



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**TİP 2 DİYABETLİ RATLARIN BETA HÜCRELERİNDEKİ; PPAR γ
VE TGF(β_1) EKSPRESYONLARININ VE ZAR LİPİT
DEĞİŞİMLERİNİN DİYABET OLUŞUMU İLE OLAN İLİŞKİNİN
AÇIKLANMASI**

Hazırlayan
Gülşen Arslan Atay

Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Danışman
Doç. Dr. Fikret Gevrek

TOKAT – 2022

JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI

Gülşen Arslan Atay tarafından hazırlanan “**Tip 2 Diyabetli Ratların Beta Hücrelerindeki; PPAR γ Ve TGF(B $_1$) Ekspresyonlarının ve Zar Lipit Değişimlerinin Diyabet Oluşumu İle Olan İlişkinin Açıklanması**” adlı tez çalışmasının savunma sınavı **26.01.2022** tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi Olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)

İmzası

Üye (Başkan) : Dr. Öğrt. Üyesi Mikail KARA

Üye :Doç. Dr. Fikret GEVREK

Üye : Dr. Öğrt. Üyesi Muzaffer KATAR

ONAY

27.01.2022

Prof. Dr. Mehmet GÜNEŞ
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Doç. Dr. Fikret Gevrek danışmanlığında hazırlamış olduğum “Tip 2 Diyabetli Ratların Beta Hücrelerindeki; PPAR γ Ve TGF β Ekspresyonlarının ve Zar Lipit Değişimlerinin Diyabet Oluşumu İle Olan İlişkinin Açıklanması.” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

26.01.2022

Gülşen Arslan Atay



İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME	ii
İÇİNDEKİLER	iii
İTHAF (ADAMA)	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLERLİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2. 1. Diyabet	6
2.2. Diyabetin Tarihçesi	7
2.3. Diyabetin Sınıflandırılması	15
2.3.1. <i>Diabetes insipidus</i>	21
2.3.1.1. <i>Nörojenik diabetes insipidus</i>	22
2.3.1.2. <i>Dipsojenik diabetes insipidus</i>	23
2.3.1.3. <i>Nefrojenik diabetes insipidus</i> (NDI)	24
2.3.1.4. <i>Gestasyonel diabetes insipidus</i> (GDI)	25
2.3.2. <i>Diabetes mellitus</i>	25
2.3.2.1. <i>Diabetes mellitus tipleri</i>	26
2.3.2.1.1. <i>Tip 1 diabetes mellitus</i>	26
2.3.2.1.2. <i>Tip 2 diabetes mellitus</i>	27
2.3.2.1.3. <i>Diğer spesifik diyabet tipleri</i>	28
2.3.2.1.3.1. <i>MODY</i>	29
2.3.2.1.3.1.1. <i>Beta hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar</i>	30
2.3.2.1.3.2. <i>Wolfram sendromu</i>	30
2.3.2.1.3.3. <i>Pankreas hastalıkları</i>	31
2.3.2.1.3.4. <i>Endokrin hastalıkları</i>	31
2.3.2.1.3.5. <i>İlaç ve kimyasal maddeler</i>	32
2.3.2.1.3.6. <i>Enfeksiyonlar</i>	32
2.3.2.1.4. <i>Gestasyonel diyabet</i>	32
2.3.2.2. <i>Diyabetes mellitus (tip 2) belirtileri</i>	34
2.3.2.3. <i>Diyabetes mellitus (tip 2) patafizyolojisi</i>	35
2.3.2.4.1. <i>Polyol yolağı</i>	38
2.3.2.4.2. <i>AGE (Karbonil stres ve ileri glikolizasyon) yolu</i>	39
2.3.2.4.3. <i>Oksidatif stres</i>	40
2.3.2.4.4. <i>Sitokinler</i>	41
2.3.2.5. <i>Tip 2 Diabetes Mellitus'ta tanı ve teşhis</i>	42
2.3.2.6. <i>Tip 2 Diabetes Mellitus'ta prognoz</i>	46
2.3.2.7. <i>Diyabetin Akut Ve Kronik Komplikasyonları</i>	48
2.3.2.7.1. <i>Diyabetik ketoasidoz</i>	48
2.3.2.7.2. <i>Hiperglisemik hiperozmolar sendrom (HHS)</i>	50
2.3.2.7.3. <i>Hipoglisemi</i>	52
2.3.2.7.4. <i>Kalp-damar hastalıkları</i>	55
2.3.2.7.5. <i>Serebrovasküler hastalıklar</i>	56
2.3.2.7.6. <i>Periferik arter hastalığı</i>	56
2.3.2.7.7. <i>Hipertansiyon</i>	57

2.3.2.7.8. Nefropatiler	57
2.3.2.7.9. Nöropatiler	60
2.3.2.7.9.1 Periferik nöropatiler	62
2.3.2.7.9.1.1. Simetrik nöropatiler	62
2.3.2.7.9.1.1.1. Distal duysal veya duysal motor nöropatiler	62
2.3.2.7.9.1.1.2. Kalın lif tipi diabetik nöropati	63
2.3.2.7.9.1.1.2.1. İnce lif tipi diabetik nöropati	63
2.3.2.7.9.1.1.2.2. Ağrılı diabetik nöropatiler	64
2.3.2.7.9.1.2. Asimetrik nöropatiler	64
2.3.2.7.9.1.2.1. Mononöropati ve mononöropati mütipleks	64
2.3.2.7.9.1.2.1.1. Diabetik radikulopatiler	65
2.3.2.7.9.1.2.2. Kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati (KIDP)	65
2.3.2.7.9.1.2.2. Otonom nöropatiler	65
2.3.2.7.10. Retinopatiler	67
2.3.2.7.10.1. Nonproliferatif diyabetik retinopati	68
2.3.2.7.10.1.1. Hafif-orta nonproliferatif diyabetik retinopati	68
2.3.2.7.10.1.2. Şiddetli-çok şiddetli nonproliferatif diyabetik retinopati	68
2.3.2.7.10.1. Proliferatif diyabetik retinopati	69
2.3.2.7.11. Diyabetik ayak	69
2.3.2.7. Diabetes Mellitus'ta lipid bozuklukları	70
2.3.2.7.1. VLDL ve Şilomikronlar	70
2.3.2.7.2. LDL ve IDL	71
2.3.2.7.3. HDL	71
2.3.2.7.4. LpA	72
2.3.2.7.5. Tip 1 diyabette lipidler	72
2.3.2.7.6. Tip 2 diyabette lipidler	72
2.4. Pankreas Endokrinolojisi	73
2.4.1. Pankreasın yerleşimi ve yapısı	73
2.4.2. Pankreasın embriyonik gelişimi	74
2.4.3. Langerhans adacıkları	78
2.4.4. Pankreas α hücreleri	80
2.4.5. Pankreas beta hücreleri	82
2.4.6. Pankreas δ hücreleri	85
2.4.7. Pankreas minör PP, D-1 ve EC hücreleri	86
2.4.8. Beta hücrelerinin insülinle glisemi regülasyonu	86
2.5. Diyabet ve Beta Hücre Apoptozisi	88
2.6. Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör γ	89
2.7. Dönüştürücü Büyüme Faktörü β	92
3. YÖNTEM	95
3.1. Deney Hayvanları	95
3.2. Sıçan diyabet Modeli Oluşturulması	95
3.3. Kan ve Doku Örneklerinin Alınması	96
3.4. Histolojik İşlemler	96
3.4.1. Morfolojik değerlendirme	96
3.4.2. Histolojik doku takibi	97
3.4.5. Hemotoksilen –Eosin boyama	98
3.4.4. İmmünohistokimyasal boyama	99
3.4.6. İmmünohistokimyasal analiz	100

3.5. Biyokimyasal İşlemler	101
3.5.1. <i>Sıçanların kan şekeri seviyelerinin belirlenmesi</i>	101
3.5.2. <i>Sıçanların insülin seviyelerinin belirlenmesi</i>	101
3.5.3. <i>Sıçanların C peptit seviyelerinin belirlenmesi</i>	102
3.5.4. <i>Serum ve eritrosit yağ asit analizleri</i>	102
3.5.4.1. <i>Hücre izolasyonu</i>	102
3.5.4.1.1. <i>Asit Sitrat Dextroz Solüsyonunun Hazırlanması</i>	103
3.5.4.2. <i>PBS Solüsyonunun Hazırlanması</i>	103
3.6. Pankreas Doku Örneklerinde Ölçülen Biyokimyasal Parametreler	103
3.6.1. <i>Lipit ekstraksiyonu</i>	104
3.6.2. <i>Fosfolipitlerin ayrıştırılması</i>	104
3.6.3. <i>Yağ asit analizi</i>	106
3.7. İstatistiksel Analizler	107
4. BULGULAR	108
4.1. Histolojik Bulgular	112
4.1.1. <i>Morfolojik değerlendirme</i>	112
4.1.2. <i>İmmünohistokimyasal İnceleme</i>	113
4.1.2.1. <i>TGFβ'in İmmünohistokimyasal Ekspresyonları</i>	113
4.1.2.2. <i>PPARγ Ekspresyonları</i>	115
4.2. Biyokimyasal Bulgular	117
4.2.1. <i>Diyabetik sıçanlardaki plazma glikoz, insülin ve C-peptit değerleri</i>	117
4.2.1. <i>Diyabetik sıçanlardaki eritrosit ve β hücre membranları ile plazmalarındaki fosfolipit ve yağ asitlerinin analizleri</i>	118
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	122
6. KAYNAKLAR	128

İTHAF (ADAMA)

“Çalışmalarımda beni sürekli destekleyerek, büyük sabır ve özveri gösteren oğlum Akif Doruk’a ithaf olunur.”

ÖZET

Arslan, Gülşen
Yüksek Lisans, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fikret Gevrek
Ocak 2022, xi + 157 sayfa

Diyabet binlerce yıldır mücadele etmek zorunda olduğumuz ama WHO'nün de belirttiği gibi henüz tedavisi olmayan bir hastalıktır. Çalışmamızda pankreastaki beta hücrelerinde insülin salgılanmasını neyin bozduğunu bulmayı amaçladık. 21 adet winstar albino, erkek, yetişkin ve ortalama ağırlıkları 350 g olan sıçanların 7 tanesi kontrol grubu, 14 tanesi diyabetli grup olarak ayrıldı. Biyokimyasal işlemler için kan örnekleri alınan sıçanlar, STZ ile deneysel olarak diyabetik yapıldı. Diyabetli sıçanlardan AKŞ, insülin ve C-peptit değerlerini ölçmek için kan numuneleri aldıktan sonra pankreas dokularını çıkarak 7 örnekte histolojik incelemeler, 7 örnekte lipit ölçümleri gerçekleştirildi. Diyabetteki obezite insidansı ve insülin sekresyonunda etkili olması nedeniyle lipitlerin vücuda alınması ve beta hücrelerinde metabolize edilmesindeki sürecini ölçümledik. Ayrıca Beta hücreleri ve eritrositlerin membran lipit kompozisyonunu GC-FID/TLC ile belirleyerek plazma lipit ve yağ asitleriyle karşılaştırdık. Beta hücrelerindeki harabiyetin göstergesi olarak TGFβ₁ molekülünün immünohistokimyasal ekspresyonunu belirledik. Lipit oksidasyonundaki bozukların önemli bir belirteci olan PPARγ ekspresyonlarını diyabetik beta hücrelerinde analiz ederek, sağlıklı hücrelerle ilişkisini inceledik. Diyabetli ratların beta hücrelerinde sağlıklı ratlara göre TGFβ₁ ekspresyonun %15, PPARγ ekspresyonunun ise % 18 oranında istatistiki olarak anlamlı derecede azaldığını ve aralarında önemli korelasyon olduğunu bulduk. Ayrıca diyabetik beta hücrelerinin hücre zarlarında PC fosfolipitin %15, PI fosfolipitin %8 azaldığı tespit edildi. Diyabetik sıçanların beta hücreleri, eritrositleri ve plazmaları benzer yağ asit miktarlarına sahipken, diyabetik sıçanlarda 16:0 ve 18:0 C gibi SFA yağ asitlerinin önemli derecede arttığını ve DHA, EPA, OA, LA ve AA gibi doymamış omega yağ asitlerinin anlamlı derecede azaldığı bulundu. Sonuç olarak Diyabette beta hücre harabiyetine ve insülin işlevsizleşmesine lipit metabolizmasındaki bozulmaların neden olabileceği hipotezimize ait önemli kanıtlar elde edildi.

Anahtar Kelimeler: Beta hücresi, diyabet, immünohistokimya, PPARγ, TGFβ

ABSTRACT

Arslan, Gulsen

Master's Thesis, Department of Histology and Embryology

Thesis Advisor: Assoc. Dr. Fikret Gevrek

January 2022, xi + 157 pages

Diabetes is a disease that we have had to struggle with for thousands of years, but as stated by the WHO, it has not been able to get out of the disease class with no cure, and its prevalence is increasing. Therefore, in our study, we aimed to address the problem fundamentally and to find out what disrupts insulin secretion in beta cells in the pancreas. 21 Wistar albino, male, adult 350 g rats were divided into 7 as control group and 14 as diabetic group. We compared the expression results in diabetic rats and healthy rats, thinking that TGF β molecule, which acts as a cell transformant, differentiator and apoptosis, will be an indicator of the destruction of beta cells. Due to the incidence of obesity in diabetes and the effect of beta cell membrane permeability in insulin secretion, we measured the process of lipids being taken into the body and metabolized in beta cells. We measured FPG, insulin and C-peptide values in plasma of diabetic rats and compared them with healthy rats. We also determined the membrane lipid composition of Beta cells and erythrocytes by GC-FID/TLC and compared them with plasma lipids and fatty acids. We analyzed the expression of PPAR γ , which is an important marker of lipid oxidation disorders, in diabetic beta cells and examined its relationship with healthy cells. We found that TGF β expression was decreased by 15% and PPAR γ expression by 18% in beta cells of diabetic rats compared to healthy rats, and there was a significant correlation between them. We also determined that PC phospholipid decreased by 15% and PI phospholipid by 8% in the cell membranes of diabetic beta cells. We showed that while beta cells, erythrocytes and plasma of diabetic rats had similar fatty acid amounts, SFA fatty acids such as 16:0 and 18:0 C were significantly increased and unsaturated omega fatty acids such as DHA, EPA, OA, LA and AA were significantly decreased in diabetic rats. . As a result, we have obtained important evidence for our hypothesis that beta cell destruction and insulin dysfunction are caused by disturbances in lipid metabolism in diabetes. We are of the opinion that diabetes is not a diabetes but a lipid disease.

Keywords: Beta cell, diabetes, immunohistochemistry, PPAR γ , TGF β

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Diyabette kullanılan yaygın isimler (Drash, 1979)	16
Tablo 2.2. Diyabet Çeşitlerindeki Plazma Glikoz Değerleri (Drash, 1979)	19
Tablo 2.3. 100g OGTT içi Diyabet Tanı Kriterleri (Amerikan Diyabet Derneği, 2004)	34
Tablo 2.4. Glikoz homeostazına ait anahtar kan glikoz düzeyleri (Aktunç, Ünalacak & Demircan, 2002)	36
Tablo 2.5. Diyabet Tanı (Ulusal Diyabet Konsensüs Grubu, 2019)	43
Tablo 2.6. Diyabet Testlerinin Avantaj Ve Dezavantajları (Punthakee, Goldenberg & Katz, 2018)	45
Tablo 3.1. Pankreasın Histolojik Doku Takibindeki İşlemler	97
Tablo 3.2. HE Boyama Protokolü	98
Tablo 3.3. İmmünohistokimyasal boyamaya protokolü	100
Tablo 4.1. Deney Hayvanlarının Ağırlıkları	108
Tablo 4.2. Ratların açlık plazma glikoz değerleri	110
Tablo 4.3. Kontrol grubu AKŞ ve TKŞ değerleri	111
Tablo 4.4. TGFβ immünohistokimyasal boyanma şiddetleri ve ağırlıklı grup ortalama değerleri(±: sem).	115
Tablo 4.5. PPARγ immünohistokimyasal boyanma şiddetleri ağırlıklı grup ortalama değerleri(±: sem).	117
Tablo 4.6. Diyabetli sıçanlarda açlık plazma glikoz, insülin ve C-peptit değerleri	118
Tablo 4.7. Kontrol ve diyabetiklerde fosfolipit miktarlarının karşılaştırılması	120
Tablo 4.8. Kontrol ve diyabetiklerde fosfolipitlerdeki yağ asitlerinin karşılaştırılması	120

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Diyabet Sınıfları	20
Şekil 2.2. Diabetes İnsipidus oluşumu (Jones, 2022)	21
Şekil 2.3. Hiperglisemi Oluşma Yolları (Spanakis vd., 2008)	38
Şekil 2.4. Polyol Yolu	39
Şekil 2.5. AGE ürünleri	40
Şekil 2.6. Diyabet oluşum mekanizmaları (Spanakis vd., 40)	41
Şekil 2.7. TNF- α - İnsülin ilişkisi (İplikçi, 2014)	42
Şekil 2.8. Tip II Diyabetin Doğal Seyri (International Diabetes Center, 2000)	47
Şekil 2.9. Glikoz ve İnsülinin günlük değişimi (Korugan, 1997)	53
Şekil 2.10. Pankreasın yerleşimi ve yapısı (Bardeesy & DePinho, 2002)	73
Şekil 2.11. Pankreasın embriyonik gelişimi (Hori, 2009)	75
Şekil 2.12. Pankreasın 4-7. haftalardaki embriyonik gelişimi (Pin & Fenech, 2017)	76
Şekil 2.13. Pankreasın embriyenezisinde endokrin ve ekzokrin farklılaşması (Murtaugh & Kopinke, 2008).	77
Şekil 2.14. Langerhans Adacıkları (Özcan, 2018)	79
Şekil 2.15. Pankreas langerhans adacığındaki α ve β hücrelerinin hematoksilin eozin boyamada görüntüsü (Lysy vd., 2013).	81
Şekil 2.16. α , β , δ ve PP hücre dağılımları (Meier vd., 2006)	83
Şekil 2.17. TGF β Yolağı (Kanwar, Sun, Xie, Liu, & Chen, 2011)	94
Şekil 4.1. Sıçanlardan kuyruk veni kanı alımı ve AKŞ ölçümü	109
Şekil 4. 2. Sağlıklı ve diyabetik ratın pankreas dokusu	112
Şekil 4. 3. Ratlarda pankreasta Langerhans adacığı ve Beta hücreleri (H.E.)	113
Şekil 4. 4. Ditabetli ratın pankreas beta hücrelerindeki TGF β ekspresyonu	114
Şekil 4. 5. Sağlıklı ratın pankreas beta hücrelerindeki TGF β ekspresyonu	115
Şekil 4.6. Ditabetli ratın pankreas beta hücrelerindeki PPAR γ ekspresyonu	116
Şekil 4.7. Sağlıklı ratın pankreas beta hücrelerindeki PPAR γ ekspresyonu	116
Şekil 4. 8. PPAR γ İle TGF β ekspresyonların korelasyonu	117
Şekil 4. 9. Eritrosit ve beta hücre izolasyonu ve hücre zarındaki fosfolipitlerin TLC yürütmeleri	119
Şekil 4. 10. Diyabetli ve sağlıklı ratların beta hücreler membranlarındaki doymuş ve doymamış yağ oranları	121
Şekil 4. 11. ω (omega) yağ asitlerinin diyabetli ve sağlıklı rat gruplarındaki değişimleri	121

KISALTMALAR LİSTESİ

ALA	Alfa Linoleik Asit
AMPK	Amp-Aktive Edici Protein Kinaz
DHA	Dekosahegzaenoik Asit
DM	Diabetes Mellitus
GD	Gestational Diyabet
GLUT	Glikoz Transporterları
IGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
LA	Linoleik Asit
MUFA	Tekli Doymamış Yağ Asitleri
NDDG	Ulusal Diyabet Veri Grubu
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüleri
NPH	Neutral Protamine Hagedorn İnsülin
OA	Oleik Asit
OGTT	Glukoz Tolerans Testi
PG	Plazma Glukozu
POA	Palmitoleik Asit
PPAR γ	Peroksizom Proliferatörü ile Aktive Olan Reseptör
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
SFA	Doymuş Yağ Asitleri
SNARE	Membran İntegral Proteini
TGF(β)	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta

1. GİRİŞ

20. yy.lın en zorlu sağlık sorunlarından biri olarak kabul edilen ve metabolik bir hastalık olan diyabet; ülkemizde son 12 yılda %90 artış göstererek ciddi boyutlara ulaşmıştır. Diyabet; bireylerin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemekle birlikte, sağlık sistemine de oldukça yüklü bir maliyet getirerek, son yıllarda toplumsal düzeyde sağlık hizmetlerinin ve kaynaklarının en çok kullanıldığı hastalıklardan biri olmuştur (Arıkoğlu ve Kaya, 2015). Ayrıca günümüze kadar yapılan tüm araştırmalara rağmen, Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ün "tedavisi olmayan hastalıklar" sınıflandırmasından çıkamamıştır (Gökçora,1994).

Diyabette insülin salınımı; Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin fonksiyonunu yerine getirememesi nedeniyle, yetersizleşmekte veya engellenmektedir. İnsulin, etki ettiği dokularda, glikozun alınımı ve depo edilmesini sağlar. Böylece insülin, kandaki glikoz oranının düşmesine neden olur. glikozun %50'si beyin, %15-20'si iskelet kasları, geri kalanı böbrek, iç organlar, eritrositler ve diğer dokular tarafından kullanılır. Diyabette; bu hücrelerdeki reseptörler, mevcut insüline bağlanamamakta ve glikozu hücre içerisine alamamaktadırlar (Ortiz, Voyvodic, Gossack, Quast & Bryan, 2012). Hücrelerdeki bu fonksiyon bozukluğuna neden olan mekanizma ise anlaşılabilmiş değildir. Bilimsel araştırmalar, insülini taklit edebilecek oral moleküller ve beta hücrelerinin yerini alabilecek kök hücre araştırmaları üzerinde yoğunlaşmıştır. Hücrelere insülin alımı, insülin reseptörlerince düzenlenmekte ve sinyal yolağı ile glikoz transporterları (GLUT) proteinlerini aktifleştirerek, serbest glikozun hücreye alınmasıyla sonuçlanmaktadır. Diyabetteki reseptörleri ve transport proteinleri etkisizleştiren mekanizma da belirlenememiştir (Coşansu, 2017). Bu belirsizlikler diyabetin tanı ve tedavisinin önündeki en büyük engeli oluşturmaktadır.

Lipit metabolitlerinin, temel regülatör olarak görüldüğü bu araştırmamız, esasen diyabetli bireylerde gözlenen, yüksek lipit değişimlerine dayanmaktadır. Şöyle ki; yapılan araştırmalar şekerli yiyecek tüketiminin, platelet ve aortta Palmitoleik asit (POA) ve Oleik asit (OA) miktarlarının artmasına, plazmada ise tekli doymamış yağ asitleri (MUFA)'lerinin artmasına, çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA)'lerinin azalmasına sebep olduğunu göstermiştir (Atay, 2015). Bu hastaların kan hücre membran fosfolipitlerinde de doymuş yağ asitleri (SFA) yüksek, PUFA ve hücre içi Ca^{+2} seviyeleri düşük bulunmuştur (Wei vd., 2007). Hipertansiyonlu hastalara insülin verilmesi, hücrelerde Ca^{+2} salınımı engellemektedir. Bu inhibisyon hücre membran fosfolipit SFA'ları ile ters PUFA'ları ile doğru orantılıdır. Yani hücrelerde PUFA'nın artması, SFA'nın azalması hipertansif hiperinsülemik hastalarda; Ca^{+2} ve Na'un hücresel kullanımında, insülin duyarsızlaşmasına neden olur (Maekawa vd., 2006). Ayrıca glukozun pankreasa yetersiz alınımı, insülinin daha da az sentezlenmesine neden olmaktadır (Kanauchi vd., 2004). Tıpkı kan hücrelerindeki gibi diğer hücrelerde de, serum yağ asit kompozisyonundaki değişimlerin membran geçirgenliğine etki ederek insülin duyarsızlaşmasına neden olduğunu ve membran geçirgenliklerinin ve vezikül ilişkilerinin düzenlenerek, insülin sekresyonunun yeniden sağlanabileceği akla gelmektedir. Membran fosfolipit yağ asidi değişimi, şeker indüklü hipertansiyonun potansiyel mekanizmasıdır (Perry vd., 2015). İnsülin, esansiyel yağ asit metabolizmasında güçlü bir aktivatördür ve bununla bağlantılı olarak da Tip I diyabette portal hiperinsülenemia yaygındır. Diyabetli çocuklarda plazma lipitlerinde, Linoleik asit (LA) ve Alfa Linoleik asit (ALA) seviyelerinde artış görülür (Kafrawy, Zerouga, Stillwell & Jensi, 1998). Yine ratlarda MUFA diyet uygulamalarında insülin direncinin zayıfladığı ve bunun adipokin dengesizliğinde bir iyileşmeden kaynaklandığını

gösterilmiştir. Anti-hiperglisemik etki mekanizmaları, insülin sinyali, AMPK aktivasyonunu, glikoz transportırları (GLUT4) translokasyonunu ve pro-inflamatuvar sitokin protein ifadelerinin bastırılmasını kapsamaktadır (Planas vd., 1999). Bu nedenle hücre membranlarındaki fosfolipit yağ asitlerinde LA/ALA oranının değişmesi hücre fonksiyonlarını da etkiler (Decsi vd., 2002). İnsülin ileti yolağındaki yağ asit etkilerinin belirlenebilmesi için öncelikle diyabet metabolizmasında ana etken olan pankreasın beta hücre mebranlarındaki salınım etmenleri ile diyabete neden olan hücre dinamiklerinin tespit edilmesi ve sağlıklı bireylerin beta hücre kompozisyonu ile karşılaştırılması gerekmektedir. Söz konusu farklılık insulün yetersizliğinin, ana sebeplerinin ortaya konulmasını, yetersizliğin insulün taşıyan granül translokasyonundaki füzyon anormalliklerinden kaynaklandığının kanıtlanmasını ve salınım engel temel mekanizmaların anlaşılmasını sağlayacaktır.

Bir hücrenin vezikül salgısı, membran ve veziküllerin arasındaki fosfolipit ve yağ asit etkileşimine dayanmaktadır. Membran ve vezikül arasındaki füzyonu ise membranlardaki Dekosahekzaenoikasit (DHA) yüzdesi ve vezikül içindeki bir integral protein (v-SNARE) ve ona özgül olan bir hedef membran integral proteini (t-SNARE) arasındaki yüksek afinite belirlemektedir (Karlsson & Zierath, 2007). Bu etkileşim bozulduğunda, hücre sekresyonlarında değişimler gözlemlenir (Bell vd., 1984). Bu nedenle, Beta hücrelerinde insülin salınımını engelleyen fonksiyon bozukluğunun ve insülin reseptörünü işlevsizleştiren membran dinamiklerinin, lipid değişimlerinden ve integral protein defektlerinden kaynaklandığı akla gelmektedir. Keza; DHA miktarındaki değişimler, hücre membranı ve vezikül membranı arasındaki ilişkinin kilit noktasını oluşturur. Membranda fosfolipitlerin yapılanmasında ve insülin alternatiflerin biçimlenmesinde, post transkripsiyonel mekanizmalar etkin olmaktadır. Çalışmamız;

postranskripsiyonel defektlerin belirlemesini ve diyabetik membran geçirgenliğine etki eden faktörlerin tanımlanmasını sağlayarak, diyabetin lipid değişimlerine ve moleküler temeklerine ışık tutulmasını amaçlamaktadır. Bu sayede; membran ya da veziküllerdeki sinyal yollarında meydana gelen değişimler tespit edilerek, pankreastaki beta hücrelerinin işlevlerinin düzeltilmesi ve kök hücre çalışmalarıyla, yeni beta hücrelerinin oluşumunun sağlanması mümkün olabilecektir (Aktunç, Ünalacak & Demircan, 2002.). Diyabetin tedavisi için; pankreas Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerini yeniden üretmek yerine, bu hücrelerin, işlevlerinin geri kazandırılması, daha doğru bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır (Mutlu, 2020).

İnsülin sekresyonun fonksiyonel bozukluklarını inceleyen tüm çalışmalar protein mekanizmasını temel alan yaklaşımları içermektedir (Hossain, Hashimoto, Gamoh & Masumura, 1999). Bu tür çalışmalarda öncelikle insülin proteininin, translasyonundaki faktörler ele alınmış ve zincirdeki nonfonksiyonel ya da düşük fonksiyonel mRNA bölgelerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır (Carvalho, Jansson, Nagaev, Wentzel & Smith, 2001). Belirlenen bu mRNA bölgelerine karşın, diyabetli bireylerin çoğunda insülin proteininin normal sentezlendiği gösterilmiştir (Elsen, 2014). Genetik çalışmaların son yıllarda hız kazanmasıyla diyabetli bireylerde, tüm genom ve potansiyel gen yaklaşımı kullanılarak yapılan mutasyon analizlerinde ise, diyabetlilerde yüksek oranda görülen mutasyonlar tespit edilerek belirlenmiştir (Glaser, 2008). Ancak çoğunlukla metabolizma ile ilişkilendirilmeyen bu tespitler, ileri ve pahalı tanı yöntemi olmanın ötesine geçememiştir. Potansiyel gen yaklaşımında, özellikle insülin proteini temel alınmış, sekresyon ve vezikül içeriğindeki, protein ve lipidler ise mevcut literatürde çalışılmamıştır.

Diyabetik hastaların hücre membranlarındaki lipit kompozisyonlarında, bozulmalar olduğu belirlenmiştir (Goldfinger, 2003). Hücre zarının lipit kompozisyonunu, serum yağ asitleri belirlemektedir. Kan lipitleri ve kan serbest yağ asitleri, lenf sistemi ile taşınır ve direkt diyeti yansıtır. Yani Diyabetli hastalarda beslenme bozuklukları, muhtemelen pankreastaki beta hücre membran ve veziküllerinin yağ asit kompozisyonunu değiştirerek, insülin salgılanmasını ya da kas ve karaciğer hücrelerinde serbest glikozun hücreye alınmasını engellenmektedir. Obez bireylerdeki yüksek diyabet insidansı da, bunun bir göstergesidir. Bu düşünceden hareketle diyabetli ratların pankreastaki beta hücre membranlarının yağ asit kompozisyonun belirlenerek, değişen fosfolipit miktarlarının moleküler nedenlerinin tespit edilmesi, insülin sekresyonunu arttıracak, genetik regülasyon ve moleküler membran değişimlerini sağlayacak fosfolipitlerin belirlenmesi önem arz etmektedir. Ayrıca tespit edilen protein ve lipit destrüksiyonu, prediyabetik safhada belirteç ve diyabetik dönemde tanı parametresi olarak da kullanılabilecektir.

Bu tezimizde; diyabetik ratlar ile sağlıklı ratların pankreas beta hücrelerindeki insülin salınım yolağında rol alan ve lipit metabolizmasının da bir göstergesi olan Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama (PPAR- γ), ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF β_1), sinyal moleküllerinin immünohistokimyasal ekspresyonları ile beta hücrelerindeki membran fosfolipit profillerindeki değişimlerin karşılaştırılarak, diyabette beta hücrelerinde oluşan değişimlerin moleküler ve histolojik temellerinin açıklanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Diyabet

Diyabetin birçok tanımı bulunmasına karşın, hastalığın kontrolü için mutlaka evrensel bir tanım gerekmektedir. Dorland'ın Resimli Tıp Sözlüğü diabeti, genellikle hatalı pankreas aktivitesi özellikle de Langerhans adacıkları ve buna bağlı olarak normal insülin mekanizmasının bozulması nedeniyle karbonhidratları oksitleme kabiliyetinin daha az olduğu veya tamamen kayboldu metabolik bozukluk olarak tanımlamaktadır (Altman & Kirmayer, 1976). Levine ise bu tanıma katılmakla birlikte diyabetin, mutlak insülin eksikliği veya dereceli insülin eksiliğiyle beraber mutlak bir glukagon fazlası içeren yani insülin ve glukagon dengesizliğinin bulunduğu bir bihormonal hastalık olduğunu ileri sürmektedir (Stogdale, 1986).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ün Uzman Komitesi de Diabetes Mellitus hastalığını "İnsülin azlığının ya da bu azlığın sonucu olarak ortaya çıkan faktörlerin neden olduğu dengesizliğinin sonucunda karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarındaki anormalliklere bağlı olarak gelişen bir kronik hiperglisemi durumu" olarak tanımlamaktadır (Dünya Sağlık Örgütü Uzman Komitesi, 1980). Araştırmacılar ve klinik endokrinologlar Diyabetin, insülin eksikliği ya da insülinin kullanımındaki sorunlar nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığı olduğu konusunda hemfikirdir (Muller, Faloona, Aguilar-Parada & Ungar, 1970; Schall & Cornelius, 1977).

Genel olarak Diabets Mellitus, dokulardaki insülin gereksinimlerine göre yeterince insülin bulunmamasından kaynaklanır. Bu insülin yetmezliği mutlak (hipoinsülinemi) veya aşırı kan seviyesindeki glukagon, epinefrin (feokromositoma), somatotropin (akromegali), kortikosteroidler (hiperglukokortisizm) veya periferik doku insülinine

duyarsızlık nedeniyle dokuya göre göreceli olabilir. Glukozu yanıtındaki insülin yetersizliği diyabetle karakterize edilir (Harper & Grodsky, 1975).

2.2. Diyabetin Tarihçesi

Diyabet, M.Ö. 1500 yılında ilk olarak mısır papirüslerinde; normalden fazla idrara çıkma ve susuzluk çekerek çok su içilmesine neden olan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Aladağ, 2008). İlk ismini ise M.Ö. 5. Yüzyılda, hasta insanların idrarlarının karıncaların toplanmasına neden olmasından dolayı Hint uygarlığı tarafından hastalığa "Madhumeha" yani ballı idrar denilmesiyle almıştır. Hastalığın belirtileri arasında ağız kokusu ve şekerli idrar da eklemiş ve genellikle şişman kişilerin ağızları kuruyarak öldükleri belirtilmiştir (Oktay, 2008).

M.Ö. 460-370 yıllarında Hipokrat, diyabet ve beslenmeyle ilişkili konuları irdedelemiş ancak gerçek anlamda üzerinde durmamıştır. Mısır papirüslerinden öğrendiğimiz kadarıyla asıl diyabetle ilgili çalışmaların 3. Krallık döneminde Hesi Ra tarafından yapıldığını ve Hesi Ra'nın hastalardan "Öyle susuzdu ki bütün Nil'in suyunu içse susuzluk ihtiyacı giderilmezdi" diyerek diyabetteki Poliüri (Polyuria) yani aşırı idrar yapımını tanımladığını görmekteyiz (Dünya Sağlık Örgütü Uzman Komitesi, 1980).

Hastalık, "Diyabet" ismini ise Kapadokya'lı hekim Arataeus tarafından kazanmıştır. Diyabet; pergel, ayırık ayak/bacak ya da sifon demektir çünkü Aretaeus, diyabetik hastaların kaslarının ve kemiğinin idrar olarak aktığından bahsetmekte ve sonuç olarak hastanın ölümcül şekilde zayıfladığından söz etmektedir. M.S. 130-140 yıllarında yaşayan Arataeus, Hipokrat'ın aksine hastalıklara daha objektif yaklaşmış ve birçok hastalık için doğru belirtileri ortaya koymuştur. Ancak Arataeus'un tanımladığı diyabet türünün Tip 1 olduğu düşünülmektedir (Kaya, 2007; Şahinduran & Vurkaç, 2018; Smith vd., 1870). M.S. 400-500 yıllarında ise Hint Doktorlar Sushruta ve Charaka

hastalığı Tip 1 ve Tip 2 olarak sınıflandırmışlardır (Tipton, 2008). MS 980-1037 yıllarında, “Tıp Hukuku” isimli eserinde İranlı hekim Avicenna obezite ile kendini gösteren tip 2 diyabeti tanımlamakla kalmayıp ayrıca hastalık için ilk tedaviyi de önermiştir. Bu bitkisel tedavide, birçok hastalık için de tedavi edici olarak tohumların bir karışımını (acı bakla, çemen otu, zedoary) hazırlamıştır (Dobson, 1776).

Antik çağlarda diyabetin ilk tanımlamalarının, duyu organlarıyla yapılan incelemelere ve gözlemlere dayandığı dikkatimizi çekmektedir. İnsanlar geliştikçe tıbbi durumların gözlemlenmesinin ve kaydedilmesinin önemi de artarak hastalık hakkında daha çok bilgi edinilebilmiştir. İlk hekimler bilgi, beceri ve tanı arayışında kapasiteleri ne olursa olsun hastalık tanımlamalarında koku ve tadı kullanmışlardır (Lakhtakia, 2013).

8. yüzyıldan 11. Yüzyıla kadar baskın olan İslam medeniyetlerinde ise özellikle tercüme faaliyetlerinin başladığı dönemlerde İslam bilginlerinden Adrazi ve İbn-i Sina'nın diyabetle ilgili büyük saptamaları görülmektedir. Adrazi diyabet, obezite ve beslenme alanında bilgiler vermiştir. İbn-i Sina ise yaklaşık 11. yüzyılda 1030'lu yıllarda diyabetten kurtulan hiçbir dokunun ve organın olmadığından, diyabette cinsel işlev bozukluklarından ve diyabetik kangrenden bahsetmiştir (Kaya, 2007).

“Mellitus” (Latince, 'bal gibi tatlı') terimi ile “İnsipidus” (tatsız idrar) terimini ilk kez 1798 yılında İngiliz Cerrah Genel John Rollo tarafından kullanılarak iki temel diyabet türü birbirinden tamamen ayrılmıştır (MacCracken & Hoel, 1997).

Pankreastaki "Langerhans adacıkları" 1869'da, 22 yaşında olan ve tıp doktorası üzerinde çalışan Paul Langerhans, tarafından tanımlamıştır (Langerhans, 1888).

Diyabetle ilgili bilgiler sadece hasta insanları gözlemleyerek elde edilmemiş, hayvanlar üzerinde de yapılan birçok çalışma diyabetle ilgili önemli bilgilere ulaşılmasını sağlamıştır. Köpeklerde diyabeti araştıran Von Mering ve Minkowski 1889 yılında

köpekler üzerinde deney yaparken pankreasın çıkarılmasının diyabete yol açtığını bulmuşlardır (Mehring & Minkowski, 1890).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1901 yılında yapılan bir çalışmada Yukinabi, Langerhans adacıklarındaki harabiyetin diyabet gelişimine yol açtığını ilk kez tanımladı. I. Dünya savaşında 1906 yılında Almanya'da ilk kez pankreas özütünün elde edilerek köpeklere verildi ve diyabetin düzeldiği ve glisemi düzeylerinde azalmaya yol açtığı bulunmuştur. Ne yazık ki bombardımanın, laboratuvarı harap etmesi bu çalışmaların daha fazla devam etmesine engel olmuştur (Kaya, 2007). 1909 yılında önce Mayer tarafından sonra 1910'da Schaefer tarafından, kan şekerini düşürdüğü gözlemlenen maddeler tespit edilmiş ve bu maddelere "İnsula" (Latince ada) ismi verilmiştir. Ayrıca bu maddelerin Langerhans adacıklarında salgılandığı da bulunmuştur (Schaefer, 1914). Bundan sonraki yıllarda Pankreas, araştırmalarda büyük bir ilgi odağı olmuştur. Pankreasın hem ekzokrin hem endokrin bir bez olması, şeker metabolizmasında hangi özelliğinin etkili olduğu konusunda merak uyandırmıştır (De Meyer, 1909).

1916 yılında Roman Paulescu, diyabetik köpeğe pankreas ekstresi enjekte ederek anti-diyabetik bir madde bulduğunu ilan etmiş ve bu çalışmasını 1. Dünya savaşı yıllarında, 1921 yılında Polonya Tıp Dergisi'nde yayınlamıştır. Ama hem savaş yıllarının olması hem de yayının Polonyaca olması ne yazık ki insülinin keşfinin Romanlara ait olmasına engel olmuştur. Romenler yine de insülinin keşfinin kendilerine ait olduğunu idda etmişlerdir (Kaya, 2007).

1921'de Banting, Best ve Collip, Pankreasın ekzokrin özelliğini ortadan kaldırmak için Wirsung ve Santorini kanallarını bağlamışlardır. Böylece Langerhans adacıklarını bozulmadan bırakmışlar ve pankreasın endokrin özelliklerinin etkilerini incelemişlerdir.

Dr. Macleod'un laboratuvarında çalışan bu üç asistan yaptıkları hayvan deneyleriyle, köpek insülin hormonunu kullanarak artan diyabet etkilerini tersine çevirebilmişlerdir. Böylece diyabet hastalığına insülin eksikliğinin neden olduğunu kesin olarak kanıtlamışlardır (Banting, Best, Collip, Campbell & Fletcher, 1922). Kanada'nın Toronto kentinde 1921-22'de gerçekleşen insülinin keşfi, modern çağın en önemli tıbbi keşiflerinden biridir. Bu mucize için, Prof. John James Macleod ve Frederic Grant Banting, 1923'te Fizyoloji veya Tıp alanında birlikte Nobel Ödülü'ne layık görüldüler (Majumdar, 2001).

Diyabet araştırmalarının tarihçesine baktığımızda bazı durumlar gözümüze çarpmaktadır. Langerhans, insülin üretiminin kaynağı olduğu bilinen Langerhans adacıklarını tanımlarken yalnızca 22 yaşında bir öğrenciydi. Büyük ekonomik destekleri olan ekiplere karşı, Best ve Collip asistanlardı ve her ne kadar Nobel ödülünü Banting ve Macleod almış olasalar da, bu başarıdaki muazzam katkılarını ödül paralarını onlarla paylaşarak ve onları takdir ederek göstermişlerdir. Bütün bunlar, diyabet araştırmalarında yaş ve mesleğin araştırmaya önemli ölçüde katkıda bulunmaya engel olmadığını göstermesi açısından takdire şayan olaylardır. Dahası Banting'in, insülinin patentini almayı reddetmesi, bu mucizevî tedaviyi dünyayla özgürce paylaşmayı istemesi ve bu olağanüstü cömertliği nedeniyle onun doğum günü 2007 yılından bu yana, 14 Kasım Dünya Diyabet Günü olarak kutlanmaktadır (Lakhtakia, 2013; Gale, 2013).

Amerikalı hekim Alen, 1921 yılının sonlarında ilk kez diyabette açlık diyetinden bahsetmiş ve hastaları aç bırakarak tedavi etmeye çalışmıştır. Yine Amerika'da 1922 yılında İlk kez Macleod daha önce "İletin" ismini verdiği pankreas özütüne "insülin" ismini vermiştir. İnsülin, bu tarihten sonra pankreas özütü olarak kullanılmaya

başlanmıştır. İnsülin ilk kez Leonard Thompson'a kullanıldığında (11 Ocak 1922) çocuk ölmek üzereydi. Önce alerjik reaksiyonlar ortaya çıkmış fakat 10-15 gün sonra daha saflaştırılmış insülin verildiğinde durumunda iyileşmeler gözlemlenmiştir. Ne yazık ki, 27 yaşında pnömoniden vefat etmiştir. Teddy Rider ise ikinci insülin verilen kişi olmuştur (10 Temmuz 1922). Teddy Rider dünyada ilk insülin kullanıp en uzun süre yaşayan kişi olmuştur. 71 yıl insülin kullanmış, 1993 yılında hayata vefat etmiştir. Amerikalı Aristokrat ailenin çocuğu Elizabeth Hughes, 11 yaşında diyabet olmuştur. Dr. Allen'ın verdiği açlık diyetlerini uygulamasına rağmen durumu gittikçe kötüleşmiştir. Banting'e ulaştığında insülin tedavisi uygulanmıştır. Elizabeth 44.000 enjeksiyon yapıp çok uzun süre (58 yıl) yaşayarak sosyal faaliyetleriyle ünlü olmuş birisi olarak tarihe geçmiştir. Banting'in insülin için patent almamasına rağmen daha sonra insülinin kullanım hakkı, patentini 1 dolar karşılığında Toronto Üniversitesi'ne satılmıştır. Eli Lilly, üretim için Toronto Üniversitesi ile anlaşmış ve insülin, Ekim 1923 yılında Kuzey Amerika'da ticari olarak satılmaya başlanmıştır (Kaya, 2007).

Sir Himsworth, 1936 yılında İngiltere'de insülin duyarlılığından ilk kez bahsetmiş ve tedavi için yüksek karbonhidrat diyetlerini kullanmıştır. Bu yıllarda Diyabet türleri arasındaki farklılıklar sorgulanmış, Tip 1 ve Tip 2 diyabet kavramları yavaş yavaş tartışılmaya başlanmıştır (44). 1936 yılında Danimarka'da Hagedorn balık sperminden elde ettiği protamini insülin ile birleştirerek NPH insülini bulmuştur (Deckert, 2007).

1966 yılında ise Minnesota'da ilk kez pankreas transplantasyonu yapılmıştır. 1967 yılı insüline 3. Nobel Kimya Ödülü'nü getirmiştir. Dorothy Hodgkin, X-ışını saçılımıyla insülinin yapısını üçlü boyutuyla açığa çıkarmasıyla tekrar kimya ödülü almıştır (Kaya, 2007).

Diyabet mellitus hastalığının teşhisinde ilk yöntem 1665 yılında İngiliz hekim Dr. Willis tarafından uygulanmıştır. Willis hastalarının idrarını tadarak cesurca hareket etmiş ve bilimsel araştırmanın gerçek ruhunu özetlemiştir. Bu, yatak başı testi olarak uygulanan ve hastanın idrarı ballıysa diyabetik olarak teşhisini sağlayan bir uygulama olarak literatürde yerini almıştır (Barnett & Krall, 2005).

1776'da Dobson, tatlılıklarının bir nedeni olarak idrarda ve kanda fazla şeker bulunduğunu ilk kez doğruladı. Diyabet tarihinde önemli bir dönüm noktası ise diyabetin 1857'de Claude Bernard tarafından aşırı glikoz üretiminden kaynaklandığının gösterilmesi ve karaciğerin glikojenezdeki rolünün ortaya çıkmasıdır (Awad, 2002).

Bu testin yerini 1960'larda idrar şeritleri ve 1969'da Ames Diagnostics tarafından üretilen glikoz ölçerler almıştır. Glikometreler, ancak Acil Servisler'de uygulanan kan şekeri ölçümünü otomatik 'kendin yap' cihazlarla hastanın oturma odasına getirerek diyabette glikoz kontrolünün sağlanmasına öncülük etmişlerdir. Diyabetik hastalara yeni bir özgürlük duygusu aşılayarak hastalığı daha anlaşılır ve yönetilebilir hale getirmişlerdir (Lakhtakia, 2013).

Rutin kan şekeri testleri Hemoglobin (HbA1c) tahmininin yapılmasına kadar uzun bir süre devam etmiştir. HbA1c testi diyabet yönetiminin son derece önemli bir yönünü tamamlayarak, kan şekeri seviyesinin sıkı kontrolünü sağlamıştır. Test kırmızı kan hücrelerinin yaşam süreleriyle bağlantılı olarak üç ay önceki kan şekeri değeri hakkında bilgi vermiştir. Sonrasında göz, damar, sinir ve böbrek gibi hedef organlarda yıkıcı komplikasyonların ortaya çıkma riski doğrudan belirlenebilmiştir (Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Deneme Araştırma Grubu, 1993). Tarihsel olarak, HbA1c ilk olarak 1958'de Huisman ve ark. ve 1968'de Bookchin ve Gallop tarafından glikoprotein olarak karakterize edilmiştir (Huisman, Martis & Dozy, 1958; Bookchin & Dörtnala

1968). Diyabetik hastalarda yüksek HbA1c seviyeleri 1969'da Rahbar ve ark. 'ları tarafından gösterilmiştir (Rahbar, Blumenfeld & Ranney, 1969). Bunn ve ark.'ları 1975'te HbA1c oluşumuna yol açan yolu tanımlamıştır (Bunn, Haney, Gabbay & Gallop, 1975). Diyabetik hastalarda glikoz seviyelerini izlemek için bir biyobelirteç olarak HbA1c'nin kullanılması ise ilk olarak Koenig ve ark. 'ları tarafından 1976'da gerçekleştirilmiştir (Koenig vd., 1976).

