



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



DENEYSEL DİYABETİK NEFROPATİ MODELİNDE GHRELİNİN ROLÜ

Cihan GÜL
DOKTORA TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa KELLE

DİYARBAKIR- 2020



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora öğrencisi Cihan GÜL'ün hazırladığı “Deneysel Diyabetik Nefropati Modelinde Ghrelinin Rolü” başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:23/01/2020

Danışman: Prof. Dr. Mustafa KELLE

Jüri Üyeleri

İmza

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Mustafa KELLE

Üye : Prof. Dr. Mukadder BAYLAN

Üye : Prof. Dr. Zülküf AKDAĞ

Üye : Prof. Dr. Cemil TÜMER

Üye : Doç. Dr. Sayad KOCAHAN

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../20.. tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

29/01/2020

Öğrencinin Adı ve Soyadı

Cihan GÜL

İmza

TEŞEKKÜR

Fizyoloji Anabilim Dalı'nda Doktora yaptığım günden bu yana ve tezimin yazımında bana her zaman yol gösteren ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa KELLE'ye, bilimsel anlamda ufkumun daha fazla gelişmesini sağlayan Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET'e, yine Anabilim Dalı'da görev yapan çok kıymetli Hocalarıma, laboratuvar çalışmalarında beni yalnız bırakmayan Anabilim Dalı Asistanı Hacer KAYHAN KAYA'ya ve ELİSA çalışmamda bana yardımcı olan Biyokimya Anabilim Dalında görev yapan Özgür KARTAL'a teşekkür ederim.

Bana her zaman yol gösteren ve destekleyen çok kıymetli hocalarımdan Prof. Dr. Abdulkadir LEVENT hocama ve tecrübeleriyle bana rehber olan Prof. Dr. Musatafa Salih ÇELİK hocama teşekkür ederim. Ayrıca laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan Batman Üniversitesi Dr. Öğretim Üyelerinden Reşit ÇAKMAK ve İbrahim Selçuk KURU'ya, istatistikleri yapmamda bana yardım eden ve yardımcılığını yapmaktan gurur duyduğum müdürüm Dr. Öğretim Üyesi Ahmet YILDIZ'a ve son olarak bana her zaman destek olan anneme, babama, Hüseyin ağabeyime ve GÜL ailesinin tüm fertlerine teşekkür ederim.

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TIP.19.004 numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY	I
BEYAN	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR ve SİMGELER	VI
ŞEKİLLER	X
RESİM	XI
TABLolar	XII
1.ÖZET	1
1.1. TÜRKÇE ÖZET	1
1.2.ABSTRACT	3
2. GİRİŞ VE AMAÇ	5
3. GENEL BİLGİLER	7
3.1. Diyabetes Mellitus	7
3.1.1.Tanım	7
3.1.2. Diyabetin tarihçesi	7
3.1.3. Diyabetin sınıflandırılması	8
3.1.3.1. Tip 1 diyabetes mellitus	11
3.1.3.2. Tip 2 diyabetes mellitus	13
3.1.3.3. Gestasyonel diyabet	16
3.1.3.4. Diyabetin diğer spesifik tipleri	17
3.1.3.4.1. Beta hücresinin genetik bozuklukları	17
3.1.3.4.2. İnsülin etkisinde genetik bozukluklar	18
3.1.3.4.3. Ekzokrin pankreas hastalıkları	19
3.1.3.4.4. Endokrinopatiler	19
3.1.3.4.5. İlaç veya kimyasal kaynaklı diyabet	20
3.1.3.4.6. Enfeksiyonlar	20
3.1.3.4.7. İmmün-aracılı diyabetin yaygın olmayan formları	20
3.1.3.4.8. Diyabet ile ilişkili diğer genetik sendromlar	21
3.1.4. Diyabetes mellitus'un mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları	21
3.1.4.1. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları	21
3.1.4.1.1. Kardiyovasküler hastalıklar	21
3.1.4.1.2. Koroner arter hastalığı	22
3.1.4.1.3. Dislipidemi	23
3.1.4.1.4. Periferik arter hastalığı	24
3.1.4.1.5. Serebrovasküler hastalık	24
3.1.4.2. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları	25
3.1.4.2.1. Nöropati	25
3.1.4.2.2. Retinopati	26
3.1.4.2.3. Nefropati	28

3.2. Diyabetik Nefropatinin Evrelendirilmesi	31
3.3. Diyabetik Nefropati Patogenezi	33
3.3.1. Hemodinamik yollar	33
3.3.1. Patolojik değişiklikler	34
3.3.2. Metabolik yollar	35
3.3.3. Oksidatif stres	36
3.3.4. Poliol yolları	36
3.3.5. Protein kinaz C yolları	36
3.3.5. Gelişmiş glikasyon son ürünleri	37
3.3.6. Sitokinler ve büyüme faktörleri	37
3.3.7. Dönüştürücü büyüme faktörü-beta referans değişiklikleri	37
3.3.8. Vasküler endotelial büyüme faktörü	38
3.3.9. Hücre içi sinyal yolları	38
3.3.9.1. Nükleer faktör-kappa B	38
3.3.10. Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör-gama	39
3.3.11. Hipoksi ve diyabetik nefropati	39
3.3.12. İnflamasyon ve diyabetik nefropati	39
3.3.13. Hiperglisemi ve diyabetik nefropati	40
3.3.13. Diyabetik nefropatide renin-anjiyotensin – aldosteron sisteminin rolü	40
3.4. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi	41
3.4.1. Renin	42
3.4.2. Anjiyotensinojen – anjiyotensin I-II	43
3.4.3. Aldosteron	47
3.5. Ghrelin Hormonu	47
3.5.1. Ghrelin hormonu sentezi	48
3.5.2. Des-açıl ghrelin	49
3.5.3. Ghrelinin işlevi	50
3.5.4. Ghrelinin böbrek fonksiyonu üzerine koruyucu etkileri	51
3.6. Streptozotosin (stz)	52
3.7. Metformin	53
4. GEREÇ VE YÖNTEM	54
3.1. Kullanılan Araç Gereçler	54
4.2. Deney Yapıldığı Yer	54
4.3. Deney Hayvanları	54
4.4. Diyabetik Sıçan Modelinin Oluşturulması	54
4.5. Deneyin Yapılışı	55
4.6. Kan Glukoz Düzeylerinin Ölçümü	56
4.7. Sıçanların İdrar ve Kanlarının Alınması	56
4.8. Plazma Ghrelin Tayini	57
4.9. Plazma Anjiyotensin II Tayini	59
4.10. Serum ve İdrar Kreatinin Tayini	61
4.11. İstatistiksel Analiz	62
5. BULGULAR	63

6. TARTIŞMA	78
7. SONUÇ	83
8. KAYNAKLAR	84
9.ÖZGEÇMİŞ	103
10.EKLER	104
11. ORJİNALLİK RAPORU	105



KISALTMALAR ve SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiyotensin-dönüştürücü enzim
ACEi	: Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği (American Diabetes Association)
AGE	: Öncü glikasyon son ürünleri
α	: Alfa
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
$\pm$	: Artı-eksi
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokerleri
AT1R	: Anjiyotensin 1 reseptörü
AVP	: Arginin Vasopressin
β	: Beta
BSA	: Bovine serum albümin lyophilized powder
cAMP	: Siklik adenozin monofosfat
C-IR	: Karboksil-terminal immünoreaktivitesi
DAG	: Diaçilgliserol
DD-1	: Diyabetik deney grubu-1
DD-2	: Diyabetik deney grubu-2
DD-3	: Diyabetik deney grubu-3
DD-4	: Diyabetik deney grubu-4
DKBH	: Diyabetik kronik böbrek hastalığı
dl	: Desilitre
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DNp	: Diyabetik nefropati
DRP	: Diyabetik retinopati
FADH	: Flavın adenin dinükleotit
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz

GBM	: Glomerüler bazal membran
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
GLUT-1	: Glikoz taşıyıcı-1
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GH	: Büyüme hormonu
GHRH	: Büyüme hormonu salgılayan hormon
GHS-R	: Büyüme hormonu salgı reseptör
GPCR	: G protein-bağlı reseptör
HIF-1	: Hipoksiye neden olan faktör-1
HLA	: İnsan lökosit antijeni (human Leukocyte Antigen)
HbA1c	: Hemogloblin A1c
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HNF	: Hepatosit nükleer faktörü
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörleri
IL-1	: İnterlökin-1
KAH	: Koroner arter hastalığı
kDa	: Kilo dalton
KKH	: Koroner kalp hastalığı
LADA	: Yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet (Latent Autoimmune : Diabetes İn Adults)
LH	: Luteinizan hormon
MCP	: Monosit hemoatraktan protein
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
MT	: Metformin tedavi grubu
MÖ	: Milattan önce
MS	: Milattan sonra
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
μ	: Mikro
MELAS	: Mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve inme : benzeri sendrom
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotit

NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
Na ₂ CO ₃	: Sodium carbonate anhydrous
NaOH	: Sodium hydroxide pellets pure
NAP	: Albümin dışı proteinüri
NDDGC	: Ulusal Diyabet Veri Grubu Komitesi (National Diabetes : Data Group Committee)
NDK-1	: Non-Diyabetik kontrol grubu-1
NDK-2	: Non-Diyabetik kontrol grubu-2
NDK-3	: Non-Diyabetik kontrol grubu-3
NDK-4	: Non-Diyabetik kontrol grubu-4
NF-κB	: Nükleer faktör-kappa B
N-IR	: Amino-terminal immünoreaktivite
ODPHP	: Hastalık Önleme ve Sağlığın Teşviki ve Geliştirilmesi Ofisi : (Office of Disease Prevention and Health Promotion)
PAH	: Periferik arter hastalığı
PDGF- β	: Trombosit türevi büyüme faktörü-beta
PKC	: Protein kinaz C
PDR	: Proliferatif diyabetik retinopatinin
pg	: Pikogram
PPAR-γ	: Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör- gama
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
RIA	: Radioimmunoassay
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif oksijen türlerinin
sa	: Saat
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
STZ	: Streptozotosin
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta
TM	: Transmembran
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü alfa
tRNA	: Taşıyıcı Ribonükleik Asit
TZDs	: Tiyazolidindionlar

USFs : Yukarı akış uyarıcı faktörlerin
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörleri



ŞEKİLLER

Şekil 1. Diyabette Beta Hücrelerindeki Değişiklikler	13
Şekil 2. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi	42
Şekil 3. Anjiyotensin II'nin Na ⁺ Emiliminde Hemodinamik Etkileri	46
Şekil 4. İnsan Ghrelin Geni	48
Şekil 5. Ghrelin Hormonunun Aktif Formu	50
Şekil 6. Ghrelin Kalibrasyon Eğrisi	59
Şekil 7. Anjiyotensin II Kalibrasyon Eğrisi	60
Şekil 8. Kreatinin Kalibrasyon Eğrisi	62
Şekil 9 Plazma Ghrelin Düzeyi (pg/ml)	64
Şekil 10. Plazma Anjiyotensin II Düzeyi (ng/L)	65
Şekil 11. İdrar Kreatinin Düzeyi (mg/24sa)	66
Şekil 12. Serum Kreatinin Düzeyi (mg/dl)	67
Şekil 13. Grupların Ağırlık Değerleri (g)	69
Şekil 14. Grupların AKŞ Düzeyleri (mg/dl)	70

RESİM

Resim 1. Koroner Arter Hastalığında Arterioskleroz	23
Resim 2. Sağlıklı Kan Damarlarına Sahip Retina	27
Resim 3. Retina Tabakası Hasar Görmüş Göz	28
Resim 4. Diyabette Nefropati	31



TABLÖLAR

Tablo 1. Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırması	10
Tablo 2. Diyabetik Nefropatinin Evreleri	33
Tablo 3. Ghrelin Standartları	57
Tablo 4. Anjiyotensin II Standartları	60
Tablo 5. Kreatinin Standartları	61
Tablo 6. Grupların Plazma Ghrelin Düzeyleri (pg/ml)	63
Tablo 7. Grupların Plazma Anjiyotensin II Düzeyleri (ng/L)	65
Tablo 8. Grupların İdrar Kreatinin Düzeyleri (mg/24sa)	66
Tablo 9. Grupların Serum Kreatinin Düzeyleri (mg/dl)	67
Tablo 10. Grupların Ağırlık Değerleri (g)	68
Tablo 11. Grupların AKŞ Düzeyleri (mg/dl)	69
Tablo 12. DD-1 ve NDK-1 Gruplarının Analiz Sonuçları	70
Tablo 13. DD-1 ve DD-2 Gruplarının Analiz Sonuçları	71
Tablo 14. DD-1 ve DD-3 Gruplarının Analiz Sonuçları	71
Tablo 15. DD-1 ve DD-4 Gruplarının Analiz Sonuçları	71
Tablo 16. DD-1 ve MT Gruplarının Analiz Sonuçları	72
Tablo 17. DD-2 ve NDK-2 Gruplarının Analiz Sonuçları	72
Tablo 18. DD-2 ve DD-3 Gruplarının Analiz Sonuçları	72
Tablo 19. DD-2 ve DD-4 Gruplarının Analiz Sonuçları	73
Tablo 20. DD-2 ve MT Gruplarının Analiz Sonuçları	73
Tablo 21. DD-3 ve NDK-3 Gruplarının Analiz Sonuçları	73
Tablo 22. DD-3 ve DD-4 Gruplarının Analiz Sonuçları	74
Tablo 23. DD-3 ve MT Gruplarının Analiz Sonuçları	74
Tablo 24. DD-4 ve NDK-4 Gruplarının Analiz Sonuçları	75
Tablo 25. DD-4 ve MT Gruplarının Analiz Sonuçları	75
Tablo 26. MT ve NDK-4 Gruplarının Analiz Sonuçları	75
Tablo 27. Deneydeki Tüm Sıçanlara Ait Değişkenler Arasındaki Korelasyon Tablosu	76

1.ÖZET

DENEYSEL DİYABETİK NEFROPATİ MODELİNDE GHRELİNİN ROLÜ

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Cihan GÜL

Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa KELLE

Anabilim Dalı: Tıp Fizyoloji

1.1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Bu tezdeki amaç; ghrelinin diyabetik nefropatinin (DNp) oluşumundaki rolünü araştırmaktır. Ayrıca çalışmada diyabetik rat modelinde DNp oluşumunun önlenmesi ve hastalığın tedavisinde ghrelinin muhtemel etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Deneyde 8-10 haftalık 63 erkek Wistar Albino sıçanlar rastgele 9 gruba ayrıldı. Diyabetik gruplar: DD-1=1.Diyabetik Deney Grubu(n=7) [1 haftalık diyabet], DD-2: 2.Diyabetik Deney Grubu(n=7) [3 haftalık diyabet], DD-3=3.Diyabetik Deney Grubu(n=7) [6 haftalık diyabet], DD-4=4.Diyabetik Deney Grubu(n=7) [8 haftalık diyabet] ve MT: Metformin Tedavi Grubu(n=7) [8 haftalık diyabet] olarak isimlendirildi. Kontrol grupları: NDK-1=1.Non-Diyabetik Kontrol Grubu (n=7), NDK-2=2.Non-Diyabetik Kontrol Grubu(n=7), NDK-3=3.Non-Diyabetik Kontrol Grubu(n=7) ve NDK-4=4.Non-Diyabetik Kontrol Grubu(n=7) olarak isimlendirildi. Diyabet oluşturmak için sıçanlara sitrat tamponunda hazırlanmış olan streptozotosin (STZ) çözeltisinden 35 mg/kg tek doz intraperitoneal olarak uygulandı. MT grubuna diyabet oluşturulduktan sonra oral metformin 100 mg/kg/gün antidiyabetik olarak verilmiştir.

Bulgular: DD-4 ve NDK-4 grupları arasında plazma ghrelin, plazma anjiyotensin II idrar kreatinin, serum kreatinin, son ağırlık, ilk ve son AKŞ'ler arasında anlamlı fark bulunmuştur($P<0.01$). Tüm sıçanların toplam plazma ghrelin seviyeleri ile idrar kreatinin ve son ağırlıkları arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı fark bulunmuştur($P<0.01$). Tüm sıçanların toplam plazma ghrelin seviyeleri ile plazma

anjiyotensin II, ilk ve son açlık kan şekerleri (AKŞ) arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı fark bulunmuştur($P<0.01$).

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda sıçanlarda STZ ile oluşturulmuş diyabet sonrası sıçanlarda plazma ghrelin seviyesi diyabet ilerledikçe azalmasına karşılık plazma anjiyotensin II ve serum kreatinin seviyesinin ise arttığı görülmüştür. Bu durum DNp'nin gelişmesinde plazma ghrelin seviyesinde etkisi olduğunu göstermektedir. Ghrelinin diyabetik hastaların tedavisine eklenmesi DNp'nin gelişmesini önleyebileceği ya da oluşmasını geciktirebileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Ghrelin, Nefropati, Anjiyotensin II, Diyabet, Streptozotosin

ROLE OF GHRELIN IN THE EXPERIMENTAL DIABETIC NEPHROPATHY MODEL

Student's Surname and Name: GUL Cihan

Adviser of Thesis: Prof. Dr. Mustafa KELLE

Department: Medicine Physiology

1.2.ABSTRACT

Aim: The aim of this thesis is to investigate the role of ghrelin in the formation of diabetic nephropathy (DNp). In addition, we aimed to investigate the possible effects of ghrelin in the diabetic rat model to prevent DNp formation and in the treatment of the disease.

Material and Method: In the experiment, 63 male Wistar Albino rats aged 8-10 weeks were randomly divided into 9 groups. Diabetic groups were named as: DD-1 = 1.Diabetic Experimental Group (n = 7) [1-week diabetes], DD-2: 2.Diabetic Experimental Group (n = 7) [3-week diabetes], DD-3 = 3.Diabetic Experimental Group (n = 7) [6-week diabetes], DD-4 = 4.Diabetic Experimental Group (n = 7) [8-week diabetes] and MT: Metformin Treatment Group (n = 7) [8-week diabetes]. Control groups were named as: NDK-1 = 1.Non-Diabetic Control Group (n = 7) NDK-2 = 2.Non-Diabetic Control Group (n = 7), NDK-3 = 3.Non-Diabetic Control Group (n = 7) and NDK-4 = 4.Non-Diabetic Control Group (n = 7). To induce diabetes, rats were administered a single dose of 35 mg / kg intraperitoneally from streptozotocin (STZ) solution prepared in citrate buffer. After diabetes is formed in the MT group oral metformin is administered as 100 mg / kg / day antidiabetic.

Results: Significant differences were found between the DD-4 and NDK-4 groups between plasma ghrelin, plasma angiotensin II, urine creatinine, serum creatinine final weight, first and last fasting blood sugar (FBS) ($P < 0.01$). The total plasma ghrelin levels of all rats were found to be a statistically significant difference in positive direction between urinary creatinine and final weights ($P < 0.01$). The total plasma ghrelin levels of all rats were found to be statistically significant difference in negative direction between plasma angiotensin II, first and last FBS ($P < 0.01$).

Conclusion: In conclusion, in our study, plasma ghrelin levels in STZ-induced post-diabetic rats decreased as diabetes progressed but plasma angiotensin II and serum

creatinine levels were increased. This suggests that plasma ghrelin levels have an effect on the development of DNp. The addition of ghrelin to the treatment of diabetic patients indicates that it may prevent or delay the development of DNp.

Key Words: Ghrelin, Nephropathy, Angiotensin II, Diabetes, Streptozotocin



2. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere dünya çapında hızla artmaktadır. 21. Yüzyılda Diyabet, en büyük sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Diyabet ayrıca vücutta birçok mekanizmanın sekteye uğramasına neden olmaktadır. Bunların başında diyabetin triopatisi olarak bilinen nöropati, retinopati ve nefropati gelmektedir. Bunlar diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarıdır. Diyabetin yol açtığı kardiyovasküler, serobrovasküler, koroner arter hastalığı, dislipidemi ve periferik damar hastalıkları ise makrovasküler komplikasyonlar olarak bilinir (1). Diyabetik böbrek hastalığı, diyabetes mellitusun en sık görülen mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve dünya çapında son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenidir. Diyabetli hastaların yaklaşık %20-40'ının diyabetik böbrek hastalığına yakalandığı ve bunların ortalama %40'ında böbrek yetmezliği geliştiği rapor edilmiştir (2).

Diyabetik nefropatinin (DNp) fizyopatolojisi ile ilgili mekanizmalar henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ghrelin, 1999 yılında fare midesinde keşfedilmiş anabolik aktiviteye sahip bir polipeptit hormondur (3). Ghrelinin DNp ile ilişkisi hakkında az sayıda klinik ve deneysel çalışma vardır. Ghrelin başta mide olmak üzere bağırsak, böbrek, kalp, akciğer, karaciğer, pankreas gibi birçok organda varlığı tespit edilmiştir (4). 28 aminoasitli bu polipeptidin 3. aminoasidine bir yağ asidinin bağlanıp bağlanmamasına göre iki değişik formu bulunmaktadır. Yağ asidi bağlanmış açillenmiş şekli aktif, yağ asidi bağlanmamış des-açil ghrelin ise inaktif formu oluşturmaktadır.

Sıklıkla fare ve sıçan gibi deney hayvanlarında diyabet oluşturmak için streptozotosin (STZ) ve Alloxan kullanılır. Biz araştırmamızda yer alan hayvanları diyabet oluşturmak için streptozotosin (STZ) kullandık. STZ'nin etkisiyle pankreas beta (β) hücreleri tahrip olur ve nekroz gelişir (5).

Plazma ghrelin seviyeleri; insülin direnci yüksek bireylerde, obez ve tip 2 diyabetiklerde önemli ölçüde düşük bulunmuştur (6–8). Yenidoğmuş diyabetik sıçanların ghrelin ile tedavisi; plazma insülin seviyesini artırır ve diyabet

semptomlarını hafifletir (9). Hiroaki UENO ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptığı klinik bir çalışmada plazma ghrelin konsantrasyonunun DNp'li hastalarda arttığı görülmüştür (10). Ancak, mevcut bilgiler DNp patogenezinde ghrelinin rolünü tam olarak açıklamaya yeterli değildir.

Diyabetik Nefropatinin gelişmesinde ayrıca renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminde (RAAS) çok önemli rolü vardır. Bu nedenle ghrelinin RAAS üzerine muhtemel etkisinin ne olduğu cevap bekleyen başka bir sorudur. Anjiyotensinin aktif formu olan anjiyotensin II'nin özellikle böbrek efferent arteriyolları üzerinde güçlü vazokonstriksiyon etkisi intraglomerüler basıncı artırır. Bu olay hem kapiller hasara hemde proteinüriye yol açar (11).

Sonuç olarak diyabete bağlı böbrek hastalığının ortaya çıkışı ve prognozunda ghrelinin olası etkilerinin tam olarak bilinmesi DNp patogenezi açısından önemlidir. Bununla birlikte, ghrelinin DNp fizyopatolojisindeki rolü ile ilgili yapılacak geniş kapsamlı çalışmalar, DNp'nin önlenmesi ve tedavisiyle ilgili yeni stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu tez, deneysel diyabetik sıçan modelinde nefropati oluşumu, prognoz, hastalığın önlenmesi ve tedavisinde ghrelinin rolünü araştırmak için düzenlendi.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Diyabetes Mellitus

3.1.1.Tanım

Diyabetes Mellitus (DM), pankreas bezinden salgılanan insülin hormon sekresyonunun yetersizliği ve/veya etkisinin azlığı sonucu; hiperglisemiyle karakterize olan; karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik metabolik bir hastalıktır (12).

3.1.2. Diyabetin tarihçesi

Diyabetes (Yunanca “akıp gitmek”) Mellitus (Latince “bal kadar tatlı”), ballı sıvının çok olması anlamına gelmektedir. Hallk arasında “şeker hastalığı” olarak bilinen diyabet, ilk olarak “idrara çok sık çıkmak hastalığı” olarak Milattan önce (MÖ) 1500-1550 yılları arasında Eski Mısır’da Ebers papirusunda rastlanmıştır (13).

Milattan sonra (MS) 81-138. yıllarda yaşayan Kapadokyalı Aretaios ilk defa “diyabet” kelimesi kullanılmıştır. Aretaios diyabetin belirtileri arasında dayanılmaz susuzluk ile birlikte aşırı su içmek, idrar miktarında artma, bağırsaklarda yanma ve kilo kaybı olarak belirtmiştir. Bunun dışında hastada nemli vücut ve uzuvlara sahip olma gibi bilgiler belirtmiş ve su kaybının aşırı olması böbrekleri olumsuz etkileyip yavaş yavaş ölüme götüren bir hastalık olarak tanımlamıştır. Diyabeti akut ölümcül ve kronik olarak ikiye ayırmıştır. Aretaios’a göre bu hastalığın nedenleri arasında ya akut bir hastalık ya da mesane ve böbreklerin zehirlenmesi ile mide rahatsızlığıydı. Tedavi olarak ise hafif bir diyet ve buhar banyosu yapmayı önermiştir. Fakat antikçağın diğer doktorları gibi Aretaios da idrarın tadı hakkında bir durum belirtmemiştir (13–15).

Antik çağın en büyük uzmanı olarak görülen Galen (MS 129-199) diyabetin mide değil böbreklerin bir hastalığı olduğunu düşünmüş ve ishal gibi aşırı sıvı atılımından ibaret olduğunu belirtmiştir. Galen tedaviyi ise aşırı idrarın asitliğinin üstesinden gelmek, kanın hareketini yavaşlatmak ve aşırı ısınmış böbrekleri soğutmak olarak tarif etmiştir (14).

MS 900 Yüzyıl'da Razi ve MS 1000'li yıllarda ise İbni Sina diyabetli hastaların idrarlarının tatlı olduğu ve susuzluk hissinden bahsetmiştir. İbni Sina'nın yazdığı tıbbi kitaplar 1500 yıllara kadar tıp okullarında okutulmuştur (16).

Adolf Kussmaul (1822-1902) 1874'te “diyabetiklerde karakteristik ölüm tipi” için “coma diabeticum” ifadesini kullandı. Etienne Lancereaux (1829-1910) diyabetin farklı tedavi şekilleri için diyabetin farklı formlarını ayırt etti (14).

Fransız klinisyen Bouchardat'ın öğrencisi olan Lancereaux, diyabeti “yağsız” ve “yağ” kategorisine ayırmıştı (17). Paul Langerhans, 1869'daki tezinde pankreas adacık hücrelerinin anatomisini, histolojisini ve işlevini tanımladı. “İnsülin” kelimesi tahmini pankreas hormonu olarak ilk defa 1909'da Belçikalı Jean de Meyer tarafından yazılmıştır. Köpeğin pankreasının 1889'da Oscar Minkowski ve Josef Von Mering tarafından ayrıştırılması yapay bir diyabet üretti. 1920'li yıllarda insülinin keşfi diyabet tedavisinde çığır açmıştır (14,18).

