



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DIABETES MELLİTUS VE HİPERKORTİZOLEMİ İLİŞKİSİNİN
PATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

Melike ALTINTAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Özlem ÖZMEN

BURDUR-2021

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DIABETES MELLİTUS VE HİPERKORTİZOLEMİ İLİŞKİSİNİN
PATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

Melike ALTINTAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNER PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Özlem ÖZMEN

Bu Araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0673-YL-20 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2021



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince beni sürekli yönlendiren, tez konumum oluşturulmasından yazımına kadar her aşamasında bilgi birikimini, tecrübe ve görüşlerini esirgemeyen, yetişmemde büyük önemi olan danışman hocam Sayın Prof. Dr. Özlem ÖZMEN'e,

Araştırmamın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen ve tecrübelerini paylaşarak yön veren hocam Sayın Prof. Dr. Zafer ÖZYILDIZ'a, değerli zamanını ve tecrübelerini paylaşan hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Volkan İPEK'e, ELISA testlerinin yapılmasında özveri ile destek veren Öğr. Gör. Ceren YAMAN'a, özellikle laboratuvar işlemlerini öğrenmemde büyük katkısı olan Uzm. Biyolog Dilnur İLERİ'ye, tüm yüksek lisans ile doktora öğrencisi arkadaşlarıma ve eğitim hayatımda maddi manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tüm zorluklarda her zaman arkamda olan aileme, teşekkürlerimi sunarım.

ETİK BEYAN

“Diabetes Mellitus ve Hiperkortizolemi İlişkisinin Patolojik Olarak İncelenmesi” başlıklı tez çalışmamdaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu Prof. Dr. Özlem ÖZMEN danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Melike ALTINTAŞ

27.07.2021

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK	i
KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ETİK BEYAN	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
TÜRKÇE ÖZET	xi
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Adrenal Bez	2
2.1.1. Adrenal Medulla	2
2.1.2. Adrenal Korteks	2
2.1.2.1. Kortizol Hormonu	3
2.1.2.2. Kortizol Hormonu Çalışma Prensibi	4
2.1.2.3. Kortizol Hormonunun Etkileri	5
2.1.2.4. Kortizol Hormonunun Yapımı	6
2.1.2.5. Hipokortizolemi	6
2.1.2.6. Hiperkortizolemi	7
2.2. Pankreas	9
2.2.1. Ekzokrin Pankreas	9
2.2.1.1. Ekzokrin Pankreastan Salgılanan Maddeler	9
2.2.2. Endokrin Pankreas	10
2.2.2.1. Endokrin Pankreastan Salgılanan Hormonlar	10
2.2.2.1.1. İnsülin Hormonu	11
2.2.2.1.2. Glukagon hormonu	12
2.2.2.1.3. Somatostatin	12
2.2.2.1.4. Pankreatik Polipeptit Hormonu	12
2.3. Kandaki Glikoz Seviyesinin Düzenlenmesindeki Bozukluklar	12
2.3.1. Hipoglisemi	12
2.3.2. Hiperglisemi	13
2.4. Diabetes Mellitus	13
2.4.1. Diabetes Mellitus'un Tarihçesi	13
2.4.2. Diabetes Mellitus'un Çeşitleri	15
2.4.2.1. Diabetes Mellitus Tip 1	15
2.4.2.2. Diabetes Mellitus Tip 2	17
2.4.2.3. Sekonder Gelişen Diabetes Mellitus	17
2.5. Hiperkortizoleminin Neden Olduğu Diabetes Mellitus	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Hayvanlar	20
3.2. Deney Düzenneği	20
3.3. Deneyin Sonlandırılması	20
3.4. Histopatoloji Yöntemi	22
3.5. İmmunohistokimyasal Yöntem	23

3.6. Biyokimyasal Analiz Yöntemi	24
3.7. Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELISA)	25
3.8. İstatistik Analiz	27
4. BULGULAR	28
4.1.Klinik Bulgular	28
4.2.Makroskobik Bulgular	31
4.3.Histopatolojik Bulgular	32
4.3.1 Pankreas Histopatoloji Bulguları	32
4.3.2 Adren Histopatoloji Bulguları	37
4.4. İmmunohistokimyasal Boyama Bulguları	39
4.5. Serum Glikoz Bulguları	40
4.6. Serum İnsülin ve Kortizol Düzeyleri	41
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	49
KAYNAKÇA	50
ÖZGEÇMİŞ	55

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 3.1.	Gruplara ayrılmış ratların barındırılması 21
Şekil 3.2.	Ratlara intraperitoneal yolla streptozotosin verilmesi 21
Şekil 3.3.	Ratların nekropsilerinin yapılması 22
Şekil 3.4.	Ratlardan intrakardiyak yöntem ile kan alınması 25
Şekil 3.5.	ELISA testinin uygulanması 27
Şekil 4.1	Kontrol grubunda çalışma süresince ağırlık değişim grafiği 29
Şekil 4.2.	Diyabet grubunda çalışma süresince ağırlık değişim grafiği 30
Şekil 4.3.	Kortizol grubunda çalışma süresince ağırlık değişim grafiği 31
Şekil 4.4.	Nekropsi sırasında adrenlerin görünümü. (A) Kontrol grubundaki normal görünümde adren (kırmızı ok) ve adreni besleyen belirgin bir damarın görünümü (mavi ok). (B) Kortizol verilen gruptaki bir ratın atrofik görünümde adreni (kırmızı ok) ve incelmış besleyici damar (mavi ok). 32
Şekil 4.5.	Kontrol grubundaki bir ratın normal pankreasının görünümü, HE boyama, Barlar (sırasıyla)= 200 µm, 100 µm, 50 µm ve 20 µm. 33
Şekil 4.6.	Kontrol grubundaki bir başka ratın normal görünümde pankreası, HE boyama, Bar= 50 µm. 33
Şekil 4.7.	Kontrol grubundaki bir başka ratın normal görünümde pankreası, HE boyama, Bar= 20 µm. 34
Şekil 4.8.	Diyabet grubundaki bir ratın pankreasında Langerhans adacıklarında dejeneratif ve nekrotik hücreler (oklar), HE boyama, Barlar (sırasıyla)= 200 µm, 100 µm, 50 µm ve 20 µm. 34
Şekil 4.9.	Diyabet grubundaki bir başka ratın pankreasında Langerhans adacıklarındaki nekrotik hücrelerin (oklar) görünümü, HE boyama, Bar= 20 µm. 35
Şekil 4.10.	Diyabet grubundaki bir başka ratın pankreasında Langerhans adacıklarının görünümü, nekrotik hücreler (oklar), HE boyama, Bar= 20 µm. 35
Şekil 4.11.	Kortizol grubundaki bir ratın pankreasında Langerhans adacıklarında dejeneratif ve nekrotik hücreler (oklar), HE boyama, Barlar (sırasıyla)= 200 µm, 100 µm, 50 µm ve 20 µm. 36
Şekil 4.12.	Kortizol grubundaki bir başka ratın pankreasında Langerhans adacıklarında dejeneratif ve nekrotik hücrelerin (oklar) görünümü, HE boyama, Bar= 20 µm. 36
Şekil 4.13.	Kortizol grubundaki bir başka ratın pankreasında Langerhans adacıklarında dejeneratif ve nekrotik hücrelerin (oklar) görünümü, HE boyama, Bar= 20 µm. 37
Şekil 4.14.	Kontrol grubundaki bir ratın adreninin normal görünümü, HE boyama, Barlar (sırasıyla)= 200 µm, 100 µm, 50 µm ve 20 µm. 38
Şekil 4.15.	Diyabet grubundaki bir ratın adreninin normal görünümü, HE boyama, Barlar (sırasıyla)= 200 µm, 100 µm, 50 µm ve 20 µm. 38

Şekil 4.16.	Kortizol grubundaki bir ratın adreninde belirgin şekilde atrofik görünüm, HE boyama, Barlar (sırasıyla)= 200 µm, 100 µm, 50 µm ve 20 µm.	38
Şekil 4.17.	Gruplara göre adrenal korteksin zona fasikülata tabakasının kalınlığı, (A) kontrol grubunda kalınlık (ok), (B) diyabet grubunda azalmış kalınlık (ok) ve (C) Kortizol grubunda belirgin şekilde incelmış zona fasikülata tabakası (ok). HE boyama, Barlar= 100 µm.	38
Şekil 4.18.	Gruplara göre insülin ekspresyonları, (A) kontrol grubunda ekspresyon (oklar), (B) diyabet grubunda belirgin şekilde azalmış ekspresyon (oklar) ve (C) Kortizol grubunda kontrole göre azalmış ekspresyon (oklar). Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar= 50 µm.	39
Şekil 4.19.	Gruplara göre glukagon ekspresyonları, (A) kontrol grubunda ekspresyon (oklar), (B) diyabet grubunda artmış ekspresyon (oklar) ve (C) Kortizol grubunda azalmış ekspresyon (oklar). Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar= 50 µm.	39
Şekil 4.20.	Gruplara göre insülin reseptör ekspresyonları, (A) kontrol grubunda ekspresyon (oklar), (B) diyabet grubunda belirgin şekilde azalmış ekspresyon (oklar) ve (C) Kortizol grubunda azalmış ekspresyon (oklar). Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar= 50 µm.	40
Şekil 4.21.	Serum glikoz düzeylerinin grafiği	40
Şekil 4.22.	Grupların insülin düzeyi grafiği	41
Şekil 4.23.	Grupların kortizol düzeyi grafiği	42

TABLÖLAR

Tablo 4.1.	Gruplara göre çalışmanın başlangıç, 15. ve 30. günlerindeki ortalama ağırlık değişimleri	28
Tablo 4.2.	Gruplara göre serum glikoz düzeylerinin (mg/dl) istatistik analiz sonuçları	41
Tablo 4.3.	Gruplara göre serum insülin düzeylerinin (mIU/L) istatistik analiz sonuçları	42
Tablo 4.4.	Gruplara göre serum kortizol düzeylerinin (ng/ml) istatistik analiz sonuçları	43

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
α	: Alfa
β	: Beta
Δ	: Delta
DAB	: 3,3'-diaminobenzidine tetrahidroklorid
ELİZA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
PBS	: Fosfat Tamponlu Su
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
IP	: İntraperitoneal
CRB	: Kortikotropik Hormon
μm	: Mikrometre
mg	: Miligram
nm	: Nanometre
/	: Oran
OD	: Optik Yoğunluğu
Pp	: Pankreatik polipeptit
°C	: Santigrat Derece
SD	: Standart Sapma
%	: Yüzde

ÖZET

Diabetes mellitus ve hiperkortizolemi ilişkisinin patolojik olarak incelenmesi

Diabetes mellitus (DM) pankreastaki beta hücrelerinin yıkımlanması veya pankreastaki insülin reseptörlerinin azalması ile ortaya çıkan ve insidansı gitgide artan önemli bir metabolik hastalıktır. Hiperkortizolemi endojen veya ekzojen nedenlere bağlı olarak kandaki kortizol hormonunun normal seviyesinden daha yüksek düzeyde seyretmesi olarak tanımlanır. Kandaki yüksek kortizol seviyelerinin insülin reseptörlerini tahrip ederek ve insülin duyarlılığını azaltarak DM'yi tetikleyebileceği bilinmektedir. Benzer şekilde DM bazı hormonal fonksiyonları bozarak, kandaki kortizol seviyesinin yükselmesine neden olabilmektedir. Bu çalışmada DM ile hiperkortizolemi ilişkisi ve pankreas ile adrenlerde şekillenen değişikliklerin patolojik olarak incelenmesi amaçlandı. Çalışmada otuz adet Wistar albino ırkı erkek rat kullanıldı. Ratlar üç gruba ayrıldı ve çalışma bir ayda tamamlandı. Birinci gruptaki ratlara herhangi bir uygulama yapılmadı ve bu hayvanlar kontrol grubu olarak ayrıldı. İkinci gruptaki ratlara, oral olarak streptozotosin (20 mg/kg) verilerek diyabet oluşturuldu. Üçüncü gruptaki ratlara, bir ay boyunca her gün subkutan olarak prednizolon (10mg/kg/gün) verilerek hiperkortizolemi oluşması sağlandı. Bir ayın sonunda ratlara ötenazi uygulandı, histopatolojik inceleme için pankreas ve adren örnekleri; glikoz, insülin ve kortizol düzeylerinin belirlenmesi için de kan örnekleri alındı. Diyabet oluşturulan grubun pankreas örneklerinde Langerhans adacıklarının merkezi kısımlarındaki hücrelerde dejeneratif ve nekrotik değişiklikler dikkati çekti. Bu grupta bulunan ratların adren örneklerine bakıldığında kortekste hafif kalınlaşma dışında bir bulgu saptanmadı. Hiperkortizolemi oluşturulan grupta immün sistemin baskılanmasıyla bağlantılı enfeksiyon ve apseleşmeler gözlemlendi. Bu grubun pankreas örnekleri incelendiğinde Langerhans adacıklarında hücrelerde hafif şiddette dejenerasyon ve nekrozlar görüldü. Aynı grubun adren örneklerinin histopatolojik incelemesinde kortekslerinin belirgin derecede incelendiği dikkati çekti. Bu çalışmanın sonuçları DM'nin hiperkortizolemiyi, hiperkortizoleminin DM'yi tetiklediğini gösterdi.

* Bu alışma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 0673-YL-20).

Anahtar Kelimeler: Hiperkortizolemi, diabetes mellitus, patoloji, immunohistokimya.



ABSTRACT

Pathological examination of the relationship between diabetes mellitus and hypercortisolemia

Diabetes mellitus (DM) is an important metabolic disease that occurs with the destruction of beta cells in the pancreas or the reduction of insulin receptors in the pancreas, and its incidence is gradually increasing. Hypercortisolemia is defined as a higher than normal level of cortisol hormone in the blood due to endogenous or exogenous causes. It is known that high cortisol levels in the blood can trigger DM by destroying insulin receptors and reducing insulin sensitivity. Similarly, DM may disrupt some hormonal functions and cause an increase in cortisol levels in the blood. In this study, it was aimed to pathologically examine the relationship between DM and hypercortisolemia and the changes occurring in the pancreas and adrenal glands. In this study, totally thirty Wistar albino male rats were used. Rats were divided into three groups and the study was completed in one month. The rats in the first group did not receive any treatment and were kept as the control group. Diabetes was formed by oral administration of streptozotocin (20 mg/kg) to the rats in the second group. The rats in the third group were given prednisolone (10 mg/kg/day) subcutaneously every day for a month to induce hypercortisolemia. At the end of one month, the rats were euthanized. Pancreas and adrenal samples were collected for histopathological examination, and blood samples were taken to evaluate serum glucose, insulin and cortisol levels. Degenerative and necrotic changes were noted in the cells in the central areas of the islets of Langerhans in the pancreatic samples of the diabetes group. During the histopathological examination of the adrenal gland samples of the rats in this group, no other finding was detected other than mild thickening of the cortex. Infection and abscesses formations associated with suppression of the immune system were observed in the hypercortisolemia group. Histopathological examination of pancreatic samples of this group revealed mild degeneration and necrosis in the cells of the islets of Langerhans. At the histopathological examination the adrenal glands samples of this group, significantly thinned cortices were observed. The results of this study showed that DM triggered hypercortisolemia and hypercortisolemia triggered DM.

*This study was supported by Scientific Projects Commission of University of Burdur Mehmet Akif Ersoy (Project number: 0673-YL-20).

Keywords: Hypercortisolemia, diabetes mellitus, pathology, immunohistochemistry.

1. GİRİŞ

DM ve hiperkortizolemi birbirinden çok farklı hormon ve mekanizmalar ile oluşan hastalıklar gibi görölseler de aslında birbirleri üzerinde önemli etkileri olan ve birbirlerini tetikleyebilen iki hastalıktır. Vücutta normalde olması gereken seviyelerden çok daha fazla miktarda kortizol hormonu bulunmasına Cushing hastalığı denilmektedir. Nadir görölen bir hastalık olarak kabul edilse de, glikokortikoid hormonların başka hastalıkların tedavisinde kullanımı yaygınlaştıkça görölme insidansı artmaktadır. Ancak bu hastalığa neden olan durumlar sadece yüksek miktarlardaki glikokortikoid kullanımı değildir. Aşırı ACTH salgılanmasına sebep olabilecek hipofiz tümörleri veya direkt kortizol hormonu salınmasını tetikleyecek adrenal korteks tümörleri de kontrolsüz şekilde kortizol salınımını uyarabilir.

Yüksek hormon düzeyleri birçok organı etkilediği gibi pankreastaki hücreleri de etkileyerek burada hasara neden olur. Bu hasar diyabete neden olur ve tek tek bakıldığında belirgin olmayan ancak bir bütün halinde bakıldığı zaman bir anlam kazanan semptomlar ortaya çıkar.

Bu çalışmada DM’de adrenlerin, hiperkortizolemide de pankreasın nasıl etkilendiği ve hastalıkların birbirini tetiklemesinin altındaki mekanizmaların açıklanmasına çalışılacaktır.

1. GENEL BİLGİLER

2.1. Adrenal Bez

Böbreküstü veya sürrenal bezler olarak tanımlanan adrenal bezler böbrekler üzerinde yerleşmiştir. Adrenler anatomik olarak dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki kısımdan oluşmuştur (Noyan, 2011). Bu iki kısım fonksiyonel olarak birbirinden çok farklı yapılardan köken almıştır. Korteks tabakası ektodermden, medulla tabakası mezodermden gelişir. Korteks tabakasından steroid hormonlar salgılanırken medulla tabakasında kateşolaminler salgılanmaktadır (Temur ve ark, 2016).

Damarlaşması çok iyi olan adrenal bezlere çok sayıda arter gelirken sadece bir vena bezden çıkar (Noyan, 2011). Bezler bağ dokudan yapılmış, esnekliği olan bir kapsül tarafından sarılmıştır (Karadağ ve ark., 1995).

2.1.1. Adrenal Medulla

Adrenal medulla ile sempatik sistem beraber çalışırlar ve aynı yerden köken alırlar. Kateşoleminlerin salgılanmasında beraber çalışırlar. Salgılanan hormonların %80'i adrenalalin, kalan %20'si noradrenalindir. Noradrenalalin vazokonstriksiyon şekillenmesini sağlar. Aynı zamanda beyinde de üretilir. Heyecan anında adrenalalin seviyesi çok yüksektir. Kalp hızı ve tansiyon artar, hızlı hareket edebilmek için glikojenolizisi uyarır ve karaciğerden glikoz sentezlenir; böylece hızlı hareket edilmesi gereken durumlarda yeterince enerji sağlanır. Adrenal medulla hücreleri ile sempatik sistem arasında bağlantı bulunmaktadır (Ungar ve Phillips, 1983).

2.1.2. Adrenal Korteks

Adrenal korteks 3 kısımdan oluşur. Bu kısımlar sırasıyla dıştan içe;

- 1) Zona glomeruloza
- 2) Zona fasikulata

3) Zona retikularis'tir.

Zona glomeruloza katmanında glomerulus biçimli hücreler vardır (Noyan, 2016). Mineralokortikoid hormonlar buradan sentezlenir (Temur ve ark., 2016). Zona fasikulata tabakasındaki hücreler kolonlar halindedir ve daha fazla lipit bulunur. Glikokortikoidler buradan sentezlenir. Bu katmanlar arasında vena sinüsleri bulunur (Noyan, 2016). Zona retikularisteki hücreler ise ağ şeklinde dizilmişlerdir, seks hormonları bu tabakadan salgılanmaktadır. Bu bölgeden salgılanmakta olan en değerli hormonlar aldosteron, kortikosteron ve kortizoldur (Temur ve ark., 2016). Aldosteron su dengesini korumakla görevli bir hormondur. Aldosteron sayesinde sodyumun geri emilimi artar. Sodyum geri emilince osmotik basınç artar ve suda geri emilir; böylelikle su kaybı olabilecek en düşük seviyeye iner (Noyan, 2016).