Patofizyolojinin çok az anlaşılacak tanısı için yollar geliştirilmeye devam edilirken bir taraftan da tedavi için çareler aranmaya başlanılmıştır. Diyabet için erken çareler, "gül yağı, hurma, çiğ ayva ve yulaf ezmesi, engerek etinden jöle, kırık kırmızı mercan, tatlı badem ve kör ısırgan otlarının taze çiçekleri" gibi çeşitli ve ilginç reçeteleri içeriyordu (Sattley, 2013). Tedavi olarak insülin öncesi dönemdeki kalori kısıtlamalarına devam ediliyordu. Diyabetik komada apne ve iç geçirme ile hastayı çevreleyen tatlı kokunun (ketozis) üzerine ciltlerce eserler yazılmıştır. Diyet ve egzersiz, Massachusetts General Hospital'dan Joslin ve Fitz liderliğindeki 19. yüzyıl doktorlarının kült tedavisi olmuştur (Allan, 1953). Bu tedavi hala diyabetik tedavinin önemli bir bileşeni olmaya devam etmektedir. Bugün kulağa tuhaf gelebilir, ancak afyon (haşhaş şurubu) Willis'den (1675) Joslin'e (1898) kadar iki yüz yıldan fazla bir süredir hastalıklar için kangren gibi komplikasyonlardan kaynaklanan semptomların hafifletilmesi amacıyla serbestçe reçete edilmiştir (Holms & Hall, 1839).

19 ve 20. yüzyıllarda genel olarak ve özellikle de diyabet tedavisinde tıp alanında ilerlemeler büyük bir hızla gelişti. Toronto General Hospital'da 14 yaşındaki Leonard Thompson adlı bir çocuğa biyokimyacı Collip tarafından yapılan insülin özütünün verilmesi hayat kurtaran bir işlem oldu (Banting, Best, Collip, Campbell & Fletcher, 1922). Bu tedavi, dünya nüfusunun önemli bir kısmının tüm yaşam sürecini değiştiren

ve çeşitli etki sürelerine sahip insülin modifikasyonlarının araştırılması ve ticari üretimi için bilim adamlarını harekete geçirdi (Allan, 1972). Bu önemli molekül için aminoasit sekanslarının 1958'de Sanger tarafından belirlenmesi ve 1977'de radyoimmunoassay ile Yallow tarafından gösterilmesiyle tıp ve kimya alanındaki nobel ödülleri taçlandırılmış oldu (Nobel Ödülü Sahipleri, 1958; 1977). Bununla birlikte, hernasılsa 1950'lere kadar, ilk oral antidiyabetik ilaçların (sülfonilüreler) tedavi araçlarına eklenmesi nobel için yeterli olamadı. Sonraki on yılda Metformin, Glukozidaz inhibitörleri ve İnsülin sensitizörleri dahil diğer oral anti diyabetik ilaçların keşfedilmesi gibi sindirilen karbonhidratların daha iyi işlenmesi ve metabolik sindiriminin sağlanması için birçok araştırma yapılmıştır (MacCracken & Hoel, 1997). Yüzyıllar boyunca kullanılan geleneksel yerli bitkiler, baharatlar, şifalı otlar ve meyveler, gelecekteki araştırmalar ve destekleyici alternatifler için potansiyel sağlamıştır (Gilani, 2007).

Pankreas transplantasyonu ilk kez 1957 yılında köpeklerde başarılı uygulanmış sonrasında 1966'da ilk kez bir insanda başarılı olan bir transplantasyon bildirilmiştir (Lichtenstein & Barshak, 1957; Squifflet Gruessner & Sutherland, 2008). Bu yıllarda yapılmış olan pankreas aktarımları yılda 10'un altındayken, cerrahi teknik ve immunosupresyon desteği ile ve pankreasla birlikte böbreğin de nakledilmesiyle hasta sayısının da arttığı dikkate alınarak transplantasyon sayısı yılda 400 - 500'e kadar çıkmıştır. 1994'e kadar insanda pankreas nakil sayısı yılda 4500'e ulaşmıştır. Genelde donör olarak kadavra kullanılmış ve en çok böbrekle birlikte yapılan nakiller uygulanılmıştır. Sadece pankreas nakil oranındaki başarı % 25'den % 50'y'e; böbrekle birlikte yapılan aktarımında ise başarı % 90'lara ulaşmıştır (Pirsch vd., 1993; Simmons vd., 1994; Stratta vd., 1991; Sutherland vd., 1989). 19. yüzyıl sonlarında hızlanan çalışmalar pankreas nakilleri ile sürmüştür (White, Shaw & Sutherland; 2009).

Graham Bell tarafından 1980'de ilk insan insülini üretilmiştir (Bell vd., 1980). 1982'de ilk biyosentetik insülin (humulin) geliştirildi. Şırıngalar 1961'de ortaya çıktı, ancak camdan yapıldıkları için, enfeksiyon tehlikesi çok yüksekti bu yüzden plastik tek kullanımlık olanlarla değiştirilene kadar kullanılmamıştır. Derata tarafından 1979'da ilk iğnesiz insülin verme sisteminin piyasaya sürülmüştür. 15 yıl sonra nispeten ağrısız, ölçülü dozlar uygulanabilmektedir. Son zamanlarda insülin pompaları, solunan insülin ve oral spreyler, uygulama kolaylığı açısından önünü açmıştır (Barnett & Krall, 2005; Dunn & Curran, 2006; Generex Biotechnology, 2013). Hala deney aşamasında olan leptin ve insülin gibi moleküllerle gen terapisi uygulamaları araştırılmaktadır (Amerikan Diyabet Derneği, 2013).

2.3. Diyabetin Sınıflandırılması

Son zamanlarda tıp literatürlerinde, diabetes mellitus'un terminolojisi, tanı kriterleri ve sınıflandırması revize edilmiştir. Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) sponsorluğunda uluslararası bir çalışma grubu 1978'de toplandı. NDDG hem klinik diyabete hem de glukoz intoleransının subklinik aşamalarına değindi. Diyabetin NDDG sınıflandırması, DSÖ Diabetes Mellitus Uzman Komitesi tarafından onaylanmış ve "Diabetes" dergisinde yayınlanmıştır (Diabetes Mellitus Uzman Komitesi, 1979). Taslak belgeleri, Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'daki tıbbi diyabet uzmanı topluluklarında geniş çapta dağıtıldı. Nihai tekliflere uygun öneriler dahil edildi.

1. Sınıflar, birbirini dışlayacak şekilde tanımlanmalıdır, ancak bir hasta, hastalığının özellikleri zamanla değişirse yeniden sınıflandırılabilir;
2. Kolayca elde edilen basit klinik gözlemler ve ölçümler sınıflandırma için yeterli olmalıdır (açlık kan şekeri ve oral glukoz tolerans testi);

3. Sınıflar, mevcut bilginin izin verdiği ölçüde iyi tanımlanmış ve kesin olmalıdır;

4. Terminoloji iyi tanımlanmış ve kesin olmalı, hastalığın belirtilerini tanımlamalıdır ve

5. Sınıflandırma, diyabet patogenezindeki bilgilerdeki yeni ilerlemelere uyarlanmalıdır.

Şu anda altı ana diyabet kategorisi bulunmaktadır. Sınıf isimleri, önceki kategorilerle birlikte Tablo 2.1’de listelenmiştir. İnsüline bağımlı DM, en yaygın olarak IDDM olarak anılır Tip I’den daha tipik olarak klinik olarak diyabetik belirtilerin ani başlangıcı (poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı), ketoza yatkınlık, insülinopeni ve yaşamı sürdürmek için insülin enjeksiyonlarına bağımlılık olarak kendini gösterir (Drash, 1979).

Tablo 2.1. Diabette kullanılan yaygın isimler (Drash, 1979)

Diyabet isimlendirilmesi		
Üst Sınıf	Alt Sınıf	Geçerli Adlandırma
DM (Diabetes Mellitus)	İnsulin-bağımlı DM (Type I, IDDM)	Juvenile diyabet Ketosis-eğimli diyabet Değişken diyabet
	İnsülin bağımsız DM (Type II, NIDDM)	Yetişkin-Başlangıç diyabeti Ketosis-dirençli diyabet Kararlı diyabet
	İkincil DM (Type S, sendromlar ve ilaçlar dahil belirli durumlarla ilişkili DM)	İkincil diyabet
IGT (Bozulmuş Glukoz Toleransı)		Asemptomatik diyabet Kimyasal diyabet Klinik öncesi diyabet Gizli diyabet
GD (Gestational diabetes) (Gebelik Diyabeti)		Gestasyonel diyabet
PrevAGT (Glukoz toleransı öncesi anormallik)		Gizli diyabet Prediabet

Klinik belirtiler, pankreas adacık dokusunun iltihaplanması nedeniyle insülin üreten beta hücrelerinin tamamen yok edilmesinden kaynaklanmaktadır (Craighead, 1978). Kalıtım, çevresel faktörler (en önemlisi, Coxsackie B virüsü enfeksiyonu ve her yerde bulunan nitrozaminler) ve immün ilaçlı anormallikler (virüs kaynaklı ve oto-immün) ile insanlarda en önemli predispozan faktör gibi görünmektedir (Craighead, 1978; Cahill & McDevitt, 1981; Freinkel, Phelps & Metzger, 1979).

Genellikle tip II yerine NIDDM olarak adlandırılan, insüline bağımlı olmayan DM, IDDM'ye benzer şekilde, adacık dokusunun birincil işlev bozukluğundan kaynaklanan, ancak vakaların çoğunda asemptomatik olan diyabeti ifade eder. Etkilenen kişilere, açlık plazma glikoz seviyesinin yükselmesi veya anormal OGTT ile tarama testleriyle teşhis konur. Bu hastalar, yaşamın sürdürülmesi veya ketozisin önlenmesi için insüline bağımlı değildir. Ancak açlık hiperglisemisinin düzeltilmesi diyet, oral hipoglisemik ajanlar veya insülin enjeksiyonlarının kullanımını gerektirebilir. Bu hastaların kanındaki insülin seviyeleri, eşlik eden insülin direnci ile birlikte genellikle yüksektir. Bazen serum insülin seviyeleri normaldir veya hafif insülinopeniktir. NIDDM, diğer hastalıklara veya sendromlara ikincil değildir. Birçok NIDDM hastası için bilinen bir genetik yatkınlık vardır. Bazı ailelerde otozomal dominant kalıtım oluşturulmuştur, ancak genetik heterojenlik vardır. Çevresel faktörler, özellikle obezite (alt sınıf, obez NIDDM), karbonhidrat anormalliğinin başlangıcını etkilemede önemlidir (Freinkel, Phelps & Metzger, 1979).

Belirli koşullar ve sendromlarla ilişkili diyabet üçüncü grubu oluşturur: ikincil DM veya tip S. Bu hastalıkların ve bozuklukların bazılarının nedensel olarak diyabetle ilişkili olduğu bilinirken, diğerleri yalnızca tesadüfen ilişkilidir. İnsanlarda,

1. Pankreas hastalığı veya pankreasın çıkarılması,

2. Cushing hastalığı veya sendromu (hiperglukokortizm), akromegali (hipersomatotropizm), feokromositoma (bir adrenal medüller tümörden aşırı epinefrin sekresyonu), glukagonoma (bir pankreatik alfa hücre tümöründen aşırı glukagon sekresyonu (genellikle aşırı somatostatinom) dahil olmak üzere endokrin hastalıkları, somatostatinom pankreas delta hücre tümöründen) ve birincil aldosteronizm;
3. Hiperglisemiye neden olan belirli ilaçların, hormonların veya kimyasalların uygulanması;
4. İnsülin reseptörlerinin sayısındaki azalmaya bağlı insülin reseptör direnci, reseptörlerdeki anormallikler, bunların hormona afinitelerinde bir azalmaya yol açan anormallikler veya reseptörlere karşı antikorların varlığı;
5. Çeşitli genetik sendromlar; veya
6. Nadir görülen bazı diğer bozukluklar, sekonder Diabetes Mellitus'a neden olabilir (White, Shaw & Sutherland, 2009).

Bir hastayı bu diyabetik alt sınıfa yerleştirmek için, biri üst sınıfı tanımlamak, diğeri alt sınıfı belirlemek için en az iki tanı gerekir. Tersine, yukarıdaki altı kategoriden herhangi birindeki bir hastalıkla birlikte diyabet teşhisi, diyabetin ikincil olarak ortaya çıktığını gösterir (Drash, 1979).

Açlık plazma glikoz seviyeleri normal ve diyabetikler arasında olan hastalar, bozulmuş glikoz toleransı (IGT) olarak sınıflandırılır. IGT'li bir hasta bu kategoride kalabilir, normal hale gelebilir veya IDDM, NIDDM veya sekonder diyabetik olabilir (Drash, 1979).

Hamile insanlarda karbonhidrat metabolizması büyük değişikliklere uğrar; diyabet bazen ortaya çıkar. Bu genellikle doğumla çözülür. Gebelikte şeker hastalığının başlangıcı veya tanınması veya bozulmuş glukoz toleransı ortaya çıktığında buna

gestasyonel diyabet denir. Doğumdan sonra tanı, diğer sınıflardan birine geçecektir. Glikoz toleransı anormalliğinin son kategorisi (PrevAGT), hiperglisemisi düzelen kişileri içerir (Nelson, 2021).

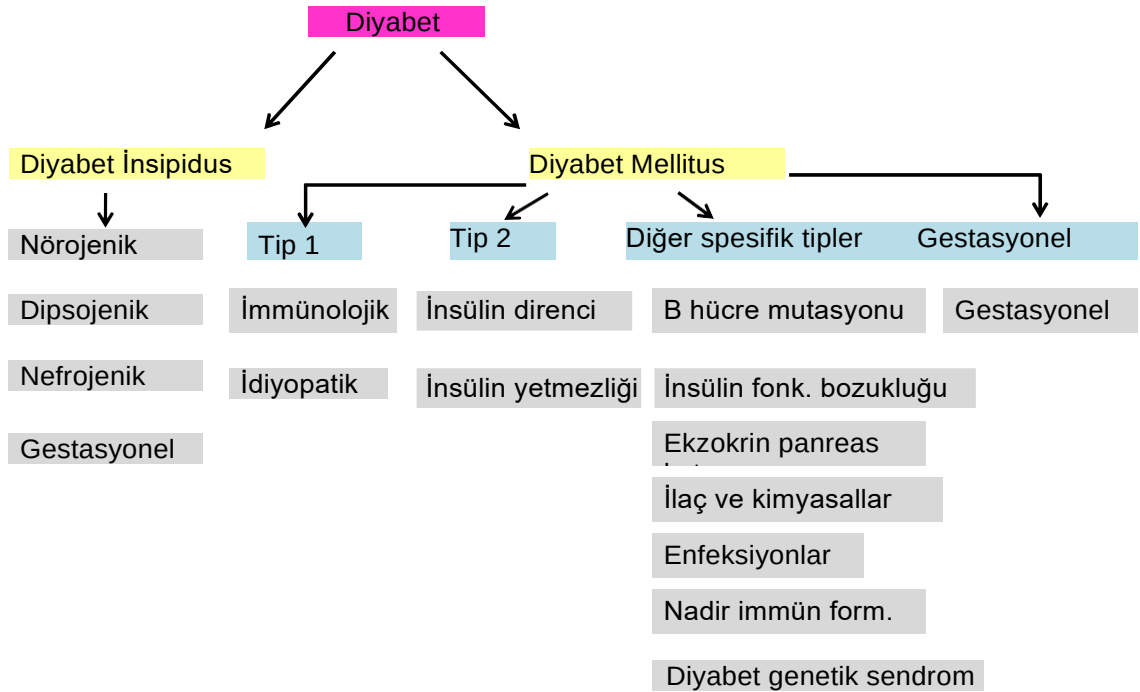
NDDG, diabetes mellitus'u "açlık hiperglisemisi veya standart bir oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında tanımlanan sınırların üzerinde plazma glukoz (PG) seviyeleri ile karakterize" olarak tanımlar. İnsan ve diğer canlılardaki plazma glukoz seviyeleri ve diyabet teşhisi konmasına neden olan kan şeker değerleri Tablo 2.2'de gösterilmiştir. (Drash, 1979).

Tablo 2.2. Diyabet Çeşitlerindeki Plama Glukoz Değerleri (Drash, 1979).

Türler (75g OGTT'den 2 saat sonra)	Normal mg/dl (farklı cinslere göre)	IGT	Diyabetik
Yetişkin İnsan	60-120	120-140	>140
Köpek	60-100	100-150	>150
	70-110	110-170	>170
	62-108		
Kedi	70-115	115-250	>250
	61-124		
At	61-106	130-150	>150
	62-114		
	75-115		
	70-130		
Sığır	35-60	60-100	>100
	42-75		
Rat	48-70	70-170	>170
Gelincik	95-200	200-300	>300
Kuş	210-530	530-720	>720
	200-450		

Her ne kadar Diyabet dendiğinde aklımıza Diabetes mellitus gelse de aslında diyabetin iki ana sınıfı vardır (Şekil 2.1.). Bunlar: Diabetes mellitus ve Diabetes insipidus'tur. Diabetes mellitus ve diabetes insipidus adlarının ilk kelimesini ve aynı semptomların bazılarını paylaşır. Ama benzerlikler burada bitiyor. Bu iki hastalık birbiriyle ilişkili değil. Farklı sorunlara neden olurlar ve çok farklı tedavileri vardır (Nelson, 2021).

Diabetes mellitus daha çok diyabet olarak bilinir. Pankreasınız, kanınızdaki glikoz veya şeker miktarını kontrol etmek için yeterli insülin üretmediğinde görülen yukarıda söz ettiğimiz ana diyabet tipidir. Diabetes insipidus, pankreas veya kan şekeri ile hiçbir ilgisi olmayan nadir bir durumdur. Bunun yerine, böbrekleriniz çok fazla idrar ürettiğinde olur. Normalde, böbrekler kan dolaşımınızı her gün yaklaşık bir veya iki litre idrar yapmak için filtrelerler. Diyabet insipidusunuz olduğunda, 3 ila 20 litreye kadar çıkar ve çoğunlukla sudur. Bu sıvı kaybı susatır (Rittig, 2002).

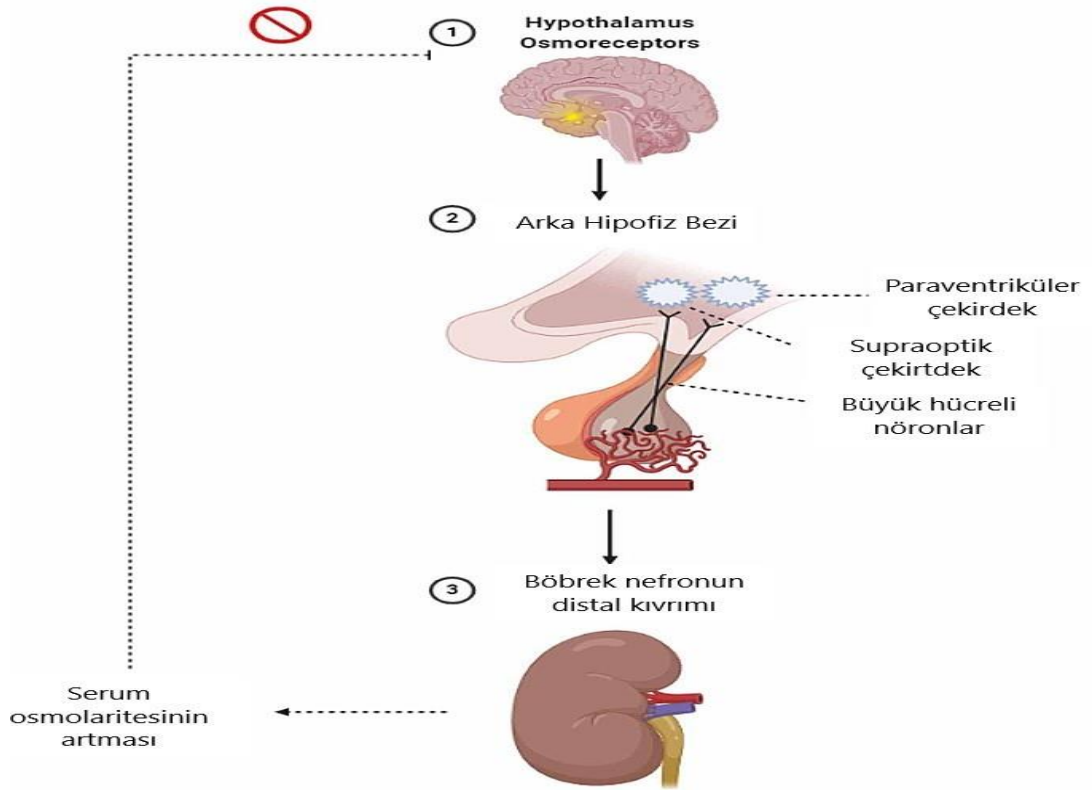


Şekil 2.1. Diyabet Sınıfları

Diabetes mellitus teşhisi için birkaç kan testi vardır. Biri açlık kan şekeri testidir. Diğer test HbA1c veya glikozlu hemoglobin testidir. Bunun için aç kalınmasına gerek yoktur. Diabetes insipidus da çeşitli şekillerde teşhis edilir. Kan testinde glikoz yerine sodyum seviyesi ölçülür. İdrar tahlilinde ise dansite ölçülür (Rittig, 2002). Diabetes mellitus ve diabetes insipidus benzer semptomlara sahip olsa da, bu semptomların farklı nedenleri olmaktadır.

2.3.1. Diabetes insipidus

Diabetes insipidus, antidiüretik hormon nörosekresyonunda yetersizlik sonucu ortaya çıkan ve poliüri, susuzluk ile polidipsi gibi özelliklerle kendini gösteren bir hastalıktır (Şekil 2.2.) (Özdemir, 2009).



Şekil 2.2. Diabetes İnsipidus oluşumu (Jones, 2022)

İnsidansı 1/25.000'dir. Yaş, cinsiyet, ırk gibi özelliklere göre eğilim göstermemektedir. Hastalığın en temel semptomu düşük yoğunlukta ve aşırı miktarda idrarın gözlenmesidir. Uykunun sık idrara çıkma nedeniyle bölünmesi, hatta idrar kaçırma gibi durumlara rastlanılır. Çocuklarda kronik dehidratasyon, ateş, kusma, ishal, nörolojik bozukluk ve büyüme geriliğine raslanabilir. Anormal hacimde idrar kaybı sonucu oluşan su ve elektrolit kaybı ciddi sorunlara neden olmaktadır. Bugüne kadar diabetes insipidus hastalığının nörojenik DI, nefrojenik DI, dipsojenik DI ve gestasyonel DI olmak üzere dört çeşidi tanımlanmıştır (Tekiner, 1997).

2.3.1.1. Nörojenik diabetes insipidus

Santral Diabetes İnsipidus vücutta su dengesinin sağlanmasında önemli rolü olan antidiüretik hormonun (ADH), parsiyel ya da total eksikliğisonucu ortaya çıkan bir poliüri sendromudur. Hastalık kraniyal ya da hipotalamik Diabetes İnsipidus olarak da adlandırılır. Hastaların çoğunda plazma ADH konsantrasyonları düşük olmakla birlikte ölçülebilir düzeydedir. Klinik bulgularının ortaya çıkması için ADH sentez eden hipotalamik nöronların %80'den fazlasının nekrozu gerekmektedir (Pivonello vd., 2003).

Diabetes İnsipidus konjenital gelişebileceği gibi, cerrahi ya da travmatik de olabilir. Konjenital olarak; Sekonder veya idiyopatik olarak DI oluşumuna neden olan etkenlerde otozomal dominant geçişin görüldüğü ailesel nörojenik diabetes insipidus, tüm vakaların %5' inden azını oluşturmaktadır (Düzenli, 2010). Travma ve cerrahi olaylar ise özellikle kafatasını etkileyen travmalar veya cerrahi müdahaleler sonucu beyinde pitüiter sap veya hipotalamusun zarar görmesi, ADH üretimini/salgılanmasını engelleyerek DI oluşmasına neden olmaktadır (Makaryus, 2006). Santral D.İ. nedenleri genetik, konjenital veya edinsel olabilmektedir.

Genetik nedenler

- Otozomal dominant (VP-nörofizin gen)
- Otozomal resesif (VP-nörofizin gen)

Konjenital malformasyonlar nedenler

- Orta hat kraniyofasial bozukluklar
- Holoprosensefali
- Hipofiz hipogenezi

Edinsel nedenler

- Travma
- Neoplasmlar(kraniyofarenjioma,disgerminoma,meningioma
- Granülomalar
- Enfeksiyonlar
- İnflamatuvar- lenfositik infundibulonörohipofizitis
- Vasküler
- İdiyopatik

2.3.1.2. Dipsojenik diabetes insipidus

ADH eksikliği sonucu fazla miktarda sıvı alımına bağlı olarak poliüri oluşumu ile kendini gösterir. Primer polidipsi genellikle psikolojik nedenlidir. Granümatöz hastalıklar, enfeksiyon, menenjit ve ağız kuruluğu yapan ilaçlar gibi çeşitli etkenler sonucu da oluşabilmektedir (Atay, 2018). Normal bir insan günde 1,5-2 lt idrar üretirken, primer polidipsili hastalar ise günde 10-12 litre idrar üretirler. İçtikleri su miktarına bağlı olarak değişmekle birlikte, bu miktarı idrarla atabileceklerinden hiponatremi geliştirmezler ve bu hastalarda plazma değerleri 275-285 mOsm/kg H₂O civarında seyreder. Endojen ADH ise baskılanmıştır. GFR=100 ml/dakika olduğunda günde yaklaşık 140 litre filtrat oluşur. Bunun %20'si distal tübüle gelir, yani günde 28 litre su teorik olarak atılabilir. Günde yaklaşık 1 litre/saat sıvı atılabilir. Bu hastalar gece su içmezler ve idrara çıkmazlar, Sadece gündüz su içerler (Makaryus, 2006).

2.3.1.3. Nefrojenik diabetes insipidus (NDI)

ADH' a periferik cevapsızlık vardır. Sporadik, ailevi, X' e bağı resessif vakalar görülebilir. Hastaların V2 reseptörlerinin fonksiyonlarında eksiklik vardır. Vazopressine böbrek cevabı için, reseptörün bağlanması, G proteini- reseptör bileşiminin aktivasyonu, su kanalları oluşumu ve fonksiyonu gereklidir. Yüksek ADH düzeyine karşın böbreklerin ADH'ya yanıt verme yeteneğinin kaybolması renal DI'ye yol açar (Spanakis, Milord & Gragnoli, 2008).

Hastaların %90'ında genetik sebepler sonucu hastalığın ortaya çıktığı gösterilmiştir. Nefrojenik DI'nın konjenital formları, X'e bağı çekinik (AVPR2 reseptör geni) otozomal çekinik ve otozomal dominant (AQP-2 geni) olarak kalıtılmaktadır, mutasyonların %90'ı AVPR2 geninde, geri kalanı ise AQP-2 geninde bulunmuştur (Spanakis, Milord & Gragnoli, 2008). Hastalığın diğer nedenleri ise edinsel, metabolik ve renal olabilmektedir.

Genetik nedenler

- Otozomal X-bağı res (AVP-V2 res)
- Otozomal res (aquaporin-2)
- Otozomal dominant (aquaporin-2)

Edinsel nedenler

- İlaçlar
- Lityum
- Foscarnet
- Demeclocycline

Metabolik nedenler

- Hipeglisemi
- Hiperkalsemi
- Hipokalemi
- Protein malnütrisiyonu

Renal nedenler

- Renal
- KBY
- İskemik hasar
- Bozulmuş medüller fonksiyon
- Çıkış yolu obstruksiyonu (Fitzgerald, 2009).

2.3.1.4. Gestasyonel diabetes insipidus (GDI)

Bazen gebelik döneminde ADH metabolizması artar. Gebelik süresince ve doğumdan 2 hafta sonrasına kadar devam eden bu duruma plesentadan salgılanan vazopresinaz enzimi neden olur. Vazopresinaz (sistein aminopeptidaz) ADH'ın yıkımına neden olarak Diabetes İnsipidus semptomlarının ortaya çıkmasını sağlar. Pik değerine 20. Gestasyonel haftasında ulaşırken doğumdan sonra normal değere döner. Son üç ayda poliüri kendini gösterir ve doğumdan sonra tedaviye gerek kalmadan kendiğinden normale döner. Bu dönemde ADH'ın normale dönmesine rağmen, katabolizma da arttığından Diabetes İnsipidus ortaya çıkar (Chiang vd., 2014). Geçici olmakla beraber iki tipi vardır:

- 1) Vasopressin Dirençli Diabetes İnsipidus: Vasopressinaz aktivitesi anormal artmıştır.
- 2) Hafif nefrojenik Diabetes İnsipidus: (Parsiyel santral DI): Gebede, ADH'nın artmış klirensi belirgin DI gelişmesine yol açmıştır (Spanakis, Milord & Gragnoli, 2008).

2.3.2. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, çeşitli etyolojik nedenlerle insülinin yetersiz salınması ve/veya yetersiz etkisi sonucu ortaya çıkan ve hiperglisemi ile belirlenen kompleks sistemik, metabolik ve endokrin bir hastalıktır. İnsülin yetersizliğine bağlı olarak karbonhidratlardan yeterince yararlanılamaz, glikojenoliz ve glukoneogenez metabolik

yollarının artışına bağlı olarak hiperglisemi ve glukozüri ortaya çıkar. Diyabetli kişiler glukozdan yeterince faydalanamayınca enerji olarak yağlardan yararlanmaya başlar. Yağlar hidroliz edilerek yağ asitlerinden enerji elde edilir. Yağların hidrolizine ve yağ asidi yıkımının artışına bağlı olarak keton cisimlerinin konsantrasyonu artar ve kolesterol sentezi artar (Fitzgerald, 2009).

Diyabet başlıca dört gruba ayrılmaktadır. Bunlar;

1. Tip 1 diyabet: Kendi içinde ikiye ayrılmaktadır:

- İmmün aracılıklı

- İdiopatik

2. Tip 2 diyabet

3. Diğer spesifik diyabet tipleri

4. Gestasyonel diyabetes mellitus (Atay, 2018).

2.3.2.1. Diabetes mellitus tipleri

2.3.2.1.1. Tip 1 diabetes mellitus

Tip 1 diyabet genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle mutlak insülin eksikliğine sebep olan pankreatik beta hücre hasarı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Genelde beta hücrelerinin tahribatı söz konusudur (Tip 1A). Belirteç olarak serumda adacık hücre antikor (ICA) veya diğer (anti glutamik asit dekarboksilaz- GAD65, insülin ve tirozin fosfataz, insülinoma ilişkili protein 2 -IA-2, çinko transporter-ZnT8) antikorların ölçümü tanıda yardımcı olabilir. Pozitif sonuçlar immün aracılı ya da tip 1A diyabeti gösterir. Pankreatik otoantikor olmaması hastanın tip 1 diyabet olmadığı anlamına gelmez. Mutlak insülin eksikliği olan bazı hastalarda otoimmünite ya da diğer beta hücre defektleri bulunmayabilir. Bu tip diyabet idiyopatik veya tip1B diabetes mellitus olarak adlandırılır (Uygur & Yavuz, 2017).

Tip 1 diyabet DQA ve DQB genleri ile bağlantılıdır ve HLA ile ilişkisi etkilenmektedir. Ketoasidoz veya açlık kan şekerinde hafif yükseklik ile başvuran hastalarda beta hücre hasarı değişkenlik göstermektedir. Tip 1 diyabetli hastalar hashimato tiroiditi, Graves hastalığı, Addison hastalığı, Çölyak hastalığı, vitiligo, otoimmün hepatit, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi ototimmün bozukluklara da yatkındır (Fayfman, Pasquel & Umpierrez, 2017).

Tip 1 diyabette de poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık ve kilo kaybı semptomlar görülür ancak bu semptomlar bir aydan daha kısa bir sürede ortaya çıkmaktadır (Defronzo, Ferrannini, Keen & Zimmet, 2005). Çocuklukta ve erişkinlerde sık görülür, %75'inde 30 yaşından önce hastalık başlar. Üç pik görülür, bunlar; Okul öncesi 6 yaş civarı, puberte 13 yaş civarı ve geç adolesan dönemde 20 yaş civarındır. Son araştırmalar daha ileri yaşlarda ortaya çıkabilen 'Latent otoimmün diyabet' (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) formunun, çocukluk çağı özellikle 15 yaş altında tip 1 diyabete benzer oranda görülmesine rağmen hastalar fenotip olarak tip 2 diyabete benzemektedir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2016).

2.3.2.1.2. Tip 2 diabetis mellitus

Bireylerin yaklaşık %90'ı Tip 2 Diabetis Mellitus'dur. Erişkinlerde en sık görülen diyabet tipidir. İnsülin eksikliği ve direnci nedeniyle oluşan hiperglisemi ile karakterizedir. Obezite prevalansının artması ile sıklığı giderek artmaktadır. Her hasta için farklı nedenler söz konusu olabilir. İnsülin eksikliği ve direnci, genetik ve çevresel etkenler ile oluştuğundan bir neden belirlenmesi güçtür. Pankreas beta hücre fonksiyonları da hiperglisemi nedeniyle bozulur ve insülin rezidansı artar. Tip 2 diyabet hastaları hiperglisemi ya da ketoasidoz ile hastaneye başvururlar. Diyabetik ketoasidoz, tip 1 diyabet ile benzer mekanizma ile oluşur. Diğer hastalıkların ya da enfeksiyonların sebep olduğu stres, regülatuar hormon sekresyonunu arttırarak insülin

direncinde artışa neden olur. Bozuk insülin sekresyonu artan talebe cevap veremez. Hiperglisemi ve glukoz toksisitesi gelişerek insülin sekresyonunun kısır döngü halinde yeniden bozulmasına neden olur (Fayfman, Pasquel & Umpierrez, 2017).

En yaygın görülen diyabet çeşidi olmakla birlikte genellikle 30 yaş sonrasında ortaya çıkmaktadır ve yaş, obezite ve cinsiyet Tip 2 DM için önemli bir risk faktörüdür (Satman vd., 2016). Diyabet, insülin direnci ve metabolik sendrom ile gelişmekte ve açlık hiperglisemisi, kan trigliseritlerinin artması, lipid anormallikleri, hipertansiyon gile seyretmektedir. Tip 2 diyabette hiperinsülineminin neden olduğu insülin duyarlılığındaki azalma dokuların karbonhidrat kullanımı ve depolanmasını bozarak kan glukozunun daha çok artmasına ve insülin salgılanmasının da bunu dengelemek için yükselmesine yol açar. Bunun sonucunda giderek artan bir insülin direnci oluşarak obezite gelişmeye başlar (Engl, 1993).

Tip 2 diyabet egzersiz, kalori kısıtlanması ve diyet ile genellikle tedavi edilebilmektedir. Tedavinin yanıt vermediği durumlarda tiazolidindionlar gibi insüline duyarlılığı arttıran, metformin gibi karaciğer glikoz üretimini baskılayan ilaçlar ile sülfonilüre gibi pankreastan daha fazla insülin salgılanmasına yol açan ilaçlar da tedavide kullanılmaktadır. Daha ileri safhalarda ise Tip 2 diyabet tedavilerinde insülin kullanılması, plazma glukozunu kontrol altına almak için mutlaka gerekmektedir (Şiranlı, 2019).

2.3.2.1.3. Diğer spesifik diyabet tipleri

Tip 1, tip 2 ve gebelik diyabeti dışında, ilaç kullanımı, pankreas hastalıkları, enfeksiyonlar, endokrin hastalıklar gibi bazı durumların diyabet nedeni olabileceği ve bazı nadir genetik sendromlara diyabetin sekonder olarak eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Bilinen spesifik diyabet tipleri şunlardır:

- Beta hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar

- İnsülin fonksiyonunda genetik bozukluklar
- Pankreas hastalıkları
- Endokrin hastalıkları
- İlaç ve kimyasal maddeler
- Enfeksiyonlar (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2020)

Ayrıca ailevi monogenik (tek gen mutasyonu) diyabet formları da görülebilir. Nadir olsa da bu monogenik diyabet formları arasında; obezite dışında tip 2 diyabet özellikleri gösteren, 3 kuşak diyabet öyküsü olan genç yaşta özellikle 20 yaşından küçük olan hastalarda ‘gençlerin erişkin başlangıçlı diyabeti’ (maturity onset diabetes of the young) yani MODY hastalığı görülmektedir (Gat-Yablonski, Shalitin & Phillip, 2006).

2.3.2.1.3.1. MODY

MODY klinik olarak heterojen, otozomal dominant olan, oto antikor mevcut olmayan genç tanı alan hastalarda görülen insülin bağımlı olmayan diyabet gösteren bir hastalıktır (Thanabalasingham & Owen, 2011). En sık görülen Monojenik diyabet formu olup, tüm diyabetli hastaların %2-5’ini oluşturmaktadır (102). MODY prevalansı İngiltere’de % 0,00068-% 0,0001’dir (Fajans, Bell & Polonsky, 2001). Klinik karakteristikleri altta yatan patogenezi göstermeyen bu hastalar oldukça heterojendir (Naylor & Philipson, 2011; Shields vd., 2010). Birçok hasta yanlışlıkla tip 1 veya tip 2 diyabet olarak sınıflandırılabilir. Genetik bozukluklara göre MODY farklı alt tipleri mevcuttur. IGFve bozulmuş sekresyon nedeni pankreatik beta hücre gelişiminin regülasyonunu kontrol eden genlerdeki mutasyonlardır. İnsülin direnci metabolizmasında rolü yoktur ya da çok az rol oynamaktadır (Yamagata vd., 1996). MODY hastalarında en çok %52-65 ile HNF1A (Hepatosit Nükleer Faktör 1 alfa) mutasyonu ve %15-32 ile GCK (Glukokinaz) mutasyonu görülür (Shields vd., 2010,

Huopio vd., 2003). Ailelerin bazı üyelerinde gizli mutasyon görülürken, bazılarında MODY gen mutasyonu olmadığı MODY fenotipi görülür (Yamagata vd., 1996).

2.3.2.1.3.1.1. Beta hücre fonksiyonunda genetik bozukluklar

MODY dilinde beta hücre fonksiyonunu bozan başka gen defektleri de mevcuttur. SUR1(Sulfonilüre 1 reseptör subünit)'de görülen missense mutasyon bunlardan biridir. Özellikle yetişkinlerde beta hücrelerinin fonksiyonlarını kaybetleri sonucu insülin metabolizmasında bozulmalara yol açmaktadır (Huopio vd., 2003). Başka bir mutasyonda mitokondriyal DNA'da nokta mutasyonudur ve proinsülini insüline çevrilmesini sağlayan enzimi sentezleyen genlerdeki mutasyonlar sonucu oluşur ve mutant insülin molekülü üretilir (Fu, Gilbert, & Liu, 2013). Genetik defekt veya polikistik over sendromu sonucu da insülin reseptöründe, İnsülinin etkisi ile nadir anomalikler oluşabilmektedir. MIDD (Maternal kalıtılan diyabet ve sağırılık) tRNA pozisyon 3243'deki mutasyonu sonucu oluşan nadir mitokondrial bir hastalıktır ve Mitokondrial DNA genetik defektleri sınıfında yer alır (Kadowaki vd., 1994; Donovan & Severin, 2006). 30-40 yaşlarında olan hastalarda duyma kaybıyla birlikte insülin sekresyonunda bozulmalarla başlamaktadır. Sonrasında proteinüri, nöropati, kardiyak iletim bozuklukları ve gestasyonel diyabet gelişebilmektedir. İnsülin tetavisine ulaşmadan önce insülin salgısını arttıran ilaçlarla tedavi edilebilirler. Metformin ise hem etkili değildir hem de laktik asidoz riski daha yüksektir (Donovan & Severin, 2006).

2.3.2.1.3.2. Wolfram sendromu

Wolfram ya da DIDMOAD (diabetes insipitus, diabetes mellitus, optik atrofi,sağırılık) sendromu otozomal ressesif kalıtılan,1938'de tanımlanmış WFS1'genindeki mutasyondan kaynaklanan, pankreatik beta hücreleri ve nöronlarda eksprese edilen wolframin denen endoplazmik retikulum membran proteininin üretilmemesinden

kaynaklanan bir hastalıktır (Cremers, Wijdeveld & Pinckers, 1977). 770000 kişide ve her 150 diyabetlide 1 bu sendrom görülmektedir (Boutzios vd., 2011). Genellikle hastaların erken çocukluk döneminde optik atrofi ve insülin bağımlı diyabet, ergenlik döneminde ise diabetes insipitus görüldüğü raporlanmıştır. Optik nükleusdaki vazopressin sekrete eden nöronların nekrozu sonucu vazopressin baskılayıcı operonlar işlevsiz hale gelmektedir (Gebreëls vd., 1998).

2.3.2.1.3.3. *Pankreas hastalıkları*

Bir hastalık sonucu pankreasta hasar oluşması ya da pankreas dokusunun alınması diyabet oluşturmaktadır. Tedavide mutlaka dışarıdan insülin verilmektedir. Pankreatik alfa hücreleri de etkilendiğinden glukagon da salgılanamaz ve spontan hipoglisemi de gelişebilir (Chausseot vd., 2011). Kistik Fibrozis de insülin üretiminde azalmaya ve insülin direnci gelişmesine neden olup Tip 1 ve 2 diyabetin her ikisini de karakteristiğini gösterir (Moran vd., 1994). Diyabet tanısı sırasında her iki hastadan birinde görülen Herediter Hemakromatozi, kronik glukoz intoleransı gelişen pankreatit hastalarında görülen Kronik Pankreatit ve geç diyabet evrelerinde ve Hindistan'ın güneyinde görülen Fibrokalkülöz Pankreatik Diyabet, pankreatik diyabet hastalıklarından bazılarıdır (Mohan vd.,1996).

2.3.2.1.3.4. *Endokrin hastalıkları*

Glukagonoma, somatostatinoma, akromegali, feokromasitoma, Cushing sendromu ve hipertiroidizm gibi hastalıklar ile büyüme hormonu, epinefrin, kortizol ve glukagon gibi insülin antagonisti hormonların miktarlarında meydana gelen değişimler glukoz regülasyonunu etkileyerek diyabete neden olmaktadır (Fayfman, Pasquel & Umpierrez, 2017).

2.3.2.1.3.5. İlaç ve kimyasal maddeler

Glikoz metabolizmasını etkileyerek, kan şekerini arttırıp azaltan ve insülin sekresyonunda farklı değişimler meydana getiren birçok ilaç diyabete neden olmaktadır.

2.3.2.1.3.6. Enfeksiyonlar

Virüsler ve bakteriler pankreatik beta hücrelerine saldırarak ya da otoimmün hasarı tetikleyerek diyabet oluşturabilirler. Uzun süre devam eden hepatit C enfeksiyonları da diyabet oluşumuna neden olabilirler. İlerleyici kas sertliği, rijidite ve ciddi dolaşım bozukluğu gibi belirtilerle ortaya çıkan santral sinir sisteminin otoimmün bir hastalığı olan nadir görülen immün aracılı diyabette Anti GAD antikoru vakaların 1/3'ünde diyabet neden olmaktadır ve hastalık Stiff Person Sendromu (Stiff-man Sendromu) olarak adlandırılır. Anti İnsülin Reseptör Antikoru hastalığında ise Anti insülin reseptör antikoru insülin reseptörüne bağlanarak agonist etki ile hipoglisemiye, antagonist etki ile diyabete yol açmaktadır (Fayfman, Pasquel & Umpierrez, 2017).

2.3.2.1.4. Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), hamilelik sırasında ilk fark edilen herhangi bir derecedeki glukoz intoleransı olarak tanımlanır (Metzger &, Coustan, 1998). İnsülin ya da diyet uygulamalarında gerekli olan bu tanımlama, tedavinin gebelikten sonra devam edip etmeyeceğine bakılmaksızın tedavi için kullanılmaktadır. Gestasyonel diyabet tanısı için glukoz intoleransının, hamilelikle eşzamanlı olarak başlamış olmasının bir önemi yoktur. Tüm gebeliklerin yaklaşık% 7'sinde görülür ve yılda 200.000'den fazla belirlenmiştir. İncelenen popülasyona ve kullanılan tanısal testlere bağlı olarak prevalans tüm gebeliklerin % 1 ila % 14'ü arasında değişebilir (Amerikan Diyabet Derneği, 2004).

Diyabet risk değerlendirmesi GDM için ilk doğum öncesi ziyarette yapılmalıdır. Yüksek GDM riski ile uyumlu belirgin obezite, kişisel GDM öyküsü, glikozüri veya

güçlü aile diyabet öyküsü gibi klinik özelliklere sahip kadınlar mümkün olan en kısa sürede glikoz testinden geçmelidir. İlk taramada GDM'ye sahip olmadıkları tespit edilirse, 24 ile 28. gebelik haftaları arasında tekrar test edilmelidir. Ortalama risk taşıyan kadınlar 24-28. Gebelik haftalarında test yaptırmalıdır. 25 yaşından küçük, hamilelikten önce normal kiloda, risksiz bir etnik grubun üyesi, birinci derece akrabalarında diyabet olmayan, anormal glukoz toleransı geçmişi bulunmayan ve kötü obstetrik geçmişi olmayan hastalar gibi düşük risk grubunda bulunan hastalar için glikoz testi uygulanmaz (Amerikan Diyabet Derneği, 2004).

Anlık plazma glukoz seviyesi >126 mg / dl veya raslantısal plazma glukozu ≥ 200 mg / dl ise diyabet sınırında olduğu anlamına gelir ve sonraki günlerde tekrarlanmasına ihtiyaç duyulur. Bu derecede yüksek hiperglisemisi olmayan kadınlarda ise iki temel yaklaşım izlenir. Birincisi; önceden plazma veya serum glikoz taraması olmadan, tanısal bir oral glukoz tolerans testi yapılmasıdır. Tek adımlı yaklaşım, yüksek riskli hastalarda veya popülasyonlarda uygun maliyetli olabilir. İkisi; 50g oral glukoz yüklemesinden 1 saat sonra plazma veya serum glukoz konsantrasyonunu ölçerek bir başlangıç taraması gerçekleştirmek ve glukoz eşik değerini aşan hastalara bir teşhis koymaktır. İki aşamalı yaklaşım kullanıldığında, glikoz eşik değerinin 140 mg/dl'nin üzerindeki GDM'li kadınların yaklaşık % 80'ine doğru teşhis konulabilir. Glikoz eşik değerinin 130 mg/dl'nin üzerindeki kadınlar taranırsa verim % 90'a çıkar. Her iki yaklaşımda da GDM tanısı bir OGTT'ye dayanır. 100 g OGTT için tanı kriterleri Tablo 2.3.'te belirlenmiştir (Amerikan Diyabet Derneği, 2004).

**Tablo 2.3. 100g OGTT içi Diyabet Tanı Kriterleri
(Amerikan Diyabet Derneği, 2004)**

Zaman	Plazma Glukozu mg/dl
Açlık	95
1. Saat	180
2.Saat	155
3.Saat	140

2.3.2.2. *Diyabetes mellitus (tip 2) belirtileri*

Poliüri, polidipsi ve polifaji diyabetin üç klasik belirtisidir. Tip 1 diyabette ve özellikle çocuklarda bu belirtiler haftalar ya da aylar içinde ortaya çıkabilir. Ancak, tip 2 diyabetin belirtileri genellikle çok daha uzun süre içinde gelişir ve bu belirtiler ya çok hafiftirler ya da hiç görünmezler. Tip 1 diyabet normal ya da fazla yemek tüketimine rağmen çok hızlı ve aşırı kilo kayıplarına ve hiç azalmayan yorgunluk hissine neden olabilir. Kilo kaybı dışındaki tüm bu sayılan semptomlar, iyi kontrol edilmeyen tip 2 diyabet hastalarında da görünebilir (Rosenbloom & Silverstein, 2003). Kan glukoz konsantrasyonu, böbreklerde glukoz için eşik değer olan 170–180 mg/dl'nin üzerine çıkarsa, böbrek proksimal tübüllerinden glukozun gerilmesini tam olmaz ve glukozun bir kısmı idrarda kalır. Bu durum idrarın ozmotik basıncının artmasına ve suyun böbrekler tarafından geri emiliminin azalmasına neden olarak poliüriye ve dolayısıyla su kaybına yol açar. Kan hacminde su kaybı yüzünden oluşan kayıp hücreler tarafından tutulmakta olan suyun kana ozmotik yolla geçmesiyle yerine konur, ancak bu durum vücudun susuz kalmasına ve polidipsiye neden olur. Uzun süre yüksek konsantrasyondaki glukozu maruz kalması göz merceğinin glukoz absorbe ederek şekil değiştirmesine ve görmenin bozulmasına neden olur. Kan şekerinin düzenli olarak

kontrolünün yapılması ve normal sınırlara yakın tutulması genellikle merceğin şeklinin ilk haline dönmesini sağlar. Bulanık görme diyabet teşhisine giden yolda en yaygın görülen hasta şikâyetlerinden birisidir. Görme bozuklukları Tip 1 diyabette hızlı, Tip 2 diyabette aşamalı olarak gerçekleşir ama yine de hastalar bu durum için hazırlıklı olmalıdırlar (Ulusal Diyabet Derneği, 2020).