3.1.3. Diyabetin sınıflandırılması

Dünyada diyabetin önemli bir sağlık problemi olarak tanınması ve onaylanmasında atılan en önemli adımlardan biri, diyabet tiplerinin, özellikle de tip 1 ve 2 diyabet tiplerinin teşhisi ve sınıflandırılmanın yapılmasıydı (19–21). Geçmişte diyabeti tanımlamak, en iyi ihtimalle, bir sıralama süreci idi.

Modern tıbbın babası Sir William Osler (1849-1919), Maryland'deki Baltimore Johns Hopkins Üniversitesi Tıp Fakültesinde birinci sınıf öğrencileri için 1893'te bir tıp metni oluşturdu. Diyabet'i “Anayasal Hastalıklar” başlığı altına aldı ve “aile” olduğunu ima etti (22). Osler'in ders kitabının zamanlamasına paralel olarak Minkowski ve Josef Von Mering'in pankreasın diyabet hastalığının merkezinde bulunduğunu tespit etti. Fransız klinisyen Bouchardat'ın öğrencisi olan Lancereaux diyabeti “yağsız” ve “yağ” kategorisine ayırmıştı. O zamandan beri, diyabeti sınıflandırmak ve tanımlamak için çeşitli sıfatlar kullanılmıştır(17).

1960'larda gebelik diyabeti için ayrı kriterlerin kullanılması gerektiği ortaya çıktı (23). 1970'lerin ortalarına gelindiğinde, bu tanımlar ve teşhis kriterleri işe yaramaz hale geldi (17).

1979’da NDDGC (National Diabetes Data Group Committee, Ulusal Diyabet Veri Grubu Komitesi), epidemiyologların ve uzman hekimlerin büyük bir kitlesinin bir araya gelmesiyle yeni tanımlamalar üzerinde anlaştılar. Daha sonra 1985 yılında WHO (World Health Organization, Dünya Sağlık Örgütü) klinik belirtiler göz önüne alınarak bir sınıflandırma yapsa da en son kabul gören sınıflandırma ADA (American Diabetes Association, Amerikan Diyabet Derneği) tarafından etyolojik sınıflandırmadır (12).

ADA’ya göre DM’nin sınıflandırılması şu şekildedir:

1. Tip 1 Diyabet (beta hücre yıkımına bağlı genellikle mutlak insülin eksikliği ile karakterize diyabet),
 2. Tip 2 Diyabet (insülin direnciyle beraber beta hücrelerinin yeterince insülin salgılayamamasından kaynaklı diyabet),
 3. Gestasyonel Diyabet (gebelik esnasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet) ve
 4. Diğer Spesifik Tipler
- diye 4 guruba ayrılmıştır(Tablo 1)(12).

Tablo 1. Diyabetes Mellitus'un Etyolojik Sınıflandırması (12).

I-Tip 1 diyabet (β-hücre yıkımı, genellikle mutlak insülin eksikliğine yol açar) A- İmmünolojik (Bağışıklık aracılığıyla) B- İdiopatik (Nedeni belli olmayan) II-Tip 2 diyabet (İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu ağırlıklı olarak neden olabilir.) III- Diğer spesifik tipler A- β-hücre fonksiyonunda genetik defekt 1-Kromozom 7, glukokinaz (MODY 2) 2-Kromozom 12, HNF-1α (MODY 3) 3-Kromozom 20, HNF-4α (MODY 1) 4-MODY'nin diğer nadir formları (örneğin, MODY 4: Kromozom 13, insülin destekçi faktörü-1; MODY 6: Kromozom 2, NeuroD1; MODY7: Kromozom 9, karboksil ester lipaz) 5-Geçici yenidoğan diyabeti (en sık 6q24'te ZAC/HYAM1 basma kusuru) 6-Kalıcı yenidoğan diyabeti (en sık β-hücre KATP kanalının Kir6.2 alt ünitesini kodlayan KCNJ11 geni) 7-Mitokondriyal DNA 8-Diğerleri B- İnsülin etkisinde genetik defekt 1-Tip A insülin direncisi 2-Leprechaunizm 3-Rabson-Mendenhall sendromu 4-Lipoatrophic diyabet 5-Diğerleri	C- Ekzokrin pankreas hastalıkları 1-Pankreatit 2-Travma/pankreatektomi 3-Neoplazi 4-Kistik fibrosis 5-Hemakromatozis 6-Fibrokalkiloz pankreas patı 7-Diğerleri D- Endokrinopati 1-Akromegali 2-Cushing sendromu 3-Glukagonoma 4-Feokromasitoma 5-Hipertiroidizm 6-Somatostatinoma 7-Aldosteronoma 8-Diğerleri E- İlaç yada kimyasallara bağlı 1-Vacor 2-Pentamidin 3-Nikotinik asit 4-Glukokortikoidler 5-Tiroid hormonu 6-Diazoksit 7-β-Adrenerjik agonistler 8-Tiazidler 9-Dilantin 10-γ-interferon 11-Diğerleri	F- Enfeksiyonlar 1-Konjenital rubella 2-Sitomegalovirus 3-Diğerleri G- İmmün Diabetin nadir formları 1-"Stiff-man" sendromu 2-Anti-insülin reseptör antikorları 3-Diğerleri H- Diyabete bazen birlikteliği olan genetik sendromlar 1-Down sendromu 2-Klinefelter sendromu 3-Turner sendromu 4-Wolfram sendromu 5-Friedreich ataksisi 6-Huntington korea 7-Laurence-Moon-Biedl sendromu 8-Miyotomik distrofi 9- Porfiri 10-Prader-Willi sendromu 11-Diğerleri IV. Gestasyonel Diabetes Mellitus
---	---	---

Diyabetin herhangi bir formu olan hastalar, hastalıklarının bir aşamasında insülin tedavisine ihtiyaç duyabilirler. İnsülinin bu şekilde kullanılması hastayı sınıflandırmaz (12).

3.1.3.1. Tip 1 diyabetes mellitus

Tip 1 diyabet, diyabetli kişilerin %5-10'unu oluşturur. Bu diyabet şekline insülin bağımlı diyabet ya da genç tipi diyabette denir. Tip 1 diyabeti olan bireyler normalde kendi insülin üretimlerinde bozukluk olmasından dolayı hayatlarına devam etmek için dışardan insülin enjeksiyonu yaparlar (12).

Tip 1 diyabet çocuklarda ve gençlerde (13 ve 20 yaşlarda) görüldüğünden “juvenil diyabet” olarak da adlandırılır. Genellikle sık görülen belirtileri arasında poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı vardır. Kandaki artan glikoz düzeyi glomerüler de glikoz reabsorbsiyonu için yetersiz kalır ve idrarla birlikte glikoz atımı olur. Glikozun ayrıca ozmatik etkisiyle su atılımında da artış olur. Hem poliüri hem de polidipsi bu şekilde gerçekleşir. Daha az görülen belirtileri arasında bulanık görme yara iyileşmesinde gecikme, yorgunluk belirtileri gözlenir (12).

Tip 1 diyabetli bireyler, hastalık klinik olarak belirti vermeden önce metabolik olarak normaldirler. Fakat hafif açlık hiperglisemisi olan bazı tip 1 diyabetli hastalarda, enfeksiyon (viral enfeksiyonlar, toksinler vs.) veya stres varlığında tablo şiddetli hiperglisemi ve / veya ketoasidoza dönüşebilir (12).

Tip 1 diyabet öncelikle pankreastaki beta hücrelerinin hücresel olarak otoimmün yıkımı nedeniyledir. Buna sebep olan durum otoimünite cevap sonrası beta hücrelerinin yıkımına yol açan otoantikordur. Bu süreç anti-glutamik asit dekarboksilaz (anti-GAD), anti-adacık hücresi veya anti-insülin antikorlarının varlığı ile karakterizedir. Antikordan birine veya daha fazlasına sahip olan kişiler tip 1 A veya immün aracılı tip 1 diyabetli olarak alt sınıfa ayrılmıştır. Tip 1 diyabetin yaklaşık %90'ı otoimmün Tip 1A diyabettir (17,24).

Tip 1 diyabetin başka bir formu ise Tip1 B ya da idiyopatik diyabet olarak sınıflandırılır. Tip 1 diyabetin yaklaşık %10'u Tip 1B diyabettir. Özellikle beyaz

olmayan ırklarda, otoimmün antikorların yokluğunda veya herhangi bir otoimmün bozukluk olmaksızın görülebilir. Tip 1 diyabetin bu formu belirgin hiperglisemisi olan ilerleyici bir hastalık grubunu oluşturur. Bu hastaların bazılarında otoimmün bozukluk olmamasına rağmen kalıcı insülinopeni tablosu oluşur ve ketoasidoz eğilimlidirler. Ketozisin önlenmesi ve hayatta kalmak için dışardan insülin enjeksiyon gereksinimi vardır. Tip 1 diyabetin bu formu güçlü bir şekilde kalıtsaldır. Ayrıca HLA (human Leukocyte Antigen, insan lökosit antijeni) ile ilişkili değildir ve beta hücre otoimmünitesi için de immünolojik bir kanıt yoktur (12,25).

Tip 1 diyabetli annelerin çocuklarının %3-2'si, tip 1 diyabetli babaların çocuklarında ise %9-6 kadar tip 1 diyabet riski olduğu görülmüştür.

Tip 1 diyabet, çevresel ve genetik faktörlerin kombinasyonlarının immün sistemde görev alan T hücreleri tarafından pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerini zaman içinde yıkmasıyla başlar. 6p21 kromozomudaki HLA sınıf II özellikle de DR ve DQ'da allelleri, Tip 1 diyabet ile güçlü bir ilişki gösterir. Ek olarak 2q33 kromozomu üzerindeki CTLA-4 genindeki polimorfizmlerin tip 1 diyabet için genetik yatkınlığın oluşturduğunu göstermiştir(12,26).

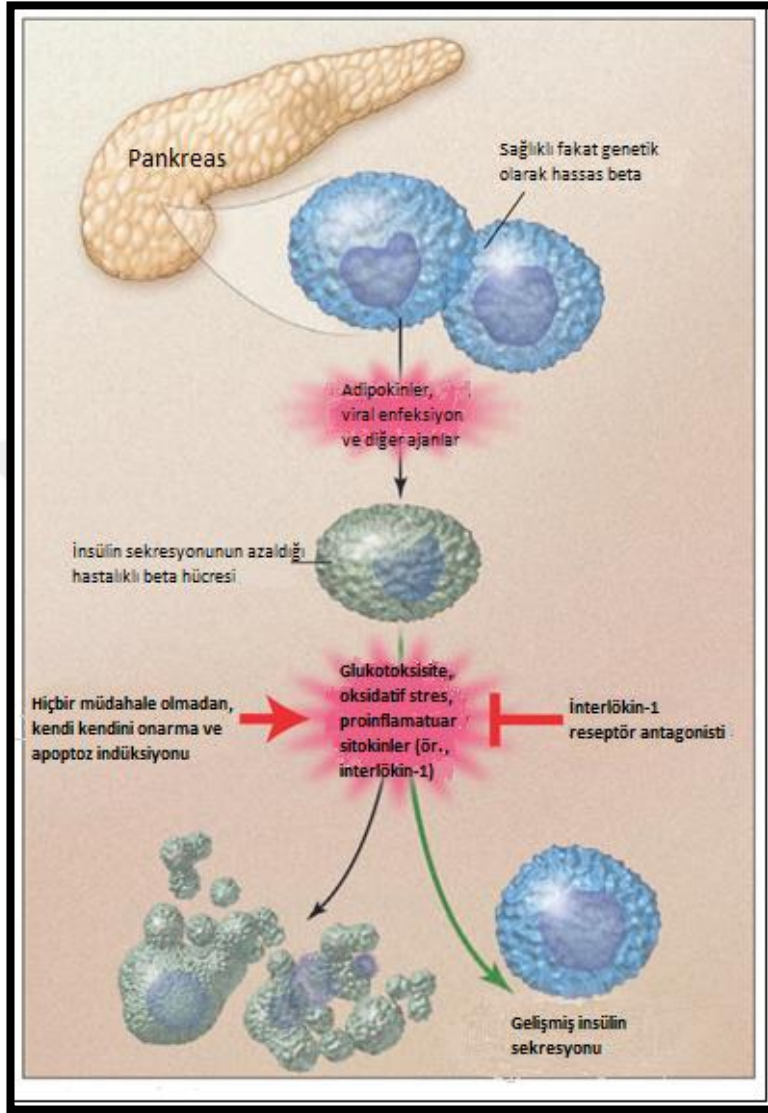
Tip 1A diyabet, HLA kompleksinin DQ-A ve DQ-B kısımlarında spesifik haplotipler veya aleller ile güçlü ilişkiler gösterir (27).

Beta hücresi yıkım oranı özellikle bebeklerde ve çocuklarda hızlı gelişirken yetişkinlerde ise bu hız daha yavaştır. Bazıları hızla ağır hiperglisemi veya ketoasidoza dönüşebilen hafif açlık hiperglisemisine sahiptir. Fakat diğerleri özellikle yetişkinlerin bir kısmı beta hücre fonksiyonlarını yıllarca koruyabilirler ve bu kişilerin diyabeti “gizli otoimmün diyabet” olarak adlandırılır. Bu tür bireyler, diyabetin saptanmasından yıllar sonra hayatlarına devam etmek için dışardan insüline ihtiyaç duyarlar(Şekil 1) (28,29).

Tip 1B veya idiyopatik diyabet, tip 1A'dakilere benzer düşük insülin ve C-peptid seviyeleri ile karakterizedir. Bu gibi hastalarda klinik olarak otoimmün antikorların belirlenmemesine rağmen, ketoasidoza yatkındırlar. Bu hastaların çoğu Afrika ve Asya kökenlidirler (17).

Tip 1 diyabeti olan hastalar düşük veya belirlenemeyen insülin ve plazma C-peptid seviyelerine sahiptir. Tip 1A diyabeti olan hastalar ayrıca Graves hastalığı

Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, ve pernisiyöz anemi gibi eşlik eden diğer otoimmün bozukluklara sahip olma olasılığı daha yüksektir (17).



Şekil 1. Diyabette Beta Hücrelerindeki Değişiklikler (30).

3.1.3.2. Tip 2 diyabetes mellitus

Tip 2 diyabetes mellitus, diyabetin çok yaygın bir formudur ve hastaların yaklaşık %90-95 oluşturur. Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control CDC) 2017 verilerine göre Dünya çapında tip 2 diyabet, yaklaşık 422 milyon kişiyi etkisi altına almıştır. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 30,2 milyon yetişkini etkilemiştir. Ayrıca 8,1 milyon Amerikalı da teşhis edilmemiş diyabet olduğundan şüpheleniliyor ve 86,1 milyon prediyabet (kan şekeri normal seviyesinden

yüksek ve tip 2 diyabet gelişmeye yatkın) olduğu tespit edilmiştir (31).

Tip 2 diyabet insüline bağımlı olmayan diyabet veya erişkin başlangıçlı diyabet olarak adlandırılır. Tip 2 diyabet insülin etkisinin azlığı, sekresyonun da aksaklık ya da her ikisinin de eşlik ettiği bir bozukluktur. Genellikle Tip 2 diyabet klinik olarak oluştuğu zaman her iki özellikte görülür. Tip 2 diyabet spesifik etiyolojisi bilinmemekle birlikte, beta hücrelerinin otoimmün yıkımı meydana gelmez (17).

Hastalık en yaygın yetişkinlerde görülmekle birlikte, başlangıç yaşı Avrupa kökenli olmayan kişilerde daha erken olma eğilimindedir. Hastalık her yaşta ortaya çıkabilir ve şimdi çocuklarda ve ergenlerde de görülmektedir (32–34).

Tip 2 diyabetin belirtileri arasında aşırı açlık-susuzluk hissi, sık idrara çıkma yorgunluk, bulanık görme ve yaraların geç iyileşmesini içerir(12).

Tip 2 diyabetin şu anda bir tedavisi olmamasına rağmen, belirtileri diyet egzersiz ve sigara alışkanlıklarında yapılan değişiklikler ile yönetilebilir (35). Fakat birçok kişi diyabet tedavisi tavsiyelerine uymakta zorluk çekmektedir (36). Örneğin ABD’de tip 2 diyabetli yetişkinlerin yaklaşık yarısının tedavi önerilerine uymadığını rapor edilmiştir (37).

Tip 2 diyabet, genellikle uzun yıllar boyunca teşhis edilmez, çünkü hiperglisemi yavaş yavaş gelişir. Tip 2 diyabet erken evrelerde klasik diyabet semptomlarını üretebilecek kadar şiddetli değildir. Ancak hastalar makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon gelişme riski altındadırlar. Tedavi edilmeyen tip 2 diyabetli hastalarda; kalp hastalığı, inme, görme kaybı, böbrek hastalığı, diş hastalığı sinir hasarı ve mortalite gibi ciddi sağlık komplikasyonlarına yol açabilir (31,38).

Tip 2 diyabet, daha önce gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda sık görülür. Ayrıca hipertansiyon ve dislipidemi (yüksek trigliserit ve düşük miktarda yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)-kolesterol seviyeleri; doğum sonrası hiperlipidemi) gibi insülin direnci sendromunun diğer özelliklerine sahip kişilerde sıklıkla görülür (39).

Yiyecekler tipik olarak glikoza metabolize edilir ve kan dolaşımındaki insülin hormonu yoluyla enerji kullanımı için vücuda dağıtılır. Tip 2 diyabetli hastalar genellikle mutlak insülin eksikliğinden ziyade insülin direncine sahiptir. İnsülin

direncinden dolayı kan şekeri seviyesi yükselir. İnsülin direnci kilo verme veya farmakolojik tedavi ile düzelebilir ve sonuçta kan şekeri normal seviyelere dönebilir. Tip 2 diyabet tanısı almış hastaların çoğu her ne kadar glisemik kontrol için gerekli olmasına rağmen, yaşamları boyunca hayatlarını devam ettirmek için insülin tedavisine ihtiyaç duymazlar. Bu diyabet şekli uzamış diyabet süresiyle birlikte ilerleyen beta hücre yetmezliği ile ilişkilidir (40).

Tip 2 diyabette ketoasidoz kendiliğinden oluşması nadirdir. Ketoasidoz daha çok enfeksiyon gibi başka bir hastalıkla ilişkili stres ile gelişebilir (40).

Tip 2 diyabetli hastaların çoğu obezdir ve obezite insülin direncini artırır. Geleneksel ağırlık kriterlerine göre obez olmayan hastalar, genellikle karın bölgesinde dağıtılan vücut yağ yüzdesinde bir artışa sahiptirler (12,17).

Özellikle Avrupa kökenli diyabet hastalarının bazıları obez değildir ve tip 1 diyabetli akrabalara sahiptirler. Bunlar tip 2 diyabet ile uyumlu bir klinik tablo sergileye bilirler. Fakat kanlarında tip 1 diyabette bulunanlara benzer otoantikörler içerirler. Bu tip hastalarda tip 1A diyabeti vardır. Ancak antikor tavinleri yapılmadıkça tip 2 diyabet var gibi görünürler (17).

Tip 2 diyabet gelişme riski ileri yaş, obezite ve fiziksel hareketsizlik ile artar. Ayrıca genetik yatkınlıkta yüksektir. Bu yüzden ebeveyni veya kardeşlerinde Tip 2 diyabet öyküsü olanlar büyük risk taşır (17).

Tip 2 diyabet sıklığı farklı ırksal veya etnik alt gruplar arasında değişkenlik göstermektedir. Yerli Amerikan, Polinezya veya Mikronezya, Asya-Hint, İspanyol veya Afrika kökenli Amerikalı kişiler, Avrupa kökenli insanlardan daha yüksek risk altındadırlar (41).

Tip 2 diyabetin tanısını koymak için çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) ve ADA'ya göre 75 g oral glukoz tolerans testinden 2 saat sonra diyabet belirtileri ile birlikte plazma glukozu'nun 200 mg / dL'nin üstünde veya birden fazla durumda açlık plazma glukozu'nun 126 mg / dL'nin üstünde olmasıyla tanı konulabilir (24,35,42).

Hastalık Önleme ve Sağlığın Teşviki ve Geliştirilmesi Ofisi (Office of Disease Prevention and Health Promotion, ODPHP) 2016 raporunda diyabet önümüzdeki on

yıl için en önemli önceliklerden biri olarak listelendi. Ayrıca tip 2 diyabetin insidansını ve ekonomik yükünü azaltmak, hastalığı olanlarda yaşam kalitesini arttırmak hedeflendi.

3.1.3.3. Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), hamilelik esnasında veya başlangıcında hiperglisemi ile ilişkili karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır (12,24). Amerika Birleşik Devletinde tüm gebeliklerin %4'ünde, Birleşik Krallığın ise %3-5'inde görülür (43). Doğum sonrası hastaların çoğu normal glikoz toleransına dönerler. Fakat gebelik diyabeti olan kadınların doğumdan 6 hafta sonra glikoz toleranslarını değerlendirmeleri önerilir (21). Çünkü GDM öyküsü olan kadınlar tip 2 diyabet açısından risk altındadırlar. GDM'li kadınların %50'sinde ortalama 5-10 yıl içinde tip 2 diyabet gelişmektedir (44).

Önceden diyabeti bilinen kadınlar hamilelikte GDM'leri yoktur. Hamileliğin erken döneminde açlık veya yemek sonrası glikoz konsantrasyonları normalde gebe olmayan kadınlardan daha düşüktür. Açlık veya yemek sonrası glikoz seviyelerinin yükselmesi, gebelikteki diyabetin varlığı hakkında bir fikir verir ama gebeliğin bu zamanında bir anormalliği belirlemek için özel bir kriter oluşturulmamıştır. Fakat hamileliğin erken döneminde normal glukoz seviyeleri GDM'nin daha sonra gelişmeyeceği anlamına gelmez (17).

Gestasyonel diyabetes mellitus riski yüksek olan bireyler arasında yaşlılar daha önce glikoz intoleransı öyküsü olanlar, gebelikte makrozomik çocuk geçmişi olanlar tip 2 diyabet riski yüksek olan bazı etnik gruplardan gelen kadınlar ve açlık ya da günlük kan şekeri seviyelerinde herhangi bir yükselme olan hamile kadınlar vardır.

Gestasyonel diyabetes mellitus, hem fetüs hem de anne için zararlı sonuçlar doğurabilir. Yüksek açlık glukoz konsantrasyonları ile hamilelik sırasında ya da önceden ortaya çıkmış diyabet, gebeliğin son 4 ila 8 haftasında intrauterin fetal ölüm riski dâhil olmak üzere, doğuştan anormallikler ve diğer komplikasyonlarla ilişkilidir (45). Aşırı açlık hiperglisemisi olmayan GDM, artmış perinatal mortalite ile ilişkilendirilmemiştir. Ancak GDM fetal makrozomi riskini ciddi bir şekilde artırır (46). Yenidoğan hipoglisemisi, sarılık, polisitemi ve hipokalsemi GDM'nin diğer fetal

komplikasyonlarıdır. GDM'li veya hamilelik öncesi tip 2 diyabetli kadınların yavruları, ergenlikte obezite ve diyabet riski altındadırlar (47).

Hamilelik sırasında diyabet için yüksek risk özelliklerine sahip kadınların örneğin; obezite, GDM, glikozüri veya ailede diyabet öyküsü olanlar mümkün olan en kısa sürede glukoz testinden geçmelidirler. Gebeliğin ilk üç ayında gebe kadınların taraması, önceden tanı konmamış diyabet veya glukoz intoleransını saptamak için uygundur. Açlık plazma glukoz seviyesi 126 mg / dL veya daha fazla olan veya hamilelik sırasında herhangi bir zamanda 200 mg / dL veya daha yüksek bir plazma glikoz seviyesi olan kadınlara, diyabet tanısı konulabilir. GDM için genellikle sistematik test 24-28. haftalar arasında yapılır. Bu test: 25 yaş ve üstü kilolu kadınlar diyabet prevalansı yüksek olan etnik gruba mensup kadınlar diyabetli birinci derece akrabaları olan kadınlar ve anormal glukoz tolerans öyküsü olan kadınlara yapılır (48). Doğumdan sonra GDM'si olan kadınlar yeniden sınıflandırılmalıdır. Doğumu takiben GDM'li bazı kadınlarda diyabet veya bozulmuş glikoz regülasyonu olur ama doğum sonrası dönemlerde genellikle glikoz regülasyonu normale döner. Bununla birlikte, bu tür kadınlarda, ilerleyen yıllarda diyabet gelişme riski yüksektir (49).

3.1.3.4. Diyabetin diğer spesifik tipleri

3.1.3.4.1. Beta hücresinin genetik bozuklukları

Diyabetin bazı formları beta hücresinin monogenetik bozuklukları ile ilişkilidir. Diyabetin bu formlarında erken yaşlarda (genellikle 25 yaşından önce) hipergliseminin başlamasıyla karakterizedir. Gençlerin erişkinliğe başlangıcı (Maturity-Onset Diabetes of Young, MODY) diyabeti olarak adlandırılan bu diyabet formunda insülin etkisinde minimal veya hiçbir kusur yoktur (50,51). Fakat insülin sekresyonunda bozukluk söz konusudur. İnsülin sekresyonundaki bu bozukluk otozomal dominant şekilde kalıtsaldır. Farklı kromozomlar üzerindeki altı genetik lokasyonda anormallikler tespit edilmiştir. En yaygın formu, hepatosit nükleer faktörü (HNF) -1a olarak adlandırılan bir hepatik transkripsiyon faktöründeki kromozom 12 üzerinde oluşan mutasyonlarla ilişkilidir (52). İkinci bir formu ise kromozom 7p üzerindeki glukokinaz genindeki mutasyonlarla ilişkilidir ve kusurlu bir glukokinaz molekülüyle sonuçlanır (53). Glukokinaz, glikozu glukoz-6 fosfata dönüştürür. Bunun sonucunda beta hücresi tarafından insülin salgılanması uyarılır. Böylece glukokinaz

beta hücresi için “glikoz sensörü” olarak işlev görür. Glukokinaz genindeki kusurlardan dolayı normal insülin sekresyon seviyesini ortaya çıkarmak için artmış plazma glikoz seviyesine ihtiyaç vardır. Daha az yaygın formları ise HNF-4a, HNF-1b, insülin destekleyici faktör (IPF) -1 ve NeuroD1 dâhil olmak üzere diğer transkripsiyon faktörlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır (12).