2.1.2.1. Kortizol Hormonu

Bu hormon ilk kez 1937 yılında Eduard Kendall ve Otto Wintersteiner tarafından keşfedilmiştir (Rhen ve Cidlowski 2005). 1938 yılında Tadeusz Reichstein, desoksikortikosteronu kolesterolden elde etmiştir. Amerika hükümeti bu hormonu pilotlarının uçuş sırasındaki stresini azaltmak için kullanmak istemiş ve Kendall'dan bu hormonu üretmesini istemiş. 1948 yılında Kendall bir ilaç şirketi ve Amerika'nın yardımı ile bu hormonu bileşik E ismiyle üretmiştir (Burns, 2016). Hastalarda kullanılmaya başlanması ise romatoloji bölümü başkanı olan Philip Showalter Hench ile Kendall'ın bir konuşması esnasında ortaya çıkmıştır. Hench, Kendall'ın çalıştığı ilaç şirketinden hormonu istemiş ve hormonu yapılan hiçbir tedaviye cevap vermeyen kronik poliartritli bir kadının üzerinde kullanmıştır. Kadın kısa süre içerisinde ciddi bir iyileşme süreci sergilemiştir. Eduard Kendall, Tadeusz Reichstein ve Philip Showalter Hench 1950 yılında Nobel ödülüne layık görülmüşlerdir (Damcı ve Çoşar, 2020).

Kortizol, adrenal bezlerden salgılanan steroid yapıda bir hormondur. İmmun ve kardiyovasküler sistem üzerinde, metabolik aktiviteyi düzenlemede ve vücuttaki homeostatik yapıyı korumada önemli bir rol oynar (Rhen ve Cidlowski, 2005).

Kortizol kanda bir alfa globülinden oluşan bir proteine bağlı olarak, inaktif halde dolaşır. Kalan kısmı albümine bağlı olarak taşınır. Bu protein transkortin olarak isimlendirilmektedir. Transkortin karaciğerde üretilir. Hamilelikte transkortin seviyesi artarken, bazı hastalıklarda (siroz, nefroz, multipl miyeloma) ise bu proteinin seviyesi azalır (Noyan, 2011).

Kortizol glikokortikoid reseptör tip 2'ye bağlanır. Glikokortikoid-reseptör kompleksi hücre çekirdeğine girip doğrudan spesifik DNA bölgesine bağlanarak transkripsiyondaki inhibisyon ve aktivasyon etkilerini birlikte gösterir. Kortizol karaciğerde ve böbrekte metabolize olup inaktif metabolitlerine döner (Ort ve ark., 1992).

2.1.2.2. Kortizol Hormonunun Çalışma Prensibi

Glikokortikoidlerin kandaki seviyesi hep aynı sınırlardadır. Bu kontrolü sağlayabilmek ve hormonu aynı seviyede tutabilmek için birçok hormon devreye girmekte ve çalışmaktadır. İlk olarak hipotalamus uyarılır. Hipotalamustan kortikotropik hormon salgılatıcı faktör (CRF) salgılanır, CRF hipofiz bezine gider ve ön hipofizi uyarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını sağlar. ACTH kan dolaşımıyla böbreküstü bezinin korteksine ulaşır ve burayı uyarak kortizolün salgılanmasını sağlar ve kortizol kana karışır. Kortizol kanda gerekli seviyeye ulaştıktan sonra negatif feedback (geri besleme) sistemi ile hipotalamusu uyarak CRF salınımını durdurur. CRF salınımı durunca ACTH salınımı da durur ve kana daha fazla kortizol salınması bu sayede engellenmiş olur. Ayrıca hipotalamusta CRF'nin, ön hipofizde ACTH'nin üretildiği bölgelerde kortizol reseptörleri vardır ve bu reseptörler sayesinde kortizol kendi salınımını kontrol ederek gerekli seviyeye gelince durur. Hipotalamustan salgılanan somatostatin hormonu da ACTH salgılanmasını engeller. ACTH ile kortizol hormonu arasında da bir denge bulunmaktadır. ACTH kanda belirli bir seviyeye gelince kortizol hormonun salgılanmasını engeller, böylelikle kendisinin daha fazla salgılanmasını engeller (Noyan, 2011).

ACTH hormonun salgılanmasını sağlayan başka hormonlar da bulunmaktadır. Vazopressin, bu hormonun salgılanmasını sağlayan diğer hormonlardan biridir. Stres hormonları olarak bilinen adrenalin ve noradrenalinin salgılanmasını gerektiren durumlarda da kortizol salgılanır. Buna alarm reaksiyonu denir ve bu reaksiyon o kadar şiddetli olabilir ki adrenal kortekste kanamaya ve hasara sebep olabilir (Rivier ve Vale, 1983).

2.1.2.3. Kortizol Hormonunun Etkileri

Kortizolun vücut üzerinde çok sayıda etkisi bulunmaktadır.

1) Kortizolün özellikle karbonhidrat metabolizması üzerine büyük bir etkisi vardır. Glukojenolizi uyarak kan şekerinin yükselmesini sağlar. Bu hormon insülinin tersine çalışan bir hormondur. Stresli durumlarda vücudun enerji üretebilmesini sağlar. Protein yapımını azaltıp, aminoasit yapımını arttırarak bu aminoasitlerin karaciğere girişini kolaylaştırır. Yağdan yağ asitlerinin üretilmesini sağlar (Kırmaz, 2012).

2) Alerjik reaksiyonlarda fazla miktarda histamin salınmasını engeller. Eozinofil ve bazofil sayılarını azaltarak alerjik reaksiyonun şiddetini düşürür.

3) Lenfosit sayısını azaltıp eritrosit sayısını arttırır. Eğer lenfoid organlarda büyüme varsa bunların küçülerek normal boyutuna inmesini sağlar ve antikor miktarını azaltır. Lökositlerin damar çeperinden çıkarak dokulara sızmasını engeller.

4) Vazokonstriksiyon etkisi sayesinde (özellikle arteriollerde) damarların kasılarak kan basıncının yükselmesine yardım eder (Selye, 1952 ve 1955; Yurdakoş, 2001).

5) İç salgı bezleri üzerine de etkisi bulunmaktadır. Kortizolun kandaki miktarı artarsa ACTH ve CRF seviyesi düşer. Büyüme hormonunun (somatotropin) sekresyonu artar, tiroid stimulan hormonun (TSH) sekresyonu azalır (Kırmaz, 2012).

6) Kortizol hormonunun kandaki düzeyinin artması gastrointestinal sistem üzerinde de değişikliklerin oluşmasına neden olur. Mide asidinin salgısının artarak asiditenin düşmesine neden olur. Bu durum mide ülserlerinin artmasına sebep olabilir (Selye, 1952 ve 1955; Yurdakoş, 2001; Kırmaz, 2012).

2.1.2.4. Kortizol Hormonunun Yapımı

Kortizol hormonu birçok maddenin yardımı ile yapılmaktadır. Bu maddelerden birinin doğuştan eksik veya kusurlu olması sistemde bozukluğa neden olur ve bu hormonun üretilmesini engeller (Noyan, 2011).

2.1.2.5. Hipokortizolemi

Kortizol hormonunun üretiminin herhangi bir aşamasında aksaklık oluşur ve kortizol kanda olması gerekenden daha düşük bir seviyede kalırsa bu duruma hipokortizolemi denir ve çeşitli durumlarda ortaya çıkabilir. Eğer kortizol ve kortikosteronun yapımı sırasında hayati önem taşıyan 3β -hidroksi-dehidrogenaz, 21β -hidroksilaz, 11β -hidroksilaz enzimlerinden herhangi birinin doğuştan eksik veya sorunlu olması bu mekanizmayı bozmaktadır.

Bu enzimler kilit bir rol oynamaktadır. Biri eksik olduğu zaman vücutta kortizol veya kortikosteron sentezlenemez ve progesteron hormonu birikmeye başlar. Biriken progesteron hormonu sayesinde fazla miktarda testosteron üretilmeye başlanır. Bu durum kadınlarda erkekleşmeye, oğlan çocuklarında erken erkekleşmeye sebep olur. Buna adrenogenital sendrom denilmektedir. Kortizol hormonunun enjekte edilmesi ile sorun ortadan kalkar (Noyan, 2011)

Hipokortizoleminin başka bir versiyonu da adrenal yetmezlik gözlenen Addison hastalığıdır. Bu hastalıkta sadece hipokortizolemi görülmez; korteksten salgılanan bütün hormonların seviyeleri düşüktür. Addison hastalığına sebep olan durumlar primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır (Türkmen ve Sivrikaya, 2018). Primer yetmezlik, herhangi bir sebepten dolayı böbreküstü bezinin hasar almasından dolayı steroid hormonlarının gerekli miktarlarda üretilmemesinden kaynaklanır (Dirksen ve

ark, 2017). Sekonder yetmezlik ACTH'nin vücudun ihtiyaç duyduğu miktardan daha düşük seviyelerde salgılanmasından kaynaklanır (Erdil ve Elbaş, 2012; Landon, 2008). Addison hastalığının en sık görülen nedeni böbrek üstü bezine karşı gelişen immunoglobulinler ve fazla miktarda kullanılan glikokortikoidlerdir (Başaran, 2004). Özellikle verem hastalığı ve immunolojik rahatsızlığı bulunan kadınların bu hastalığı geçirme riski daha fazladır (Başaran, 2004; Erdoğan, 2005; Girling ve Cotzias, 2007).

2.1.2.6. Hiperkortizolemi

Hiperkortizolemi kandaki kortizol hormonunun normal seviyesinden yüksekte seyretmesine denir. Cushing sendromu olarak da bilinmektedir. Bu hastalığın başlangıcının çok eskilere dayandığı düşünülse de ilk kez 1932 yılında bu hastalığa soyadını veren Harvey Williams Cushing tarafından tanımlanmıştır (Raff ve Findling, 2003). Bu hastalığa yakalanma riski yedi yaşından küçük erkek çocuklarında kız çocuklarından daha fazladır. Ancak yedi yaşından büyük kız ve erkek çocuklarında risk eşittir. Erişkin kadınlarda risk, erişkin erkeklere oranla daha fazladır. Ama yaş değiştikçe bu hastalığa neden olan faktörler de değişir. Yedi yaşından küçüklerde sebep genelde adrenal kaynaklıyken, yedi yaşından büyüklerde çoğunlukla hipofizer kaynaklıdır (Munir ve Newell-Price 2010; Mazziotti, 2011).

Kortizol hormonunun yüksek seyretmesinin birçok sebebi olabilir. Bunlardan biri kortizol benzeri ilaçların çok uzun süre ve aşırı miktarlarda kullanılmasıdır. Bu ilaçlar özellikle otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı merhemler ve solunum ilaçlarının içinde bulunan kortizol ise yüksek dozlarda olmadığı için bu ilaçlar Cushing sendromunun oluşmasına neden olmazlar (Munir ve Newell-Price, 2020).

Bu sendroma neden olan diğer neden böbreküstü bezin korteksinden köken alan tümörlerdir. Bu tümör hücreleri oldukça yüksek miktarlarda kortizol üretilmesine ve bu kortizolün kana karışmasına neden olur. Genellikle bu duruma adrenal adenom veya karsinom ya da, bilateral hiperplazi sebep vermektedir. Kandaki kortizol miktarı çok yüksek seviyelerde olduğunda negatif feedback (geri besleme) mekanizması devreye girer ve ACTH salgılanması engellenir. Bu durum sağlıklı olan diğer

böbreküstü bezindeki korteksin küçülmesine ve işlevini kaybetmesine neden olur (Munir ve Newell-Price, 2010; Mazziotti, 2011).

Eğer hipofizin ön lobunda bir tümör kitlesi oluşursa bu durum fazla miktarda ACTH salgınımına neden olur ve bu duruma ektopik ACTH denir (Akdoğan ve ark., 2019). Bu durumda kortizol salgınımı uyarılır ve ihtiyaç olunan miktardan çok daha fazlası kana verilir.

Bu sendroma neden olan sebepler farklı olsa da semptomlar benzerdir. Kanda glikoz seviyesi artmıştır ve glikozüri görülür (Noyan, 2011). İlaç kullanımına rağmen düşmeyen hipertansiyon şekillenebilir. Halsizlik, libidoda düşme ve kilo alma görülebilir. Özellikle boyun ve karın çevresinde yağ birikmekte; yüzde ay dede, vücutta buffalo hörgücü olarak isimlendirilen görünüme neden olmaktadır. Kadınlarda erkek tipi saç dökülmeleri görülebilir. Regl kanamalarında düzensizlik ciltte çatlama sivilcelenme ve kılınma görülür (Yıldız ve ark., 1999; Raff ve Findling, 2003; Noyan, 2011). Diyabete yatkınlık artmıştır, birçok vakada diyabet görülmüştür (Raff ve Findling, 2003).

Tanıda kortizol seviyesinin yüksek olması önemli bir kriterdir. Kortizol seviyesi kandan, idrardan veya tükürükten alınacak örnekler ile belirlenebilir (Raff ve Findling, 2003). İnferior petrosal sinüs örnekleme ile tümörün hipofiz bezinden kaynaklanıp kaynaklanmadığına bakılır (Yıldız ve ark., 1999 ve 2013; Akdoğan ve ark., 2019). Bu özellikle hipofiz mikroadenomlarının teşhis edilmesinde ve yerleşimlerinin belirlenmesinde kilit rol oynayan bir testtir ve kaynağın bulunarak tedavinin seçilmesine olanak sağlar (Yaşar ve ark., 2013).

2.2. Pankreas

Pankreas retroperitoneal yerleşim gösteren bir salgı bezidir ve hem endokrin hem de ekzokrin bez olarak görev yapar. Burada bezde üretilen salgıların akıtıldığı kanallar vardır. Wirsung kanalı (majör kanal), Santorini kanalı (minör kanal) birbirleri ile birleşmeden duodenuma dökülürler. Birbirleri ile birleşmezler ama Wirsung kanalı koledok (karaciğer ve safra kanalı) ile birleşerek duodenuma dökülür (Çağlar ve ark, 2014). Pankreasta üretilen enzimler proenzim halindedir yani aktif hale henüz geçmemişlerdir. Bunun nedeni aktif enzimlerin pankreasa, kanallara ve çevre dokulara zarar verecek olmasıdır (Noyan, 2011).

2.2.1. Ekzokrin Pankreas

Seröz bir yapıdan oluşur, salgısı daha sulu ve akışkandır. Ekzokrin pankreas asinus adı verilen hücrelerden oluşmaktadır. Burada enzimler ve bikarbonat üretilerek kanallar yardımı ile duodenuma açılmaktadır. Ekzokrin bez olarak çalışan pankreas temel olarak asinus hücreleri ve kanallardan oluşur (Çağlar, 2014; Noyan 2011).

2.2.1.1. Ekzokrin Pankreastan Salgılanan Maddeler

Ekzokrin pankreasta üretilen sıvının temel görevi tüketilen besinlerin kolaylıkla sindirilmesi ve bu sindirme işlemi esnasında gastrointestinal sistemin korunmasıdır. Bu sıvı temel olarak karbonhidrat, protein ve yağın parçalanmasını sağlayan proenzimleri ve asiditenin yükselerek sindirim sistemine zarar vermesini engelleyen bikarbonat ve iyonlar içermektedir, Bu sıvının ideal pH'sı 7-8 arasındır (Noyan, 2011).

Mide içeriği nedeniyle asiditesinin düşmesi sonucu duodenumdan sekretin hormonu salgılanır. Bu hormon pankreastan bikarbonat salınmasını uyarır (Çağlar, 2014; Noyan 2011). Bikarbonatın yapımı karbonik anhidraz enziminin, kandaki karbondioksidi bikarbonata çevirmesi ile gerçekleşir. Karbonik anhidraz enzimi (metaloenzim) yapısında metal bulundurur (Uygun, 2012). Ardından oluşturulan bikarbonat kanallar aracılığı ile duodenuma dökülür.

Yine duodenumdan salgılanan kolesistokinin hormonunun etkisi ile pankreasın asiner hücrelerinden besinlerin sindirilmesini sağlayan enzimler salgılanmaya başlanır (Noyan, 2011).

Amilaz enzimi tükürük bezi ve pankreasta üretilmektedir. Lipaz, fosfolipaz A ve lesitinaz enzimleri yağların parçalanmasını sağlayan enzimlerdir. Ekzokrin pankreastan salgılanan proteolitik enzimler ise tripsin, kimotripsin, karboksipeptitaz ve elastazdır. Bu enzimler pankreastan proenzim halinde salgılanırlar. Pankreastan tripsinojen, kimotripsinojen, prokarboksipeptitaz ve proelastaz olarak çıkarlar. Duodenumda salgılanan enterokinaz sayesinde aktif hale çevrilir ve işlevlerini yaparlar (Noyan, 2011).

2.2.2. Endokrin Pankreas

Endokrin pankreas Langerhans adacıklarından oluşur ve bu adacıklar ekzokrin pankreasın yapısı olan asinuslerin ortasındadır. Bütün pankreas boyunca yayılmışlardır (Çağlar ve ark., 2014). Langerhans adacıklarında kan-glikoz dengesinin korunmasını sağlayan hormonlar salgılanır (Noyan, 2011).

2.2.2.1. Endokrin Pankreastan Salgılanan Hormonlar

Langerhans adacıklarında α , β , δ , pp 4 tip hücre bulunmaktadır. Alfa hücreleri adacıktaki hücrelerin %20'sini, beta hücreleri %70'ini, delta hücreleri %5'ini, kalan %5'ini minör hücreler (pankreatik polipeptit, d1, epsilon hücreleri) oluşturmaktadır. Her hücre tipi farklı bir hormonu salgılar. Alfa hücrelerinden glukagon, proglukagon, glukagon like peptit 1 ve 2 salgılanır. Beta hücrelerinden insülin, C peptit, proinsülin, amilin ve GABA adı verilen hormonlar salgılanır. Delta hücrelerinden somatostatin, minör hücrelerden ise pankreatik polipeptit hormonlar salgılanmaktadır (Nergiz, 2019).

2.2.2.1.1. İnsülin Hormonu

Tarihte insan eli ile üretilen ilk hormon insülin dir (Bayramcı, 2013). İnsülin hormonu, disülfid bağları ile birbirine bağlanmış 2 tane aminoasit zincirinin birleşmesi ile oluşmuş bir polipeptittir (Nergiz, 2019; Noyan, 2011). Kana salındıktan sonraki yarılanma süresi 5 dakikadır. Kırmızı kan hücreleri ve beyin hücreleri dışında her hücre ile bağ oluşturabilir. Karaciğer ve böbrekteki hücelere diğer hücelere oranla daha fazla bağlanmaktadır (Noyan, 2011). Önce preinsülin üretilir ve preinsülin enzimatik aktivelerle proinsüline, daha sonra proinsülin insüline dönüşür. İnsülin kanda dolaştıktan sonra karaciğer ve böbrekte yıkımlanır (Nergiz, 2019).

