

ÖZET

Antidiabetik Olarak Kullanılan Sitagliptin'in Ratlarda Genotoksitesinin Değerlendirilmesi

Çalışmada dipeptil peptidaz - 4 (DPP-4) enzim inhibitörünün ilk temsilcisi olan sitagliptinin sağlıklı ratlara artan dozlarda uygulanmasını takiben canlı ağırlık ve kan glikoz düzeyleri üzerine olası etkileri ile *in vitro* rat lenfositlerinde tek hücre jel elektroforez (Comet) yöntemi ile olası genotoksik etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla ortalama $229,26 \pm 28,92$ g canlı ağırlığında 2 – 3 aylık toplam 40 adet erkek *Wistar-Albino* rat kullanıldı. Ratlar doğal gün ışığından yararlanmaları sağlanarak $22^{\circ}\text{C} (\pm 2)$ tutuldu ve standart rat yemi ile içme suyu *ad libitum* olarak verildi. Ratlar her grupta 10 adet olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. *Grup 1*; kontrol olup sadece 1 mL serum fizyolojik (%0,9), *Grup 2*; 1 mg/kg dozda, *Grup 3*; 10 mg/kg dozda ve *Grup 4*; 100 mg/kg dozda sitagliptinin aktif şekli olan sitagliptin fosfat monohidrat, ağızdan 1 mL serum fizyolojik ile birlikte 36 gün boyunca uygulandı. Çalışma sonunda elde edilen değerlerin ortalama \pm standart hataları verildi. Gruplar arasındaki farklılıklar SPSS 11.5 paket programında *One-Way ANOVA* varyans analizinde Duncan testi ve *t*-testi kullanılarak değerlendirildi. $P<0.05$ altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

Canlı ağırlıkları değerleri bakımından; uygulama öncesi (0. gün) gruplar arasındaki farklılıkların 36. günde benzer şekilde devam ettiği, hatta 3'üncü grup ile kontrol grubu arasındaki farkın ortadan kalktığı belirlendi. Canlı ağırlık artışının %10 – 20 aralığında ve en az % 10.05 ile Grup 2'de ($P<0.01$), kontrol, Grup 3 ve Grup 4'te ise sırası ile % 10.62, % 13.62 – 18.59 oranında ($P<0.001$) olduğu tespit edildi. Kan glikoz değerleri bakımından; 36. gün sitagliptin uygulama gruplarının kendi arasında ve kontrol grubu ile 4'üncü grup ($P>0.05$) arasında fark olmadığı saptandı. Kan glikoz değeri artışının % 2.5 – 14.25 aralığında ve en az % 2.5 ile Grup 3'de, Grup 2 ve kontrol grubunda ise sırası ile % 9.37 ve % 14.25 ($P>0.05$), Grup 4'te ise % 7.53 ($P<0.05$) düzeyinde olduğu tespit edildi. Ratlarda 36. gün elde edilen lenfositlerde genetik hasar indeks (GHİ) değerleri bakımından; gruplar arasında fark ($P<0.001$) olduğu belirlendi. GHİ'nin sırası ile genotoksik etkinliği bilinen

H₂O₂-pozitif kontrole göre (3.38) en az kontrol grubunda (0.72), bunu Grup 3 (1.15), Grup 4 (1.54) ve Grup 2'nin (1.97) izlediği saptandı.