Yaşamın ilk 6 ayında teşhis edilen diyabetlerin, tipik otoimmün tip 1 diyabet olmadığı görülmüştür. Neonatal diyabet olarak adlandırılan bu diyabet geçici veya kalıcı olabilir. Geçici formuna neden olan en yaygın genetik bozukluk ZAC / HYAMI baskısı üzerindeki bir kusurdur. Oysa kalıcı yenidoğan diyabeti formuna neden olan bozukluk ise β KATP kanalının Kir6.2 alt birimini kodlayan gende bir kusurdur. Kalıcı yenidoğan diyabeti teşhis edildikten sonra sülfonilüreler (oral antidiyabetik ilaçlar) ile iyi idare edilebilirler.

Mitokondriyal DNA'daki nokta mutasyonlarının diyabet ve sağlırlıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (54). En yaygın mutasyon, taşıyıcı ribonükleik asit (tRNA) lösin geninde 3.243 konumunda meydana gelir ve bu da bir A'dan G'ye geçişe yol açar. MELAS (mitokondriyal miyopati, ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri sendrom) sendromunda aynı lezyon ortaya çıkar. Fakat diyabet, bu genetik lezyonun farklı fenotipik ifadelerini öne süren bu sendromun bir parçası değildir. Proinsülinin insüline dönüştürülmesinde bozuklukla sonuçlanan genetik anormallikler birkaç ailede tanımlanmıştır ve bu özellikler otozomal dominant bir şekilde kalıtsaldır. Sonuçta ortaya çıkan bozulmuş reseptör bağlanmasına sahip olan mutant insülin moleküllerinin üretimi de birkaç ailede tanımlanmıştır. Otozomal kalıtım ve sadece hafif bozulmuş veya tamamen normal glukoz metabolizması ile ilişkilidir (12,55).

3.1.3.4.2. İnsülin etkisinde genetik bozukluklar

Genetik olarak belirlenmiş insülin etki anormalliklerinden kaynaklanan olağandışı diyabet nedenleri vardır. İnsülin reseptör mutasyonları ile ilişkili metabolik anormallikler, hiperinsülinemi ve hafif hiperglisemiden şiddetli diyabete kadar değişiklik gösterebilir. Bu mutasyonlara sahip olan bazı kişiler de akantozis nigrikans hastalığı vardır. Kadınlar virilize olabilir ve büyümüş kistik yumurtalıklara sahip olabilirler. Geçmişte, bu sendrom A tipi insülin direnci olarak adlandırılıyordu (56). Leprikonizm ve Rabson-Mendenhall sendromu, insülin reseptör fonksiyonunda ve

aşırı insülin direncinde sonraki değişiklikler ile insülin reseptör geninde mutasyonlara sahip iki pediatrik sendromdur. Leprikonizm sendromu karakteristik yüz özelliklerine sahiptir ve genellikle bebeklik döneminde ölümcüldür. Rabson-Mendenhall sendromu ise diş ve tırnak anormallikleri ve pineal bez hiperplazisi ile ilişkilidir (57).

İnsülin reseptör yapısındaki ve işlevindeki değişiklikler, insüline dirençli lipoatrofik diyabeti olan hastalarda olmaz. Bu nedenle, lezyon ve/veya lezyonlar reseptör sonrası sinyal iletim yollarında bulunması gerektiği varsayılmaktadır.

3.1.3.4.3. Ekzokrin pankreas hastalıkları

Pankreasın yaygın şekilde zedelenmesine neden olan herhangi bir durum diyabete neden olabilir (58). Buna neden olan durumlar arasında pankreatit travma enfeksiyon, pankreatektomi ve pankreas karsinomu olabilir (59). Kanserin neden olduğu durumlar dışında, pankreasın zarar görmesi diyabetin meydana gelmesi için yeterlidir. Pankreasın sadece küçük bir kısmını içeren adenokarsinomlar diyabet ile ilişkilendirilmiştir. Bu, beta hücre kütesinde basit bir azalma dışında bir mekanizma anlamına gelir. Eğer yeterince yaygınsa, kistik fibroz ve hemokromatoz da beta hücrelerine zarar verir ve insülin sekresyonunu bozabilir. Fibrokalküloz pankreatopati sırttan yayılan karın ağrısı ve X-ışını muayenesinde tespit edilen pankreas kalsifikasyonları eşlik edebilir (60). Otopside pankreas fibrozisi ve ekzokrin kanallarındaki kalsiyum taşları bulunmuştur.

3.1.3.4.4. Endokrinopatiler

Birkaç hormon (örneğin; büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin v.s) insülin etkisini antagonize eder. Bu hormonların fazlası (sırasıyla akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma) diyabete neden olabilir (61,62). Bu genellikle insülin sekresyonunda önceden mevcut kusurları olan bireylerde görülür ve hiperglisemi, hormon aşımı düzeldiğinde genellikle düzelir. Somatostatinomlar ve aldosteronoma bağlı hipokalemi, en azından kısmen insülin sekresyonunu inhibe ederek diyabete neden olabilir. Hiperglisemi genellikle tümörün başarılı şekilde alınmasından sonra düzelir.

3.1.3.4.5. İlaç veya kimyasal kaynaklı diyabet

Çoğu ilaçlar insülin sekresyonunu bozabilir. Bu ilaçlar diyabete kendi başlarına neden olmayabilirler ancak insülin direncine sahip kişilerde diyabeti hızlandırabilirler (63–65). Bu gibi durumlarda, sınıflandırma belirsizdir, çünkü; beta hücresi disfonksiyonunun ve insülin direncinin sırası veya bağlantılı önemi bilinmemektedir. Vacor (sıçan zehiri) ve intravenöz pentamidin gibi bazı toksinler pankreas beta hücrelerini kalıcı olarak tahrip edebilir (66). Bu tür ilaç reaksiyonları neyse ki nadirdir. Ayrıca insülin etkisini bozabilecek birçok ilaç ve hormon vardır. Bunlara örnek olarak nikotinik asit ve glukokortikoidler verilebilir (63,64). Bir interferon alan hastalarda adacık hücresi antikoru gibi bazı durumlarda ciddi insülin eksikliği ile ilişkili diyabet geliştirdikleri bildirilmiştir (21).

3.1.3.4.6. Enfeksiyonlar

Bazı virüsler, beta hücre yıkımıyla ilişkilendirilmiştir. Konjenital kızamıkçık hastalarında diyabet görülebilir. Ancak bu hastaların çoğunda HLA ve tip 1 diyabetik immün belirteçleri vardır. Ayrıca bunlara ek olarak, coxsackievirus B sitomegalovirüs, adenovirüs ve kabakulak gibi hastalıklarda rol oynamaktadır (67,68).

3.1.3.4.7. İmmün-aracılı diyabetin yaygın olmayan formları

Daha önce insüline bağımlı diyabet, tip 1 diyabet veya genç başlangıçlı diyabet terimlerini içeren bu diyabet şekli, pankreasın beta hücrelerinin hücrel aracılı otoimmün yıkımından kaynaklanmaktadır. İmha oranı oldukça değişkendir. Çocuklarda hızlı olabilir, ancak yetişkinlerde gizli otoimmün diyabet (Latent Autoimmune Diabetes In Adults, LADA) olarak bilinen yavaş ilerleyen bir formu iyi tanımlanmıştır. Bu kategoride, bilinen iki koşul vardır ve diğerlerinin ortaya çıkması muhtemeldir. Sert-erkek sendromu, aksiyel kasların ağrılı spazmları ve sertliği ile karakterize, merkezi sinir sisteminin otoimmün bir hastalığıdır (69). Hastalar genellikle GAD otoantikorlarının yüksek titrelerine sahiptirler ve yaklaşık üçte birinde diyabet gelişir (12,70,71).

Anti-insülin reseptörü antikoru, insülin reseptörüne bağlanıp insülinin hedef dokulardaki reseptörüne bağlanmasını bloke ederek diyabete neden olabilirler. Bununla birlikte, bazı durumlarda, bu antikolar reseptöre bağlandıktan sonra bir

insülin agonisti olarak görev yapabilir ve böylece hipoglisemiye neden olabilirler. Anti-insülin reseptör antikorları bazen de sistemik lupus eritematozus ve diğer otoimmün hastalıkları bulunan hastalarda bulunur (57). Diğer aşırı insülin direnci durumlarında olduğu gibi, anti-insülin reseptörü antikorları olan hastalar sıklıkla akantozis nigrikansa sahiptir. Geçmişte, bu sendrom B tipi insülin direnci olarak adlandırılmıştı (12).

3.1.3.4.8. Diyabet ile ilişkili diğer genetik sendromlar

Birçok genetik sendrom, diyabet insidansının artmasına eşlik eder. Bunlar Turner sendromu, Klinefelter sendromu ve Down sendromunun kromozomal anormalliklerini içerir. Wolfram sendromu, insülin eksikliği olan diyabet ve otopside beta hücrelerinin olmaması ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır (72). Diğer sendromlar Tablo 1’de listelenmiştir.

3.1.4. Diyabetes mellitus’un mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları

Diyabet, patolojik özelliğinden dolayı hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonlara yol açmaktadır (73). Hipergliseminin kronikliği uzun dönemde başlıca gözleri, sinirleri, böbrekleri ve kalbi etkileyen çeşitli organ ve sistemlerin zarar görmesine neden olur (74).

3.1.4.1. Diyabetin makrovasküler komplikasyonları

Diyabetin morbidite ve mortalite risklerinin yüksek olduğu makrovasküler komplikasyonları arasında kardiyovasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı (KAH) dislipidemi, periferik arter hastalığı (PAH) ve serebrovasküler hastalıklar yer almaktadır.

3.1.4.1.1. Kardiyovasküler hastalıklar

Tip 2 Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar için büyük bir risk faktörüdür (75). Hem kardiyovasküler hastalıklar hem de diyabet ölüm riskini artırır. Uzun bir süre glikoz seviyesini düşük seviyede tutulması kardiyovasküler faydaların görülmesine sebep olsa bile sonuçta kardiyovasküler olayları azalttığı ve ölüm riskini ortadan kaldırdığı ile ilgili bir delil yoktur (76,77).

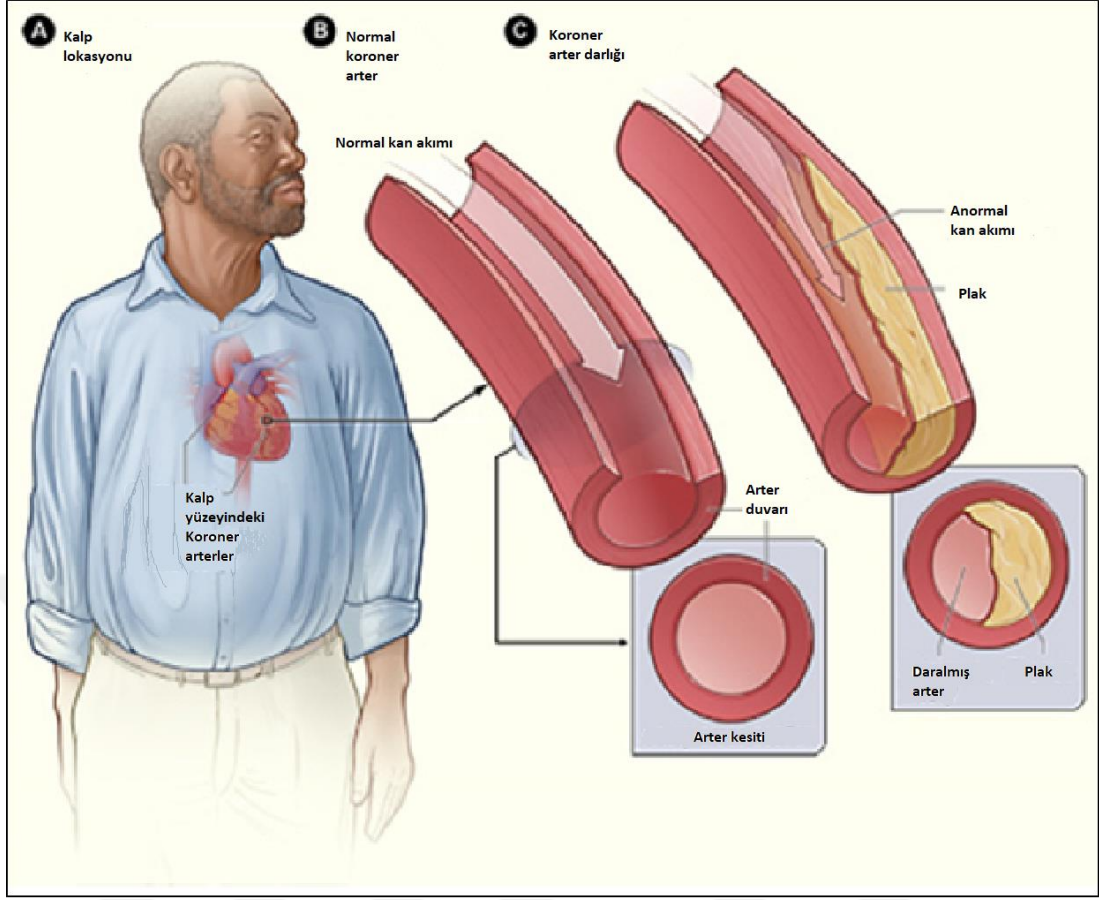
Kardiyovasküler hastalık riski, diyabetli insanlarda diyabeti olmayan insanlara göre 2 ila 4 kat daha fazladır (78,79).

Yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetlilerin %75'inin koroner arter hastalıkları da dâhil kardiyovasküler hastalıkların bir sonucu olarak öldüğü bildirilmiştir (80).

Kardiyovasküler hastalıklar, diyabete özgü mikrovasküler hastalıklardan 2 kat daha fazla görülür. Ayrıca ölümcül kardiyovasküler hastalıklar, ölümcül mikrovasküler olaylara göre 70 kat daha ölümcül olabildiği bildirilmiştir (79,81).

3.1.4.1.2. Koroner arter hastalığı

Tip 2 diyabetli olan hastaların tip 2 diyabet olmayanlara göre KAH gelişmesi çok yüksek bir risk gösterir. Tip 2 diyabetli olan hastalarda görülen KAH'ın komplikasyonlarını ve anjina pectorisi engellemek için optimal tıbbi terapiye ihtiyaç duyulmaktadır (82). Tip 2 diyabetlilerde görülen KAH, perkütan koroner girişimler veya koroner arter baypas grefti ameliyatı ile yapılan koroner revaskülarizasyon sonucu, anjinayı, miyokard infarktüsü ve mortaliteyi azaltır (83,84). Diyabet, ayrıca hem koroner hem de periferik damarları da etkileyerek arteroskleroz riskini önemli derecede artırır (Resim 1) (85).



Resim 1. Koroner Arter Hastalığında Arterioskleroz(86)

3.1.4.1.3. Dislipidemi

Dislipidemi; kandaki lipit seviyelerinin çok yüksek veya düşük olması anlamına gelir. Dislipidemi diyabette çok yaygın olarak görülür (87). Tip 2 diyabette dislipidemi, dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olan koroner kalp hastalığı (KKH) için önemli ve yaygın bir risk faktörüdür (88).

Diyabetik dislipidemisinin patogenezi kesin olmamakla birlikte, insülin direncinin bu durumun gelişmesinde ciddi rol oynadığını kanıtlayan birçok çalışma bulunmaktadır (89,90). Diyabetik dislipidemisinin diğer bir nedeni, insüline dirençli yağ hücrelerinden serbest yağ asidi salınımının artmasıdır (91). Hem tip 1 diyabette hem de tip 2 diyabette ki yüksek serum kolesterol ve trigliserit seviyeleri arteriyosklerotik kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı bilinmektedir(Resim 1). Diyabetli hastalarda serum kolesterol ya da trigliserit düzeyinin herhangi birinin yüksek olması nedeniyle KKH riski, genel popülasyona göre daha fazladır (92).

3.1.4.1.4. Periferik arter hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH), sistemik ateroskleroz ile oluşur ve alt ekstremitelerde arteriyel kan dolaşımını bozar. PAH'da en sık görülen semptomlar özellikle egzersizle görülen baldırlarda kramp, ağrı ve gerginliktir. Genelde egzersiz sonrası istirahat ile rahatlama görülmektedir (93,94).

2003 yılındaki Amerikan diyabet derneği raporlarına göre PAH, ABD'de yaklaşık 12 milyon insanda görülmektedir. Fakat bunların kaçısı diyabetli olduğu ile ilgili bilgi bulunmamaktadır (93).

Periferik arter hastalığı için en güçlü risk faktörleri 2.72 ile diyabet ve 1.88 sigara içmektir. Batı ülkelerinde sigara içme oranlarının azalmasıyla birlikte diyabetin PAH'ın gelişimine ve ilerlemesine giderek daha önemli bir noktada bulunacağı öngörülmektedir. Ayrıca, PAH'lı hastaların % 20 - 30'unda DM vardır (95). Ancak bu muhtemelen PAH'ın asemptomatik doğası ve periferik nöropatiye bağlı diyabetik hastalarda değişen ağrı algısı ile hastalık önemsenmemektedir.

Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması'nda glikolize olmuş hemoglobinin miktarındaki %1'lik artış, PAH'nın insidansında %28'lik bir artışın görülmesine neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca mikrovasküler komplikasyonlar, majör amputasyonlar ve ölüm oranlarını daha fazla arttırmaktadır (96,97).

3.1.4.1.5. Serebrovasküler hastalık

Seberrovasküler hastalıklarda sakat bırakmaya ve/veya ölüme en çok yol açan durumların başında inme hastalığı gelir. Diyabet, inme için büyük bir risk faktörüdür. Diyabetli hastalarda serebral damar tıkanıklığı çok yüksek bir orana sahiptir. Fakat hemorajik inmeler ve geçici iskemik atakların oranı diyabetli ve diyabetsiz hastalarda farklı değildir (98).

Epidemiyolojik araştırmalar diyabetli hastalarda inme oranının 2 ila 3 kat arttığını göstermiştir. Bir çalışmada 12 yıllık takip sürecinde inme oranı diyabetli hastalarda %6.23, diyabetsiz insanlarda ise %3.27 olarak bulunmuştur (99).

Genel olarak, koroner arter ve serebrovasküler hastalıklar diyabetli kişiler arasında tüm ölümlerin %65'ini oluşturur. Bu verilerin çoğu, tip 2 diyabet hastalarındaki bulgulara dayanmasına rağmen, tip 1 diyabet hastalarının KAH ve

böbrek yetmezliği dâhil olmak üzere benzer ölüm nedenleri vardır (100,101). Ayrıca diyabet, arteriyel hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak inme riskini artırır (102).

3.1.4.2. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları; nöropati, retinopati ve nefropati olarak üçe ayrılır.

3.1.4.2.1. Nöropati

Amerikan Diyabet Derneği tarafından diyabetli insanlarda diyabetin diğer sebepleri hariç tutulduktan sonra “diyabetik nöropati, priferik sinir bozukluğu ve/veya belirtilerin varlığı” olarak tanımlanmıştır (103). Birden fazla periferik duyum testindeki anormallikler, nöropati varlığını tespit etmede %87 ve üstü bir başarıya sahiptir.

Diyabetik periferik nöropatinin değerlendirilmesi sürecinde kronik enflamatuvar polinöropati, B₁₂ vitamini eksikliği, hipotiroidi ve üremi göz ardı edilmelidir (104).

Diğer mikrovasküler komplikasyonlarda olduğu gibi, diyabetik nöropati geliştirme riski, hipergliseminin hem yüksekliği hem de süresi ile orantılıdır. Ayrıca bazı kişiler bu tür komplikasyonları geliştirme eğilimlerini etkileyen genetik özelliklere sahip olabilir. Tipik olarak, hastalar yanma, karıncalanma ve "elektrik" ağrısı yaşarlar, ancak bazen basit uyuşukluk yaşayabilirler. Basit uyuşukluğu olan hastalar ağrısız ayak ülseri ile ortaya çıkabilir. Bu nedenle semptom eksikliğinin nöropatide olabileceğini bilmek önemlidir (105). Amputasyonların % 80'inden fazlası diyabetik nöropatiden kaynaklanabilen ayak ülseri veya yaralanmadan sonra ortaya çıkar (104).

Nöronları besleyen damarların hasarına bağlı olarak motor, duyuşal veya otonom sinir liflerinde işlev kaybı gelişmektedir. Buna bağlı olarak bazıları çok yaygın bazıları ise çok nadir olan diyabetik nöropati çeşitleri vardır.

Diyabetik otonom nöropati, diyabetli hastalarda önemli morbidite ve hatta mortaliteye neden olur. Nörolojik fonksiyon bozukluğu çoğu organ sisteminde ortaya

çıkar. Diyabetik otonom nöropati klinik bulguları içinde gastroparezi, kabızlık, ishal egzersiz intoleransı, erektil işlev bozukluğu, istirahat taşikardisi sessiz iskemi bozulmuş nörovasküler fonksiyon ve hipoglisemik otonomik yetmezliği içerir (104). Kardiyovasküler otonomik işlev bozukluğu, sessiz miyokard iskemisi ve mortalite riskinde artış ile ilişkilidir (106).

Mononöropatiler tipik olarak daha ani bir başlangıç yapar ve hemen hemen her türlü siniri içerir, ancak en yaygın olarak medyan, ulnar ve radyal sinirler etkilenir. Saf duyuusal nöropati göreceli olarak nadirdir ve glisemik kontrolün zayıf olduğu veya diyabet kontrolündeki önemli dalgalanmalarla ilişkilidir. Motor nöropati belirtileri olmadan izole duyuusal bulgular ile karakterizedir. Kranyal nöropatiler tanımlanmıştır (% 0.05), ancak nadirdir (104). Sinir sıkışmasının diyabet ortamında sıklıkla gerçekleştiği not edilmelidir.

Diğer bazı nöropati formları diyabetik duyuusal nöropati ve mononeuropatideki bulguları taklit edebilir. Diyabetik nöropatide semptomlarını tedavi etmek için birçok ilaç mevcut olmasına rağmen, spesifik bir diyabetik nöropati tedavisi yoktur. Terapinin temel amacı, semptomları kontrol altına almak ve gelişmiş glisemik kontrol ile nöropati kötüleşmesini önlemektir (105).

3.1.4.2.2. Retinopati

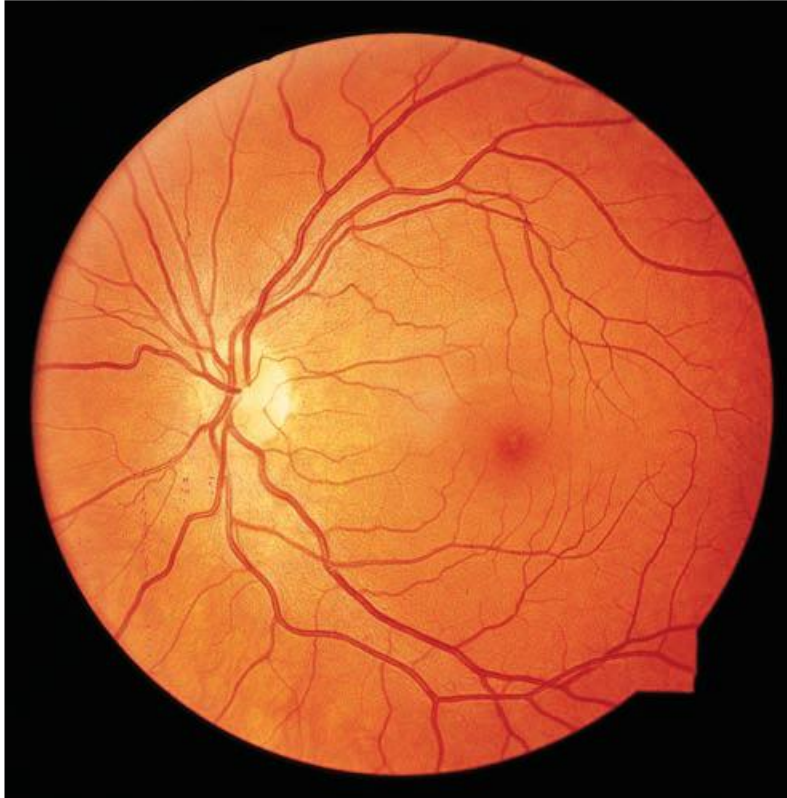
Diyabetik retinopati (DRP), hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin oldukça spesifik bir nörovasküler komplikasyonudur. Prevalansı hem diyabet süresi hem de glisemik kontrol seviyesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Diyabetin süresi uzadıkça retinopati sıklığı ve derecesi artar. DRP, gelişmiş ülkelerde 20-74 yaş arası erişkinlerde yeni körlük vakalarının en sık nedenidir. Glokom, katarakt ve diğer göz bozuklukları diyabetli insanlarda daha erken ve daha sık görülür (107).

Diyabet süresine ek olarak retinopati riskini artıran veya ilişkili faktörler arasında kronik hiperglisemi, nefropati, hipertansiyon ve dislipidemi bulunur (108–110). Kan basıncını düşürmenin, tip 2 diyabetli kişilerde retinopatinin ilerlemesini azalttığı görülmüştür (107).

Diyabetik retinopatiye bağlı görme kaybı birkaç mekanizmayla oluşabilir. İlk olarak, merkezi görme, artan vasküler geçirgenlik ve / veya kılcal non- infüzyonun bir

sonucu olarak maküler ödem nedeniyle bozulmuş olabilir. İkinci olarak, proliferatif diyabetik retinopatinin (PDR) yeni kan damarları ve beraberindeki fibröz dokunun kasılması, retinayı bozabilir. Bu durum traksiyonel retina dekolmanına yol açarak ciddi ve genellikle geri dönüşü olmayan görme kaybı oluşturabilir. Üçüncüsü, yeni kan damarları, preretinal veya vitreöz kanamanların olmasıdır. Bu klinik olarak belirgin vasküler değişikliklere, görme kaybı için son ortak yol olan retinal nöronların hasarı eşlik eder(Resim 2-3)(111).

Tip 1 diyabetli hastalarda gebeliğin, özellikle gebe kaldığındaki glisemik kontrolün zayıf olduğu durumlarda, retinopatiyi ağırlaştırabileceğini ve görmeyi tehdit edebileceğini göstermektedir (112).



Resim 2. Sağlıklı Kan Damarlarına Sahip Retina (113).



Resim 3. Retina Tabakası Hasar Görmüş Göz (113)

3.1.4.2.3. Nefropati

Diyabetik nefropati, kronik böbrek hastalığının önde gelen nedenidir. Ayrıca DNp artmış kardiyovasküler mortaliteyle de yakın ilişkilidir (114). Tip 2 diyabetli bireylerin büyük bir kısmı diyabet tanısı konduktan kısa bir süre sonra mikroalbuminüri ve açık nefropatiye sahip olduğu görülmüştür. Çünkü diyabet tanısı konmadan önce yıllarca mevcuttur. Tip 2 diyabetli hastaların %7'sinde diyabet tanısı konduğunda hali hazırda mikroalbuminüriye sahiptirler (115). Ayrıca albuminüri varlığı, biyopsi çalışmaları ile gösterildiği gibi DNp'nin varlığı için daha az spesifiktir (2).