İnsülin plazmadaki glikoz seviyesini azaltan tek hormondur. Glikozun vücuda giriş biçimi salgılanan insülin miktarını etkilemektedir. Vücuda damar yoluyla verilen glikoz besin yolu ile alınan glikozdan daha az insülin salgılatır. Bunun nedeni damar yolu ile verilen glikozun gastrointestinal sistemdeki hormonları salgılatmamasıdır ve insülin seviyesi de daha düşüktür (Noyan, 2011).

İnsülin kandaki glikoz miktarını düşürmekle görevlidir. İnsülin salgılandığı zaman hücrelerin glikoz geçirgenliği artar. Bu hormon özellikle kalp kası, iskelet kası ve yağ dokusuna glikoz alımını uyarmaktadır. Karaciğerde glikojen sentezini uyarak kandaki glikoz seviyesinin azalmasına yardımcı olur. Glikojenin yıkımlanarak kana gereksiz glikoz verilmesini engeller. Aminoasitlerden glikoz sentezlenmesini düşürerek bu aminoasitlerin protein sentezi için kullanılmasını sağlar. Bu sayede aminoasitler glikoz üretmek için harcanmaz. Yağ doku içerisindeki lipaz enziminin etkinliğini engelleyerek yağ dokunun parçalanmasını önler. Serbest yağ asitlerinin trigliserid şeklinde depolanmasını sağlar. Bu sayede de keton cisimlerinin üretiminin düşürülmesine neden olur. Kısaca kanda yiyeceklerden elde edilen şekeri çeşitli organlarda toplayarak enerji gerekecek durumlar için saklanmasını sağlayan bir hormondur. İnsülin hücrelerde bulunan insülin reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörler 2 alfa. 2 beta zincirinden oluşur ve glikoprotein yapısındadır. Alfa reseptörü sistince zenginken, beta reseptörü tirozin kinaz aktiviteli bölgede bulunur (Nergiz, 2019; Noyan, 2011).

2.2.2.1.2. Glukagon hormonu

Glukagon insülinin tersi çalışan bir hormondur ve kandaki şekerin seviyesini artırır. Glikojenin parçalanarak glikoza çevrilmesini sağlar. Yani glikojenerik enzimlerin aktivasyonunu sağlayarak glikojenolizisi arttırmaktadır (Nergiz, 2019). Yağlar üzerine gösterdiği etkiler net değildir. Trigliserid'in depolanmasını sağladığı halde yağ asitlerinin keton cisimciklerine dönüştürülmesine neden olur (Noyan, 2011).

2.2.2.1.3. Somatostatin Hormonu

Delta hücreleri tarafından üretilmektedir (Noyan, 2011).

2.2.2.1.4. Pankreatik Polipeptit Hormonu

Pp hücreleri tarafından üretilir (Nergiz, 2019).

2.3. Kandaki Glikoz Seviyesinin Düzenlenmesindeki Bozukluklar

Plazmadaki şeker seviyesinin olması gerekenden yukarıya çıkmasına hiperglisemi, aşağıya düşmesine hipoglisemi ismi verilmektedir.

2.3.1. Hipoglisemi

Kanda olması gereken glikoz miktarı litre başına 0,8-1,0 gramdır. Eğer bu miktar 0,5 gramın aşağısına inerse hipoglisemi görülür. Bu durumda titreme, terleme, kalbin normalden hızlı atması, aç hissetme gibi semptomlar ortaya çıkar. Eğer glikoz miktarı azalmaya devam ederse hipoglisemik şok gelişir ve ölümcül olabilir. Böyle bir durumda hastaya şeker içeren maddeler veya glukagon hormonu enjekte edilmelidir. Hipogliseminin temel sebebi insülin fazlalığıdır. Ama kan şekerini etkileyen hormonlar sadece insülin ve glukagon hormonu değildir. Büyüme hormonu düşük olan kişilerin de hipoglisemiye eğilimi vardır çünkü bu hormon insülinin tersi görev yapar. Beyin sadece glikoz ile beslendiği için bu durum çok sakıncalıdır (Noyan, 2011).

2.3.2. Hiperglisemi

Normalde kanda litre başına düşen glikoz miktarı 1,8 gramı aşarsa hiperglisemi olarak adlandırılır. DM'nin bir semptomu olarak görülür (Noyan, 2011).

2.4. Diabetes Mellitus

2.4.1. Diabetes Mellitus'un Tarihçesi

Diabet terimi, dia- yani "ayrı" ya da "boydan boya" ön eki ve bainenin yani "yürümek" ya da "ayakta durmak" fiilinin birleştirilmesiyle oluşturulmuş bir kelimedir. Diabet kelimesinin sifon anlamını da taşıması aşırı derecede idrara çıkmanın eşlik ettiği bir hastalığı isimlendirmede kullanılmasının asıl nedenidir. 1625 yılında Thomas Willis tatlı anlamına gelen Latince mellis kelimesini hastalarında idrarında glikoz bulunmasından dolayı "mellitus" ekini almıştır (Barnett ve Krall, 2005).

1776 yılında ise Matthew Dobson idrarın tatlılığından dolayı bu hastaların idrar ve kanlarında aşırı şeker olduğunu kanıtlamıştır. Areteus ise hastalığı tedavi etmeye çalışmıştır. Fakat bir ilerleme kaydedemediğinden dolayı "diyabetli bir hayat kısa ve acı içinde geçer" şeklinde yorumlamıştır. Sushtra (M.Ö. 6.yy) diyabeti şişmanlık ve hareketsizlikle ilişkilendirmiş olup hastalarına egzersiz tavsiye etmiştir. Eski Hintliler ise hastaların idrarlarının etrafına karınca toplanmasından dolayı hastalığa şekerli idrarlı hastalık deyip; "medhumeha" adını vermiştir. Orta çağda Büyükdevrim ve ark., 1993).

Pankreasın diyabet hastalığında oynadığı rol ise 1889 yılında köpeklerde bu organın çıkarılmasıyla ortaya konmuştur. Diyabet hastalığı ilk çağlardan beri bilinmektedir ve tedavi yöntemleri Orta Çağdan beri biliniyor olsa bile patogenezi 1900'lü yıllarda deneysel yöntemlerle anlaşılmıştır. Pankreası alınan köpeklerde hastalığın tüm belirtilerinin görüldüğü ve kısa sürede öldükleri Joseph von Mering ve Oskar Minkowski'ye atfedilir. 1910 yılında ise Sir Edward Albert Sharpey-Schafer diyabet hastası olan kişilerde pankreasta üretilen bir maddenin eksik olduğunu ortaya koymuş ve adına 'insülin' demişlerdir. İnsülin Latince 'ada' anlamına gelen 'insula' kelimesinden türetilmiştir. İnsülin üreten hücrelerin bulunduğu bölgeye buna ithafen

Langerhans adacıkları denilmektedir (Barnett ve Krall, 2005). Hastalık genelde Tip I ve Tip II diyabet olarak ortaya konmuştur. Hastalık farklı modifikasyonlar gösterir. Bu iki tipin birbirine karıştırıldığı vakalara sık rastlanmaktadır. Ayrıca son senelerde Uzak Doğuda sık rastlanan, tropikal diyabet denen, genellikle pankreas kalsifikasyonları ve gıda zehirlenmesine bağlı bir diyabet tarif edilmektedir. Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) denen gençlerde görülen Tip II diyabetin farklı bir şekli olan Sendrom X ortaya atılmış, hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi, insülin rezistansı ve hiperglisemi gösteren bu hastalarda multifaktöryel gen üzerinde durulmaya başlanmıştır (Bağrıaçık, 1997).

Pankreasın metabolizmada oynadığı endokrin fonksiyon ve insülinin gerçekten var olduğu, 1921 yılında ancak ortaya koyulmuştur. 1921 yılında Sir Frederick Grant Banting ve Charles Herbert Best, Joseph von Mering ve Oskar Minkowski'nin yaptıkları deneyleri tekrar etmiş ve bu deneyi ilerleterek, pankreası çıkarılan köpeklerle, sağlıklı köpeklerin pankreaslarının Langerhans adacıklarından hazırladıkları ekstreyi vererek tüm diyabet belirtilerinin ortadan kalktığını göstermişlerdir. Sonrasında Banting, Best ve arkadaşları Toronto Üniversitesinde domuz pankresından insülin hormonunu ayırıp saflaştırmaya başlamışlardır. Bu çalışmaları neticesinde diyabetin etkin bir şekilde tedavi edilmesinin (yani insülin enjeksiyonunun) yolu açılmış ve ilk hasta (Leonard Thompson) 1922 yılında tedavi edilmiştir. Bu çalışmaları sonucunda Banting ve laboratuvar yöneticisi olan John James Richard Macleod'a 1923 senesinde Nobel Tıp Ödülü verilmiştir. Banting ve Best insülin üretim yöntemi ile ilgili olarak aldıkları patent için para talep etmemiş ve insülinin ticari olarak üretilmesini kontrol etmeye çalışmamışlardır. Bu kararlarının sonucunda insülin üretimi ve tedavisi hızla tüm dünyaya yayılmıştır. Banting daha sonra doğum günü olan 14 Kasım tarihinin "Dünya Diyabet Günü" olarak belirlenmesi ile onurlandırılmıştır (Barnett ve Krall, 2005).

Diabetes mellitus, akut metabolik belirtilerinin dışında, uzun dönemde vasküler, renal, retinal ya da nöropatik bozukluklara yol açan, morbidite ve erken mortalite riski yüksek, yaygın bir hastalıktır. Tüm diyabet olgularının %80'ini oluşturan Tip 2 diyabet (insülin bağımlı olmayan diyabet, NIDDM)'in toplumumuzdaki sıklığının %2-5 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Özellikle

hayat kalitesi büyük ölçüde değişikliğe uğramış ülkemiz gibi sanayileşmekte ve gelişmekte olan ülkelerde Tip 2 diyabetin insidans ve prevalansı artmaktadır (Bağrıaçık, 1997).

2.4.2. Diabetes Mellitus'un Çeşitleri

Temel olarak 2 farklı tipte diyabet çeşidi vardır. Üçüncü Tip DM ikincil olarak gelişen diyabetleri kapsar.

2.4.2.1. Diabetes Mellitus Tip 1

Juvenil diyabet olarak da isimlendirilir. Genellikle çocuklarda ve yirmi beş yaşından küçük kişilerde görülür. Bu diyabet türüne neden olan durum insülin yetersizliğidir. Pankreastaki beta hücrelerinin herhangi bir nedenle tahrip olmasından dolayı gelişen kronik ve metabolik bir rahatsızlıktır ve akut bir seyir gösterir (Abacı ve ark., 2007). Bu diyabet formunun görüldüğü bazı vakalarda vücudun pankreastaki beta hücrelerine karşı otoantikor ürettiği görülmüştür (Alemzadeh ve Wyatt, 2004). Bu durum bu rahatsızlığın bazı vakalarda otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceğini göstermektedir.

DM'nin çok tipik belirtileri bulunmaktadır. Poliüri (fazla idrar yapma), polidipsi (fazla miktarda su tüketme), polifaji (fazla miktarda yemek yeme) bu hastalığın en belirgin belirtileridir. Ayrıca artan iştaha rağmen kilo kaybı, uyku hali, bitkinlik de bu semptomlarla beraber görülmektedir. Biyokimyasal testlerde hiperglisemi, glikozüri, ketozis ve kan pH'ında düşme olduğu görülmektedir (Saka, 2003; Alemzadeh ve Wyatt, 2004; Haller ve ark., 2005).

Sık idrar çıkışının görülmesinin nedeni idrarda fazla şeker bulunmasıdır. Böbreklerin süzebileceği glikoz değeri litre başı 1,8 gramdır. Eğer kan bu orandan daha fazla şeker içeriyorsa böbrekler bunu tolere edemez ve idrarda şeker görülür (Haller ve ark., 2005).

İnsülin yetersizliği yüzünden hücreler glikoza aç kalır ve başka enerji kaynakları arar. Glukagon hormonu salgılanmaya başlar ve yağlar parçalanılarak hücrelere enerji üretilmeye çalışılır. Bunun bir sonucu olarak fazla miktarda yağ deposu yıkımlanır ve keton cisimcikleri oluşur. Gerekenden fazla gıda alınmasına (polifaji) rağmen kanda bulunan yüksek miktardaki glikoz hücreler tarafından kullanılamayıp idrar ile atılır. Hem idrarla şeker kaybedilmesi, hem de yağ depolarının boşaltılması sonucunda ciddi kilo kaybı görülür (Alemzadeh ve Wyatt, 2004 ;Haller ve ark., 2005).

Enerji üretmek için yağların parçalanarak yağ asitlerinin kana karışması çok ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Damarlardaki yağ miktarının ani şekilde artması aterosklerozise neden olabilir. Bunun sonucunda kan dolaşımı bozulur ve kan akışının sağlanamadığı bölgelerde gangren gelişebilir (Noyan, 2011).

Çocukluk döneminde görülen tip 1 diyabetlerde genellikle en tipik belirtilerden biri olan polifajiye nadir olarak rastlanılmaktadır. Çünkü ketozisin etkisi ile iştah azalması, çocuklarda sık görülür (Rosenbloom ve Silverstein, 2003; Abacı ve ark., 2007). Ketozis ve asidozun etkisi ile özellikle küçük çocuklarda kusma sık görülen bir belirtidir ve kilo kaybının sebeplerinden sayılır (Abdul-Rasoul ve ark., 2006).

Ayrıca enerji ihtiyacını karşılayacak olan şekerin büyük bir kısmının idrarla atılıyor olmasının da kilo kaybında etkisi vardır (Alemzadeh ve Wyatt, 2004; Haller ve ark., 2005). Beta hücrelerinin hasarı yedi yaşından küçük çocuklarda daha agresif bir tavır sergilemektedir (Abdul-Rasoul ve ark., 2006; Abacı ve ark., 2007).

2.4.2.2. Diabetes Mellitus Tip 2

Tip 1'den tamamen farklıdır. Genellikle 35-40 yaş ve üzerindeki yetişkinlerde görülür ve diyabet vakalarının %90-95'lik kısmını oluşturmaktadır. Gelişmesi çok uzun zaman alır; tip 1 DM gibi hızlı bir şekilde gelişmez. Hastalarda insülin seviyesi normaldir ve pankreastaki beta hücrelerinde hasar yoktur. İnsülin reseptörlerinin sayısı azdır ve bu yüzden hücreler kandaki şekeri kullanamaz. İnsülin bağımsız bir diyabettir. Bu formda insülin direnci vardır ve kilo kaybı görülmez (Noyan, 2011).

2.4.2.3. Sekonder Gelişen Diabetes Mellitus

Maturity Onset Diyabet (MODY)

Bunu 20-30 yaşlarında başlayan tip 2 diyabet olarak adlandırabiliriz. Otozomal baskın gen ile geçer, genetikdir.

Gestasyonel Diyabet

Hamilelik sırasında gelişen diyabete verilen isimdir. Hamileliğin 3. veya 6. aylarında görülmeye başlar. Hamilelik durumu sona erince kendiliğinden iyileşebilmektedir. Ancak bazı kadınlarda kalıcı diyabet gelişebilmektedir.

Bronz Diyabet

Hemakromatoz vücutta aşırı seviyelerde demir bulunmasına neden olan genetik bir kan hastalığıdır. Bronz diyabet adını almasının sebebi, hem derinin pigmentasyonunu değiştirerek bronz bir renk almasına sebep olması hem de hiperglisemi ile birlikte seyretmesidir.

Kistik Fibrozise Bağlı Gelişen Diyabet

Kalıtsal bir hastalık olan kistik fibrozis hem tip 1, hem de tip 2'den semptomlar göstermektedir. Bunun nedeni ise hastalığa bağlı olarak pankreastaki Langerhans adacık hücrelerinin tahrip olması sonucu insülin hormonunun yeterli miktarda salgılanamamasıdır (Bozbulut, 2020).

2.5. Hiperkortizoleminin Neden Olduğu Diabetes Mellitus

DM fazla miktarda glikokortikoidlere maruz kalınmasının sebep olduğu, aşırı kilo alımı, proksimal kas güçsüzlüğü, sivilcelenme, aşırı kıllanma, deri çatlakları ve psikolojik bozukluklar gibi çeşitli semptomlar ile karakterize Cushing sendromunun sık görülen bir komplikasyonudur (Munir ve Newell-Price, 2010).

Cushing sendromu çoğunlukla glikoz metabolizmasında karmaşık bozukluklara sebep olmakta ve sık sık DM ile beraber seyretmektedir. Cushing's sendromunda diyabet gelişimi glikokortikoid fazlalığının hem direkt hem indirekt bir sonucudur. Çünkü fazla miktarda glikokortikoid hormonu glukoneogenezin uyarılmasına ve hem karaciğer hücrelerinde hem de iskelet kaslarında insülin duyarlılığının engellenmesine neden olmaktadır.

Özellikle fazla miktarda glikokortikoid hormonunun salgılanması glukoneogenez sürecinde yer alan birkaç anahtar enzimi uyarır, sonra glikoz üretimi artar ve bu durum insülin duyarlılığının bozulmasına, insülin reseptörünün bağlanma bölgesine doğrudan veya dolaylı olarak müdahale ederek, lipolizis ve proteolizisin uyarılması ve sonuç olarak insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunan yağ asitleri ve amino asitlerin artması yoluyla insülin duyarlılığında bir bozulmaya neden olur. Glikoz toleransı iyice bozulur ve insülin direnci artmaya başlar. Bu durum yağ dokusunun boyun ve vücut çevresine birikmeye başlaması ile daha kötü bir metabolik sendromun gelişmesine katkıda bulunur. Sonunda glikokortikoidler insülinin salgılanma aşamalarının farklı noktalarını tahrip etmeye başlayarak ilerler ve pankreasın beta hücrelerine kadar tahrip ederler. Böylelikle Cushing sendromunun neden olduğu bir glikoz toleransından açık bir DM'ye gelir.

Bu rahatsızlıklara sahip olan insanların tedavisi hem hiperglisemi tedavisi ile kan şekerinin düzenlenmesini, hem de salgılanan fazla miktarda kortizolun tedavisini içermektedir. Hastalıklardan biri seçilip tedavi edilmeye çalışılmaz (Munir ve Newell-Price, 2010).

Maalesef bu hastalık için yapılan araştırmalar oldukça kısıtlıdır. Son yapılan araştırmalarda hekimler diyabeti bulunmayan hastalarda glikokortikoid tedavisi yaparken ki endişelerini dile getirmişlerdir. Avrupa’da 115 hasta üzerinde yapılan araştırmada, diyabet tedavisi gören hastaların kendilerinde osteoporoz gelişmesi hakkında endişelenmeleri ikinci sırada kalırken, romatizma tedavisi görenlerin en büyük endişesi tedavinin diyabete neden olma ihtimali olarak bildirilmiştir (Van der Goes ve ark., 2010). Bu veriler glikokortikoid tedavilerinin metabolik sonuçlarını göz önünde bulundurarak bu sürecin bu şekilde yönetilmesine ihtiyaç olduğunu göstermektedir ancak maalesef bununla ilgili uygun veriler bulunmamaktadır (Munir ve Newell-Price, 2010).

Cushing sendromu hayvanlar aleminde görülen nadir hastalıklardandır. ACTH hormonu salgılanmasını tetikleyen hipofiz adenomları kedi köpek ve atlarda Cushing sendromu görülmesine neden olabilir. Cushing sendromuna sebep olan hipofiz tümörlerinin en sık görüldüğü hayvan ise köpektir. Ayrıca köpeklerde başka hastalıkların tedavisinde kullanılan kortizol hormonunun buna sebep verebileceği bilinmektedir (Hazıroğlu ve Milli, 2000).

