



TIBBİ DENEYSEL UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
Medical Experimental Application and
Research Center

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ / ATATÜRK UNIVERSITY
LABORATUVAR HAYVANLARI BİLİMİ VE UYGULAMALARI DERGİSİ
JOURNAL OF LABORATORY ANIMAL SCIENCE AND PRACTICES

Farelere Uygulanan Deneysel Tip 1 Diyabet Modelleri

Semin Gedikli^{1a}, Ali Can Özcan^{1b}

1. Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye.

ORCID: 0000-0001-8238-7226^a, 0000-0001-8636-0610^b

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
12.08.2022	14.09.2022	28.09.2022

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Gedikli S, Özcan AC: Farelere Uygulanan Deneysel Tip 1 Diyabet Modelleri. Lab Hayv Bil & Uyg Derg, 2(2): 96-104, 2022.

Öz: Diyabet, çağımızın en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Pankreas Langerhans adacıklarındaki β hücreleri tarafından salgılanan insülin, kan glikoz seviyesinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu hücrelerin zarar görmesi ya da insülin salınımının farklı bir yolla engellenmesi sonucu tip 1 diyabet şekillenmektedir. Hayvan türlerinde de beta hücresi hasarına bağlı deneysel tip 1 diyabet oluşturulabilmektedir. Her hayvan türü kendine özgü olarak kan glikoz seviyesine sahiptir. Bu düzeyin belirli bir oran veya miktarda yukarısına çıkılması diyabetin başladığının bir göstergesidir. Günümüze kadar yapılmış olan çeşitli çalışmalarda tip 1 diyabetin deneysel olarak farklı metotlarla oluşturulabildiği gösterilmiştir. Tip 1 diyabet oluşturma protokollerinin her birinin kendi içerisinde hem avantajları hem de dezavantajları bulunmaktadır. Her protokolün sonuçlanması farklı zaman aralığında ve çeşitli etkenlere bağlı olarak gerçekleşmektedir. Çalışmada kullanılacak hayvan sayısı, deneklerin sağlık ve beslenme durumları gibi çeşitli etmenlere bağlı olarak farklı protokoller seçilmektedir. Hem geliştirilen bu protokoller hem de tip 1 diyabet hastalığıyla ilgili artan bilgimiz sayesinde çeşitli transgenik hayvanların üretilmesi bir nebze bile olsa bu hastalığın aydınlatılması ve tip 1 diyabetin belirli yönlerine odaklanılması konusunda önemli gelişmelerin kaydedilmesini sağlamıştır. Bu derlemede farelerde güncel olarak kullanılan tip 1 diyabet oluşturma modellerinin bir araya getirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet Modelleri, Fare, Tip 1 Diyabet.

Experimental Models of Type 1 Diabetes Administered to Mice

Abstract: Diabetes is one of the crucial health problems in this decade. Insulin secreted by β cells in the pancreatic islets of Langerhans plays a critical role in regulating the blood glucose level. Type 1 diabetes occurs as a consequence of damage to these cells or inhibition of insulin secretion in a distinctive way. Experimental type 1 diabetes can also be developed in animal species due to beta cell damage. Each animal species has specific blood glucose levels. Increasing this level at a certain rate or amount is an indication of the onset of diabetes. In various studies conducted to date, it has been demonstrated that type 1 diabetes can be established experimentally by different methods. Each type 1 diabetes management protocol has its advantages and disadvantages. The results of each protocol take place at different time intervals and depending on various factors. Different protocols are established considering various factors such as the number of animals to be used in the study and the health and nutritional status of experimental animals. Thanks to both these protocols developed and our increasing knowledge of type 1 diabetes, the production of various transgenic animals has led to significant advances in elucidating this disease and focusing on specific aspects of type 1 diabetes mellitus. This review aimed to bring together currently used type 1 diabetes models in mice.

Keywords: Diabetes Models, Mouse, Type 1 Diabetes.

✉ Semin GEDİKLİ

Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, TÜRKİYE.
e-posta: semin.gedikli@atauni.edu.tr

GİRİŞ

Diyabet hastalığı vücutta insülin hormonunun yeteri kadar üretilmemesi ya da yeterli miktarda olmasına rağmen beklenen etkiyi gösterememesi sonucunda ortaya çıkan, dünyada görülme sıklığı her geçen gün artan, tedavi edilmez ya da koruyucu önlemler alınmazsa ciddi komplikasyonlarla sonuçlanabilen kronik bir hastalıktır. Dünyada 2019 yılı itibarıyla 463 milyon diyabetli insan olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca 2045 yılı itibarıyla %51'lik artışla 700 milyon insanın diyabet hastalığına yakalanacağı da tahmin edilmektedir (Canbolat ve ark., 2022). Diyabet hastalığının tip 1 (T1D) ve tip 2 (T2D) diyabet olmak üzere 2 ana formu bulunmakla beraber son zamanlarda yapılan bir çalışma ile aslında 5 çeşit diyabet türü olduğu belirlenmiştir (Pathak ve ark., 2019).