Genellikle tip 1 diyabet hastaları diyabetik ketoasidoz adı verilen durumu sergileyebilirler. Diyabetik ketoasidozun belirtileri arasında Kussmaul solunumu adı verilen çok hızlı ve derin soluma, hastaların nefesinde belirgin bir aseton kokusunun olması, poliüri, mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı, saldırganlık, mani, zihin karışıklığı, ya da halsizlik gibi mental bozukluklar sayılabilir. Şiddetli diyabetik vakalarda ketoasidoz, komaya doğru ilerleyerek ölümle bile sonuçlanabilir. Diyabetik ketoasidoz tıbbi bir acil durum olduğu için hastaların derhal hastaneye kaldırılmaları gerekir (Chang & Halter, 2003).

Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Sendrom (HHNS); daha nadir ancak en az diyabetik ketoasidoz kadar ciddi durumdur. Aşırı hiperglisemi, plazma hiperozmolaritesi ve dehidratasyon, ketoasidoz olmaksızın genellikle tip 2 diyabet hastalarında görülür ve aşırı su kaybının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Sıklıkla yaşlılarda ve kısır bir döngü oluşturduğu için aşırı miktarda şekerli içecek tüketen hastalarda ortaya çıkar (Genuth, 2006).

2.3.2.3. *Diabetes mellitus (tip 2) patafizyolojisi*

Tip 2 Diyabet (NIDDM)'de karaciğer ve kas dokusunda oluşan insülin direnci ve pankreasta insülin üretiminin gittikçe azalması hiperglisemi oluşmasına neden olmaktadır. İnsülin direnci, genetik defektlerle ve obezite ve fiziksel aktivite eksikliği gibi çevresel etmenlerin etkisi ile gelişir. Doğal seyri sırasında, erken dönemde insülin

direnci ve normal glukoz toleransı olan kişi, giderek yükselen miktarlarda insülin salgılayarak uyum sağlamaya çalışır. Pankreasın, kas ve karaciğer dokusunun insülin direncini yenecek düzeyde insülin salgılayamaması zaman da ise hiperglisemi gelişir. Kas ve karaciğer dokusunun her ikisi de insüline dirençlidir. Kas dokusu bir öğünle alınan glukozun %70'e yakını kullanır (Aktunç, Ünalacak & Demircan, 2002). İnsülin direnci gelişmeye başladığında ise tokluk hiperglisemisi ve IGF oluşmasına neden olur. Yaş riski olanlarda glukoz homeostazına ait en erken saptanabilen bozukluklar ortaya çıkmaktadır. İnsülin rezistansı olmasına karşın karaciğerde, açlık sırasında glukoz salgısını engellemeye yetecek kadar hiperinsülinemi oluşur. Böylece açlık plazma glukoz düzeyi normalin üzerine çıkmaz. Beta hücreleri insülin direncini yenmek için hiperinsülinemi oluştururlar. Glukoz salgılanmasını baskılamak için gerekli olan insülin miktarı, kas dokusunda karaciğerdekenden 3-4 kat fazladır. Zamanla açlık kan şekerinde, karaciğerin insülin direnci yükseldiği için küçük bir artış olur. Böylece açlık glukoz düzeyi bozularak 110-125 mg/dl'ye yükselir (Aktunç, Ünalacak & Demircan, 2002). Sonuçta uyku saatleri boyunca insülin salgısı azalarak, karaciğerden salgılanan glukoz salgısı artar ve kan şekeri 125mg/dl'nin üzerine çıkar (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Glukoz homeostazına ait anahtar kan glukoz düzeyleri (Aktunç, Ünalacak & Demircan, 2002)

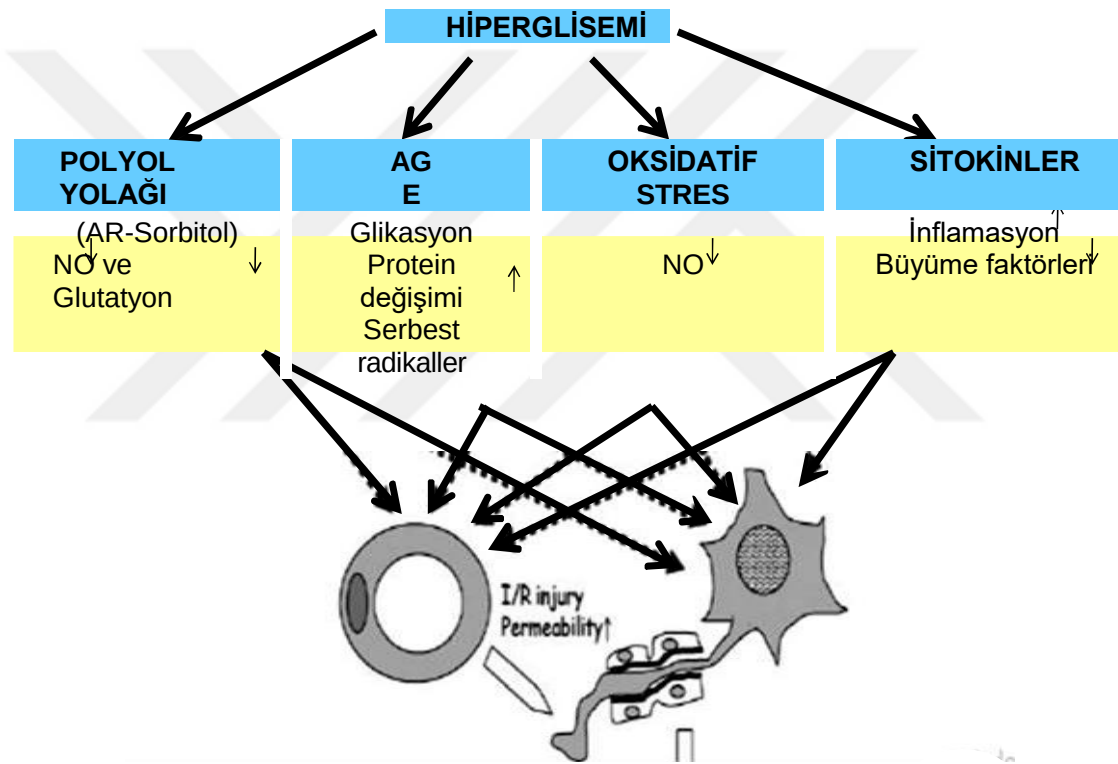
Ölçülen Glikoz	Diyabet Tanısı Değer Aralığı (mg/dl)
Normal açlık glukozu	65-109
Bozulmuş açlık glukozu	110-125
Bozulmuş glukoz toleransı	OGT' de 2. saat kan glukozu= 140-199
NIDDM	Açlık kan glukozu> 125 Tokluk kan glukozu>200 Rasgele kan glukozu> 200 mg/dl

İnsülin, fizyolojik konsantrasyonlarda monomerik, yüksek konsantrasyonda ise hekzamer şeklinde bulunur. Primer yapıdaki değişikliklere rağmen tüm insülinlerde biyolojik aktivitesi 25-30 IU/kuru ağırlık'tır. Biyosentezi 23 aa – hidrofobik, lider sekuens molekülü olan Preprohormon endoplazmik retikulumda yönlendirilir ve aktivitesi insülinin %5 az olan Prohormon oluşur. Proinsülin, ribozomlar tarafından kaba endoplazmik retikulumda sentezlenir, golgi aygıtına taşınır ve salgı veziküllerinde paketlenir (Spanakis, Milord & Gagnoli, 2008). Prohormon, proteoliz ve endopeptidaz işlemlerinden sonra insülin sentezlenerek C peptide bağlanır. Uyarı geldiğinde olgun granüller plazma membranıyla birleşerek eksositozla bırakılır. C peptid kristalin yapı oluşturmaz. Proinsülinin çözünürlüğü ve izoelektrik noktası insülinle aynıdır. C peptidin biyolojik aktivitesi yoktur. C peptid düzeyi endojen insülin miktarının göstergesidir, beta hücre fonksiyonunu gösterir. Pankreastan günlük insülin sekresyonu 40-50 ünedir. Bu miktar bezde depolanan hormonun %15-20'sidir. Diyabette özellikle Protein Kinaz C'nin beta ve delta intraselüler izoformları daha fazla aktive olur (Spanakis, Milord & Gagnoli, 2008).

Vücuda normalden fazla şeker alınması, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin miktarının artmasına neden olur. Fazla insülin, kas ve karaciğer hücrelerine fazla glikozun girmesine ve bu hücrelerde ihtiyaç fazlasının yağa çevilmesine neden olur. Alınan şeker miktarı nı vücut her zaman tolere etmeye çalışır ve ilk başlarda obeziteye eğilim gösteren kilo artışı dışında patolojik durum göstermez ancak şeker miktarı arttıkça hiperinsülinemi sonucu kas ve karaciğer hücrelerine insülin başına alınan glukoz miktarı düşerek insülin direnci gelişir. Fazla alınan şeker miktarı devam ettikçe insülin rezistansı artar ve bir süre sonra kas ve karaciğere yeterince glukoz giremez. Kan da

biriken glukozlar hiperglisemiye neden olur. Bu durum başlıca aşağıda belirtildiği gibi 4 şekilde gelişir (Şekil 2.3.);

- Polyol Yolağı
- AGE
- Oksidatif Stres
- Sitokinler

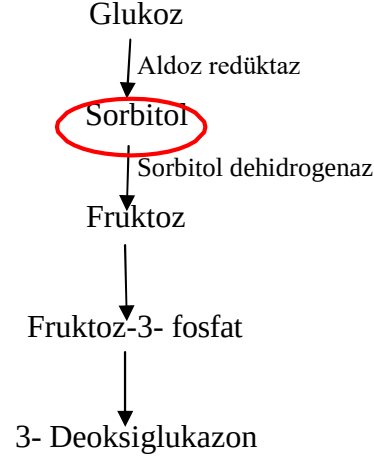


Şekil 2.3. Hiperglisemi Oluşma Yolları (Spanakis, Milord & Gragnoli, 2008)

2.3.2.4.1. Polyol yolağı

Normalde karaciğer ve kas hücrelerinde glukozun çok az bir kısmı sorbitol ve fruktoza dönüşürken, hiperglisemide hücre içindeki sorbitol ve fruktoz miktarı giderek artmaktadır. Bu durum miyoinositolde azalmaya, osmotik hasara ve azalmı Na/K ATPaz aktivitesine neden olur. Hepatik-renal toksitite oluşur (Şekil 2.4.) (Spanakis, Milord & Gragnoli, 2008).

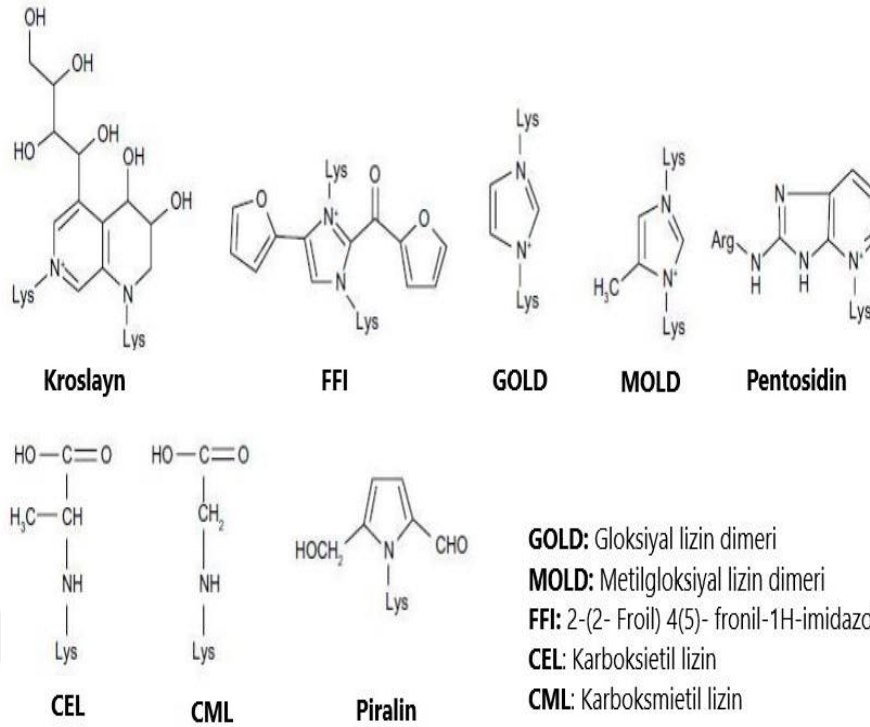
Polyol Yolu



Şekil 2.4. Polyol Yolu

2.3.2.4.2. AGE (Karbonil stres ve ileri glikolizasyon) yolu

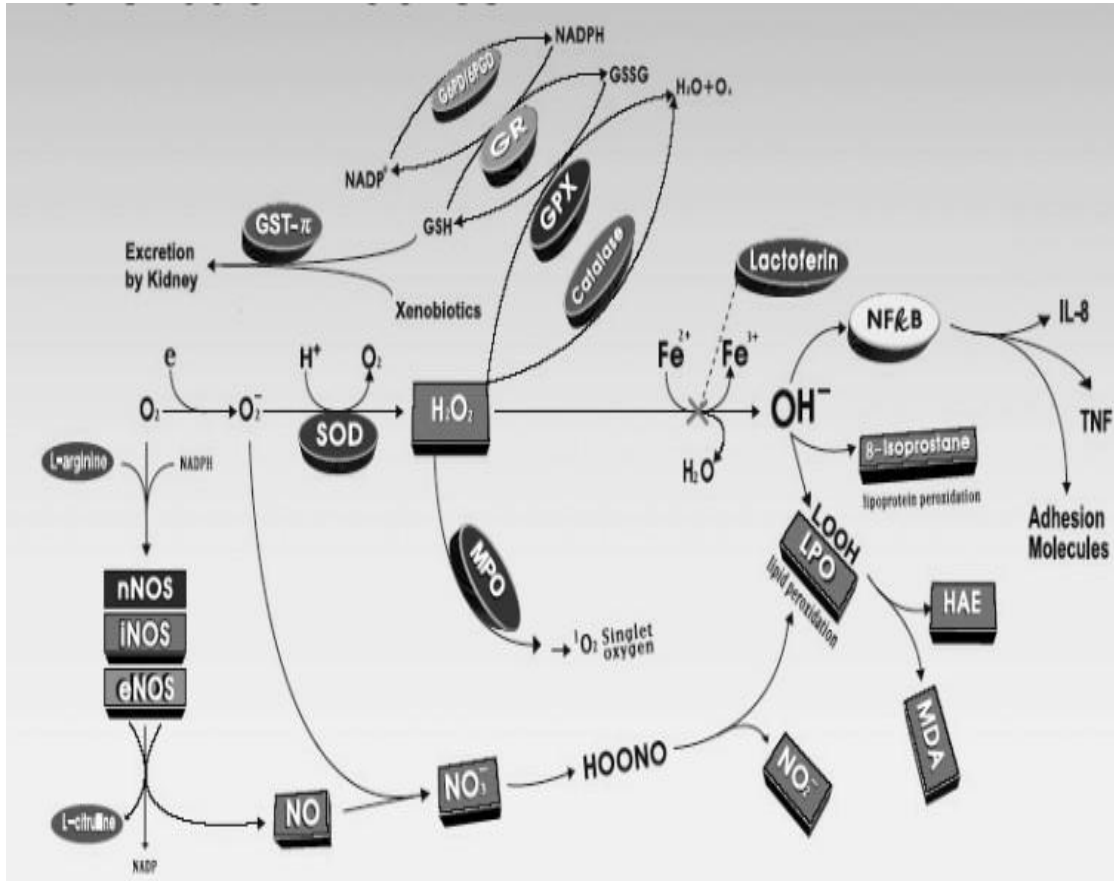
Tip 2 diyabetin erken safhalarında hücre içindeki glukoz miktarının artması sonucu proteinler, lipitler ve nükleik asitlerin enzim gerektirmeyen glikasyonu ile heterojen bileşikler olan AGE'lerin üretiminde artış görülmektedir (Şekil 2.5). Tüm doku ve vücut sıvılarında oluşabilirler. Aslında normal metabolizmanın bir parçası olmakla birlikte, eksojen olarak da organizmaya alınabilmektedir. AGE'ler, vücut proteinlerinin çapraz bağlanmasına neden olarak ve reseptörler ile etkileşerek vücudu etkilemektedirler. Tip 1 ve tip 2 diyabet ile AGE'lerin serum konsantrasyonu arasında diyabetin özellikle mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları ve endotel disfonksiyon belirteçlerindeki artış gibi komplikasyonlarının şiddeti ve ilerlemesi ile ilgili pozitif ilişki belirlenmiştir. Diyabetten başka polikistik over sendromu, oksidatif stres, inflamasyon, obezite ve hipertansiyon gibi birçok hastalık ve ageing sürecinde de önemli rolleri bulunmaktadır. Düşük AGE içerikli diyet, diyabetli hastalarda daha fazla saptanmıştır (Yılmaz & Karabudak, 2018).



Şekil 2.5. AGE ürünleri

2.3.2.4.3. Oksidatif stres

Tüm diyabetik komplikasyon yolları mitekondriyal süperoksit üretimi aşamasında kesişir. UCP-1(Uncoupling Protein) ETC (Elektron Taşıma Sistemi) voltaj gradientini sağlaması normalse veya MnSOD (Süperoksit Dismütaz) üretilen Süperoksidi yıkabiliyorsa ROS (Reaktif Oksijen Türleri) artışı olmaz. Hiperglisemi sonucu süperoksit üretimi artar. GAPDH (Gliseraldehid 3-Fosfat Dehidrogenaz) inhibe olur. Bu durumda protein kinaz C, metoglyoksal, AGE, Polyol yolu ve UDPGlyNac yollarını uyarır (Şekil 2.6.) (Spanakis, Milord & Gragnoli, 2008).

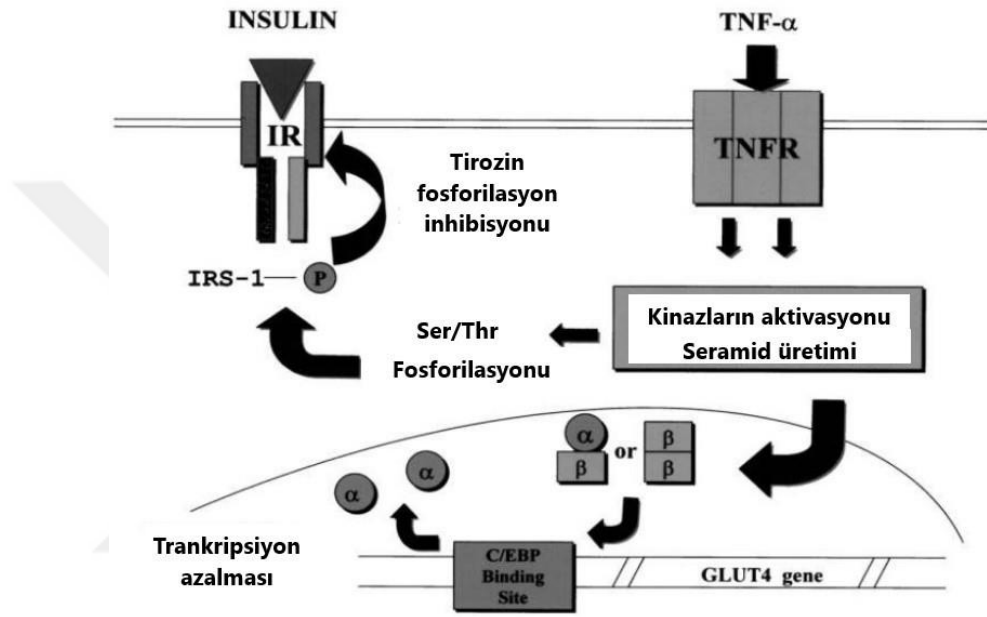


Şekil 2.6. Diyabet oluşum mekanizmaları (Spanakis, Milord & Gragnoli, 2008).

2.3.2.4.4. Sitokinler

TNF- α (Tümör Nekroz Faktör) ve IL-6 (İnterlökin) gibi sitokinler insülin direnciyle ilişkilidir. TNF- α esas olarak yağ dokusundan salgılanmakla birlikte, makrofaj, monosit, keratinosit, T ve B lenfositler, entotel ve NK hücreler tarafından üretilmektedir ve septik şok, romatiroit artrit, parazit hastalıklar ve obezitede aşırı miktarda üretilmektedir. Reseptörü olan p60, insülin reseptör sinyali ve glukoz transportunu aktive ederek, preadipozitlerin farklılaşmasını inhibe eder. Yağ dokusunda yağ asidi ve glukozu hücreye alan genlerin transkripsiyonunu ve lipogenezi baskılar. Diyabette seviyesi yükselir. İnsülin reseptör sayısını azaltarak insülin direncine nedn olur. Reseptörün tirozinkinaz aktivitesii bozar. GluT-4 gen transkiripsiyonunu baskılar (Şekil 2.7.). IL-6 ile sinerjik etki gösterir. IL-6, Tve B lenfositlerin büyüme ve farklılaşmasını

uyarır. Yağ hücrelerinde üç kat daha fazla üretilir. Obezite, insülin direnci ve IGF ile plazmadaki seviyesi artar. Tip 2 diyabette prediktiftir. Hipertriliseritemiye neden olurken, LPL (Lipoprotein lipaz) aktivitesini azaltır. Glikojen sentaz ve glikoz fosfarilazı inhibe ederek hiperglisemiye nedn olur. İnsülinin sekresyonunu ve rezisdansını arttır (İplikçi, 2014).



Şekil 2.7. TNF- α - İnsülin ilişkisi (İplikçi, 2014)

2.3.2.5. Tip 2 Diabetes Mellitus'ta tanı ve teşhis

Hastalar; polidipsi, ağız kuruluğu, polifaji veya iştahsızlık, poliüri, noktüri, kilo kaybı, bulanık görme, karıncalanma, yanma, ayaklarda uyuşma, kaşıntı, ciltte kuruma, yorgunluk, idrar yolu enfeksiyonları, vulvovajinit, mantar enfeksiyonları gibi klinik bulgu ve belirtiler göstermektedirler. Tablo 2.5.'teki kriterlerden sadece biri tanı için yeterli kabul edilmektedir (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019).

Tablo 2.5.Diyabet Tanı Kriterleri (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019)

Açlık Plazma Glukozu (APG)^(1,2)	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu⁽³⁾ + diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2.st plazma glukozu^(4,5)	≥ 200 mg/dl
HbA1c^(6,7)	≥ %6.5
(1) Kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır. (2) Açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık gereklidir. (3) Rastlantısal plazma glukozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir. (4) OGTT 75 g oral glukoz alımı ile yapılmalıdır. (5) Plazma glukoz ölçümüne göre tam kan glukoz ölçümü %11, kapiller glukoz ölçümü %7, serum glukoz değeri %5 civarında daha düşük bulunur. (6) HbA1c, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. Ülkemizde henüz HbA1c ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmez. (7) HbA1c testi anemi, hemoglobinopati, gebelik varlığında, C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak kullanılamaz. (8) Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve HbA1c'nin tanı değeri olarak birbirine göre üstünlüğü yoktur. Diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının bir sonraki gün doğrulanması gerekir. 10) Günlük pratikte OGTT yapılan bazı kişilerin açlık ve 2 saatlik glukoz değerleri normal ya da BAG/BGT aralıklarında bulunmasına karşın birinci saat glukoz değeri 200mg/dl üzerinde olduğu görülmektedir. Bu olguların diyabet riski yönünden izlenmesi oldukça yaygın kabul edilen bir yaklaşımdır.	

Amerika Diyabet Topluluğu'na göre diyabet kriterleri hazırlanırken basit venöz laboratuvar testlerinden temellenmiştir. 75 g OGTT ile 2. saatteki plazma glukozu (2hPG) ≥11.1 mmol/L değeri ile Anlık Plazma Glukozu (FPG)= 7.0 mmol/L değeri birbiriyle uyumludur ve her bir değer dikkate alınarak retinopati gelişimi önlenabilir (Sacks vd., 2011; Nakagami vd., 2017). HbA1C ile retinopati arasındaki ilişki FPG veya 2hPG arasındaki yaklaşık % 6.5 olan eşik değeri ilişkisine ile benzerdir (Kowall & Rathmann, 2013). Diyabet tanısı, mikrovasküler hastalık gelişimi için bir A1C eşğine dayanmasına rağmen, A1C aynı zamanda sürekli bir kardiyovasküler (KV) risk faktörüdür ve KV olaylarının FPG veya 2hPG'den daha iyi bir prediktörüdür (Sarwarvd., 2010). Diyabet hastaları için A1C'nin glikoz kriterlerinden daha az hassas olmasına rağmen diyabet teşhisi için A1C kullanmanın birçok avantajı vardır (Nielsen

vd., 2014). A1C günün herhangi bir saatinde ölçülebilir ve 75 g OGTT'de FPG veya 2hPG'den daha uygundur. A1C testi ayrıca, önceki 2-3 aydaki ortalama plazma glikozunu (PG) yansıttığı için glikoz değerlerinin günlük değişkenliği sorununu da ortadan kaldırır (Amerikan Diyabet Derneği, 2012). Kanada bağlamında, A1C, FPG'den daha fazla insanı diyabetli olarak tanımlayabilir (Rosella vd., 2015). Bununla birlikte, diğer çalışmalar, A1C'nin FPG veya 2hPG'ye kıyasla diyabetli olduğu kadar çok insanı tanımlayamayacağını göstermektedir (Karnchanasorn vd., 2016).

HbA1C'yi bir tanı kriteri olarak kullanmak için A1C, Ulusal Glikohemoglobin Standardizasyon Programı'nın belirlediği diyabet kontrolü ve komplikasyonları deneme referansı ile standardize edilmiş ve doğrulanmış bir test kullanılarak ölçülmelidir. A1C'nin -diyabeti olmayan kişilerde A1C'nin bu koşullardan etkilenmediğine dair bazı kanıtlar olsa da- hemolitik veya demir eksikliği anemileri, anemisiz demir eksikliği, Graves hastalığı ve şiddetli karaciğer ve böbrek hastalığı gibi çeşitli hemoglobinopatileri olan kişilerde yanıltıcı olabileceğini unutmamak önemlidir (Attard vd., 2015). Ayrıca, yüksek irtifalarda yaşayan insanlar arasında glikoz seviyeleri ile A1C arasındaki ilişki, farklılık göstermektedir (Bazo-Alvarez vd., 2017).

Çeşitli etnik kökenlerle ilgili araştırmalar, Afrikalı Amerikalıların, Amerika yerlilerinin, İspanyolların ve Asyalıların A1C değerlerinin, benzer glisemi seviyelerine sahip İspanyol olmayan beyaz bireylerinkilerden % 0,4'ten daha fazla yüksek olduğunu göstermektedir. Bu da farklı etnik gruplardan insanların mevcut A1C kriterlerine göre diyabet teşhisi konma şansının daha yüksek olabileceğini ortaya koymaktadır (Herman vd., 2007; Cavagnoli vd., 2017). Retinopati riski, Afrika kökenli Amerikalılarda daha düşük A1C düzeylerinde artmaya başlar, bu da Afrika kökenli kişilerde diyabet teşhisi için daha düşük bir eşik gerekebileceğini düşündürürken, retinopatiyi tahmin etmek için

% 6,5'lik bir eşik değerinin varlığı Japon ve Asya kohortlarında doğrulanmıştır (Tsugawa vd., 2012; Sabanayagam vd., 2015). Keza A1C değerleri yaştan da etkilenmektedir ve her on yılda % 0,1'e kadar yükselmektedir (Davidson & Schriger, 2010; Pani vd., 2008). Daha fazla çalışma, yaşa veya etnik özelliğe göre ayarlanmış A1C eşiklerinin gerekli olup olmadığını belirlemeye yardımcı olabilir. Ayrıca A1C, çocuk ve ergenlerdeki hedef hastalıklarda tek tanısal test olarak ve hamile kadınlarda gebelik diyabeti için, tip 1 diyabet şüphesi olanlarda önerilmez (Moran vd., 2018).

Fruktozamin, glikolize albümin ve 1,5-anhidroglucitol gibi diğer glisemi ölçümleri ise, diyabet teşhisi için doğrulanmamıştır. Hangi testin kullanılacağına dair karar klinik yargıya bırakılmıştır. Her tanısal testin avantajları ve dezavantajları vardır (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Diyabet Testlerinin Avantaj ve Dezavantajları (Punthakee, Goldenberg & Katz, 2018)

Parametre	Avantajlar	Dezavantajlar
FPG	• Yerleşik standart • Hızlı ve kolay • Tek örnek • Mikrovasküler komplikasyonları tahmin eder	• Örnek stabil değil • Günden güne yüksek değişkenlik • Uygunsuz (oruç) • Glikoz homeostazını tek bir zamanda yansıtır
2saat PG içinde bir 75g OGTT	• Yerleşik standart • Mikrovasküler komplikasyonları tahmin eder	• Örnek stabil değil • Günden güne yüksek değişkenlik • Uygunsuz, Maliyetli • Tatsız
A1C	• Kullanışlı (günün herhangi bir saatinde ölçüm) • Tek örnek • Mikrovasküler komplikasyonları tahmin eder • 75 g OGTT'de FPG veya 2hPG'den daha iyi CVD öngörücüsü • Günden güne düşük değişkenlik • Uzun vadeli glikoz konsantrasyonunu yansıtır	• Maliyet • Çeşitli tıbbi durumlarda yanıltıcı (örn. Hemoglobinopatiler, demir eksikliği, hemolitik anemi, şiddetli karaciğer veya böbrek hastalığı) • Etnik köken ve yaşlanma ile değişti • Standartlaştırılmış, doğrulanmış test gerekli • Çocuklarda ve ergenlerde tanısal kullanım için gebelik diyabeti için rutin taramanın bir parçası olarak hamile kadınlar, kistik olanlar, fibroz veya şüpheli tip 1 diyabetliler

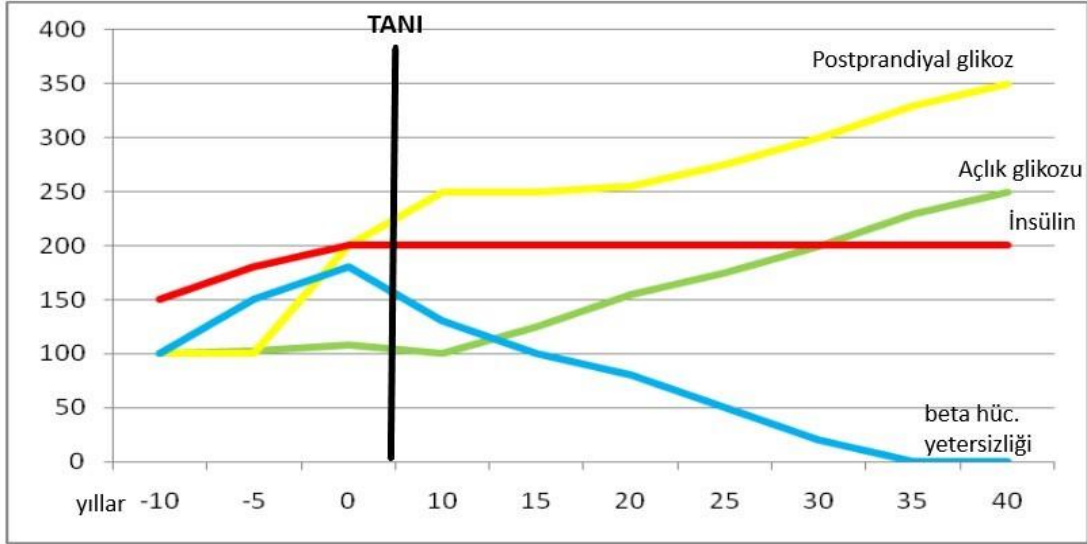
Semptomatik hipergliseminin yokluğunda, tek bir laboratuvar testi sonucu diyabet aralığında ise, başka bir gün tekrar doğrulayıcı laboratuvar test (75 g OGTT'de FPG, A1C, 2hPG) yapılmalıdır. Böyle bir yaklaşım, başlangıç testi pozitif olan kişilerin yaklaşık % 40-90'ında diyabet tanısını doğrular (Punthakee, Goldenberg & Katz, 2018). Onay için aynı testin zamanında tekrarlanması tercih edilir, ancak asemptomatik bir kişide diyabet aralığında rastgele bir PG, alternatif bir test ile doğrulanmalıdır. Semptomatik hiperglisemi durumunda, tanı konulmuştur ve tedavi başlatılmadan önce bir doğrulama testine gerek yoktur. Tip 1 diyabetin muhtemel olduğu daha genç veya zayıf kişilerde veya semptomatik hiperglisemi, özellikle ketonüri veya ketonemi gibi durumlarda, doğrulama testi, hızlı kötüleşmeyi önlemek için tedavinin başlamasını geciktirmemelidir. 2 farklı testin sonuçları mevcutsa ve her ikisi de tanısal kesme noktalarının üzerindeyse, diyabet tanısı doğrulanır. Birden fazla testin sonuçları mevcut olduğunda (75 g OGTT'de FPG, A1C, 2hPG arasında) ve sonuçlar uyumsuz olduğunda, tanısal eşik değerin üzerinde test tekrarlanarak tanı konulmalıdır (Punthakee vd., 2018).

2.3.2.6. Tip 2 Diabetes Mellitus'ta prognoz

Tip 2 diyabetin gelişimi açısından dört aşaması bulunmaktadır (Şekil 2.8). Bu aşamalar aniden ortaya çıkmamakta ve zaman içinde yavaş yavaş devreye girmektedir. Aşamaların da her biri en az 3-5 yıl arasında sürmektedir. Ayrıca kötü prognoz aşamaların herhangi birinde durdurulabilmekte ya da tersine çevrilebilmektedir. Yahut müdahalesiz ilerleyiş aşamaları hızlandırmaktadır. Bu aşamaların ilkinde; insülin fazlalığı, ikincisinde insülin direnci gelişmektedir. Kötü ilerleyiş üçüncü aşamaya yani gizli diyabete neden olurken, sonrasında ise dördüncü aşama yani tanının konduğu, tedavi gerektiren ve hastalığın kritik aşaması görülmektedir. Kısacası hiperinsülinemi ile başlayan yolculuk insülin direnci, gizli şeker ve sonra da şeker hastalığı ile tamamlanmaktadır. Bu aşamaların herhangi birinde sürecin kontrol altına alınması

mümkündür. Süreç yönetilebilir, değiştirilebilir ve ya tekrardan normale çevrilebilir. Sürecin zaman ayarı da genetik profil ve yaşam tarzı tarafından belirlenmektedir (Müftüoğlu, 2017).

Glikoz (mg/dl) Relatif beta hüç. fonk (%)



Şekil 2.8. Tip II Diyabetin Doğal Seyri (International Diabetes Center, 2000)

Genetik yatkınlığı olan bireylerde, hareketsiz yaşam şekli ve obezite diyabete eğilimi arttıran anal faktörlerdir. Bu obezite ve sedanter yaşam şekli beraberinde insülin direncini getirmektedir. İnsülin direnci ise diyabete gidişte görülen ilk metabolik bozukluktur (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2009). Beta hücresi insülin direncindeki artışı kompanse etmek için insülin sekresyonunu artırır ve bir süreliğine normal glisemiye sürdürür. Beta hücresi genetik yatkınlığı olan bireylerde zaman içerisinde hiperinsülinemiyi bastıran yanıtı sürdürmede yetersiz kalır ve glikoz homeostazı buna bağlı olarak bozulmaya başlar. Başlangıçta IGT olarak görülen bu tablo zamanla diyabete ilerler (Abdul-Ghani vd., 2006; Kanat vd., 2011). Diyabetik bireylerdekine benzer olarak IGT'de de insülin direnci maksimum düzeylere yükselmektedir. Bu bireylerde beta hücrelerinin ancak %50'si fonksiyon göstermektedir. Bozulma %80'lere

eriştiğinde ise aşikâr diyabet gelişmektedir (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2009; Abdul-Ghani vd., 2006). IGT'li bireylerin %50'si diyabete ilerlemektedir. IGT'den diyabete ilerleme riski normal bireylerle mukayese edildiğinde yıllık 4-5 kat daha fazladır. Yüksek riskli gruplarda, diyabet gelişimini yavaşlatmanın veya durdurmanın yolu insülin direncini hafifletmek ve beta hücre fonksiyonunu korumaktır. β hücre fonksiyonunu düzelteren veya insülin direncini azaltan tedavilerin T2DM gelişimini geciktirmesi öngörülebilir (Kanat & Keskin, 2019). Diyabetteki süreç 4. Aşamadan sonra dislipidemik ve hiperinsülinemik faza girer. Bu fazda öncelikle makrovasküler sonrasında ise mikrovasküler komplikasyonlar görülmeye başlar.

2.3.2.7. Diyabetin Akut Ve Kronik Komplikasyonları

Dislipidemi ve hiperinsülinemi nedeniyle diyabette hızlanan ateroskleroz, sonuçta makrovasküler komplikasyonlara neden olur. Aynı zamanda okside olmayan glikoliz sonucu serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkması ve yağ asitleriyle lipid toksisitesi sonucunda da mikrovasküler komplikasyonlar oluşur (Powers, Davis & Cryer, 2015). Diyabetik keto-laktikasidoz, hiperglisemik hiperozmolar sendrom (HHS), hipoglisemi diyabetin akut komplikasyonları, damar hastalıkları, hipertansiyon, nefropati, retinopati ise kronik komplikasyonlardır.

2.3.2.7.1. Diyabetik ketoasidoz

Akut bir sendromdur. İnsülin eksikliği ya da insülin karşıtı hormonların aktivitesi sonucu gelişen hiperglisemi, ketozis, asidemi mevcuttur. Bu durum yağ, karbonhidrat ve protein metaboлизmasını etkileyerek kan ve idrarda keton artışına neden olur (Bozbulut, 2019). DKA belirtileri sık idrara çıkma, karın ağrısı, çok su içme, bulantı, kusma, şeklinde kendini göstermektedir. DKA'nın fiziki muayene bulgularında ise ağızda keton kokusu, takipne, taşikardi, hipotansiyon, kussmaul solunum, koma

şeklinde görülmektedir. Ayrıca derin nefes alma, baş ağrısı, uyku hali, akut vücut ağırlığı kaybı, halsizlik gibi bulgulara da sık rastlanmaktadır. Bu bulgular bağımsız olarak diğer klinik durumlar ile birlikte bulunabilirler. Diyabetik ketoasidoz sıklığı Avrupa ve Kuzey Amerika gibi gelişmiş ülkelerde yapılan değişik çalışmalarda tanı anında %15-67 olarak bildirilmiştir. Daha çok Tip 1 diyabetlilerde bilinen DKA sıklığı, yıllık %1-10 arasında değişmektedir (Şiranlı, 2019; Bozbulut, 2019). DKA'un fizyopatolojisinde 3 önemli faktör katkıda bulunmaktadır;

1. Mutlak veya rölatif insülin yetersizliği
2. Dehidratasyon
3. Konturregulator hormonların artışı

APG=70-115mg/dl arasında olan normal kişilerde insülin seviyesi (IRI) 5-15 mikrounite/ml iken DKA ile müracaat eden ama önceden diabeti olduğu bilinmeyen hastalarda kan şekeri 300 mg/dl'nin üzerinde olmasına rağmen insülin seviyesi seyrek olarak 15 mikrounite/ml'nin üzerinde görülür ancak çoğunlukla C peptid miktarları azalmıştır (Özyaz, 1997).

DKA'da tanı için; arteriel PH <7.3, bikarbonat değeri < 15 meq/L, APG>300 mg/dl ve orta derecede ketonemi ve ketonüri görülen laboratuvar bulguları değerlendirilir. DKA'dan başka Diabetes mellitus, Non-ketotik hiperozmolar koma, IGT, Stress hiperglisemi gibi durumlarda hiperglisemiye neden olurlar. Ayrıca laktik asidozis, hiperkloremik asidozis, salisilat zehirlenmesine bağlı olarak ya da ilaçların indüklediği asidozis durumlarında metabolik asidotip; alkolik ketozis ve ketotik hipoglisemi durumlarında ise ketotik bulgular görülebilmektedir (Özyaz, 1997).

Mutlak insülin eksikliğiyle ortaya çıkan diyabetik ketoasidoza; T1DM'nin ilk başlangıç dönemlerinde, yetersiz insülin kullanımı ya da insülin enjeksiyonlarının atlanmasıyla,

yanlış ölçüm ya da başka nedenlerle insülin dozunun azaltılmasıyla, insülin pompası kullanırken kateter tıkanıklığı, kateter kırılması vb. teknik sorunlarla yada sürekli aynı yere insülin yapılmasına bağlı lokal komplikasyonlar sonucunda rastlanabilmektedir. Görece insülin eksikliği ise enfeksiyonlar, travma, yanık, akut miyokard infarktüsü, serebrovasküler olaylar, emosyonel stres, genel anestezi gerektiren cerrahi müdahaleler, gebelik 3.trimestri, gastrointestinal kanamalar, pankreatit ve pulmoner emboli gibi insülin gereksiniminde artışa neden olan durumlar sonucunda meydana gelebilmektedir. Her iki durumda sonuçta DKA'ya neden olur. Ayrıca steroid kullanımı, Cushing sendromu, hipertiroidizm, feokromasitoma, akromegali ya da Tiyazid grubu diüretikler ilaç ve endokrin nedenlerden dolayı da DKA oluşabilmektedir (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019).

Laktik asidoz ise laktik asit konsantrasyonunun kandaki artışı ile ortaya çıkmaktadır. Oksijen dağılımı ve kullanımı yetersizliğinde oluşan ağır seyredişli bir komplikasyondur (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2020).

2.3.2.7.2. Hiperglisemik hiperozmolar sendrom (HHS)

Hiperglisemik Dehidratasyon Sendromu da denmektedir. Ketoasidoz olmaksızın, aşırı dehidratasyon, hiperglisemi, plazma hiperosmolaritesi ile karakterize akut bir sendromdur. Glikoz düzeyinin 600mg/dl ve üzerine yükselmesine ve dehidratasyona bağlı olarak gelişmektedir. Hastalarda lipolizi ve ketogenezi önleyecek kadar endojen insülin bulunduğu keton düzeyleri hiç artmaz ya da çok az yükselir. Hiperosmolar nonketotik diabet koma (HNDK), T2DM'lu özellikle yaşlı hastalarda, akut myokart enfarktüs ve serebrovasküler olaylar gibi akut insülin ihtiyacının arttığı akut durumlarda ya da kronik hastalıklar, enfeksiyonlar, alkol, travma gibi kronik durumlarda görülür (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2020; Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019; Taştan, 1997). Ayrıca antidepresanlar, antipsikotikler, diüretikler, propranolol, fenitoin,

steroidler, gibi ilaçların kullanımı, akut organ yetmezlikleri, majör cerrahi, yanık ve travma, gastrointestinal kanamalar, pankreatit, pulmoner emboli ve özellikle yaşlı ve bakımevlerinde izlenen T2DM seyrinde gelişen malnütrisyon gibi durumlarda da görülmektedir. Bulguları arasında poliüri, polidipsi, taşikardi, hipotansiyon, jeneralize motor atak, hemiparezi, konfüzyon, koma, fokal, gibi nörolojik semptomlara da rastlanmaktadır. Ketoasidoza göre HHS daha ileri yaşta, daha sık komorbiditeleri olan diyabet gruplarında gözlenir. Mortalite riski yüksektir ve dehidratasyon daha ağır seyretmektedir. Ciddi hiperglisemi (> 600 mg/dl), hiperosmolarite (> 320 mOsm/kg), ciddi dehidratasyon, $\text{pH} > 7.3$ ve $\text{HCO}_3^- > 18$ mEq/L gibi laboratuvar bulguları tanıda kullanılırken ketonüri ya yoktur ya da eser miktardadır (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019).

Hiperinsülinemi olmaksızın gelişen hiperglisemi kanda hiperosmolariteye neden olmaktadır. Oluşan hiperosmolarite ise dehidratasyonu beraberinde getirir. Dehidratasyon ise nonketogenezi oluşturur. Normalde hiperosmolarite, tek başına adipoz dokudan serbest yağ asidi (FFA) oluşmasını engellemede ve pankreatik insülinin glukozu yanıt vermesinin inhibisyonunda katkıda bulunur. Çalışmalar HNDK'da şiddetli dehidratasyonun ketogenezi süprese etmekten sorumlu faktörlerden biri olduğunu göstermektedir. Hepatik keton sentezi inhibe olurken portal vende glukagon/insülin oranının yükselmesi glukoneogenezin artışına neden olur. Bu yeni oluşan metabolik ayar, serbest yağ asitlerinde meydana gelebilecek artışın karaciğerde nonketojenik yollar ile trigliserid sentezine aktarılmasına yol açar (Taştan, 1997).

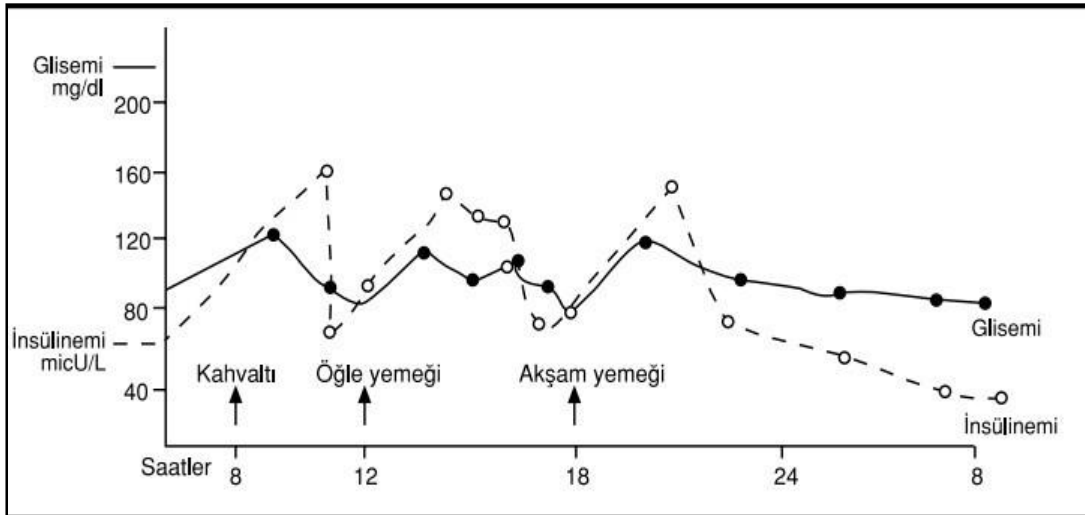
Koma DKA'ya benzer başlangıç ve ilerleme faktörlerine sahiptir. Yaşlılık, sosyal izolasyon, oral hipoglisemiklerin azaltılması ya da kullanılmaması, çeşitli stresler önemli hazırlayıcı faktörlerdir. Persistent glukozürik diürezin ortaya çıkması, bu

hastalarda kritik başlatıcı olarak kabul edilir. Glukozüri, nefronun proksimal tübülüne gelen glukoz miktarı 225 mg/dL'nin üzerine çıktığında görülür. Bu orana ulaşmak için GFR'nin 125 ml/dL'den, 180 mg/dL'e yükselmesi gerekir. Ancak, GFR düşmeye başladığında tübüler yükü (255 mg/dk) sağlayabilmek için daha yüksek plazma glukoz düzeylerine gerek duyulur. Progressif renal yetersizlik ya da intravasküler volüm eksikliğinde olduğu gibi GFR 62.5 ml/dk ise 360mg/dL'lık PG'na ihtiyaç duyulur. Tübüler glukoz yükünün, glukoz reabsorpsiyonu için maksimum tübüler 320 mg/dk değerinin üzerindeki miktarı idrar yolu ile atılır. GFR'nin ve intravasküler volümün fazla sıvı ile birlikte yeterli düzeyde tutulmasıyla, hasta diabetik bile olsa glukozun oluşturduğu hiperosmolariteye karşı direnç gösterebilir. Hastalar bu yüzden susuzluk stimulusuna, konfüzyon ya da serebrovasküler olaylara cevap vermede yetersizlik gösterirler. Ekseriyerle bulantı, kusma, diyare, sedasyon ve koma gibi durumlardan dolayı alınan sıvı miktarları yeterli olmaz. Sıvı alımı sağlanamadığı için de renal fonksiyon bozukluğu ve antidiüretik hormona yanıt verememe gibi durumlar gelişir ve idrar yeterince konsantr edilemeyebilir ve su tutulması zayıflar. Böylece glukozurik osmotik diürezi giderecek miktarda yeterli su içilemez ve tutulamaz. Sonuçta hiperosmolarite gelişir (Taştan, 1997).