Bu çalışmanın amacı insanlarda daha fazla bildirilen ancak hayvanlarda da karşılaşılan vakalardan olan hiperkortizolemi ve DM birliğinde şekillenen lezyonların rat model bir çalışmada değerlendirilmesidir. Bu çalışmada deneysel DM ve hiperkortizolemi oluşturulan ratlarda adren ve pankreas dokuları değerlendirilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hayvanlar

Bu çalışma için Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (MAKÜ-HADYEK) 26.08.2020 tarih ve 665 numara ile etik kurul onayı alındı. Deneysel aşamalar Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Merkezinde gerçekleştirildi. Tüm deney aşamaları ARRIVE (Animal Research: Reporting in Vivo Experiments) 2.0 kurallarına uyularak yapıldı.

3.2. Deney Düzenegi

Çalışmada otuz adet, Wistar albino ırkı, erkek rat kullanıldı. Ratlar onar hayvandan oluşan üç gruba ayrıldı ve çalışma bir ay boyunca devam etti. Bütün hayvanlar çalışma süresince normal su ve yem ile ad libitum olarak beslendi. Ratların vücut ağırlıkları deneysel çalışmanın başında, ortasında ve sonunda ölçülerek kaydedildi. Birinci grup kontrol grubu olarak ayrıldı ve ratlara herhangi bir işlem uygulanmadı. İkinci grup diyabet oluşturulacak grup olarak belirlendi ve deneyin ilk günü intraperitoneal olarak streptozotosin (20 mg/kg, Katalog no: 13104, Cayman Chemical Company; ABD) uygulandı. Üçüncü grup hiperkortizolemi oluşturulacak grup olarak belirlendi ve çalışma boyunca her gün subkutan olarak prednizolon (10 mg/kg/gün, Cortal %2, Alke, Türkiye) uygulaması yapıldı.

3.3. Deneyin Sonlandırılması

Çalışmada bir ayın sonunda ratlar intraperitoneal olarak ksilazin (10 mg/kg, Xylazinbio %2, Bioveta, PLC, Çek Cumhuriyeti) ve ketamin (90 mg/kg, Ketosol %10, Richter Pharma AG, Avusturya) verilerek anesteziye alındı ve derin anestezi altında hayvanlar dekapite edilerek pankreas ile adren örnekleri alındı. Adren ve pankreas örnekleri histopatolojik ve immunohistokimyasal olarak incelendi.

Kan glikoz, kortizol ve insülin seviyelerinin incelenmesi için de kan örneği alındı. Santrifüj edilen örneklerden serum çıkarılarak aynı gün kan glikoz seviyesi otoanalizör ile ölçüldü. İnsülin ve kortizol düzeyleri ELISA testi ile saptandı (EPOCH Microplate Reader, BioTek Instruments, ABD).



Şekil 3.1. Gruplara ayrılmış ratların barındırılması



Şekil 3.2. Ratlara intraperitoneal yolla streptozotosin verilmesi

3.4. Histopatoloji Yöntemi

Bir aylık çalışma süresi sonunda ratlardan ksilazin ve ketamin anestezisi altında intrakardiyak kan örnekleri alındı. Ratlar anestezinin ardından dekapite edilerek nekropsileri yapıldı. Nekropside adren ve pankreas örnekleri alındı. Örnekler ötenazinin hemen ardından hızlı bir şekilde ve organlara zarar vermeden dikkatlice toplandı. Bu işlem sırasında organlardaki değişiklikler kaydedildi ve fotoğraflandı.



Şekil 3.3. Ratların nekropsilerinin yapılması

Alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formalin solüsyonu içerisinde fikse edildi. İki günlük tespitin ardından doku örnekleri trimlenerek doku takip kasetlerine yerleştirilerek bir gün daha formalin solüsyonu içerisinde bekletildi. Sonra kasetler formalin solüsyonundan çıkarılarak doku takip cihazına (Leica ASP300S; Leica Microsystem, Nussloch, Almanya) yerleştirildi ve bir gece boyunca takip cihazında doku takip prosedürüne alındı. Bu cihazın içerisinde dokular düşük dereceli alkollerden yüksek dereceli alkollere geçirildi ve bu işlem sayesinde dokuların suları alındı. Bu işlemin ardından dokulardaki yağın alınması için iki ksilol serisinden geçirilerek dokuların su ve yağının alınması sağlandı. Sonrasında kasetler iki parafin

serisinden geçirilerek oluşan doku boşluklarına sıcak parafin dolması sağlandı. Doku takip cihazında işlemleri biten dokular çıkartılarak blokaj için parafin cihazına (Leica Histocore Arcadia H) alındı ve parafine blokajları sağlandı. Parafine gömülen bloklar parafin cihazının soğuk tabla bölümüne alındı ve birkaç saat bekletilerek donması sağlandı. Ardından bloklar buzdolabına kaldırıldı ve bir gün dolapta muhafaza edildi. Sonra tekrar parafin cihazının soğuk bölümüne alınarak tam otomatik rotary mikrotom cihazında (Leica 2155) 5 mikrometre kalınlığında kesitler normal ve poli-L-lizinli lamlara alındı. Lamlara alınan doku kesitleri parafinin erimesi ve dokunun lama yapışabilmesi için bir gece boyunca 60  C sıcaklıktaki etüvde bekletildi. Parafin tabakasının tamamen uzaklaştırılması için otuzar dakika süre ile üç ayrı ksilol serisinden geçirildi. Sonra %100, %96, %90, %80, %70’lik alkollerden sırasıyla geçirilerek dokulardan su verilmesi sağlandı. Bu aşama sayesinde su bazlı bir boya olan hematoksilen boyasının dokulara daha iyi infiltre olması sağlandı. Kesitler Harris hematoksilen boyasında on beş dakika, eozin boyasında üç dakika bekletilerek boyanması sağlandı. Boyama sonrasında dokular sırayla %70, %80, %90, %96, %100’lk alkollerden geçirilerek dokuların suyunun geri alınması sağlandı. Son olarak ksilol ile parlatılan dokular Entellan® damlatıldıktan sonra lamel ile yapıştırıldı ve kurumaya bırakıldı. Ardından ışık mikroskopunda incelendi.

3.5. İmmunohistokimyasal Yöntem

Dokulardan üç ayrı seri şeklinde Poli-L-lizinli lamlara çekilen pankreas ve adren kesitlerine streptavidin-biyotin kompleks peroksidaz yöntemi uygulandı. Bu inceleme için FineTest (Çin) marka antikorlar kullanıldı. Kesitlerde insülin (anti-insulin antibody, FNab04338, 1/100 sulandırma), insülin reseptör (anti-INSR antibody, FNab04336, 1/50 sulandırma), glukagon (anti-glucagon antibody, FNab03496, 1/50 sulandırma) reaksiyonlarının belirlenebilmesi için immunohistokimyasal boyama prosedürüne uyularak boyama işlemi gerçekleştirildi. İmmunohistokimyasal boyamayı yapabilmek için histopatolojik boyamada yaptığımız gibi etüv, ksilol ve dereceli alkollerden geçirme aşamaları aynı şekilde uygulandı. Lamlar son alkolden çıkarıldıktan sonra distile suya alındı ve distile su ile on dakika boyunca yıkandı. Yıkamanın ardından kesitler nemli kamaraya alındı ve kaynatma işlemi hariç bütün işlemler nemli kamarada gerçekleştirildi. nce dokulardaki endojen

peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için kesitler metanolde hazırlanmış %3'lük hidrojen peroksit solüsyonunda yirmi dakika inkübe edildi. Ardından kesitler sitrat buffer solüsyonunun içine alınarak beşer dakika süreyle iki kere mikrodalga fırında kaynatıldı. Sonrasında iki defa fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS) ile yıkandı. Dokularda oluşabilecek nonspesifik bağlanmaları engellemek için dokular üzerine normal keçi serumu damlatılarak kırk beş dakika inkübe edildi. İnkübasyonun ardından yıkama yapılmadan protein bloğun fazlası uzaklaştırıldı ve primer antikor lamaların üzerine damlatılarak +4 °C'de bir gece inkübe edildi. Sonrasında dokular PBS ile yıkandı ve streptavidin damlatılarak otuz dakika inkübasyona bırakıldı. Otuz dakika sonunda PBS ile iki defa yıkandı. Ardından biyotinli serum damlatılıp otuz dakika muamele edildikten sonra PBS ile iki kere yıkandı. Yıkama işlemini takiben dokulara 3,3'-diaminobenzidin tetrahidroklorid (DAB) kromojen damlatılarak reaksiyon görünür hale getirildi. Harris hematoksilen boyası kullanılarak karşıt boyama yapılarak boyama işlemi sonlandırıldı. Ardından dokular lamel ile kapatılıp incelemeye hazır hale getirildi.

3.6. Biyokimyasal Analiz Yöntemi

Anestezi altındaki ratlardan intrakardiyak olarak kan örnekleri antikoagülansız tüplere alındı. Kan alma işlemi sırasında hemoliz şekillenmemesi için azami gayret gösterildi. Kan örnekleri serum çıkarılması ve glikoz seviyelerinin ölçülmesi için laboratuvara gönderildi. Laboratuvarda kan örnekleri santrifüj cihazına (Nüve NF 800R, Türkiye) yerleştirilerek on bin devirde on dakika boyunca santrifüj edilerek kan serumunun ayrılması sağlandı. Elde edilen serumun bir kısmı kan glikozunun ölçülmesi için otomatik kimya analiz cihazına (Randox RX, Randox Laboratories Ltd, İngiltere) yerleştirildi ve sonuçlar ölçüldü. Kalan kısmı Eppendorf tüplerine alındı ve ELISA testinde kullanılmak üzere -20 °C'de donduruldu.



Şekil 3.4. Ratlardan intrakardiyak yöntem ile kan alınması

3.7. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

Serum kortizol ve insülin seviyelerinin ölçülmesinde enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) testinden faydalanıldı. ELISA için Rat Cortisol ELISA Kit (Cat. No E2808Ra, BT Lab, Çin) ve Rat Insulin ELISA Kit (Cat.No E0707Ra, BT Lab, Çin) kullanıldı.

ELISA için "double antibody sandwich" yöntemi kullanıldı. Test uygulanırken prosedürdeki aşamalar eksiksiz uygulandı. İki test kitinin de uygulama aşamaları aynıydı. Test kullanım kılavuzunda yazan prosedür aşamaları aşağıdaki gibi uygulandı.

1) Tüm reaktifler, standart solüsyonu ve numuneler talimatlara göre hazırlandı. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda sıcaklığına getirildi. Prosedürler oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

2) Örnek sayısı için gereken kuyucuk sayısı belirlendi. Kuyucuklar çerçevelere yerleştirildi.

3) Standart kuyuya 50 µl standart eklendi. Standart çözelti antikor içerdiğinden standart kuyuya antikor eklenmedi.

4) Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi ve ardından numune kuyucuklarına 10 µl antikor eklendi. Ardından numune kuyucuklarına ve standart kuyucuğa 50 µl streptavidin-HPR eklendi ve iyice karıştırıldı. Numunelerin ve standartların olduğu plaka bir kapatıcı ile örtüldü ve 37 °C’de altmış dakika inkübasyona bırakıldı.

5) Süre sonunda kapatıcı çıkarıldı ve plaka beş kez yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyucuklar en az 0,35 ml yıkama tamponu ile her yıkama için otuz saniye ile bir dakika arasında yıkandı. Ardından plaka kâğıt havlu üzerinde ters çevrilerek ve hızlıca sallanarak kurutuldu.

6) Her kuyuya 50 µl substrat solüsyonu A eklendi ve ardından her kuyuya 50 µl substrat solüsyonu B eklendi. Plaka yeni bir kapatıcı ile kaplanarak 37 °C’de karanlıkta on dakika inkübe edildi.

7) Ardından her kuyuya 50 µl stop solüsyonu eklendi ve mavi rengin sarıya dönüşü gözlemlendi.

8) Stop solüsyonu eklendikten sonra on dakika içinde 450 nm’ye ayarlanmış bir mikropilaka okuyucu kullanılarak her kuyunun optik yoğunluğu (OD değeri) belirlendi.

Elde edilen OD değerleri hesaplanarak grafikler hazırlandı.



Şekil 3.5. ELISA testinin uygulanması

3.8. İstatistik Analiz

Bu çalışmada elde edilen kan analiz sonuçları ve immunohistokimyasal skorların istatistik analizi One-way ANOVA testi ile SPSS 15.00 paket programda yapıldı. Gruplar arası farklar Duncan testi ile karşılaştırıldı. $P < 0,05$ olan değerler istatistik olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Çalışma süresince kontrol ve diyabet gruplarında ölüm şekillenmezken, kortizol verilen grupta üç adet rat öldü. Tüm grupların başlangıç ağırlıkları birbirine benzer olarak ayarlandı. Çalışmada kontrol ve diyabet gruplarında on beşinci ve otuzuncu günlerde yapılan tartımlarda ağırlık artışları saptanırken, kortizol grubunda kilo kaybı gözlemlendi. Grupların çalışma süresince ağırlık değişimleri tablo ve grafikler halinde verildi (Tablo 4.1, Şekil 4.1-4.3)

Tablo 4.1. Gruplara göre çalışmanın başlangıç, 15. ve 30. günlerindeki ortalama ağırlık değişimleri

	Kontrol	Diyabet	Kortizol	P değeri
1. gün	193.00±26.77 ^a	191.05±14.21 ^a	201.90±21.56 ^a	>0.05
15. gün	240.88±24.95 ^a	273.05±15.92 ^b	135.70±16.70 ^c	<0.001
30. gün	291.11±24.59 ^a	316.11±18.31 ^b	108.10±23.99K ^c	<0.001

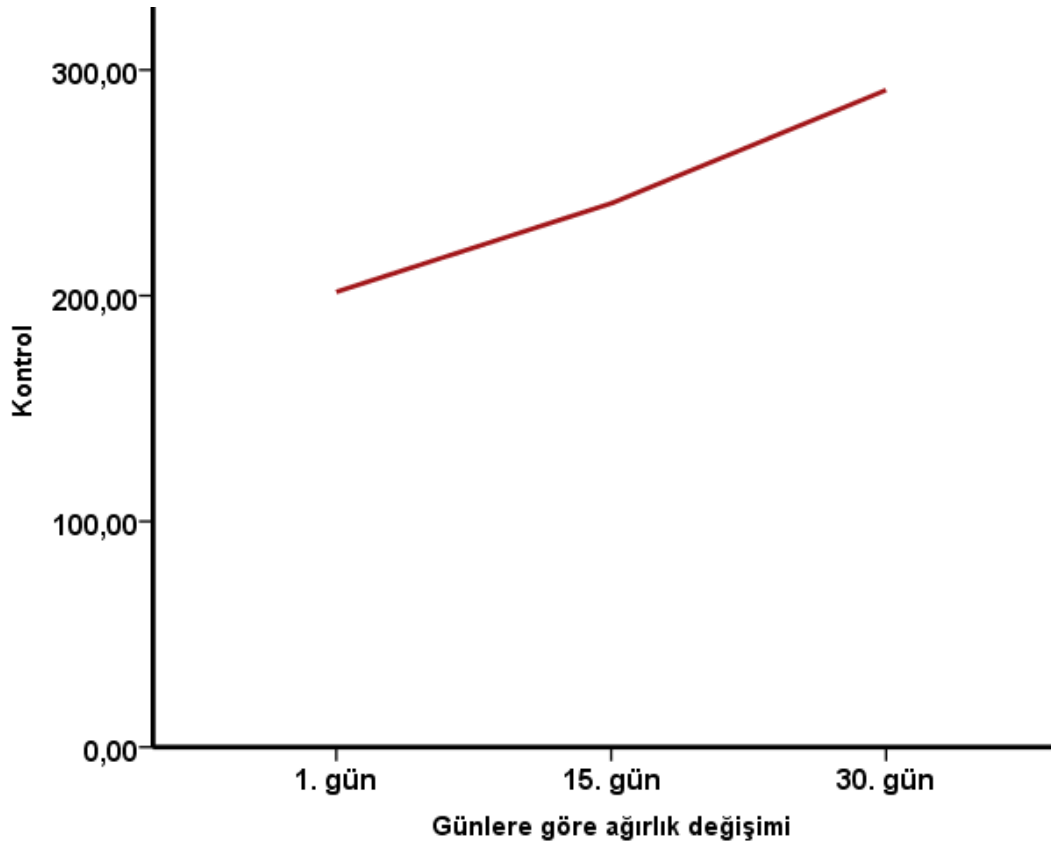
*:Veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

** : Aynı satırda üst simgeleri aynı olan gruplar istatistik olarak benzer, farklı simgesi olan gruplar arası farklar istatistik olarak önemlidir.

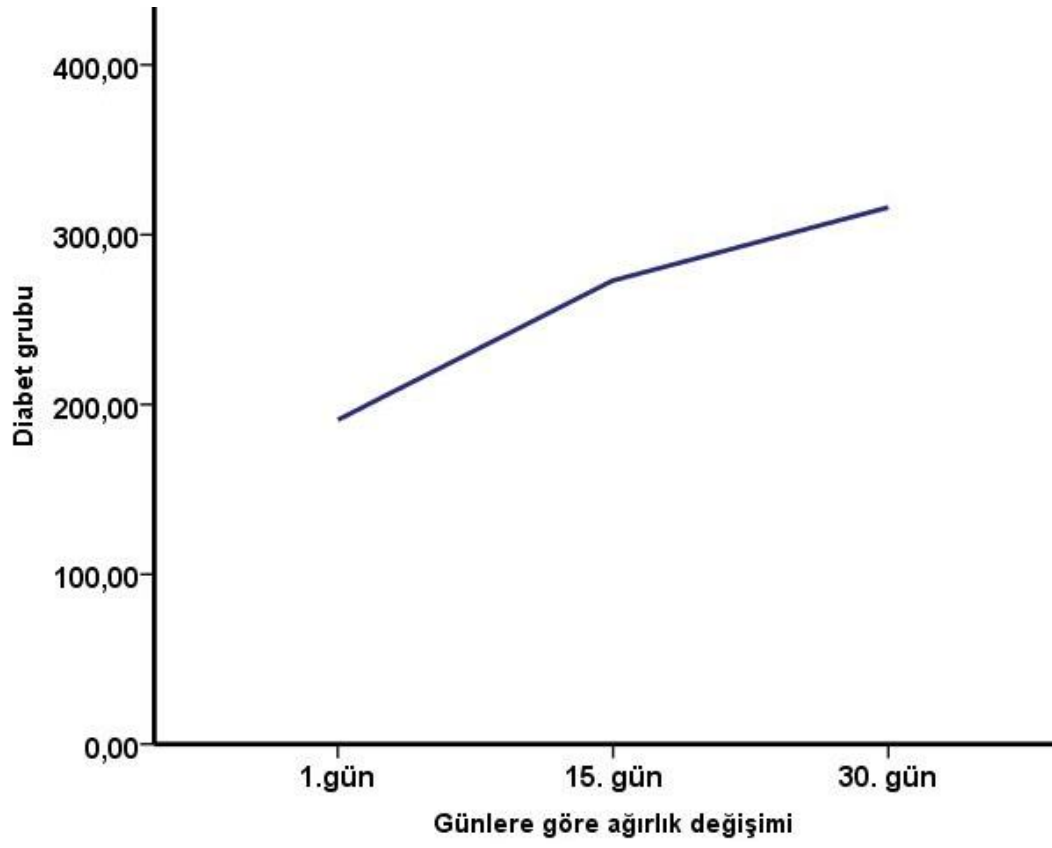
Çalışma süresince hayvanlar günlük olarak incelendi. Kontrol grubunda önemli bir değişiklik saptanmazken diyabet grubunda yem ve su tüketimlerinin arttığı gözlemlendi. Ayrıca bu grupta poliüri şekillendiği dikkati çekti. Kortizol grubundaki hayvanlarda çalışmanın on beşinci gününden sonra daha belirginleşen bir şekilde yem ve su tüketiminin azaldığı ve hayvanların hareketlerinin yavaşladığı gözlemlendi. Tüylerinin kabardığı ve çalışma süresinin sonuna doğru ölümlerin şekillendiği görüldü.