Uygulama sonunda (36. gün) tüm gruplarda ratların normal fizyolojik canlı ağırlık düzeyine erişemediği ve % 10 – 20 aralığındaki canlı ağırlık artışının fizyolojik gelişim süreci içinde kaldığı dikkate alınarak, sitagliptinin artan doz uygulamalarında önemli derecede canlı ağırlık artışı veya azalmasına neden olmadığı saptandı. Kan glikoz düzeylerinde sitagliptin uygulama öncesi göre artış oranlarının (% 2.5 – 14.25) fizyolojik kan glikoz aralığında kaldığı, özellikle ratlardaki canlı ağırlık artışı ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, etkin ve yüksek dozlarda sitagliptinin doza bağlı olarak kan glikoz düzeyinde önemli derecede artış veya azalmaya neden olmadığı, dolayısı ile hipoglisemi riskinin oldukça düşük olduğu tespit edildi. *İn vivo* rat lenfositlerinde hasarlı hücre oranları ve GHİ değerlerinin artan dozlarda sitagliptin uygulaması ile aynı yönde artış göstermediği, dolayısı ile DNA hasarının direkt olarak ilaç uygulamasına bağlı olmadığı; diabet oluşturulmuş hayvanlarda farklı süre ve dozlarda sitagliptinin kullanımını içeren daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Comet yöntemi, DNA hasarı, DPP-4 enzim inhibitörü, genotoksisite, rat, sitagliptin.

SUMMARY

Assessment of Genotoxicity in Rats Treated with the Antidiabetic Drug Sitagliptin

This study aimed to find out the possible effects of sitagliptin, the first representative of dipeptidyl peptidase (DPP-4) enzyme inhibitors, on body mass and blood glucose concentrations of rats. Similarly it is intended to measure the genotoxic effects of sitagliptin using single-cell gel test (Comet Assay).

Forty male *Wistar-Albino* rats, 2 – 3 months old, weighting 229.26 ± 28.92 g, were used in this study. Rats were fed by standart rat food and tap water was given *ad libidum*. Rats were allocateted into four groups each containing 10 rats. Group 1, control, was given only 1 ml of % 0.9 NaCl solution, Group 2: at 1 mg/kg dose, Group 3; at 10 mg/kg dose and Group 4: at 100 mg/kg dose active form of sitagliptin's sitagliptin mono phosphate with 1 ml % 0.9 NaCl orally during 36 days were given. At the end of the study achieved values' mean standard deviations were determined and differences between groups were assesed on SPSS 11.5 packet programme in *One-Way* ANOVA variance analysis by Duncan test and *t*-test. The values under $P < 0.05$ were assumed significant.

In terms of the alive body mass values it was determined that pre application differences between groups kept going similar in 36th day, moreover the differences between 3th group and control group have vanished. The results of increasing alive body mass were between % 10 and % 20 and minimum % 10.05 in group 2 and % 10.62, % 13.62, % 18.59 by order of in control group, group 3 and group 4 were stated. In terms of blood glucose values there were no significant difference both between group control and group 4 and between all sitagliptin applying groups own were determined ($P > 0.05$). It was stated that increasing blood glucose was between % 2.5 and % 14.25 and minimum in group 3 as % 2.5, % 9.37 and % 14.25 by order of in group 2 and group control ($P > 0.05$), however it was in the level of % 7.53 ($P < 0.05$) in group 4. In terms of the Genetic Damage Index (GDI) values were stated as 3.38 in H_2O_2 -positive control group and as 0.72 minimum in control group and % 1.15, % 1.54, % 1.97 by order of group 3, group 4 and group 2.

At the end of the application (36th day) by considering in all groups rats couldn't reach to physiological alive body mass level and increasing were between % 10 and % 20 stated in physiological development period, increasing doses of sitagliptin did not cause any increasing or decreasing on alive body mass were determined. By comparing blood glucose levels with sitagliptin pre application it was stated that increasing ratio stood in physiological blood glucose interval, especially alive body mass in rats and when it has been compared with control group, active and high doses of sitagliptin did not cause importantly increasing or decreasing on blood glucose level, thus its hypoglycaemic risk was rather low. It was determined that damaged cell ratio and GDI values in in vitro rat leucocytes didn't change in the same way, consequently DNA damage did not relate directly to drug application; in diabetes developed animals, during different periods and in different doses including sitagliptin use more comprehensive studies's necessity was determined.

Key words: Comet assay, DNA damage, DPP-4 enzyme inhibitor, genotoxicity, rat, sitagliptin.