Müdahale olmadan, mikroalbuminüriye sahip diyabetik hastalarda tipik olarak proteinüri ve açık DNp gelişir. Bu süreç hem tip 1 hem de tip 2 diyabet için geçerlidir (115). Mikroalbuminüriye sahip tip 2 diyabetli hastaların %20–40'ında açık nefropati gelişir. Fakat açık nefropatinin başlamasından 20 yıl sonra sadece %20'sine son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ilerleyecektir. Tip 2 diyabetli yaşlı popülasyonda ilişkili koroner arter hastalığından ölme riskinden dolayı nefropatinin daha erken evrelerinde

SDBY'ye ilerlemesini engellemektedir. Koroner arter hastalığına yönelik tedaviler ve müdahaleler iyileşmeye devam etmesi, tip 2 diyabetli hastaların daha fazla böbrek yetmezliği geliştirecek kadar uzun süre hayatta kalmasına olanak sağlar (2).

Böbrekteki patolojik değişiklikler arasında, artmış glomerüler bazal membran (GBM) kalınlığı, mikroanevrizma oluşumu, mesanjial nodül oluşumu (Kimmelsteil-Wilson cisimleri) ve diğer değişiklikleri içerir. Ayrıca altta yatan yaralanma mekanizmaları DRP ile aynı mekanizmaların bir kısmını veya tamamını içerebilir (105).

Diyabetik nefropati veya mikroalbüminüri taraması, 24 saatlik idrar toplama veya mikroalbüminin spot idrar ölçümü ile yapılabilir. Mikroalbüminin kreatinin oranının ölçülmesi idrarın konsantrasyonunu veya seyreltmesini açıklamaya yardımcı olabilir. Hastalar için spot ölçümler 24 saatlik idrar toplamalarından daha uygundur. Yanlış yüksek idrar protein seviyelerinin idrar yolu enfeksiyonları, egzersiz ve hematüri gibi durumlar tarafından oluşabileceği unutulmamalıdır (105).

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da diyabet, özellikle tip 2'nin prevalansının artmış olması ve diyabet hastalarının artık daha uzun yaşıyor olmasından dolayı SDBY'nin en yaygın görülme nedeni haline gelmiştir. DNp ABD'de böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenidir. DNp, ABD'de yeni SDBY vakalarının yaklaşık %40'ını oluşturuyor. SDBY'li diyabetik hastaların tedavisinin maliyeti, 1997 yılında 15.6 milyar doların üzerindeydi (2).

Tip 1 veya tip 2 diyabetli hastaların yaklaşık %20 ila 30'unda nefropati geliştiğinin kanıtı vardır. Ancak tip 2 diyabette, bu ilerlemelerin SDBY'ye oranla önemli ölçüde daha küçük bir kısmı görülür. Tip 2 diyabet prevalansının daha fazla olması nedeniyle, bu hastalar diyalize girmeye başlayan diyabetik hastaların yarısından fazlasını oluşturur. Yerli Amerikalılar, Hispanikler (özellikle Meksikalı-Amerikalılar) ve Afrika kökenli Amerikalılar, SDBY geliştirme türünde Hispanik olmayan beyazlara göre çok daha yüksek risk altındadırlar (2).

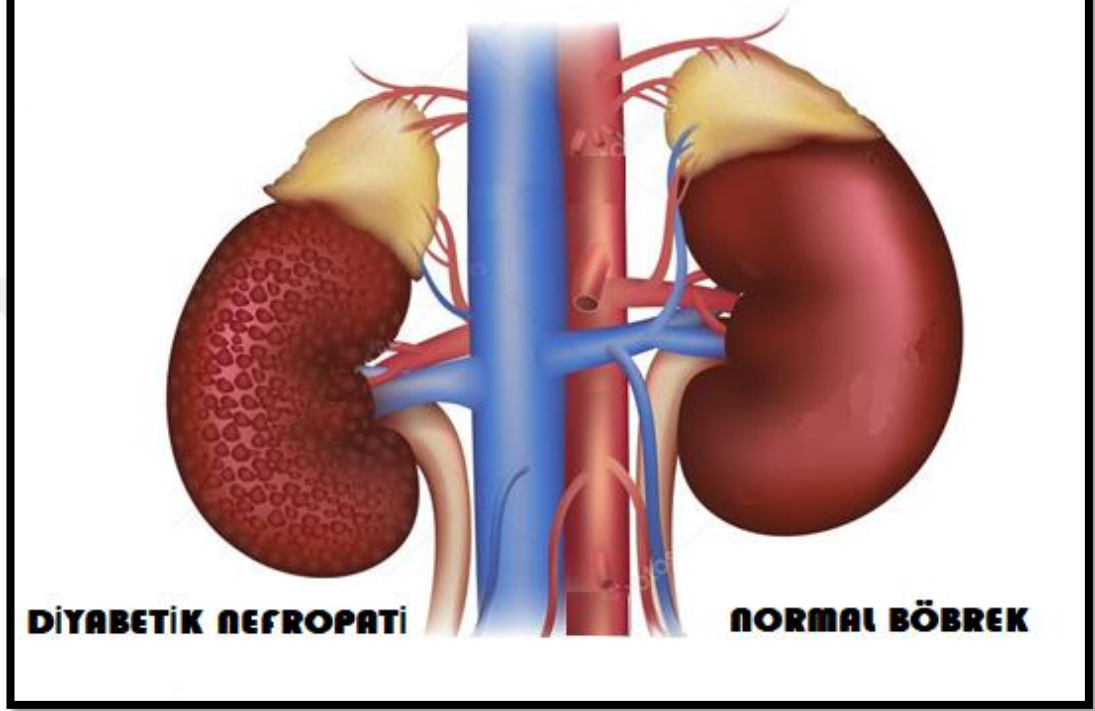
Nefropatinin en eski klinik kanıtı, idrarda mikroalbüminüri olarak adlandırılan düşük fakat anormal düzeylerde (≥ 30 mg/gün veya $20 \mu\text{g/dak}$) albüminin ortaya çıkmasıdır. Mikroalbüminüri bulunması halinde olası damar hastalığının taranması ve tüm kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmak için bir takım tedavi ve önlemler

(örneğin; LDL kolesterolünün düşürülmesi, antihipertansif tedavi, sigarayı bırakma egzersiz yapmak vb.) alınması gerekir. Mikroalbuminüri hastaları yeni başlayan nefropatiye sahip hastalar olarak adlandırılırlar. Spesifik müdahaleler olmadan, sürekli mikroalbuminüri gelişen tip 1 diyabetli bireylerin %80'inde nefropati gelişir. Hastaların idrar albumin atılımları, 10-15 yıllık süre zarfında yılda %10 ila 20 oranında (≥ 300 mg/gün veya $200 \mu\text{g/dak}$) artmaktadır. Ayrıca bu süre zarfında hastalarda hipertansiyon da gelişmektedir. Nefropati geliştikten sonra özel müdahaleler olmadan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) birkaç yıl boyunca kademeli olarak düşer. Fakat bir bireyden başka bir bireye oldukça değişkenlik ($2\text{-}20 \text{ ml. dak}^{-1} \cdot \text{yıl}^{-1}$) gösterebilmektedir. SDBY, 10 yıl içinde nefropatili tip 1 diyabetik bireylerin %50'sinde ve 20 yıl içinde ise %75'inde gelişir (2).

Diyabetik nefropatinin ilk tedavisi, diyabetin diğer komplikasyonları gibi önemlidir. Diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyonları gibi, glukoz kontrolü (hemoglobin A1c [HbA1c] ile ölçüldüğü gibi) ve DNp gelişme riski arasında güçlü ilişkiler vardır. Hastalar DNp'yi kontrol altına almak veya önlemek için elde edilebilecek en düşük güvenli glikoz seviyesine kadar tedavi edilmelidir(Resim 4)(115–117).

DİYABETİK NEFROPATİ

BÖBREK HASTALIĞI



Resim 4. Diyabette Nefropati (118)

3.2. Diyabetik Nefropatinin Evrelendirilmesi

Yakın zamana kadar DNp kanıtı olarak, diyabetik bir hastada proteinüri ≥ 300 mg / gün ile tanımlandı (119). Üriner albümin DNp'nin erken bir belirteci olarak tanınmasına rağmen, idrarda albümin görüldüğünde önemli glomerüler hasar meydana gelmiştir. Bu nedenle, böbrek hasarı geliştirme riski olan hastaları tanımlamak için yeni üriner biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Toplu olarak albümin dışı proteinüri (NAP) olarak adlandırılan bir çalışmada, α -1 mikroglobulin, β -1 mikroglobulin, nefrin, sistatin C, vb. gibi birkaç varsayılan erken biyobelirteç belirlendi [8]. Bu belirteçler tübül hasarının duyarlı erken göstergeleri olarak hizmet etseler de, şu anda ne kalibre edilmiş ne de evrensel olarak kullanılabilirler (120). Ayrıca, sabah idrar proteinlerinin çökmesi ve daha sonra 2D elektroforez ile

özölmesi, başka bir varsayılan idrar biyobelirteci kininojen-1'i de tanımladı. Kallikrein-kinin sistemine dahil olan bu protein ayrıca daha büyük komitelerde onay beklemektedir (121).

Son zamanlarda yapılan alışmalar DNp'nin daha güçlü ve kapsamlı olmasını sağlamıştır. 2010 yılında Tervaert ve arkadaşları tablo 2'de gösterildiği gibi tübül interstisyum ve / veya damarları içeren böbrek lezyonlarının yeni bir patolojik sınıflandırmasını bildirmişlerdir (122). Diyabetli ve böbrek filtrasyonu bozuk hastaların önemli bir yüzdesinde yüksek protein atılımı sergilemediğinden böyle bir sınıflandırma gerekliydi. Ayrıca Tip 1 diyabetli birçok hasta, eşzamanlı GFR değışiklikleri olmadan proteinüri gösterir. Diyabetes mellitus çalışmaları genellikle gözlemsel olduğundan ve lezyonların tutulumunu kanıtlamak için biyopsi verilerinden yoksun olduğundan, diyabetik nefropati artık diyabetik böbrek hastalığı olarak sınıflandırılmaktadır. İlginç bir şekilde, tip 1 diyabetin klasik evreleri tip 2 diyabetli hastalarında ortaya çıkmayabilir, çünkü ikincisi sıklıkla hipertansiyon, proteinüri ve böbrek yetmezliği gibi eşzamanlı bozukluklarla teşhis edilir (122,123). Bu nedenle böbrek hasarının derecesini açıklamak için diyabetik nefropatinin yerine yeni bir terim diyabetik kronik böbrek hastalığı (DKBH) önerilmiştir. Ek olarak, tip 2 DM olan bu hastalarda, taramanın tanı sırasında ve daha sonra yılda bir yapılması önerilmektedir. Daha yakın zamanda, Gheith ve arkadaşları Tablo 2'de özetlendiği gibi literatürün kapsamlı bir incelemesinden sonra diyabetik nefropatinin beş aşamasını önermişlerdir (124)(Tablo 2).

Tablo 2. Diyabetik Nefropatinin Evreleri

DNp'nin Sınıflandırması Tervaert ve ark.(122)	DNp'nin Sınıflandırması Gheith ve ark.(124)
Evre 1: Glomerüler bazal membran kalınlaşması	Başlangıçtan 5 yıla kadar. Sınırlı GFR de albüminüri ve hipertansiyon yok. Ancak böbrek plazma akışındaki artış ile böbrek boyutu %20 artmış
Evre 2: Hafif veya şiddetli mesanjiyal genişleme	Başlangıçtan 2 yıl sonra bazal membran kalınlaşması ve mesanjiyal proliferasyon, normal GFR ve klinik semptomlar yok
Evre 3: Nodüler skleroz	Hipertansiyon ile veya hipertansiyon olmadan başladıktan 5-10 yıl sonra, glomerüler hasar ve mikroalbuminüri ile (30-300 mg / gün)
Evre 4: Tübülointerstisyel ve vasküler lezyonları içeren ileri diyabetik glomerüloskleroz	Geri dönüşümsüz proteinüri, sürekli hipertansiyon ve 60 ml / dak / 1.73 m ² 'nin altında GFR
Evre 5: -----	GFR <15 ml / dak / 1.73 m ² altında olan son dönem böbrek yetmezliği (SDBY)

3.3. Diyabetik Nefropati Patogenezi

Diyabetik nefropatinin patogenezi mekanizması multifaktöriyeldir. Hiperglisemi; glomerüler hiperfiltrasyon, tübüler epitelyal hipertrofi ve mikroalbuminüri gibi hem yapısal hemde fonksiyonel değişikliklerin gelişmesini başlatır. Ardından GBM zarı kalınlaşır. Daha sonra mesanjiyal matriks proteinüri glomerüloskleroz ve en sonunda SDBY'nin gelişmesine neden olur (125).

3.3.1. Hemodinamik yollar

Diyabetik nefropatinin erken dönemlerinde hiperperfüzyon ve hiperfiltrasyon yaralanmalarını içeren glomerüler hemodinamik değişiklikler oluşur (126). Afferent tarafında daha fazla olmak üzere hem afferent hem de efferent arterioller direncinde bir azalma vardır. Bu da trans-kapiller hidrolik basınç gradyanını artıran glomerüler kapiller basıncın artmasına ve glomerüler plazma akışındaki bir artmaya neden olur (126). Glomerüloskleroza yol açan değişiklikler, yüksek intraglomerüler basınç mesanjiyal hücre matriks üretiminde artış ve glomerüler bazal membranın kalınlaşmasıdır (127,128).

Hiperglisemi, böbrek hücreleri üzerinde hemodinamik, trofik, inflamatuvar ve profibrinojenik etkiler sergileyen anjiyotensin II sentezini uyarır (127–129). Hiperfiltrasyon hasarına aracılık eden faktörler arasında vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi sitokinler de bulunur (127). Diyabetik vasküler düzensizlikteki anahtar rol TGF- β mekanizmasına bağlanabilir (130,131).

Stresi kesmek ve mekanik zorlanmadan dolayı glomerüler hemodinamiğin değiştirilmesi, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin otokrin ve / veya parakrin salınımını indükler (128). Hemodinamik stres, sitokinlerin lokal aktivasyonu ve büyüme faktörleri ile DNp'nin yapısal değişikliklerine oluşmasına neden olur. Proksimal tübüllerde veya henle kulpunda sodyum klorürün yeniden emilimindeki artış, makula-densa mekanizması aracılığıyla glomerüler filtrasyon hızında bir artışa neden olur. Uyarılmış sodyum klorür geri emilimine aracılık eden tübüllerin hipertrofisi, DNp'de hemodinamik adaptasyon ile yapısal değişiklikler tekrar ilişkilendirilebilir (132).

3.3.1. Patolojik değişiklikler

Diyabetik nefropatinin ayırt edici özelliği, Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanmış olan nodüler glomerülosklerozdur. Diyabetes mellitus; glomerüloskleroz vasküler hastalıklar, tubulointerstitium tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis gibi tüm böbrek bölümlerinin yaralanmasına neden olur (133–136).

Hücre dışı matris ve mesanjiyal hücre hipertrofisindeki artış, DNp'nin en erken morfolojik değişimi olan mesanjiyal bölgenin genişlemesine neden olur (135). Mesanjiyal hücre proliferasyonu bize hipergliseminin etkisi nedeniyle P 27Kip1 tarafından hücre döngüsünün G1-fazında durma noktasına getirir. Anjiyotensin II ayrıca G1-fazı durdurmanın aracısı olan P 27Kip1'i de etkisinden arttırır. Anjiyotensin II 'nin blokajı, glukoz aracılı mesanjiyal hasarı artırır (137,138).

Glomerüler bazal membran kalınlaşması, yıl boyunca ilerleyen tip 1 diyabetin başlamasından 1 yıl kadar kısa bir sürede başlar. DNp'de GBM'de birkaç biyokimyasal değişiklik meydana gelir (139). Kollajen tip IV birikiminde bir artış olurken, heparin sülfatın ekspresyonu ve sülfatlama derecesi azalır. Tip IV kollajenin $\alpha 1$ ve $\alpha 2$ 'sinin

esas olarak eksprese edildiği mesanjiyal matrisin aksine GBM, $\alpha 3$, $\alpha 4$ ve $\alpha 5$ zincirlerini içerir (140,141). DNp'de mesanjiyal hücrelerde $\alpha 1$ (IV) ve $\alpha 2$ (IV) zincirlerinin yukarı regülasyonu bulunurken GBM'de $\alpha 3$ (IV) ve $\alpha 4$ (IV) ekspresyonu artar (141). Mezangiyal bölgede kollajen tip I ve III birikimi glomerülosklerozda geç ortaya çıkar ve erken bir olay değildir (140).

Glomerüler epitel hücreleri (podositler) doğrudan GBM'yi kapsar ve podositlerin yapısında ve işlevindeki değişikliklerin DNp'nin başlarında meydana geldiğine dair son kanıtlar vardır (142–144). Hiperglisemi, podositleri ve GBM bağlantı sürecini etkileyen integrin ekspresyonunda değişikliklere neden olur (140). İnsanlarda yapılan çalışmalar, podosit sayısında bir azalmayı takiben proteinüri ile ilişkili olduğunu göstermektedir (142). Her yaştan diyabetik hastalarda podosit sayısında bir azalma vardır ve kısa diyabet döneminde bile glomerulus başına podosit sayısı azalır (145). Podosit hasarı, glomerüloskleroz ve tubulointerstisyel hasarın gelişmesinden önce ortaya çıkar (146).

3.3.2. Metabolik yollar

Glikoz taşıma aktivitesi, mesanjiyal hücrelerin hücre dışı oluşumunun önemli bir düzenleyicisidir. Glikoz taşıyıcı-1 (GLUT-1), böbrek hücrelerine glikoz girişinin önemli bir düzenleyicisidir. Glikoz, mesanjiyal genişleme, mesanjiyal hücre matrisi üretimi, mesanjiyal hücre apoptozu ve yapısal değişikliklere yol açan çeşitli metabolik yolları aktive eder (147). GLUT-1'in aşırı ekspresyonu varsa, glikoz seviyeleri normal olsa bile bir böbrek hücresinde benzer değişiklikler indüklenir (148). Mezangiyal hücreler, aşırı glikozun insülininden bağımsız bir şekilde hücreye kolayca girebildiği insüline duyarlı hücre dışı glikoz taşıyıcılarını (GLUT-4) ve ayrıca beyin tipi glikoz taşıyıcılarını (GLUT-1) ifade eder (149,150). Öncü glikosilasyon son ürünleri (AGE) üreten enzimatik olmayan glikosilasyon, protein kinaz C'nin (PKC) aktivasyonu ve poliol yolunun hemodinamik değişikliklerle hızlandırılması VEGF, TGF- β , interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve IL-18 ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) aktivasyonu ile sonuçlanır. Tüm bu yollar birlikte hareket eder ve GBM'de artmış albümin geçirgenliğine ve hücre dışı matris birikimine yol açar. Artan proteinüri glomerüloskleroz ve son olarak tubulointerstisyel fibroz ile sonuçlanır (125).

3.3.3. Oksidatif stres

Oksidatif stresin artması ve diyabette reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu ROS, hücre zarı lipidlerinin peroksidasyonunu, proteinlerin oksidasyonunu, böbrek vazokonstriksiyonunu ve DNA hasarını indükler. Başta PKC yolları, öncü glikasyon son ürünleri (AGE) oluşumu, TGF- β ve anjiyotensin II olmak üzere artan ROS üretimi yoluyla çeşitli biyokimyasal yollar da uyarılır (125).

Diyabetik böbrek örneğinin histopatolojisi, genişlemiş mesanjiyal matris ve nodüler lezyonda birikmiş gliko-oksidasyon ve lipo-oksidasyon ürünlerini gösterir. Hiperglisemi, mitokondriyal ROS oluşumunda artışa neden olur. Glikoz alımındaki bir artış uyarılmış glikolizden ve trikarboksilik asit döngüsünden elektron donörlerinin (nikotinamid adenin dinükleotit=NADH ve Flavın Adenin Dinükleotit=FADH 2) aşırı üretimine yol açar (151). Elektron taşıma zincirinin lokalize olduğu mitokondriyal iç zarda, elektron donörlerindeki (NADH, FADH 2) artış, iç zar boyunca protonları pompalayarak yüksek bir membran potansiyeli üretir. Sonuç olarak, elektron taşınması kompleks III'te engellenir. Koenzim Q'nun serbest radikal aramaddelerinin yarı ömrü uzatılır ve bu da O₂'yi süperoksite indirir (125).

3.3.4. Poliöl yolları

Glikozun aldoz redüktaz ile sorbitole ve daha sonra poliöl yolunda sorbitol dehidrojenaz ile fruktoza dönüşümü gerçekleşmektedir. Hücrede artan glikoz alımı poliöl yola daha fazla glikoz girmesine neden olur. Glikozun sorbitole indirgenmesi hücre içi oksidatif stresi şiddetlendiren glutatyonun rejenerasyonu için önemli bir substrat [nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH)] tüketen hücreler gerekir (148–150,152,153).

3.3.5. Protein kinaz C yolları

Heksozamin yolu boyunca artan glikoz akışı da DNp mekanizmalarına özellikle de TGF- β 'de bir artışa bağlanmıştır (154). Glikolizden elde edilen fruktoz-6-fosfat, bu yoldaki glukozamin-6-fosfata dönüştürülür. Transkripsiyon faktörünün N-asetilglukosamin ile glikosilasyonu, TGF- β transkripsiyonunu uyarır. Ek olarak heksozamin yolu boyunca akışdaki bir artış, TGF- β 1 promotörünü aktive eden yukarı

akış uyarıcı faktörlerin (USFs) ekspresyonunu yukarı doğru düzenler (155). Hücre içi glikoz birikimi, dihidroksiaseton fosfat gibi glikolitik ara bileşiklerden de diaçilgliserol (DAG) novo oluşumunu arttırır (149). DAG'daki bir artış, PKC'nin birkaç izoformunu aktive eder. Hiperglisemi tarafından böbrekte indüklenen majör izoform PKC- β 'nın inhibisyonu DNp'yi iyileştirir. Bazı DNp değişikliklerinin geliştirilmesinde PKC'nin önemi, diyabetik PKC- α bloklu farelerde albüminüri olmadığını gösteren son çalışmalarla vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, glomerüler hipertrofi veya TGF- β 'nın yukarı regülasyonu PKC- α eksikliğinden etkilenmemiştir (156).

3.3.5. Gelişmiş glikasyon son ürünleri

Uzun süre devam eden hiperglisemide, fazla glikoz ya serbest amino asitlerle ya da doku proteinleri ile birleşir. Bu glikosilasyon DNp'nin gelişmesine yol açar. Bu işlem başlangıçta geri dönüşümlü erken glikosilasyon ürünleri ve daha sonra geri dönüşümsüz AGE oluşturur. AGE'lerin artmasından dolayı glomerüler epitel hücrelerindeki matris proteinleri, kolajenaz aktivitesindeki azalma ve glomerüler epitelyal hücre sıkı birleşim noktasında defekt sonrası birikir (157).

3.3.6. Sitokinler ve büyüme faktörleri

Çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler ve vazoaktif ajanlar DNp'nin yapısal değişikliklerine dahil edilmiştir (158,159). İnsülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler) DNp'de en yaygın ve en erken çalışılan büyüme faktörleri arasındadır. Ancak kesin rolü belirsizdir. Çeşitli hayvan modellerinde diyabetin başlamasından sonra böbrek IGF-I proteininde erken ve geçici bir artış bulunur ve bu artış hiperglisemiden kaynaklanır (159). IGF-I ekseni ile girişim, bazı modellerde DNp'yi kısmen hafifletir (158).

3.3.7. Dönüştürücü büyüme faktörü-beta referans değişiklikleri

Dönüştürücü büyüme faktörü- β DNp'de mesanjial matris ve renal hipertrofinin genişlemesine neden olan profibrotik bir büyüme faktörüdür. Strptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanların glomerüllerinde yüksek TGF- β seviyeleri ölçülmüştür (160). TGF- β tarafından kodlanan bağ dokusu büyüme faktörü

ve ısı şoku proteinlerinin diyabetli hastaların böbrekleri üzerinde fibrojenik etkileri vardır. TGF- β hücrel hipertrofiye ve DNp'ye yol açan kollajen sentezinin artmasına katkıda bulunur (161,162). Trombosit türevi büyüme faktörü-beta (PDGF- β) glomerülusta histolojik değişikliklere neden olur. Hiperglisemi, PDGF- β büyüme faktörünü ve bunun mesanjiyal hücrelerdeki reseptörünü yukarı doğru düzenleyerek TGF- β ekspresyonunun artmasına neden olur (163).

3.3.8. Vasküler endotelial büyüme faktörü

Vasküler endotelial büyüme faktörünün aşırı ekspresyonu, vasküler endoteliumun geçirgenliğini, endotel hücre çoğalmasını ve migrasyonunu artırır. Ayrıca VEGF'nin aşırı ekspresyonu transendotelial elektrik direncini azaltır ve matris yıkıcı proteazın aktivasyonunu artırarak diyabetik böbrek hastalığını indükler (162,164,165). Vazodilatasyon ve hiperfiltrasyona neden olan endotelial nitrik oksit sentezi; hiperglisemi, TGF- β , anjiyotensin II ve VEGF aşırı ekspresyonu ile uyarılır. VEGF aşırı ekspresyonu, DNp'de GBM'nin kalınlaşmasının artmasına katkıda bulunan kollajen zinciri üretiminin artışına neden olur. Bunun aksine, sonuçlar düşük seviyelerin zararlı olduğunu göstermektedir. Baelde ve arkadaşları, DNp'li hastaların glomerüllerinde VEGF haberci ribonükleik asit (RNA) konsantrasyonlarının azaldığını ve podosit sayısında azalma ve böbrek hastalığının ilerlemesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (166).