Çalışma süresince hayvanların davranışları günlük olarak incelendi. Kontrol grubunda önemli bir değişiklik saptanmazken Diyabet grubunda yem ve su

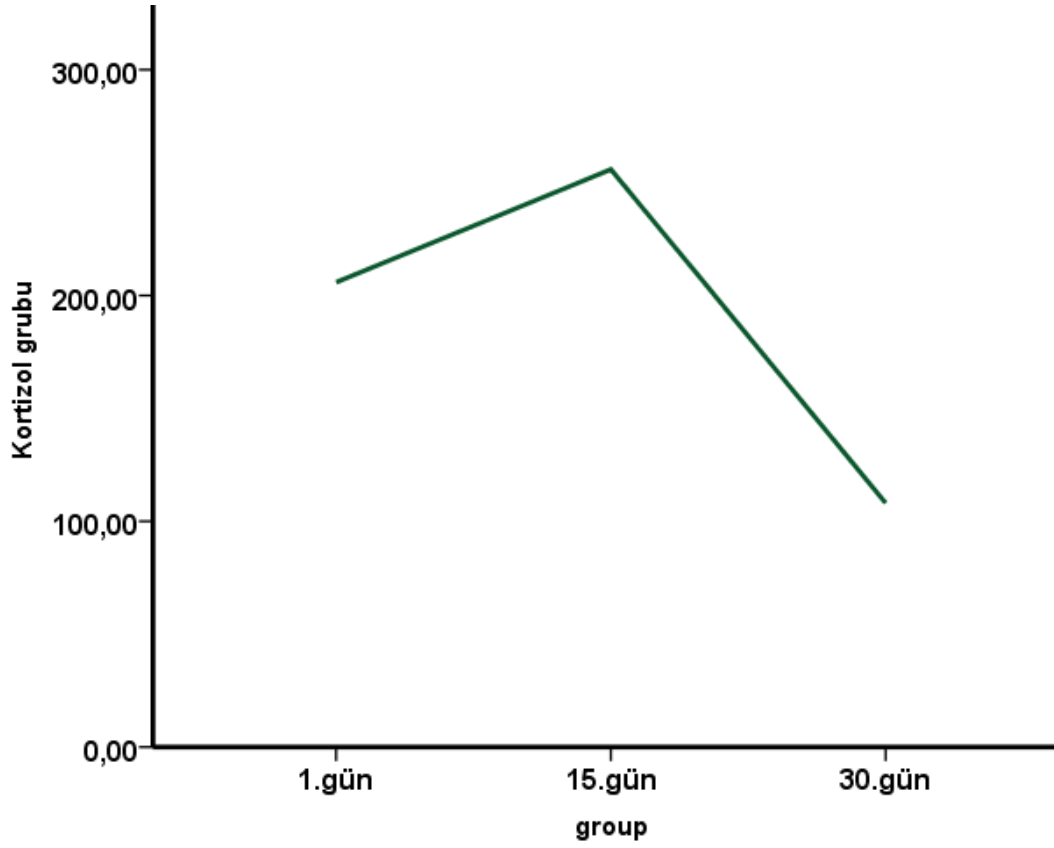
tüketimlerinin arttığı gözlemlendi. Ayrıca bu grupta poliüri şekillendiği dikkati çekti. Kortizol grubundaki hayvanlarda çalışmanın on beşinci gününden sonra daha belirginleşen bir şekilde yem ve su tüketiminin azaldığı ve hayvanların hareketlerinin yavaşladığı gözlemlendi. Bu gruptaki hayvanların tüylerinin kabardığı ve çalışma süresinin sonuna doğru üç hayvanda ölüm şekillendiği görüldü.



Şekil 4.1. Kontrol grubunda çalışma süresince ağırlık değişim grafiği



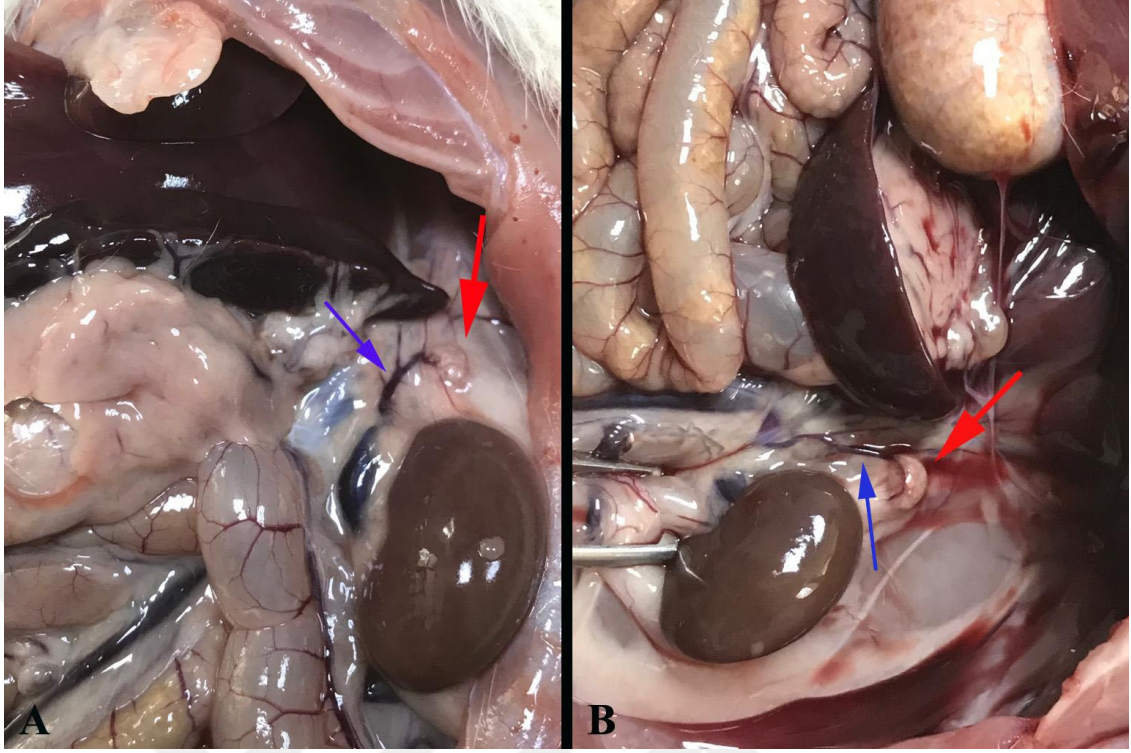
Şekil 4.2. Diyabet grubunda çalışma süresince ağırlık değişim grafiği



Şekil 4.3. Kortizol grubunda çalışma süresince ağırlık değişim grafiği

4.2. Makroskopik Bulgular

Çalışmanın otuzuncu gününde deney tamamlandı ve ratların ötenazileri gerçekleştirildi. Nekropsi sırasında kontrol grubundaki ratların organları normal görünümdeydi. Diyabet oluşturulan grupta sekiz ratın pankreaslarında hiperemi dikkati çekti. Kortizol verilen gruptaki ratların çoğunda iç organlarda apseleşmeler gözlemlendi. Adrenler incelendiğinde diğer gruptakilere göre önemli ölçüde küçüldüğü görüldü. Ayrıca bu grupta adrenleri besleyen damarların da oldukça incelendiği dikkati çekti (Şekil 4.4).

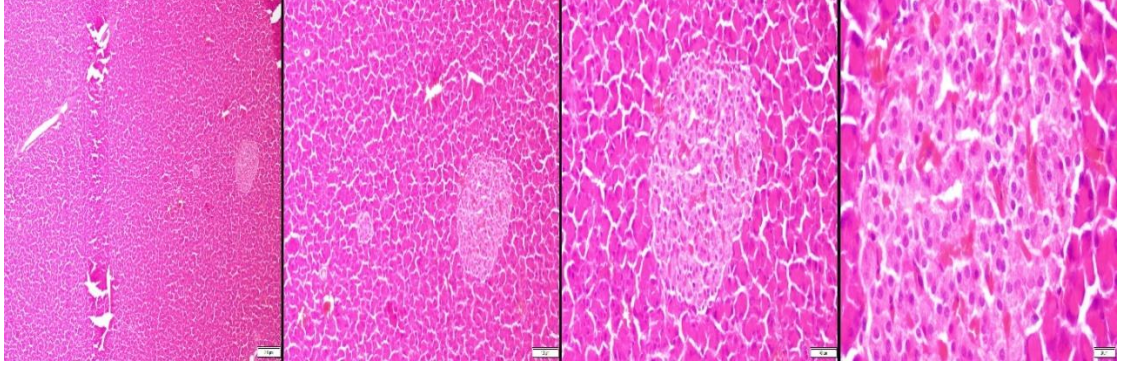


Şekil 4.4. Nekropsi sırasında adrenlerin görünümü. (A) Kontrol grubundaki normal görünümde adren (kırmızı ok) ve adreni besleyen belirgin bir damarın görünümü (mavi ok). (B) Kortizol verilen gruptaki bir ratın atrofik görünümde adreni (kırmızı ok) ve incelmış besleyici damar (mavi ok).

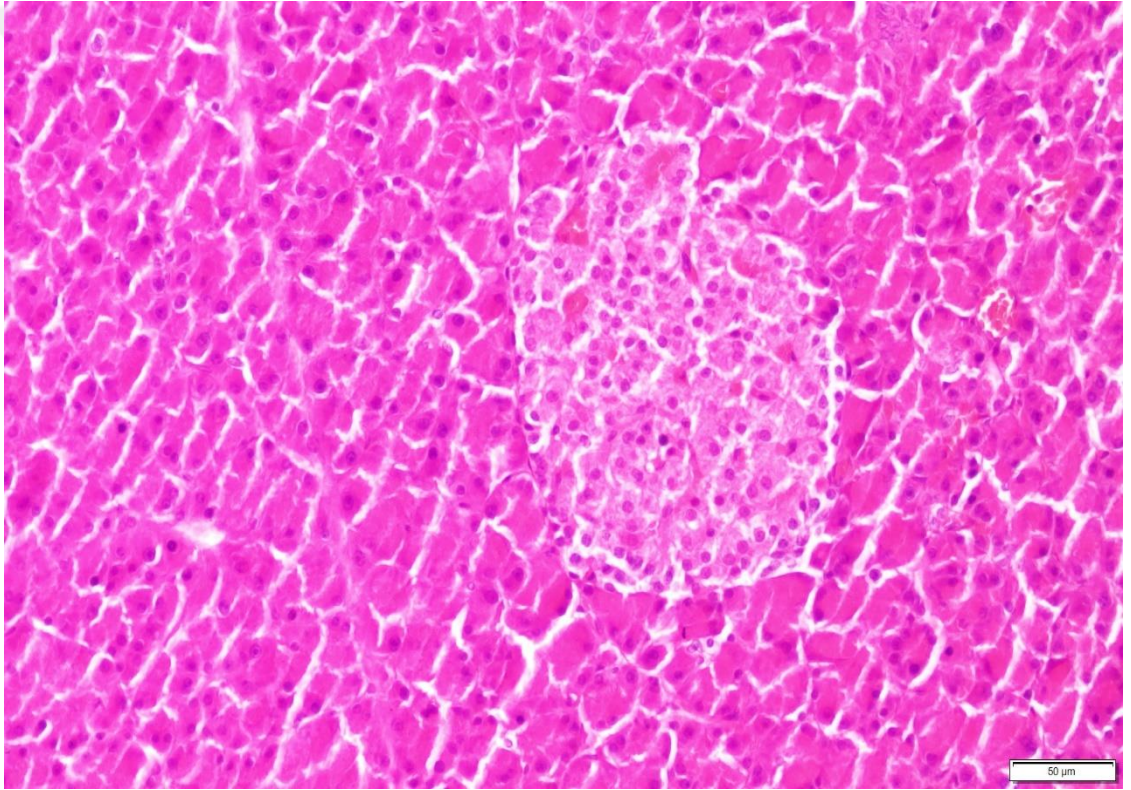
4.3. Histopatolojik Bulgular

4.3.1 Pankreas Histopatoloji Bulguları

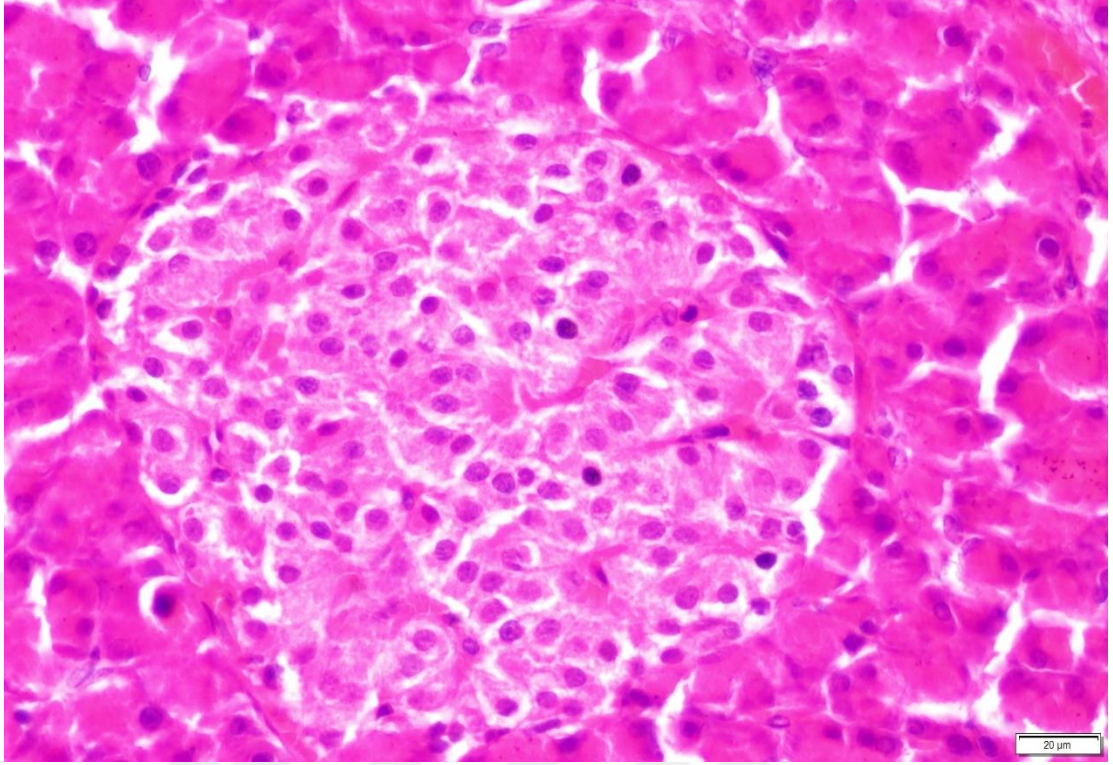
Mikroskopik incelemede kontrol pankreasları normal görünümdeydi (Şekil 4.5-4.7). Diyabet grubunda (Şekil 4.8-4.10) ise pankreasların Langerhans adacıklarının merkezi kısımlarında bazı hücrelerde dejeneratif ve nekrotik değişiklikler dikkati çekti. Diyabet grubundaki yedi ratın Langerhans adacıklarının merkezi kısımlarındaki hücrelerde şekil ve boyutların homojen yapısını kaybettiği saptandı. Bazı ratlarda çekirdeklerin belirgin şekilde büyüdüğü görüldü. Kortizol grubunda da Langerhans adacıklarında hücrelerde dejenerasyon ve nekrozlar gözlemlendi (Şekil 4.11-4.13).



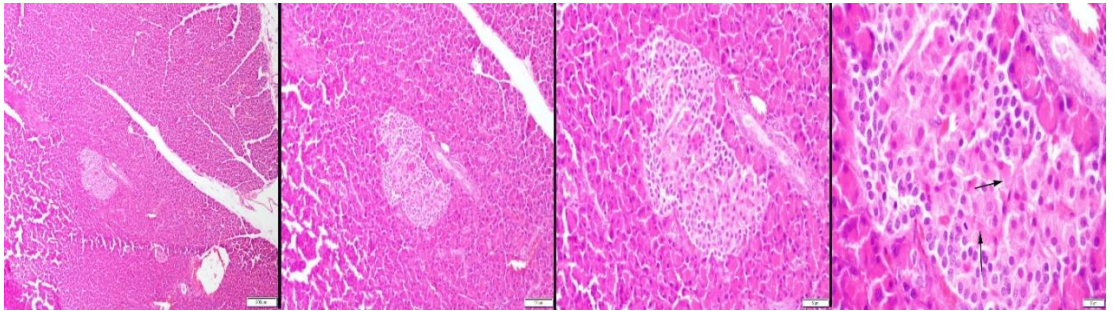
Şekil 4.5. Kontrol grubundaki bir ratın normal pankreasının görünümü, HE boyama, Barlar (sırasıyla)= 200 µm, 100 µm, 50 µm ve 20 µm.



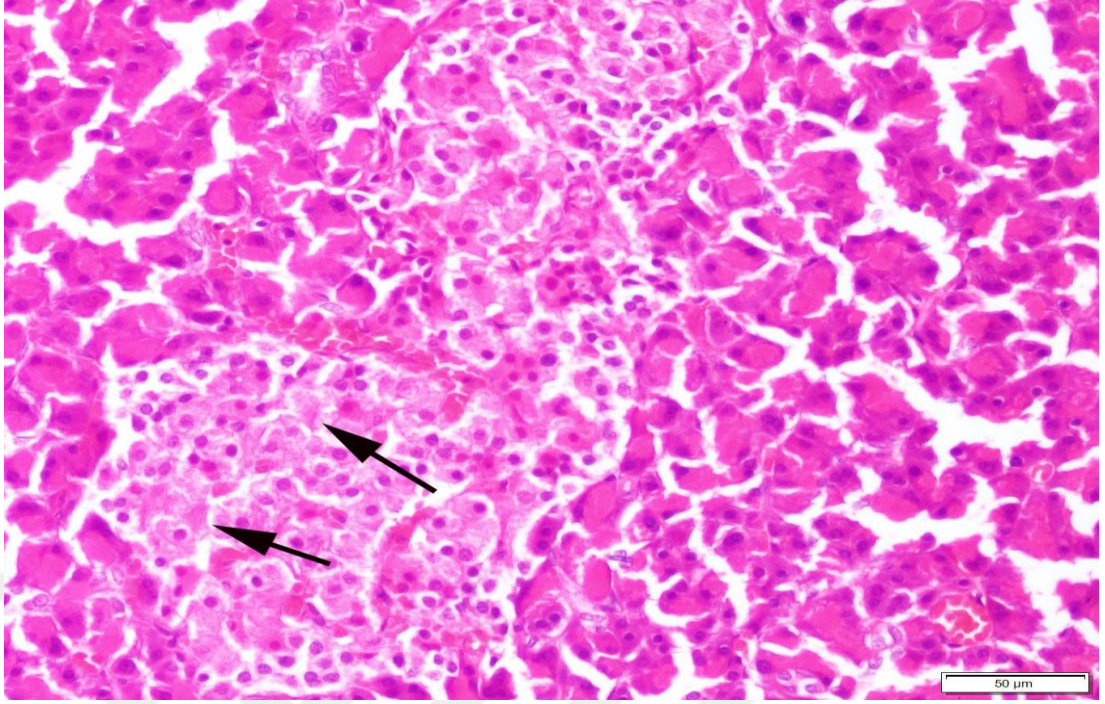
Şekil 4.6. Kontrol grubundaki bir başka ratın normal görünümde pankreası, HE boyama, Bar= 50 µm.