Tip 1 diyabet, en güçlü otoimmün hastalıklardan biridir ve her yıl milyonlarca insanın bu hastalıkla mücadele ettiği bilinmektedir (Gao ve ark., 2021). Tip 1 diyabet pankreasta bulunan, insülin üretmekle görevli olan β hücrelerinin T hücreleri tarafından yıkılanması sonucu %70-90 oranında otoantikörlerin oluşmasıyla meydana gelen otoimmün bir hastalıktır. Juvenil başlangıçlı veya insüline bağımlı diyabet olarak da adlandırılan tip 1 diyabet, tedavi edilmediği takdirde hiperglisemi ile sonuçlanmaktadır (Burn, 2010; Katsarou ve ark., 2017). Bununla birlikte hastalığın başlamasına neden olan mekanizmalar henüz tam anlamıyla bilinmemektedir (Yossipof ve ark., 2019). Tüm diyabet vakalarının yalnızca %5 ile %10'unu oluşturmasına rağmen tip 1 diyabet diğer diyabet tiplerinden daha erken yaşlarda başlaması, gerek uzun gerek kısa vadeli sonuçlarının ciddi sorunlara yol açmasıyla her zaman gündemde kalan kronik bir hastalıktır (Daneman, 2006).

Tip 1 diyabetin dolaşımında kan şekeri seviyesinde artış, yüksek kardiyovasküler hastalık riski, artan kan basıncı ve böbrek yetmezliği gibi pek çok komorbiditeye yol açtığı bilinmektedir (Schiazza ve ark., 2021). Diyabetin nöroinflamasyon sonucunda

hipokampusta sinaptik bozukluklara dahi neden olabileceği gösterilmiştir (Han ve ark., 2019). Ayrıca tip 1 diyabetin kemiklerde mineral yoğunluğunun azalmasına ve dolayısıyla kemik kırılma riskine neden olduğu da yapılan çalışmalarla belirlenmiştir (Hu ve ark., 2021; Ozgurel ve ark., 2022). Bunlara ek olarak diyabet hastalığı, deri bariyerini bozarak ve deriyi kurutarak bulaşıcı hastalıkların organizmaya girişini de kolaylaştırmaktadır (Horikawa ve ark., 2021).

Tip 1 diyabet patogenezinin anlaşılması hususunda son yirmi yılda büyük ölçüde gelişmeler kaydedilmiş olsa da hastalığın tedavisi konusundaki gelişmeler hala oldukça sınırlıdır (Huo ve ark., 2021). Tip 1 diyabetin genellikle çocuklarda ve ergen bireylerde ortaya çıktığı bilgisi artık rafa kaldırılmıştır ve tip 1 diyabetin meydana gelmesinde yaşın bir etken olmadığı yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (Leslie, 2010). Tip 1 diyabet oluşumunun temelinde genetik yatkınlığın ve çevresel etmenlerin olduğu da bir gerçektir (Atkinson & Eisenbarth, 2001; Siljander ve ark., 2019). Tip 1 diyabetin insidansı, genetik değişikliklerin açıklayabileceğinden daha hızlı bir biçimde artmaktadır (Jia ve ark., 2020).

Tip 1 diyabetin 1A ve 1B olmak üzere iki farklı çeşidi bulunmaktadır. Tip 1A diyabette pankreastaki Langerhans adacıklarında bulunan β hücreleri yıkılanırken diğer hücreler (örneğin; glukagon üreten α hücreleri) bu yıkılanmaya dahil olmayıp herhangi bir zarar görmemektedir. Tip 1A diyabette genelde şiddetli düzeyde ve sürekli olarak meydana gelen bir insülin yetersizliği mevcuttur. Ayrıca tip 1A diyabetin insan lökosit antijeni (HLA) allelleri ile kuvvetli derecede ilişkisi olduğu da bilinmektedir. Öte yandan tip 1B diyabette β hücrelerinin immün sistem tarafından yıkıldığı tespit edilememiş, fakat tip 1A ile benzer şekilde şiddetli insülin yetersizliğinin görüldüğü bir tür olduğu belirlenmiştir (Eisenbarth, 2005). Diyabetli olmayan sağlıklı bir farenin 4-6 saat açlıktan sonraki kan glikoz seviyesinin 80-100 mg/dL olduğu bilinmektedir (Fontaine, 2019). Farelere kan şekeri düzeyinin 250 mg/dL üzerine çıkması diyabet varlığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Klueh ve ark., 2006). 600-620 gram ağırlığında olan

sıçanlarda kan glikoz düzeyinin 109.1 ± 14.1 mg/dL aralığında seyrettiğinin bilinmesine ek olarak 900-1200 gram aralığındaki tavşanların kan glikoz düzeyinin 96 ± 6.8 mg/dL ve 125-135 gram aralığındaki pikalarda kan glikoz düzeyinin 95 ± 7.2 mg/dL seviyelerinde olduğu gösterilmiştir (Kosaka ve ark., 1999).