3.3.9. Hücre içi sinyal yolları

3.3.9.1. Nükleer faktör-kappa B

Nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) hücre hayatta kalmasında önemli bir rol oynar ve onun inhibisyonu apoptoza yol açar. Nefropatili diyabet hastalarının nefropatisiz diyabet hastalarına oranla daha fazla monosit NF- κ B aktivitesi görülür (167). In vitro çalışmalar, yüksek glikoz, AGE'ler, AGN II ve gerilmenin, esas olarak ROS oluşumu ve diyabetik böbrekte NF- κ B aktivasyonunun potansiyel hücrel mekanizmalarını sağlayan PKC aktivasyonu yoluyla NF- κ B aktivasyonunu güçlü bir şekilde indüklediğini göstermiştir (168–170). Son çalışmalar, NF- κ B'nin, glomerüler epitelyal hücre apoptozunda rol oynadığı ve TGF- β 1 hücre içi sinyal yolunu modüle ettiği mezangiyal hücrelerde hem gerilmeye hem de yüksek glukoz kaynaklı monosit

hemoatraktan protein (MCP) üretimine aracılık ettiğini göstermiştir (171). Bu nedenle diyabette hem glomerüler hem de tübüler hasarın patogeneğinde NF- κ B'nin rolü için ön kanıt vardır. Hem anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)-inhibitörü hem de statinler güçlü NF- κ B inhibitörleridir ve renoprotektif etkileri, en azından kısmen NF- κ B aktivitesinin baskılanmasıyla ilişkili olabilir.

3.3.10. Peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör-gama

Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör- γ (PPAR- γ) nükleer bir transkripsiyon faktörü ve tiyazolidindionlar (TZDs) olarak bilinen insülin duyarlılaştırıcılar için farmakolojik hedeftir. İlk çalışmalar, TZDs mikroalbüminüri olan tip 2 diyabetik hastalarda üriner albümin atılımını iyileştirebileceğini düşündürmektedir (172). Ayrıca, TZDs streptozotosin kaynaklı diyabetli sıçanlarda insülin duyarlılaştırıcı etkilerinden bağımsız antiproteinürik etkileri vardır (173,174). Bu koruyucu eylemin altında yatan mekanizma hala belirsizdir. Yüksek glikoza maruz kalan diyabetik glomerüller ve mesanjiyal hücrelerde, PPAR- γ ve PPAR- γ ligandlarının güçlü bir aşağı regülasyonu vardır ve diyabetteki PPAR- γ nispi açığı dengeleyebilir. Ayrıca, son zamanlarda yapılan in vitro çalışmalar, PPAR- γ ligandlarının, hem TGF- β 1 ile indüklenen kollajen tip 1 hem de streç ile indüklenen MCP-1'in üretimini önlediğini ve PPAR-p eksikliği ile glomerüloskleroz arasında potansiyel bir bağlantı sağladığını göstermiştir (175).

3.3.11. Hipoksi ve diyabetik nefropati

Diyabet nefropatisi olan hastalarda anemi, patofizyolojinin ilerlemesini hızlandırır (176). Eritropoietin ile erken tedavi böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatır (177,178). Anemiden kaynaklanan böbrek hipoksisi, TGF- β ve VEGF gibi faktörlerin uyarılmasıyla interstisyel fibrozisi şiddetlendirir (179). Hipoksiye neden olan faktör-1 (HIF-1) ve anjiyotensin II de bu konuda önemli bir rol oynamaktadır (138).

3.3.12. İnflamasyon ve diyabetik nefropati

Mononükleer hücre infiltratı gibi enflamatuar hücreler genellikle biyopsi yapılan glomerüler ve tübüler bölmelerde bulunur (180,181). Hiperglisemi mezangiyal

hücrelerde MCP-1 ekspresyonunu ve tübülde MCP-1 ekspresyonunu artırır (181–185).

Yüksek glikoz ROS oluşumuna yol açar ve AGE sentezini artırır. Reaktif oksijen türleri, proteinüriyi artıran lokal anjiyotensin II jenerasyonunu uyarır, fakat proteinüri tübüler anjiyotensin II sentezini de artırır. Anjiyotensin-II ayrıca AGE oluşumunu artırır ve çeşitli sitokinler ile büyüme faktörlerinin uyarılmasında çok önemlidir. Bu sitokinlerin bazıları doğrudan hücre dışı matriks sentezini (örneğin TGF- β) uyarırken, diğerleri inflamasyona aracılık eder (MCP-1). Bu süreçlerin bir sonucu olarak, doku yıkımı ve fibrozis ortaya çıkar (186,187).

Hiperglisemi ve AGE'lerle kombinasyon halinde proteinüri, podositlerde ve tübüler hücrelerde kemokinlerin ekspresyonunu artırır. Proinflamatuvar transkripsiyon faktörü NF- κ B, tip 2 diyabetli ve açık nefropatili 11 hastadan alınan biyopsi örnekleri tübüler hücrelerde esas olarak proteinürinin bu aktivasyona katkıda bulunmuş olabileceğini gösterdi (188). Mononükleer hücreler ve TGF- β gibi sitokin tarafından salınan proteazlar, DNp'de nefronda kalıcı hasara yol açarlar. Anjiyotensin II ayrıca proenflamatuvar sitokinlerin üretimini de tetikler (182).

3.3.13. Hiperglisemi ve diyabetik nefropati

Hiperglisemi, diyabetik nefropatinin gelişimi için bir ön koşuldur. Hipergliseminin böbrek üzerindeki etkileri iyi tanımlanmıştır ve glikozun proteinlerle enzimatik olmayan reaksiyonunu içeren, AGE, protein kinaz C'nin aktivasyonu ve poliol yolunun uyarılması ile sonuçlanan bir dizi yoldan geçmektedir (189–191).

3.3.13. Diyabetik nefropatide renin-anjiyotensin – aldosteron sisteminin rolü

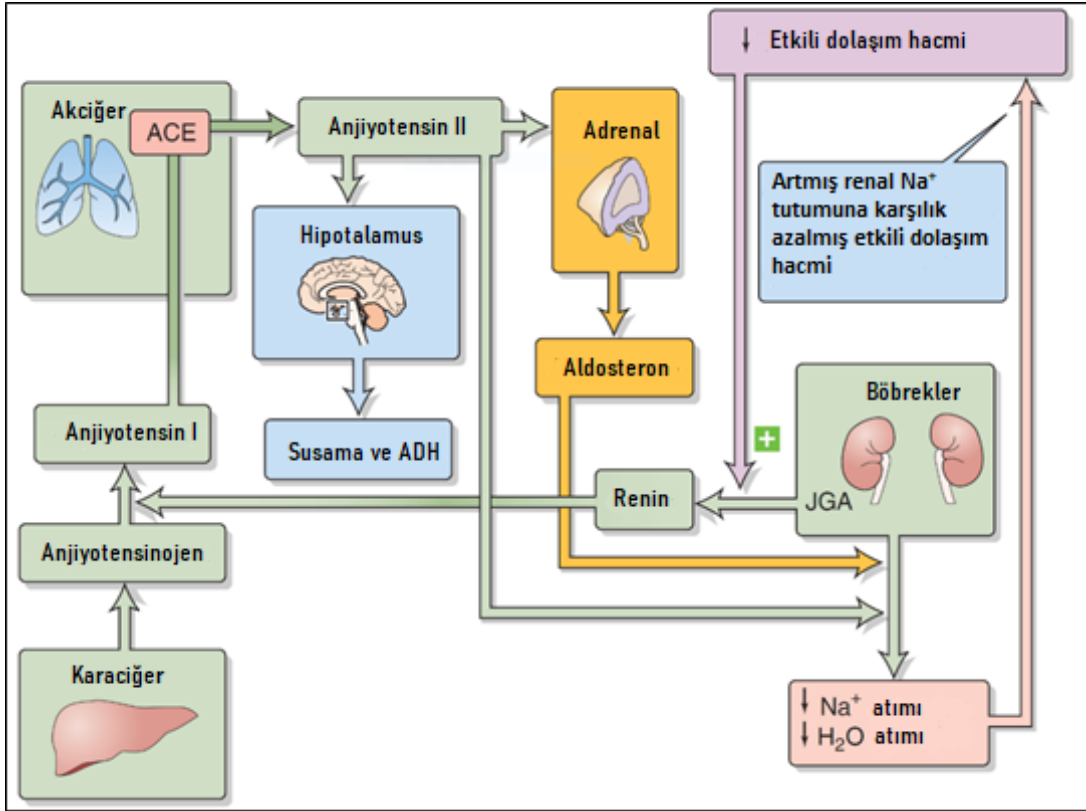
Zatz ve arkadaşları, ACE inhibitörünün deneysel olarak indüklenen diyabette nefropati gelişimini önlediğini göstermiştir (186). Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) inhibisyonu, sistemik ve glomerüler hipertansiyonun normalleşmesine ve ayrıca anti-fibrotik ve antienflamatuvar etkilere neden olur (187). Mesangial ve tübüler hücrelerde hipergliseminin neden olduğu aşırı rennin ve anjiyotensinojenin aşırı ekspresyonunun aracılık ettiği lokal anjiyotensin II konsantrasyonundaki artış, çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimini indükleyebilir (187,188,192). RAAS'ın inhibisyonu DNp'deki proteinüriyi azaltır.

Nefrin ekspresyonunun baskılanması ve sonuçta ortaya çıkan proteinlerin ultrafiltrasyonu podositlerdeki anjiyotensin II konsantrasyonundaki lokal artışa bağlanabilir.

Anjiyotensin II'nin, tübüler inflamasyon ve fibroze yol açan proteinlerin tübüler reabsorpsiyonunu arttırdığı görülmektedir. Aldosteron ayrıca DNp'nin gelişiminde de rol oynar. Aldosteron antagonisti spironolakton, streptozotosin uygulamasından 3 hafta sonra sıçanlarda artan kollajen birikmesine neden oldu. Bu modelde TGF- β ekspresyonu da spiranolakton tarafından bastırıldı (187,188,192). Diğer taraftan, spironolakton tip 1 ve tip 2 diyabetli ve erken nefropatili hastalarda proteinüriyi azalttı. (193). Aldosteron eplerenonun yeni antagonisti diyabette mikroalbüminüriyi azaltır (194). RAAS'a müdahale eden ilaçlarla zamanında tedavi ile DNp'nin ilerlemesi önlenabilir.

3.4. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, kan basıncının, sodyum seviyesini ve ekstraselüler sıvı homeostazının kontrolünden sorumlu olan önemli bir endokrin sistemdir. Kan basıncı düştüğü zaman böbreklerdeki jukstaglomerüler hücreler kanda hâlihazırda mevcut olan prorenini renine dönüştürüp doğrudan dolaşıma salgırlar. Tiegerstedt ve Bergman tarafından 1898'de renin keşfinden bu yana, RAAS ve bu sistemin patofizyolojiye katılımını anlamak için birçok çalışma yayınlanmıştır (195). Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi hem anjiyotensin II hemde aldosteron etkileriyle sodyum tutulmasını sağlar(Şekil 2) (196).



Şekil 2. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (196)

3.4.1. Renin

Renin, Tiegerstedt ve Bergman tarafından ölçülen ilk bileşendir. Tavşanların böbrek özlerine renin enjekte ettiklerinde bunun hipertansiyonu tetiklediklerini fark ettiler (197). Bu zamandan beri, renin (40 kilo dalton (kDa)) saflaştırılması ve farklı hayvan modellerinin plazmasındaki renin aktivitesinin rolünün anlaşılması, RAAS'ın genel aktivasyonunun ayırt edilmesine yardımcı olmuştur.

Renin inaktif formu olan pronenin şeklinde böbreklerin jukstaglomerüler hücrelerinde üretilir ve saklanır. Dolaşım hacmindeki ciddi bir azalma veya kan basıncı düştüğünde jukstaglomerüler hücrelerden pronenin parçalanması ve dolaşıma renin salınımı gerçekleşir. Renin büyük bir kısmı böbrek dolaşımından sistemik dolaşıma geçer. Az miktarda ise böbrek sıvılarında kalarak böbrek işlevler yapar. Renin, anjiyotensinojenin C terminaline yakın bir peptid bağını bölen ve böylece decapeptid anjiyotensin I salgılayan bir proteazdır (196,198). Renin 30 ila 60 dakika arası dolaşımda kalarak anjiyotensin I oluşturmaya devam eder (199).

Düşük tuz veya bir anjiyotensin 1 reseptörü (AT1R) bloke edici/ Anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi) kullanımının renin salınımını artırabileceği gösterilmiştir (200). Renin salınımı, pentobarbital gibi anestezikler tarafından da başlatılabilir. Bu nedenle deneysel modeller için ötenazi olarak kullanılan spesifik ilaçların farkında olmak önemlidir. Ayrıca eksojen anjiyotensin II vermenin negatif geri besleme mekanizmasıyla renin salınımını engelleyebileceği de gösterilmiştir (201). Bazı renin ölçümleri, sırasıyla Real-Time PCR veya immünoablota yoluyla mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ve proteini içerebilirken, en iyi renin ölçümü renin aktivitesidir. Tipik olarak, etilen diaminotetrasetik asit (EDTA) ve diğer RAAS bileşenlerinin inhibitörleri olan aminopeptidazlar, endopeptidazlar ve serin/sistein proteazlar içeren bir inhibitör kokteyli ile hayvandan kan alınır. Daha sonra kan santrifüj edilir ve plazma renin aktivitesi için ölçülür. Bir süre sonra reaksiyon kaynama sıcaklığında inkübe edilerek sonlandırılır ve daha sonra numuneler Anjiyotensin için bir radioimmunoassay'den (RIA) alınır (195).

Siklik adenozin monofosfat (cAMP), renin salımı için ikinci bir haberci olarak görünmektedir. Adenilil siklazı aktive eden ajanlar, muhtemelen protein kinaz A yoluyla renin salgılanmasını artırır. Ek faktörler ayrıca renin salınımını modüle eder. Prostaglandinler E₂ ve I₂ ve endotelinlerin tümü renin salınımını aktive eder. Renin salınımını engelleyen ajanlar arasında anjiyotensin II (kısa bir geri besleme döngüsünü temsil eder), Arginin Vasopressin (AVP), tromboksan A₂ yüksek potasyum (K⁺) plazma seviyeleri ve nitrik oksit (NO) (196).

3.4.2. Anjiyotensinojen – anjiyotensin I-II

Anjiyotensinojen kabaca 450 aminoasitten oluşmuş proteindir (55-60 kDa) ve renin tarafından parçalandığında decapeptid olan anjiyotensin I'i oluşturur. Anjiyotensinojen türe özgü renin gerektiren bir glikoproteindir. Çünkü fare renin insan anjiyotensinojeni parçalayamaz. Anjiyotensinojen başta karaciğer olmak üzere böbrek, adipoz ve diğer dokularda bulunur (202,203).

Anjiyotensinojen salınımı, akut enflamatuvar yanıt, insülin, östrojen glukokortikoidler ve tiroid hormonu ile uyarılabilir (204). Preeklampsia kadınlarında anjiyotensinojen de artabilir. Okside olmuş anjiyotensinojen formunun indirgenmiş form ile karşılaştırıldığında renin tarafından kolayca ayrılabilmesi öne sürülmüştür

(205). Anjiyotensinojen, bir proteindir ve bir enzim olmadığı için Western blot veya enzime bağlı immünosorbent deneyi (ELISA) tercih edilen yöntemlerdir(195).

Anjiyotensinojenin ilk parçalandığında anjiyotensin I'i oluşturur. Anjiyotensin I, işlevsel olarak çok aktif bir durum sergilemez. Dolaşımda bir değişiklik yapamayacak hafif bir vazokonstriktör olarak bilinir ve dolaşımda birkaç saniye ile en fazla 2 dakika arasında kalır ve sonra iki amino asidini kaybederek Anjiyotensin II'ye dönüşür (199).

Anjiyotensin II, 1940'taki ilk keşfinden beri RAAS'ın merkezi peptidi olarak kabul edilir (206). Şimdi ise birçok başka peptidin bu sistemin bir parçası olması ile karakterize edilmiştir.

Aynı zamanda renin substratı olarak da bilinen anjiyotensinojen, karaciğer tarafından sentezlenen ve sistemik dolaşımda salınan bir α_2 -globulindir (196). ACE iki C terminali amino asidini fizyolojik olarak aktif olmayan anjiyotensin I'den hızla uzaklaştırarak, fizyolojik olarak aktif olan oktapeptit anjiyotensin II'ye dönüştürür. ACE vücuttaki vasküler endotelinin lümen yüzeyinde bulunur ve endotel açısından zengin akciğerlerde bol miktarda bulunur. Anjiyotensin I en çok akciğer kapillerinden geçtiği sırada, endotelde bulunan ACE adındaki bir enzim ile katalize edilir(199). Böbrekteki ACE (özellikle afferent ve efferent arteriyollerin endotelial hücrelerinden sentezlenen) lokal vasküler etkileri gösterecek kadar anjiyotensin II üretebilir. Böylece, böbrek anjiyotensin II'yi iki kaynaktan alır: (1) sistemik anjiyotensin II, genel dolaşımdan gelir ve büyük ölçüde akciğer bölgesinden kaynaklanır ve (2) yerel anjiyotensin II formu, sistemik anjiyotensin I'in böbrek dönüşümünden oluşur. Ayrıca proksimal tübül anjiyotensin II'yi lümen içine salgılar ve böylece genel dolaşımdaki konsantrasyonun üzerinde bir intralüminal konsantrasyon elde edilir. Dolaşımdaki anjiyotensin II kısa bir yarı ömre (~ 2 dakika) sahiptir. Çünkü aminopeptidazlar anjiyotensin II'yi yine biyolojik olarak aktif olan heptapeptid anjiyotensin III'e daha fazla parçalar ve Anjiyotensin II'yi etkisiz hale getirir (196).

Anjiyotensin II, aldosteron salınımını uyarak böbrekler üzerinde dolaylı bir etki yaparak uzun süreli arter basıncını düzenler. Anjiyotensinin II'nin böbrekler üzerindeki direk etkisi, dolaylı etkisinden üçkat veya daha fazla oranda fazladır. Fakat aldosteron üzerinden dolaylı etkisi daha çok bilinmektedir (196).

Plazma anjiyotensin II seviyelerini kontrol eden temel faktör jukstaglomerüler bölümün granüler hücrelerinden renin salınımıdır. Renin salınımını uyaran etkili dolaşım hacmindeki bir düşüş kendisini jukstaglomerülere üç şekilde gösterir.

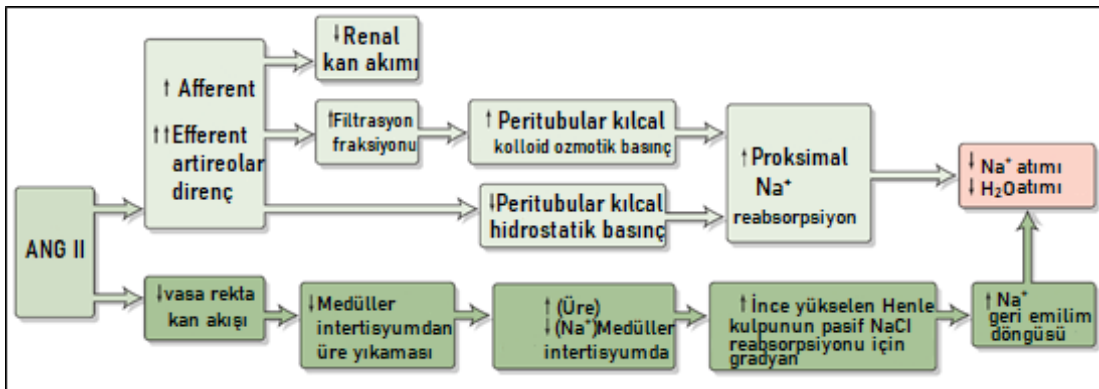
1. **Azalan sistemik kan basıncı (jukstaglomerülere sempatik etki):** Santral arter sirkülasyonunda bulunan baroreseptörler tarafından algılanan düşük etkili sirkülasyon hacmi, jukstaglomerüler üzerinde sempatik çıkış akışını arttırdığı için medüller kontrol merkezlere sinyal göndererek renin salınımını artırır. Renal denervasyon veya β -adrenerjik bloke edici ilaçlar (örneğin; propranolol) renin salınımını inhibe eder (196).
2. **Makula densada azalmış sodyum klorür konsantrasyonu (NaCl sensörü):** Renal sinir aktivitesinden veya renal perfüzyon basıncından bağımsız olarak azalmış ciddi dolaşım hacmi GFR'yi azaltır. Sonuçta makula densa'da NaCl azalması, jukstaglomerüler bölümden renin salınımını artırır (196).
3. **Azalan renal perfüzyon basıncı (renal baroreseptör):** Afferent arterlerin granüler hücrelerindeki baroreseptörleri, düşük etkili dolaşım hacmiyle ilişkili azalmış gerilmeyi algılar. Bu azalmış gerilme Kalsiyum'u (Ca^{2+}) azaltır böylece renin salınımını artırır ve kan basıncını artırma eğiliminde olan bir işlemi başlatır. Tersine, artmış distansiyon (yüksek hücre dışı hacim) renin salınımını inhibe eder (196).

Anjiyotensin II'nin aşağıdaki gibi birkaç önemli eylemi vardır:

1. **Adrenal korteks içindeki glomerulosa hücrelerinden aldosteron salınmasının uyarılması.** Aldosteron, toplayıcı tübül ve kanallarda Na^+ emilimini artırır. Buna bağlı su emilimide artırarak kan basıncını yükseltir.
2. **Böbrek ve diğer sistemik damarlarda vazokonstriksiyon.** Anjiyotensin II muhtemelen iki şekilde renal hemodinamiği değiştirerek Na^+ emilimini artırır. İlk olarak, yüksek konsantrasyonlarda anjiyotensin II, afferent arterlerden daha fazla efferent arterlerde konstrüksiyon yapar. Böylece filtrasyon fraksiyonunu artırır ve akış aşağı (downstream) peritübüler kılcal damarlardaki hidrostatik basıncı azaltır. Artan filtrasyon fraksiyonu ayrıca akış aşağı kandaki protein konsantrasyonunu artırır ve dolayısıyla peritübüler kılcal damarların kolloid ozmotik basıncını yükseltir. Bu iki Starling kuvvetinin her birindeki

değişiklikler, peritübüler interstitiumdan peritübüler kılcal damarlara yeniden emilimin alınmasını desteklemektedir. Böylece Na^+ ve sıvının proksimal tübül tarafından yeniden emilimini artırır. İkincisi, anjiyotensin II, vasa rekta boyunca medüller kan akışını azaltır. Düşük kan akımı, medüller interstisyumda üre artışına ve Henle kulpunun ince yükselen boyu boyunca Na^+ emiliminine neden olur. Sonuç olarak NaCl ve ürenin atımını azaltır (196).

3. **Gelişmiş tubuloglomerular feedback.** Anjiyotensin II hassasiyeti artırır ve tubuloglomerular feedback mekanizmasının ayar noktasını düşürür. Böylece Na^+ 'daki bir artış ve makula densaya sıvı iletimi, glomerüler filtrasyon hızında daha belirgin bir düşüşe neden olur.
4. **Gelişmiş sodyum-hidrojen (Na-H) değişimi.** Anjiyotensin II, proksimal tübüldeki Na^+ emilimini, kalın yükselen kolda ve ilk toplama tübülünde destekler (Şekil 3).
5. **Renal hipertrofi.** Anjiyotensin II renal tübül hücrelerinin hipertrofisini indükler.
6. **Uyarılmış susuzluk ve AVP salınımı.** Anjiyotensin II, susuzluk hissini arttırdığı ve arka hipofizden AVP salgılanmasını uyardığı hipotalamusa etki eder. Bu anjiyotensin II etkisi, etkili dolaşım hacmini ve osmolaliteyi düzenlemek için sistemler arasındaki kesişimi temsil eder.



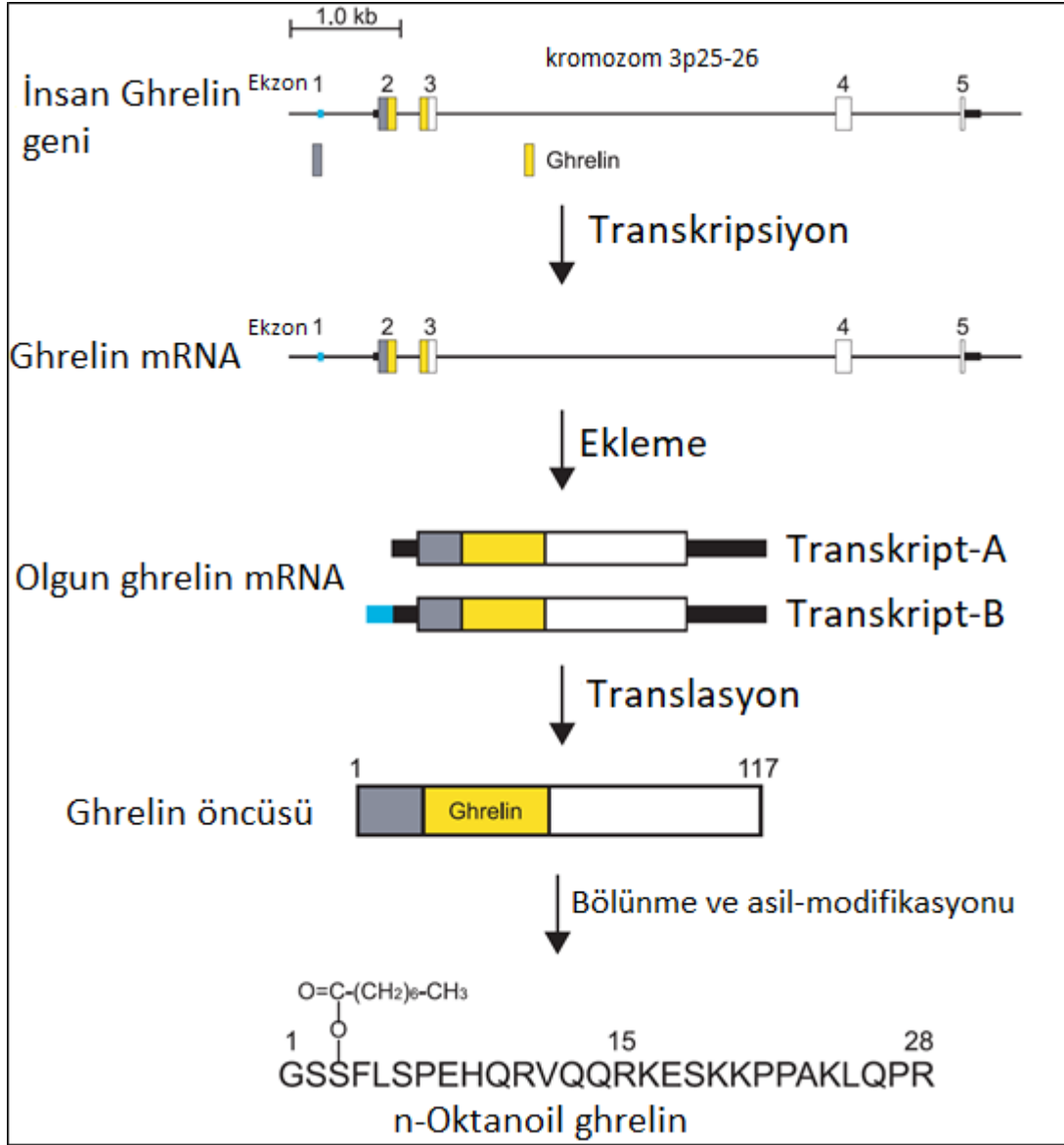
Şekil 3. Anjiyotensin II'nin Na^+ Emiliminde Hemodinamik Etkileri (196)

3.4.3. Aldosteron

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve hücre dışı potasyum iyonlarındaki artışlar, aldosteron salgısını artırabilir. Adrenalden salgılanan aldosteron daha sonra sodyum ve salgı potasyumunu korunması için böbrekler üzerinde etkili olur. Aynı zamanda su tutulmasında artışlara neden olur ve böylece kan basıncını artırabilir. Kan basıncındaki bu artış, başlangıçta anjiyotensin II'nin etkisinden ve kan damarları üzerindeki vazokonstriksiyon etkisi daha yavaştır. Eğer aldosteron salgısı primer aldosteronizmde olduğu gibi yüksekse, renin böbreklerde baskılanabilir. Bu etki RAAS'a bağlı olmasa da, hipertansif hastalar tipik olarak aşırı aktif RAAS sergilerler (195).