2.3.2.7.3. Hipoglisemi

Hipoglisemi özellikle Tip 1 diyabetin çocukluk çağında sık görülen ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'e göre plazma glukoz konsantrasyonunun <50 mg/dl olanları düşük hipoglisemi, ≤70 mg/dL olanları ise yüksek hipoglisemi olarak tanımlanan ve farklı etyolojilere bağlı ortaya çıkan akut bir sendromudur. Hipoglisemi oluşumunu açlık, postprandiyal ve postabsorbtiv dönemlerdeki hormonal ve metabolik durumlarla ilişkilidir.

PG= 90 mg/dl düzeyinde tutulmaya çalışılır. Karbonhidratlarla birlikte yağlar, aminoasitler gibi besinler de sabit aralık içinde tutulurlar. Bir günlük zaman diliminde, beslenme programına göre insülin ve glikoz düzeyleri şekil 2.9’da görüldüğü gibi değişmektedir (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2020; Korugan, 1997) .



Şekil 2.9. Glikoz ve İnsülinin günlük değişimi (Korugan, 1997)

Glukoz kana sindirim sisteminden emilim ve karaciğerden dönüşüm (glikojenez/ glukoneojenez) ile gelmektedir. Emilim, glukojenoliz, glukoneojenez insülin ve kontrinsüler tarafından kontrol edilmektedir. Gliseminin yükselişi özellikle glukojenoliz kontrinsüler tarafından sağlanır. Akut hipoglisemiye yanıtta kotekolaminler etkilidir. Katekolaminlerden hemen sonra devreye giren glukagon glukojenolizi en çok uyarıcı temel hormondur. Kortizol, esas olarak glukoneojenezi uyarır. Büyüme hormonu ise kronik en geç devreye giren kontrainsülinidir. Bu hormonlar lipoliz ve proteolizi de uyarırlar. Kontrinsüliner sistem Addison hastalığında görüldüğü gibi, kortizol yokluğunda çalışmaz. Ekstrahepatik dokuların glukoz alımları kanın glisemi düzeyinden direkt etkilenir. Hipoglisemi glukoz uptake'ini azaltır ve hepatik glukoz verimini artırır. Bir önceki glisemi düzeyi kontrregülasyonu düzenler. Hipoglisemiden toparlanma hızı, öncesinde hiperglisemi gelişmişse daha yavaş olur. Bu durum çok önemli bir

adaptasyondur. Hipogliseminin yemekten 2-5 saat sonra olması belirleyici bir semptomdur. Sık rastlanan hipoglisemiler ise açlık hipoglisemileridir. Adacık adenomları gibi insülin artışına bağlı açlık hipoglisemileri çoğunlukla sabahları görülür ve yemekle hafiflerken sonrasında tekrarlama eğilimindedir. Ataklar giderek sıklaşır ve derinleşir ve oral ya da İ.V. glikoz almadan düzelmez (Korugan, 1997).

Kontrinsüliner sistem yetersizlikleri, hepatitler ve glikojen depo hastalıkları gibi glikojenez defekti oluşturan durumda açlık hipoglisemisi görülür ama hiperinsülinemi yoktur. Sorun, glikojenden yeteri kadar glukoz üretilmemesidir, ataklar sık ve derin değildir, ayrıca uzun süren açlıktan sonragörülür ve yemek yendiğinde yok olur. Alkolle dehidrogenaz enzimi inhibe olur ve karaciğerde glikoz üretilmediği için hipoglisemi görülür. İnsülini arttırması da, hipoglisemiyi şiddetlendirir. Spontan hipoglisemi ise paraneoplastik sendrom sonucu İnsülin Like Growth Factor salgılandığı için oluşur. Meme ve prostat kanserleri, hemanjioperisitomlar, fibrosarkomlar ve sindirim sistemi karsinomlarında IGF2 yüzünden oluşan insülinonama ile hipoglisemi görülür. Otoimmün hastalıklar ve lenfomalarda insülin etkisini taklit eden antiinsülin reseptör antikorları, spontan hipoglisemisine neden olur. Metimazol kullanan hipertiroidi hastalarında endojen insüline karşı oluşan antikorlar bağlandıkları insülini kontrolsüz olarak bırakarak spontan hipoglisemiye yol açarlar (Korugan, 1997).

Hipogliseminin soğuk terleme, ciltte solukluk, açlık hissi, ellerde ve vücutta titreme, taşikardi gibi otonom sinir sistemi asimülasyonuna bağlı adrenerjik; dil, ağız kenarı veya parmak uçlarında karıncalanma, başağrısı sersemlik hali, dalgınlık, letarji, kişilik değişikliği, çift görme, bilinç kaybı, uyku hali, konvülziyon, koma gibi santral sinir sistemindeki direk etkisine bağlı nöroglükopenik semptomları bulunmaktadır (Vuralı & Kandemir, 2013).

Tedavi; hastanın şuuru açıksa 150-200 ml meyve suyu, 4-5 adet kesme şeker veya 3-4 glukoz tablet gibi oral 15 gr karbonhidrat verilip, 15 dakika sonraki $PG \leq 70$ mg/dl ise aynı işleme devam edilerek yapılır. Semptom-bulgular düzeldi ve $PG > 70$ mg/dl ise karbonhidrat içeren bir öğünle devam edilir. Parantral tedavi, hastanın şuuru kapalı ise uygulanmalıdır. Hastane koşullarında İ.V. 50-100 ml hipertonic dekstroz (%20, %30 veya %50), kan şekeri düzelinceye kadar verilir. Her durumda sc veya im yolla 1 mg glukagon uygulanabilir (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019).

2.3.2.7.4. Kalp-damar hastalıkları

Kardiyovasküler hastalık (KVH), hiperinsülinemi, hiperlipidemi, hiperglisemi, obezite, insülin direnci ve hipertansiyona bağlı olarak hızla gelişen kronik makrovasküler komplikasyonlardır. Özellikle mikroalbümürisi olanlarda olmak üzere diyabetlilerde daha fazla KVH görülmektedir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2009; Turner vd., 1998). Diyabetik çocuklarda, dislipidemi, aterosklerotik değişiklikler ve miyokardiyal kontraktibilitede azalma normal çocuklarda olduğundan daha sık olarak görülmektedir (Vurallı & Kandemir, 2013). Diyabetli adolesanlarda, sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri sağlıklı adolesanlara kıyasla daha yüksektir. Hiperlipidemi tedavisi iyi bir glisemik kontrolü, diyeti ve egzersizi içerir. Genel olarak kardiyavasküler hastalıklardan korunmaları için tip 1 diyabetli bireylerin diyetlerindeki tekli doymamış yağ asidi miktarının artırılıp doymuş yağ asidi miktarının azaltılması gereklidir. Diyetin kurubaklagiller, sert kabuklu yemişler ile sebze-meyveler ve tam taneli tahıllardan zengin olması KVH riskini azaltmaktadır (Pantazopoulos vd., 2008). Prehipertansif aralıktaki çocuklarda (sistolik ve diastolik kan basıncının 90-95. persentil arası olması) diyet ve egzersiz gibi yaklaşımlar uygulanmalıdır. Diyabetli bireylerde hipertansiyon gelişim riskinin azaltılması için kan basıncını 90. persentilin altına

indirilmesi ve diyet sodyum içeriğinin günde 2000 mg'ın düşürülmesi gerekmektedir (Şiranlı, 2019).

2.3.2.7.5. Serebrovasküler hastalıklar

Serebrovasküler hastalık (SVH) beyin kan damarlarının primer olarak etkilendiği tüm hastalık süreçlerini kapsar. Hastalık gelişiminde inme yaygın olarak görülür. Bir günden uzun süren veya ölümle sonuçlanan, vasküler bir nedenden dolayı serebral fonksiyonların kısmi veya tümünde bozukluk oluşturan klinik bulguların hızla gelişmesi, inme olarak tanımlanmaktadır. İskemik ya da hemorajik gelişebilmektedir. Vakaların çoğunda görülen İskemik inme beyni besleyen bir arterin tıkanarak nekrozu ve nörolojik defisitleri durumudur. Kardiyoembolizm, ateroskleroz ve küçük damar hastalığını takiben gelişebilir. Beyin damarlarından birinin rüptürü sonucu ise Hemorajik inme gelişir ve subaraknoid kanamayı ve hipertansif küçük damar hastalığı veya serebral amiloid anjiopatide oluşan spontan intraserebral kanamayı kapsar. Serebral venöz tromboz ise beynin ven ve sinüslerinin trombozu tablosudur (Yıldız, 2017). Kardiyak hastalıklar, aterosklerozis, geçici iskemik atak öyküsü ve hiperlipidemi Serebrovasküler hastalık (SVH)'ları artırmaktadır. Beyine kan akımını sağlayan damarlar aterosklerozdan ötürü değişikliğe uğramaktadırlar. SVH'de damar içi kolesterol, hiperkoagülite yaratan faktörlerden dolayı trombüs oluşturmaya başlar (Biberoğlu & Süleyman, 2003).

2.3.2.7.6. Periferik arter hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH), diyabetin diğer makrovasküler komplikasyonlarında olduğu gibi orta ve büyük damarlardaki değişiklikler sonucu periferik arterlerde meydana gelen kronik komplikasyonlardandır (Durna & Akın, 2012, sy:291-332). Sigara kullanımı, hipertansiyon ve hiperlipidemi hastalığın ilerleyişini kötüleştirmektedir. Genellikle alt ekstremitelerde kullanıldıkça artan, istirahat edildikçe

azalan ağrı ile kendini gösterip gözlenmektedir. Arterial nabızlarda azalma veya hiç alınamama ile deride incelme ve kıllarda dökülme, muayene sırasında gözlemlenebilen bulgulardandır (Şak, 2017).

2.3.2.7.7. Hipertansiyon

Ateroskleroz için önemli bir risk faktörü olan hipertansiyon yaş, cinsiyet ve boya göre diastolik veya sistolik kan basıncının 95. persentilin üzerinde olması ve bu durumun en az üç farklı zamanda tekrarlanmasıdır. Hipertansiyon diyabetli adolesanlarda sağlıklı adolesanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Tip 1 diyabetli çocuk ve adolesanlar, risk grubunda olmaları nedeniyle her kontrollerinde hipertansiyon gelişimi takip edilmelidir. Hipertansiyon diyabette mikroalbuminüri gelişimine neden olur. Ayrıca etnik özellikler, obezite ve kötü glisemik kontrol hipertansiyon riskini arttırmaktadır (Jacobson, 2013). Tip 2 diyabetlilerin %30-60'ında hipertansiyon tesbit edilmektedir. NIDDM'li olguların %10'unda nefropati olduğu düşünülürse bu olguların etyopatogenezinde başka faktörlerin rol aldığı görülmektedir. Çoğunlukla mikroalbuminüri, sol ventrikül hipertrofisine eşlik etmektedir. Hiperglisemi, dislipidemi, hipertansiyon ve android obezite komponentlerin hepsi insülin direnci/hiperinsülinemi ile birlikte bu sendromu oluşturmaktadırlar. NIDDM'li hastalarda hipertansiyonun bir risk faktörü olması gibi kardiyovasküler mortalite de hipertansiyonlu olgularda 2 misli yüksektir (Gündoğdu, 1997).

2.3.2.7.8. Nefropatiler

Diyabetik Böbrek Hastalığı (Diyabetik nefropati,) diyabetin tüm tiplerinde görülen, mikroanjiyopati sonucu böbrekte glomerül içi arteriollerin hasarına bağlı olarak böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulması ile ortaya çıkan hasarla kendini gösteren önemli mikrovasküler kronik komplikasyonlardan biridir. Tip 1 diyabetiklerin %30-40'ında, tip 2 diyabetiklerin ise %5-10'unda nefropati görülmektedir. Erkeklerde görülme

olasılığı kadınlara göre 1.7 kat daha fazladır. Sıklık ilk 10 yılda %4 iken, 12-20 yıl arasında %44 ve 20-25 yıl arası %21'e ulaşmaktadır. 24 yılda son dönem böbrek yetmezliği puberte öncesi tanı alanlarda ortaya çıkarken, 12-20 yaş arasında tanı alanlarda bu süre ortalama 8 yıla inmektedir yani tanı yaşı prevalansı etkileyen faktörlerdendir. Son dönem böbrek yetersizliğinin en önemli nedeni olan diyabetik nefropatinin en erken bulgusu mikroalbuminüridir. Ayrıca proteinüri, hipertansiyon ve böbrek fonksiyonlarındaki progresif azalmayla karakterizedir. Her iki tip diyabet için tüm mikroalbuminüri ve makroalbuminüri sıklığı yaklaşık %30-35 arasındadır. Mikroalbuminüri albümin atılımının 30-300 mg/gün (20-200 µg/dk) olduğu durumdur ve iyi tedavi edilmezse aşikar proteinüriye (>300 mg/gün veya >200 µg/dk) yol açarak geri dönüşümsüz hasar geliştirebilir. Tip 1 diyabet için mikroalbuminüriden diyabetik nefropatiye ilerleme hızı yılda %4'tür ve ilerlemesinde hipergliseminin rolü büyüktür. Tüm dünyada diyabetin neden olduğu son dönem böbrek yetmezliği, diyabet hastalarının %40'ının renal replasman tedavisi görmelerine neden olmaktadır. Hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi, sigara, aile öyküsü ve renin-anjiyotensin-aldosteron aksını etkileyen gen polimorfizmi gibi genetik faktörler diyabetik nefropatinin gelişimi için risk faktörleri arasındadır (Şiranlı, 2019; Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019; Bozbulut, 2019; Ustaalioglu, 2015; İpbüker, 1997).

Nefropati Tip I DM'da %50, Tip II DM'da %5 ölüme neden olmaktadır. Kardiovasküler nedenlerle Tip II DM'da ölüm erken gerçekleştiğinden ölüm nedenleri arasında renal nedenlere daha az rastlanmaktadır. Oysa Tip II DM prevalansı Tip I DM'ye oranla on kat fazladır. Gizli ve sinsi seyreder. Tip I DM'da başlangıç daha belirgindir. Öncelikle Permenant proteinüri>0.5 g/gün yükselir ve diyabetik retinopati ve hipertansiyon gelişir. Zaman içinde ilerleyerek böbrek disfonksiye olur. Klinik olarak

nefropati ilerleyişine devam ederken ilk 15 yılda pik yaparken 5 yıl sonra azalmaya geçer. Diyabetik nefropatiye %86 retinopati ve %89 nöropati eşlik eder. Diyabet ilerleyişinin durudurulması nefropati oluşumunu yavaşlatmaktadır (İpbüker, 1997). Mikroalbuminüri gelişen hastalarda diyabetik nefropatinin ilerleyişini görmek için idrar albumin/kreatinin oranı daha sık ölçülmelidir çünkü erişkinlerde erken dönem nefropatiyi araştırmak için mikroalbuminüri ölçümü ile birlikte glomeruler filtrasyon hızının (GFR) hesaplanması, nefropati prognozunda belirleyicidir. Ayrıca Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 10 yaş üzerinde ve 5 yıldır diyabeti olan çocuklarda yılda en az bir kez mikroalbuminüri taramasını önermektedir. Türk Diyabet Cemiyeti ise 580 vakalılık bir tarama materyalindeki mikroalbuminüri sıklığını %38.84 olarak ölçmüştür (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2020; İpbüker, 1997). Nefropati 5 evrede incelenmektedir:

1. Evre: Glomerüler hiperfiltrasyon evresi: Tanı ile başlayıp kontrolün yapıldığı dönemdeki değişiklikleri kapsar. Transituvar mikroalbuminüri saptanabilir. Glomerüler filtrasyon hızı artmaktadır ve bu dönemde GFH 150 mg/dak büyük ise nefropati gelişme olasılığı yüksektir. Bu dönemde hiperfiltrasyon, böbreklerin hacminde genişlemeye ve böbrekte büyümeye neden olur. Tedavi ile geriye dönüş mümkündür (İpbüker, 1997; Mogensen & Cooper, 2004).

2. Evre: Sessiz evre (normoalbuminüri evresi): Ömür boyu sürebilen en uzun evredir. İdrarda albumin normalken, GFH normal veya yüksektir. Klinik belirtilerin olmamasına karşın, histopatolojik olarak medullada kalınlaşma ve glomerüllerinde ve glomerül bazal membranında yapısal değişiklikler ile hiperfiltrasyonla artan mikroalbuminüri saptanır. Regülasyonla geriye dönüş mümkündür (İpbüker, 1997; Mogensen & Cooper, 2004).

3. Evre: Nefropati başlangıç evresi (mikroalbüminüri evresi): Mikroalbüminüri nefropati tanısı ortaya çıkmadan önce tesbit edilebilmektedir. İdrarla atılan albümin 20-200 mcg/dak düzeyinde, 300-300 mg/gün seviyesinde sürekli seyreder. Uriner albumin ekskresyonunu ölçmek için sabah ilk idrar, gece boyu 12 saatlik yada daha iyisi 24 saatlik random herhangi bir saatteki idrar örneği kullanılır. Bu dönem reversibl'dir (İpbüker, 1997; Mogensen & Cooper, 2004).

4. Dönem: Klinik nefropati evresi (makroalbüminüri evresi): Klinik permanent proteinüri dönemi olup, idrarda albümin artmaya, GFR azalmaya (<0.5 g/gün, >200 mcg/dak veya >300 mg/gün), kan basıncı yükselmeye başlar ve sürekli olarak yüksek devam eder. Mezenşimde glikoprotein birikir ve diffüz ve nodüler glomerüloskleroz ve hastaların çoğunda hipertansiyon görülür. Diyet, ACE inhibitörleri ve DM'un kontrolü ile progresyon yavaşlar ancak değişiklikler geri dönüşümsüzdür. Bu hastalar 6 yıl içinde %25, 5 yıl içinde de %75 son dönem böbrek yetersizlik tablosuna ulaşırlar (İpbüker, 1997; Mogensen & Cooper, 2004).

5. Dönem: Son dönem böbrek yetmezliği evresi: Bu dönem genellikle diabetin 20 yıl üstündeki dönemlerinde görülür. Kanda üre miktarı artmıştır ve diyaliz tedavisi gerekmektedir. Herhangi bir önlemlerle hastalığın seyri değişmez. GFR <20 ml/dk'dır ve renal gerektirir. Glomerullerde tıkanma, nefron kaybı nedeniyle hipertansiyon gözlenir. Bu dönemde transplantasyonlar planlanır, iyileşme imkansızdır (İpbüker, 1997; Mogensen & Cooper, 2004).

2.3.2.7.9. Nöropatiler

Diabetes mellitusun en yaygın görülen ve uzun vadeli mikrovasküler kronik komplikasyonlarından biridir (Ustaalioglu, 2015). Diyabetin süresi, hipertansiyon, kan şekeri regülasyonu ve oksidatif stres nöropatinin gelişimini etkilemektedir (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 2020). Diyabetik nöropati, sinir sisteminin farklı bölümlerini

etkileyerek, periferik veya otonom sinir sistemi ile ilgili farklı klinik bulgular oluşturur. Periferik nöropati diyabetik hastalarda subklinik nöropati, ağrılı nöropati (akut veya kronik), ağrısız nöropati veya fokal nöropati şeklinde seyredebilir. Diyabetik periferik nöropatinin yaklaşık yarısının asemptomatik olduğu ve diyabetik hastalarda diyabete bağlı olmayan nöropatinin de gelişebileceği unutulmamalıdır (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019).

Diabete bağlı sebeplerle birden fazla periferik nöropati ortaya çıkar. Diabetik nöropatileri sınıflandırabiliriz: 1) Hızla geri dönüşebilen hiperglisemik nöropati, 2) Simetrik ve ağırlıklı olarak duysal/otonom distal polinöropati, 3) Alt ekstremitenin proksimal motor asimetrik nöropatisi olan fokal ve multifokal nöropatiler, 4) Basıya bağlı nöropatiler veya kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropatiler gibi süperimpoze tablolar (Kızıltan, 1997). Özetle; Mononöropati, simetrik periferik polinöropati ve otonomik nöropati şeklinde sınıflandırılabilir (Ustaalioğlu, 2015).

Subklinik nörolojik anomaliler, duyarlı testler ile belirlenebilir. Nörotoksinlerden kaçınma, B12, B6, folat gibi vitamin eksikliklerini giderme ve semptomatik tedavi nöropati tedavisinin ana hatlarını oluşturmaktadır. İyi glisemik kontrol ile çocuk ve adolesanlarda klinik nöropati azaltılabilir. Ancak kontrol iyi sağlanmazsa, yüzeyel duyu, vibrasyon duyu, dokunma duyu ve derin tendon refleksleri test edilmeli ve uyuşma, ağrı, kramplar ve parestezi gibi semptomlar sorgulanmalıdır (Akçay & Bereket, 2008).

Periferik nöropatilerin çoğunda periferik sinirlerin liflerin ancak bir grubu tutulmaktadır. Periferik sinir lifleri çaplarına göre farklı işlevlerden sorumludur:

1. grup periferik sinir lifleri: 70-120 m/sn ileti hızına sahiptirler, 12-20 mikrometre çapta, kas içi ve eklem duyuları gibi derin duyu ile alfa efferentlerin taşıyıcı lifleridir.

2. grup periferik sinir lifleri: 30-70 m/sn ileti hızına sahiptirler, 6-12 mikrometre çaplı, tendon ve cilt duyularını, iç organlara taşıyan lifleridir.
3. grup periferik sinir lifleri: 4-30 m/sn ileti hızına sahiptirler, 2-6 mikrometre çapta, gamma efferentleri ve bir kısım iç organ afferentlerini taşıyan liflerdir.
4. grup periferik sinir lifleri: “C” tipi myelinsiz veya ince myelinli, iç organ ve ciltle ilgili duyuları ve ağrıyı taşıyan ince liflerdir (Kızıltan, 1997).

Klinik muayene ile belirlenen diyabetik periferik nöropatinin, diyabetli hastaların % 40.4’ünü etkilediği, klinik muayeneye sinir iletim çalışmaları eklenilirse bu oranın %62.2’ye yükselebileceği gösterilmiştir. Orta ve ciddi düzeyde nöropati, diyabetik hastaların %83’ünde tespit edilmiştir. Nöropatik ağrı prevalansı ise %14 olarak bulunmuştur. Kötü glisemik kontrol, retinopati, mikroalbüminüri, ve hiperlipidemi diyabetik nöropati gelişimine katkıda bulunmaktadır. Diyabetik nöropati için yılda en az bir kez Tip 1 diyabetikler, tanıdan 5 yıl sonra başlamak üzere, Tip 2 diyabetikler ise tanı ile birlikte, klinik muayene ve testler ile değerlendirilmelidirler (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019).

2.3.2.7.9.2 *Periferik nöropatiler*

2.3.2.7.9.1.1. *Simetrik nöropatiler*

2.3.2.7.9.1.1.1. *Distal duysal veya duysal motor nöropatiler*

Distal simetrik polinöropati, diyabetik hastalarda periferik sinir disfonksiyonu sonucu semptomlar gösteren periferik bir nöropatidir. Diyabetik nöropatilerin yaklaşık % 75’ini oluşturur. Propriyoseptif bozukluk (yürümede dengesizlik ve düşme riskinin artışı ile ciddi travmatik yaralanmaların oluşması)na ve ayak ülseri ile amputasyonlara neden olmaktadır. Periferde hafif duyu azalması, iğnelenme, ayakların ısınmaması, terlemede azalma, ciltte renk değişikliği gibi distal otonom semptomlar, normal kas gücüne rağmen alt ekstremitelerden itibaren derin reflekslerin kaybı ve ayaklarda uyuşma

şeklinde kendini gösterir. Klinik muayenede alt ekstremitte distalinde vibrasyon duyusunun bozulması ve derin refleks azalması görülmektedir. Prevelansı ve prognozu, diyabetin süresi, yaş ve hiperglisemi ile doğru orantılıdır (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019; Kızıltan, 1997).

“eldiven-çorap” tarzı el ve ayaklarda distalden proksimale tutulum görülür ve alodini (okunma duyusundaki anormal değişiklikler), ağrı, sonunda duyu kaybına ilerleyebilir. Charcot ayağı olarak bilinen farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; infeksiyonlar, eklem erozyonları, ayak ülserleri, kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları olarak tanımlanan, nöro-osteo-artropat gelişebilmektedir. Uygun ayak bakımı ile risk azaltılabilir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2017).

2.3.2.7.9.1.1.2. Kalın lif tipi diyabetik nöropati

Duysal tipte ataksi ve muayenede ciddi vibrasyon duyusu kaybı gibi “Diyabetik psödotabes” olarak bilinen ve en önemli özelliğinin distal bölgelerde derin duyu kaybı olduğu bu nöropatide karanlıkta semptomlar artmaktadır. Arka kök ganglionu patolojisini yansıtan ve beraberinde otonom yetmezlik de görülen bu nöropati nadirdir. Kalın lif nöropatisi için 128 Hz diaposon kullanarak vibrasyon duyusu incelenmelidir (Kızıltan, 1997).

2.3.2.7.9.1.1.2.1. İnce lif tipi diyabetik nöropati

Orantısız ölçüde ağrı ve ısı duyularının diğer duyulara göre disfonksiyone olduğu ve yine otonom yetmezlikle birlikte olan bir periferik simetrik nöropati tablosudur. İğne batma hissi ve soğuk ile sıcak algılama, ince lif nöropatisine yönelik olarak birlikte değerlendirilmelidir. Küçük liflerin pozitif semptomlu tutulumu ise ağırlıdır. Genellikle uzun süreli diyabetiklerde görülmesine rağmen bazen de akut ya da subakut gelişim

gösterebilir. Bu bireylerde derin reflekslerin ve elektrofizyolojik testlerin normal olduğu görülür (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019; Kızıltan, 1997).

2.3.2.7.9.1.1.2.2. Ağrılı diabetik nöropatiler

Başlıca akut ve kronik ağrılı olarak iki tipi mevcuttur. Akut olanlar daha çok 6 ay içinde düzelebilirler. Küçük çaplı myelinli ve myelinsiz liflerin tutulumu ve ağrı gibi pozitif semptomların görüldüğü nöropatilerdir. Akut distal duysal nöropati, akut torakal radikülopati, akut lumbal radikülopleksopati ve insülin nöropatisi olmak üzere dört tip ağrılı nöropati bulunur. Kronik ağrılı diabetik nöropatiler ise; distal küçük lif nöropatisi ve kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropatisi olmak üzere iki tiptir.

İnsülin nöropatisinde, diabetiklerde diabet kontrolünderken başlanan insülinle birlikte, daha önce nöropatisi olmamasına rağmen nadiren akut, ağrılı bir nöropati gelişebilmektedir. Bu distal simetrik, ağrılı duysal bir nöropatidir (Kızıltan, 1997).

2.3.2.7.9.1.2. Asimetrik nöropatiler

2.3.2.7.9.1.2.1. Mononöropati ve mononöropati multipleks

Mononöropati, tek bir sinir ya da sinir grubunda kan akışının bozulması sonucu gelişmektedir. Çoğunlukla 3. ve 6. kranial sinirler, femoral ve siyatik sinirler etkilenmektedirler. Median sinirde bası nedeniyle felç oluşurak karpal tunel sendromu gelişmektedir. Mononöropatide görülen ağrı yoğun değildir, genellikle 2-6 ayda kendiliğinden geçer, hafif analjeziklerin kullanılması gerekebilir. Mononöropati multipleks tabloları esas olarak kranial ve periferik sinirlerin bası ya da tuzığa yatkın kısımlarında oluşur (Terzi, Cengiz & Onar, 2004).

Kranial nöropatiler; kafa çiftlerinden 3., 4., 6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni, 3. sinir felcidir ve ani başlangıçlıdır. Tek taraflı gözde ağrı, diplopi, pitoz görülür ve pupilla fonksiyonları korunur (Taşlıpınar, 2017). Bazen göz arkası veya baş frontal bölgesinin eşlik ettiği oftalmoplejiler gelişebilmektedir. Bası ve tuzaklara

diabetik sinirler normal sinirlere göre daha fazla yakalanmaktadırlar. Taraf sinirleri arasında ulnar, median, radial, femoral, uyluğun yan cilt sinirinin tutulumu oldukça sıktır (Kızıltan, 1997).

2.3.2.7.9.1.2.1.1. Diabetik radikülopatiler

Diabetik gövde nöropatisi (torakal nöropati), şiddetli keskin ağrılı, akut başlangıçlı, tek yanlı, bir ya da iki kökü tutan, asimetrik nöropatidir. Radikülopleksopati veya polinöropatinin parçası olarak da gelişebilmektedirler. Karın ve göğüs hastalıkları ile tutulan dermatoma göre benzerlik göstermektedir. Diabetik lumbosakral pleksopati ve radikülopati, “diabetik amyotrofi” veya “femoral nöropati” olarak da adlandırılan oldukça ani kilo kaybı, disk basılarına benzeyen keskin ağrı ve ağrılı taraftaki kas güçsüzlüğü ve atrofi ile gelişen özel bir tablodur. Genellikle 6-18 ayda yavaşça düzelir ancak tekrarlama riski gösterebilir (Kızıltan, 1997).

2.3.2.7.9.1.2.2. Kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati (KİDP)

Akut (Guillain-Barré sendromu) ve kronik inflamatuvar nöropatiler ayrı hastalık grubu olmalarına rağmen diabetle birlikte sık rastlanan, kronik ya da akut sonrası dönemde gelişen ve özellikle alt ekstremiteleri tutan kuvvet ve duyu kayıpları ile ağrının görüldüğü, tek taraflı radikülopleksopatiden farklılık gösteren asimetrik periferik bir nöropatidir. Beyin omurilik sıvısında protein artar (Kızıltan, 1997).

2.3.2.7.9.1.2.2. Otonom nöropatiler

Otonom nöropati veya otonom sinir sistemine ait işlev bozukluğunun, diabetik periferik nöropati ile birlikte görülme olasılığı yüksektir. Yaşam beklentisinin azalması, yaşam kalitesinin bozulması ve hedef organ hasarının artması açısından istenmeyen sonuçlar oluşturmaktadır. Kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, kardiyovasküler otonom nöropatide mortalite, 3.5 kat artmaktadır. Tip1 diyabetli hastalarda %30 oranında 20 yıl içinde ve Tip 2 diyabetik hastalarda 15yıl içinde %60 oranında,

kardiyak otonom nöropati geliştiği gösterilmiştir (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019). Otonom nöropatilerde; Işık ve akomodasyonun azalması, kaybolması ve pupilla çapının küçülmesi ile ilerlemesi durumunda Argyll-Robertson pupillasına benzer görünüm alması ve sudomotor işlev bozukluğu sonucu uçlarda terlemenin azalması veya tamamen kaybolması hatta termoregülasyonun bozulması, ortostatik hipotansiyon ve ağır örneklerde senkoplar olmak üzere kardiovasküler sistem bozukluklarının gelişmesi, gastroparezi, ishaller, kusmalar veya dirençli kabızlık dönemleri gibi sindirim sistemi belirtilerinin oluşması, aşırı mesane genişlemesi, idrar etme arzusunun ileri derecede azalması ve daha çok erkeklerde incelenmiş olan ereksiyon ve ejakülasyonla ilgili cinsel işlev bozukluklarının oluşması ve hipoglisemiye duyarsızlığın gelişmesi gibi belirtiler görülmektedir (Kızıltan, 1997).

Başlangıç döneminde tamamen asemptomatik olan kardiyak otonom nöropati, azalmış kalp hızı değişkenliği (HRV) ile erken tespit edilebilir. Senkop kardiyak otonom nöropatide halsizlik, çarpıntı, baygınlık, ani ayağa kalkma ile oluşan baş dönmesi gibi belirtiler görülmektedir. İleri dönemlerinde ise istirahat taşikardisi (100 atım/dak) ve ortostatik hipotansiyon bulguları klinik tabloya eklenir. Erken doyma, çabuk acıkma, midede dolgunluk hissi, bulantı ve kusma semptomları olan hastalar ile glisemik değişkenliği belirgin olan hastaların diyabetik gastroparezis açısından değerlendirilmesi gerekir. Gastroparesiz diabetikorum için özel testler yapmadan önce opioid veya GLP-1 reseptör agonist kullanımı ile organik gastrik çıkış obstrüksiyonuna neden olan hastalıkların dışlanması gerekir. Gastroparezisi tespit etmek için sintigrafisi ile gastrik boşaltılmanın değerlendirilmesi veya ¹³C-oktanoik asit nefes testinin yapılması gerekir. Diyabetik enteropati konstipasyon, diare (noktürnal) ve gaita inkontinansına neden olur. Tekrarlayan üriner enfeksiyonlar, pyelonefrit, inkontinans veya mesanede dolgunluk

hissi olan diyabetik hastalarda otonomik nöropati varlığı ve mesane fonksiyonları değerlendirilmelidir (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019).

2.3.2.7.10. Retinopatiler

Retinopatide, büyüme faktörlerinin salınımındaki bozukluklar ile artmış oksidatif stres ve inflamasyon, kronik hiperglisemi sonrasında oluşan metabolik bozukluklar sonucunda gelişerek, vücutta şiddetli olmayan fakat kronik bir inflamasyon oluşturup retinada hem yapısal hem de fonksiyonel değişikliklere neden olmaktadır (Taşlıpınar, 2017). Diyabetik retinopatide temel sorun dolaşımın yani retina beslenmesinin kapiller damarlardaki hasara bağlı olarak azalmasıdır. Diyabete bağlı göz bozuklukları öncelikle çocuklarda ve gençlerde, insülin kullanan diyabetlilerde ortaya çıkar (Amerikan Diyabet Derneği, 2004).

Diabet kapiller duvarında intramüral perisitlerin kaybına, bazal membran kalınlaşmasına ve endotel hücre zararına neden olur. Yüksek fibrinojen düzeyi, eritrosit ve trombosit agregasyonundaki artış, damar tıkanmasına ve kapiller ve arteriyoller oklüzyon retina hipoksisine bu da retinadan anjiojenik faktörlerin sekresyonuna yol açar, bu faktörler retina, optik disk, iris ve ön kamara gibi gözün çeşitli bölgelerinde angiogeneze neden olur. Oluşan yeni damarlar kolay kanayan anormal damarlardır. Retina damar duvarındaki hücre kaybı sonucu mikroanevrizmaların gelişmesi ve geçirgenlik artışlarının da oluşması ile mikroanevrizmalar ve iç kan-retina bariyerindeki bozulma da eklenince retina-maküla ödemi daha çok artmaktadır (Karaçorlu, 1997).

Tedavide ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi uygulanmaktadır (Amerikan Diyabet Derneği, 2004). Diyabetik retinopatiji önlemek tedaviden önemlidir. Gelişmesini glisemik kontrol belirgin olarak geciktirir ve yavaşlatır. Tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra başlayarak yılda bir, tip 2 diyabetlilerde tanı anında diyabetik retinopati taraması yapılmalı ve başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan

hastalarda kontrol muaynesi, yılda bir ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir yapılmalıdır. Tanıda normal bulunan muayene bulguları bir yıl sonra mutlaka tekrar değerlendirilmelidir. Bulgular yine normalse, takibi yılda bir takip muaynesi yapılmalıdır. Ayrıca gebelik isteyen veya gestasyonel diyabetli kadınlarda, görme ve göz dibi muayenesi kapsamlı yapılmalıdır (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019; Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2017). Günümüzde diyabetik retinopatinin tedavisinde en etkili ve emin yöntemin lazer fotokoagülasyon tedavisi olduğu düşünülmektedir (Akçay & Bereket, 2008).

Diyabetik retinopatiye bağlı değişiklikler retina sınırları içinde ise nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) , retinadan vitre içine doğru uzanıyorsa proliferatif diyabetik retinopati (PDR) olarak evrelendirilmektedir (Ulusal Diyabet Konsensus Grubu, 2019).

2.3.2.7.10.1. Nonproliferatif diyabetik retinopati

2.3.2.7.10.1.1. Hafif-orta nonproliferatif diyabetik retinopati

Muayenede ilk belirti çoğunlukla makulada ve orta retina katlarında görülen mikroanevrizmalar olarak gözlemlenmektedir. Derin katlarda yuvarlak veya oval, sinir lifi tabakasında mum alevi şeklinde görünen intraretinal hemorajiler mikroanevrizmaların rüptüre olmalarıyla gelişir. İki kadrandan az venöz boncuklanma görülebilir (Kanski & Bowling, 2011).

2.3.2.7.10.1.2. Şiddetli-çok şiddetli nonproliferatif diyabetik retinopati

Non-PDR)'nin PDR'ye ilerleme riskini değerlendirebilmek için yapılmış bir sınıflamadır. Şiddetli intraretinal hemoraji veya mikroanevrizma varlığının dört kadranda olması, venöz boncuklanmanın iki veya daha fazla kadranda görülmesi, intraretinal mikrovasküler anomaliye bir veya daha fazla kadranda raslanması gibi özelliklerden birinin bulunmasıyla

tanımlanır (4.2.1 kuralı). İki veya daha fazla özelliğinin bulunması durumunda çok şiddetli NonPDR olarak adlandırılır ve ilerleme riski %45'tir. Şiddetli Non-PDR'nin bir yıl içinde PDR'ye ilerleme riski ise %15'tir (Yanoff & Duker, 2013).

Diyabetik Makuler İskemi; Nonproliferatif DR'de olan foveal avasküler zonda çapın 1000 µmnin üzerine çıkması ile foveanın genişlemesine, görme keskinliğinde azalmaya ve santral görme kaybıyla neden olan iskemik hasardır. Retinal kapiller nonperfüzyon orta/ şiddetli Non-PDR ile ilişkilidir (American Academy of Ophthalmology, 2016).

2.3.2.7.10.1. Proliferatif diyabetik retinopati

VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) salınımı, retinadaki iskemi ve hipoksinin artmasıyla artar ve fibröz doku üzerinde yeni damarlar gelişir. Fibröz dokuda, damarların gerilemesiyle kontraksiyon gelişir ve bulunduğu bölgelere baskı uygular. Proliferatif diyabetik retinopatisi olan hastalarda göz içi kanaması, ani görme azalmasının başlıca nedenidir. Yüksek riskli varlığında hemen panretinal laser tedavisi yapılmalıdır. Ciddi nonproliferatif diyabetik retinopati evresinde ya da proliferatif retinopati gelişmeden de panretinal laser tedavisi uygulanabilir. Anti-VEGF droglar da intravitreal olarak uygulanabilir. Retinopatinin ortaya çıkması ve seyrini, merkezi tutan diyabetik maküla ödem ve proliferatif diyabetik retinopati tedavisinde glisemi regülasyonu, kan basıncı kontrolü ve dislipidemi kontrolü tedaviyi olumlu etkilemektedir (Özdemir & Karaçorlu, 2015).

2.3.2.7.11. Diyabetik ayak

Diyabetik ayak, koruyucu duyunun kaybı, biyomekanik anormallikler ve terlemenin azalması ile kuru deri ve kallus oluşumunun, periferik arter hastalığının da katkısıyla tekrarlayıcı ve küçük travmalar oluşturarak ciltaltı kanamalarına yol açtığı, ayak ülseri-lezyonlarıyla karakterize diyabetik bir kronik komplikasyondur. Diyabetik bireylerdeki ayak lezyonları, travmatik olmayan alt ekstremité amputasyonlarının ve hastanede

yatışın en sık nedenidir. Tip 2 diyabetli bireylerin yaklaşık %15’inde ayak ülseri gelişir ve bunların %14-24’ ünde amputasyon meydana gelir (Denizeri, 2015).

Nöropati ve iskemi diyabetik ayak yaralarının oluşmasında en önemli iki faktördür. Hastaların %60’ ında periferik nöropati, %20’ sinde iskemi, %20’ sinde nöropati ve PAH birlikte bulunur. Oluşan travma ve yaralanmaların sekonder olarak enfekte olmaları diyabetik ayak enfeksiyonuna neden olur (Açar, 2006).

Periferik vasküler hastalık, ayak ülseri / amputasyon öyküsü, Charcot eklemi ve Pençe ayak gibi ayak deformitelerinin gelişmesi, kötü metabolik kontrol, sigara içimi, kötü ayak bakımı, görme bozukluğu, diyabetik nefropati (özellikle diyaliz tedavisi alanlar), enfeksiyon, obezite, ödem ve 65 yaş ve üzeri olmak diyabetik ayak için risk faktörleridir (Richard, Sotto & Lavigne, 2011). Diyabetik ayak tedavisinde ise kan glukozunun kontrolü, basının kaldırılması, yara bakımı, antibiyotik, anjioplasti, cerrahi tedavi (Debridman, amputasyon, vasküler), rehabilitasyon, özel ayakkabı, hasta eğitimi ve hastanın yakından takibi çok önemlidir (Bozyer, Baybek, Eksen, Türkcan & Yavaş, 2004; Görpe, 1997).

2.3.2.7. Diabetes Mellitus’ta lipid bozuklukları

2.3.2.7.1. VLDL ve Şilomikronlar

VLDL (Very Low Density Lipoprotein) karaciğerde yapılır. Yağ asitlerinden triglisertiler, trigliseridlerden VLDL, karaciğerde sentez olur. Yağ asitlerinin yağ dokusunda trigliserid olarak depolanmasına insülin yardımcıdır. Diyabette, dolaşımda fazla miktarda serbest yağ asidi bulununmasının nedeni Tip I’de insülin azlığı, Tip II ‘de ise insüline dokuların duyarsızlığıdır. Karaciğerde VLDL üretimi, kandaki bu serbest yağ asitleri ile olur. Özellikle portal dolaşımda ve karaciğerde yüksek seviyede serbest yağ asidi bulunması insülin sensitivitesinin düşmesinde rol oynar ve negatif feed back ile kısır döngü oluşturur (Bozyer, Baybek, Eksen, Türkcan & Yavaş, 2004).

Trigliseridden zengin şilomikronlar ve VLDL'nin yıkımları özellikle yağ dokusundaki kapiller endotellerinde yerleşim gösteren lipoprotein lipaz enzimi ile olur. İnsülin hormonu Lipoprotein lipaz enziminin aktivitesini artırır. Lipoprotein lipaz aktivitesi insülin azlığı veya insülin duyarsızlığında azaldığı için VLDL ki endojen trigliseridleri taşır ve şilomikron ki besin ile alınan ekzojen trigliseridleri taşır, katabolizmaları da azalır. Yani serum trigliseridi, periferide VLDL ve şilomikronların yıkımının azalması ve karaciğerde VLDL üretiminin artması, sonunda yükselir (Bozyer, Baybek, Eksen, Türkcan & Yavaş, 2004).

2.3.2.7.2. LDL ve IDL

Lipoprotein fraksiyonları arasında en aterojenik olanı LDL (Low Density Lipoprotein)'dir. Delipidasyondan sonra VLDL'den önce IDL (Intermediate Density Lipoprotein), sonra LDL oluşur. LDL'nin yüksek serum trigliserid düzeylerinde çapı azalır, dansitesi ise artar ve daha aterojenik hale gelerek, arteriosklerotik kalp hastalığı riskini üç katına çıkarır (Bozyer, Baybek, Eksen, Türkcan & Yavaş, 2004).

2.3.2.7.3. HDL

HDL (Hight Density Lipoprotein), arterioskleroza karşı koruyucu lipoprotein fraksiyonudur. HDL, aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörlerinden birini düzeyi 60 mg/dl üstünde olduğu zaman antagonize edebilir ve toplam risk profilini azaltabilir. Aterosklerotik kalp hastalığı riskinin %3 oranında artmasına, HDL düzeyinin %1'lik düşmesi bile yeterli olur. Maalesef dünyadaki ırklar arasında en düşük HDL düzeyleri, Türk ırkında görülmektedir. Türk kadınlarının HDL değeri 45 mg/dl ve Türk erkeklerinin HDL değeri 38 mg/dl,'dir. Hepatik trigliserid lipaz aktivitesi, HDL içinde bulunan trigliseriti hidrolize ettiğinden, HDL üretiminde önemlidir. Böylece HDL3 kolesterol oluşarak daha fazla kolesterolü periferik dokulardan alabilir. İnsülin, hepatik trigliserid lipaz aktivitesini de, lipoprotein lipaz aktivitesini arttırdığı gibi artırır.

Yetersizliğinde veya insensitivitesinde ise serum HDL miktarları azalırken, VLDL miktarı artar (Bozyer, Baybek, Eksen, Türkcan & Yavaş, 2004).

2.3.2.7.4. LpA

Lp A (Lipoprotein A) yapısı plasminojene benzeyen, bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilen ve fibrinolitik sürece engel olarak ateroskleroza neden olan bir lipittir. Lp (a) diyabetiklerde önemli bir artış göstermez. Ancak diyabetik regülasyonun bozulduğu durumlarda serum Lp (a) düzeyinin arttığı, glisemik regülasyonla ise yeniden düştüğü gözlemlenmiştir (Bozyer, Baybek, Eksen, Türkcan & Yavaş, 2004).

2.3.2.7.5. Tip 1 diyabette lipitler

Tip I DM'de insülin direnci değil, yetersizliği vardır. Yeterli doz insülin İ.V. uygulanır ve optimal metabolik regülasyon sağlanırsa serum lipidleri normal seviyelerde olur. Metabolik regülasyon bozulursa ortaya çıkan serum lipid patterni diabet için oldukça spesifik olur. Ateroskleroza neden olan kolesterol diyabetiklerde artar. HDL'nin trigliseridden zengin olmasına rağmen, VLDL trigliserid yanında kolesterol ve fosfolipidden de zengindir. Bu nedenle Tip'de VLDL artarken, HDL azalır.