Farelerde Tip 1 Diyabet İndüksiyon Yöntemleri

1) Anti-İnsülin Serum Kullanılarak Oluşturulan Tip 1 Diyabet Modeli

Hiperglisemi insülinin akut olarak eksikliğinde meydana gelen bir semptomdur. Genelde gine domuzlarından elde edilen anti-insülin serum kullanılması, hipergliseminin oluşması için tercih edilen bir yöntemdir (Robinson & Wright, 1961). Bu prosedürün kullanımında insülin-antikor reaksiyonlarının incelenmesi için çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Gine domuzundan elde edilen anti-insülin serumunun üretimi ve kullanımına ilişkin çeşitli çalışmalar yapılmıştır (Wright & Malaisse, 1966). Anti-insülin serumunun kullanımı sonucunda pankreasta bulunan hücrelerin bu serumdan etkilenmemesine rağmen kanda bulunan insülin hormonu bu serum vasıtasıyla inhibe edilerek hipoinsülinemi oluşmaktadır. İnsülin yetersizliğinden dolayı meydana gelen hiperglisemi kısa süreli olsa da bu metot yine de kullanılmaktadır (Akca & Çeltik, 2013).

2) Cerrahi Yöntemle Oluşturulan Tip 1 Diyabet Modeli (Pankreatektomi)

Tip 1 diyabet sadece kimyasal ajanlara maruz kalma yoluyla oluşturulmayıp cerrahi yöntemler kullanılarak da oluşturulabilmektedir. Pankreatektomi, pankreastaki Langerhans adacıklarında bulunan β hücrelerinin hasarı sonucu oluşan tip 1 diyabeti hızlı bir şekilde ortaya çıkarmak üzere pankreasın bir kısmının ya da tamamının alınması esasına dayanılarak gerçekleştirilen bir yöntemdir. İlk kez Victor Jörgens Oskar Minkowski tarafından uygulanan bu yöntemde sadece pankreasta bulunan insülin hormonu salgılamakla

görevli olan hücreler değil diğer hücrelerin de yok olması sebebiyle çeşitli hormonal dengesizlikler meydana geleceğinden normal tip 1 diyabetten mustarip bir hastadan daha farklı durumlar meydana gelmektedir (Jörgens, 2006; Niwano ve ark., 2018).

3) Kimyasal Ajanlar Kullanılarak Oluşturulan Tip 1 Diyabet Modeli

a) Alloksan Kullanılarak Tip 1 Diyabet Oluşturma

Alloksanın Langerhans adacıklarındaki β hücrelerine spesifik olarak zarar verebildiği 1943 yılında Dunn ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir (Dunn ve ark., 1943). β hücrelerine verdiği zarar ile tip 1 diyabetin oluşmasını sağlayan alloksan toksisitesinin tam olarak mekanizması anlaşılamamıştır. Fakat yapılan çeşitli çalışmalarda alloksan uygulamasının ardından plazma zarının mannitol ve inulin-C gibi ekstrasellüler belirteçlere karşı geçirgenliğinin arttığı belirlenmiştir (Watkins ve ark., 1964). Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada horseradish peroksidazın membran üzerine geçirgenliğinin alloksan uygulaması sonucunda arttığı tespit edilmiştir (Tomita & Watanabe, 1976). Ayrıca alloksanın pankreas adacıklarından D-glikoz ile uyarılan insülin salınımını engellediği de bildirilmiştir (Tomita ve ark., 1974). β hücrelerinin fonksiyonlarını düzgün bir biçimde yerine getirebilmesi için heksokinaz, protein kinaz, sülfidril ve glukokinaz gibi enzimlere ihtiyaç duyduğu bilinmektedir. Bu enzimler alloksan varlığında inhibe olmaktadır. Özellikle alloksan varlığında bu inhibisyona daha duyarlı olan glukokinazın sülfidril gruplarının etkilenmesi ile Langerhans adacıklarındaki β hücreleri toksikasyona uğramakta ve bu nedenle insülin üretimi bloklanmaktadır. Alloksanın enzim inhibisyonunun yanı sıra mitokondriyal transport sistemi üzerinde de etkisi olduğu ve bu sistemi inhibe ederek hücre ölümünü gerçekleştirdiği bilinmektedir. Ek olarak serbest radikaller üzerinde hasar oluşturabilmesi de

alloksanın etki mekanizmaları arasında yer almaktadır (İrer & Alper, 2004).