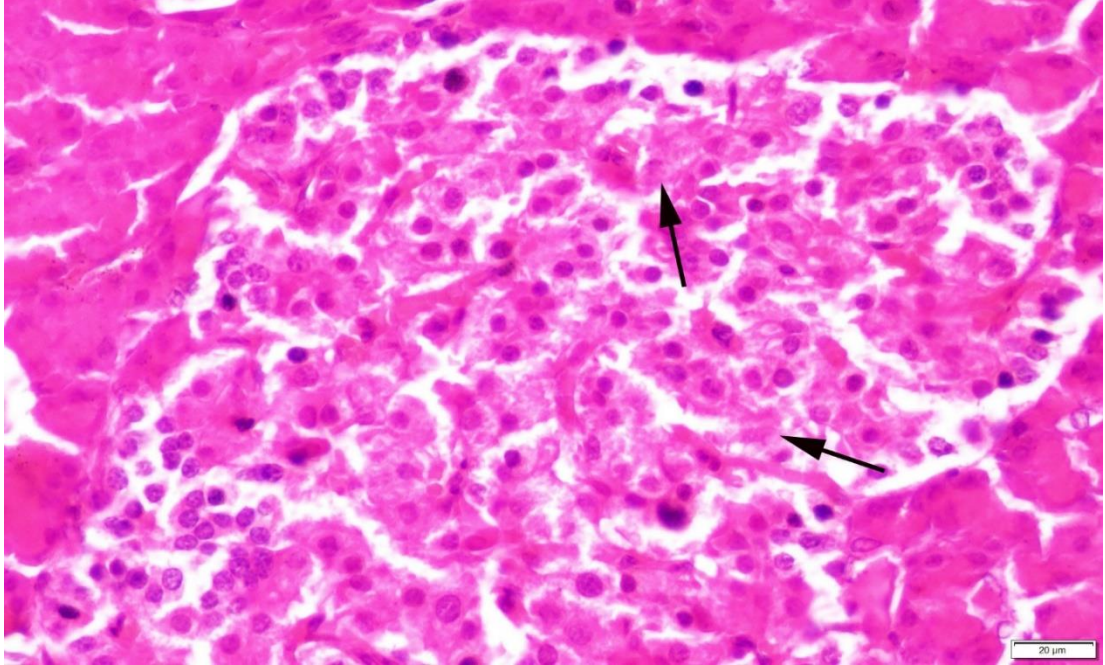
Şekil 4.7. Kontrol grubundaki bir başka ratın normal görünümde pankreası, HE boyama, Bar= 20 µm.



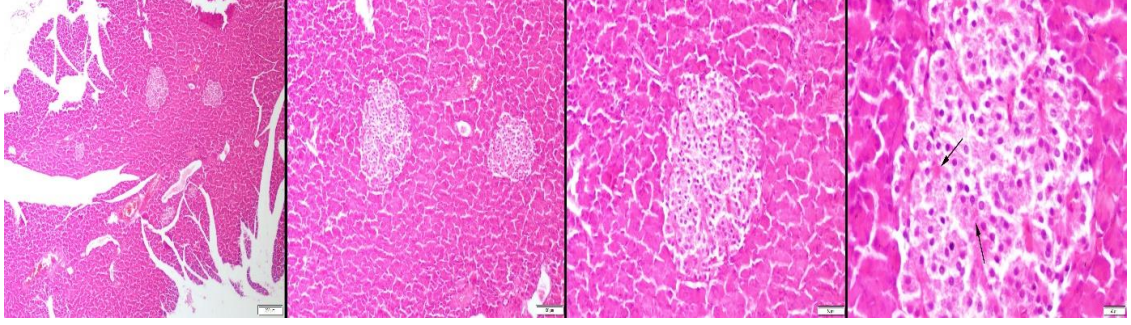
Şekil 4.8. Diyabet grubundaki bir ratın pankreasında Langerhans adacıklarında dejenere ve nekrotik hücreler (oklar), HE boyama, Barlar (sırasıyla)= 200 µm, 100 µm, 50 µm ve 20 µm.



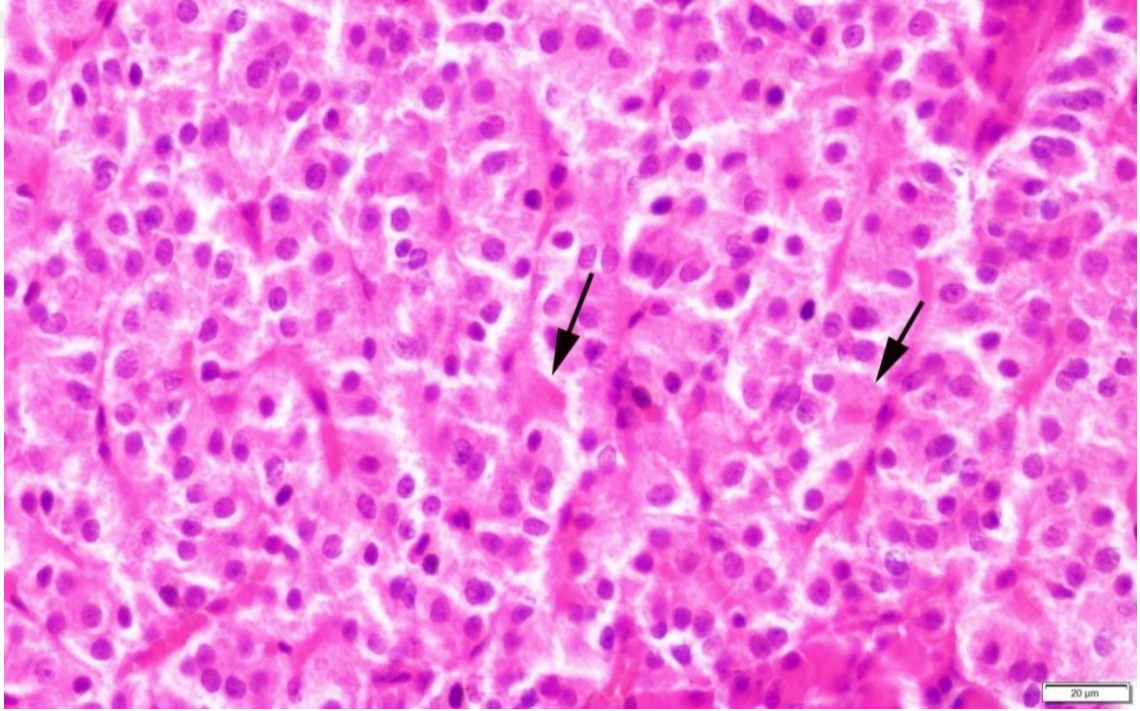
Şekil 4.9. Diyabet grubundaki bir başka ratın pankreasında Langerhans adacıklarındaki nekrotik hücrelerin (oklar) görünümü, HE boyama, Bar= 20 µm.



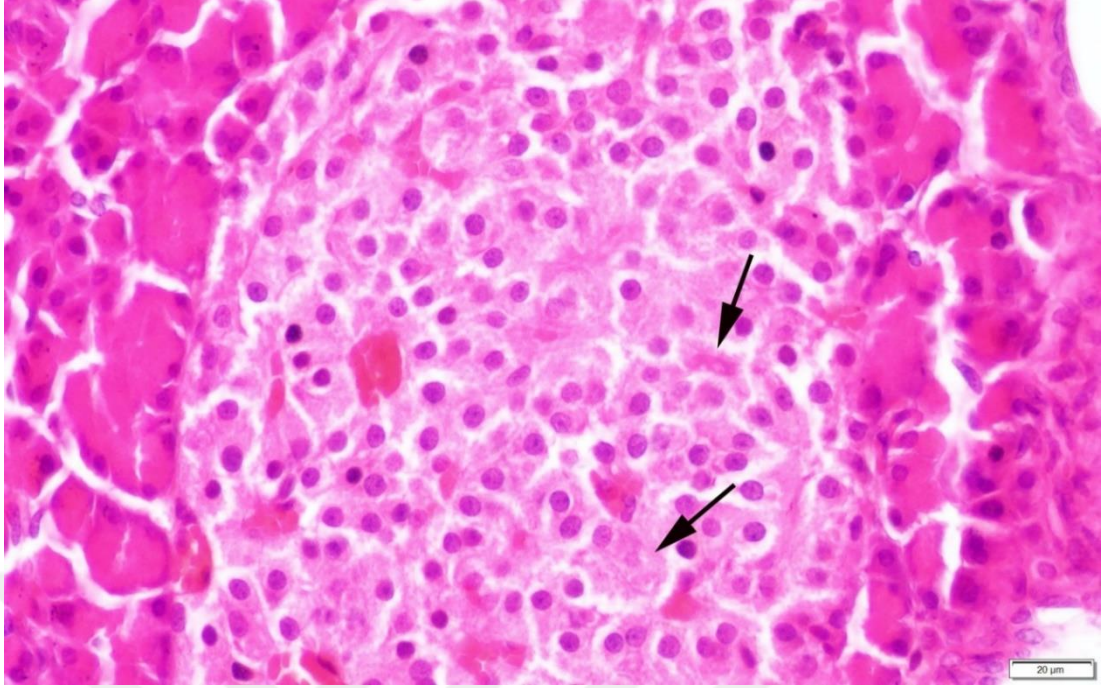
Şekil 4.10. Diyabet grubundaki bir başka ratın pankreasında Langerhans adacıklarının görünümü, nekrotik hücreler (oklar), HE boyama, Bar= 20 µm.



Şekil 4.11. Kortizol grubundaki bir ratın pankreasında Langerhans adacıklarında dejenere ve nekrotik hücreler (oklar), HE boyama, Barlar (sırasıyla)= 200 µm, 100 µm, 50 µm ve 20 µm.



Şekil 4.12. Kortizol grubundaki bir başka ratın pankreasında Langerhans adacıklarında dejenere ve nekrotik hücrelerin (oklar) görünümü, HE boyama, Bar= 20 µm.

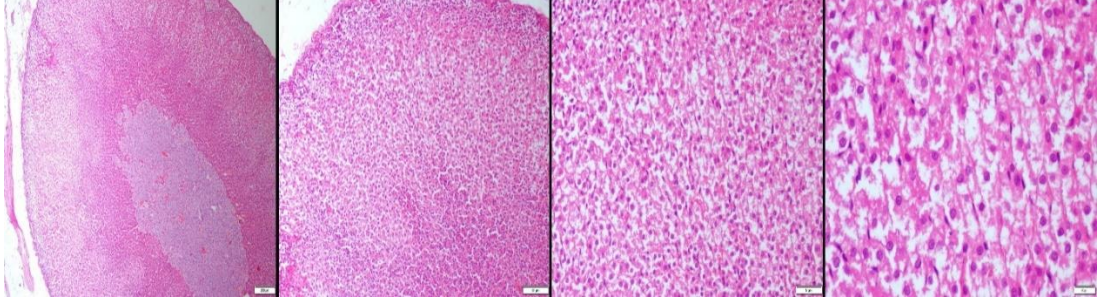


Şekil 4.13. Kortizol grubundaki bir başka ratın pankreasında Langerhans adacıklarında dejenere ve nekrotik hücrelerin (oklar) görünümü, HE boyama, Bar= 20 µm.

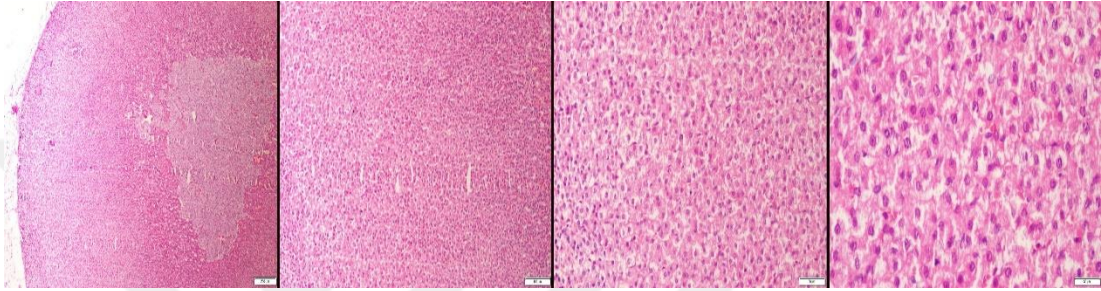
4.3.2 Adren Histopatoloji Bulguları

Kontrol grubundaki adrenlerde normal histolojik yapı gözlemlendi (Şekil 4.14). Diyabet grubundaki ratların adrenlerinde kortekste hafif kalınlaşma dışında belirgin bir bulgu saptanmadı (Şekil 4.15). Kortizol grubunda ise adrenlerin belirgin şekilde atrofik oldukları dikkati çekti (Şekil 4.16.).

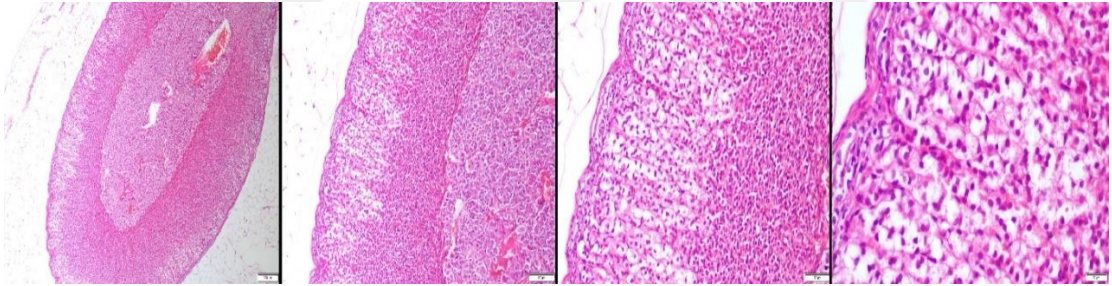
Kortizol grubundaki ratların adrenal kortekslerinin belirgin derecede incelendiği, medullada önemli bir fark olmamasına karşın relatif olarak belirginleştiği gözlemlendi. Bu gruptaki ratların adrenlerinin hem korteks hem de medullaları belirgin şekilde hiperemikti. Dört tane ratın adreninde kanamalar da gözlemlendi. Korteksteki zona fasikülatanın belirgin şekilde incelendiği ve hücrelerin hem boyut, hem de sayıca azaldıkları dikkati çekti. Parankimal hücrelerin azalışı bağdoku yapısının daha belirgin görülmesine sebep olmuştu (Şekil 4.17).



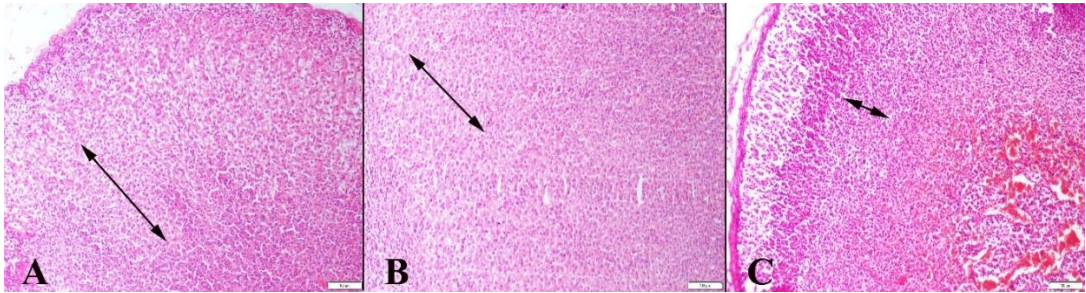
Şekil 4.14. Kontrol grubundaki bir ratın adreninin normal görünümü, HE boyama, Barlar (sırasıyla)= 200 µm, 100 µm, 50 µm ve 20 µm.



Şekil 4.15. Diyabet grubundaki bir ratın adreninin normal görünümü, HE boyama, Barlar (sırasıyla)= 200 µm, 100 µm, 50 µm ve 20 µm.



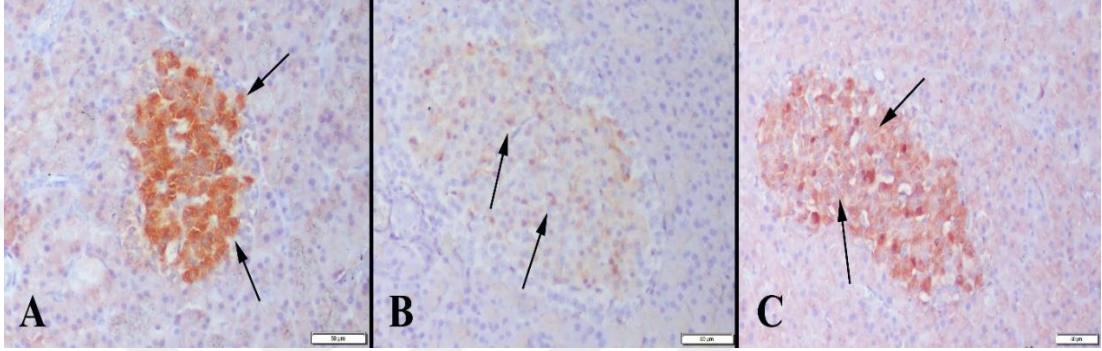
Şekil 4.16. Kortizol grubundaki bir ratın adreninde belirgin şekilde atrofik görünüm, HE boyama, Barlar (sırasıyla)= 200 µm, 100 µm, 50 µm ve 20 µm.



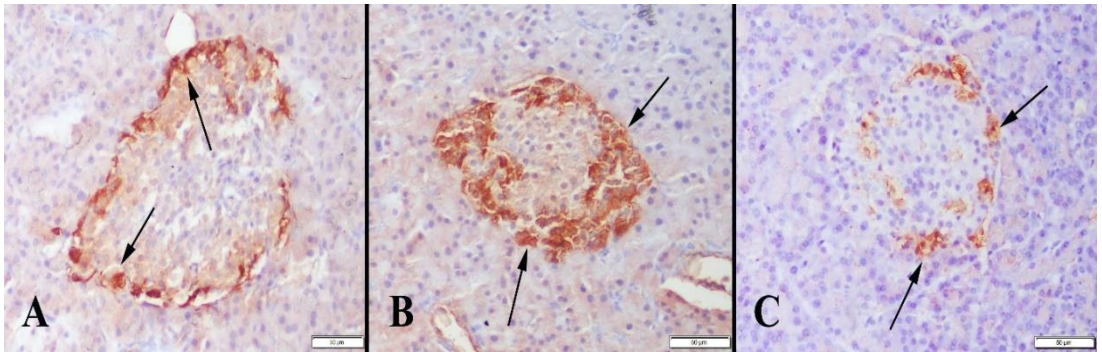
Şekil 4.17. Gruplara göre adrenal korteksin zona fasikülata tabakasının kalınlığı, (A) kontrol grubunda normal kalınlık (ok), (B) diyabet grubunda azalmış kalınlık (ok) ve (C) Kortizol grubunda belirgin şekilde incelmış zona fasikülata tabakası (ok). HE boyama, Barlar= 100 µm.