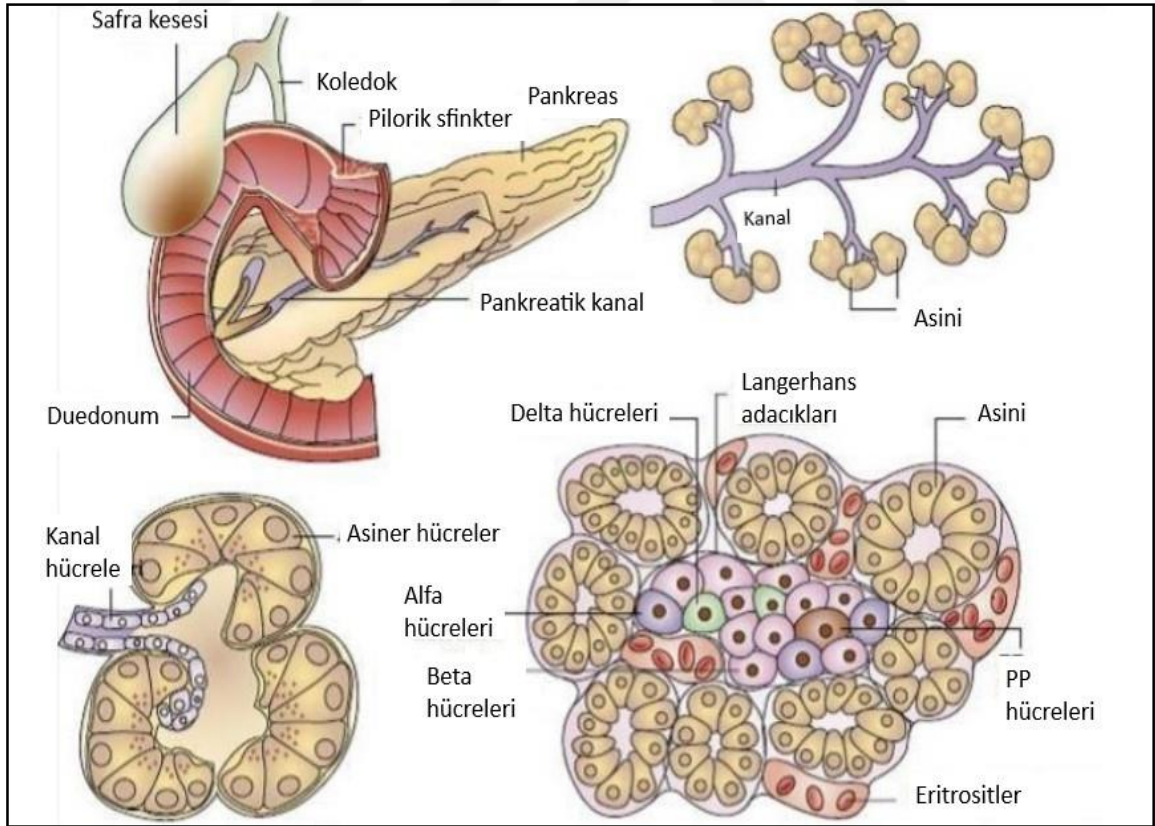
2.3.2.7.6. Tip 2 diyabette lipitler

Tip II diabet patogenezinde karaciğerde ve periferide olan insülin rezistansı önemli rol oynamaktadır. Dislipidemi sık görülür. Tip2'de 200 mg/dl üstü hipertrigliseridemi %39, 35 mg/dl altı HDL ise %27 olarak bulunmuştur. Dolaşımda fazla miktarda bulunan serbest yağ asitlerinin yetersiz insülin supresyonu sonucu karaciğerde VLDL üretimine neden olmasıyla oluşan Postprandiyal lipemi yani yağ entoleransı, Tip II DM'de gözlenen bir diğer lipid anomalisidir (Bozyer, Baybek, Eksen, Türkcan & Yavaş, 2004).

2.4. Pankreas Endokrinolojisi

2.4.1. Pankreasın yerleşimi ve yapısı

Pankreas insan vücudunun orta hattını kaplayan, merkezi yerleşimli gövdesi ve dalağın hilusuna uzanan kuyruğu bulunan, anatomik olarak da baş, gövde ve kuyruktan oluşan uzun karma bir bezdir. Baş, bağ dokusu ile duodenumun C şekilli kıvrımına tutunan en geniş parçasıdır (Şekil 2.10). Pankreatik kanal olan Wirsung, bez boyunca uzanarak, karaciğer ve safra kesesinden gelen ortak safra kanalının duodnuma giriş yaptığı Ampulla Vateri'den duodnuma boşalır. Safraanın ve pankreatik sıvının duodnuma akışını düzenleyen hepatopankreatik sfinkter olan Oddi, ampullayı çevreleyerek bağırsak içeriğinin pankreatik kanala reflüsünü engeller. Bazen iki embriyonik endodermal çıkıntı şeklinde önbağırsaktan invajine olan ilk pankreasın kalıntısı olan Santori kanalına da rastlanır (Özcan, 2018).



Şekil 2.10. Pankreasın yerleşimi ve yapısı (Bardeesy & DePinho, 2002)

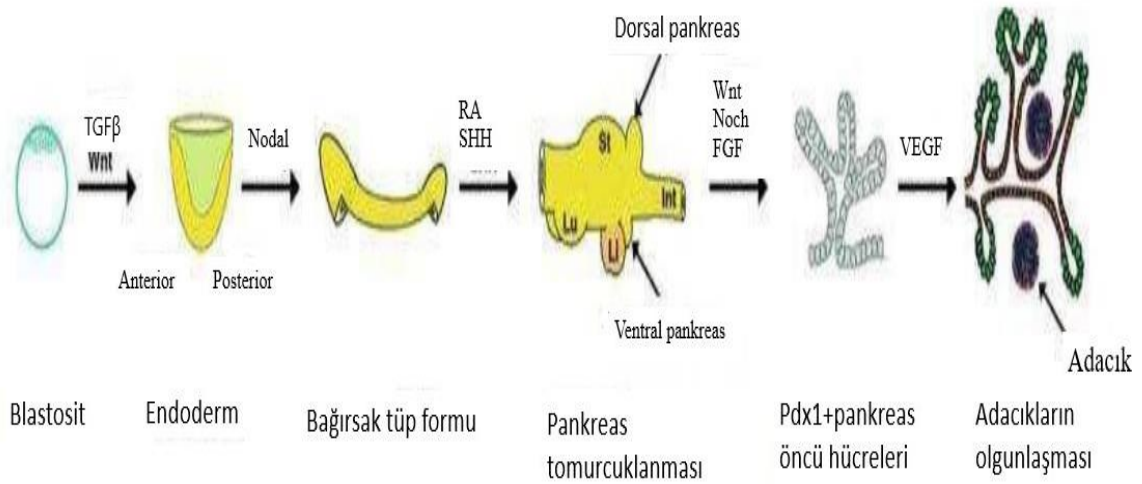
Gevşek bağ doku tabakası bezin çevreleyen organı kapsül içerisine alır ve septumlarla bezi lobüllere bölerek organın içine de ilerler. Stroma gevşek bağ dokusunun altında yer alarak tüm parankimal birimleri çevreler. Pankreasın tüm endokrin ve ekzokrin fonksiyonları tek bir lobül tarafından yapılabilecek şekilde lobüller organize olmuştur. Her bir lobül tek başına tüm pankreas işlevlerini yerine getirebilen mikroskobik oluşumlar içerir. Lobüller, büyük kanallar, kan damarları ve sinirleri içeren gevşek bağ dokusu ile birbirlerinden ayırt edilebilirler. Wirsung kanalı da müköz hücrelerce zengin bağ dokusu tarafından sarılmıştır. Lobüllerde endokrin salgı yapan hücreler, ekzokrin salgı yapan hücreler tarafından sarılmış halde bulunur. Lobüllerde karaciğerdekinin tersine endokrin ve ekzokrin faaliyetler için özelleşmiş hücre grupları bulunur. Bileşik tübüloalveoler salgı bezi yapısındaki seröz hücreler, pankreasın sindirim enzimlerinin üretildiği bölümdür (Özcan, 2018). Bu asinar hücreler milyonlarca interkanal kanallarla birbirine bağlanarak sitriat kanallarını ve sonunda bir ekravatuvar kanal üzerinden duodenuma açılan wirsung kanalı bölümlerini oluşturur.

Pankreasın %98'ini ekzokrin bölüm oluşturmaktadır. Pankreasın vücutta glukoz, lipid ve protein metabolizmasının düzenleyen hormonların üretiminden sorumlu endokrin bölümü ise Langerhans Adacıkları olarak adlandırılmaktadır. Endokrin bölüm, ekzokrin bölümlerin arasında daha büyük ve granüllü hücre grupları olarak gözlemlenmektedir ve adacıkların düzgün hücre sınırları onların ekzokrin bölümden ayırt edilmesini sağlar.

2.4.2. Pankreasın embriyonik gelişimi

Memeli pankreasının embriyonik gelişimi, ön bağırsağın arka tarafından ventrale ve dorsale doğru çıkıntı yapan ileride baş ve kuyruk kısmını oluşturacak olan iki bölümün birleşmesiyle olur (Hori, 2009). Pankreas embriyogenezisi; dorsal ve ventral pankreatik primordiyanın gelişimi, pankreasın organ olarak büyüme ve dallanmasını içeren

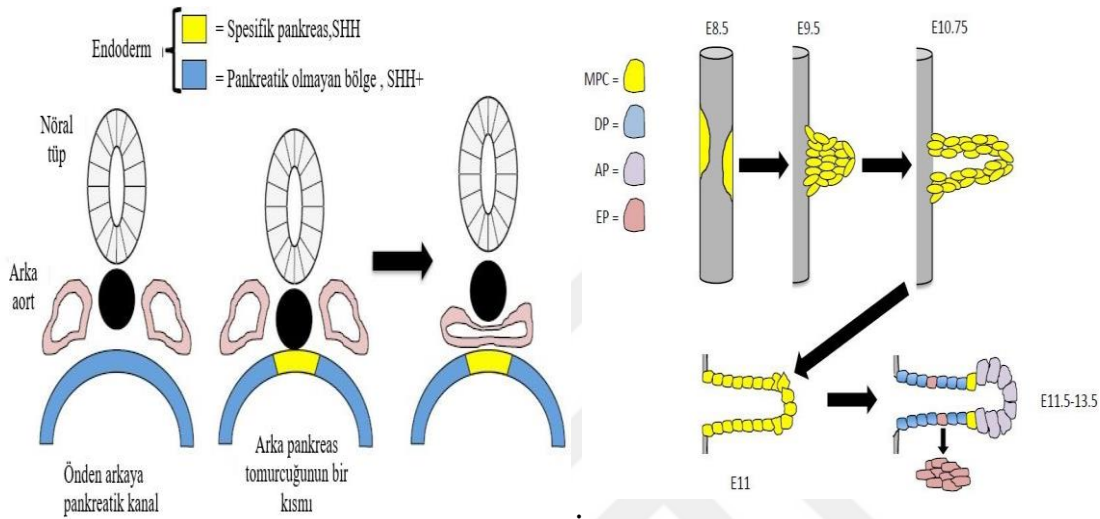
morfogenezi ve multipotansiyel hücrelerin endokrin ve ekzokrin hücrelere differansiye olması gibi başlıca üç basamakta gerçekleşir (Şekil 2.11) (Campbell & Verbeke, 2013).



Şekil 2.11. Pankreasın embriyonik gelişimi (Hori, 2009)

Pankreas 4-7. gestasyonel haftasında gelişmeye başlar. Endoderminin ventral ve dorsal tomurcuklanmasından köken alan ön bağırsak (foregut) önceleri sadece düz bir boru gibidir. Pankreas, ön bağırsağın ön ve arkasından iki tomurcuk şeklinde oluşur (ventral ve dorsal pankreas). Dorsal pankreas tomurcuğu dorsal mezenter içerisinde, ventral pankreas tomurcuğu ise koledok yakınında bulunur. Gestasyonel 5. haftada her iki tomurcuğun gelişmekte olan bağırsak içeresine açılan duktus sistemi vardır. 7. Haftada duodenumun sağa doğru rotasyon yaparak C şeklini alması sürecinde, pankreasın ventral tomurcuğu saat yönünde dönerek dorsal tomurcuğun alt-arkasına yerleşir ve dorsal tomurcuk ile birleşir. Dorsal tomurcuktan pankreas gövde, kuyruk ve başın kraniyal kısmı gelişir. Pankreas başının kaudali ve unsinat proçes ise ventral tomurcuktan köken alır (Şekil 2.12). Her iki tomurcuğun duktus sistemi de bu sırada birleşir. Wirsung kanalı olarak bilinen ana pankreatik duktus, pankreas gövde ve kuyruk kısmında dorsal tomurcuktan, pankreas başında ise ventral tomurcuktan köken alır. Tek

bir duktus olarak ampulla vateride duodenuma açılır ve bu alan major duodenal papilla olarak adlandırılır. Santorini duktusu olarak adlandırılan, posterior taslaktan gelişen duktusun bir kısmı, pankreas başının kranialini drene eder, minör ampulla ve papillada duodenuma açılır (Altinoğa, 2013).

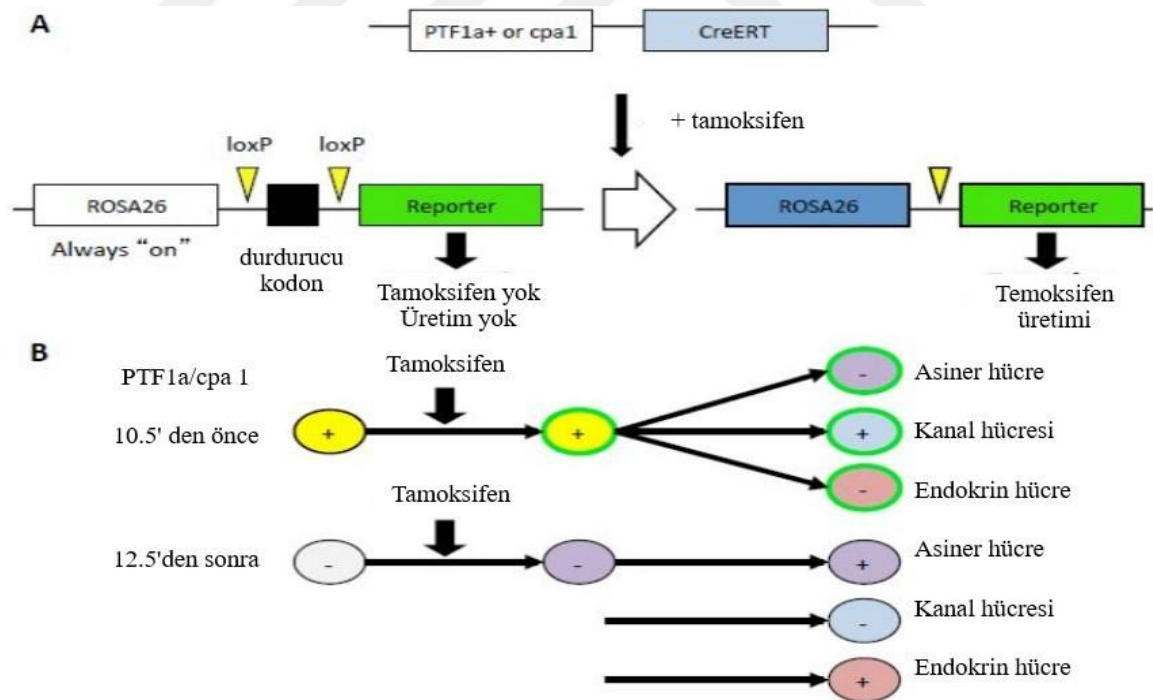


Şekil 2.12. Pankreasın 4-7. haftalardaki embriyonik gelişimi (Pin & Fenech, 2017)

7. gestasyonel haftanın sonunda pankreas birleşmiş tek bir organ halini alır. Primitif epitelyal ağacın gövde ve uç parçaları olmak üzere iki kısmı vardır. Pankreatik epitelyal ağacın uç kısmı, asiner progenitör hücrelere dönüşecek multipotansiyel pankreatik hücrelere dönüşür. Gövde kısmı ise endokrin-duktus bipotansiyel hücre havuzunu oluşturur. Gövdede lokalize progenitör hücrelerin bir kısmı endokrin hücre adalarına dönüşür. 8. Haftada pankreas dokusunun lobülasyonu belirgindir. İlerleyen haftalarda lobül gelişmeye devam eder ve çevre bağ doku azalır (Altinoğa, 2013).

Endokrin ve ekzokrin hücre differansiyasyonu 12-14. haftalarda gerçekleşir. Bu süreç çok sayıda sinyal yolağı ile kontrol edilir. Erken dönemde PDX1 (pancreatic and duodenal homeobox gene 1) eksprese eden progenitör hücreler asini, duktus ve endokrin hücreleri oluşturur (Campbell & Verbeke, 2013). Bundan kısa bir süre sonra

farklılaşmamış olan bu öncül hücrelerde bHLH (basic helix loop helix) transkripsiyon faktörü olan Ptf1a'nın (pancreas-specific transcription factor 1a) yüksek derecede eksprese olduğu ve aynı zamanda sindirim enzimi olan Cpa1 transkripsiyon faktörünün düşük seviyede eksprese olduğu görülmektedir. Tüm olgun pankreatik hücreler bu Pdx1+/Ptf1a+ olan öncül hücrelerden farklılaşmaktadır (Şekil 2.13). Yapılan bazı çalışmalarda bu genler susturulduğunda pankreas gelişiminin durduğu gösterilmiştir. E13,5 (Erkek germ hücreleri embriyonik 13,5. günü)'ten doğuma kadar hücre farklılaşması devam etmektedir. bHLH transkripsiyon faktörü olan Neurogenin3 (Ngn3) ekspresyonu adacık hücre hattının oluşacağı progenitörlerde eksprese olarak, endokrin ve ekzokrin hücre hatlarının aynı anda farklılaşmasını başlatır. Cpa1 ekspresyonu ise buradan sonra öncüllerde değil asinar hücelere spesifik olarak eksprese olmaktadır. Pdx1 ekspresyonu olgun beta hücrelerinde de yüksektir (Murtaugh & Kopinke, 2008).



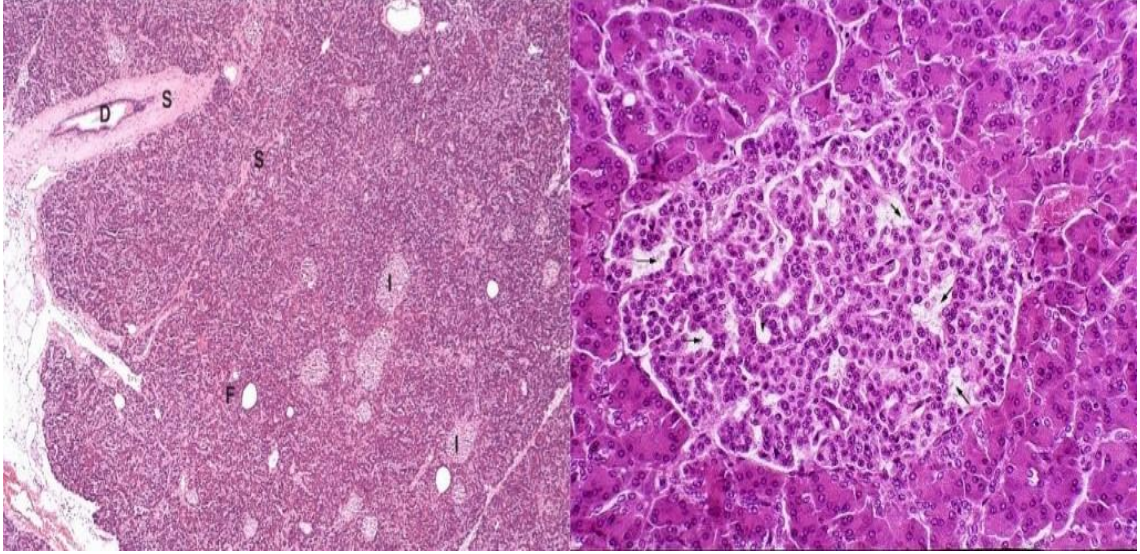
Şekil 2.13. Pankreasın embriyogenezinde endokrin ve ekzokrin farklılaşması

(Murtaugh & Kopinke, 2008).

Endokrin subtiplerin farklılaşmasında PDX1 ve Notch sinyal yolağı önemli rol oynamaktadır. Notch sinyal yolağında bHLH transkripsiyon faktörü olan NeuroD (neurogenic differentiation) ile Ngn3 direk etkileşim halindedir. NeuroD'nin ve Ngn3'ün fonksiyonunda azalma olması endokrin hücre gelişimini engellemektedir. Böyle bir durumda olgun beta hücresi MafA (musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A) transkripsiyon faktörünün etkisiyle oluşur (Noguchi, 2010). FGF (Fibroblast growth factor) sinyal yolağı embriyoda endoderm gelişimi sırasında ön-arka (anterior-posterior) kısımların oluşumunu kontrol etmektedir. Mesoderm tarafından salgılanan FGF2 karaciğer ve akciğerin oluşumunu sağlarken, notokordun salgıladığı FGF2 sonic hedgehog (SHH) sinyal yolağını baskılayarak pankreas gelişimini desteklemektedir (Liew, 2010). Asiner sistem gelişiminde ise Wnt/B-katenin sinyal yolağı anahtar role sahiptir

2.4.3. Langerhans adacıkları

Endokrin pankreas, pankreas dokusunun temel zeminini oluşturan ekzokrin alveolar hücreler arasında 1/75 oranında homojen konumlanmış ekzokrin hücrelere göre daha büyük, vücutta metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde görevli hormonların sekresyonunda görevli yaklaşık 200 endokrin hücrenin bir arada düzgün sınırlar oluşturarak gruplandığı Langerhans adacıklarından oluşur. Sağlıklı insan pankreası yaklaşık olarak 10^6 adacık içerir. Adacıkların sayısı pankreasın bölümlerine göre değişiklik gösterir ve sayıca en fazla kuyrukta bulunurlar. Hormon üretiminin de daha fazla olduğu pankreas kuyruğunun yaklaşık %1-2'sini sayıları 1-3 milyon arasındaki adacıklar oluşturmaktadır. Hematoksilen ve eosin ile boyanmış kesitlerde ekzokrin hücreler koyu olarak, Langerhans adacıkları ise açık boyanmış hücre kümeleri olarak seçilirler (Şekil 2.14).



S: Septa, I:Langerhans Islet, D: İnterlobular kanal F: Santorini kanalı

Şekil 2.14. Langerhans Adacıkları (Özcan, 2018)

Her bir adacık pencereli kapiller ağıın çevrelediği kısa ve düzensiz kordonlar oluşturan poliglona hücrelerden oluşur. Adacık içindeki hücre tipleri ancak özel boyamalarla ayırt edilebilirler. Alfa, beta ve delta hücreleri olarak üç ana hücre tipi, Langerhans adacıklarında bulunur. Bu hücrelerin adacık içindeki yerleşimleri ve görevleri spesifiktir (Özcan, 2018).

α adacık hücrelerinden salgılanan glukagon, karaciğerde glukoneogenezi ve glikojenolizi stimüle ederek ve glukozun kana serbest bırakılmasını sağlayarak kan glukoz seviyesini arttıran bir hormondur. Glukoneogenezi arttırmak için adipositlerden yağları harekete geçirir, proteolizi uyarır ve hepatik lipazı indükler. β adacık hücrelerinden salgılanan insülin, karaciğer, iskelet kası ve adipoz doku üzerinde etki göstererek glikojen sentaz enziminin aktivasyonunu, spesifik olduğu hücre membran glukoz taşıyıcılarının dolaşımdan hücrelere glukozunu almasını ve hücrelerde glukolizin arttırılmasıyla glukozun fosforilasyonu ve kullanımını sağlayarak kan glukoz seviyesini düşüren endokrin salgılardandır. Yetersizliği ya da yokluğunda kan glukoz seviyesi yükselerek diyabetes insipidus ve mellitusu neden olmakta ve idrarda glukoz

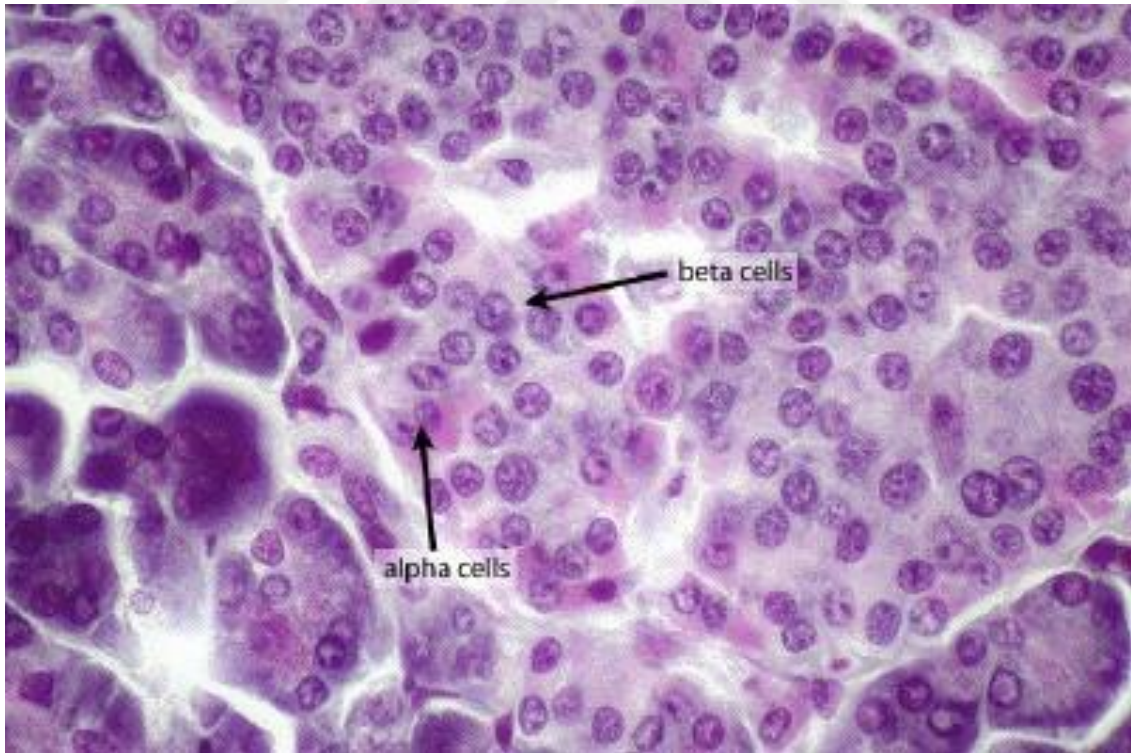
görülmesine yol açmaktadır. Sadece glukoz metabolizması üzerinde değil, aynı zamanda adipoz hücrelerde gliserol sentezlenmesi ve lipaz aktivitesini üzerine de etkileri olduğu gösterilmiştir. Alzheimer hastalığına da, merkezi sinir sistemindeki, insülinin ve insülin büyüme faktörlerinin ekspresyonundaki azalmanın neden olduğu bulunmuştur (Junqueira, 2003).

Sempatik ve parasempatik innervasyonlar ile adacıklar stimule edilmektedirler. Her 10 adacık hücresinin bir tanesinin hücre zarında bir sinir sinapsı bulunmaktadır. Hücreler arası gap jansınlar sayesinde iyonik olaylar sinir sonlanmalarındaki sinaptik transmitterler tarafından tetiklenerek hücreden hücreye aktarılır. Sempatik sinirler, adrenerjik transmitterler ile α hücrelerini uyararak glukagonun salgılanmasını artırırken, β hücrelerine negatif feed backte bulunurlar. Parasempatik sinirler, kolinerjik transmitterler ile hem α hem de β hücrelerini stimülasyon ile hem insülinin ve glukagon sekresyonunu arttırmaları. Adacıkların ve asinüsün perfüzyonunu, pankreasın kan desteği ile sağlamaktadır. İlk olarak periferdeki α ve δ hücrelerinin perfüzyonu, adacıkların periferinden girerek pencere kapillerlere ayrılan birkaç arteriyol tarafından sağlanır. Ayrıca adacığın merkezi kısmını penetre ederek septumlarda ilerleyen daha büyük damarların cidarlarında da, α ve δ hücreleri bulunur. Son olarak kapillerler merkezdeki β hücrelerine ulaşırlar. Pankreasın asinüslerini saran kapiller ağı, β hücrelerinden sonra adacığı terkeden büyük efferent kapillerlerin dallanarak oluşturduğu kapillerlerdir. Diğer endokrin organlardaki gibi portal sistem önce endokrin α , δ ve β hücrelerini sırasıyla dolaşarak ekzonrin, parankimi besledikten sonra pankreastan ayrılır (Özcan, 2018; Junqueira, 2003).

2.4.4. Pankreas α hücreleri

2004 yılında, alfa hücreleri, insülini izole etmek için kullanılan pankreas ekstraktlarında hiperglisemi ürünlerini kirlüten faktör olarak tanımlanmış ve sonra bu hiperglisemik

faktör, glukagon olarak adlandırılmıştır (Ahrén, 2015). Hiperglisemik faktör, glukagon olarak adlandırıldı ve daha sonra alfa hücrelerinden ortaya çıktığı gösterildi. Ayrıca insülin üreten beta hücreleri ile birlikte pankreastaki langerhans adacıklarında bulundukları ve bu hücrelerden başka langerhans adacıklarında ayrıca sırasıyla somatostatin ve pankreas polipeptidi hormonlarını üreten delta ve PP hücrelerinin de bulundukları gösterildi. α hücreleri, periferik yerleşim göstererek, adacığın yaklaşık %15-20'sini oluştururlar (Şekil 2.15). Glukagonun biyolojik etkileri, insülininkilere karşı düzenleyicidir ve hepatik glikoz üretimini (glükoneogenez) uyararak yemek sonrası (açlık) prandial glikoz seviyelerini yükseltir. Sitoplazmalarında, 250 nm çapında, boyut olarak birbirine benzer ve β hücrelerinde bulunan granüllerden daha yoğun paketlenmiş glukagon depolan salgı granülleri bulunmaktadır (Unger, 1971).

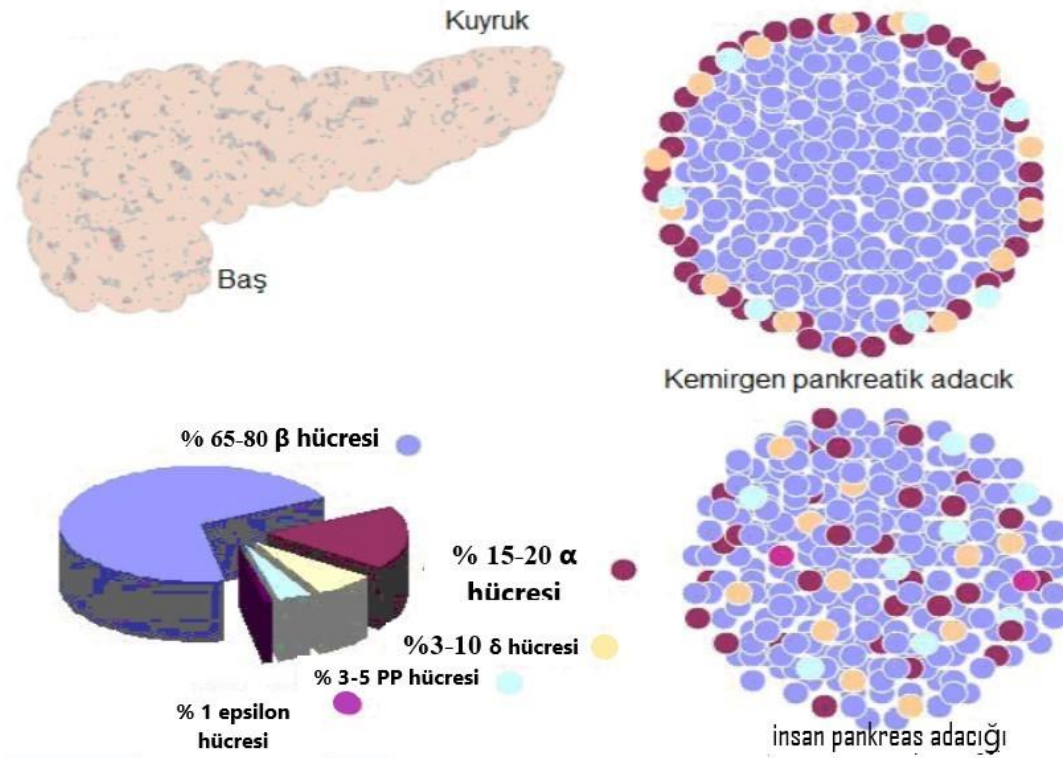


Şekil 2.15. Pankreas langerhans adacığındaki α ve β hücrelerinin hematoksilin eozin boyamada görüntüsü (Lysy, Weir & Bonner-Weir, 2013).

Diyabet tedavilerinde güncel bir yaklaşım olarak, otoimmünite ve glukolipotoksisite ile yok edilenlerin yerini almak için yeni beta hücrelerinin endojen oluşumunu ve büyümesini uyarmak için araçlar bulunması üzerinde durulmaktadır. Yeni beta hücrelerinin oluşumunun, pankreas kanallarında bulunan kök yani progenitör hücrelerin veya ekzokrin benzeri kök hücrelerin neogenezi ve ya mevcut beta hücrelerinin uyarılmasıyla, farklılaşmalarının sağlanması yoluyla mümkün olduğuna inanılmaktadır (Lysy, Weir & Bonner-Weir, 2013; Bouwens, Houbracken & Mfopou, 2013). En dikkat çekici olan teori ise adacıkların glukagon üreten alfa ve somatostatin üreten delta hücrelerinde de insülin üreten beta hücrelerindeki trans-farklılaşma yeteneğinin bulunmasıdır. Bu beta hücre neogenezi ve trans-farklılaşma (BCNT) süreci pankreasta yeni beta hücrelerin oluşturulması için yeni yollar açar (Stanojevic & Habener, 2015).

2.4.5. Pankreas beta hücreleri

Pankreatik beta hücreleri, yaygın damar ve sinir ağı ile kaplı langerhans adacıklarının orta bölümünde bulunan ve insülin salgılayan endokrin hücrelerdir. α hücrelerinin granüllerine oranla daha büyük olan β hücreleri, yaklaşık 300 nm çapında, soluk matriksli çok sayıda salgı granülleri içeren ve yoğun kristalize insülin olduğu düşünülen polihedral merkezili hücrelerdir. (Özcan, 2018). Bir Langerhans adasında yaklaşık 2000 beta hücresi bulunur (Şekil 2.16). Pankreasın tümü ise iki milyar β hücresi içerir ve TEM ve immunohistokimyanın birlikte uygulanmalarıyla gösterilmiştir ki β hücreleri, pankreatik adacık hücrelerinin % 65-80' ini oluşturur (Brissova vd., 2005; Meier vd., 2006). β hücreler insülin, C-peptit ve amilin salgırlar. Pro-insulinin olgun insuline dönüşümünü, C-peptit sağlamaktadır ve özellikle nefropati oluşumunun önlenmesi için tip 2 diyabetin regülasyonunda önemlidir. Ayrıca C-peptin' in glomerular filtrasyon hızını artırttığı ve fibrozisi azalttığı diyabetik hayvan modellerinde gösterilmiştir (Rebsomen vd., 2008).



Şekil 2.16. α , β , δ ve PP hücre dağılımları (Meier vd., 2006)

İnsulin salgılanırken β hücrelerinden aynı anda insülinin 1/100'i oranında Amilin de salgılanır. Amilinin görevi; α hücrelerinden glukagon salgılanmasını engellemek ve dolaşımdaki glukoz Emilimini geciktirerek sindirim enzimlerini baskılamak ve besin tüketimini sınırlamaktır (Ratner vd., 2004).

Pankreatik beta hücrelerindeki transkriptlerin % 10-15'ini oluşturan insulin mRNA' sı stoplazmadan, granüllü endoplazmik retikuluma geçerek SRP (Signal recognition particle) proteininin reseptöründen ayrılmasını sağlar ve translasyonu başlatır. İnsulin iki disülfid köprüsü ile birbirine bağlı α ve β alt zincitlerinden oluşan bir polipeptittir. İnsulin proteini preproinsulin formunda sentezlenir. Yüksek kan glukoz konsantrasyonları, başlama ve uzama evrelerini hızlandırır. Preproinsulin, translasyon sonrası değişimler için N-terminal bölgedeki hidrofobik aminoasitler sayesinde kolaylıkla endoplazmik retikulum zarını geçerek, ER lümeninde preproinsulinden

proteolitik sinyal dizisi kesilmesiyle proinsulini oluşturur. Proinsulin, posttranskripsiyonel işlemlere uğrayarak disülfid bağları kurulduktan sonra golgiye gönderilir. Asidik ve kalsiyumca zengin golgi matriksinde, PC1 (prohormon konvertaz-1), PC2 (prohormon konvertaz-2) endoproteazları ve PCH (Çinko bağımlı Karboksipeptidaz H) ekzopeptitazı ile proinsülin, olgun insulin ve C-peptide dönüştürülür. PC1 ve PC2 sentezini, glukoz regüle etmektedir. Daha sonra sekresyon granülünü oluşturularak, stoplazmada bekletilir. Bir hücrede 10000-13000 salgı granülü ve her granülde 106 insulin molekülü ile hekzamerik insulin oluşumu ile ilişkilendirilen çinko gibi metaller bulunur (Goodge vd., 2000; Itoh vd., 1980; Wicksteed vd., 2001; Shoelson vd., 2006; Jackson vd., 1997; Kahn & Halban, 1997; Martin vd., 1994; Olsenvd., 2003). İnsulinin ana segmentindeki aminoasit dizilimi bütün türler arasında aynıyken diğer segmentlerde türden türe değişim görülmektedir. Yine de insulinin üç boyutlu yapısı türler arasında benzerlik gösterir. İnsulin protein ve yağ metabolizmasına da glukoz metabolizması gibi etki eder (Cumaoğlu, 2011.).

Diyabet gelişiminin temel sebebi pankreatik β hücrelerinin kaybıdır. Bu kayıp Tip 1’de tümüyen, Tip 2’de hücreler zarar görmektedir (Pipeleers vd., 2001). Tip 1 diyabette hücreye özgü antijenlerin hücre yüzeyine yer değiştirmesi β hücre apoptozuna neden olarak hastalığın ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Değişen antijenlere cevaben T ve B lenfositler, β hücrelerine saldırarak yıkımlarına neden olmaktadır (Mathis, Vence & Benoist, 2001). Tip 2 diyabette ise kısmi antijen değişimi β hücre sayısındaki azalmaya ve daha az insilün salgılanması sonucu insülin direnci gelişimi ile hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Kargar & Ktorza, 2001; Beutler, 1984).

Apoptoz ya da nekroz yolula kaybedilen Pankreatik β hücrelerinin geri kalanları hiperglisemi ve diyabet gelişimine yol açmaktadır. Hastalığın gelişimi hücre kaybıyla

doğru orantılıdır. Diyabetin ilerlemesi sırasında β hücrelerini yok eden apoptoz mekanizmasının anlaşılması ve hücrenin korunması amacıyla çalışan antiapoptotik moleküllerin bilinmesi bu hastalığın tedavisi için kaçınılmazdır. Streptomyces achromogenes bir gram-pozitif bakteri türüdür. Bir antibiyotik olan Streptozotosin (N-metilN-nitrozoüre'nin 2-deoksi-D-glukoz türevi)'i üretmektedir (Herr, Jahnke & Argoudelis, 1967). Pankreatik beta hücrelerine GLUT-2 glukoz taşıyıcısıyla taşınarak DNA'nın azot bazlarının nitrojen ve oksijen atomlarıyla reaksiyona girer. Sonuçta oluşan 7-metilguanin, 3-metiladenin ve O6-metilguanin molekülü bir DNA-N-glukozilaz aracılığıyla ortadan kaldırılır ve DNA üzerinde bazlarını kaybetmiş bölgeler oluşturur. Endonükleazlar tarafından kesilen apuridik/aprimidinik bölgeler DNA'dan ayrılır. (Bennett & Pegg, 1981; Koulmanda & Qipo, 2003). Zarar gören DNA'da PARP (NAD⁺'dan ADPriboz sentezleyen poli-ADP-riboz polimeraz)'ın aktivasyonun artmasına ve ortamdaki NAD⁺ seviyelerinin azalarak tamir proteinlerinin ilgili bölgelere bağlanamamasına ve tüm DNA'nın yıkımına sebep olur. Bu nedenle, yüksek doz STZ çok sayıda DNA zincir kırığı oluşturarak beta hücre nekrozuna ve diyabet gelişimine yol açar (Burns & Gold, 2007). Doz düzenlenimi ile STZ apoptotik ya da nekrotik hücre ölümü ile farklı tiplerde diyabet oluşturabilir (O'brien, Harmon, Cameron & Allan, 1996, Cardinal vd., 2001).

Beta hücre ölümünden sorumlu sitotoksik granül ekzositozu (perforin/granzim), Fas/Fas ligand (FasL), proinşamatuvar sitokinler ve oksidatif stres gibi farklı mekanizmalar da mevcuttur (Cnop vd., 2005).

2.4.6. Pankreas δ hücreleri

Pankreatik endokrin dokunun periferine yerleşmiş bulunan ve adacıkların yaklaşık %5-10'unu oluşturan δ (delta) hücreleri, tarafından salgılanan somatostatin genellikle inhibitör etkili bir hormondur. α ve β hücrelerinin salgı granülleri ile kıyaslandığında

daha büyük olan δ (delta) hücreleri sekresyon granülleri, düşükten orta dereceye kadar elektron-yoğun materyal içerirler ve yaklaşık 300-350 nm çapındadırlar (Esrefoglu, 2004). Somatostatinin görevi, ön hipofiz bezinden somatotropin (büyüme hormonu) salıverilmesini düzenleyen ve hipotalamustan salgılanan hormonun görevine benzerdir ancak adacıktaki kesin rolü tam olarak belli değildir. İnsülin ve glukagon sekresyonunu inhibe ettiği tahmin edilmektedir.

2.4.7. Pankreas minör PP, D-1 ve EC hücreleri

Endokrin pankreasta varolan diğer üç minör hücre tipi ise pankreatik polipeptit salgılayan hücre (PP), D-1 ve grelin üreten epsilon hücresi (EC)'dir (Elayat vd., 1995). PP hücrelerinin sekresyonu olan pankreatik polipeptid, safra salgısını ve bağırsak motilitesini artırır ve mide esas hücrelerini uyarır. D-1 hücrelerinin sekresyonu olan vazoaaktif intestinal peptid (VIP), glukagona benzer etki gösterir ve bağırsakların salgı aktivitesini ve mobilitelerini artırır. EC hücreleri sekresyonu bir nörotransmitter olan substans P, pankreastan enzim sekresyonunu arttıran sekretin ve mide ve bağırsak mobilitelerini arttıran motilindir (Özcan, 2018).

Adacık hücrelerinin salgıları sadece sindirim metabolizmasına etki etmez, aynı zamanda asiner hücreler üzerinde de düzenleyici etkileri vardır. PP ve somatostatin, ekzokrin sekresyonunun inhibisyonuna, İnsülin, VIP ve CCK ekzokrin sekresyonunun aktivasyonuna neden olur (Özcan, 2018).

2.4.8. Beta hücrelerinin insülinle glisemi regülasyonu

Beta hücreleri glukozu hassas hücrelerdir. Kanda glukoz seviyesi özellikle beslenmeden sonra artmaya başladığında, glukoz hızla GLUT-2 aracılığı ile beta hücre zarını geçmektedir. Sitoplazmaya geçen glikozun, aktifleşmesi için glukokinaz ile fosforillenmesi gerekir. Glukokinazın yüksek afinitesi nedeniyle hızlıca gerçekleşen bu reaksiyondan sonra glikoliz ve mitekondriyal ETS ile seri olarak ATP üretilir.

Sitoplazmada ATP/ADP konsantrasyonu arttığından, beta hücre zarındaki ATP spesifik K^+ kanallarının kapanır. Hücre zarında hücrede depolarizasyon gerçekleşir ve voltaja duyarlı Ca^{++} kanalları açılır. Hücreye kalsiyum girişi olur ve sitoplazmada kalsiyum düzeyleri artar. Fazla kalsiyum, sitoplazmada hazır bekleyen ve insulin içeren sekresyon granüllerini uyararak, β hücrelerinden ekzositozla insülin salgılanmasını sağlar. (Thorens, 1992; Newgard vd., 1995). Normalde beslenme olmaksızın kana 2 pmol/kg/dakika insülin ekzositozu olurken, yemekten sonra sekresyon hızı 5-10 kat artarak 15-25 pmol/kg/dakika olmaktadır (Porksen vd., 1996). Glukozun hücre içersine alınması, glikoliz-ETS ve kalsiyum düzeyleri ve insulin ekzositozu tüm bu olaylardaki hız basamaklarıdır. Tip 2 diyabette bu hız basamaklarındaki regülasyon, GLUT2 ve Rab3 gibi çeşitli genlerin değişimine bağlı olarak bozulur (Lezzi vd., 1999). β hücrelerinden salgılanan insülin kana geçerek kas, karaciğer ve yağ dokusu gibi hedef hücrelerde reseptörüne bağlanır. IRS-1(insulin reseptör substrat-1) proteinine fosfat bağlayarak aktifleştirir ve reseptörün otofosforilasyonunu sağlar. IRS-1, Grb2 benzeri adaptör proteine bağlanır ve fosfoinozitol-3-kinazı aktive eder. 2. haberci olan PIK-3(Fosfoinozitol-3-kinaz) kaskatı başlatarak ve GLUT-4' ün (kas ve yağ dokusunda) stoplazmik veziküllerden zara transportunu artırarak glukozun hücre içersine alınımını hızlandırır. Ayrıca glikojenez gibi yapım reaksiyonlarını aktive ederek glukozun hücre içersinde depolanmasını sağlar (Saltiel vd., 2002).

İnsulin β hücreleri tarafından kana verildikten 6 dakika sonra yarı miktarına ulaşır. Yani etki süresi 12 dk'dır. İnaktivasyonu karaciğer ve böbreklerde insulin proteazlar tarafından parçalanmasıyla olur. Hücre içindeki parçalanma ne kadar hızlı ise insülin reseptörünün, insüline afinitesi o kadar yüksek olur (Duckworth vd., 1998).

Kandaki glikoz düzeyi sabittir ama aslında bu glikozun sürekli kullanımındaki denge sonucu oluşan bir değerdir. Açıkta da toklukta da kana sürekli glikoz verilirken, bir taraftan da bu glikoz vücut hücreleri tarafından alınarak kullanılır. Verilen ve alınan glikoz miktarının eşit olması, plazma glikoz seviyesini dengede tutar. Kana glikoz verilip alınmasını insülin ve glukagon hormonları düzenler. Beta hücrelerinden insülin salınması, hiperglisemi ($>70\text{mg}/100\text{mL}$) durumlarında aktive olarak glukozun karaciğer ve kas tarafından alınmasını ve depolanmasını hızlandırırken, hipoglisemi insülin salgılanması durdurur. Ayrıca, adacıktaki α hücrelerinden salıverilen CCK ve glukagon, dolaşımdaki gastrin ve sekretin ve kandaki yağ asiti artışları da insülin salıverilmesini stimüle eder. Hipoglisemi ($<70\text{ mg}/100\text{ mL}$) durumunda ayrıca glukagon salgılanması uyarılırken, hiperglisemide ise glukagon salgılanması inhibe olur. Yine düşük yağ asiti seviyesi de glukagon salgılanmasına neden olur. İnsülin, α hücreleri tarafından glukagon salıverilmesini inhibe eder, fakat adacıktaki kademeli dolaşım nedeniyle bu inhibisyon genel dolaşımda taşınan insülinin hormonal etkisinden etkilenmektedir (Ross, 2011).

Diyabetin ortaya çıkmasında pankreatik β hücre sayısındaki belirgin azalma önemli bir rol oynamaktadır. Normal pankreasta bulunan β hücrelerinin ürettiği kadar insülin Tip 2 diyabette canlı kalan β hücreleri tarafından üretilemez ve üretilen insülin miktarı da kandaki glikozun bütün vücut hücrelerine ulaştırmakta yeterli olmaz. Bu yüzen hem hücreler glikozsuz kalır hem de kanda glukoz seviyesi yüksek olur (Butler vd., 2003). Pankreatik β hücrelerinin apoptotik veya nekrotik hücre ölümü yolu ile kaybedilmesi hiperglisemi ve diyabet gelişimine yol açan en önemli olay olarak kabul edilmektedir.

2.5. Diyabet ve Beta Hücre Apoptozisi

Diyabet gelişiminin temel sebebi pankreatik β hücrelerinin kaybıdır. Tip 1 diyabette hastalığın gelişiminin başlangıç fazı hücreye özgü antijenlerin hücre yüzeyine yer

değiştirmesi ile β hücre apoptozunun oluşması ve yeni oluşan antijenik hücreye cevaben ortama gelen lökositlerin β hücrelerinin yıkımına neden olmasıdır (Mathis, Vence & Benoist, 2001). β hücrelerinde meydana gelen apoptoz mekanizmasının ve hücrenin korunması amacıyla oluşturulan antiapoptotik moleküllerin belirlenmesi, diyabet gelişimi ve hastalığın tedavisi için gereklidir (Herr, Jahnke & Argoudelis, 1967).