Alloksanın kimyasal özelliklerinden dolayı seçici bir şekilde sadece β hücrelerinde hızlı bir şekilde birikerek toksik etkisini spesifik olarak göstermesi, deney hayvanlarında diyabet oluşturmak için bu kimyasalın tercih edilme durumunu artırmaktadır (Akca & Çeltik, 2013). Alloksan farklı şekillerde uygulansa da biyoyararlanımını maksimum düzeyde tutmak için en etkili uygulama şekli intravenöz enjeksiyondur. Diyabet oluşturmak için kullanılan doz çeşitli etmenlere göre değişiklik göstermekle beraber çoğunlukla çalışmalarda ortalama 40-45 mg/kg oranında kullanıldığı görülmektedir. Alloksanın farklı hayvan türlerinde diyabet oluşturabilme kapasitesi mevcuttur (Bell Jr & Hye, 1983).

b) Streptozotosin Kullanılarak Tip 1 Diyabet Oluşturma

Toprağa yerleşen *Streptomyces achromogenes*'in bir metaboliti olan streptozotosinin keşfi 1959 yılında Vavra ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Vavra ve ark., 1959). Yapılan bir çalışmada streptozotosinin intravenöz uygulama sonrası diyabete yol açtığı keşfedilmiştir. Streptozotosinin histolojik incelemelerle de kanıtlanan diyabet yapıcı etkisini β hücrelerini nekroza uğratmadan sadece insülin salgısını inhibe etmek yoluyla gerçekleştirdiği öne sürülmektedir. Ayrıca Arison ve arkadaşları elektron mikroskobu ile streptozotosin uygulaması sonrası β hücrelerini izlemiş ve streptozotosinin β hücrelerini nekroza uğratmadığını ancak etkisini β hücrelerini degranülasyona uğratmak suretiyle gerçekleştirdiğini tespit etmişlerdir (Arison ve ark., 1967).

Streptozotosin, yapısında bulunan glikoz molekülü sayesinde plazma membranında bulunan glukoreseptörlere bağlanarak insülin salgısını inhibe eder. β hücrelerinin plazma membranına olan etkisinin dışında streptozotosinin hücre içi nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) seviyesini aşağıya çektiği düşünülmekle beraber bu durum hala

kesinliğe kavuşturulamamıştır. Haliyle streptozotosin ile oluşturulan diyabet modellerinin bloklanması NAD tedavisi ile sağlanmaktadır (Bell Jr ve Hye, 1983). Streptozotosin kullanılarak farelerde diyabet oluşturabilmek için çeşitli protokoller bulunmaktadır. İlk protokolde düşük dozlarda fakat tekrarlı olarak streptozotosin uygulanmaktadır. Bu sayede Langerhans adacıkları daha az zarar görmekte ancak β hücrelerinin aktivite kaybı daha fazla olmaktadır. Yaygın olarak tip 1 diyabet indüksiyonu için kullanılan bu yöntem 5 gün boyunca streptozotosinin 40 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak uygulanmasını temel almaktadır. Streptozotosin kullanılarak oluşturulan bir diğer diyabet modeli ise tek sefere mahsus yüksek doz streptozotosin uygulamasını içermektedir. Yüksek doz ile verilen streptozotosin sayesinde 48 saat içerisinde diyabet modeli oluşmaktadır ancak bu dozun pankreastaki β hücreleri için yüksek düzeyde toksik olduğu da göz ardı edilmemelidir. Kan şekerini 500 mg/dl düzeylerinin de yukarısına çıkarabilen bu protokol çoklu streptozotosin dozundan daha toksik olmasına rağmen tek enjeksiyonda istenilen sonuca ulaşmasından dolayı hala çok tercih edilmektedir. Diyabetik ajanların değerlendirilmesi ve tip 1 diyabetin patogenezinin incelenmesi amacıyla streptozotosinin 65 mg/kg intraperitoneal olarak uygulandığı da ayrıca belirtilmektedir. Kullanılan bir diğer protokolde ise streptozotosin uygulamasının yanında eş zamanlı olarak nikotinamid de verilmektedir. Nikotinamid kısmen streptozotosin toksisitesine karşı koruma sağlamaktadır. Bu protokol, β hücrelerinin fonksiyonunun yaklaşık olarak %60 oranında kaybına ek olarak daha stabil ve orta düzeyde bir hiperglisemi oluşturmaktadır (Furman, 2015).

Alloksan ve streptozotosin ile oluşturulan diyabet modelleri arasında çeşitli farklar bulunmaktadır. Örneğin alloksan ile sağlanan diyabet modelinde kan glikoz düzeyi daha yüksek seviyelere çıkabilmektedir. Öte yandan alloksan ile oluşturulan modellerde trifazik yanıtın streptozotosin ile oluşturulan modellere göre 1 saat daha erken olduğu bilinmektedir. Streptozotosin vasıtasıyla oluşturulan

diyabet modeli devamında ketozisle karşılaşma oranı daha düşüktür. Tip 1 diyabet modelleri uygulanırken nöropati oluşabilmektedir. Alloksan protokolü kullanılırken görülen nöropatiler daha hafif seyrederken streptozotosin ile oluşturulan diyabet protokollerinde bu durumun tersi şekillenmektedir. Kimyasal ajanlarla oluşturulan diyabet modelleri sonrasında vücut eski fizyolojisine dönmek için Langerhans adacıklarını iyileştirmeye çalışmaktadır. Protokol uygulandıktan birkaç ay sonra meydana gelen bu yenilenme olayı sonucunda Langerhans hücrelerinde adenomlar oluşabilmekte ve bu durum kan şekerinin normal seviyenin de altına düşmesine neden olabilmektedir. Alloksan ile oluşturulan modellerde diğer modele göre adenom riskinin daha az olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla eğer çalışma prosedürü uzun zaman aralıklarına yayılacak ve akut semptomlardan ziyade kronikleşen durumlar incelenecekse streptozotosin kullanımı ve beraberinde getireceği dezavantajlar göz önünde bulundurulmalıdır (İrer & Alper, 2004).