4.4. İmmunohistokimyasal Boyama Bulguları

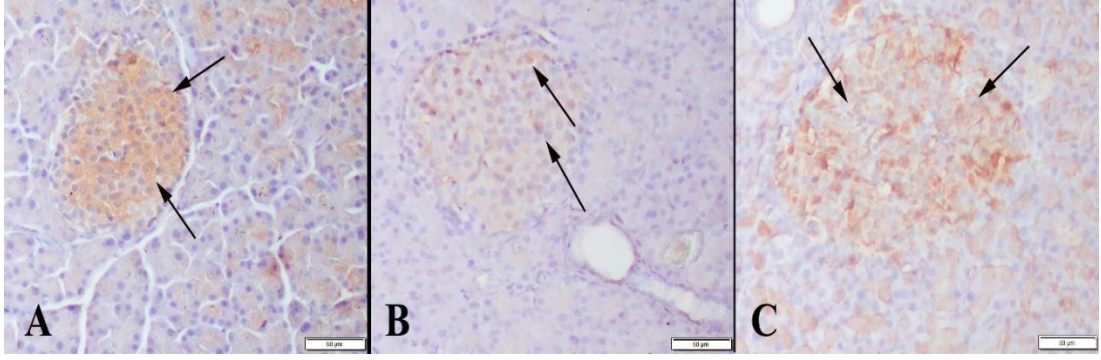
Pankreasların immunohistokimyasal incelemesinde kontrol grubunda normal insülin, glukagon ve insülin reseptör ekspresyonları gözlemlendi. Diyabet ve kortizol gruplarında ise insülin ve insülin reseptör ekspresyonlarında azalma dikkati çekti (Şekil 4.18-4.20).



Şekil 4.18. Gruplara göre insülin ekspresyonları, (A) kontrol grubunda normal ekspresyon (oklar), (B) diyabet grubunda belirgin şekilde azalmış ekspresyon (oklar) ve (C) Kortizol grubunda kontrole göre azalmış ekspresyon (oklar). Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar= 50 µm.



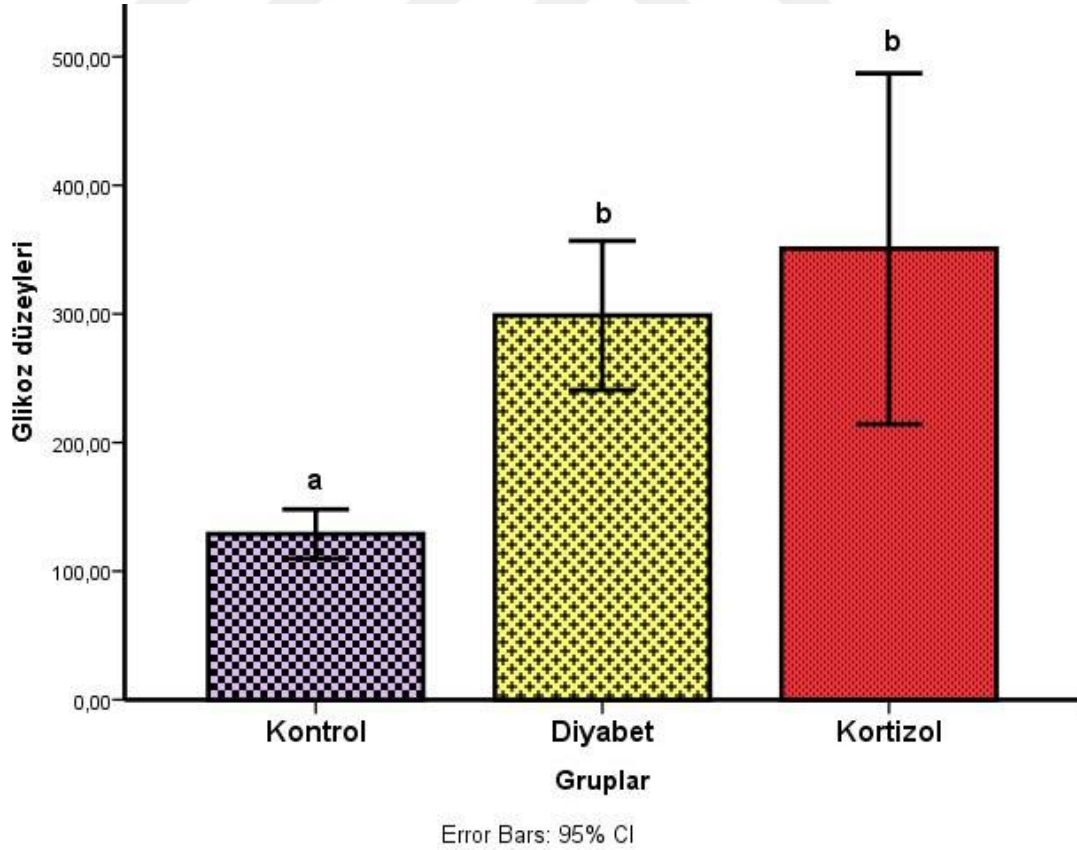
Şekil 4.19. Gruplara göre glukagon ekspresyonları, (A) kontrol grubunda normal ekspresyon (oklar), (B) diyabet grubunda artmış ekspresyon (oklar) ve (C) Kortizol grubunda azalmış ekspresyon (oklar). Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar= 50 µm.



Şekil 4.20. Gruplara göre insülin reseptör ekspresyonları, (A) kontrol grubunda normal ekspresyon (oklar), (B) diyabet grubunda belirgin şekilde azalmış ekspresyon (oklar) ve (C) Kortizol grubunda azalmış ekspresyon (oklar). Streptavidin biyotin peroksidaz metodu, Barlar= 50 µm.

4.5. Serum Glikoz Bulguları

Kontrol ratlarda tokluk glikoz düzeyleri normal sınırlar içindeyken, diyabet ve kortizol gruplarında istatistik olarak önemli şekilde artış gösterdi (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. Serum glikoz düzeylerinin grafiği

Tablo 4.2. Gruplara göre serum glikoz düzeylerinin (mg/dl) istatistik analiz sonuçları

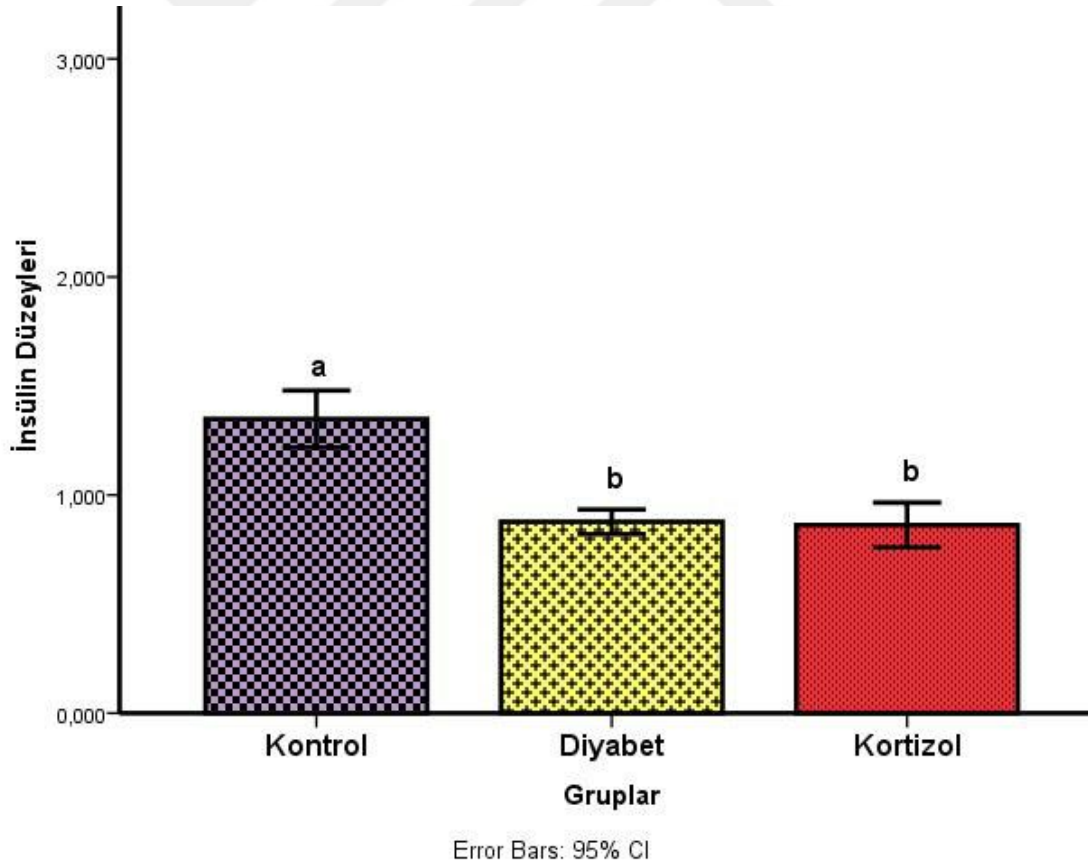
Kontrol	Diyabet	Kortizol	P değeri
128.88±24.94 ^a	298.79±81.09 ^b	350.69±109.83 ^b	<0.001

*:Veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

** : Aynı satırda üst simgeleri aynı olan gruplar istatistik olarak benzer, farklı simgesi olan gruplar arası farklar istatistik olarak önemlidir.

4.6. Serum İnsülin ve Kortizol Düzeyleri

Gruplara göre insülin ve kortizol düzeyleri incelendiğinde deney gruplarında insülin azalırken (Şekil 4.22, Tablo 4.3), kortizolün yükseldiği (Şekil 4.23, Tablo 4.4) saptandı. İnsülin düzeyleri diyabet ve kortizol gruplarında benzer iken kortizol düzeyi kortizol grubunda belirgin şekilde artmıştı.



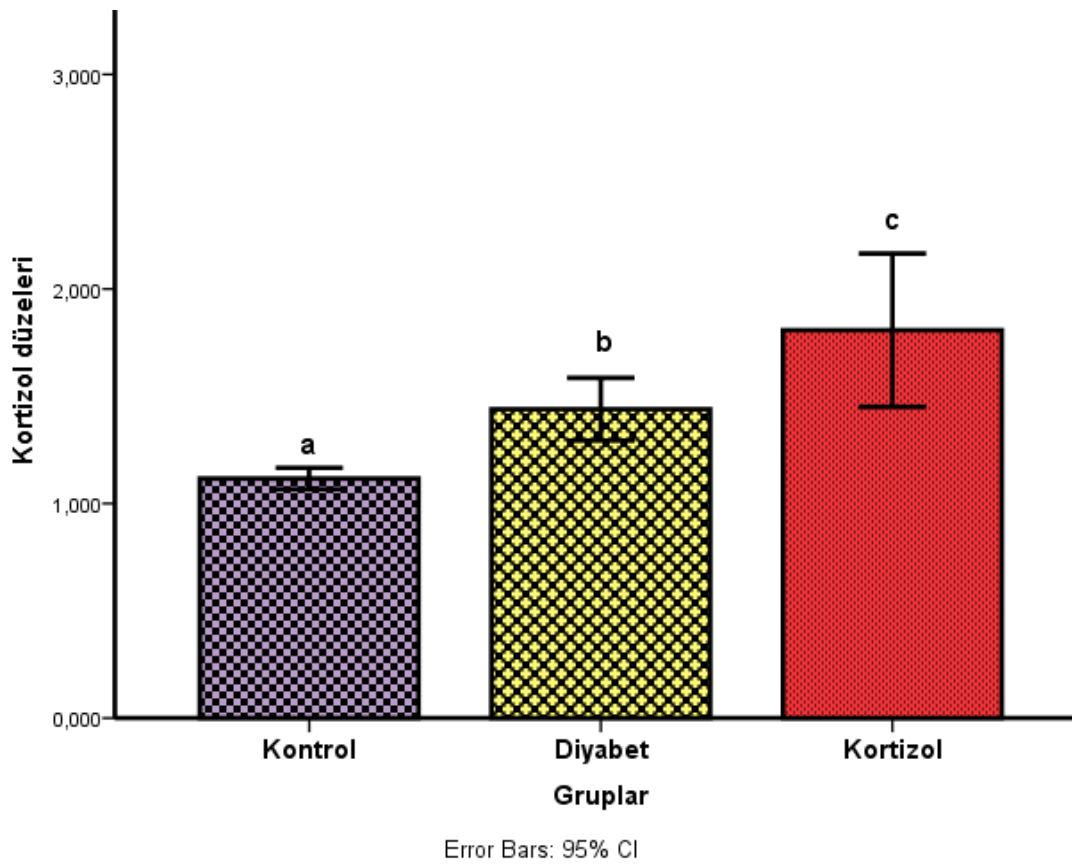
Şekil 4.22. Grupların insülin düzeyi grafiği

Tablo 4.3. Gruplara göre serum insülin düzeylerinin (mIU/L) istatistik analiz sonuçları

Kontrol	Diyabet	Kortizol	P değeri
1.34±0.70 ^a	0.87±0.07 ^b	0.86±0.083 ^b	<0.001

*:Veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

**:. Aynı satırda üst simgeleri aynı olan gruplar istatistik olarak benzer, farklı simgesi olan gruplar arası farklar istatistik olarak önemlidir.



Şekil 4.23. Grupların kortizol düzeyi grafiği

Tablo 4.4. Gruplara göre serum kortizol düzeylerinin (ng/ml) istatistik analiz sonuçları

Kontrol	Diyabet	Kortizol	P değeri
1.11±0.05 ^a	1.43±0.20 ^b	1.80±0.28 ^c	<0.001

*:Veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak verilmiştir.

**:. Aynı satırda üst simgeleri aynı olan gruplar istatistik olarak benzer, farklı simgesi olan gruplar arası farklar istatistik olarak önemlidir.



5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile DM'nin adrenal korteks üzerindeki etkilerinin yanı sıra hiperkortizoleminin pankreas üzerine etkileri patolojik ve immunohistokimyasal olarak incelendi. Bu çalışmanın sonuçları hiperkortizoleminin pankreas üzerinde önemli patolojik değişikliklere sebep olduğunu ve DM'yi tetiklediğini gösterdi. Hiperkortizolizm pankreasın Langerhans adacıklarında özellikle beta hücrelerinde önemli ölçüde yıkıma sebep olmasının yanı sıra insülin reseptörlerinde azalmaya da sebep olarak ve insülin direncinin gelişmesine katkı sağlayarak bu etkisini göstermektedir. Kortizol tedavisi aynı zamanda adrenal kortekste belirgin bir atrofinin oluşmasına ve beraberinde immun sistem depresyonu nedeniyle yaygın apseli lezyonların birçok organda şekillenmesine sebep olmuştur. Bu çalışma ile ayrıca DM'nin adrenlerde belirgin bir histopatolojik bulguya yol açmamasına rağmen serum kortizol düzeyinin yükselmesine sebep olduğu da saptanmıştır. Bu nedenle bu çalışmadan elde edilen sonuçlar DM'nin de adrenler üzerinde etkisi olduğunu göstermiştir.

Hiperkortizolizm ile karakterize Cushing hastalığı, hastaların refah ve yaşam beklentisini önemli ölçüde azaltan ciddi hastalıklardan birisidir. Özellikle insanlarda glikokortikoid fazlalığının diyabete yol açabileceği düşünülmekle birlikte prevalansı çok önemsenmemiştir. Ancak, Cushing'li hastaların %50'sine yakınında glikoz metabolizması bozukluğu saptanmaktadır. Açlık glikoz düzeyi normal olan birçok hastada tokluk glikoz düzeyleri yüksek saptanabilir. Bu sebeple Cushing'li hastalarda glikoz metabolizması anormalliklerini belirlemek için glikoz testi önerilmektedir (Scaroni ve ark., 2017). Cushing hastalığı tedavi edildiğinde kortizol fazlalığının bir sonucu olarak şekillenen DM ve bozulmuş glikoz metabolizması da iyi yönde etkilenir (Lacroix ve ark., 2015; Barbot ve ark., 2018). Hastalığın gelişiminde cinsiyetin önemli bir rolü yoktur (Giraldi ve ark., 2003; Zilio ve ark., 2014). Bu çalışmada ratlarda deneysel olarak oluşturulan hiperkortizolemi, pankreasın Langerhans adacıklarında önemli derece yıkıma sebep olarak DM'nin en önemli bulgusu olan hiperglisemiye tetiklemiştir.

Cushing hastalığı, hipofiz adrenokortikotrop adenomu sebebiyle kontrolsüz ACTH sekresyonu ve adrenal bezler tarafından aşırı kortizol üretimi ile karakterize nadir bir hastalıktır (Lacroix ve ark., 2015). Bu hastalık vücutta yağlanma, hepatik steatoz, dislipidemi ve DM gibi metabolik bozukluklarla karakterize oldukça ciddi bir durumdur (van Raalte ve ark., 2009; Pivonello ve ark., 2016). Kısıtlı çalışmalarda, hiperkortizolizimin şiddeti ile insülin direnci ve DM arasında bir ilişki olduğu bildirilmiş ancak korelasyon ile ilgili kesin saptamalar yapılamamıştır (Biering ve ark., 2000; Pecori Giraldi ve ark., 2003; Mancini ve ark., 2004). Bu durumun glikokortikoidlere karşı bireyler arası duyarlılık farkından kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Ayrıca yaş, genetik yatkınlık, hiperkortizolizm süresi ve derecesi ile birlikte yaşam tarzı değişkenleri de Cushing hastalığı olanlarda glikoz tolerans bozukluğuna önemli oranda katkıda bulunabilmektedir (Giordano ve ark., 2013). Bu çalışmada da elde edilen bulgular DM ile hiperkortizolemi arasındaki ilişkiyi doğrulamış ve bunun oluşumunda hem adrenal bezler, hem de pankreastaki hücrelerdeki yıkımın önemli olduğunu göstermiştir.

Bir steroid hormon olan kortizol, vücutta birçok fonksiyonunu düzenler ancak başlıca görevi gıda alımından sonraki olayları düzenlemekle ilgilidir. Bu sebeple glikoz intoleransını etkilediği ve insülin salgılamasını azalttığı düşünülmektedir (Suh ve Park, 2017). Bu sebeple karaciğerde kronik hiperkortizolizm, açlık ve tokluk glikozu bozulmasına sebep olur çünkü kortizol hem doğrudan, hem de dolaylı olarak glukoneogenezi ve hepatik glikoz çıkışını şiddetlendirir (Scaroni ve ark., 2017). Kortizol fosfoenolpiruvat karboksikinaz ve glikoz-6-fosfataz gibi anahtar glukoneojenik enzimleri arttırarak glikokortikoide yanıt veren hedef yapıları düzenler (Scaroni ve ark., 2017). Kronik olarak glikokortikoidlere maruz kalma, insülinin hepatik glikoz çıkışı üzerindeki inhibitör etkisini bozarak insülin direncini indüklemektedir (Pivonello ve ark., 2010). Cushing hastalığı, kas insülin yanıtında azalma ve glikoz alımında bozulma nedeniyle kas proteolizi ve kas kütlesi kayıp oranını artırır (Bodine ve Furlow, 2015). Bu çalışmada da hiperkortizolemi oluşturulan ratlarda önemli ölçüde kilo kaybı ve ölüm saptanmıştır. Ölümün çoğunluğu visseral organlarda belirgin purulent ve apseli lezyonlar sebebiyle şekillenmiştir.

