ÖZET

Aras, M. (2026). Sıçan Tip 2 Diyabet Modelinde GLP-1 Reseptör Agonisti Semaglutidin Kardiyovasküler Etkilerinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Semaglutid, obezite ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) tedavisi için onaylanmış uzun etkili bir GLP-1 reseptör agonistidir. Glisemik kontrol ve kilo kaybı üzerindeki etkilerinin yanı sıra kardiyoprotektif potansiyeli olan semaglutidin, T2DM'de kardiyovasküler etkileri ve bu etkilere aracılık eden olası mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamıştır. Çalışmamızda, sıçanlarda oluşturulan deneysel T2DM modelinde semaglutidin olası kardiyometabolik ve kardiyoprotektif etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Erkek Wistar sıçanlarda yüksek yağlı-yüksek fruktozlu diyet ve düşük doz streptozotosin (HFHFD/STZ) ile indüklenen deneysel T2DM modelinde semaglutid 0,15 mg/kg, 0,3 mg/kg ve 0,6 mg/kg dozlarında 6 hafta i.p. uygulanmıştır. 15. hafta sonunda sıçan ağırlığı, yem-su tüketimi, açlık glukozu, sakrifikasyon sonrası ise plazmada insülin, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca plazma ve perivasküler adipoz doku (PVAD)'da adiponektin, leptin, omentin ve TNF-α düzeyleri değerlendirilmiştir. İzole edilen kalplere Langendorff sisteminde 30dk global iskemi ve 60dk reperfüzyon uygulanarak kardiyak fonksiyon parametreleri ölçülmüş, ayrıca perfüzatta CK-MB ve troponin-T, kalplerde MDA ve SOD düzeyleri tayin edilmiştir. Ayrıca kalp, karaciğer, torasik aorta ve PVAD histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Bulgularımız, semaglutid tedavisinin deneysel T2DM modelinde vücut ağırlığı ve kardiyometabolik parametrelerde belirgin iyileşme sağladığını göstermiştir. Semaglutid ayrıca plazma ve PVAD'da adipositokin profilini düzenleyerek adipoz doku kaynaklı metabolik-inflamatuvar yanıtları olumlu yönde modüle etmiştir. Langendorff sisteminde değerlendirilen kardiyodinamik parametrelerde belirgin değişiklik saptanmamakla birlikte, miyokardiyal hasar ve oksidatif stres göstergelerindeki azalma kardiyoprotektif potansiyeli desteklemektedir. Kalp ve karaciğer dokularındaki kısmi histopatolojik iyileşme de bu etki profilini güçlendirmektedir. Sonuç olarak bulgularımız, semaglutidin T2DM'de olası kardiyovasküler koruyucu etkilerinin; adipositokin dengesinin düzenlenmesi, oksidatif stresin baskılanması ve miyokardiyal hücre hasarının azaltılması gibi kardiyometabolik ve hücresel mekanizmalar üzerinden ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : Tip 2 diyabet, glukagon benzeri peptit-1, semaglutid, miyokardiyal iskemi/reperfüzyon, perivasküler adipoz doku

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 40100