c) Ferrik Nitriлотriasetat Kullanılarak Tip 1 Diyabet Oluşturma

Nadir olarak tercih edilen bu yöntemde protokol 60 güne yayılmaktadır. Ferrik nitriлотriasetatin 60 gün boyunca uygulanmasından sonra hiperglisemi, glikozüri, ketonemi ve ketonüri gibi semptomlarla karşılaşıldığı bildirilmektedir. Karaciğerde ve pankreasta ağır demir birikimi de bu protokol sonucu görülebilmektedir. Ferrik nitriлотriasetatin 2 ay boyunca verilmesi ile bu metot uygulanmaktadır (Etuk, 2010).

4) Virüsler Kullanılarak Oluşturulan Tip 1 Diyabet Modeli

Diyabet yukarıda belirtilen modellerden farklı olarak virüsler vasıtasıyla da oluşturulabilmektedir. Picarno virüs ailesinin bir üyesi olan ensefalomiyokardit virüsünün M varyantının, fareler üzerinde tip 1 diyabet oluşturabilme özelliği vardır.

Virüsün fareye verilmesinin ardından %40 oranında gelişen pankreatik insülinitis, devamında ölüme kadar götürebilen ketozise, hiperglisemiye ve glikoz toleransında bozukluklara yol açmaktadır. Ensefalomiyokardit virüsünün yanı sıra kilham rat virüsünün de sıçanlar üzerinde otoimmün kaynaklı diyabet oluşturabildiği bilinmektedir. Enterovirüsler hakkında daha detaylı çalışmalar yapılmış olsa da rotavirüs enfeksiyonunun da tip 1 diyabet gelişimi üzerindeki potansiyel etkileri üzerine araştırmalar yapılmıştır. Reovirus, Coxsachie B, Sitomegalovirus, Rubella ve Venezuelan Equine Ensefalit virüslerinin de tip 1 diyabet oluşturmada kullanılabileceği düşünülmektedir (Burke ve ark., 2020; İrer & Alper, 2004; Jun & Yoon, 2001).

5) Spontan Diyabet Sendrom Modelleri

a) Obez Olmayan Diyabetik Fareler ile Tip 1 Diyabet Modeli

Obez olmayan diyabetik fare, insan tip 1 diyabetini anlamak için yaygın olarak kullanılan bir hayvan modelidir (Tian ve ark., 2019). Bu tür diyabet, farelerde doğuştan gelen, herhangi bir dış etki bulunmadan ortaya çıkan tip 1 diyabet türüdür. Bu farelerde diyabetin gelişiminde etkili olan en az 20 adet lokusun bulunduğu bilinmektedir (Koarada ve ark., 2004). Bu tip farelerin pankreaslarından elde edilen T hücrelerinin insüline karşı reaktif olduğu bildirilmiştir (Wegmann & Eisenbarth, 2000). Genelde 12. haftadan itibaren hiperglisemi semptomlarını gösteren bu farelerde uzun vadeli olarak tip 1 diyabetin getirdiği komplikasyonların incelenmesi mümkün olmakta ve uzun vadeli diyabet etkileri üzerinde testler yapılabilmektedir (Etuk, 2010). Antijene özgü tolerans, obez olmayan diyabetik farelerde tip 1 diyabeti önlemektedir, ancak insanlarda bu durumun daha az etkili olduğu kanıtlanmıştır. Birkaç oto-antijen, hastalık gelişimi için temeldir, bu da tip 1 diyabet etiolojisinin heterojen olduğunu ve antijene özgü tedavilerin etkinliğini farklı hastalık endotipleriyle

sınırlayabileceğini düşündürmektedir (Nelson ve ark., 2020).