3.5. Ghrelin Hormonu

Ghrelin 28 aminoasitten oluşmuş lipopeptit yapıda bir hormondur. Ghrelin hormonu ilk kez 1999 yılında Kojima ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma sonrası fare midesinde tespit edilmiştir (3). Daha sonra ghrelin hormonunun yapısı sentez edildiği yerler ve etki ettiği sistemler gibi birçok alanda çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. İnsan ghrelin geni, 3p25-26 kromozomunda lokalizedir (Şekil 4). İnsan ghrelin reseptörü geni, kromozom 3 üzerinde, q26-227 konumunda tanımlanmıştır (207).



Şekil 4. İnsan Ghrelin Geni (208)

3.5.1. Ghrelin hormonu sentezi

Tüm omurgalı türlerinde, ghrelinin en çok midede üretilir (209). Midenin fundusu bölümü pilor bölümüne oranla daha fazla ghrelin içeren hücreler bulundurur (210–212). Plazmadaki ghrelinin büyük kaynağı midedir. Yapılan bir çalışmada 13 gastrektomi yapılmış olan hastaların plazma ghrelin seviyesinin normal bireylere göre %65 azaldığı görülmüştür (209). Bunun dışında ghrelin bağırsak, böbrek, kalp pankreas, plasenta gibi birçok organdan sentezlendiği tespit edilmiştir (4). Bununla birlikte, ghrelin çevre dokularla sınırlı değildir. İnsan hipotalamusunun arkuat

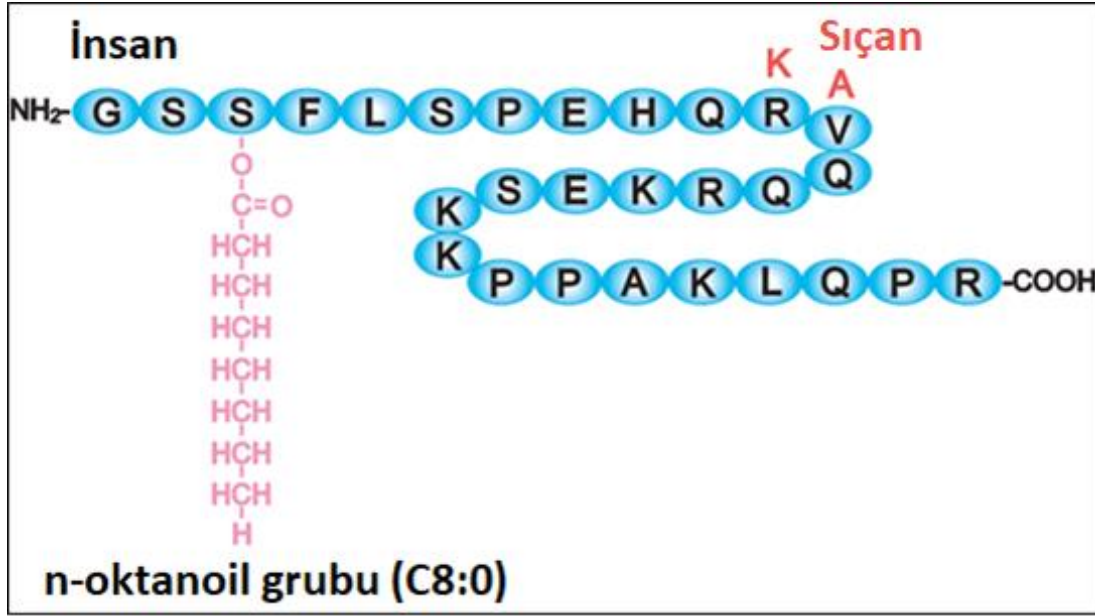
çekirdeğinde ve hem normal hem de anormal insan hipofiz bezinde görülmüştür (213). Yapılan son araştırmalarda ghrelinin ayrıca anterior medial hipotalamusta olduğu bulunmuştur; nucleus magnocellularis preopticus pars medialis ve evcil kümes hayvanlarının hipotalamusunun nucleus chiasmatis'inde (214).

Ghrel-in-immünoreaktif hücreler, birinci trimester insan plasentadaki sitotrofoblast hücrelerinde saptanırken, üçüncü trimester plasentada tespit edilememiştir (210,215). Ghrel-in, insan plasentanın sinsitiyotrofoblast hücrelerinde ve sıçan plasentasının labirent trofoblastlarının sitoplazmasında da tespit edilmiştir. Ghrel-in immünoreaktif hücreleri, interstisyel leydig hücrelerinde ve sertoli hücrelerinde tanımlanmıştır (216,217). Ancak, Sertoli hücrelerinde ghrel-in seviyeleri çok düşüktür. Ghrel-in reseptörü germ hücrelerinde, çoğunlukla pakiten spermatositlerinde, ayrıca somatik sertoli ve leydig hücrelerinde tespit edilmiştir (218).

Ghrel-in reseptörü veya büyüme hormonu salgı reseptör (GHS-R), yedi transmembran alanı (7-TM) içeren tipik bir G protein-bağlı reseptördür (GPCR) (219–221). İki ayrı ghrel-in reseptörü tamamlayıcı deoksi ribonükleik asidi (DNA) izole edilmiştir (219). Plazmada bulunan Ghrel-in, bir plazma esteraz, paraoksonaz ve clusterin içeren HDL bağlanır (222). Ghrel-in mRNA, böbreklerde özellikle glomerüllerde eksprese edilir (223). Ayrıca, fare böbreğinden peptit özütleri, hem n-oktanoil hem de des-açıl ghrel-in peptidlerini önemli miktarlarda içerir.

3.5.2. Des-açıl ghrel-in

Ghrel-inin açillenmemiş formu olan des-açıl ghrel-in, hem mide hem de kanda önemli seviyelerde bulunur (224). Kanda, des-açıl ghrel-in açillenmiş ghrel-inden çok daha büyük miktarlarda dolaşır. Öyleki dolaşımdaki des-açıl ghrel-in miktarı %80 kadardır (4). Vücudumuzda hormonlar sadece aktif değil, aynı zamanda aktif olmayan peptit hormon formlarının da bulunduğu sıkça görülmektedir. İnaktif peptit hormonu formlarının klirens oranları çoğunlukla az olduğu için, yarı ömürleri çoğu zaman kendi aktif formlarından daha uzundur.



Şekil 5. Ghrelin Hormonunun Aktif Formu (208)

Oktanol grubu sekiz karbonlu bir yağ asidinin ghrelin zincirinin 3. Aminoasidi olan Serin 3'e bir ester bağı ile bağlandığı zaman ghrelinin aktif formu olan açıl ghrelin meydana gelir (şekil 5). Bu yüzden des-açıl ghrelin açıl ghrelinin ön formunu temsil eder (208).

Des-açıl ghrelin, hipotalamus ve hipofizdeki açılınmış ghrelin yerine geçmez ve sıçanlarda büyüme hormonu (GH) salgılayan ve diğer endokrin aktiviteleri göstermez. Ayrıca Dahası, des-açıl ghrelin insanda endokrin aktiviteye sahip değildir. O zaman des-açıl ghrelin için özel bir reseptör olup olmadığı ve des-açıl ghrelinin açıl ghrelininkinden farklı özel fonksiyonlara sahip olup olmadığı sorusu akla gelir. Bir çalışmada kardiyovasküler sistemde başka bir ghrelin reseptörünün varlığını ileri sürülmüştür (225). Çalışmada ghrelin ve des-açıl ghrelinin, ghrelin reseptörü GHS-R'yi ifade etmeyen H9c2 kardiomyositleri üzerindeki yaygın yüksek afinite bağlanma alanlarını olduğunu gösterdiler. Ayrıca, des-açıl ghrelinin, aktif açıl ghrelin ile bazı endokrin olmayan etkilere sahip olduğu bildirilmiştir. Bunların arasında hücre proliferasyonunun modülasyonu ve bir dereceye kadar adipogenezisi içerir (226).

3.5.3. Ghrelinin işlevi

Ghrelin hormonun keşfinden sonra vücuttaki etkisinin ne olduğu ile ilgili sayısız çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda en öne çıkanlar arasında; iştah arttırıcı

etkisinden dolayı gıda alımında etkisi, GH salgılatıcı etkisi, karbonhidrat metabolizması, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve hücre proliferasyonu gibi konular yer almaktadır (227–231). Kalpte mideden çok daha az miktarda ekspresse edilen ghrelin, GH salımından bağımsız olarak, bilinmeyen bir mekanizma yoluyla kardiyo koruyucu bir etki de uygular (225). Ghrelin hormonu hem insanlarda hemde omurgalı hayvanlarda yemek alımını ve GH salınımını güçlü bir şekilde uyaran açillenmiş peptit yapıda bir hormondur (232–234). Yemek alımını arttırdığı gibi memelilerde ayrıca adipoziteyi de arttırabilmektedir. Ghrelin büyüme hormonu salgılayan hormon (GHRH) salınımını arttırdığı için büyüme hormonunun yaptığı etkilere dolaylı bir şekilde katkı sağlar (235,236). Ghrelinin GH sekresyonu üzerindeki uyarıcı etkisi GHRH'dan daha güçlüdür (234). GH vücuttaki etkileri arasında; hücrelerde hem hacim olarak büyümeye hemde mitoz bölünmeyi uyarak çoğalmalarını sağlar. GH başta kemik, kıkırdak ve kas dokusu olmak üzere vücutta büyüme yeteneğine sahip birçok dokuya etki eder. Ghrelin GHRH'yi arttırmasına karşın somatostatin salınımını inhibi eder (234). Somatostatin GH salınımını baskılar. Ghrelin ayrıca vagus sistemini aktive ederek gastrik asit sekresyonunun merkezi düzenlemesine katılmaktadır (237).

Ghrelinin intra venöz uygulanması, kan basıncını düşürdüğü ve arterlerdeki endotelin-1'in damarları daraltıcı etkiside ortadan kaldırdığı belirtilmiştir (210,238,239). Ghrelinin dişi sıçanlarda intraserebroventriküler (i.c.v.) yolla merkezi sinir sistemine verilmesi Luteinizan Hormon (LH) salınımını ciddi bir şekilde baskıladığını göstermiştir (240,241). Bir başka çalışma da erkek prepubertal sıçanlarda intravenöz (i.v.) uygulanan ghrelinin LH salınımını inhibe ettiği bildirilmiştir (242). Ghrelinin Folikül uyarıcı hormon'a (FSH) olan etkisi LH'a olan etkisinden farklıdır. Yapılan bir çalışmada ghrelinin i.c.v. yoluyla merkezi sinir sistemine uygulanması sonrası FSH salınımının değiştiği bildirilmiştir. Fakat doku kültürün de in vitro uygulanan ghrelinin gonadotrop hormonlarının salınımını arttırdığı açıklanmıştır (4).

3.5.4. Ghrelinin böbrek fonksiyonu üzerine koruyucu etkileri

Tömür nekroz faktörü (TNF), hemodinamikte (nitrik oksit ve endotelin stimülasyonunun aracılık ettiği) ve endotoksemiye bağlı akut böbrek hasarı ile ilişkili inflamatuvar değişikliklerde önemli bir rol oynadığı için ghrelinin daha önce bildirilen

TNF inhibisyon etkileri sayesinde yukarı regüle edilmiş büyüme hormonu salgılatıcı reseptör (GHSR) aracılığıyla potansiyel çok faktörlü ghrelin böbrek koruyucu mekanizmalarını açıklayabilir (243).

Antioksidan ve antienflamatuar aktiviteye sahip olan ghrelin, yapılan bir çalışmada sıçanlarda uyarılmış kısmi üreter tıkanıklığının neden olduğu böbrek hasarının önlenmesi üzerindeki koruyucu ve terapötik etkileri araştırıldı. Çıkan sonuç kısmi üreteral tıkanıklık sonrası ghrelin ile tedavi edilen grup, sadece kısmi üreter tıkanıklığı olan grupla karşılaştırıldığında, bu grupta histopatolojik değişikliklerin anlamlı derecede azaldığı bulundu. Deneysel kısmi tek taraflı üreteral tıkanıklık oluştuktan sonra sıçanlara ghrelin uygulaması, ghrelinin antienflamatuar ve antioksidan etkilerinden dolayı doku hasarını azaltır (244).

3.6. Streptozotosin (stz)

Deney hayvanlarında STZ ve aloksan yaygın bir şekilde diyabet oluşturmak için kullanılır. İkiside intravenöz, subkutan ve intraperitoneal yolla uygulanarak diyabet oluşturulabilir. STZ ve alloksan pankreasın langerhans adacıklarında bulunan beta hücreleri üzerinde toksik etkileri ile insülin salınımının sekteye uğramasına neden olurlar (245).

Streptozotosin ilk defa 1950 yılında streptomyces achromogenes mantarından izole edilerek üretilmiştir. STZ öncelikle pH 4.5, 0.1 mol sitrat tamponu içinde çözülerek hazırlanır. Daha sonra sıçanlarda tip 1 diyabet oluşturmak için intraperitoneal yolla tek doz 60-80 mg/kg olarak uygulanır (246).

Streptozotosin veya alloksanla oluşturulan beta hücreleri hasarı sonrası ortaya çıkan depolanmış insülin ile hayvanlarda ağır bir şekilde hipoglisemiye ve ölüme neden olabilmektedir. Bunun için ilk 12/24 saatlik zaman diliminde hipoglisemiye engellemek için % 5'lik glukoz solüsyonu verilmelidir (245).

Alloksanın diyabetik dozu oldukça dar sınırlar içinde ve mortalite yapma gücü yüksektir. Bunun nedeni alloksanın böbrek tübül epiteli üzerindeki toksisite etkisi ve sonuçta oluşturduğu böbrek yetmezliği tablosudur (247). Aynı şekilde STZ'de endotel ve böbrek hasarı oluşturbilir (248).

3.7. Metformin

Metformin antidiyabetik olarak adlandırılan bir ilaç grubuna dâhildir. Tip 2 diyabetin tedavisinde ve özellikle obez glukoz tolerans bozukluğu olan hastalarda diyabeti engellemek için kullanılır. Birçok çalışma metforminin insülin duyarlılaştırıcı etkiye sahip olduğunu ve hiperglisemiye kontrol ettiğini göstermiştir (249,250).



4. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Araç Gereçler

Santrifüj	: HERAEUS SEPATECH (soğutmalı)
Tartı aleti	: PRESICA XB 220A
Homojenizatör	: Witeg 100 max
Şeker Ölçüm Aleti	: Plus Med
Vorteks	: Stuart
ELİSA Kitleri	: SunRed 96'lık (Ghrelin rat kiti, Anjiyotensin II rat kiti ve : Kreatinin rat Kiti)
ELİSA cihazı	: BioTek ELx800 okuyucu
ELİSA cihazı	: BioTek ELx50 karıştırıcı

4.2. Deney Yapıldığı Yer

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 28.06.2018 tarih ve 2 nolu kararı sonrası alınan Etik Kurul onayıyla, deney Dicle Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi'nde (DÜSAM) başlandı.

4.3. Deney Hayvanları

Deneyde kullanılan sıçanlar Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan 28.06.2018 tarih ve 2 nolu Etik Kurul onayı ile temin edildi. Deneyde 8-10 haftalık 63 erkek Wistar Albino sıçanlar kullanıldı.

4.4. Diyabetik Sıçan Modelinin Oluşturulması

Diyabet oluşturmak için sıçanların karın boşluğuna sitrat tamponunda hazırlanmış olan STZ çözeltisinden 35 mg/kg tek doz intraperitoneal olarak uygulandı. İlk 24 saat hipoglisemiye engellemek için sıçanların içme suları %10'luk glikoz çözeltisi olacak şekilde şeker eklendi. Diğer günlerde ise sıçanların su ve yem alımları serbest bırakıldı. Ortalama 72 saat sonra sıçanların kuyruk veninden alınan kan

örneğinden açlık kan şekeri glukometre ile (Plus Med) ölçüldü. Açlık kan şekeri düzeyleri 14 mmol/dl (250 mg/dl) ve üzerinde olanlar diyabetik kabul edildi.

4.5. Deneyin Yapılışı

Deneyde 8-10 haftalık 63 erkek Wistar Albino sıçanlar standart 40x60 paslanmaz çelik kafeslerde 22±2 °C de 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlıkta normal diyet ve musluk suyu ile herhangi bir kısıtlama yapılmaksızın kullanıldı.

63 Wistar Albino sıçan rastgele eşit sayıda 4 Deney ve 4 Kontrol ve 1 Tedavi olmak üzere 9 gruba ayrıldı. Gruplar aşağıdaki gibi sıralanmıştır.

1. Diyabetik Deney grubu (DD-1) (n=7); sıçanlarda diyabet oluşturulduktan 1 hafta sonra 1. non-diyabetik kontrol grubu ile deney sonlandırıldı.

1. Non-Diyabetik Kontrol grubu (NDK-1) (n=7); bu gruptaki sıçanlarda diyabet oluşturulmadı. Tedavi sırasında karın boşluğuna tek doz plasebo (serum fizyolojik) uygulandıktan sonra 1 hafta boyunca sadece normal diyet ile beslenildi.

2. Diyabetik Deney grubu (DD-2) (n=7); sıçanlarda diyabet oluşturulduktan 3 hafta sonra 2. non-diyabetik kontrol grubu ile deney sonlandırıldı.

2. Non-Diyabetik Kontrol grubu (NDK-2) (n=7); bu gruptaki sıçanlarda diyabet oluşturulmadı. Tedavi sırasında karın boşluğuna tek doz plasebo (serum fizyolojik) uygulandıktan sonra 3 hafta boyunca sadece normal diyet ile beslenildi.

3. Diyabetik Deney grubu (DD-3) (n=7); sıçanlarda diyabet oluşturulduktan 6 hafta sonra 3. non-diyabetik kontrol grubu ile deney sonlandırıldı.

3. Non-Diyabetik Kontrol grubu (NDK-3) (n=7); bu gruptaki sıçanlarda diyabet oluşturulmadı. Tedavi sırasında karın boşluğuna tek doz plasebo (serum fizyolojik) uygulandıktan sonra 6 hafta boyunca sadece normal diyet ile beslenildi.

4. Diyabetik Deney grubu (DD-4) (n=7); sıçanlarda diyabet oluşturulduktan 8 hafta sonra 4. non-diyabetik kontrol grubu ile deney sonlandırıldı.

4. Non-Diyabetik Kontrol grubu (NDK-4) (n=7); bu gruptaki sıçanlarda diyabet oluşturulmadı. Tedavi sırasında karın boşluğuna tek doz plasebo (serum fizyolojik) uygulandıktan sonra 8 hafta boyunca sadece normal diyet ile beslenildi.

1. Metformin Tedavi grubu (MT) (n=7); sıçanlarda diyabet oluşturulduktan sonra oral metformin 100 mg/kg/gün antidiyabetik olarak verilmiş ve 8 hafta sonra deney sonlandırılmıştır.

Deney süresince DD-3 ve DD-4 guruplarından birer tane deneyin 3. haftasında, 8. haftada da MT grubundan bir sıçan olmak üzere toplamda 3 sıçan ölmüştür.

4.6. Kan Glukoz Düzeylerinin Ölçümü

Deneyde kullanılan sıçanların kuyrukları alkol ile silinerek kuruması beklenildi. Daha sonra enjektör iğnesi ile sıçanların kuyruklarından kan alındı. Glukometre cihazı ile ölçüm yapıldı. Sıçanların hem kan şekerleri hemde ağırlıkları 04.01.2019, 21.01.2019, 04.02.2019, 11.02.2019, 18.02.2019 ve 25.02.2019 olmak üzere toplamda altı kez ölçüldü.

4.7. Sıçanların İdrar ve Kanlarının Alınması

Deneyden bir gün önce sıçanlar metabolik kafeslere konuldu ve 24 saatlik idrar örnekleri alındı. Deney sonlandırılmadan hemen önce sıçanlar tartıldı ve açlık kan şekerleri alındı. Sıçanlar 12 saatlik açlığı takiben eter anestezisi altında kardiyak ponksiyonla feda edildi. Sıçanların batınları cerrahi bir makas ile kesilerek açıldı. Daha sonra cerrahi makas ile sıçanların diyafram ve göğüs kemikleri kesilerek göğüs boşluğu açıldı. Sıçanların kalbinin sol ventrikülünden 10 ml'lik yeşil uçlu enjektör ile girilerek kanları alındı. Daha sonra kalbin sol ventrikülünden 10 ml serum fizyolojik infüze edildi. İnfüzyon işleminden sonra sağ ventrikülde 12-22'lik bistürilerle yaklaşık 0.3 cm'lik kesi yapılarak yine 10 ml serum fizyolojik tekrar sol ventrikülden enjekte edildi. Bu işlem kalp-damar dolaşımında ve organlarda pıhtının kalmasını engellemek için yapıldı ve deneydeki bütün sıçanlara uygulandı.

Sıçanların kanları biyokimya ve hemogram tüplerine alındı. Tüpler 4500 devirde 20 dakika santrifüj edilerek plazma ve serumları 2 ml'lik ependorflara koyuldu. Daha sonra kan tüpleri analizler yapılması için alınan idrarla birlikte -80 derecelik dolapta bekletildi.

4.8. Plazma Ghrelin Tayini

Plazma Ghrelin düzeyleri “SunRed Ghrelin ELISA” kiti kullanılarak Sandwich ELISA immün yöntemi ile çalışıldı.

Ghrelin materyal sıvısı

1. Standart (12800pg/ml) : 0.5 ml
2. Standart seyrelme solüsyonu : 3 ml
3. Mikroelisa stripleri : (her biri 12 kuyucuklu 8 adet strip)
4. Streptavidin-HRP (Horse Radish Peroxidase)
Solüsyonu : 6 ml
5. 30x yıkama solüsyonu : 20 ml
6. Biotinli Ghrelin antikoru (GHRL-Ab)
Solüsyonu : 1 ml
7. Kromojen A solüsyonu : 6 ml
8. Kromojen B solüsyonu : 6 ml
9. Durdurma solüsyonu : 6 ml

Ghrelin reaktiflerinin hazırlanması

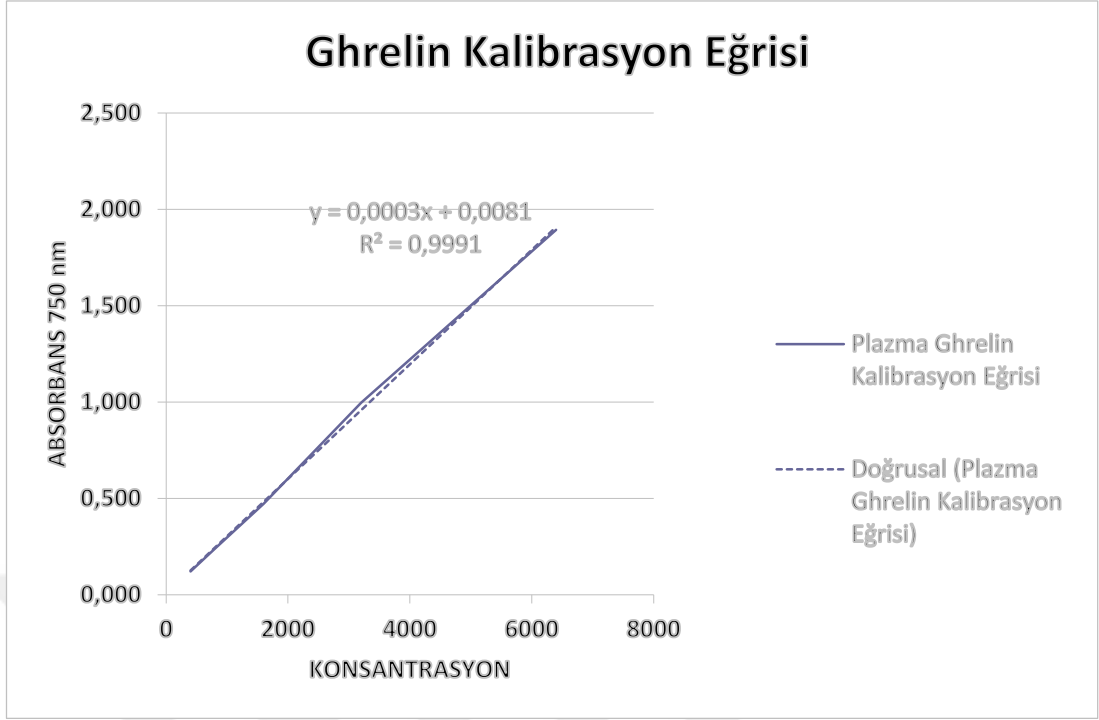
Ghrelin standartları toplamda 5 farklı konsantrasyon (6400pg/ml, 3200pg/ml, 1600pg/ml, 800pg/ml ve 400pg/ml) olmak üzere hazırlandı (tablo 3). Analiz yapılmadan önce 2-8 °C’de dolapta bekletilen reaktifler çalışmadan önce çıkartılıp oda ısısında 30 dakika süreyle bekletildi.