İnsüline bağımlı diyabetin oluşturulması için sıklıkla tercih edilen Streptozotosin, *Streptomyces achromogenes* tarafından üretilen N-metilN-nitrozoüre'nin 2-deoksi-D-glukoz türevi olan bir antibiyotiktir. GLUT-2 ile beta hücrelerine taşınır ve DNA bazlarının nitrojen ve ekzosiklik oksijen atomlarının olduğu bölgelere bağlanır. Sonuçta meydana gelen 7-metilguanin, 3-metiladenin ve O₆-metilguanin, 7-metilguanin ve 3-metiladenin alkilpurin-DNA-N-glukozilaz aracılığıyla kesilir ve DNA üzerinde apurinik/aprimidinik kısımların oluşmasına neden olur. Bu bölümler apurinik/aprimidinik endonükleaz tarafından kesilerek DNA parçalanır (Bennett & Pegg, 1981; Koulmanda vd., 2003). DNA hasarı PARP (NAD⁺'dan ADPriboz sentezleyen poli-ADP-riboz polimeraz)'ın aktivasyonuna neden olur. NAD⁺ azalması DNA hasar tamir proteinlerini aktive ederek DNA yıkımını artırır. Bu mekanizma ile STZ çok sayıda DNA zincir kırığı oluşumuna ve nekroza neden olur (Burns & Gold, 2007).

2.6. Peroksizom Proliferasyonunu Aktive Edici Reseptör γ

Peroksizom proliferasyonunu aktive edici reseptörler (PPAR), birçok genin ekspresyonunu düzenleyerek lipid metabolizmasını, glisemik kontrolü, inflamasyonu ve vasküler tonusu düzenleyen nükleer reseptör süper ailesine ait transkripsiyon faktörleridir. Farklı dokularda PPAR α , PPAR β/δ ve PPAR γ olmak üzere üç tipi bulunur (Gilde, Fruchart & Staels, 2006; Tenenbaum, Fisman & Morto, 2003). PPAR γ , adiposit tip yağ asidi taşıyıcı protein, CD36(yağ asidi translokaz), resistin, lipoprotein lipaz, açıl-

KoA oksidaz, fosfoenol piruvat, karboksikinaz, malik enzim, leptin ve adiponektin genlerini düzenler (Temple vd., 2005; Kersten, 2002; Rieusset vd., 1999).

Farklı promotor ve splicingin kullanan dört farklı PPAR γ tanımlanmıştır: PPAR γ 1, PPAR γ 3 ve PPAR γ 4 aynı proteini kodlarken PPAR γ 2'nin N-terminalinde ilaveten 28 aminoasit bulunmaktadır (Meirhaeghe & Amouyel, 2004). PPAR γ 1 kalp, karaciğer, yağ doku ve iskelet kası; PPAR γ 2 özellikle adipoz doku ve PPAR γ 3 makrofajlar, kolon, endotel ve adipoz dokuda eksprese olmaktadır (Swarbrick vd., 2001).

PPAR γ , DNA bağlayıcı bölge, aktivasyon bölgesi ve ligand bağlayıcı bölge olmak üzere üç bölgeden oluşur (Knouff & Auwerx, 2004; Stumvoll & Harin, 2002). İnaktive PPAR γ , histon deasetilaz korepresörleri ile birleşmiştir. Reseptöre ligandın bağlanması ile kopressör ayrılır ve bağlanan histon asetil transferaz koaktivatörü, kromatin dekondensasyonuna neden olur (Zieleniak, Wojcik & Wozniak, 2008).

PPAR γ 'ın endojen ligandları, yemek sonrası kanda artan çoklu doymamış yağ asitleri ve eikosanoidler iken, sentetik ligandları ise non -steroid antiinflamauar ilaçlar ve thiazolidindionlardır. PPAR γ , adiposit differansiasyonunun ve yağ depolanmasının ana düzenleyicisidir ve insülin duyarlı adipositlerin üretimini uyarır. Lipit depo genlerini eksprese, lipolizi suprese eder (Knouff & Auwerx, 2004; Kintscher & Law, 2005).

İnsülin duyarlılığı, plazma serbest yağ asidi düzeylerini belirler. PPAR γ ligandları, dolaşımdaki serbest yağ asitleri (FFA)'nin adipoz dokuya geçmesini sağlar ve plazma serbest yağ asit düzeylerini azaltarak insülin direncini geri döndürürler. PPAR γ ligandları adipojenik etkileri ile adiposit sayısını artırır. FATP (yağ asidi taşıyıcı protein) ve CD36 gibi hücre yüzey moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak lipit anabolizmasını hızlandırılır. Adipositlerden plazmaya FFA geçişine, trigliserid sentez

genlerinin ve gliserol-3 fosfat ekspresyonunun artışı ile engel olurlar (Rangwala & Lazar, 2004).

PEP karboksikinazın aktivitesi ile trigliserid sentezi için gerekli piruvat gibi glukoneojenik prekürsörler oluşur. Gliserol kinazın uyarılması ise GTP sentezlenmesini sağlar. Adipoz dokudaki PPAR γ ekspresyonu obezlerde artar (Rangwala & Lazar, 2004; Kahara vd., 2003). İnsülin insan adipositlerinde PPAR γ mRNA ve protein düzeylerini up-regüle eder. İnsülin infüzyonu abdominal yağ dokusunda PPAR ekspresyonlarını artırır. Aynı artış tip 2 diyabetli ve diyabeti olmayan obez örneklerde de görülür (Rieusset vd., 1999). PPAR γ mutasyonu obezite ve insülin direncinden korur (Takata vd., 2004). Klinik veriler PPAR γ agonistleri olan TZD'lerin hepatik glukoz çıkışını azalttığını ve glukoz katabolizmasını arttırdığını göstermektedir. TZD'ler diyabetik ve obezlerde plazma glukozunu azaltıp insülin duyarlılığını düzeltir (Liao vd., 2007). İnsülin ve PPAR γ geribeslemeli çalışır. İnsülin PPAR γ 'ı aktive ederken, PPAR γ insülini uyarır. Bu kısır döngü insülin direnci gelişmesinin başlıca nedenidir. PPAR γ agonisti TZD, adipositlerde GLUT-4 ekspresyonunu ve translokasyonunu artırarak, visseral yağ yerine deri altı yağ sentezini artırır. Bu durum 'yağ asidi steal hipotezi' olarak bilinen remodellenmedir. Ayrıca PPAR γ 'ın aktive ettiği adiponektin, iskelet kası ve karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu uyarır. PPAR γ İskelet kasında, insülini aktive ederek glikoz alımını artırır ve adipositlere FFA geçişini arttırarak diğer dokuları lipotoksiteden korur (Jay & Ren, 2007).

Tip 2 diyabette PPAR γ geninin Pro1Ala lokusunda missense mutasyonu belirlenmiştir. Pro allelde diyabet riski Ala allelden 1.25 kat yüksektir. Yani Ala allelinin tip 2 diyabete karşı koruyuculuğu vardır (Rieusset vd.,1999, Kahara vd., 2003; Hara vd., 2000; Altshuler vd., 2000).

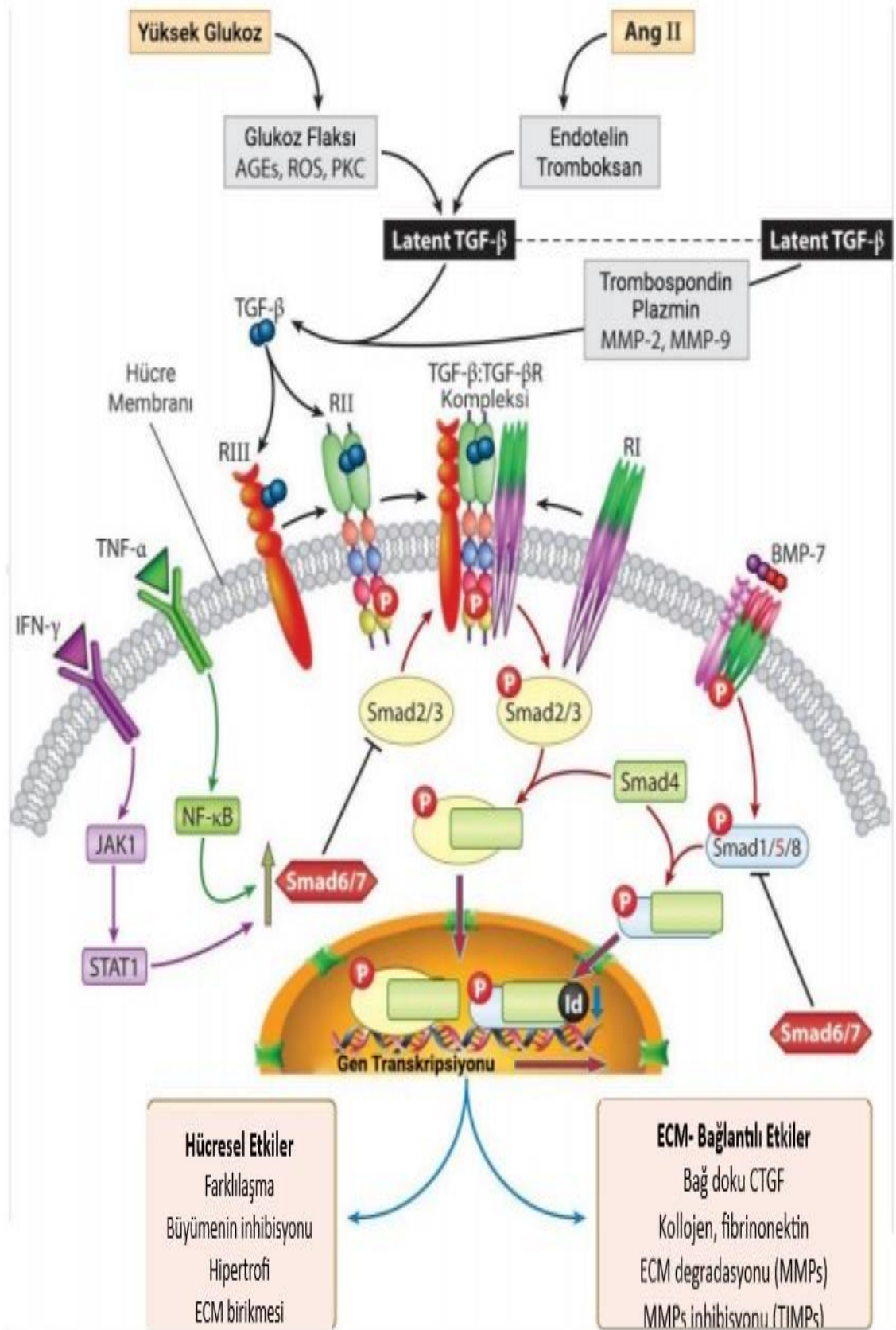
Aterosklerozun oluşumundaki köpük hücrelerinde ve okside LDL'ye maruziyetten sonra monositlerde yüksek oranda PPAR γ eksprese edilir (Koçdemir, 2010).

2.7. Dönüştürücü Büyüme Faktörü β

Dönüştürücü Büyüme Faktörü β (TGF- β) süper ailesi, inhibin / aktivin, TGF- β , ve Mullerian inhibitory substance (MIS) ve kemik morfogenez protein (BMP) olarak dört salgısal peptidlerden oluşur (Wrighton, Lin & Feng, 2009). MIS ailesi dışında kalan peptidler genel olarak memeli gelişimi, homeostaz ve patobiyoloji ile ilişkilidir. TGF- β 1 hücre farklılaşması, büyümesi, adhezyon, doku onarımı, proliferasyon ve apoptoz gibi birçok temel biyolojik süreci düzenler ve mezenşim kaynaklı hücrelerde hipertrofiye ve hiperplasiye neden olur (Böttinger & Bitzer, 2002; Schmieder & Hill, 2007). Etkin TGF- β 1'i, sinyal peptidi ve LAP (latency associated peptide)'ı içeren 390 amino asitlik öncül bir molekül, TGF- β 1 geni tarafından kodlanır. LAP ile kovalent bağlı, inaktif TGF- β 1, sinyal peptid ayrıldıktan sonra salınır (Gentry, Lioubin, Purchio & Marquardt, 1988.). ECM'de bulunan Latent TGF- β 1- LAP kompleksi transglutaminaz ile matriks proteinlerine çapraz bağlarla bağlanırlar. AGE, ROS, anjiyotensin II ve glukoz ile uyarılan bu latent kompleksten, plasmin, MMP-2, MMP-9 veya trombospondin aktiviteleriyle TGF- β 1 ayrılır. Aktif TGF- β 1 önce tip II ve tip III reseptörlerine (serin / treonin kinaz aktiviteli) bağlanarak, tip I reseptörün aktifleştirir. Böylece Smad2 ve Smad3 kaskatları uyarılır. Aktif Smad2/3, co-Smad 4 ile bağlanır; oluşan Smad2/3/4 kompleksi nükleusa geçerek çeşitli ECM geni ve CTGF geninin transkripsiyonunu başlatır. Smad 6/7, IFN- γ ve TNF α sinyal iletileri ile indüklenerek Smad2/3'ü inhibe eder. Smad 1/5/8 ise BMP ile aktive olur. Co-Smad 4'lü aktif kompleks nükleusa geçerek ID proteinlerini indükler. ID proteinleri, farklılaşmayı ve bazı transkripsiyon faktörlerinin DNA'ya bağlanmalarını inhibe eder. BMP, bu yolakla TGF- β 1'i antagonize eder (Kanwar, Sun, Xie, Liu, & Chen, 2011). (Şekil 2.17)

TGF- β 1 kendi transkripsiyonunu düzenleme yeteneğine sahiptir. Bu durum iskemik hasar sonrası kardiyak yara iyileşmesinde yararlı olduğu gibi miyofibroblast üretimini arttırarak fibrozun şiddetlenmesine neden olduğu durumdaki gibi zararlı da olabilir. Zararlı olduğu durumlarda hücreler, Smad sinyal yolunu kontrol altında tutarak TGF- β 'dan korunurlar. Bu doğrultuda transkripsiyonel ko-represörleri ve inhibitör Smad'ları (Smad 6 ve 7) kullanırlar (Flanders, Holder & Winokur, 1995; Sato, M., Muragaki, Saika, Roberts & Ooshima, 2003). Mesangial hücrelerde TGF- β 1 sinyal iletisi; p44/p42 MAPK'lar (mitogen activated protein kinase), ERK 1 ve 2 (extracellular regulated kinase), p38 MAPK ve JNK/SAPK (c – Jun N-terminal kinaz/stress-activated protein kinase) gibi çeşitli yolaklar ve TGF- β 1 izoformları tarafından düzenlenirler (Kanwar, Sun, Xie, Liu, & Chen, 2011).

STZ-diyabetik sıçanlarda, TGF- β 2 ekspresyonunun hastalığın erken evrelerinde önemli ölçüde arttığı renal ancak ilk dönemde TGF- β 1 mRNA seviyeleri 64 artmasına rağmen, TGF- β 1 proteininin değişmeden kaldığı saptanmıştır. TGF- β ile indüklenen fibrozun gerilemesini sağlayan anti-fibrotik ve böbrek-koruyucu BMP-7'nin, diyabette de böbrek fibrozunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Yine BMP-7'yi inhibe eden gremlin'in diyabetli hastalarda yüksek olduğu belirlenmiştir Anti-fibrotik sitokin olan HGF ve TGF- β arasında da BMP-7'nin benzeri bir ilişki vardır. Ayrıca PPAR γ agonisti troglitazone ve C-peptid, HGF etkilerini arttırmaktadır (Hills & Squires, 2011).



Şekil 2.17. TGFβ Yolağı (Kanwar, Sun, Xie, Liu, & Chen, 2011).

3. YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada yapılacak hayvan deneyleri için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 13.06.2019 Tarihli 51879863-88 Nolu kararı ile izin alınmıştır. Ayrıca çalışmanın biyokimyasal analizleri için Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarından gerekli izinler alınarak çalışmaya başlanmıştır. Araştırmada 21 adet erkek Wistar albino cinsi sıçanlar kullanılmıştır. Yetişkin, erkek sıçanlar Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edilmiştir. Sıçanlar çalışmanın başından sonuna kadar DETAB Labotatuvar şartlarında kafeslerde en fazla 4 sıçan olacak şekilde tutulmuştur. Sıçanlar $25\pm12^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta ve 12 saatlik gece-gündüz siklusunda bakılmıştır. Ratların 7 tanesi kontrol grubu, 14 tanesi de deney grubu olarak ayrılmıştır. Deney gruplarının 7 tanesi lipid değişimlerini tespit etmek, 7 tanesi de immünohistokimyasal analizler için kullanılmıştır. Deney Grupları Tip II diyabet uygulanmak üzere Srinivasan ve arkadaşlarının uyguladıkları metoda göre iklimlendirme periyodundan sonra, normal diyetle beslenmişlerdir (Srinivasan, Hakim, Santani & Goyal, 1997).

Deney Grupları ratlara 65 mg/kg STZ(streptozosin) intraperitoneal olarak enjekte edilmiştir. Kontrol grubu ratlara aynı oranda aynı yolla serum fizyolojik enjekte edilmiştir. STZ enjeksiyonundan sonra, plazma glukoz seviyesi ≥ 250 mg/ olan ratlar Tip2 Diyabetes Mellitus olarak değerlendirilmiştir. Tüm gruplardan kan örnekleri alınmıştır. Tüm gruplarda günlük yiyecek alımı ve ağırlık kaydedilmiştir.

3.2. Sıçan diyabet Modeli Oluşturulması

STZ, sitrat tamponunda çözümlere pH=4.5 için asetik asit/NaOH titresi yapıldı. İlk çözüldüğünde 9,5 olan çözelti pH'ı 4.5'a indirildi. Her ratın kilosuna göre STZ hazırlamak için ratlar tartılarak grup ortalamaları alındı. Örneğin: 350-380 g için 21-

örnekler ile formaldehitli örnekler karşılaştırılarak dokunun morfolojik görünümü değerlendirildi. Ayrıca diyabetik pankreas ile sağlıklı pankreasın rengi, kıvamı, biçimi ve fiziksel özellikleri gözlemlendi.

3.4.2. Histolojik doku takibi

Tüm histolojik işlemler Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji A.B.D. Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır. Alınan pankreas dokuları formaldehit içerisinde 24 saat bekletildikten sonra rutin histolojik doku takibi için öncelikle özel delikli patoloji kablarna gruplarına göre yerleştirildi. Patoloji kablardaki numuneler kurşun kalemle yazılmış kağıtlarla kodlanarak akar su altında 1 gece bekletildi. Daha sonra aşağıda belirtilen tablodaki histolojik doku takibi işlemleri uygulandı (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Pankreasın Histolojik Doku Takibindeki İşlemler

İşlemler	Süre
% 70 Etanol	12 saat
% 80 Etanol	12 saat
% 90 Etanol	12 saat
% 96 Etanol	12 saat
% 99 Etanol	12 saat
Ksilen 1	5 dk
Ksilen 2	5 dk
Ksilen 3	5 dk
Parafin 1 (58-60C ⁰)	2 saat
Parafin 2	2 saat
Parafin 3	Gece boyu
Parafin bloklarına gömme	
Rotary mikrotomla 4-5 mikron kalınlığında ince kesitler alma	
Etüv	1 gece
Ksilen 1	5 dk
Ksilen 2	5 dk
Ksilen 3	5 dk
% 99 Etanol	5 dk
% 96 Etanol	5 dk
% 90 Etanol	5 dk
% 80 Etanol	5 dk
% 70 Etanol	5 dk
Distile Su	5 dk

Bu aşamalardan sonra hematoksilen eosin ve immünohistokimyasal boyama işlemleri gerçekleştirildi (Tablo 3.2.).

3.4.5. Hemotoksilen –Eosin boyama

Deparafizasyon ve dehisratasyon aşamalarından suya indirilmiş olan doku kesitleri aşağıdaki tabloda belirtilen hematoksilen eosin boyama protokolüne göre boyanarak mikroskopta pankreas dokusu görüntülenebilir hale getirildi (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. HE Boyama Protokolü

Histokimyasal Boyama		
İşlem Basamağı	Kimyasal	Süre
1	Rotary mikrotomla 4-5 mikron kalınlığında ince kesitler alma	
2	Etüv	1 gece
3	Ksilen 1	5 dk
4	Ksilen 2	5 dk
5	Ksilen 3	5 dk
6	% 99 Etanol	5 dk
7	% 96 Etanol	5 dk
8	% 90 Etanol	5 dk
9	% 80 Etanol	5 dk
10	% 70 Etanol	5 dk
11	Distile Su	5 dk
12	Hematoksilen	1 dk
13	Suda yıkama	1 dk
14	Eozin	1 dk
15	Suda yıkama	1 dk
16	% 70 Etanol	5 dk
17	% 80 Etanol	5 dk
18	% 90 Etanol	5 dk
19	% 99 Etanol	5 dk
20	Ksilen 3	5 dk
21	Ksilen 2	5 dk
22	Ksilen 1	5 dk
23	Preparatlar entellanla kapatılır	

3.4.4. İmmünohistokimyasal boyama

Doku takibinden sonra immünohistokimyasal işlemler için ayrılan preparatlar, Tablo 3.3'te belirtilen immünohistokimyasal boyama protokolüne göre boyandı.

Lamlara alınmış olan 5 mikronluk doku kesitleri 60 C'lik etüvde ısı uygulamasından sonra ksilen serilerinden geçirilip deparafizasyon sonrası gittikçe azalan alkol serilerinden suya indirilerek rehidrete edildi. Rehidrete haldeki doku kesitleri formolinle fikse edilerek parafine gömülü doku kesitlerine uygulanan immünohistokimya boyama protokolüne göre TGF β ve PPAR γ primer antikorları ile ayrı ayrı boyandı. Hazırlanmış ve sabitlenmiş olan preparatlardaki dokuların etrafı çizildi. Kesitler bir lamda 2-3 kesit olacak şekilde ayarlandı.

Tablo 3.3. İmmünohistokimyasal boyamaya protokolü

İşlem Basamağı	Kimyasal	Süre
1	Ksilen I	5 dk
2	Ksilen II	5 dk
3	Ksilen III	5 dk
4	% 100 Alkol	5 dk
5	% 90 Alkol	5 dk
6	% 80 Alkol	5 dk
7	% 70 Alkol	5 dk
8	Distile Su	5 dk
9	%10'luk PBS	3X5dk
10	%10'luk Sitrik Asit	360 watt mikrodalgada 5dk
11	80 ml distile su	5dk
12	PBS	3x5dk
13	Endojen peroksit blokajı	15 dk
14	PBS	3x5dk
15	Blok Solüsyonu	1 saat
16	Primer Antibody	1 gece karanlıkta ve +4C ⁰ 'de nemli kapalı kablarda
17	PBS	3x5dk
18	Sekonder antikor	30dk
19	PBS	3x5dk
20	AEC solüsyonu	Oda sıcaklığında 15 dk nemli kutuda inkübe
21	PBS	3x5dk
22	Mayer's Hemotoksilen	15 dk
23	Distile su	Detaylı yıkama
24	Kapatma solüsyonu	2 dk

3.4.6. İmmünohistokimyasal analiz

Preparatlar Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarındaki, Nikon

Eclipse E200 araştırma ışık mikroskobu ile histolojik ve immünohistokimyasal olarak

analiz edilerek, ekspresyon şiddetine göre hücre sayımı yapıldı. Boyanmış lamalar immersiyon yağı damlatılarak ışık mikroskopunda incelendi ve Nikon NIS-Elements görüntüleme cihazı kullanılarak dijital görüntüleri kaydedildi. Beta hücrelerin boyanma yoğunluğuna göre 4 kategoriye (0= boyanma yok, +1= zayıf, fakat tespit edilebilir boyanma, +2= orta şiddetli boyanma ve +3= yoğun boyanma) ayrılarak hücre sayımları yapıldı. Tablolar oluşturularak istatistiksel analiz için hazırlandı. Analizler bir kesitteki 5-7 ayrı bölgedeki langerhans adacıkları üzerinde gerçekleştirildi.

3.5. Biyokimyasal İşlemler

Biyokimyasal analiz amacıyla sıçanlardan enjektör ile biyokimya tüplerine diyabet öncesi ve sonrası kuruk veninden ve sakrifiye öncesi intrakardiyak bölgeden kan örnekleri alındı ve biraz bekledikten sonra santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serumdan plazma glukozu, insülin, C peptit seviyeleri belirlendi ve serum yağ asit analizleri yapıldı. Hemogram tüplerinden ise eritrosit izolasyonu ile eritrosit ve plazma membran yağ asit analizleri yapıldı.

3.5.1. Sıçanların kan şekeri seviyelerinin belirlenmesi

Sıçanlara diyabet modeli uygulanmadan önce hayvanların tümünden kuruk veninden alınan kan örneklerinde akş ölçümleri yapıldı. Kontrol grubunda beslenmeden 1 saat sonra tokluk kan şekeri değerleri de ölçüldü. Diyabet modeli uygulanarak 12 günün sonunda hayvanlar anestezi halinde iken hayvanların kardiyak kanlarından açlık kan şekeri değeri ölçüldü. Bu sıçan plazma glukoz ölçümleri için, kan örnekleri Beckman Coulter AU 680 Biyokimya otoanalizatöründe çalışılmış ve sonuçlar kaydedilerek bulgular bölümünde gösterilmiştir.

3.5.2. Sıçanların insülin seviyelerinin belirlenmesi

İnsülin ölçümleri soğuk zincir şartlarında transferi yapılarak Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda glikoz

ölçümünün de yapıldığı Beckman Coulter AU 680 Biyokimya otoanalizatöründe sıçanlardan alınmış olan kan plazma örneklerinde çalışılmış ve sonuçlar bulgular bölümünde verilmiştir.

3.5.3. Sıçanların C peptit seviyelerinin belirlenmesi

Dia metra'nın M-8922701 lot numaralı "C-peptide Elisa Kiti" ile direk katı faz enzim immünoasay ile kantitatif analiz gerçekleştirilmiştir. Kalibratörler, stabil konsantrasyonları 2 ml distile su kullanılarak sulandırılmış 2-8 C⁰'de saklanmıştır. Serum örnekleri hazırlandıktan ve kuyucuklar wash solüsyon ile yıkandıktan sonra, plaklar oda sıcaklığında karanlıkta 15 dk inkübe edildi. 100µl stop solüsyonu ile yıkanarak, 450 nm'de 620-630nm'ye karşı okunur elde edilen değerler bulgular bölümünde açıklanmıştır. Spektrofotometre cihazını Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı'ndan temin ettik.

3.5.4. Serum ve eritrosit yağ asit analizleri

EDTA'lı tüplere alınan 4'er ml kan örneklerinden eritrosit izolasyonu ile biyokimya tüplerinden serum eldesi yapıldıktan sonra lipit ekstraksiyonu, fosfolipitlerin fraksiyonu ve yağ asit analizi yapıldı.

3.5.4.1. Hücre izolasyonu

Eritrosit izolasyonu için; Rotofix 32A Dijital Santrifüj, AD1030 pH Metre, 0.5- 10 µl Eppendorf Pipet gereçleri ile Citrate-dexrose solution (ACD) (s.a. C3821), Citric acid (sigma aldrich C0759), KCl potassium chloride (Sigma aldrich P1597), NaCl sodium chloride (Sigma aldrich S5150), Glukose (Sigma aldrich G8270), EDTA - Sigma aldrich (ED2), PBS (Fosfat salin buffer-Sigma aldrich P5493) kimyasalları kullanılmıştır.

Eritrosit membranları; Menashi ve ark. (1981)'in difarensiyel santrifüj yöntemi ile elde edilmiştir. 4 ml EDTA'lı kan oda sıcaklığında, 200g'de 10 dk santrifüj edildi ve platelet

zengin plazma ile kırmızı kan hücresi (RBC)'ler dikkatlice ayrıldı. RBC'ler analiz edilinceye kadar -20 °C'de saklandı (Menashi, Weintrobouh & Crawford, 1981).

3.5.4.1.1. Asit Sitrat Dextroz Solüsyonunun Hazırlanması

36mM Sitrik asit, 5mM KCL, 90mM NaCl, 5mM glukoz, 10mM EDTA tartılıp distile su ile karıştırılarak karışımın pH'ı 6.8 olarak ayarlanmıştır. Kalan tortu 3 defa asit sitrat dextroz (ACD) buffer ile yıkanmıştır. Yıkamalar orijinal süpernatantla birleştirmiştir. Bu süspansiyon tekrar 200g'de 10 dk santrifüj edilerek kalan tüm eritrositler uzaklaştırılmıştır.

Tüm süpernatant, 2000g'de 20 dk santrifüj edilerek eritrositler toplanmıştır.

3.5.4.2. PBS Solüsyonunun Hazırlanması

120 mM NaCl, 15.3 mM Na₂HPO₄, 1.46 mM KH₂PO₄, 1.68 mM KCl EDTA tartılıp distile su ile karıştırılarak karışımın pH'ı 6.8 olarak ayarlanmıştır. Toplanan eritrositler 3 kez 10 ml Fosfat buffer salin ile yıkanmış ve son çöküntü 700 µl PBS ile yeniden uzaklaştırılmıştır. Son olarak 2000g'de 20 dk santrifüj edilen çöküntüde saf eritrositler elde edilmiştir. Üzerine 500µl polietilen dropper ilave edilerek vorteks karıştırıcı ile iyice hemoliz edildikten sonra eritrosit membranı diferansiyel santrifüj yöntemine göre saflaştırılmıştır.

3.6. Pankreas Doku Örneklerinde Ölçülen Biyokimyasal Parametreler

Diyabetik ve sağlıklı sıçanlardan alınan pankreasa, Kollagenaz safra kanalı üzerinden perfüze edildikten sonra pankreas dokuları %10 Fetal Bovine Serum (FBS) ve %1 penicilin/streptomisin antibiyotiği içeren HBSS (Hank's Balanced Salt Solution) solüsyonu ile yıkama işlemine tabi tutuldu. Parçalanan doku 400-450 µm por çaplı çelik elekten süzölmüştür. İstenmeyen doku parçaları dansite-gradient santrifüj yöntemiyle Ficoll kullanılarak düşük devirde 25 dakika (dk) 4°C'de çevrilerek oluşan bulutsu tabaka toplanmıştır (Clardy vd., 2015). İzole edilen adacıklardan, beta hücreleri

extraksiyonu Neuman ve ark.'larının metoduna göre gerçekleştirildi (Neuman, Truchan, Joseph & Kimple, 2014.). Safılaştırılan beta hücrelerinin Folsh ve ark'larının diferansiyel santrifüj yöntemine göre hücre zarları ayrılarak fofolipit tayinleri TLC (Thin Layer Chromatography) ile yapıldı ve sonuçlar bulgular bölümünde açıklanmıştır (Folch, Lees & Stanley, 1957).

3.6.1. Lipit ekstraksiyonu

Lipit ekstraksiyonunda; kloroform (merck 1024322500), metanol (merck 100837), Butillenmiş hidroksi tolue (BHT) (aldrich W218405) kimyasalları kullanılmıştır.

Eritrosit ve Beta Hücre membranlarının lipitlerine ayrışması için pellete 500µl Metanol eklenerek vortexlenmiştir. Metanol konmadan önce işlem sırasında ve daha sonra meydana gelebilecek oksidasyonu önlemek amacıyla antioksidan olarak %0,002 oranında BHT ilave edilmiştir. Metanol-membran karışımı her 15 dakikada bir vortexlenmiştir. Bu sırada hemolizat kolaşmaya ve kümeleşmeye başlamıştır. Sonra 1ml Kloroform ilave edilerek inkübasyona bırakılmıştır. -4 C0 'de soğutulmuş distile su 1.6 ml eklenip vortexlenerek 10 dk 3000g'de santrifüjlenip alt kısım cam viallere alınmıştır. Tüm bu işlemler, yağların oksidasyonunu önlemek için hiç ara vermeden gerçekleştirilmiştir. Tüpteki çözücü, sıvı azot ile uçurulmuştur.

3.6.2. Fosfolipitlerin ayrıştırılması

Fosfolipitler, TLC Silica gel İnce tabaka kromatografisi (merck 1056310001), Phospholipid mixture for HPLC from Glycine max soybean analytical standard (Supelco P3817), Sphingomyelin from chicken egg yolk, ≥98.0% (TLC) (Fluka 85615), 3-sn-Phosphatidyl-L-serine sodium salt from bovine brain ≥95% TLC (Sigma 5660), Cardiolipin solution from bovine heart ~5 mg/mL in methanol, ≥97% TLC (Sigma C5646), Petrol eteri (Sigma aldrich 414735), Dietil eter (Sigma aldrich 31671), Acetic acid (Sigma aldrich 34672) kullanılarak ayrıştırılmıştır.

Elde edilen lipitler, hemotokrit pipeti ile TLC’de sağ alt köşeye 1cm çapında ekilmiştir. Ekimden önce TLC plakaları 1 saat boyunca 100 C0’de etüvlenerek aktifleştirilmiştir. Ekimden sonra ise plate havada krutularak, ekim bölgesindeki çözücünün uzaklaşması sağlanmıştır.

TLC solventleri için bir çok yöntem denenmiştir. Benzer çalışma olan eritrosit membran fosfolipitlerinin ayrıştırılması yöntemi de denenmiştir. 50’den fazla 1. ve 2. Solventler kullanılmış ve birbirinden farklı polaritelerde farklı kimyasallar kullanılmıştır. Çoğu literatürde Folsh metodu gibi yürütücü faz olarak Kloroform/Metanol/Su/Hegzan kullanılırken deneylerimizde platelet fosfolipitleri için en iyi ayrışım, kendi geliştirdiğimiz yöntem ile elde edilmiştir. Bu yöntemde göre 1. Solvent olarak Petrol eteri(45)/Dietil Eter(7,5)/ Su(1) karışımı, 20x20 cm ebatlarındaki plateler için 2.5 saat ve 10x10 cm ölçüsündeki plateler için 20 dk uygulanmıştır. Bu yürütme ile fosfolipitler, nötral lipitlerden ayrılmıştır. Plate iyice kurutulup solvent tamamen uzaklaştırıldıktan sonra, plate 900 çevrilip 2. solvent olarak Kloroform(50)/ Metanol(10)/ Asetik asit(12)/ Aseton:Su (35) kullanılmış ve 7 farklı fosfolipit bandı gözlemlenmiştir. Bu fosfolipitler ekim noktasına yakınlığına göre sırasıyla LPC, SM, PC, PI, PS, PE ve DPG olarak birbirlerinden ayrılmışlardır. Standart olarak 4’lü fosfolipit karışımı (LPC, PE,PC,PI), Fosfotidil serin, Sifingomiyelin ve kardiyolipin standartları, 0,5 mg/ml olacak şekilde metanollü çözücü içinde hazırlanarak önce ayrı ayrı sonra 7’li mix olarak platelelere uygulanmıştır.

Standartla birlikte diyabet ve kontrol grupları da TLC’de yürütülerek ayrışan fosfolipit çeşitleri belirlenmiştir. Bunun için standart fosfolipitlerin ekim noktasına olan uzaklığı ölçülerek bir çizelge oluşturulmuş ve kontrolle hasta gruplarının fosfolipit türleri bulunmuştur. Her fosfolipit türünün yağ asit kompozisyonunu belirlemek için tüm

örneklerin fosfolipit türleri ayrı olarak GC'ye verilmiştir. Toplam yağ asit kompozisyonu bu sonuçların ortalamaları bulunarak hesaplanmıştır.

TLC üzerinden kazınan fosfolipit bölümlerine, 1ml Kloroform(2)/Metanol(1) eklenerek 10-15 sn vortexlenmiştir. 2500rpm'de 5dk santrifüjlenerek, silika jel uzaklaştırılmıştır. Bu yıkama 4 kez tekrarlanmıştır. Elde edilen fosfolipide %2.5 H₂SO₄/Metanol eklenip 2 saat 70 °C 'de bekletilerek yağ asitlerinin metil esterleri oluşturulmuştur. 1 ml Heksan eklenip üst faz cam viallere alınarak Gaz kromatografisi (GC)'ye verilmiştir.

3.6.3. Yağ asit analizi

Yağ asitlerinin azanlizi, Perkin Elmer Clarus 500 GC/GC-MS cihazında yapılmıştır. Analizde SGE Part no: 054602 BPx70 (30 m x 0,25 mm (uzunluk x çap) ebatlarında ve 0,25µ film kalınlığında kapiler kolon ve yağ asidi bileşenlerinin belirlenmesinde de Standart Yağ asitlerinin metil ester karışımı (sigma aldrich 18912) kullanılmıştır.

1 mL'lik fame mix 9 mL heksan ile seyreltilmiştir. Seyreltilen bu çözeltiden 100 µL alınarak 900 µL heksan ile tekrar seyreltilerek GC'de analiz edilmiştir. Yağ asitleri kompozisyonu, standartların kolonda alıkonma süreleri ile numune piklerinin alıkonma süreleri karşılaştırılarak belirlenmiştir. Her bir bileşenin % değerleri bireysel pik alanlarının toplam pik alanına (Total Chrom Work Station v. 3.1.1 yazılımı tarafından) oranlanması ile elde edilmiştir.

Taşıyıcı gaz olarak helyum kullanılmıştır. Akış hızı 1 mL/dakika ve split oranı ise 5.0:1 olarak belirlenmiştir. Enjeksiyon hacmi 5 µL'dir. Enjeksiyon portu ve Ateşli iyon dedektörü (FID) dedektör sıcaklığı 250 °C olarak ayarlanmıştır. Fırın sıcaklık programı 120°C başlangıç sıcaklığı ile başlanarak, 2 dk 180°C'ye sonra 4. dk'da 200 °C'ye 2°C/dakika ısıtma hızı ile ısıtılmış ve bu sıcaklıkta 3 dakika bekletilmiştir. Toplam analiz süresi 45 dakika olarak belirlenmiştir. Sonuçta elde edilen veriler excel ortamına aktarılarak bulgular bölümünde incelenmiştir.

3.7. İstatistiksel Analizler

Histolojik verilerin değerlendirmesi Graph-Pad Prism5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) programı kullanılarak Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Her gruptan elde edilen ölçümlerin ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırılıp anlamlılık düzeyleri belirlenmiştir. Biyokimyasal analizlerden elde edilen verilerin istatistik analizleri IBM SPSS-22 Windows istatistik paket programı ile yapıldı. Bağımsız örneklem T-Test ile varyans analizi gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) olarak ifade edilirken kategorik değişkenler yüzde dilimi olarak verilmiştir. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel veriler üzerinden yorumlar yapılarak çalışmamız sonuçlandırılmıştır.

4. BULGULAR

21 adet ratın sağlık değerlendirmeleri yapılmış, canlı ağırlıklıkları kaydedilmiş ve herhangi birinde doğal diyabet varlığını ekarte etmek amacıyla açlık kan şeker ölçümleri yapılmıştır. Hayvanların ölçülen canlı ağırlıkları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Deney Hayvanlarının Ağırlıkları

	Ratların Ağırlıkları (g)
1	346
2	342
3	365
4	360
5	376
6	400
7	384
8	346
9	362
10	332
11	384
12	374
13	342
14	404
15	308
16	296
17	346
18	336
19	325
20	316
21	298
ort	330,25±52,36

Ratların genel sağlık değerlendirmelerinde solunum sıkıntısı, hareketlilik, beslenme durumu, obezite düzeyi, dışkılama rutini gibi parametrelere dikkat edilmiştir. Bu

nedenle ratlar aynı batında doğmuş kardeşlerden seçilmiş, aynı yaş ve cinsiyette olmaları sağlanmıştır.

Diyabet modeli uygulanmadan önce tüm ratların kuyruk veninden biyokimya tüplerine kan numuneleri alındıktan sonra akş değerleri glukometre ile ölçülmüştür (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Sıçanlardan kuyruk veni kanı alımı ve AKŞ ölçümü

Biyokimya tüplerine alınan kan örnekleri Beckman Coulter AU 680 Biyokimya otoanalizatöründe analiz edildikten sonra elde edilen AKŞ değerleri ve glukometre cihazı tarafından ölçtüğümüz AKŞ değerlerinin ortalamaları alındı ve ölçüm sonuçlarımız Tablo 4.2’de görüldüğü gibidir.

Tablo 4.2. Ratların açlık plazma glukoz değerleri

	Rat AKŞ Değerleri (mg/dl)
1	77
2	74
3	79
4	72
5	78
6	77
7	74
8	75
9	79
10	72
11	69
12	77
13	74
14	80
15	76
16	68
17	75
18	76
19	78
20	77
21	76
ort	77,82±26,38

Ratların AKŞ grup ortalaması istatistikî olarak değerlendirildiğinde $76,32 \pm 0,96$ mg/dl değerine ulaşılmıştır. Diyabet modeli uygulaması öncesinde dışlama kriterlerine dahil edilebilecek herhangi bir bulguya rastlanmadı.

Ratlar, sağlık değerlendirmeleri, canlı ağırlık ölçümü ve açlık plazma glukoz değerleri analiz edildikten sonra kontrol grubu ve diyabetli grup olmak üzere ikiye ayrıldı.

Kontrol grubunda beslenmeden 1 saat sonra toklukkan şekeri (TKŞ) ölçülmüş ve AKŞ değerleri ile karşılaştırılarak Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Kontrol grubu AKŞ ve TKŞ değerleri

	Kontrol Grubu	
	AKŞ (mg/dl)	TKŞ (mg/dl)
1	77	221
2	74	202
3	79	216
4	72	219
5	78	220
6	77	221
7	74	208
ort	76,85±24,8	219,56±35,2

Ağırlıklı grup ortalamaları istatistiki olarak analiz edilerek kontrol grubunda AKŞ:75,85±0,54 mg/dl ve TKŞ:215±0,48 mg/dl sonuçlarına ulaşılmış olup, veriler normal kan glukoz değerlerini göstermektedir.

STZ diyabet modeli uygulanan diyabetik 14 rat 12. günün sonunda biyokimyasal işlemler için kan numuneleri alındı ve pankreas dokuları çıkarıldı. 7 pankreas numunesi histolojik doku takibine alınırken, kalan 7 pankreas langerhans adacığı izolasyonu ve beta hücre membranı yağ asit anlizleri yapılmak üzere biyokimyasal işlemlere tabi tutuldu.

4.1. Histolojik Bulgular

4.1.1. Morfolojik değerlendirme

Diyabet modeli uygulaması sonrasında ratların genel sağlık değerlendirilmesi yapıldı. Kontrol grubuna göre diyabet grubundaki hayvanların genel sağlık durumları kötüleşmişti. Solunum sıkıntıları vardı ve hareketleri çok kısıtlıydı.

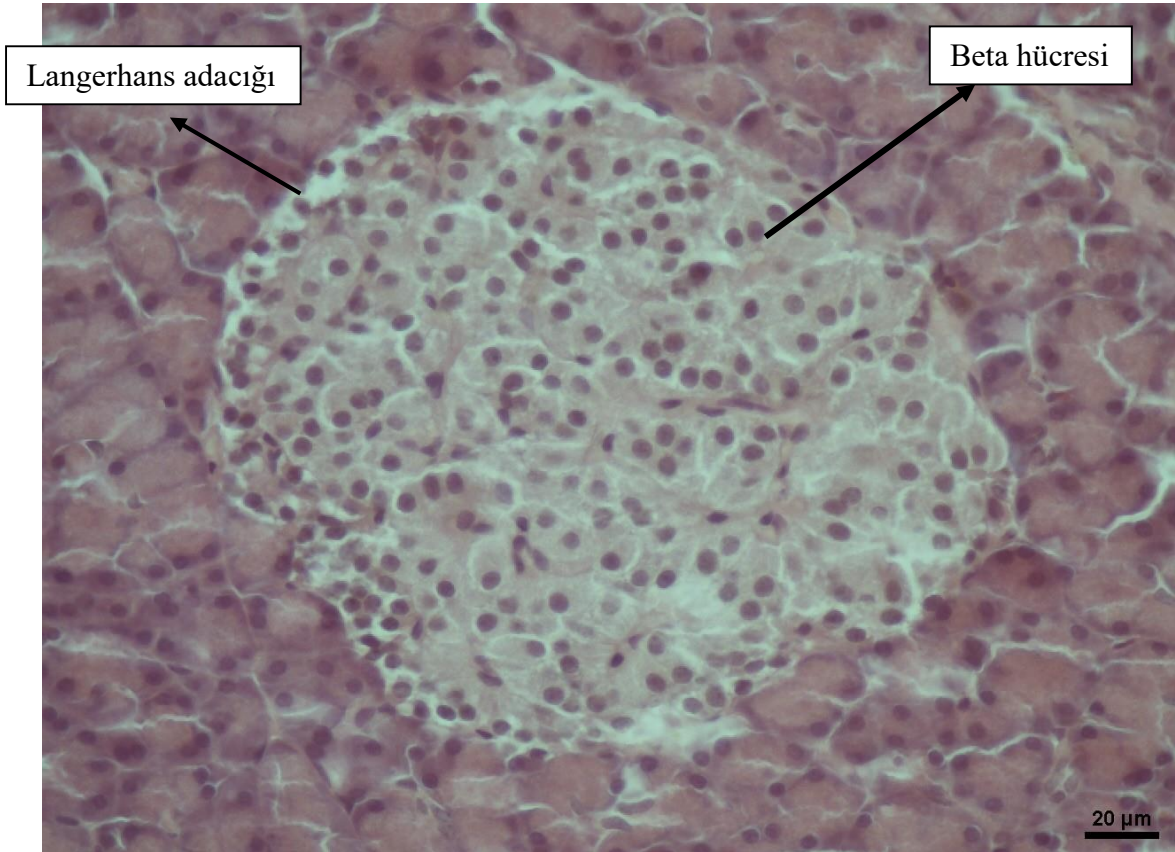
Sakrifiye sonrası çıkarılan pankreas dokularında sağlıklı ve diyabetik grupta gözle belirlenebilir farklılıklar ortaya çıkmıştır. Sağlıklı ratlarda dalağın sol ucu ile duodenumun bir bölümü arasına uzanmış, açık renkte ve normal boyutlarda pankreas dokusu elde edilirken, diyabetik ratlarda dalağın tüm alt bölümünü kaplayan ve rengi koyulaşmış sağlıklı ratlarınkinden daha büyük ebatlarda pankreas dokuları elde edilmiştir. Çıkarılan pankreas örnekleri Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Sağlıklı (sağ) ve diyabetik(sol) ratın pankreas dokusu

4.1.2. İmmünohistokimyasal İnceleme

Araştırmamız sonucunda sağlıklı ve diyabetik ratlardan elde edilen pankreasların doku takibinden geçirilmesi suratiyle hazırlanan preparatlar, hemtoksilen eosin ile boyandı ve Langerhans adacıkları ile beta hücreler Şekil 4.3'te gösterildi.