b) Bio Breeding Fareler ile Tip 1 Diyabet Modeli

Keşfedildiği laboratuvardan ismini alan bu modelde, obez olmayan diyabetik fareler ile oluşturulan modelde olduğu gibi yavruların kendi aralarında üremesi gerçekleştirilerek ırkın saflığını koruması sağlanmıştır. İnsanda tip 1 diyabet sonucu görülen semptomlarla paralel bir şekilde ilerleyen bu modelde puberte döneminde poliüri, polidipsi semptomlarına ek olarak kilo kaybı da bulunmaktadır. Glutamik asit dekarboksilaz diyabetin gelişimi ile ilişkili bir enzimdir. Bu modelde β hücrelerinden salgılanan glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor bulunduğu bilinmektedir. Bu modelin oluşum mekanizması her ne kadar obez olmayan diyabetik fareler ile oluşturulan model ile aynı olsa da diyabet kaynağının gastrointestinal sistem kaynaklı olduğu yani bağırsaklarda bir fonksiyon kaybı sonucu ortaya çıktığı bildirilmiştir. Her gün insülin enjeksiyonu yapılmasının gerekmesi, ketoasidoza girme eğilimleri, mikoplazmaya ve solunum yolu enfeksiyonlarına karşı savunma sistemlerinin zayıf olması nedeniyle bakımlarının zorluğuna rağmen yine de bu modelde çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu modelde kullanılan deney hayvanlarının immün sistemi baskılayıcı ilaçlarla tedavi edilebileceği de gün ışığına çıkarılmıştır (Akca & Çeltik, 2013; Bone ve ark., 1990; İrer & Alper, 2004).

6) Glikoz Yükleme Yapılarak Oluşturulan Tip 1 Diyabet Modeli

Şeker hastalığının fizyolojik olarak indüksiyonu şeklinde de adlandırılan bu yöntem esasında pankreasa zarar vermeden tip 1 diyabet modeli oluşturmayı hedeflemektedir. Bu model geçici olarak bir diyabet oluşturmaktadır. İnsanlarda diyabet eşliğinde olan hastaların teşhisinde de kullanılan bu model klinik ortamda glikoz tolerans testi olarak da bilinmektedir. Bu metot gece boyunca aç bırakılan hayvanlara uygulanmakta ve aç bırakılma süresinin sonunda oral olarak 1-2,5 g/kg glikoz yüklemesi

yapılmaktadır. Yükleme yapıldıktan sonra kanda bulunan glikoz seviyesi monitorize edilmektedir. Bu prosedürün genellikle tavşan ve sıçanlarda kullanıldığı bildirilmektedir. Farklı indüksiyon yöntemleri ile karşılaştırıldığında bu yöntemin ciddi düzeyde dalgalı bir hiperglisemi düzeyi oluşturduğu da ayrıca bilinmektedir (Etuk, 2010).

7) Transgenik Fareler ile Oluşturulan Tip 1 Diyabet Modelleri

a) T Hücre Reseptörü Transgenik Fareler ile Oluşturulan Tip 1 Diyabet Modeli

Obez olmayan diyabetik farelerde diyabetojenik T hücrelerinin klonları bulunmaktadır. Bu klonların T hücrelerinde bulunan reseptörlerinin bugüne kadar 3'ü kullanılarak transgenik fareler üretilmiştir. Otoreaktif T hücrelerinin aktivasyonu ve göçü gibi gizemini koruyan soruların cevabına bu tip fareler kullanılarak oluşturulan modeller sayesinde ulaşılabilmektedir (Wong ve ark., 1999).

b) Çift Transgenik Model Fareler ile Oluşturulan Tip 1 Diyabet Modeli

Çift transgenik model, pankreasta bulunan β hücreleri üzerinde X antijeninin transgenik ekspresyonu ile bu X antijeni için spesifik bir transgenik T hücre reseptörünün kombine olması durumunda bir insülin promotörü aracılığıyla karakterize edilen bir modeldir. Kullanılan bu farelerde tip 1 diyabet 10. haftadan itibaren gelişmektedir. Obez olmayan diyabetik fareler ile oluşturulan model ile karşılaştırılınca bu model daha kısa sürede inceleme yapmaya imkan tanımaktadır (Van Belle ve ark., 2009).

SONUÇ

Diyabet hastalığı tüm mekanizmalarının hala aydınlatılmaması ve hakkında pek çok soru işaretinin olması nedeniyle bilim insanlarının ilgisini çekmekte ve üzerinde sayısız çalışmalar yapılmaktadır. Deneysel olarak diyabet hastalığının oluşturulması için farklı yöntemler geliştirilmiş ve bu yöntemler özellikle prelinik çalışmalarda