Tablo 3. Ghrelin Standartları

6400pg/ml	Standart No:5	120 µl orjinal stand. + 120 µl seyrelme solüsyonu
3200pg/ml	Standart No:4	120 µl 5 nolu stand. + 120 µl seyrelme solüsyonu
1600pg/ml	Standart No:3	120 µl 4 nolu stand. + 120 µl seyrelme solüsyonu
800pg/ml	Standart No:2	120 µl 3 nolu stand. + 120 µl seyrelme solüsyonu
400pg/ml	Standart No:1	120 µl 2 nolu stand. + 120 µl seyrelme solüsyonu

Deney Prosedürü

1. Dolapta -80°C de saklanmış deney hayvanlarına ait plazmalar oda sıcaklığına getirildi.
2. Örnekleri enjekte etme
 - a)- Kör kuyucuk: Biotin, streptavidin-HRP eklenmedi. Sadece kromojen çözeltisi A ve B eklendi ve durdurma çözeltisine izin verildi. Diğer işlemler aynı.
 - b)- Standart kuyucuklar: 50 µl standart ve streptavidin-HRP 50 µl ilave edildi (standart zaten bir biotin antikoru bir araya getirdiği için antikor eklemek gerekli değildir).
 - c)- Test kuyucukları: 40 µl numune eklendi ve sonra 10 µl Ghrelin antikoru ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Daha sonra sızdırmazlık zarı kapatılıp hafifçe çalkalan. 37 ° C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
3. Karışım hazırlama: 30x yıkama eşzamanlılığı ile 30 kez seyreltilmiş distile suyla bekleterek seyreltildi.
4. Yıkama: zarı dikkatlice çıkarıldıktan sonra sıvıyı boşaltıldı ve kalan suyu çalkalandı.
5. Her kuyucuğa 50 µl kromojen A çözeltisi, ardından 50 µl kromojen B çözeltisi konuldu. Daha sonra hafifçe karıştırılıp, ışıksız ortamda 37 ° C'de 10 dakika boyunca inkübasyon için bekletildi.
6. Durdurma: reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50 µl durdurma çözeltisi eklendi ve mavi olan renk hızla sarıya dönüştü.
7. Son ölçüm: boş kuyu sıfır olarak kabul edildi ve durdurma çözeltisi eklendikten sonra 15 dakika içinde 450 nm dalga boyunun altında optik dansitesi (OD) ölçüldü.
8. Doğrusal regresyon denklemi hesaplandı ve ardından numunelerin OD değerleri regresyon denkleminde uygulanarak kalibrasyonları hesaplandı($R^2:0,9991$) (Şekil 6).



Şekil 6. Ghrelin Kalibrasyon Eğrisi

4.9. Plazma Anjiyotensin II Tayini

Plazma Anjiyotensin II düzeyleri “SunRed Rat (ANG-II) ELISA” kiti kullanılarak Sandwich ELISA immün yöntemi ile çalışıldı.

Anjiyotensin II materyal sıvısı

- | | |
|---|--|
| 1. Standart (1280ng/L) | : 0.5 ml |
| 2. Standart seyrelme solüsyonu | : 3 ml |
| 3. Mikroelisa stripleri | : (her biri 12 kuyucuklu 8 adet strip) |
| 4. Streptavidin-HRP Solüsyonu | : 6 ml |
| 5. 30x yıkama solüsyonu | : 20 ml |
| 6. Biotinli anjiyotensin II antikoru
(ANG-II-Ab) solüsyonu | : 1 ml |
| 7. Kromojen A solüsyonu | : 6 ml |
| 8. Kromojen B solüsyonu | : 6 ml |
| 9. Durdurma solüsyonu | : 6ml |

Anjiyotensin II reaktiflerinin hazırlanması

Anjiyotensin standartları toplamda 5 farklı konsantrasyon (640ng/L, 320ng/L, 160ng/L, 80ng/L ve 40ng/L) olmak üzere hazırlandı (tablo 4). Analiz yapılmadan önce 2-8 °C’de dolapta bekletilen reaktifler çalışmadan önce çıkartılıp oda ısısında 30 dakika süreyle bekletildi.

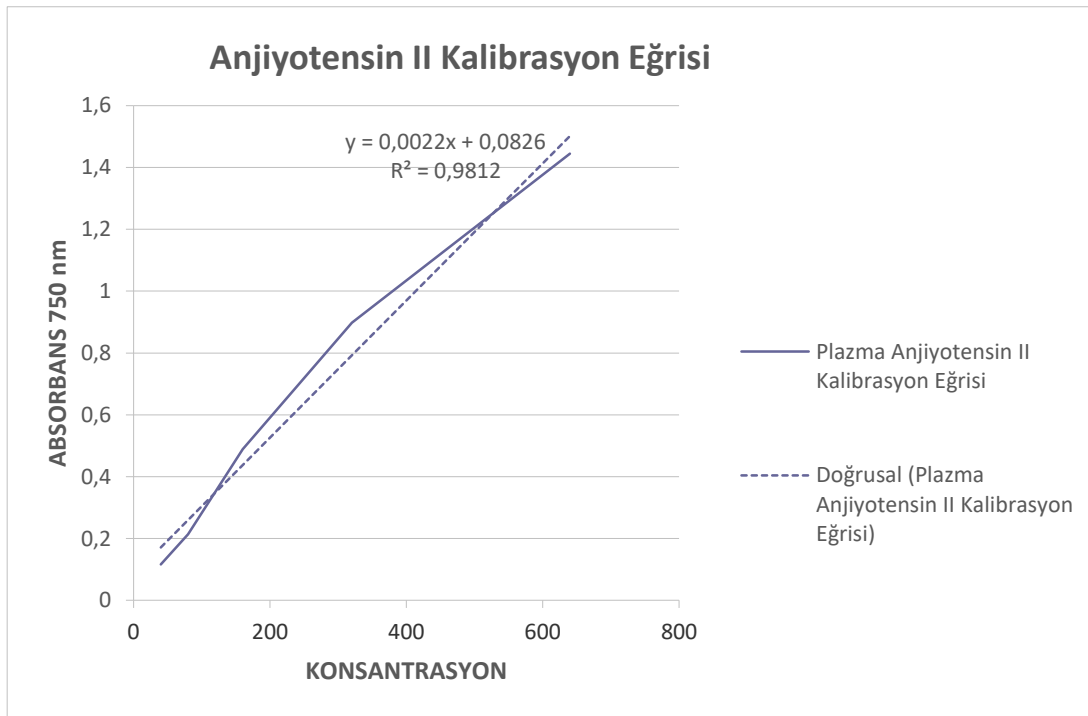
Tablo 4. Anjiyotensin II Standartları

640ng/L	Standart No:5	120 µl orjinal stand. + 120 µl seyrelme solüsyonu
320ng/L	Standart No:4	120 µl 5 nolu stand. + 120 µl seyrelme solüsyonu
160ng/L	Standart No:3	120 µl 4 nolu stand. + 120 µl seyrelme solüsyonu
80ng/L	Standart No:2	120 µl 3 nolu stand. + 120 µl seyrelme solüsyonu
40ng/L	Standart No:1	120 µl 2 nolu stand. + 120 µl seyrelme solüsyonu

Deney Prosedürü

Deney prosedürü ve diğer işlemler gherin kiti ile aynı şekilde yapıldı.

Doğrusal regresyon denklemi hesaplandı ve ardından numunelerin OD değerleri regresyon denkleminde uygulanarak kalibrasyonları hesaplandı($R^2:0,9812$) (Şekil 7).



Şekil 7. Anjiyotensin II Kalibrasyon Eğrisi

4.10. Serum ve İdrar Kreatinin Tayini

Serum ve idrar düzeyleri “SunRed Rat (Cr) ELISA” kiti kullanılarak Sandwich ELISA immün yöntemi ile çalışıldı.

Kreatinin materyal sıvısı

1. Standart (800 $\mu\text{mol/L}$) : 0.5 ml
2. Standart seyrelme solüsyonu : 3 ml
3. Mikroelisa stripleri : (her biri 12 kuyucuklu 8 adet strip)
4. Streptavidin-HRP Solüsyonu : 6 ml
5. 30x yıkama solüsyonu : 20 ml
6. Biotinli kreatinin antikoru
(ANG-II-Ab) solüsyonu : 1 ml
7. Kromojen A solüsyonu : 6 ml
8. Kromojen B solüsyonu : 6 ml
9. Durdurma solüsyonu : 6ml

Kreatinin reaktiflerinin hazırlanması

Kreatinin standartları toplamda 5 farklı konsantrasyon (400 $\mu\text{mol/L}$, 200 $\mu\text{mol/L}$, 100 $\mu\text{mol/L}$, 50 $\mu\text{mol/L}$ ve 25 $\mu\text{mol/L}$) olmak üzere hazırlandı (tablo 5). Analiz yapılmadan önce 2-8 °C’de dolapta bekletilen reaktifler çalışmadan önce çıkartılıp oda ısısında 30 dakika süreyle bekletildi.

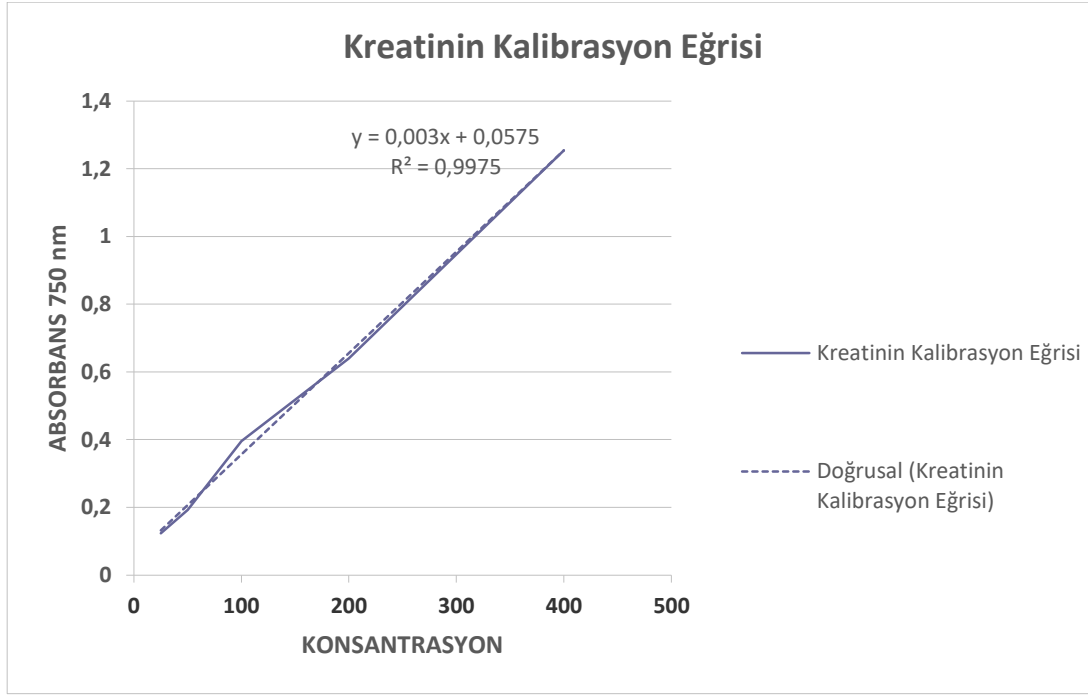
Tablo 5. Kreatinin Standartları

400 $\mu\text{mol/L}$	Standar No:5	120 μl orjinal stand. + 120 μl seyrelme solüsyonu
200 $\mu\text{mol/L}$	Standar No:4	120 μl 5 nolu stand. + 120 μl seyrelme solüsyonu
100 $\mu\text{mol/L}$	Standar No:3	120 μl 4 nolu stand. + 120 μl seyrelme solüsyonu
50 $\mu\text{mol/L}$	Standar No:2	120 μl 3 nolu stand. + 120 μl seyrelme solüsyonu
25 $\mu\text{mol/L}$	Standar No:1	120 μl 2 nolu stand. + 120 μl seyrelme solüsyonu

Deney Prosedürü

Deney prosedürü ve diğer işlemler gherin kiti ile aynı şekilde yapıldı.

Doğrusal regresyon denklemi hesaplandı ve ardından numunelerin OD değerleri regresyon denkleminde uygulanarak kalibrasyonları hesaplandı ($R^2:0.9812$) (Şekil 8).



Şekil 8. Kreatinin Kalibrasyon Eğrisi

4.11. İstatistiksel Analiz

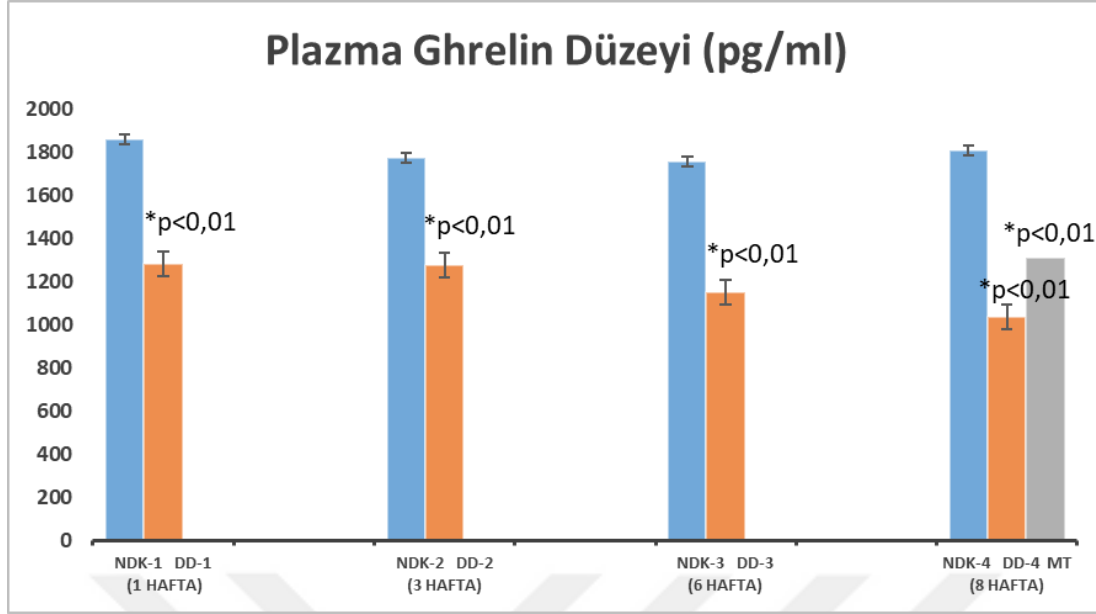
Elde edilen sonuçların istatistiksel analizi için SPSS 20 paket program kullanıldı. Gruplar arasındaki ilişkileri belirlemek için Mann-Whitney U Testi kullanılarak değerlendirme yapıldı. Ayrıca gruplara uygulanan parametreler arasındada ilişkileri değerlendirmek için spearman's korelasyonu kullanıldı.

5. BULGULAR

Deneyde kullanılan sıçanların plazma ghrelin, plazma anjiyotensin II, idrar kreatinin, serum kreatinin, ağırlık ve açlık kan şekerleri ölçüldü. Verilerin standart sapma, ortalama değer, en düşük ve en yüksek değerleri aşağıdaki tablolarda yer almaktadır (Tablo 6-11).

Tablo 6. Grupların Plazma Ghrelin Düzeyleri (pg/ml)

	N	Mean±Sd	Min.	Max.
DD-1	7	1280,01±169,22	1106,35	1606,31
NDK-1	7	1858,24±53,95	1796,28	1963,03
DD-2	7	1276,06±132,43	1026,42	1386,29
NDK-2	7	1773,42±37,71	1709,67	1826,37
DD-3	6	1150,40±355,55	886,33	1613,09
NDK-3	7	1755,29±76,47	1649,68	1876,37
DD-4	6	1037,44±136,18	803,12	1183,11
NDK-4	7	1807,76±53,33	1749,61	1883,03
MT	6	1310,22±186,7	1049,59	1623,09
DD-1: 1.Diyabetik Deney Grubu, NDK-1: 1.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, DD-2: 2.Diyabetik Deney Grubu NDK-2: 2.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, DD-3: 3.Diyabetik Deney Grubu, NDK-3: 3.Non-Diyabetik Kontrol Grubu DD-4: 4.Diyabetik Deney Grubu, NDK-4: 4.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, MT: Metformin Tedavi Grubu				



Şekil 9. Plazma Ghrelin Düzeyi (pg/ml)

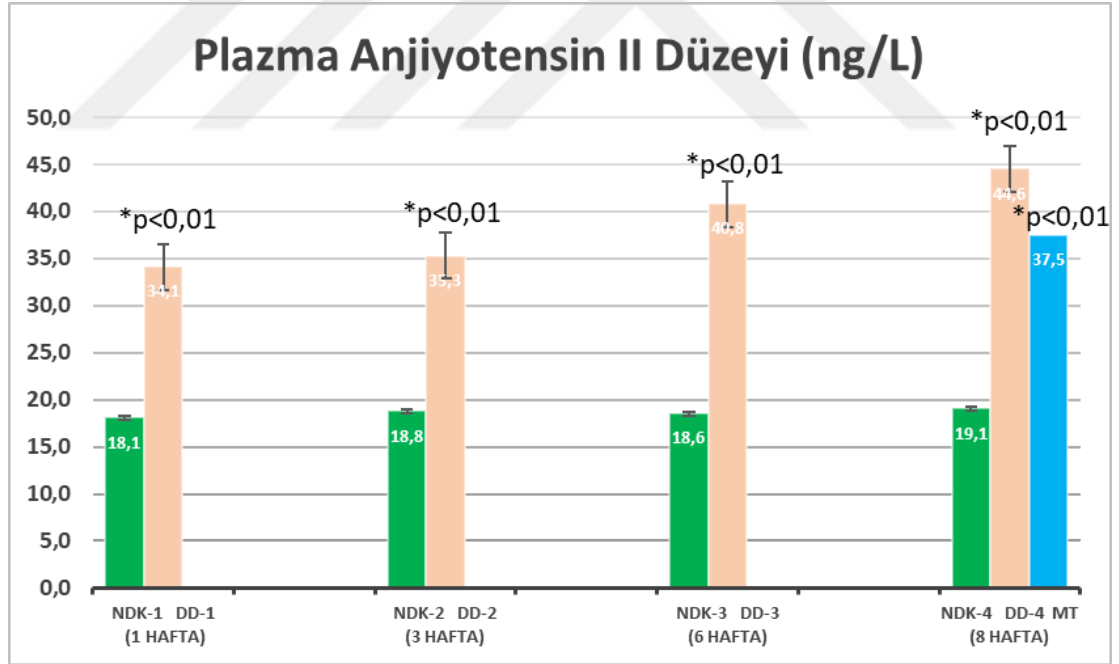
*Her bir diyabetik grup kendi kontrolü ile karşılaştırıldığında.

Deneyde kullanılan sıçanların plazma ghrelin düzeyi her bir diyabetik grup kendi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmuştur ($P<0.01$). Diyabetik gruplardaki sıçanların plazma ghrelin düzeylerinde 3. haftaya kadar (DD-1 ve DD-2) önemli bir değişim olmamasına rağmen, daha uzun sürelerde (DD-3 ve DD-4) giderek azalma olduğu görülmüştür. Metformin Tedavi Grubundaki sıçanların ise plazma ghrelin seviyesinde önemli bir değişiklik olmamıştır (Şekil 9).

Tablo 7. Grupların Plazma Anjiyotensin II Düzeyleri (ng/L)

	N	Mean±Sd	Min.	Max.
DD-1	7	34,08±2,27	31,19	36,28
NDK-1	7	18,10±7,94	9,73	31,09
DD-2	7	35,38±2,45	32,91	40,18
NDK-2	7	18,82±6,75	12,15	31,06
DD-3	6	40,86±4,33	36,09	47,91
NDK-3	7	18,62±5,94	13,82	29,27
DD-4	6	44,58±2,69	41,55	47,91
NDK-4	7	19,08±7,59	9,73	32,73
MT	6	37,53±3,31	34,78	42,87

DD-1: 1.Diyabetik Deney Grubu, **NDK-1:** 1.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, **DD-2:** 2.Diyabetik Deney Grubu
NDK-2: 2.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, **DD-3:** 3.Diyabetik Deney Grubu, **NDK-3:** 3.Non-Diyabetik Kontrol Grubu
DD-4: 4.Diyabetik Deney Grubu, **NDK-4:** 4.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, **MT:** Metformin Tedavi Grubu



Şekil 10. Plazma Anjiyotensin II Düzeyi (ng/L)

*Her bir diyabetik grup kendi kontrolü ile karşılaştırıldığında.

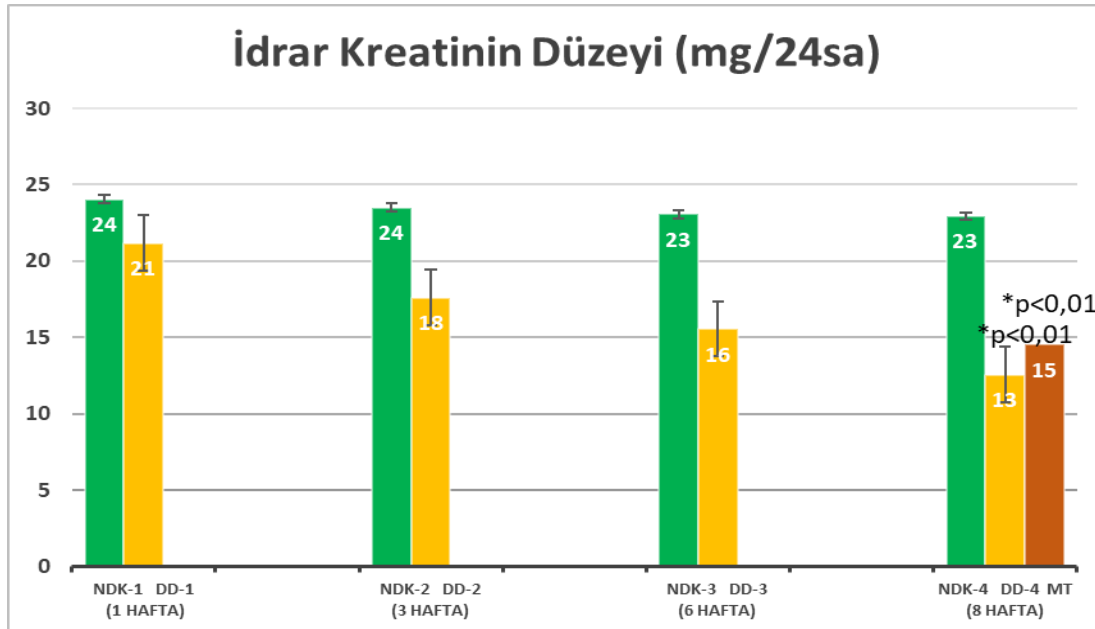
Deneyde kullanılan sıçanların plazma anjiyotensin düzeyi her bir diyabetik grup kendi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmuştur (P<0.01).

Diyabetik gruplarda plazma ghrelin düzeylerinde diyabet ilerledikçe arttığı görülmüştür (Şekil 10).

Tablo 8. Grupların İdrar Kreatinin Düzeyleri (mg/24sa)

	N	Mean±Sd	Min.	Max.
DD-1	7	18,17±4,05	10,87	22,83
NDK-1	7	24,07±9,26	10,17	35,78
DD-2	7	17,60±7,63	10,39	32,84
NDK-2	7	23,50±10,86	15,50	42,17
DD-3	6	15,56±4,76	11,83	22,18
NDK-3	7	23,07±6,83	17,14	33,83
DD-4	6	12,56±1,97	8,83	14,58
NDK-4	7	22,98±3,34	18,83	29,17
MT	6	14,56±2,73	11,19	18,50

DD-1: 1.Diyabetik Deney Grubu, **NDK-1:** 1.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, **DD-2:** 2.Diyabetik Deney Grubu
NDK-2: 2.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, **DD-3:** 3.Diyabetik Deney Grubu, **NDK-3:** 3.Non-Diyabetik Kontrol Grubu
DD-4: 4.Diyabetik Deney Grubu, **NDK-4:** 4.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, **MT:** Metformin Tedavi Grubu



Şekil 11. İdrar Kreatinin Düzeyi (mg/24sa)

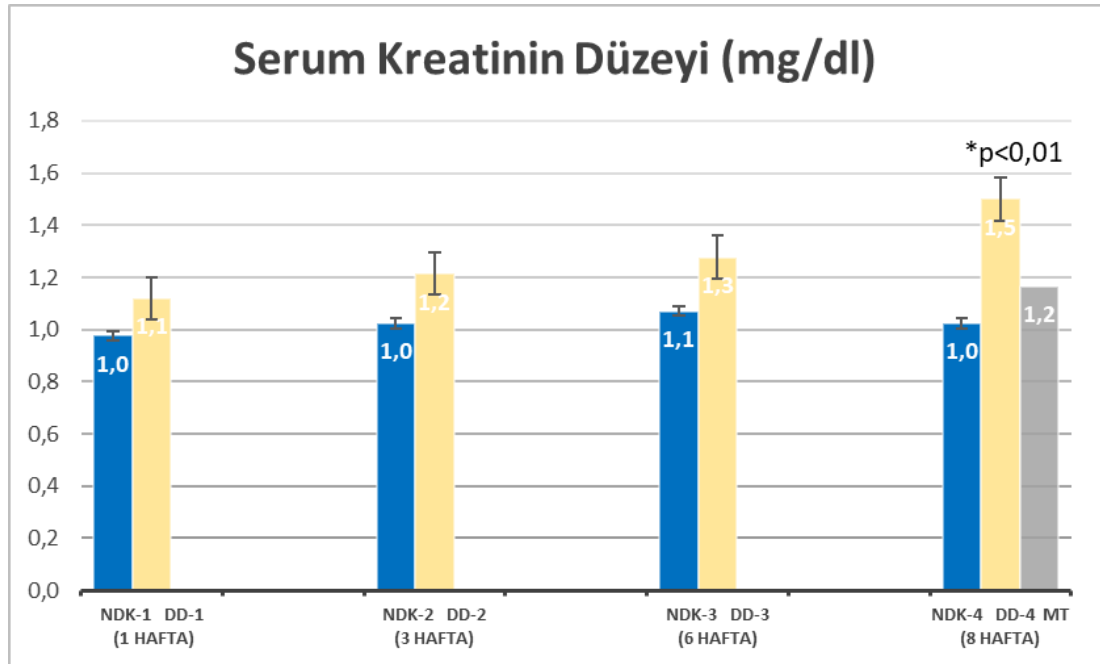
*Her bir diyabetik grup kendi kontrolü ile karşılaştırıldığında.

Deneyde kullanılan sıçanların idrar kreatinin düzeyi her bir diyabetik grup kendi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DD-4 ve MT gruplarında anlamlı bir fark bulunmuştur ($P<0.01$) (Şekil 11).

