 341-354.

WEISE, F., HEYDENREICH, F., GEHRIG, W., RUNGE, U. (1990). Heart rate variability in diabetic patients during orthostatic load--a spectral analytic approach. *Klin Wochenschr*, **68(1)**:26-32.

WEST I. (2000). Radicals and oxidative stress in diabetes. *Diabet Med*, **17(3)**:171-80.

WHEELER, J, G., MUSSOLINO, M.E., GILLUM, R.F., JOHN, D. (2004). Associations between differential leucocyte count and incident coronary heart

disease: 1764 Incident cases from seven prospective studies of 30 374 individuals. *Eur Heart J*, **25**:1287–92.

WHO (2013). Regional Office for Europe. Status report on alcohol and health in 35 European countries. www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/190430/Status-Report-on-Alcohol-and-Health-in-35-European-Countries.pdf?ua=1

WHO. (2015). A global brief on Hypertension 2013. World Health Day 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf .Erişim Tarihi: 14.05.2015.

WHO. (2017). Diabetes. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (accessed on 3 August 2017)

WHO. (2019). Diabetes. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> (accessed on 3 March 2019).

WILLIAMS, R.S., HEILBRONN, L.K., CHEN, D.L., COSTER, A.C.F., GREENFIELD, J.R. SAMOCHA-BONET, D. (2016). Dietary acid load, metabolic acidosis and insulin resistance—Lessons from cross-sectional and overfeeding studies in humans. *Clin. Nutr.* **35**:1084–1090.

WILSON, J.D. (1998). *Textbook of Endocrinology*. 9th edition WB. Saunders Company, USA.

XU, L., WU, L., LIU, T., XING, W., CAO, X., ZHANG, S., SU, Z. (2017). Effect of a 21-day balneotherapy program on blood cell counts, ponogen levels, and blood biochemical indexes in servicemen in sub-health condition. *Journal of physical therapy science*, **29(9)**:1573–1577

YAKHCHALIAN, N., MOHAMMADIAN, N., KAZEM, H., HAMED, N., NAMDAR, Y. (2018). Hematological and Serum Biochemical Analysis of Streptozotocin-Induced Insulin Dependent Diabetes Mellitus in Male Adult Wistar Rats.

- YAN, Y.X., YANG, X.H., YANG, S.S. (2010). Relationship between suboptimal health status and risk factors of cardiovascular diseases. *Chin J Publ Health*, **26**:1362–1364.
- YANARDAG, R. , SACAN, O., BOLKENT, S., ORAK H., KARABULUT, B. (2005). Protective effects of metformin treatment on the liver injury of streptozotocin-diabetic rats. *Human & Experimental Toxicology*, **24**: 129 -135.
- YEOM, E., BYEON, H., LEU S.J. (2016). Effect of diabetic duration on hemorheological properties and platelet aggregation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Scientific Reports*, **6**:21913.
- YILMAZ, H., UCAN, B., SAYKI, M., UNSAL, I.,SAHIN, M., OZBEK, M.,DELIBAS, T. (2015).Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*, **9**:299–304.
- ZABOLOTNA, I., GUSHCHA, S., MIKHAILENKO, V. L. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). *Balneo Research Journal*, 194 **9(3)**: 270 –276.
- ZAFAR, M., NAEEM-UL-HASSAN NAQVI, S., AHMED, M., KAIMKHANI, Z. A. (2009). Altered liver morphology and enzymes in streptozotocin induced diabetic rats. *Int. J. Morphol*, **27(3)**:719-725.
- ZAFAR, M., NAQVI, S. (2010). Effects of STZ-induced diabetes on the relative weights of kidney, liver and pancreas in albino rats: a comparative study. *Int J Morphol*, **28**:135-42.
- ZHANG, Q.F., ZHOU, H.M., BAI, Y.Q. (2009). The changes in the rheological behavior of RBC of sub-health and the therapy function of the pentoxifylline. *Chin J Hemorheol*, **19**: 195–198.

ZHANG, Y., LI, S., GUO, Y. L., WU, N.Q., ZHU, C.G., GAO, Y., XU, R.X., DONG, Q., LIU, G., SUN, J., LI, J. (2016). Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular outcomes: evidence from a large cohort of Chinese patients undergoing coronary angiography. *Ann Med*, **48**:305–12.

ÖZGEÇMİŞ

Vet. Hekim Duygu ÇALIŞKAN 1986 yılında Antalya’da doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise eğitimini Antalya ilinde tamamladı. 2003 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Lisans Programı’nda eğitimine başladı ve 2009 yılında mezun oldu. 2016 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans eğitimine başladı. 2009-2012 yılları arasında Antalya ilinde serbest Veteriner Hekim olarak çalıştı.

2013 yılından beri Isparta ili Yalvaç ilçesinde İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü’nde Kamu Veteriner Hekim olarak çalışmaktadır.