kullanılmıştır. Her yöntemin kendi içerisinde var olan avantajları ve dezavantajları aydınlatılmak istenilen spesifik alan göz önünde bulundurularak seçilmeli ve çalışmanın stratejisi bu yönde belirlenmelidir. İnsülinin keşfi öncesi çaresiz bir hastalık olarak görülen diyabet hastalığının tedavisinde, bilimin ilerlemesi, çeşitli modellerin ve doğuştan diyabetli hayvanların üretilmeye başlanması ve bunlara ek olarak diyabet teknolojilerindeki yeni gelişmelerin yaşanmasıyla birlikte artık daha umut verici sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Sonuç olarak beşerî ya da veteriner hekimliğin gelişimi için tasarlanan çalışmalarda, çeşitli yöntemlerle deneysel tip 1 diyabet oluşturulabileceği bu derleme ile daha iyi anlaşılmaktadır. Bu derleme, bir çalışma planlanırken tek bir modele bağlı kalınmaması gerektiğini, farklı yöntemlerle de tip 1 diyabetin oluşturulabileceğini ve deneysel tip 1 diyabet protokollerinin kendi içlerinde var olan avantaj ve dezavantajlarını ortaya koymaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Akça M., Çeltik MN, 2013. Kemirgenlerde Diabetes Mellitus Modelleri. *Gr. Anal.* 28, 104–105.
2. Arison RN, Ciaccio EI, Glitzer MS, Cassaro JA, Pruss MP, 1967. Light and electron microscopy of lesions in rats rendered diabetic with streptozotocin. *Diabetes.* Jan;16(1):51-6.
3. Atkinson MA, Eisenbarth GS, 2001. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet.* Jul 21;358(9277):221-9.
4. Bell RH Jr, Hye RJ, 1983. Animal models of diabetes mellitus: physiology and pathology. *J Surg Res.* Nov;35(5):433-60.
5. Bone AJ, Walker R, Varey AM, Cooke A, Baird JD, 1990. Effect of cyclosporin on pancreatic events and development of diabetes in BB/Edinburgh rats. *Diabetes.* Apr;39(4):508-14.
6. Burke RM, Tate JE, Jiang B, Parashar UD, 2020. Rotavirus and Type 1 Diabetes-Is There a Connection? A Synthesis of the Evidence. *J Infect Dis.* Sep 1;222(7):1076-1083.
7. Burn P., 2010. Type 1 diabetes. *Nature reviews Drug discovery,* 9(3), 187.
8. Canbolat Ö., Ekenler Ş., Polat Ü. (2022). Diyabet Özyönetiminde Engeller ve Kolaylaştırıcılar. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi,* 29(1), 143-148.
9. Daneman D., 2006. Type 1 diabetes. *The Lancet,* 367(9513), 847-858.
10. Dunn JS., Kirkpatrick J., McLetchie N., Telfer S., 1943. Necrosis of the islets of Langerhans produced experimentally. *Journal of Pathology and Bacteriology,* 55, 245-257.
11. Eisenbarth GS., 2005. Type 1 diabetes mellitus. *Joslin's diabetes mellitus,* 14, 399-424.
12. Etuk E., 2010. Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric Biol JN Am,* 1(2), 130-134.
13. Fontaine D., 2019. 5 Common Questions for Diabetic Models.
14. Furman BL., 2015. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Current protocols in pharmacology,* 70(1), 5.47. 41-45.47. 20.
15. Gao S., Li Y., Xiao D., Zhou M., Cai X., Lin Y., 2021. Tetrahedral framework nucleic acids induce immune tolerance and prevent the onset of type 1 diabetes. *Nano letters,* 21(10), 4437-4446.
16. Han R, Liu Z, Sun N, Liu S, Li L, Shen Y, Xiu J, Xu Q., 2019. BDNF Alleviates Neuroinflammation in the Hippocampus of Type 1 Diabetic Mice via Blocking the Aberrant HMGB1/RAGE/NF-κB Pathway. *Aging Dis.* Jun 1;10(3):611-625.
17. Horikawa T, Hiramoto K, Goto K, Sekijima H, Ooi K., 2021. Differences in the mechanism of type 1 and type 2 diabetes-induced skin dryness by using model mice. *Int J Med Sci.* Jan 1;18(2):474-481.
18. Hu XF, Xiang G, Wang TJ, Ma YB, Zhang Y, Yan YB, Zhao X, Wu ZX, Feng YF, Lei W., 2021. Impairment of type H vessels by NOX2-mediated