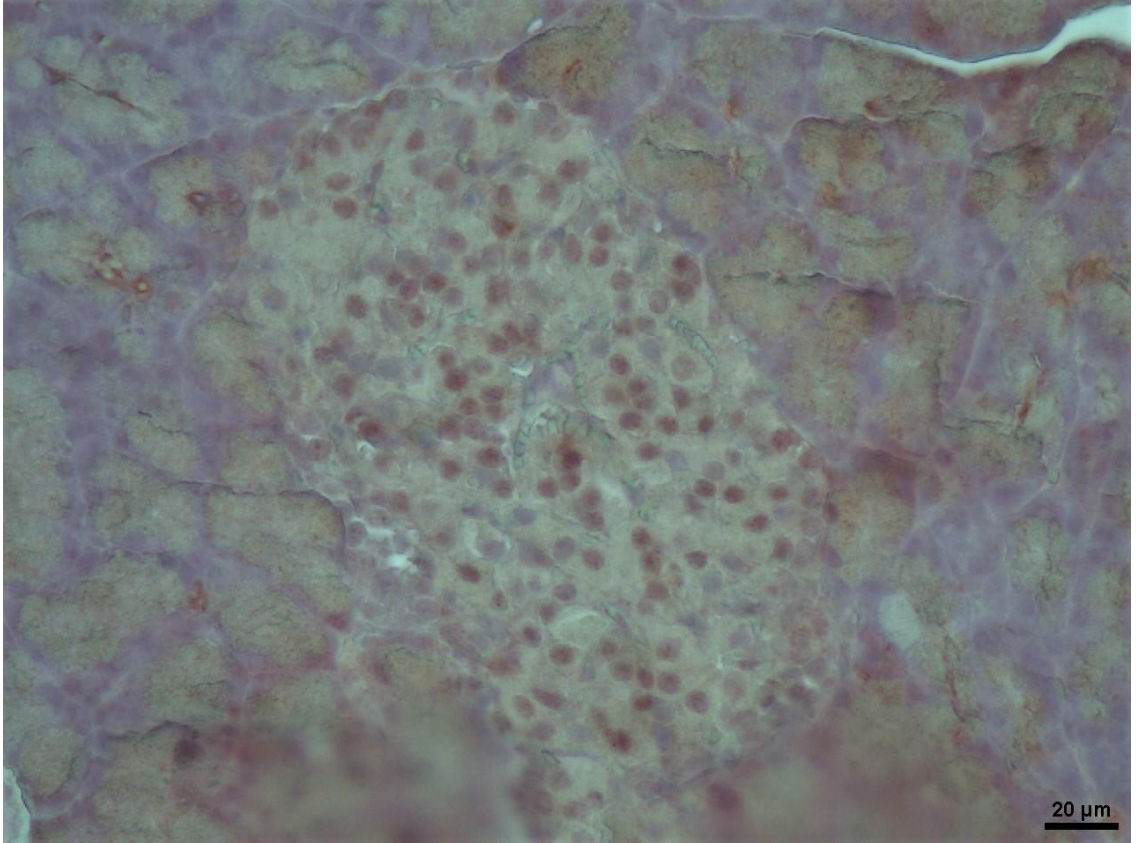
Şekil 4. 3. Ratlarda pankreasta Langerhans adacığı ve Beta hücresi (H.E.)

Hematoksilen-Eozin ile tespit edilen beta hücrelerinde immünohistokimyasal boyamalar ile TGF β ekspresyonları ve PPAR γ ekspresyonları belirlenmiştir.

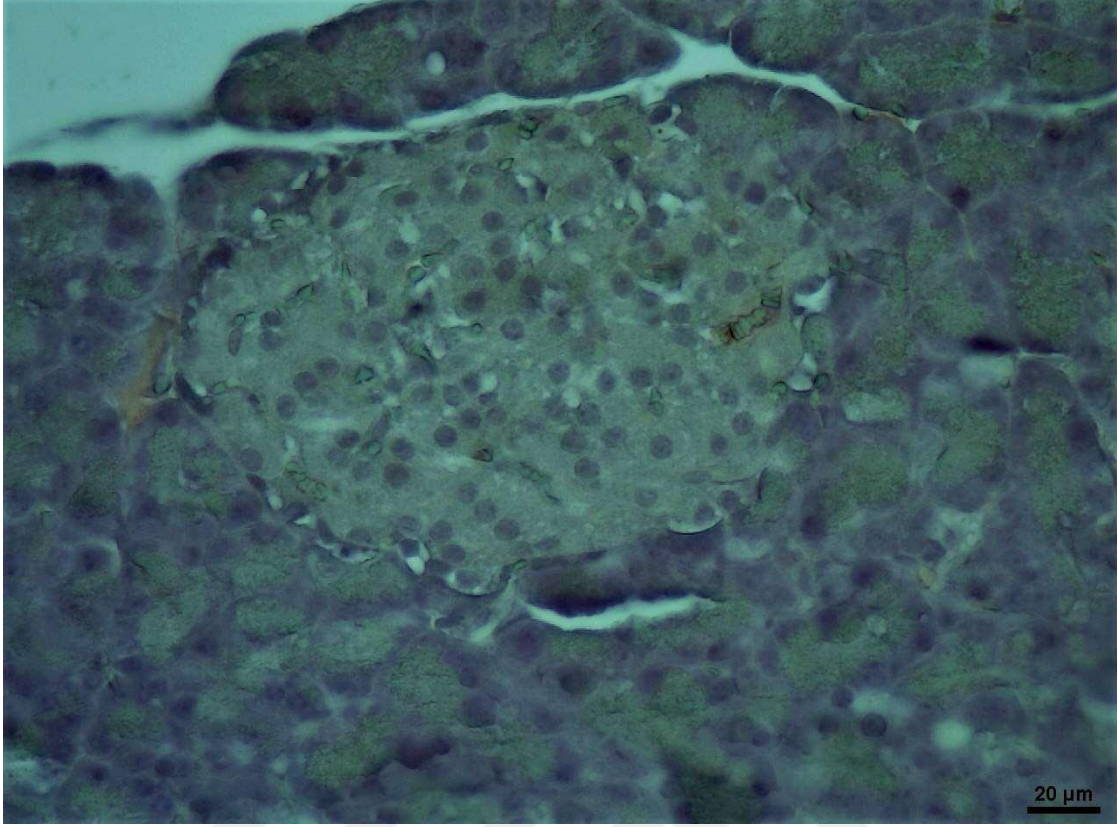
4.1.2.1. TGF β 'ın İmmünohistokimyasal Ekspresyonları

İmmünohistokimyasal boyamalar için hazırlanmış olan doku kesitlerinden materyal-metod bölümündeki tablo 3.5'te belirtilmiş olan immünohistokimyasal metotlar uygulanarak elde ettiğimiz boyalı pteparatlarda Beta hücrelerinde TGF β primer antikoru kullanılarak yapılan TGF β proteininin immünohistokimyasal ekspresyonları, ışık

mikroskobu altında boyama şiddetine göre değerlendirilmiş ve immünoreaksiyon aktiviteleri tespit edilmiştir. İmmünohistokimyasal boyamalarda kromatojen olarak AEC kullanılmıştır. Şekil 4.4.'te diyabetli bir ratdaki $TGF\beta$ ekspresyonları gösterilmiştir. Boyama yoğunluğuna göre katagorize edilerek sayılan beta hücrelerinden elde edilen veriler ile istatistiki olarak ağırlıklı grup ortalamaları hesaplanmış ve Tablo 4.4'te gösterildiği gibi kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar pankreas beta hücrelerindeki $TGF\beta$ ekspresyonunda, diyabetik ratlarda ($0,35\pm0,17$) sağlıklı ratlara ($0,50\pm0,020$) göre anlamlı derecede ($p<0,01$) azaldığını göstermiştir.



Şekil 4. 4. Diyabetli ratın pankreas beta hücrelerindeki $TGF\beta$ ekspresyonu



Şekil 4. 5. Sağlıklı ratın pankreas beta hücrelerindeki TGFβ ekspresyonu

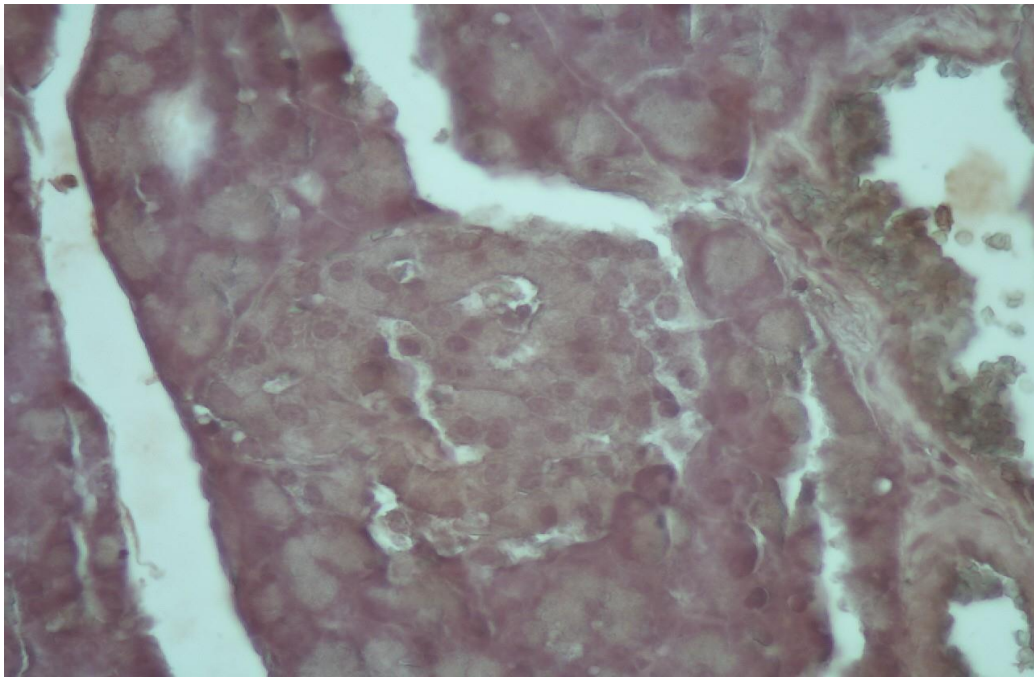
Tablo 4.4. TGFβ immünohistokimyasal boyanma şiddetleri ve ağırlıklı grup ortalama değerleri(±: sem).

	-	+	++	+++	Toplam Pozitif	Toplam β hücre sayısı	Ağırlıklı Grup Ortalaması
Sağlıklı	1782	1417	275	61	1753	3535	0,50±0,02
Diyabetik	2910	1109	359	160	1628	4538	0,35±0,17
Toplam	4692	2526	634	221	3381	8073	P < 0,05

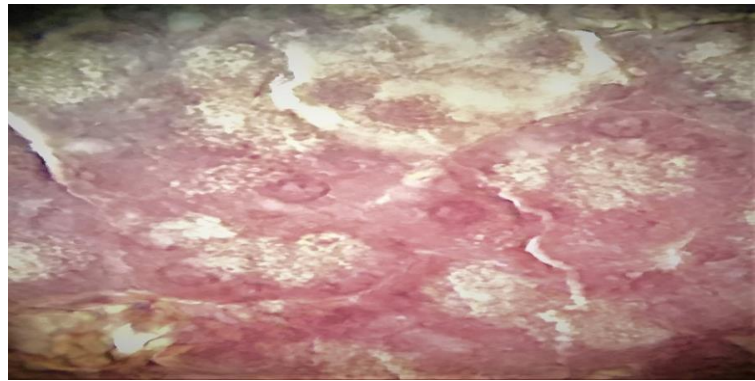
4.1.2.2. PPARγ Ekspresyonları

İmmünohistokimyasal boyamalar için hazırlanmış olan doku kesitlerinden materyal-metod bölümündeki tablo 3.5’te belirtilmiş olan immünohistokimyasal metotlar uygulanarak elde ettiğimiz boyalı pteparatlarda Beta hücrelerinde PPARγ primer antikoru kullanılarak yapılan PPARγ proteininin immünohistokimyasal ekspresyonları, ışık mikroskobu altında boyama şiddetine göre değerlendirilmiş ve immünoreaksiyon

aktiviteleri tespit edilmiştir. İmmünohistokimyasal boyamalarda kromatojen olarak AEC kullanılmıştır. Şekil 4.5.'te diyabetli bir ratdaki PPAR γ ekspresyonları gösterilmiştir. Boyama yoğunluğuna göre katagorize edilerek sayılan beta hücrelerinden elde edilen veriler ile istatistiki olarak ağırlıklı grup ortalamaları hesaplanmış ve Tablo 4.5'te gösterildiği gibi kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar pankreas beta hücrelerindeki PPAR γ ekspresyonunda, diyabetik ratlarda ($0,329 \pm 0,138$) sağlıklı ratlara ($0,507 \pm 0,018$) göre anlamlı derecede ($p < 0,01$) azaldığını göstermiştir.



Şekil 4. 6. Diyabetli ratın pankreas beta hücrelerindeki PPAR γ ekspresyonu

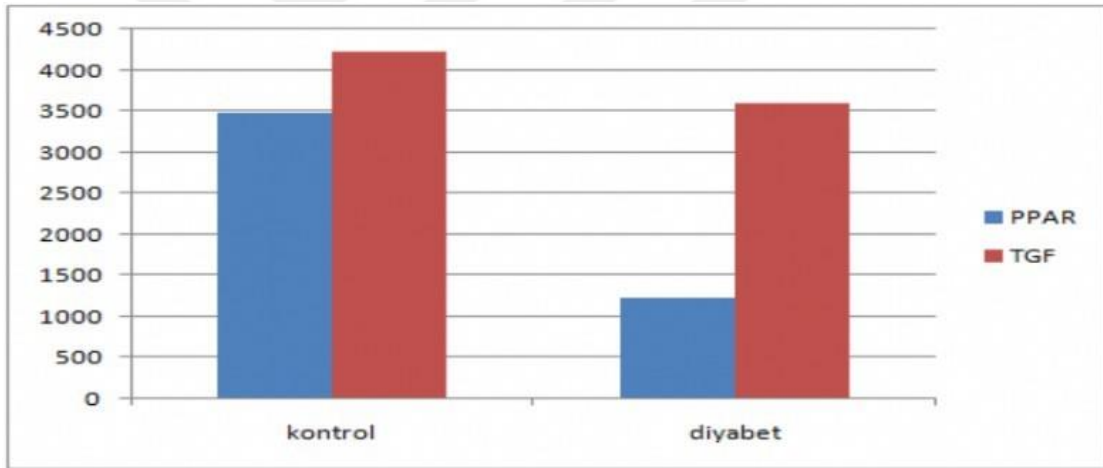


Şekil 4. 7. Sağlıklı ratın pankreas beta hücrelerindeki PPAR γ ekspresyonu

Tablo 4.5. PPAR γ immünohistokimyasal boyanma şiddetleri ağırlıklı grup ortalama değerleri($\pm$: sem).

	-	+	++	+++	Toplam Pozitif	Toplam β hücre sayısı	Ağırlıklı Grup Ortalaması
Sağlıklı Rat	3382	2416	769	294	3479	6861	0,507 $\pm$ 0,018
Diyabetik Rat	2596	800	339	101	1240	3836	0,329 $\pm$ 0,138
Toplam	2596	3216	1108	395	4719	10697	P < 0,05

Şekil 4.6’da kontrol ve diyabetli gruptaki PPAR γ ve TGF β ekspresyonların karşılaştırılması gösterilmiştir. Diyabetik ratlarda PPAR γ ekspresyonunun anlamlı derecede ($p<0.01$) azaldığı tespit edilmiştir.



Şekil 4.8. PPAR γ ile TGF β ekspresyonların korelasyonu

4.2. Biyokimyasal Bulgular

4.2.1. Diyabetik sıçanlardaki plazma glikoz, insülin ve C-peptit değerleri

Sıçanlardan diyabet öncesi ve sonrasında kuyruk veni ile intrakardiyak kan örnekleri alınarak biyokimya otoanalizetörü ile glikoz ve insülin, elisa ile immünoasay olarak C-peptit düzeyleri ölçüldü. Elde edilen veriler ve istatistiksel hesaplamaları Tablo 4.6’da gösterilmiştir. Diyabetli ratlarda sağlıklı ratlara göre AKŞ ve C-peptit değerleri önemli

ölçüde yüksek belirlenmiştir. Buna karşın insülin değeri diyabetik ratlarda sağlıklı ratlara oranla istatistiki olarak anlamlı derecede azalmıştır.

Tablo 4.6. Diyabetli sıçanlarda açlık plazma glikoz, insülin ve C-peptit değerleri

	AKŞ (mg/dl)		İnsülin (ng/mL)		C-peptit (pg/mL)	
	Kontrol	Diyabet	Kontrol	Diyabet	Kontrol	Diyabet
1	77	339	0,536	0,302	0,425	0,548
2	74	385	0,534	0,405	0,395	0,552
3	79	312	0,537	0,263	0,482	0,507
4	72	302	0,539	0,398	0,415	0,601
5	78	350	0,441	0,297	0,341	0,587
6	77	329	0,532	0,400	0,388	0,598
7	74	390	0,634	0,342	0,492	0,542
8		366		0,357		0,532
9		311		0,315		0,519
10		350		0,396		0,571
11		345		0,402		0,543
12		369		0,398		0,562
13		352		0,425		0,544
14		328		0,412		0,549
ort	75,85±12,5	344,85±21,9	0,536±0,02	0,365±0,01	0,419±0,15	0,555±0,08
p	<0,001		<0,005		<0,005	

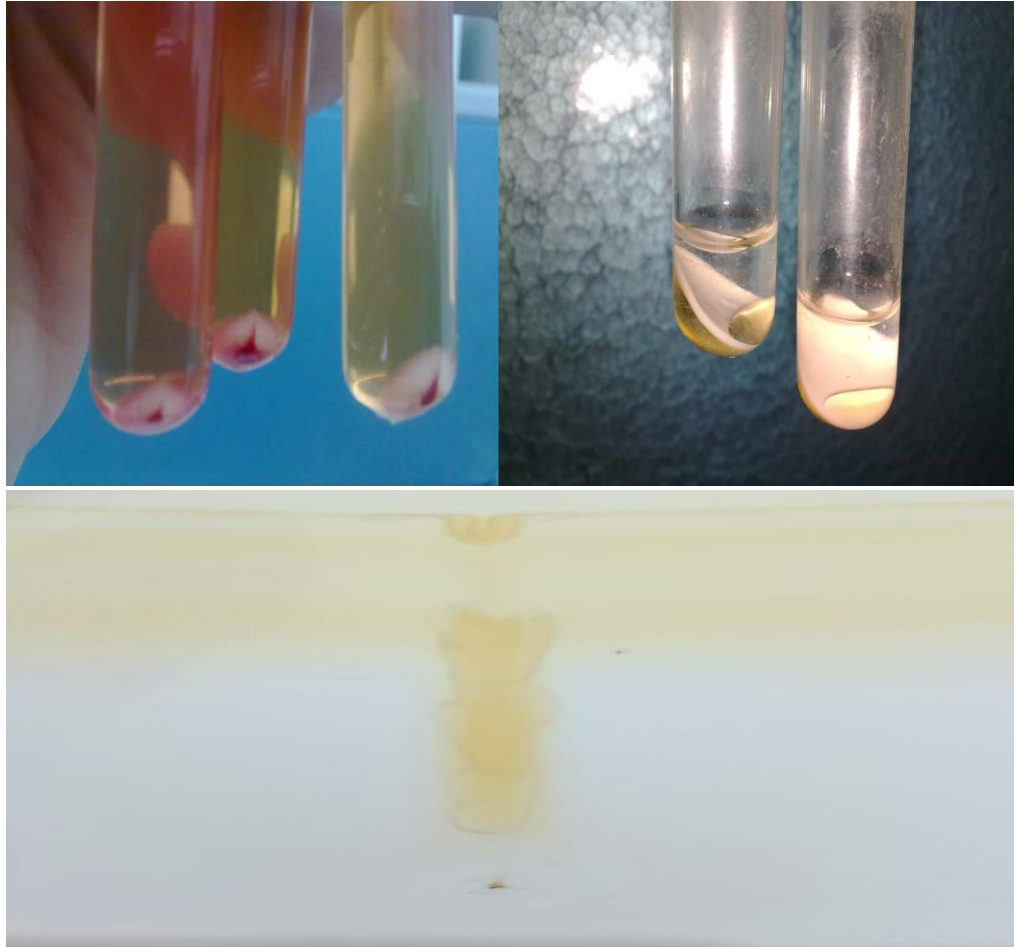
4.2.1. Diyabetik sıçanlardaki eritrosit ve β hücre membranları ile plazmalarındaki fosfolipit ve yağ asitlerinin analizleri

Çalışmamızda sıçanlardan kandaki eritrositler izole edilmiş, kan serumu saflaştırılmış ve çıkarılan pankreas dokusundan beta hücreler izole edilmiştir. Beta hücrelerin ve eritrositlerin membranları Şekil 4.7’de gösterildiği gibi diğer hücre yapılarından ayrılarak, bu membranlardaki ve plazmadaki fosfolipitler ile yağ asitleri analiz edilmiş ve analiz sonuçları Tablo 4.7 ve 4.8’de gösterilmiştir. Diyabetli sıçanların beta hücre membranları ve eritrosit membranlarında PC ve PI fosdolipitleri anlamlı derecede azalmış, PE ve SM ise önemli derecede artmıştır. Serum lipitlerinde de benzer değişimler ölçülmüştür.

Diyabetli sıçanların beta hücrelerinde anormal derecede palmitik ve stearik asit artışı tespit edilirken, DHA, OA, EPA ve LA seviyelerinde anlamlı azalmalar ölçülmüştür.

Eritrosit hücre zarı ve kan serumundaki yağ asitlerinde beta hücrelerdekine benzer şekilde diyabetik sıçanlarda MUFA ve PUFA'ların azalırken, SFA'ların önemli ölçüde arttığı belirlenmiştir (Şekil 4.8). Diyabetli sıçanların analiz edilen tüm hücresel yapılarında ω -3/6/9 yağ asitlerinin %30 oranında istatistiki olarak anlamlı derecede azaldığı gözlemlenmiştir (Şekil 4.9).

Sağlıklı ratların beta hücreleri ile eritrosit membranı fosfolipit ve yağ asit kompozisyonlarının anlamlı farklılık göstermediği ve plazmadaki yağ asit miktarları ile önemli ölçüde benzediği tespit edilmiştir. Söz konusu ilişki diyabetli sıçanların beta hücreleri ve eritrosit membranları ile kan serumları arasında da belirlenmiştir. İstatistiki olarak hücre zarları ve serum lipitleri arasında önemli bir fark bulunmamıştır.



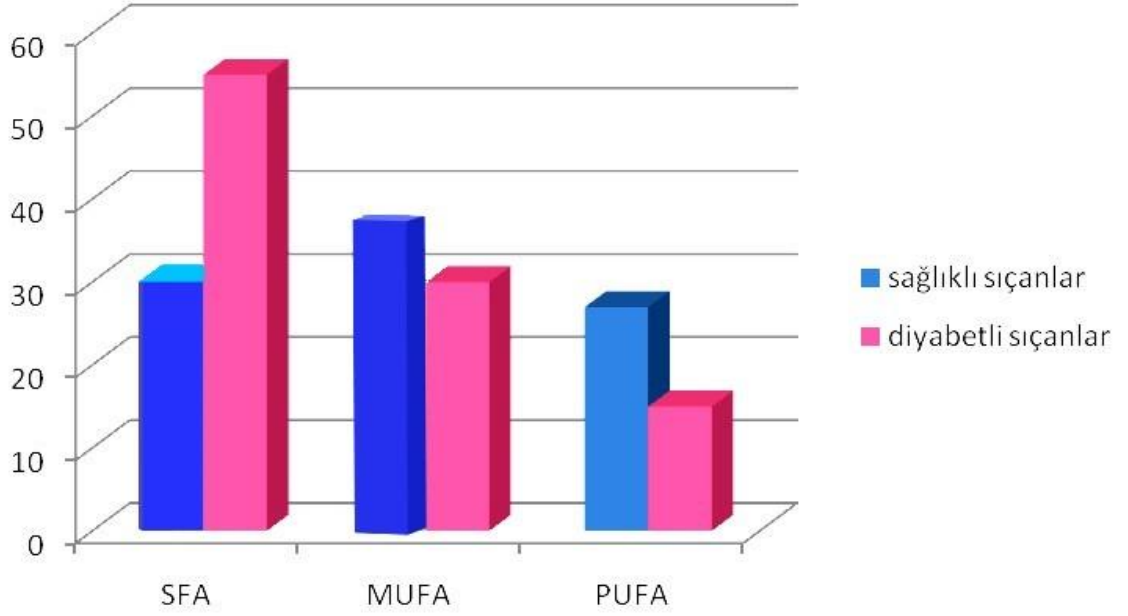
Şekil 4. 9. Eritrosit ve beta hücre izolasyonu ve hücre zarındaki fosfolipitlerin TLC yürütmeleri

Tablo 4.7. Kontrol ve diyabetiklerde fosfolipit miktarlarının karşılaştırılması

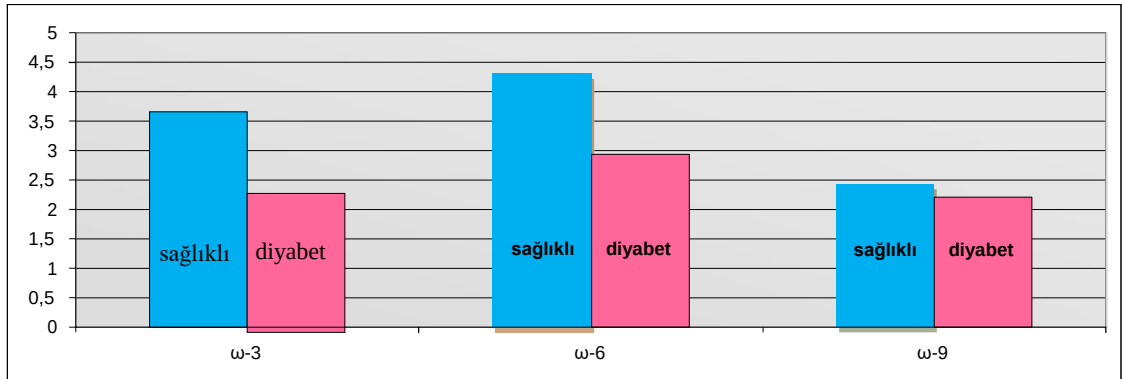
		PE	PS	PI	LPC	SM	PC
Kontrol	Beta hücre membranı	% 20	%10	%15	% 7	% 3	% 45
	Eritrosit Membranı	%28	%7	%14	% 9	% 2	% 40
	Plazma	%21	%9	%16	%10	% 7	% 40
Ditabet	Beta hücre membranı	%39	%7	% 7	%10	%12	%25
	Eritrosit Membranı	%40	%5	%3	%30	%12	%10
	Plazma	%42	%10	% 1	%8	%14	%25

Tablo 4.8. Kontrol ve diyabetiklerde fosfolipitlerdeki yağ asitlerinin karşılaştırılması

	LPC		SM		PC		PI		PS		PE		DPG	
	KON	HST	KON	HST	KON	HST	KON	HST	KON	HST	KON	HST	KON	HST
08:0 C	0,1	0,5	0,0	0,6	0,0	0,9	1,4	0,5	2,2	0,6	3,5	0,4	0,0	0,6
10:0 C	0,1	0,0	3,0	0,0	1,0	0,0	1,7	0,0	0,2	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0
11:0 C	0,1	0,3	1,2	0,3	0,0	0,2	0,0	0,3	1,2	0,3	0,2	0,4	0,0	0,3
12:0 C	1,7	0,9	4,0	1,2	4,2	0,8	5,1	0,7	2,6	0,1	5,3	0,7	1,0	1,1
13:0 C	0,1	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
14:0 C	0,0	2,8	0,3	2,8	0,0	2,7	0,1	2,6	0,2	3,1	0,1	2,7	0,0	3,1
14:1 C	0,2	0,7	0,4	1,0	0,2	1,0	0,2	0,4	0,0	0,3	0,4	0,3	0,0	1,5
15:0 C	0,1	0,3	0,0	0,5	0,0	0,3	0,1	0,6	0,0	0,3	0,0	0,3	0,0	0,3
15:1 C	0	0,6	0,2	1,6	4,4	0,6	2,3	0,7	1,4	0,5	1,7	0,7	0,0	0,6
16:0 C	10,6	25,0	15,0	24,8	12,3	26,8	8,7	26,0	10,3	27,4	9,1	27,5	32,4	27,2
16:1 C	4,1	2,9	1,7	0,4	2,9	0,3	0,3	1,2	0,0	0,4	1,2	0,7	0,0	0,4
17:0 C	7,4	2,8	7,3	2,8	11,7	3,5	8,5	2,9	14,1	1,4	5,4	2,8	34,1	3,5
17:1 C	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	2,0	0,1	0,1	0,0	2,0	0,0	0,1	0,0	0,6
18:0 C	22,5	48,9	18,8	52,8	24,3	47,9	19,3	47,5	35,5	55,6	22,4	44,4	8,9	53,3
18:1n-9 t	1,3	0,5	1,5	1,3	1,7	1,1	1,3	1,4	1,9	0,2	2,4	1,7	0,0	0,0
18:1n-9c	19,6	1,0	14,6	0,2	10,4	0,2	13,8	2,6	10,8	0,4	10,7	2,1	11,4	1,6
18:2n-6c	1,7	2,6	0,0	0,4	0,8	0,2	1,8	2,3	0,0	0,5	0,1	4,2	0,0	0,1
18:2 n-6t	0,1	0,3	0,7	2,5	2,0	1,7	1,3	0,4	1,5	0,3	0,7	0,4	0,0	0,3
18:3 n-3	1,6	0,5	1,5	0,7	1,1	0,7	0,1	0,4	0,0	0,6	0,3	0,6	3,6	0,8
18:3 n-6	0,1	0,8	0,0	0,7	0,1	0,7	0,1	0,7	0,3	0,6	0,1	0,5	0,7	0,7
20:0 C	0	0,1	0,0	0,2	0,1	1,1	0,2	0,4	0,1	0,1	0,0	0,8	0,0	0,1
20:1 n-9	0,0	0,0	0,3	0,0	1,6	0,0	0,8	0,0	1,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20:2 C	2,5	0,3	2,6	0,2	1,8	0,2	3,5	0,2	3,0	0,2	2,4	0,1	6,9	0,2
20:3 n-6	0,3	0,4	0,0	0,2	0,1	0,3	2,0	0,3	0,1	0,2	1,3	0,2	1,9	0,2
20:3 n-3	0,2	0,7	0,4	0,6	0,2	0,7	0,1	0,6	0,2	0,7	0,3	0,8	1,1	0,7
20:4 n-6	0,1	0,4	0,1	0,4	0,1	0,4	0,1	0,5	0,1	0,3	0,0	0,2	0,0	0,4
20:5 n-3	7,7	0,0	8,0	0,2	5,1	0,6	7,7	0,6	3,8	0,1	8,5	2,2	7,4	0,1
21:0 C	1,4	0,0	2,0	0,0	0,4	0,0	1,4	0,0	0,1	0,0	3,0	0,0	0,0	0,0
22:0 C	0,1	1,1	0,3	1,2	0,9	0,9	0,1	1,5	0,0	1,9	1,7	1,4	0,0	0,4
22:1 n-9	2,3	0,1	0,5	0,2	0,3	0,6	2,3	0,0	0,2	0,2	0,7	0,1	0,0	0,3
22:2 C	1,2	0,6	0,0	0,2	0,0	0,1	1,2	0,1	0,0	0,2	0,0	0,1	0,0	0,5
22:6 n-3	11,8	1,0	10,3	2,3	9,4	2,0	11,8	1,8	4,2	1,0	13,8	2,2	2,2	1,0
23:0 C	0,1	0,0	0,7	0,0	0,0	0,9	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
24:0 C	2,1	0,1	1,9	0,3	0,1	0,3	0,1	1,9	0,0	0,1	0,8	0,7	1,7	0,3
24:1cn-9	6,1	0,3	4,3	0,2	2,1	0,1	1,8	0,2	4,7	0,3	2,7	0,1	0,0	0,0



Şekil 4.10. Diyabetli ve sağlıklı ratların beta hücreler membranlarındaki doymuş ve doymamış yağ oranları



Şekil 4. 11. ω(omega) yağ asitlerinin diyabetli ve sağlıklı rat gruplarındaki değişimleri

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Diyabet dünya genelinde insan ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırada yer almakta olup her 11 kişiden biri diyabetlidir (Zheng, Ley & Hu, 2017). Diyabetli birey sayındaki artışta, değişen beslenme alışkanlıkları ve obezite en büyük etkenlerdir (Kao & Sabin, 2016). Diyabetin klinikteki en etkili özelliği ise hiperglisemidir. Son yıllardaki çalışmalar hiperglisemi oluşumunda insülin direnci ve β -hücrelerine karşı immün aktivasyonun bir arada bulunmasının etkili olduğunu göstermektedir (Zaccardi, Webb, Yates & Davies, 2016). İnsülin direnci gelişiminde GLUT proteinleri başlıca aktivatörken, immün aracılı β -hücre apoptozunda TGF β proteini etkili olduğu bildirilmektedir (Hills & Squires, 2011.). Her iki proteinin de ortak noktası transmembran reseptör olmalarıdır.

Bizim de çalıştığımız TGF β 1; farklılaşma, apoptoz ve hücre çoğalmasında etkili bir sinyal peptididir. TGF β 1'in hücreden salınımı için gerekli olan latent kompleks (LAP), glukoz ile aktifleşmektedir. TGF β 1; Smad, TNF ve IFN yollarını aktive eder ve geri beslemeli çalıştığı BMP proteininin salgılanmasına neden olur. Biz de bu tez çalışmamızda diyabette TGF β 1 ekspresyonun, pankreasın adacık hücrelerinde azaldığını gösterdik. Azalan TGF β 1 proteini tarafından salgılanan BMP proteinin de diyabette inhibe olduğu gösterilmiştir (Cayli vd., 2012). BMP ayrıca glikojenezi inhibe ederek, beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürür. Kaslara glikoz alımını ve glikojen sentezini sağlayarak kan şekerini düşürür (Wang, Ma, Sun & Ren, 2020). Yani insülin benzeri etki gösterir.

TGF β hem proliferasyonu hem de apoptozu düzenleyen oldukça hassas bir indikatör sitokin olup, hücre yenilenmesi ve farklılaşmasından başlayıp hücre ölümü ve

çoğalmasına kadar ilerleyen hassas faktörleri bir arada yürüttüğünden sentezi doku ve organlar için kritiktir. Tümörleşmeden nekroza kadar olan süreci yönetir. Bu çalışmamızda diyabetik ratlarda TGF β 1 ekspresyonunun önemli derecede azalmış olduğunun tespit edilmesi, diyabette beta hücrelerinin apoptoza uğradığı, insülin sekresyonu yapılamadığı ve beta hücrelerinin işlevsizleştiği ile ilgili bilgileri desteklemektedir. TGF proteininin hücre döngüsü sürecini, beta hücrelerinde apoptoz yönüne çevirmiş olduğunu görülmektedir. TGF β 1 sentezinin telafi edilmesi beta hücrelerinde yeniden insülin salgılanmasını sağlanabileceği ve bu yolla diyabette iyileştirici ve kalıcı bir tedavi uygulanabileceği akla gelmektedir. Ancak TGF β 1 diyabette tedavi edici unsurlardan biri haline gelmeden önce iki problemin çözülmesi gerekmektedir. Bunlardan birincisi; TGF β 1'in çok yönlü hassas bir molekül olması ve beta hücreleri dışında da birçok hücrede farklı etkiler göstermesidir. Uyarılan bu süreçten diğer hücreler olumsuz etkilenebilir. Dikkat edilmesi gereken ikinci nokta ise diyabetik beta hücrelerinde TGF sentezinin azalmasına neyin neden olduğudur. Bu tez çalışmasında da asıl ele aldığımız husus budur.

PPAR γ , yağ asit oksidasyonunun temel düzenleyicisidir. HDL, LDL ve VLDL'den serbest yağ asitlerini hidrolize ederek yağ asitlerinin kan plazmasına, oradan da doku ve hücrelere geçmelerini sağlar. Ayrıca peroksizomlarda çok uzun zincirli yağ asitlerini okside ederek kısa ve orta uzunlukta yağ asitlerine dönüştürür (Önal, 2018). TGF ile BMP gibi PPAR ile insülin de geri beslemeli çalışır (Jay & Ren, 2007). Tezimizde literatürde ilk olarak diyabette adacık hücrelerinde PPAR ekspresyonunun azaldığını belirledik. Bu azalma ve başka bir çalışmada da diyabetli bireylerde PPAR γ geninin Pro1Ala lokusunda missense mutasyonun tespit edilmesi, "lipit bozulmalarının diyabet oluşumuna neden olduğu" düşüncemizi desteklemektedir (Meirhaeghe & Amouyel,

2004). Diyabetin obezite ile ilişkili olduğunu bilinmektedir (Melmer, Kempf & Laimer, 2018). Yanlış beslenme ile metabolik dengesi bozularak öncelikle obeziteye, ilerleyen süreçte ise nükleer regülasyona yakalanmadan beta hücrelerinde değişimlere neden olarak diyabet oluşumundan sorumlu olan bu molekülü belirlemek araştırmamızdaki temel hedefti.

C peptid düzeyi endojen insülin miktarının göstergesidir. Pankreastan depolanan hormonun %15-20'si sekrese olur. Çalışmamızda; diyabette pankreas beta hücre harabiyeti sonucu -C-peptid taşıyıcı proteininde herhangi bir yetersizlik olmamasına hatta diyabetli ratlarda artış tespit etmemize rağmen - insülin sentezinin azaldığını ve buna bağlı olarak plazmada glukoz miktarının arttığı gösterdik. Bulgularımız insülinin üretildiği ancak salgılanamadığı yönündeki görüşümüzü desteklemektedir. Ayrıca beta hücrelerinde, hücre büyüme ve farklılaşmasından sorumlu TGF β 1 protein ekspresyonunda azalmalar olduğunu ve bu transmembran proteinin hücre zarındaki lokalizasyonunda etkili yağ asitlerinin, diyabette anlamlı derecede azaldığını hatta bu azalmanın hücre zarı fosfolipit kompozisyonunu değiştirerek membran akışkanlığını azalttığını gösterdik. Hücre zarındaki bu farklılaşmanın temelini ise membran akışkanlığını sağlayan ve aynı zamanda ikinci hücre içi haberciler olan fosfatidilinositol ve İnositol fosfat gibi moleküllerin yapısındaki yağ asitlerinin hem beta hücrelerinde, hem eritrositlerde hem de plazmada azalması olduğunu tespit ettik. Bu yağ asit eksikliğinin nedeninin araştırmamızda da gösterdiğimiz gibi PPAR protein ekspresyonunun diyabetteki azalışı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca doymuş yağ temelli dengesiz beslenme sonucu vücutta miktarı hızla artan esansiyel olmayan yağ asit miktarlarının da bu lipid bozulmalarına neden olduğunu öngörmekteyiz. Bulgularımızda gösterdiğimiz gibi (tablo 4.7) plazmadaki doymuş yağ asitlerinin önemli derecede

arttığını ve doymamış yağ asitlerinin önemli derecede azaldığını belirledik. Nitekim literatürdeki birçok çalışma diyabette şilomikron artışı sonucu lipide mi oluşumuna dikkat çekmektedir (Wascher vd., 2016).

Araştırmamızda diyabetli sıçanların plazmalarında, eritrosit ve beta hücre membranlarında PPAR proteinindeki azalma nedeniyle 16:00 ve 18:00 C’lu yağ asitlerinden, 22:6, 20:5ve 18:1C’ lu yağ asitlerinin sentezlenemediğini bu nedenle plazmada 16:00 ve 18:00 C’lu yağ asitlerinin anlamlı derecede arttığını ve eritrosit ve beta hücrelerinde ise 22:6, 20:5ve 18:1C’lu yağ asitlerinin eksikliği nedeniyle bu yağ asitlerini içeren PC ve PI yerine diğer fosfolipit sentezine ağırlık verildiğini gösterdik. Özellikle yapısında 22:6 C’lu DHA içeren PC’in sentez eksikliği beta hücrelerinin insülin gibi sekresyonlarına engel olmaktadır. Çünkü salgı vezikülünün hücre zarına füzyonu için zardaki DHA seviyesinin belirli miktarlarda tutulması gerekir (Williams, May, Stillwell & Jenski, 1999). Diyabetik ratlarda DHA miktarının 4.5 kat ve insülin miktarının 2 kat azaldığını belirledik. Aralarındaki pozitif korelasyon istatistiksel olarak da anlamlı derecedeydi ($p<0,05$). Beta hücresi diyabette, ihtiyacı olan DHA’yı dengesiz beslenme nedeniyle plazmadan alamadığı gibi, PPAR γ ’da meydana gelen mutasyonlar yüzünden de kendisi sentezleyemeyebileceği için insülin sekresyonu bozulur. Bu olumsuz süreçlerin ilerlemesi membran yapısının daha çok bozulmasına ve TGF β 1 ve GLUT gibi membran proteinlerinde işlev bozukluklarına neden olur. TGF β 1 aktivasyon yetersizliği, beta hücrelerini apoptoz sürecine sokarak geri dönüşümsüz hücre harabiyetine yol açar ve diyabetik kişide hayati risk oluşturan süreci başlatabileceği kanaatindeyiz.

Son yapılan çalışmalar bir otoimmün durum olan pankreastaki makrofajların beta hücrelerine saldırmasıyla oluşan beta hücre apoptozunun da diyabet oluşumunda etkili

olduğunu ortaya koymaktadır (Cnop vd., 2005). β -hücrelerine karşı immün aktivasyon, adacıklarda bulunan yerli makrofajların çoğalarak obezitenin en temel özelliği olan β -hücre hiperplazisini başlatan trombosit türevli büyüme faktörü (PEGF) gibi sinyaller üretmesiyle oluşur (Ying, Fu, Lee & Olefsky, 2020). B lenfositler plazma hücrelerine dönüşürken İmmünoglobülin (Ig) yapısındaki antijen reseptörlerinin yapısını değiştirerek; IL-4, IL-5, IFN-gama, TGF-beta üretmeye başlarlar. TGF-beta pankreastaki makrofaj sayılarını arttırırken, β hücrelerinde ise yetersiz ekspresyonu nedeniyle insülin salgılama kapasitesinin bozulmasına neden olur. Nitekim çalışmamızda TGF β ekspresyonun diyabetli bireylerde %15 azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda diyabetik sıçanların pankreaslarında sağlıklı sıçanlara göre %23 daha fazla beta hücresi sayılmıştır. Diyabetteki bu hücre artışının pankreas yetmezliği sonucu oluşabileceğini düşünmekteyiz. Yetersiz insülin sentezleyerek işlevsizleşen beta hücrelerinin yerini alabilmesi için pankreas dokusu asiner hücreleri beta hücrelerine dönüştürerek beta hücrelerini telafi ediyor olabilir. Embriyonik gelişimde asiner hücreler adacık hücrelerine dönüşmektedir (Clayton vd., 2016). Böylece tüm organ yetmezliği sendromlarında olduğu gibi pankreas büyümeye başlar. Araştırmalarımızda da pankreas dokusu ekstravaze edilirken morfolojik bulgulara diyabetli sıçan pankreaslarının daha büyük olduğunu gözlemledik. Diyabetik pankreasta beta hücre sayısındaki artışa rağmen hücrelerin insülin sekresyon işlevini yapamamaları nedeniyle diyabetik prognoz kötüleşir. Dolayısı ile diyabet tedavilerinde önemli olan hücre sayısını arttırmaktan ziyade bozulan beta hücrelerine işlevlerinin yeniden kazandırılmasıdır. Bunun içinde beta hücresinde bozulan yapıyı belirlemek gerekir ki; bu tezimizde beta hücrelerinde membran yapısının ve lipit metabolizmasının bozulduğunu tespit ettik. Eğer beta hücrelerinin lipit yapısı düzeltilebilirse, beta

hücrelerine yeniden işlev kazandırarak vücut için gerekli insülinin sentezletilmesi mümkün olabilir.



6. KAYNAKLAR

- Abdul-Ghani M.A., DeFronzo R.A., Pathophysiology of prediabetes. *CurrDiab Rep.* 2009; 9: 193-9.9)
- Abdul-Ghani M.A., Jenkinson C., Richardson D., and DeFronzo R.A., Insulin secretion and insulin action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: Results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study (VAGES). *Diabetes.* 2006; 55: 1430-5.10)
- Açar KG. Diyabetik Ayakta Tedavi Yaklaşımları ve Wagner Sınıflamasının Tedaviyi Yönlendirmedeki Rolü. T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Cerrahi liniği. Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2006.
- Ahrén B. Glucagon--Early breakthroughs and recent discoveries. *Peptides.* 2015; 67:74–81. [PubMed: 25814364]
- Akçay, T. ve Bereket, A. (2008). Diyabetes Mellitusun Uzun Dönem Komplikasyonları. Akıncı, A., ve Bundak, R. (Editörler). Çocuk ve Adolesan Diyabeti. İstanbul: Logos Yayıncılık, 94-115.
- Akçay, T. ve Bereket, A. 2008. Diyabetes Mellitusun Uzun Dönem Komplikasyonları. Akıncı, A., ve Bundak, R. (Editörler). Çocuk ve Adolesan Diyabeti. İstanbul: Logos Yayıncılık, 94-115.
- Aktunç E., Ünalacak M., Demircan N. 2002. Tip II Diyabet'te Patofizyoloji Ve Akılcı Tedavi Yaklaşımı. *Sted • Cilt 11 • Sayı 9 • 335*
- Aktunç E; Ünalacak M; Demircan N. 2002. Tip II Diyabet'te Patofizyoloji ve AkılcıTedavi YaklaşımıTHacettepe Ü. Tıp Fak. Tıp Eğitimi AD, Ankarasted 2002 • cilt 11 • sayı 9 336
- Aladağ Nazire Başkurt. 2008. Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastalarda Mikroalbuminüri Ve Serum Ürik Asit Seviyeleri Arasındaki İlişki. İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi; Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitimvearaştırma Hastanesi 5. İç Hastalıkları Kliniği Tezdanışmanı:Uzm.Dr.M.Funda Türkmen.
- Allan FL. İnsülin öncesi ve sonrası diyabet. *Med Hist.* 1972; 16 : 266–73.
- Allan FN. Thomas Willis'in yazıları: 300 yıl önce Diyabet. Şeker hastalığı. 1953; 2 : 74–8.
- Altınoğa A.A. 2013. İnce İğne Aspirasyon Biyopsi Materyallerinde Pankreatik Duktal Adenokarsinoma Tanısında Imp3, S100p, Pvh1 Ve Maspın İmmünohistokimya Antikorlarının Tanısal Değeri. Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi. Patoloji Anabilim Dalı Sitopatoloji Bilim Dalı. Tez Danışmanı Doç. Dr. Koray Ceyhan
- Altman, R.B. and A.H. Kirmayer. 1976. Diabetes mellitus in the avian species. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 72:531-537.
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, Lindgen CM, Vohl MC, Nemesh J. 2000. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2diabetes. *Nat Genet* 2000; 26: 76-80.
- American Diabetes Association. 2004.Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, Volume 27, Supplement 1, January 2004.
- American Academy of Ophthalmology. (2015-2016) "Retina and Vitreous. " 96-100.
- American Diabetes Association. Aspirin therapy indiabetes (position statement). *Diabetes Care*, 2004, 27: 72-73.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35:S64–71.

- Annette M. Chang and Jeffrey B. Halter. 2003. Aging and insulin secretion. *AJP - Endocrinology and Metabolism*.
- Anonim. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2016) "Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2016", 8. Baskı, Ankara.
- Anonymous. 1979. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 28:1039-1057.
- Anonymous. 1980. WHO expert committee on diabetes mellitus. 2nd report. World Health Organization Technical Report Series 646. World Health Organization, Geneva
- apoptosis and delayed autoimmune diabetes in alkylpurine-DNA-N-Glycosylasedeficient mice, *Molecular and Cellular Biology*, 21 (16), 5605-5613
- Arikoğlu H., Kaya D.E. 2015. Tip 2 Diyabetin Moleküler Genetik Temeli; Son Gelişmeler. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, *Konya Genel Tıp Dergisi*;25:147-159
- Arlan Rosenbloom, Janet H Silverstein (2003). Type 2 Diyabetes in Children and Adolescents: A Clinician's Guide to Diagnosis, Epidemiology, Pathogenesis, Prevention, and Treatment. American Diyabetes Association,U.S. s. 1. ISBN 978-1-58040-155-5.
- Atay A. G. 2015. Lösemili çocuklarda trombosit membran lipidlerinin araştırılması. Doktora Tezi. Gaziosmanpaşa Üniversitesi. Fen Bilimleri enstitüsü.
- Atay A.G. 2018. Diyabetin Moleküler ve Genetik Temelleri. Seminer. GOP Üniv. Histoloji ve Embriyoloji A.B.D.
- Attard SM, Herring AH, Wang H, et al. Implications of iron deficiency/anemia on the classification of diabetes using HbA1c. *Nutr Diabetes* 2015;5:e166.
- Awad M Ahmed, Diabetes mellitus öyküsü. *Suudi Med J*. 2002 Nisan; 23 (4): 373-8.
- Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Can Med Assoc J*. 1922 Mar; 12(3):141-6.
- Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Diabetes mellitus tedavisinde pankreas özleri: ön rapor. *CMAJ*. 1922; 12 : 141–6.
- Bardeesy, N and DePinho, RA. Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer* 2002;2(12):897-909.
- Barnett DM, Krall LP. İçinde: Diyabet Tarihi. 14. baskı. Joslin's Diabetes Mellitus, editör. Boston, Massachusetts: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- Batkın D, Çetinkaya F. Diabetes Mellitus Hastalarının Ayak Bakımı ve Diabetik Ayak Hakkındaki Bilgi, Tutum ve Davranışları. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2005, 14: 6-12.
- Bazo-Alvarez JC, Quispe R, Pillay TD, et al. Glycated haemoglobin (HbA1c) and fasting plasma glucose relationships in sea-level and high-altitude settings. *Diabet Med* 2017;34:804–12
- Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM. İnsan insülin geninin dizisi. *Doğa*. 1980; 284 : 26–32.
- Bell, Graeme I., Shiro Horita, and John H. Karam. "A polymorphic locus near the human insulin gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus." *Diabetes* 33.2 (1984): 176-183.
- Bennett, R.A., Pegg, A.E., 1981, Alkylation of DNA in rat tissues following administration of streptozotocin, *Cancer Research*, 41 (7), 2786-2790.