Glikokortikoid hormonlar hipotalamus-hipofiz-adren ekseninin kontrolü altında adrenal korteks tarafından salgılanır. İnsanlarda en önemli glikokortikoid hormon kortizol iken rodentlerde kortikosterondur ve genellikle adrenal bez ile ilgili deneysel çalışmalar için kullanılır. Glikokortikoidler glikoz metabolizmasında önemli bir rol oynayanın yanı sıra lipid ve protein metabolizmasına ve enerji homeostazına ciddi ölçüde katkıda bulunur. Glikokortikoidlerin metabolik etkileri glikoz metabolizmasının düzenlenmesine yönelik olarak sadece karaciğerde değil aynı zamanda tokluk glikozunun büyük bir kısmını kandan alarak glikojen depolarına aktaran iskelet kasında ve yağ dokusunda ayarlayıcı etkileri bulunmaktadır (McMahon ve ark. 1988). Bu çalışmada deneysel olarak oluşturulan rat modelinde hedef organ olarak pankreas ve adrenal bezler seçilmiş ve literatürde pek fazla bilginin bulunmadığı bu organlar üzerindeki patolojik etkiler değerlendirilmiştir.

Kortizol fazlalığının kemikler üzerinde de önemli etkileri bulunmaktadır, kanda uzun süreli glikokortikoid maruziyeti osteokalsin azalmasına neden olur ve bu da insülin direncini artırır (Brennan-Speranza ve ark., 2012; Oldknow ve ark., 2015). Dislipidemi ve protein metabolizması bozuklukları yanı sıra "metabolik sendrom" da visseral yağ dokusu artışı ile ilişkili olarak insülin rezistansı ve buna bağlı olarak DM gelişimi patojenezine katkıda bulunur (van Raalte ve ark., 2009). Bu çalışmada metabolik sendrom ile ilgili daha geniş incelemeler yapılamamış ancak insülin reseptör ekspresyonunun azalması metabolik sendrom gelişimi ile ilgili görüşleri destekler şekilde yorumlanmıştır.

İskelet kaslarında glikokortikoid fazlalığı sirkülasyondaki glikoz seviyesini arttırarak insülin duyarlılığını azaltır. Glikokortikoid fazlalığı insülin duyarlılığını iki farklı mekanizma aracılığıyla etkiler. Bunlardan ilki insülin reseptörü sinyal yolunu bozarak doğrudan, diğeri ise lipid ve protein metabolizmasını değiştirerek dolaylı olarak bozmasıdır (Resmini ve ark., 2009). Çalışmamızda iskelet kasları incelenmemiş ancak pankreastaki insülin ve insülin reseptör ekspresyonunun azalması insülin duyarlılığının azaldığını açıkça göstermiştir.

Glikokortikoidler yağ doku diferensiyasyon, dağılım ve metabolizmasında çok önemli bir rol oynar. Bu hormonların pre-adipositlerin adipositlere dönüşmesini

uyardığı ve bunun da glikokortikoid fazlalığı ile ilgili vücut yağ kitlesi artışına neden olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, GC'ler periferik ve visseral yağ dokusunda dikkate değer ölçüde farklı etki gösterir; özellikle visseral yağı arttırırken periferik yağ üzerinde nispeten küçültücü bir etki gösterir ve böylelikle Cushing hastalığında gözlenen tipik merkezi obezitenin şekillenmesini sağlarlar (Seckl ve ark., 2004). Ayrıca, glikokortikoidler yağ dokusu metabolizmasını önemli ölçüde etkiler ve başta insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunan adipokinler olmak üzere farklı hormonların salınımı ve sentezini etkiler (Kershaw ve Flier, 2004). Yağ dokusunda insülin direnci oluşması, visseral veya periferik yağ dokusunda artış ile birlikte 'metabolik sendromun' patogenezinde önemli rol oynayan glikoz metabolizması bozukluğu gelişmesine neden olur (Kershaw ve Flier, 2004). Bu çalışmanın bulguları daha önce yapılan çalışmaları desteklemiş ve olayın patojenezinin açıklanmasına önemli katkılarda bulunmuştur.

Glikokortikoid fazlalığının dolaşımında normal glikoz düzeyini sürdürmekten sorumlu olan ve fizyolojik olarak glikoz metabolizmasında önemli bir rol oynayan pankreas beta hücrelerinden insülin sekresyonunu ve periferik dokuya adaptasyonunu önemli ölçüde etkilediği bulunmuştur (Kershaw ve Flier, 2004). Ancak glikokortikoid fazlalığının insülin sekresyonu üzerindeki rolü uzun zamandır tartışılmaktadır. Bu konuda literatürde toplanan veriler, glikokortikoidlerin pankreas beta hücre fonksiyonu üzerindeki etkisinin büyük ölçüde maruz kalma süresinin yanı sıra glikokortikoidlerin tipi ile dozuna ve maruz kalan popülasyona bağlı olduğunu göstermiştir. Ancak bu konudaki çalışmaların büyük çoğunluğu hayvanlarda gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma en önemli glikokortikoid olan kortizole bir ay süre ile maruz kalan pankreas dokusunun önemli ölçüde etkilendiğini göstermiştir.

Steroid kaynaklı diyabetin birçok sebebi olabilir. Endojen veya ekzojen kaynaklı olabilen glikokortikoid fazlalığına uzun süre maruz kalındığında diyabet gelişimine sebep olabileceği bildirilmektedir (Munir ve Newell-Price, 2010). Bir başka çalışmada, glikokortikoid fazlalığının neden olduğu diyabette merkezi obezite gözlemlendiği bildirilmiştir (Munir ve Newell-Price, 2010; Mazziotti ve ark., 2011). Glikokortikoid fazlalığının neden olduğu diyabetin, normal tip 2 diabetes mellitus'lu hastalardaki kadar kilo alımına sebep olmadığı kaydedilmiştir (Simmons ve ark.,

2012). Bu çalışmada gözlenen kilo kaybının ise yüksek miktarda glikokortikoid kullanımına bağlı olarak immün sistemin baskılanmasıyla oluşan enfeksiyon sonucu olduğu düşünülmektedir. Sakrifiye edilen ratların iç organlarındaki apse oluşumları bu kanıyı desteklemektedir.

Glikokortikoidlere uzun süreli maruziyet ciddi klinik bulgulara sebep olmaktadır. Bunun en sık gözlenen nedenleri arasında otoimmün, pulmoner ve gastrointestinal bozukluklar gibi çeşitli hastalıkların yanı sıra organ nakli sonrasında veya neoplastik hastalıkları tedavi etmek için kullanılan glikokortikoidlerle yapılan kronik tedaviler sayılabilir. Endojen sebepler arasında hipofiz ve adrenal bez adenomları bulunmaktadır. Ekzojen veya endojen glikokortikoid fazlalığı, merkezi obezite, deride incelmeler, renkli çizgilenmeler, kas zayıflığı, yorgunluk, akne, hirsutizm, adet düzensizliği, depresyon dahil nöropsikolojik rahatsızlıklar, duygusal sinirlilik, uyku bozuklukları ve bilişsel eksikliklere neden olabilir. Ayrıca diyabet, glikoz intoleransı, hipertansiyon, dislipidemi, obezite, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve kemik kırıklarına yatkınlık gibi kronik komplikasyonlara neden olabilir. Özellikle diyabet, glikokortikoid fazlalığına kronik maruziyetin yaygın bir komplikasyonu olarak kabul edilir ve Cushing hastalığı olan hastalarda morbidite ve ölüme katkıda bulunmada önemli bir rol oynar (Clayton, 2011). Cushing hastalığındaki genel mortalite genel popülasyonun iki katıdır (Clayton, 2011) ve diyabet, hipertansiyon ve kontrolsüz hiperkortizolizimin bu oranı önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (Etxabe ve Vazquez, 1996; Hammer, 2004; Dekkers, 2007).

Glikokortikoidler birçok hastalığın tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Glikokortikoid fazlalığının diyabet oluşumuna yatkınlık oluşturduğu daha önce bildirilmiştir, ancak diyabetin adrenal bez üzerindeki etkileri ile ilgili bilgiler oldukça kısıtlıdır. Bu sebeple bu çalışmada bu durumun patojenezinin incelenmesine odaklanılmıştır. Ekzojen olarak glikokortikoid uygulaması yapılan grupta belirgin bir kilo kaybı gözlemlendi.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada rat modelinde deneysel diyabette adrenal bezlerdeki patolojik bulgular ile deneysel hiperkortizolemide pankreas incelenerek her iki hastalığın birbirlerini indükleme mekanizmaları araştırılmıştır. Gerek insan ve gerekse hayvanlarda endokrin sistem bozuklukları son yıllarda artan insidansa sahiptir. Endokrin sistem problemleri gerek doğrudan, gerekse dolaylı olarak birbirlerini tetiklemekte ancak bunun patojenetik mekanizmaları tam bilinmemektedir.

Bu alışma ile DM ve hiperkortizoleminin birbirlerini nasıl tetikledikleri ve organlar üzerindeki patolojik etkiler değerlendirilmiş ve birbirlerini tetikledikleri saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları hekimlerin endokrin sistem hastalıkları incelenirken başka hastalıklarında gelişebileceğini göz önüne alarak ona göre tedbir almaları gerektiğini ve bu hastalıklardan herhangi birinin tedavisinin diğerinin semptomlarını ve gelişimini etkilenebileceğini değerlendirmeleri gerektiğini göstermiştir.

KAYNAKÇA

Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A (2007). Tip 1 diyabet. *Güncel Pediatri Dergisi*. **5**, 1-10.

Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M (2006). 'The honeymoon phase' in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes*. **10**, 1-7.

Akdoğan L, Özdemir D, Yüce G, Bal E, Ersoy R, Çakır B (2019). *Tekrarlayan inferior petrozal sinüs örnekleme ile tedavisi değişen ACTH bağımlı cushing sendromu vakası*. 41. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi. Antalya.

Alemzadeh R, Wyatt DT (2004). Diabetes Mellitus. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders, p.1947-72.

Barnett DM, Krall LP (2005). *The History of Diabetes* In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacopson AM, Moses AC, Smith RJ. (Eds), *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th edition, Boston: Lippincott Williams Wilkins, p: 1-16.

Bağrıaçık N (1997). *Diabetes Mellitus: Tanımı, Tarihçesi, Sınıflaması ve Sıklığı*. Diabetes Mellitus Sempozyumu. 18-19 Aralık. İstanbul, Türkiye. s: 9-18.

Barbot M, Ceccato F, Scaroni C (2018). Diabetes mellitus secondary to Cushing's Disease. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, 284.

Başaran M. (2004). Diğer endokrin hastalıklar ve gebelik. Anahtar Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara: *Alkım Yayıncılık*, s.237.

Bayramcı NS (2013). *Tip 2 diyabetli Türk hastalarda bazı gen polimorfizmlerinin belirlenmesi*. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü. Ankara, Türkiye.

Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H (2000). Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome. *Acta Medica Austriaca*, **27**, 27–31.

Bodine SC, Furlow JD (2015). *Glucocorticoid Signaling*. In: Harris C, Wang JC. (Eds), *Glucocorticoids and Skeletal Muscle*. Springer: New York, p: 145–176.

Bozbulut R, Döğer E, Şişmanlar Eyüboğlu T, Küpçü Z, Bideci A, Çamurdan O, Cinaz P, Tana Aslan A (2020). Kistik Fibrozis ile İlişkili Diyabet: Bir Olgu Sunumu. *Türkiye Diyetisyenler Derneği*. **48**, 115-121.

Brennan-Speranza TC, Henneicke H, Gasparini SJ, Blankenstein KI, Heinevetter U, Cogger VC (2012). Osteoblasts mediate the adverse effects of glucocorticoids on fuel metabolism. *The Journal of Clinical Investigation*, **122**, 4172-4189.

Burns CM. (2016). The history of cortisone discovery and development. *Rheumatic Disease Clinics*, **42**, 1-14.

Büyükdevrim AS, Yılmaz MT, Satman İ, Dinççağ N, Altuntaş Y, Karşıdağ K (1993). *Diyabetolojide tanıyı, takibi ve prognozu belirleyen, tedaviyi yönlendiren kriterlerin standardizasyonu.* Ulusal Konsensus Kararları. 27-28 Mayıs. İstanbul, Türkiye. s: 1-4.

Clayton RN (2011). Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **96**, 632–642.

Çağlar V, Gönül Y, Songur A (2014). *Pankreas Anatomisi ve Varyasyonları.* *International Journal of Clinical Research*, **2**, 77-82.

Damcı AE, Coşar AM (2020). Düünden bugüne kortizonun varoluş hikayesi. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, **24**, 6-9.

Dekkers OM (2007). Mortality in patients treated for Cushing's disease is increased, compared with patients treated for nonfunctioning pituitary macroadenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **92**, 976–981.

Dirksen SR, Lewis SM, Heitkemper ML (2017). *Bozukluklar. İç ve cerrahi hastalıkların bakımında klinik rehber.* Çev: Tüzer T.T, Akbayrak N, Hatipoğlu S, Şenel N., Ankara: Damla matbaacılık, s.11- 13.

Erdil F, Elbaş NÖ (2012). Endokrin sistem cerrahisinde tanı ve hemşirenin sorumlulukları. *Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği.* Aydoğdu Ofset, Ankara

Erdoğan G (2005). *Adrenal glandlar.* Endokrinoloji Temel ve Klinik. In: Koloğlu S. (Eds), Nobel Tıp Kitabevleri, s:533-573.

Etxabe J, Vazquez JA (1994). Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, **40**, 479–484.

Giordano C, Guarnotta V, Pivonello R, Amato MC, Simeoli C, Ciresi A, Colao A (2013). Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism?. *European Journal of Endocrinology*. **170**, 311–319.

Giraldi FP, Moro M, Cavagnini F (2003). Gender-Related differences in the presentation and course of Cushing's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **8**, 1554–1558.

Girling J, Cotzias C.(2007). Thyroid and other endocrine disorders in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, **17**, 349-355.

Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D (2005). Type 1 diabetes mellitus. etiology, presentation, and management. *Pediatric Clinics of North America*, **52**, 53-78.

Hammer GD (2004). Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcomes and long-term results. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 6348–6357.

Haziroğlu R, Milli ÜH (2000). *Veteriner Patoloji*. 3.Baskı, Ankara: Medipress Yayınevi, s:220-223.

Karadağ H, Arı HH, Yılmaz S, Dönmez HH, Nur İH. (1995). Tavşanda ovariektominin adrenal bezi üzerindeki morfolojik etkisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, **2**, 165-173.

Kershaw EE, Flier JS (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **89**, 2548–2556.

Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK (2015). Cushing's syndrome. *The Lancet*. **386**, 913–927.

Landon MB (2008). *Hipofiz ve adrenal hastalıklar*. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. (Eds), Çev: Yalvaç S., **3**, 1018-1031.

Mancini T, Kola B, Mantero F, Boscaro M, Arnaldi G (2004). High cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome according to 1999 WHO/ISH guidelines. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, **61**, 768–777.

Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A (2011). Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. **22**, 499–506.

McMahon M, Gerich J, Rizza R (1988). Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*, **4**, 17–30.

Munir A, Newell-Price J (2010). Management of diabetes mellitus in Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology*, **92**, 82-85.

Nergiz Y (2019). *Çocuklarda ve Ergenlerde Diyabetes Mellitus*. In: Haspolat YK, Aktar G, Kaya İ, Ege S. (Eds), 1. Baskı, Orient Yayınları, s: 1-10.

Noyan A (2011). *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*. 19. Baskı, Ankara: Palmiye Yayıncılık, s:1048-1094.

Noyan A (2011). *Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji*. 19. Baskı, Ankara: Palmiye Yayıncılık, s:879- 882.

Pivonello R, De Leo M, Vitale P, Cozzolino A, Simeoli C, De Martino MC, Colao A (2010). Pathophysiology of diabetes mellitus in Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology*. **92**, 77–81.

Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BMK, Colao A (2016). Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. **4**, 611–629.

Raff H, Findling JW (2003). A physiologic approach to diagnosis of the Cushing Syndrome. *Ann Intern Med.*, **138**, 980-991.

Rhen T., Cidlowski JA. (2005). Antiinflammatory action of glucocorticoids. new mechanisms for old drugs. *New England Journal of Medicine*, **353**, 1711-1723.

Rivier C, Vale W (1983). *Endocrinology*. **113**, 939.

Rosenbloom AI, Silverstein JH (2003). *Diabetes in the child and adolescent*. In: Lifshitz F (Eds). *Pediatric Endocrinology*. 4th edition. New York: Marcel Decker. p:611-651.

Saka HN (2003). *Diabetes Mellitus*. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S (Eds). *Pedatrik Endokrinoloji*. 1. Baskı. *Pedatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara: Kalkan Matbaacılık. p: 415-455.

Scaroni C, Zilio M, Foti M, Boscaro M (2017). Glucose metabolism abnormalities in Cushing Syndrome: From molecular basis to clinical management. *Endocrine Reviews*. **38**, 189–219.

Seckl JR, Morton NM, Chapman KE, Walker BR (2004). Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue. *Recent Prog Horm Res*. **59**, 359–393.

Selye H (1952). The story of the adaptation syndrome. Acta Inc. *Medical Publishers*, Montreal

Selye H (1955). Stress and disease. *Science*. **122**, 625-631.

Simmons LR, Molyneaux L, Yue DK, Chua EL (2012). Steroid-induced Diabetes: Is it just unmasking of Type 2 Diabetes?. *International Scholarly Research Network Endocrinology*. **Article ID 910905**, 1–5.

Suh S, Park MK (2017). Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem. *Endocrinology and Metabolism*. **32**, 180.

Temur A, Atlı M, Karadağ H (2016). Sığır adrenal korteksi üzerine histolojik ve biyometrik bir çalışma. *Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, **8**, 54-63.

Türkmen H, Sivrikaya SK (2018). Addison hastalığı olan gebenin bakımında ebe ve hemşirenin rolü. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*. **15**, 177-180.

Oldknow KJ, MacRae VE, Farquharson C (2015). Endocrine role of bone: recent and emerging perspectives beyond osteocalcin. *Journal of Endocrinology*. **225**, R1–R19.

Ungar A, Phillips JH (1983). Regulation of adrenal medulla. *Physiological Reviews*, **63**, 787-843.

Uygun M (2012). *Karbonik anhidraz enziminin saflaştırılması için moleküler baskılanmış kriyojellerin hazırlanması ve karakterizasyonu*. Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü. Aydın, Türkiye.

Van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M (2010). Patients' and rheumatologists' perspectives on glucocorticoids an exercise to improve the implementation of the EULAR recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **69**, 1015–1021.

Van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M (2009). Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *European Journal of Clinical Investigation*. **39**, 81–93.

Yaşar M, Baltacıoğlu F, Temizkan Ş, Yılmaz M, Yazıcı D, Deyneli O, Yavuz DG (2013). İntra pertosal sinüs örneklemesinde ACTH ve eşzamanlı prolaktin düzey ölçümü. 35. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, Antalya.

Yıldız BO, Atalay B, Palaoğlu S, Gedik O (1999). Cushing Hastalığı tanısında kortikotropin salıcı hormon (CRH) stimülasyon testi ve petrozal venöz örnekleme: olgu sunumu. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. **9**, 39-42.

Yurdakoş E (2001). Lecture Notes on Neurophysiology. *Nobel Tıp Kitapları*.

Zilio M, Barbot M, Ceccato F, Camozzi V, Bilora F, Casonato A (2014). Diagnosis and complications of Cushing's disease: gender-related differences. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, **80**, 403–410.