- endothelial oxidative stress: critical mechanisms and therapeutic targets for bone fragility in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice. *Theranostics*. Jan 30;11(8):3796-3812.
19. Huo Y., Zhao X., Zhao J., Kong X., Li L., Yuan T., Xu J., 2021. Hypoglycemic effects of Fu-Pen-Zi (*Rubus chingii* Hu) fruit extracts in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice. *Journal of Functional Foods*, 87, 104837.
 20. İrer SV., Alper G., 2004. Experimental models of diabetes mellitus. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 2(3), 127-136.
 21. Jia L, Cao M, Chen H, Zhang M, Dong X, Ren Z, Sun J, Pan LL., 2020. Butyrate Ameliorates Antibiotic-Driven Type 1 Diabetes in the Female Offspring of Nonobese Diabetic Mice. *J Agric Food Chem*. Mar 11;68(10):3112-3120.
 22. Jörgens V., 2006. Oskar Minkowski (1858-1931). An outstanding master of diabetes research. *Hormones (Athens)*. Oct-Dec;5(4):310-1.
 23. Jun HS, Yoon JW., 2001. The role of viruses in type I diabetes: two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus-induced diabetes in animals. *Diabetologia*. Mar;44(3):271-85.
 24. Katsarou A., Gudbjörnsdóttir S., Rawshani A., Dabelea D., Bonifacio E., Anderson BJ., Lernmark Å., 2017. Type 1 diabetes mellitus. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-17.
 25. Klueh U, Liu Z, Cho B, Ouyang T, Feldman B, Henning TP, Kaur M, Kreutzer D., 2006. Continuous glucose monitoring in normal mice and mice with prediabetes and diabetes. *Diabetes Technol Ther*. Jun;8(3):402-12.
 26. Koarada S, Wu Y, Fertig N, Sass DA, Nalesnik M, Todd JA, Lyons PA, Fenyk-Melody J, Rainbow DB, Wicker LS, Peterson LB, Ridgway WM., 2004. Genetic control of autoimmunity: protection from diabetes, but spontaneous autoimmune biliary disease in a nonobese diabetic congenic strain. *J Immunol*. Aug 15;173(4):2315-23.
 27. Kosaka M., Yang G., Piad JN., Lee JB., Cao Y., Yamauchi M., Sakai A., 1999. Thermobiological characteristics of pikas, rabbits and rats. *熱帯医学 Tropical medicine*, 40(3), 157-163.
 28. Leslie RD., 2010. Predicting adult-onset autoimmune diabetes: clarity from complexity. *Diabetes*. Feb;59(2):330-1.
 29. Nelson AS, Maddaloni M, Abbott JR, Hoffman C, Akgul A, Ohland C, Gharaibeh RZ, Jobin C, Brusko TM, Pascual DW., 2020. Oral therapy with colonization factor antigen I prevents development of type 1 diabetes in Non-obese Diabetic mice. *Sci Rep*. Apr 9;10(1):6156.
 30. Niwano F, Hiromine Y, Noso S, Babaya N, Ito H, Yasutake S, Matsumoto I, Takeyama Y, Kawabata Y, Ikegami H., 2018. Insulin deficiency with and without glucagon: A comparative study between total pancreatectomy and type 1 diabetes. *J Diabetes Investig*. Sep;9(5):1084-1090.
 31. Pathak V, Pathak NM, O'Neill CL, Guduric-Fuchs J, Medina RJ., 2019. Therapies for Type 1 Diabetes: Current Scenario and Future Perspectives. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. May 3;12:1179551419844521.
 32. Robinson B., Wright P., 1961. Guinea-pig anti-insulin serum. *The Journal of Physiology*, 155(2), 302.
 33. Schiazza AR, Considine EG, Betcher M, Shepard BD, 2021. Loss of renal olfactory receptor 1393 leads to improved glucose homeostasis in a type 1 diabetic mouse model. *Physiol Rep*. Dec;9(23):e15007.
 34. Siljander H, Honkanen J, Knip M., 2019. Microbiome and type 1 diabetes. *EBioMedicine*. Aug;46:512-521.
 35. Tian X, Lin Y, Cui C, Su M, Lai L., 2019. BTNL2-Ig Protein Attenuates Type 1 Diabetes in Non-Obese Diabetic (NOD) Mice. *Adv Healthc Mater*. May;8(9):e1800987.
 36. Tomita T, Lacy PE, Natschinsky FM, McDaniel ML., 1974. Effect of alloxan on insulin secretion in isolated rat islets perfused in vitro. *Diabetes*. Jun;23(6):517-24.
 37. Tomita T, Watanabe I., 1976. The effect of alloxan on the permeability of isolated

- pancreatic islets to horseradish peroxidase. *Virchows Arch B Cell Pathol.* Nov 24;22(3):217-32.
38. Ucer Ozgurel S, Swallow EA, Metzger CE, Allen MR., 2022. Femoral Skeletal Perfusion is Reduced in Male Mice with Type 1 Diabetes. *Calcif Tissue Int. Sep;*111(3):323-330.
39. Van Belle T, Taylor P, Von Herrath M., 2009. Mouse models for type 1 diabetes. *Drug Discovery Today: Disease Models*, 6(2), 41-45.
40. Vavra J, Deboer C, Dietz A, Hanka L, Sokolski W., 1959. Streptozotocin, a new antibacterial antibiotic. *Antibiotics annual*, 7, 230-235.
41. Watkins D, Cooperstein S, Lazarow A., 1964. Effect of alloxan on permeability of pancreatic islet tissue in vitro. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 207(2), 436-440.
42. Wegmann DR., Eisenbarth GS., 2000. It's insulin. *Journal of autoimmunity (Print)*, 15(3), 286-291.
43. Wong FS, Dittel BN, Janeway CA Jr., 1999. Transgenes and knockout mutations in animal models of type 1 diabetes and multiple sclerosis. *Immunol Rev. Jun;*169:93-104.
44. Wright PH, Malaisse WJ., 1966. A simple method for the assay of guinea pig anti-insulin serum. *Diabetologia.* Nov;2(3):178-88.
45. Yossipof TE, Bazak ZR, Kenigsbuch-Sredni D, Caspi RR, Kalechman Y, Sredni B., 2019. Tellurium Compounds Prevent and Reverse Type-1 Diabetes in NOD Mice by Modulating $\alpha 4\beta 7$ Integrin Activity, IL-1 β , and T Regulatory Cells. *Front Immunol.* 2019 May 29;10:979.