- Bennett, R.A., Pegg, A.E., 1981, Alkylation of DNA in rat tissues following administration of streptozotocin, *Cancer Research*, 41 (7), 2786-2790.
- Beutler, E., 1984, *Glutathione in Red Cell Metabolism a Manual of Biochemical Methods*, New York Grune-Stratton, USA, 0808916726.
- Biberoğlu Ğ, Süleyman Ü. 2003. Diyabetin Komplikasyonları. *Temel iç hastalıkları*. Ankara: Güneş Kitapevi; 2321-232
- Bookchin RM, Dörtnala PM. Hemoglobin A1c'nin yapısı: N-terminal beta zinciri bloke edici grubun doğası. *Biochem Biophys Res Commun*. 1968 11 Temmuz; 32 (1): 86-93.
- Boutzios G, Livadas S, Marinakis E, et al. 2011. Endocrine and metabolic aspects of the Wolfram syndrome. *Endocrine* 2011;40:10.
- Bouwens L, Houbracken I, Mfopou JK. The use of stem cells for pancreatic regeneration in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2013; 9:598–606. [PubMed: 23877422]
- Bozbulut R. 2019. Tip I Diyabetli Adolesanlarda Doğal Yulaf Gevresinin Glisemik Seyir Üzerine Etkisi. Doktora Tezi. Danışman. Prof. Dr. Nevin Şanlıer. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Beslenme ve Diyetetik A.B.D.
- Bozyer İ, Baybek H, Eksen M, Türkcan Düzöz G, Yavaş S. Muğla Devlet Hastanesi ve Sosyal Sigortalar Kurumu Muğla Hastanesi dâhiliye kliniklerinde yatan diyabetli hastaların ayak bakımına ilişkin bilgi düzeylerinin belirlenmesi. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi*, 2004, ISSN: 1303-5134.
- Böttinger EP, Bitzer M. 2002. TGF-beta signaling in renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Oct;13(10):2600-10. doi: 10.1097/01.asn.0000033611.79556.ae. PMID: 12239251.
- Brissova M, Fowler MJ, Nicholson WE, Chu A, Hirshberg B, Harlan DM, Powers et al. Assessment of human pancreatic islet architecture and composition by laser scanning confocal microscopy. *J Histochem Cytochem* 2005; 53: 87-97.
- Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH, Gallop PM. Hemoglobin A1c'deki karbonhidratın doğası ve bağlantısının daha fazla tanımlanması. *Biochem Biophys Res Commun*. 1975 Kasım 3; 67 (1): 103-9.
- Burns, N., Gold, B., 2007, The effect of 3-methyladenine DNA glycosylasemediated DNA repair on the induction of toxicity and diabetes by the β -cell toxicant streptozotocin, *Toxicological Sciences*, 95(2), 391-400.
- Burns, N., Gold, B., 2007, The effect of 3-methyladenine DNA glycosylasemediated DNA repair on the induction of toxicity and diabetes by the β -cell toxicant streptozotocin, *Toxicological Sciences*, 95(2), 391-400.
- Butler, A.E., Janson, J., Bonner-Weir, S., Ritzel, R., Rizza, R.A., Butler, P.C., 2003, β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in humans with type2 diabetes, *Diabetes*, 52 (1), 102-110.
- Cahill, G.E and H.O McDevitt. 1981. Insulin-dependent diabetes mellitus: the initiallesion. *N. Engl. J. Med*. 304:1454-1465
- Campbell F, Verbeke CS. *Pathology of the pancreas: a practical aproach*. London Springer, 2013.
- Cardinal, J.W., Margison, G.P., Mynett, K.J., Yates, A.P., Cameron,
- Carvalho E, Jansson PA, Nagaev I, Wentzel AM, Smith U. Insulin resistance with low cellular IRS-1 expression is also associated with low GLUT4 expression and impaired insulinstimulated glucose transport. *FASEB J* 2001; 15: 1101–3.

- Cavagnoli G, Pimentel AL, Freitas PA, et al. Effect of ethnicity on HbA1c levels in individuals without diabetes: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017;12:e0171315.
- Cayli S, Eyibilen A, Gurbuzler L, Koc S, Atay GA, Ekici A, Aladağ I. 2012. Jab1 expression is associated with TGF- β 1 signaling in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Acta Histochem.* 2012 Jan;114(1):12-7. doi: 10.1016/j.acthis.2011.01.005. Epub 2011 Apr 3. PMID: 21466889.
- Chausseot A, Bannwarth S, Rouzier C, et al. 2011. Neurologic features and genotype-phenotype correlation in Wolfram syndrome. *Ann Neurol* 2011;69:501.
- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:2034.
- Clardy SM, Mohan JF, Vinegoni C, Keliher EJ, Iwamoto Y, Benoist C, Mathis D, Weissleder R..2015. Rapid, high efficiency isolation of pancreatic β -cells. *Sci Rep.* 2015 Sep 2;5:13681. doi: 10.1038/srep13681.
- Clayton HW, Osipovich AB, Stancill JS, Schneider JD, Vianna PG, Shanks CM, Yuan W, Gu G, Manduchi E, Stoeckert CJ Jr, Magnuson MA. 2016. Pancreatic Inflammation Redirects Acinar to β Cell Reprogramming. *Cell Rep.* 2016 Nov 15;17(8):2028-2041. doi: 10.1016/j.celrep.2016.10.068. PMID: 27851966; PMCID: PMC5131369.
- Cnop M, Welsh N, Jonas JC, Jörns A, Lenzen S, Eizirik DL.2005. Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. *Diabetes.* 2005 Dec;54 Suppl 2:S97-107. doi: 10.2337/diabetes.54.suppl_2.s97. PMID: 16306347.
- Cnop, M., Welsh, N., Jonas, J.C., Jörns, A., Lenzen, S., Eizirik, D.L., 2005, Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities, *Diabetes*, 54 (Suppl 2), S97-S107.
- Coşansu G. 2017. Verilerle türkiye | Diyabet Neden Önemli?. tdhd.org. [tdhd.org>pdf/VERİLERLE DÜNYADA VE...DİYABET.pdf](http://tdhd.org/pdf/VERİLERLE DÜNYADA VE...DİYABET.pdf). 19/10/2018 11:30
- Craighead, J.E. 1978. Current views on the etiology of insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 299:1439-1445.
- Cremers CW, Wijdeveld PG, Pinckers AJ. 1977. Juvenile diabetes mellitus, optic atrophy, hearing loss, diabetes insipidus, atonia of the urinary tract and bladder, and other abnormalities (Wolfram syndrome). A review of 88 cases from the literature with personal observations on 3 new patients. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1977;1.
- Cumaoğlu A. 2011. Pankreatik Beta Hücrelerinde (Ins-1) 4-Hidroksinonenal' İn Endoplazmik Retikulum Stres, Apoptozis, İnsulin Salıverilmesi Ve Detoksifikasyon Enzimleri Üzerine Olası Etkileri. Doktora Tezi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Tez Danışmanı:Prof. Dr. Aysel Arıcıoğlu. Ankara.
- Cynomolgus monkeys (*Macaca Fascicularis*), *American Journal of Transplantation*, 3,D.P., Elder, R.H., 2001, Increased susceptibility to streptozotocin-induced β -cell
- Davidson MB, Schriger DL. Effect of age and race/ethnicity on HbA1c levels in people without known diabetes mellitus: Implications for the diagnosis of diabetes. *Diabetes ResClin Pract* 2010;87:415–21.

- De Meyer J. Aksiyon de la sécrétion interne du passéras sur farkli organes ve daha sonra sécrétion rénale. Arch Fisiol. 1909; 7 : 96–9.
- Decsi T, Minda H, Hermann R, Kozári A, Erhardt E, Burus I, Molnár S, Soltész G., 2002. Polyunsaturated Fatty Acids İn Plasma And Erythrocyte Membrane Lipids Of Diabetic Children. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2002 Oct;67(4):203-10.
- Defronzo R. A., Ferrannini E., Keen H., Zimmet P. (2005) ‘‘International Textbook of Diabetes Mellitus.’’ 3rd Edition. Vol. 1. John Wiley and Sons, Ltd.,England
- Denizeri SB. Diyabetik ayak. Türkiye Klinikleri Aile Hekimliği Dergisi, 2015, 6: 52-7.
- Diyabet Kontrol ve Komplikasyonlar Deneme Araştırma Grubu Yoğun diyabet tedavisinin, insüline bağımlı diabetes mellitusta uzun vadeli komplikasyonların gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkisi. Yeni Engl J Med. 1993; 329 : 977–86.
- Dobson M. Diyabette idrar üzerinde deneyler ve gözlemler. Med Obs Inq. 1776; 5 : 298–316.
- Donovan LE, Severin NE. 2006. Maternally inherited diabetes and deafness in a North American kindred: tips for making the diagnosis and review of unique management issues. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4737.
- Drash, A.L. 1979. The etiology of diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 300:1211-1213.
- Duckworth WC, Bennett RG, Hamel et al. Insulin degradation: progress and potential. Endocr Rev 1998; 19: 608-24.
- Dunn C, Curran MP. İn hale insan insülini (Exubera): diabetes mellituslu yetişkin hastalarda kullanımına ilişkin bir inceleme. İlaçlar. 2006; 66 : 1013–32.
- Durna Z, Akın S. Diyabet(tip 2) ve Bakım. Kronik Hastalıklar ve Bakım, İstanbul,Nobel Tıp Kitabevi, 2012: 291-332.
- Dussoix P, Vaxillaire M, Iynedjian PB, et al. 1997. Diagnostic heterogeneity of diabetes in leanyoung adults: classification based on immunological and genetic parameters. Diabetes 1997;46:622.
- Düzenli D. 2010. Diabetes insipidus'lu hastalarda AQP-2 , AVP-NP II ve AVPR2 gen mutasyonlarının araştırılması / Investigation of mutations in aqp-2 , AQP-2 , AVP-NP II and AVPR2 genes in patients with diabetes insipidus. Hacettepe Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü / Biyoloji Anabilim Dalı. Doç. Dr. Hatice Mergen.
- Elayat AA, el-Naggar MM, Tahir et al. An immunocytochemical and morphometric study of the rat pancreatic islets. J Anat 1995; 186: 629-37.
- Elsen M, Raschke S, Tennagels N et al. BMP4 and BMP7 induce the white-to-brown transition of primary human adipose stem cells. Am J Physiol Cell Physiol 2014; 306: C431–40.
- Engl N. (1993) "The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus." 329:977–986.
- Esrefoglu, M. Genel ve özel histoloji : renkli resimli. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2004.
- Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. 2001. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med 2001;345:971.
- Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. (2017) ‘‘Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State.’’ Med Clin Am 101(3): 587-606.

- Fitzgerald Paul A.' "Chapter 26. Endocrine Disorders" (Chapter). McPhee SJ' Papadakis MA, Tierney LM, Jr.: Current Medical Diagnosis&Treatment, 2009
- Flanders, K.C., Holder, M.G. ve Winokur, T.S. 1995. Autoinduction of mRNA and protein expression for transforming growth factor-beta S in cultured cardiac cells. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 27,805-12.
- Folch J, Lees M, Sloane Stanley G. H., 1957. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem*. 1957 May;226(1):497-509.
- Freinkel, N., R.L. Phelps and B.E. Metzger. 1979. Intermediary metabolism during normal pregnancy, in Sutherland, H.N. and J.M. Stowers Eds. *Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn*. Springer, Berlin pp 1-31.
- Fu, Z., Gilbert, E. R., & Liu, D. 2013. Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic Beta-cell dysfunction in diabetes. *Current diabetes reviews*, 9(1), 25–53.
- Gabreëls BA, Swaab DF, de Kleijn DP, et al. 1998. The vasopressin precursor is not processed in the hypothalamus of Wolfram syndrome patients with diabetes insipidus: evidence for the involvement of PC2 and 7B2. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 4026
- Gale, Edwin. (2013). Commentary: The hedgehog and the fox: Sir Harold Himsworth (1905–93). *International Journal of Epidemiology* 42 (6): 1602-1607.
- Gat-Yablonski G, Shalitin S, Phillip M. Maturity onset diabetes of the young--review. *Pediatr-Endocrinol Rev* 2006;3 Suppl 3:514.
- Genex Biotechnology Oral-Lyn - Tip 1 ve 2 diyabet için oral insülin. Sanayi projesi. Kaynak: <http://www.drugdevelopmenttechnology.com/projects/oral-lyn/2007> Erişim tarihi: Mayıs 2013.
- Gentry LE, Lioubin MN, Purchio AF, Marquardt H. 1988. Molecular events in the processing of recombinant type 1 pre-pro-transforming growth factor beta to the mature polypeptide. *Mol Cell Biol*. 1988 Oct;8(10):4162-8. doi: 10.1128/mcb.8.10.4162-4168.1988. PMID: 3185545; PMCID: PMC365485.
- Genuth S. 2006. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract*. 12 (Suppl 1). ss. 34–41. ISSN 1530-891X. PMID 16627378.
- Gilani AH. Gıda ve diyet takviyelerinin tıbbi değeri. *Diab Endoc J*. 2007; 35 : 4.
- Gilde AJ, Fruchart JC, Staels B.2006. Peroxisome Proliferator-activated receptors at the crossroads of obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 24–32.
- Glaser, Benjamin. "Insulin Mutations in Diabetes." *Diabetes* 57.4 (2008): 799-800.
- Goldfinger TM (2003) Beyond the French paradox: the impact of moderate beverage alcohol and wine consumption in the prevention of cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 21, 449–457.
- Goodge KA, Hutton et al. Translational regulation of proinsulinbiosynthesis and proinsulin conversion in the pancreatic beta-cell.*Semin Cell Dev Biol* 2000; 11: 235-42.

- Gökçora H. 1994. Pankreas Langerhans Adacık Hücreleri Aktarımı. Ankara Tıp Mecmuası (The Journal Of The Faculty Of Medicine) Vol. 47 : 539-548,
- Görpe U. 1997. Diabetes Mellitus'ta Lipid Bozuklukları. . İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu 18 - 19 Aralık 1997, İstanbul s. . 39-42.
- Gündoğdu S.A. 1997. Diabetes Mellitus Ve Hipertansiyon. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu 18 - 19 Aralık 1997, İstanbul s. . 43-45
- Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/diyabet/spesifik-nedenlere-ba%C4%9Fl%C4%B1-diyabet.html> 12/08/20 13:44
- Hara K, Okada T, Tobe K, Yasuda K, Mori Y, Kadowaki H, et al. 2000. The Pro12Ala polymorphism in PPAR γ 2 may confer resistance to type 2 diabetes. Biochem Biophys Res Commun 2000; 271: 212–216.
- Harper, H.A. and G.M. Grodsky. 1975. The chemistry and functions of the hormones, in Harper, H.A. (Ed.) Review of Physiological Chemistry. 15th Edn. Lange Medical Publications, Los Altos pp 446-504
- Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care 2007;30:2453–7
- Herr, R.R., Jahnke, J.K., Argoudelis, A.D., 1967, The structure of
- Herr, R.R., Jahnke, J.K., Argoudelis, A.D., 1967, The structure of streptozotocin, Journal of the American Chemical Society, 89 (18), 4808-4809.
- Hills, C.E., ve Squires, P.E. 2011. The role of TGF- β and epithelial-to mesenchymal transition in diabetic nephropathy. Cytokine & Growth Factor Reviews, 22(3), 131-9.
- Holms OW, Hall M. Tıp Teorisi ve Uygulamasının İlkeleri. Boston, Massachusetts: Little & Brown; 1839.
- Hori Y.. (2009) Insulin-producing cells derived from stem/progenitor cells: therapeutic implications for diabetes mellitus. Med Mol Morphol., 42(4):195-200.
- Hossain, MS., Hashimoto, M., Gamoh, S., Masumura, S., 1999. Association of age-related decrease in platelet membrane fluidity with platelet lipid peroxide. Life Sci. 1999;64(2):135-43.
- [Http://Ajansuniversite.İstanbul.Edu.Tr/Diyabetin-Tani-Ve-Tedavisinde-İluden-Dev-Adimlar/](http://Ajansuniversite.İstanbul.Edu.Tr/Diyabetin-Tani-Ve-Tedavisinde-İluden-Dev-Adimlar/)
- Huısmen TH, Martıs EA, Dozy A. Karboksimetilselülozda hemoglobin tiplerinin kromatografisi.J Lab Clin Med. 1958 Ağustos; 52 (2): 312-27.
- Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I, et al. 2003. A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. Lancet 2003;361: 301
- Ioannis Pantazopoulos and others, (2008) 'Ischaemia Modified Albumin in the Diagnosis of Acute Coronary Syndromes', Resuscitation, 306–10.
- Itoh N, Okamoto et al. Translational control of proinsulin synthesis by glucose. Nature 1980; 283: 100-2.
- International Diabetes Center. 2000.
- İpbüker A. 1997. Diyabetik Nefropati Erken Tanı, Korunma Ve Tedavisi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu 18 - 19 Aralık 1997, İstanbul s. . 53-60
- İplikçi G. 2014. Sitokinler ve insülin direnci. Ankara Üniv. Sağıl. Bil. Fak.

- Jackson RS, Creemers JW, Ohagi S, Raffin-Sanson ML, Sanders L, Montague CT, Hutton C, O'Rahilly et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. *Nat Genet* 1997; 16: 303-6.
- Jacobson, A. M., Braffett, B. H., Cleary, P. A., Gubitosi-Klug, R. A., Larkin, M. E., and DCCT/EDIC research group. 2013. The long-term effects of type 1 diabetes treatment and complications on health-related quality of life: a 23-year follow-up of the Diabetes Control and Complications/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Diabetes Care*, 36(10), 3131-3138.
- Jay MA, Ren J. 2007. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Current Diabetes Reviews* 2007; 3: 33-39
- Jones Polyuria. & Polydipsia
<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.rcplondon.ac.uk%2Ffile%2F11973%2Fdownload&psig=AOvVaw1cjT4FwMku3CCg6VSPxbb&ust=1641829406570000&source=images&cd=vfe&ved=0CAgQjRxqFwoTCID18qqBpfUCFQAAAAAAdAAAAABAL>. 9/01/2022 18:46
- Junqueira, LC. Basic histology : text and atlas. New York: McGraw-Hill; 2003.
- Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y, et al. 1994. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1994;330:962.
- Kafrawy, O., Zerouga, M., Stillwell, W., Jenski, LJ., 1998. Docosahexaenoic Acid In Phosphatidylcholine Mediates Cytotoxicity More Effectively Than Other Omega-3 And Omega-6 Fatty Acids. *Cancer Lett.*, Oct 23;132(1-2), 23-9.
- Kahara T, Takamura T, Hayakawa T, Nagai Y, Yamaguchi H, Katsuki T et al. PPAR γ gene polymorphism is associated with exercise-mediated changes of insulin resistance in healthy men. *Metabolism* 2003; 52: 209-212.
- Kahn SE, Halban et al. Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes* 46(11): 1725-32.
- Kanat M., Keskin H. 2019. Tip 2 diyabette paradigma değişim .SD (Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü) Dergisi, Haziran, Temmuz, Ağustos 2019.51. sayı, sayfa 12-15.
- Kanat M., Winnier D., Norton L., vd., The relationship between beta cell function and glycated hemoglobin: Result from the veterans administration genetic epidemiology study. *Diabetes Care*. 2011; 34(4):1006-1010.
- Kanauchi M, Kimura K, Akai Y, et al. (2004) Insulin resistance and pancreatic beta-cell function in patients with
- Kanski, J. J., & Bowling, B. (2011). Clinical ophthalmology: a systematic approach. Elsevier Health Sciences. Sy. 30-62
- Kanwar, Y. S., Sun, L., Xie, P., Liu, F. Y., & Chen, S. 2011. A glimpse of various pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *Annual review of pathology*, 6, 395–423. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092150>
- Kao KT, Sabin MA. 2016. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Aust Fam Physician*. 2016 Jun;45(6):401-6. PMID: 27622231.
- Karaçorlu M. 1997. Diyabetik Retinopati. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu 18 - 19 Aralık 1997, İstanbul s. . 61-67
- Kargar, B.C., Ktorza, A., 2001, Endocrine pancreas plasticity under
- Karlsson HK, Zierath JR. Insulin signaling and glucose transport in insulin resistant human skeletal muscle. *Cell Biochem Biophys*.2007;48:103-113.

- Karnchanasorn R, Huang J, Ou HY, et al. Comparison of the current diagnostic criterion of HbA1c with fasting and 2-hour plasma glucose concentration. *J Diabetes Res* 2016;2016:6195494
- Kaya A. 2007. Diyabetin Tarihi. Prof. Dr. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları B.D.
- Kersten S. Peroxisome proliferator activated receptors and obesity. *Eur J Pharmacol* 2002; 440: 223-234.
- Kızıltan M.E. 1997. Diyabet ve Periferik Nöropati. . İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu 18 - 19 Aralık 1997, İstanbul s. . 69-77.
- Kintscher U, Law RE. 2005. PPAR γ -mediated insulin sensitization: The importance of fat versus muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: 287–291.
- Knouff C, Auwerx J. 2004. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ calls for activation in moderation: Lessons from genetics and pharmacology. *Endocr Rev* 2004; 25: 899–918.
- Koçdemir E. 2010. Metabolik Sendromlu Hastalarda Ppar-Gama2 Pro12ala Polimorfizminin Lipid Profili Ve Adiposit Yağ Asidi Bağlayıcı Protein Düzeylerine Etkileri. Uzmanlık Tezi. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Bilal Üstündağ
- Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek C, Lehrman M, Cerami A. Diabetes mellitusta glukoz regülasyonu ile hemoglobin A1c'nin ilişkisi. *N Engl J Med*. 1976 19 Ağustos; 295 (8): 417-20.
- Korugan Ü. 1997. Hipoglisemi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu 18 - 19 Aralık 1997, İstanbul s. 101-110
- Koulmanda, M., Qipo, A., Chebrolu, S., O'neil, J., Auchincloss, H., Smith, R.N., 2003, The effect of low versus high dose of streptozotocin in Cynomolgus monkeys (Macaca Fascicularis), *American Journal of Transplantation*, 3, 267-272.
- Kowall B, Rathmann W. HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cutoff perform? *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:477–91.
- Köpeklerde Diyabeti Tedavi Etmek İçin Gen Terapisi: <http://www.diabetes.org/for-media/2013/gene-therapy-used-in-dogs-to-treat-type1-diabetes.html> Erişim Tarihi: Mayıs 2013 .
- Lakhtakia R. 2013. Diabetes Mellitus'un Tarihçesi. Sultan Qaboos Üniversitesi Med J . 2013 Ağu; 13 (3): 368–370.25 Haziran 2013'te çevrimiçi yayınlandı. Doi: 10.12816 / 0003257
- Lezzi M, Escher G, Meda P, Charollais A, Baldini G, Darchen F, Wollheim CB, Regazzi et al. Subcellular distribution and function of Rab3A, B, C, and D isoforms in insulin-secreting cells." *Mol Endocrinol* 1999; 13: 202-12.
- Liao W, Nguyen MTA, Yoshizaki T, Favelyukis S, Patsouris D, Imamura T, et al. Suppression of PPAR- γ attenuates insulin-stimulated glucose uptake by affecting both GLUT1 and GLUT4 in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 219–22.
- Lichtenstein IL, Barshak RM. Experimental transplantation of the pancreas in dogs. *J Internat Coll Surg* 1957; 28: 1-5.

- Liew CG. (2010) Generation of Insulin-Producing Cells From Pluripotent Stem Cells: From the Selection of Cell Sources to the Optimization of Protocols. *Rev Diabet Stud.*, 7(2):82-92.
- Lysy PA, Weir GC, Bonner-Weir S. Making β cells from adult cells within the pancreas. *Curr Diab Rep.* 2013; 13:695–703. [PubMed: 23925431]
- MacCracken J, Hoel D. 1997. Karıncalardan analoglara. Diyabet yönetiminde bulmacalar ve vaatler. *Postgrad Med.* 1997 Nisan; 101 (4): 138-40, 143-5, 149-50.
- MacCracken J, Hoel D. From ants to analogues: Puzzles and promises in diabetes management. *Postgrad Med.* 1997;101:138–40. 143–5, 149–50.
- Maekawa K, Tsujino T, Saito K, Kim JI, Ikeda Y, Emoto N, Yokoyama M., 2006. Inhibitory effect of insulin on vasopressin-induced intracellular calcium response is blunted in hyperinsulinemic hypertensive patients: role of membrane fatty acid composition. *Heart Vessels.* 2006 Jul;21(4):205-12.
- Majumdar SK. Glimpses of the history of insulin. *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad.* 2001;31(1):57-70.
- Makaryus, A.N., McFarlane, S.I., Diabetes insipidus: diagnosis and treatment of a complex disease, *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2006, 73, 1, 65-71.
- Martin SK, Carroll R, Benig M, Steiner et al. Regulation by glucose of the biosynthesis of PC2, PC3 and proinsulin in (ob/ob) Mouse islets of Langerhans. *FEBS Lett* 1994; 356: 279-82.
- Mathis, D., Vence, L., Benoist, C., 2001, Beta-Cell death during progression to diabetes, *Nature*, 414 (6865), 792-798.
- Mathis, D., Vence, L., Benoist, C., 2001, Beta-Cell death during progression to diabetes, *Nature*, 414 (6865), 792-798.
- Meier JJ, Bhushan A, Butler et al. The potential for stem cell herapy in diabetes. *Pediatr Res* 2006; 59: 65-73.
- Meirhaeghe A, Amouyel P. 2004. Impact of genetic variation of PPAR γ in humans. *Mol Genet Metab* 2004; 83: 93–102.
- Melissa Sattley. Diyabetin Tarihçesi. Kaynak: <http://diabeteshealth.com/read/2008/12/17/715/the-history-of-diabetes/> Erişim tarihi: Mayıs 2013.
- Melmer A, Kempf P, Laimer M. 2018. Obezite ve Diyabette Fiziksel Egzersizin Rolü. *Praxis (Bern 1994).* 2018 Ağu;107(17-18):971-976. doi: 10.1024/1661-8157/a003065. PMID: 30131033.
- Menashi, S., Weintrobouh, H., Crawford, N. 1981. Characterization of human platelet surface and intracellular membranes isolated by free flow electrophoresis. *Journal of Biological Chemistry.* 256: 4095-40101.
- Metzger BE, Coustan DR (Eds.). 1998. Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21 (Suppl. 2):B1–B167, 1998
- Mogensen C.E., Cooper M.E. 2004. "Diabetic renal disease; from recent studies to improved clinical practice." *Diabet Med* 21. 4-17.
- Mohan V, Premalatha G, Padma A, et al. 1996. Fibrocalculous pancreatic diabetes. Long-term survival analysis. *Diabetes Care* 1996;19:1274.
- Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis–related diabetes. A position statement of the American Diabetes Association and

- a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010;33:2697–708
- Moran A, Pyzdrowski KL, Weinreb J, et al. 1994. Insulin sensitivity in cystic fibrosis. *Diabetes* 1994;43: 1020.
- Muller, W.A. , G.R. Faloona, E. Aguilar-Parada and R.H. Ungar. 1970. Abnormal alpha cell function in diabetes: response to carbohydrate and protein ingestion. *N. Engl. J. Med.* 283:109-115.
- Murtaugh LC., Kopinke D. 2008. Pancreatic stem cells. <http://www.stembook.org/node/471>
- Müftüoğlu O. 2017. Diyabet yolculuğunun dört aşaması var. hurriyet.com.tr/yazarlar/osman-muftuoglu/diyabet-yolculugunun-dort-asamasi-var-40568642. 4 Eylül.
- Nakagami T, Takahashi K, Suto C, et al. Diabetes diagnostic thresholds of the glycated hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels considering the 5-year incidence of retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124:20–9.
- Naylor R, Philipson LH. 2011. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:422.
- Nelson A. 2021. <https://www.webmd.com/diabetes/diabetes-insipidus-vs-diabetes-mellitus> 11/08/20 18:36
- Neuman JC, Truchan NA, Joseph JW, Kimple ME. 2014. A method for mouse pancreatic islet isolation and intracellular cAMP determination. *J Vis Exp.* 2014 Jun 25;(88):e50374. doi: 10.3791/50374.
- Newgard CB, McGarry et al. Metabolic coupling factors in pancreatic beta-cell signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1995; 64: 689-719
- Nielsen AA, Petersen PH, Green A, et al. Changing from glucose to HbA1c for diabetes diagnosis: Predictive values of one test and importance of analytical bias and imprecision. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:1069–77.
- Nobel Ödülü Sahipleri, Tıp 1977. Gönderen: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1977/ Erişim: Mayıs 2013.
- Nobel Prize Laureates, Chemistry 1958. Gönderen: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1958/ Erişim: Mayıs 2013.
- Noguchi H. (2010) Pancreatic Stem/Progenitor Cells for the Treatment of Diabetes. *Rev Diabet Stud.*, 7(2):105-11.
- O’Brien, B.A., Harmon, B.V., Cameron, D.P., Allan, D.J., 1996, Beta-cell apoptosis is responsible for the development of IDDM in the multiple low-dose streptozotocin model, *The Journal of Pathology*, 178 (2), 176-181.
- Oktay Ahmet. 2008. Diyabet Mellitus’lu Hastalarda Tuz Kullanım Alışkanlıklarının Komplikasyon Gelişimine Etkisi. Uzmanlık Tezi; T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; Aile Hekimliği. Tez Danımanı: Doç. Dr. Yüksel Altuntaş
- Olsen HL, Hoy M, Zhang W, Bertorello AM, Bokvist K, Capito K, Efanov AM, Meister B, Thams P, Yang SN, Rorsman P, Berggren PO, Gromada et al. Phosphatidylinositol 4-kinase serves as a metabolic sensor and regulates priming of secretory granules in pancreatic beta cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 5187-92.

- Ortiz D, Voyvodic P, Gossack L, Quast U, Bryan J. 2012. Two neonatal diabetes mutations on transmembrane helix 15 of SUR1 increase affinity for ATP and ADP at nucleotide binding domain 2. *J Biol Chem.* 2012 May 25;287(22):17985-95. doi: 10.1074/jbc.M112.349019. Epub 2012 Mar 27. PMID: 22451668; PMCID: PMC3365736.
- Önal H. 2018. Approach to Inherited Metabolic Diseases. *Klinik Tıp Aile Hekimliği Dergisi* Cilt: 10 Sayı: 4 Temmuz - Ağustos 2018.
- Özcan S.G. 2018. Yüksek Yağlı Diyetle Beslenen Sıçanlarda *Myrtus Communis* L.'nin Pankreas Üzerine Etkilerinin Histolojik Ve Biyokimyasal Yöntemlerle Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Histoloji Ve Embriyoloji Anabilim Dalı Danışman Doç. Dr. Dilek Akakın.
- Özdemir H, Arf S, Karaçorlu M. (2015) "Makula Hastalıklarında Optik Koherans Tomografi," Güneş Tıp Kitabevi, 53.
- Özdemir, D., Çakır, B., Ersoy, R., Diabetes insipidus, *Endokrinolojide Diyalog*, 2009, 6, 156-162
- Özyaz M. Diabetik Ketoasidoz.İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu 18 - 19 Aralık 1997, İstanbul, s. 111-121
- Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: Evidence from the Framingham Offspring study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care* 2008;31:1991–6.
- Paul Langerhans (1847-1888): yüzüncü yıl dönümü haraç. *Sakula AJR Soc Med.* 1988 Temmuz; 81 (7): 414-5.
- Perry RJ, Camporez JP, Kursawe R et al. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell* 2015; 160: 745–58.
- physiological and pathological conditions, *Diabetes*, 50 (Suppl 1), S30-S35.
- Pipeleers, D., Hoorens, A., Marichal-Pipeleers, M., Van De Casteele, M., Bouwens, L., Ling, Z., 2001, Role of pancreatic beta-cells in the process of beta-cell death, *Diabetes*, 50 Suppl 1, S52-S57.
- Pin, C and Fenech, M. 2017. Development of the Pancreas. *Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base*, DOI: 10.3998/panc.2017.09
- Pirsch JD D'Alessandro A M Knechtle SJ et al : Simultaneous kidney-pancreas transplantation at the University of Wisconsin. *Transplantation Proceedings* 1993; 25 : 33-34.
- Pivonello, R., Bellis, A., Faggiano, A., Salle, F., Petretta M., Somma, C., Perrino, S., Altucci, P., Bizarro, A., Bellastella, A., Lombardi, G., Colao, A., Central diabetes insipidus and autoimmunity: relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin secreting cells and clinical, immunological, and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology, *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism*, 2003, 88, 4, 1629-1636.
- Planas M, Porta I, Sagristá ML, Mora M, Padró JB, Picó M., 1999. Fatty Acid Composition Of Platelet Membrane Lipids After Administration Of Two Different Fat Emulsions In Critically Ill Patients. *Intensive Care Med.* 1999 Apr;25(4):395-8.

- Porksen N, Munn S, Steers J, Veldhuis JD, Butler et al. Effects of glucose ingestion versus infusion on pulsatile insulin secretion. The incretin effect is achieved by amplification of insulin secretory burst mass. *Diabetes* 1996; 45: 1317-23.
- Powers A.C., Davis D.N., Cryer P.E. (2015) "Diabetes Mellitus, Hypoglycemia." *Harrison Principles of Internal Medicine*, 19th Edition, USA 2399-2435
- Punthakee Z., Goldenberg R., Katz P. 2018. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Clinical Practice Guidelines* | Volume 42, Supplement 1, S10-S15, April 01, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.003>
- Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. Diabetes mellitus hastalarında olağandışı bir hemoglobin çalışmaları. *mBiochem Biophys Res Commun*. 1969 22 Ağustos; 36 (5): 838-43.
- Rangwala SM, Lazar MA. 2004. Peroxisome proliferator-activated receptor γ in diabetes and metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 331-336.
- Ratner RE, Dickey R, Fineman M, Maggs DG, Shen L, Strobel SA, Weyer C, Kolterman et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med* 2004; 21 1204-12.
- Rebsomen L, Khammar A, Raccach D, Tsimaratos et al. C-Peptide effects on renal physiology and diabetes. *Exp Diabetes Res* 2008; 2008: 281536.
- Richard JL, Sotto A, Lavigne JP. New insights in diabetic foot infection. *World Journal of Diabetes*, 2011, 2: 24-32.
- Rieusset J, Andrelli F, Auboeuf D, Roques M, Vallier P, Riou JP, et al. Insulin acutely regulates the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor in human adipocytes. *Diabetes* 1999; 48: 699-705.
- Rittig, S., Siggaard, C., Ozata, M., Yetkin, İ., Gregersen, N., Pedersen, E., Robertson, G.L. Autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus due to substitution moiety of hormone precursor, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87, 7, 3351-3355.
- Rosella LC, Lebenbaum M, Fitzpatrick T, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in Canada (2007-2011) according to fasting plasma glucose and HbA1c screening criteria. *Diabetes Care* 2015; 38: 1299-305.
- Rosenfeld Louis. İnsülin: keşif ve tartışma. *Clin Chem*. 2002; 48 : 2270-88.
- Ross, MH. *Histology : a text and atlas : with correlated cell and molecular biology*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Sabanayagam C, Khoo EY, Lye WK, et al. Diagnosis of diabetes mellitus using HbA1c in Asians: Relationship between HbA1c and retinopathy in a multiethnic Asian population. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 689-96.
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, et al. 2011. Executive summary: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2011; 57: 793-8.
- Saltiel AR, Pessin et al. Insulin signaling pathways in time and space. *Trends Cell Biol* 2002; 12: 65-71.
- Sarwar N, Aspelund T, Eiriksdottir G, et al. Markers of dysglycaemia and risk of coronary heart disease in people without diabetes: Reykjavik prospective study and stematic review. *PLoS Med* 2010; 7: e1000278.
- Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçaç N, et al. (Eds). (2016) "Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu."

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Yayınları Ankara,
BAYT Matbaacılık

- Sato, M., Muragaki, Y., Saika, S., Roberts, A.B., ve Ooshima, A. 2003. Targeted disruption of TGF-beta1/Smad3 signaling protects against renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *Journal of Clinical Investigation*. 112, 1486-94.
- Schafer E. Endokrin bezleri ve iç salgılarla ilgili çalışmalara giriş. Palo Alto, California: Stanford Üniversitesi; 1914. s. 84.p. 86.
- Schall, W.D. 1984. In depth small animal internal medicine: update on diabetes mellitus, in *Proceedings 12th Ann. Scient. Program, Am. Coll. Vet. Int. Med.* 72:156-169.
- Schall, W.D. and L.M. Cornelius. 1977. Diabetes mellitus. *Vet. Clinics Nth. Am.* 7:613-628.
- Schmierer B, Hill CS. 2007. TGFbeta-SMAD signal transduction: molecular specificity and functional flexibility. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Dec;8(12):970-82. doi: 10.1038/nrm2297. PMID: 18000526.
- Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, et al. 2010. Maturity-onset diabetes of the young MODY : how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010;53:2504
- Shoelson SE, Lee J, Goldfine et al. Inflammation and insulinresistance. *J Clin Invest* 2006; 116: 1793-801.
- Simmons RL Ildstad ST Smith CR et al : *Transplantation in Principles of Surgery* 6th Ed (Ed ; Schwartz, Shires, Spencer) McGraw-Hill Inc, New York 1994 pp » 377-454.
- Smith, R.N., 2003, The effect of low versus high dose of streptozotocin in
- Smith, William , ed. (1870). " Aretaeus ". Yunan ve Roma Biyografi ve Mitoloji Sözlüğü .. https://en.wikipedia.org/wiki/Aretaeus_of_Cappadocia 09/08/2020 13:35
- Spanakis, E., Milord, E., Gagnoli, C., AVPR2 variants and mutations in nephrogenic diabetes insipidus; review and missense mutation significance, *Journal of Cellular Physiology*, 2008, 217, 605-617.
- Squifflet JP, Gruessner RW, Sutherland DE. The history of pancreas transplantation: past, present and future. *Acta Chir Belg* 2008; 108: 367-378.
- Srinivasan PS, Hakim ZS, Santani DD, Goyal RK. 1997. Effects of chronic treatment with amlodipine in streptozotocin-diabetic and spontaneously hypertensive rats. *Pharmacol Res.* 1997 May;35(5):423-8. doi: 10.1006/phrs.1997.0154. PMID: 9299205.
- Stanojevic, V., & Habener, J. F. (2015). Evolving function and potential of pancreatic alpha cells. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 29(6), 859–871. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.10.002>
- Stogdale L. Definition of diabetes mellitus. *Cornell Vet.* 1986;76(2):156-174.
- Stratta RJ Taylor RJ Zorn BH et al : Combined pancreas-kidney transplantation : Preliminary results and metabolic effects. *Amer J Gastroenterol* 1991; 86 : 697-703.
- streptozotocin, *Journal of the American Chemical Society*, 89 (18), 4808-4809.
- Stumvoll M, Haring H. The Peroxisome proliferator-activated receptor-γ2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes* 2002; 51: 2341–2347.
- Sutherland DER Dunn DL Goetz FC et al : A 10-year experience with 290 pancreas transplants at a single institution. *Ann Surg* 1989; 210 274-285.

- Swarbrick MM, Chapman CML, McQuillan BM, Hung J, Thompson PL, Beilby JP. 2001. A Pro12Ala polymorphism in the human peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 is associated with combined hyperlipidaemia in obesity. *Eur J of Endocrinol* 2001; 144: 277-282.
- Şahinduran Ş, Vurkaç N. 2018. Köpeklerde diabetes mellitus. *Dergi Park Mehmet. Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*; Arşiv Cilt 6, Sayı 1 Yıl 2018, Cilt 6 , Sayı 1, Sayfalar 43 – 50
- Şak D. (2017) "Tip 2 Diyabetik Hastalarda, taurin düzeyinin Diyabetin komplikasyonları ile ilişkisi" Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
- Şiranlı G. 2019. Yüksek Lisans Tezi. Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonlarda Tiyo-Disülfid Dengesi. Erzincan Binalı Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
- T. Deckert (August 27, 2007). "Hans Christian Hagedorn (1888-1971)". *Ugeskrift for Læger*. 169 (35): 2883
- Takata N, Awata T, Inukai K, Watanabe M, Ohkubo T, Kurihara S, et al. Pro12Ala substitution in peroxisome proliferator-activated receptor γ 2 is associated with low adiponectin concentrations in young Japanese men. *Metabolism* 2004; 53: 1548–1551.
- Taşlıpınar Uzel A. 2017. Retinopatisi olan ve olmayan diabetes mellituslu hastalarda serum ve aköz hüme bdnf düzeylerinin retina sinir lifi tabakası ve ganglion hücre kompleksiyle ilişkisi. Uzmanlık Tezi, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Ankara
- Taştan E. 1997. Hiperosmolar Nonketotik Diabet Koması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu 18 - 19 Aralık 1997, İstanbul, s. 123-129
- Tekiner T. 1997. Yandal Uzmanlık Tezi. Parsiyel Santral Diabetes İnsipidus'da İndapamid'in Antidiüretik Etkisi. Prof. Dr. Mustafa Koçak. Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi. İç hastalıkları A.B.D.
- TEMED (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2009) "Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu". 15-195.
- Temple KA, Cohen RN, Wondisford SR, Yu C, Deplewski D, Wondisford FE. 2005. An intact DNA-binding domain is not required for peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) binding and activation on some PPAR response elements. *The Journal of Biological Chemistry* 2005; 280: 3529-3540.
- Tenenbaum A, Fisman EZ, Morto M. Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: Focus on peroxisome proliferator activated receptors (PPAR). *Cardiovascular Diabetology* 2003; 2: 1-7.
- Terzi M, Cengiz N, Onar MK. Diyabetik nöropati. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*, 2004, 21: 39–49.
- Thanabalasingham G, Owen KR. Diagnosis and management of maturity onset diabetes of the young (MODY). *BMJ* 2011;343:d6044.
- Thorens B. Molecular and cellular physiology of GLUT-2, a high-Km facilitated diffusion glucose transporter. *Int Rev Cytol* 1992; 137: 209-38.
- Tipton CM; Hindistan'dan Susruta, egzersiz fizyolojisi tarihine tanınmayan bir katkıda bulunur. *J Appl Physiol* (1985). 2008 Haziran; 104 (6): 1553-6.

- Tsugawa Y, Mukamal KJ, Davis RB, et al. Should the hemoglobin A1c diagnostic cutoff differ between blacks and whites? A cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2012;157:153–9.
- Turner R, Milns H, Neil HAW, Stratton I.M., Manley S.E. Matthews D.R., Holman R.R. (1998) "Risk factors coronary artery in non-insulin dependent diabetes mellitus" United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). 316: 823-8.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (2017) "Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2017", 8. Baskı, Ankara, Ulusal Diyabet Derneği <https://tr.wikipedia.org/wiki/Diyabet#Belirtiler> 12.08.20 19:00
- Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. 2019. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2019. Syf: 16-17
- Unger RH. Glucagon physiology and pathophysiology. *N Engl J Med*. 1971; 285:443–449. [PubMed: 4997492].
- Ustaalioglu S. 2015. Tip 2 Diyabetli Hastaların Bakım Ve Tedaviye Yönelik Tutum Ve Davranışlarının İncelenmesi. İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi. Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Tez Danışmanı Prof. Dr. Mehtap TAN. Erzurum.
- Uygur M.M; Yavuz D.G. 2017. Diyabet Tanısı ve Sınıflandırması. *Turkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics* 2017;3(3):120-9
- Von Mehring J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pankreasekstirpation. *Arch Exp Pathol Pharmacol*. 1890 26 : 371–87. doi: 10.1007 / BF01831214.
- Vuralı, D., Kandemir, N. (2013), Tip 1 diyabet. Cinaz, P., Darendeliler, F., Akıncı, A., Özkan, B., Dündar, B.N., Abacı, A. ed. *Temel Çocuk Endokrinolojisi*, Nobel Tıp Kitapevi, Ankara, 397-451
- Wang Y, Ma C, Sun T, Ren L. 2020. Potential roles of bone morphogenetic protein-9 in glucose and lipid homeostasis. *J Physiol Biochem*. 2020 Nov;76(4):503-512. doi: 10.1007/s13105-020-00763-z. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32808114.
- Wascher TC, Paulweber B, Toplak H, Säly CH, Drexel H, Föger B, Hoppichler F. 2016. Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus [Lipids--Diagnosis and therapy in diabetes mellitus]. *Wien Klin Wochenschr*. 2016 Apr;128 Suppl 2:S68-70. German. doi: 10.1007/s00508-015-0933-1. PMID: 27052223.
- Wei Y, Whaley-Connell AT, Chen K, et al. (2007) NADPH oxidase contributes to vascular inflammation, insulin resistance, 2025–2029.
- White S A, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas Transplantation. *Lancet* 2009; 23; 373 (9677): 1808-17.
- Wicksteed B, Herbert HP, Alarcon C, Lingohr MK, Moss LG Rhodes et al Cooperativity between the preproinsulin mRNA untranslated regions is necessary for glucose-stimulated translation." *J Biol Chem* 2001; 276: 22553-8.74
- Williams EE, May BD, Stillwell W, Jensi LJ., 1999. Docosahexaenoic acid (DHA) alters the phospholipid molecular species composition of membranous vesicles exfoliated from the surface of a murine leukemia cell line. *Biochim Biophys Acta*. 1999 Apr 14;1418(1):185-96.
- Wrighton KH, Lin X, Feng XH. 2009. Phospho-control of TGF-beta superfamily signaling. *Cell Res*. 2009 Jan;19(1):8-20. doi: 10.1038/cr.2008.327. PMID: 19114991; PMCID: PMC2929013.

- Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al. 1996. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996;384:458
- Yanoff M, Duker J. (2013) "Ophthalmology" Fourth edition, Elseiver, 542-544.
- Yıldız K.Ö. 2017. Serebrovasküler Hastalıklar Patogenezi Nöroloji AD, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, SivasTürkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics. 2017;10(3):243-50
- Yılmaz B; Karabudak E. 2018. Diyet Kaynaklı İleri Glikasyon Son Ürünleri ve Sağlık Üzerine Etkileri. *ACU Sağlık Bil Derg* 2018; 9(4):349-356.
- Ying W, Fu W, Lee YS, Olefsky JM. 2020. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Feb;16(2):81-90. doi: 10.1038/s41574-019-0286-3. Epub 2019 Dec 13. PMID: 31836875; PMCID: PMC8315273.
- Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. 2016. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J*. 2016 Feb;92(1084):63-9. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133281. Epub 2015 Nov 30. PMID: 26621825.
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. 2017. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29219149.
- Zieleniak A, Wojcik M, Wozniak LA. Structure and physiological functions of the human peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Arch. Immunol. Ther. Exp* 2008; 58: 331-345.

A	y
d	a
i	d
	i
S	
o	