Tablo 9. Grupların Serum Kreatinin Düzeyleri (mg/dl)

	N	Mean±Sd	Min.	Max.
DD-1	7	1,12±0,23	0,84	1,51
NDK-1	7	0,98±0,33	0,50	1,52
DD-2	7	1,21±0,23	0,83	1,49
NDK-2	7	1,02±0,18	0,86	1,16
DD-3	6	1,28±0,50	0,83	2,17
NDK-3	7	1,07±0,16	0,81	1,18
DD-4	6	1,50±0,21	1,17	1,83
NDK-4	7	1,02±0,18	0,80	1,17
MT	6	1,17±0,30	0,82	1,50

DD-1: 1.Diyabetik Deney Grubu, **NDK-1:** 1.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, **DD-2:** 2.Diyabetik Deney Grubu
NDK-2: 2.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, **DD-3:** 3.Diyabetik Deney Grubu, **NDK-3:** 3.Non-Diyabetik Kontrol Grubu
DD-4: 4.Diyabetik Deney Grubu, **NDK-4:** 4.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, **MT:** Metformin Tedavi Grubu



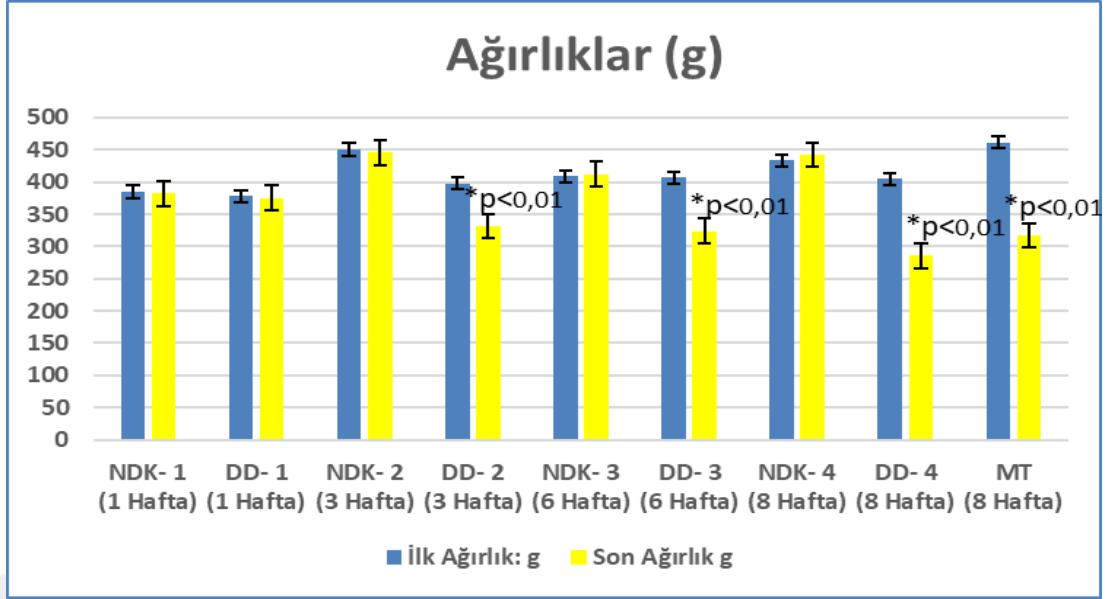
Şekil 12. Serum Kreatinin Düzeyi (mg/dl)

*Her bir diyabetik grup kendi kontrolü ile karşılaştırıldığında.

Deneyde kullanılan sıçanların serum kreatinin düzeyi her bir diyabetik grup kendi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DD-4 grubunda anlamlı bir fark bulunmuştur ($P<0.01$) (Şekil 12).

Tablo 10. Grupların Ağırlık Değerleri (g)

		N	Mean±Sd	Min.	Max.
DD-1	İlk ağırlık	7	378±60,50	296	438
	Son ağırlık		375±59,63	291	435
NDK-1	İlk ağırlık	7	384,86±41,99	295	412
	Son ağırlık		381,86±38,21	298	410
DD-2	İlk ağırlık	7	397,86±24,48	374	445
	Son ağırlık		331,43±28,33	295	370
NDK-2	İlk ağırlık	7	450,71±21,68	420	480
	Son ağırlık		445,43±21,93	411	469
DD-3	İlk ağırlık	6	406,67±47,92	330	470
	Son ağırlık		323,67±48,61	243	385
NDK-3	İlk ağırlık	7	408,71±34,50	370	470
	Son ağırlık		411,86±29,64	388	474
DD-4	İlk ağırlık	6	404,33±45,55	338	455
	Son ağırlık		285,50±37,61	235	336
NDK-4	İlk ağırlık	7	433,71±24,05	390	460
	Son ağırlık		442,14±30,45	395	478
MT	İlk ağırlık	6	461,17±23,70	424	491
	Son ağırlık		317,50±22,90	295	350
DD-1: 1.Diyabetik Deney Grubu, NDK-1: 1.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, DD-2: 2.Diyabetik Deney Grubu					
NDK-2: 2.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, DD-3: 3.Diyabetik Deney Grubu, NDK-3: 3.Non-Diyabetik Kontrol Grubu					
DD-4: 4.Diyabetik Deney Grubu, NDK-4: 4.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, MT: Metformin Tedavi Grubu					



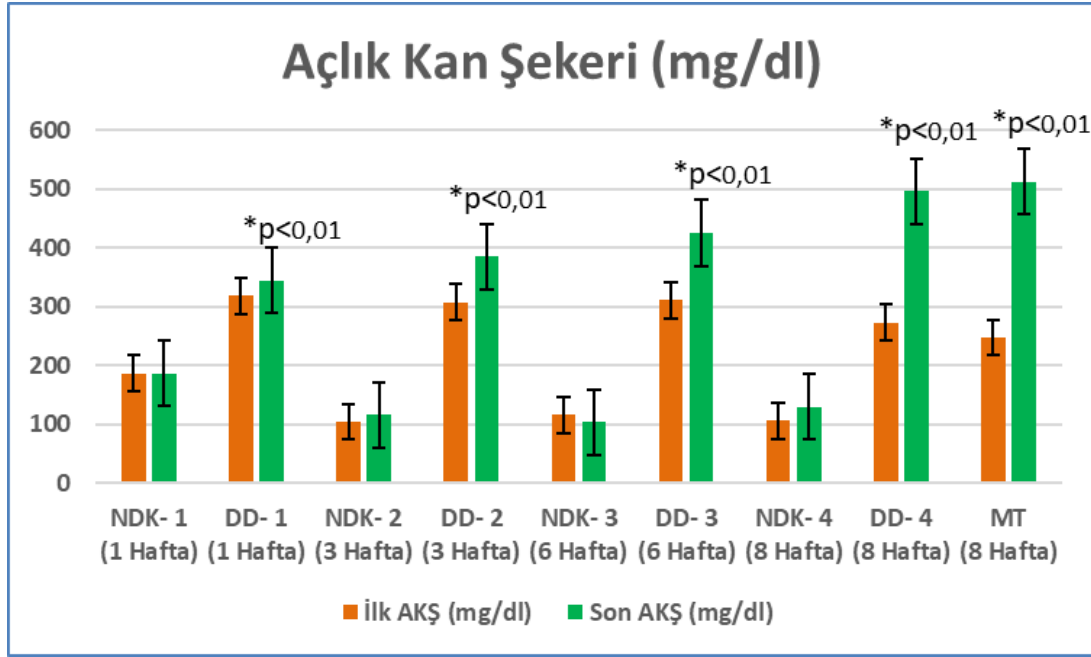
Şekil 13. Grupların Ağırlık Değerleri (g)

Diyabetik gruplardaki ilk ve son ağırlıklarda DD-2, DD-3, DD-4 ve MT gruplarında anlamlı bir fark bulunmuştur ($P<0.01$) (Şekil 13).

Tablo 11. Grupların AKŞ Düzeyleri (mg/dl)

		N	Mean±Sd	Min.	Max.
DD-1	İlk AKŞ.	7	319,00±78,40	223	450
	Son AKŞ.		344,86±86,96	245	507
NDK-1	İlk AKŞ.	7	187,43±38,47	155	268
	Son AKŞ.		187,14±44,25	127	274
DD-2	İlk AKŞ.	7	307,71±44,24	223	365
	Son AKŞ.		385,57±78,30	237	477
NDK-2	İlk AKŞ.	7	104,57±6,63	93	112
	Son AKŞ.		116,86±7,47	108	130
DD-3	İlk AKŞ.	6	311,17±66,96	193	397
	Son AKŞ.		425,83±57,17	326	477
NDK-3	İlk AKŞ.	7	116,00±7,85	107	128
	Son AKŞ.		103,86±4,63	98	111
DD-4	İlk AKŞ.	6	273,67±64,74	145	321
	Son AKŞ.		497,00±60,46	390	552
NDK-4	İlk AKŞ.	7	106,57±6,40	100	118
	Son AKŞ.		129,57±14,34	110	152
MT	İlk AKŞ.	6	247,83±79,54	146	311
	Son AKŞ.		513,00±72,63	408	578

DD-1: 1.Diyabetik Deney Grubu, **NDK-1:** 1.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, **DD-2:** 2.Diyabetik Deney Grubu
NDK-2: 2.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, **DD-3:** 3.Diyabetik Deney Grubu, **NDK-3:** 3.Non-Diyabetik Kontrol Grubu
DD-4: 4.Diyabetik Deney Grubu, **NDK-4:** 4.Non-Diyabetik Kontrol Grubu, **MT:** Metformin Tedavi Grubu



Şekil 14 Grupların AKŞ Düzeyleri (mg/dl)

Diyabetik gruplarda yer alan sıçanların ilk ve son AKŞ'lerde DD-1, DD-2, DD-3, DD-4 ve MT gruplarında anlamlı bir fark bulunmuştur ($P<0.01$) (Şekil 14).

Gruplar arasındaki istatistiksel sonuçlar aşağıda yer almaktadır.

Tablo 12. DD-1 ve NDK-1 Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	,000	,500	13,000	17,500	20,000	20,500	2,000	2,000
Asymp. Sig.	,002*	,002*	,141	,340	,565	,609	,004*	,004*
DD-1: 1.Diyabetik Deney Grubu, NDK-1: 1.Non-Diyabetik Kontrol Grubu								

İstatistiksel olarak DD-1 ve NDK-1 grubu sıçanlar arasında plazma ghrelin plazma anjiyotensin II, ilk ve son AKŞ'ler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 12) ($P<0.01$).

Tablo 13. DD-1 ve DD-2 Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	22,000	18,000	20,50	19,000	24,000	15,000	24,000	17,000
Asymp. Sig.	,749	,400	,608	,431	,949	,225	,949	,338
DD-1: 1.Diyabetik Deney Grubu, DD-2: 2.Diyabetik Deney Grubu								

İstatistiksel olarak DD-1 ve DD-2 grubu sıçanlar arasında plazma ghrelin plazma anjiyotensin II, ağırlıklar, ilk ve son AKŞ'ler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 13) ($P>0.05$).

Tablo 14. DD-1 ve DD-3 Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	13,000	1,000	15,000	18,500	17,000	10,000	19,500	9,000
Asymp. Sig.	,253	,004*	,388	,702	,568	,116	,830	,086
DD-1: 1.Diyabetik Deney Grubu, DD-3: 3.Diyabetik Deney Grubu								

İstatistiksel olarak DD-1 ve DD-3 grubu sıçanlar arasında plazma anjiyotensin II miktarı açısından anlamlı bir fark vardır (Tablo 14) ($P<0.01$).

Tablo 15. DD-1 ve DD-4 Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	4,000	0,000	5,000	5,000	15,500	4,000	15,500	2,000
Asymp. Sig.	,015	,003*	,022	,015	,431	,015	,431	,007
DD-1: 1.Diyabetik Deney Grubu, DD-4: 4.Diyabetik Deney Grubu								

İstatistiksel olarak DD-1 ve DD-4 grubu sıçanlar arasında plazma anjiyotensin II miktarı açısından anlamlı bir fark vardır (Tablo 15).

Tablo 16. DD-1 ve MT Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	17,000	9,000	9,000	19,000	2,000	10,000	13,000	2,000
Asymp. Sig.	,568	,084	,086	,759	,007	,116	,252	,007
DD-1: 1.Diyabetik Deney Grubu, MT: Metformin Tedavi Grubu								

İstatistiksel olarak DD-1 ve MT grubu sıçanlar arasında plazma ghrelin, plazma anjiyotensin II, ağırlıklar, ilk ve son AKŞ'ler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 16) ($P>0.05$).

Tablo 17. DD-2 ve NDK-2 Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	0,000	0,000	17,000	13,500	3,000	0,000	0,000	0,000
Asymp. Sig.	,002*	,002*	,337	,114	,006	,002*	,002*	,002*
DD-2: 2.Diyabetik Deney Grubu, NDK-2: 2.Non-Diyabetik Kontrol Grubu								

İstatistiksel olarak DD-2 ve NDK-2 grubu sıçanlar arasında plazma ghrelin plazma anjiyotensin II, son ağırlık, ilk ve son AKŞ'ler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 17) ($P<0.01$).

Tablo 18. DD-2 ve DD-3 Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	14,000	4,000	20,00	20,000	16,000	20,000	20,500	13,500
Asymp. Sig.	,317	,015	,886	,879	,474	,886	,943	,283
DD-2: 2.Diyabetik Deney Grubu, DD-3: 3.Diyabetik Deney Grubu								

İstatistiksel olarak DD-2 ve DD-3 grubu sıçanlar arasında plazma ghrelin plazma anjiyotensin II, ağırlıklar, ilk ve son AKŞ'ler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 18) ($P>0.05$).

Tablo 19. DD-2 ve DD-4 Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	5,000	0,000	12,000	8,000	17,000	6,000	11,000	5,000
Asymp. Sig.	,022	,003*	,198	,044	,567	,032	,152	,022
DD-2: 2.Diyabetik Deney Grubu, DD-4: 4.Diyabetik Deney Grubu								

İstatistiksel olarak DD-2 ve DD-4 grubu sıçanlar arasında plazma anjiyotensin II miktarı açısından anlamlı bir fark vardır (Tablo 19) ($P<0.01$).

Tablo 20. DD-2 ve MT Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	20,000	10,500	17,500	19,000	1,000	14,000	10,000	5,000
Asymp. Sig.	,886	,129	,616	,759	,004*	,316	,114	,022
DD-2: 2.Diyabetik Deney Grubu, MT: Metformin Tedavi Grubu								

İstatistiksel olarak DD-2 ve MT grubu sıçanlar arasında ilk ağırlıkları açısından anlamlı bir fark vardır (Tablo 20) ($P<0.01$).

Tablo 21. DD-3 ve NDK-3 Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	0,000	0,000	9,500	17,000	20,500	0,000	0,000	0,000
Asymp. Sig.	,003*	,003*	,099	,528	,943	,003*	,003*	,003*
DD-3: 3.Diyabetik Deney Grubu, NDK-3: 3.Non-Diyabetik Kontrol Grubu								

İstatistiksel olarak DD-3 ve NDK-3 grubu sıçanlar arasında plazma ghrelin plazma anjiyotensin II, son ağırlık, ilk ve son AKŞ'ler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 21) ($P<0.01$).

Tablo 22. DD-3 ve DD-4 Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	17,000	7,500	15,500	10,000	17,500	8,000	9,500	6,000
Asymp. Sig.	,873	,090	,683	,180	,936	,108	,173	,055
DD-3: 3.Diyabetik Deney Grubu, DD-4: 4.Diyabetik Deney Grubu								

İstatistiksel olarak DD-3 ve DD-4 grubu sıçanlar arasında plazma ghrelin plazma anjiyotensin II, ağırlıklar, ilk ve son AKŞ'ler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 22) ($P>0.05$).

Tablo 23. DD-3 ve MT Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	10,000	9,000	16,500	17,000	6,000	16,000	8,000	7,000
Asymp. Sig.	,200	,147	,809	,867	,055	,747	,109	,078
DD-3: 3.Diyabetik Deney Grubu, MT: Metformin Tedavi Grubu								

İstatistiksel olarak DD-3 ve MT grubu sıçanlar arasında plazma ghrelin, plazma anjiyotensin II, ağırlıklar, ilk ve son AKŞ'ler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 23) ($P>0.05$).

Tablo 24. DD-4 ve NDK-4 Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	0,000	0,000	0,000	2,000	12,500	0,000	0,000	0,000
Asymp. Sig.	,003*	,003*	,003*	,004*	,224	,003*	,003*	,003*
DD-4: 4.Diyabetik Deney Grubu, NDK-4: 4.Non-Diyabetik Kontrol Grubu								

İstatistiksel olarak DD-4 ve NDK-4 grubu sıçanlar arasında plazma ghrelin plazma anjiyotensin II, idrar kreatinin, serum kreatinin, son ağırlık, ilk ve son AKŞ'ler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 24) ($P<0.01$).

Tablo 25. DD-4 ve MT Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	2,000	1,500	10,000	7,000	4,000	8,000	17,000	14,000
Asymp. Sig.	,010	,008	,199	,058	,025	,109	,873	,522
DD-4: 4.Diyabetik Deney Grubu, MT: Metformin Tedavi Grubu								

İstatistiksel olarak DD-4 ve MT grubu sıçanlar arasında plazma ghrelin, plazma anjiyotensin II, ağırlıklar, ilk ve son AKŞ'ler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 25) ($P>0.05$).

Tablo 26. MT ve NDK-4 Gruplarının Analiz Sonuçları

	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
Mann-Whitney U	0,000	0,000	0,000	15,000	8,000	0,000	0,000	0,000
Asymp. Sig.	,003*	,003*	,003*	,351	,063	,003*	,003*	,003*
MT: Metformin Tedavi Grubu, NDK-4: 4.Non-Diyabetik Kontrol Grubu								

İstatistiksel olarak MT ve NDK-4 grubu sıçanlar arasında plazma ghrelin plazma anjiyotensin II, idrar kreatinin, serum kreatinin, son ağırlık, ilk ve son AKŞ'ler arasında anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 26) ($P<0.01$).

Tablo 27. Deneydeki Tüm Sıçanlara Ait Değişkenler Arasındaki Korelasyon Tablosu

Spearman's rho			Plazma Ghrelin (pg/ml)	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Serum Kreatinin (mg/dl)	İlk Ağırlık: g	Son Ağırlık g	İlk AKŞ (mg/dl)	Son AKŞ (mg/dl)
	Plazma Ghrelin (pg/ml)	Correlation Coefficient	1,000	-,771**	,577**	-,327*	,080	,655**	-,674**	-,732**
		Sig. (2-tailed)		,000	,000	,011	,544	,000	,000	,000
		N	60	60	60	60	60	60	60	60
	Plazma Anjiyotensin II (ng/L)	Correlation Coefficient	-,771**	1,000	-,566**	,508**	-,077	-,707**	,656**	,764**
		Sig. (2-tailed)	,000		,000	,000	,559	,000	,000	,000
		N	60	60	60	60	60	60	60	60
	İdrar Kreatinin (mg/24sa)	Correlation Coefficient	,577**	-,566**	1,000	-,168	-,034	,431**	-,453**	-,576**
		Sig. (2-tailed)	,000	,000		,200	,796	,001	,000	,000
		N	60	60	60	60	60	60	60	60
	Serum Kreatinin (mg/dl)	Correlation Coefficient	-,327*	,508**	-,168	1,000	,058	-,243	,161	,286*
		Sig. (2-tailed)	,011	,000	,200		,657	,062	,219	,027
		N	60	60	60	60	60	60	60	60
	İlk Ağırlık: g	Correlation Coefficient	,080	-,077	-,034	,058	1,000	,476**	-,301*	-,023
		Sig. (2-tailed)	,544	,559	,796	,657		,000	,019	,860
		N	60	60	60	60	60	60	60	60
	Son Ağırlık g	Correlation Coefficient	,655**	-,707**	,431**	-,243	,476**	1,000	-,734**	-,762**
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	,001	,062	,000		,000	,000
		N	60	60	60	60	60	60	60	60
	İlk AKŞ (mg/dl)	Correlation Coefficient	-,674**	,656**	-,453**	,161	-,301*	-,734**	1,000	,795**
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,219	,019	,000		,000
		N	60	60	60	60	60	60	60	60
	Son AKŞ (mg/dl)	Correlation Coefficient	-,732**	,764**	-,576**	,286*	-,023	-,762**	,795**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,027	,860	,000	,000	
		N	60	60	60	60	60	60	60	60

** . İki Bağımsız Değişken Arasındaki Korelasyon $P<0.01$ Düzeyinde Önemlidir.
* . İki Bağımsız Değişken Arasındaki Korelasyon $P<0.05$ Düzeyinde Önemlidir.

Deneyde kullanılan sıçanların toplam plazma ghrelin seviyesi istatistiksel olarak idrar kreatinin ve son ağırlık arasında pozitif yönde anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo 27) ($P<0.01$).

Deneyde kullanılan sıçanların toplam plazma ghrelin seviyesi istatistiksel olarak plazma anjiyotensin II, ilk ve son AKŞ'ler arasında negatif yönde anlamlı fark bulunmuştur($P<0.01$).

Deneyde kullanılan sıçanların toplam plazma ghrelin seviyesi ile serum kreatinin arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı bir fark bulunmuştur($P<0.05$).

Deneyde kullanılan sıçanların toplam idrar kreatinin seviyesi istatistiksel olarak plazma ghrelin ve son ağırlık arasında pozitif yönde anlamlı fark bulunmuştur($P<0.01$).

Deneyde kullanılan sıçanların toplam plazma idrar kreatinin seviyesi istatistiksel olarak plazma anjiyotensin II, ilk ve son AKŞ'ler arasında negatif yönde anlamlı fark bulunmuştur($P<0.01$).

Deneyde kullanılan sıçanların toplam plazma anjiyotensin II seviyesi istatistiksel olarak serum kreatinin, ilk ve son AKŞ'ler arasında pozitif yönde anlamlı fark bulunmuştur($P<0.01$).

Deneyde kullanılan sıçanların toplam plazma anjiyotensin II seviyesi istatistiksel olarak plazma ghrelin, idrar kreatinin ve son ağırlık arasında negatif yönde anlamlı fark bulunmuştur($P<0.01$).

Deneyde kullanılan sıçanların toplam serum kreatinin ile plazma anjiyotensin II arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir fark bulunmuştur($P<0.01$).

Deneyde kullanılan sıçanların toplam serum kreatinin ile son AKŞ arasında pozitif yönde anlamlı bir fark bulunmuştur($P<0.05$).

Deneyde kullanılan sıçanların toplam ilk ve son ağırlık arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir fark bulunmuştur($P<0.01$).

Deneyde kullanılan sıçanların toplam ilk ve son AKŞ arasında istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bir fark bulunmuştur($P<0.01$).

6. TARTIŞMA

Son zamanlarda diyabet ile ilgili yapılan çalışmalar, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olan nefropatinin başlangıcı ve seyrinin, çeşitli müdahalelerle çok önemli ölçüde iyileştirilebileceğini göstermiştir. Ancak bu müdahaleler DNp'nin gelişiminin çok erken bir noktasında başlatıldıysa, çok büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Diyabet ile ilgili ileri sürülen bu görüşler erken DNp'nin tespiti, önlenmesi ve tedavisi ile ilgili öneriler sunan son çalışmalara dayanmaktadır (2).

Tip 2 diyabet ile karşılaştırıldığında Tip 1 diyabet komplikasyonlarının görülme oranı çok daha yüksektir. Bunun en belirgin kanıtlarından biri SDBY, 10 yıl içinde nefropatili tip 1 diyabetik bireylerin % 50'sinde ve 20 yıl içinde ise % 75'inde gelişmesidir(2).

Yüksek kan glukozunun tedavisine ek olarak, DNp'li hastalar ayrıca antihipertansif ilaçlarda kullanırlar. Renin-anjiyotensin sistemi blokajının DNp'li hastalarda basit kan basıncı düşürücü etkisinin ötesinde ek faydaları vardır. Bazı çalışmalar ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ile tedavinin kan basıncını düşürücü etkisinden bağımsız olarak muhtemelen intraglomerüler basıncı düşürmesi nedeniyle renoprotektif etkilerinin olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak hem ACE inhibitörlerinin hem de ARB'lerin mikroalbuminüri hastalarında makroalbuminüriye ilerleme riskini %60-70'e kadar azalttığı görülmüştür. Ayrıca bu ilaçlar, hipertansiyonu olmayan hastalarda bile mikroalbuminürinin birinci basamak farmakolojik tedavisi olarak önerilmektedir (115,251).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleriyle yapılan tedavinin tip 1 diyabetli hastalarda mikroalbuminüri gelişimini engellediği görülmemiştir. Fakat tip 2 diyabetli hastalarda nefropati ve kardiyovasküler olayların gelişme riskini azalttığı görülmüştür (115,252). Benzer şekilde, makroalbuminüri hastaları hipertansiyon kontrolünden yararlanır. Diyabetik böbrek hastalığından kaynaklanan makroalbuminüri hastalarında hipertansiyon kontrolü, glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) düşüşü yavaşlatır. ACE inhibitörleri veya ARB'ler ile yapılan tedavinin, kan basıncını düşürücü etkisinden bağımsız olarak, böbrek hastalığının ilerlemesi riskini daha da azalttığı gösterilmiştir (105).

Son dönem böbrek yetmezliği hastalığı olan çocuklar da ayrıca büyüme bozukluğunun geliştiği için zaman zaman GH ile tedaviye ihtiyaç duyarlar (253).

Ghrelinin antioksidan ve antienflamatuar aktiviteye sahip bir hormondur. Yapılan bir çalışmada sıçanlarda uyarılmış kısmi üreter tıkanıklığının neden olduğu böbrek hasarının önlenmesi üzerindeki koruyucu ve terapötik etkilerini araştırıldı. Çıkan sonuç kısmi üretral tıkanıklık sonrası ghrelin ile tedavi edilen grup, sadece kısmi üreter tıkanıklığı olan grupla karşılaştırıldığında, bu grupta histopatolojik değişikliklerin anlamlı derecede azaldığı bulundu. Deneysel kısmi tek taraflı üretral tıkanıklık oluştuktan sonra sıçanlara ghrelin uygulaması, ghrelinin antienflamatuar ve antioksidan etkilerinden dolayı doku hasarını azalttığı görülmüştür (244).

Ghrelin seviyesi gıda tüketiminden güçlü bir şekilde etkilenir ve gün içerisinde oldukça değişkendir. Çalışmamızda elde edilen plazma ghrelin seviyeleri, 12 saatlik açlıktan sonra kan plazmasındaki ölçümlere dayanmaktadır. Yaptığımız çalışmada metformin tedavi grubunda ve diyabetik gruplarda yer alan sıçanların plazma ghrelin seviyelerinin kontrol gruplarına oranla düştüğü görülmüştür.

Plazma ghrelin seviyeleri; insülin direnci yüksek bireylerde, obez ve tip 2 diyabetiklerde önemli ölçüde düşük olduğu bulunmuştur (6–8). Yaptığımız çalışmada literatür bilgisini destekler şekilde plazma ghrelin seviyesi diyabetik sıçanlarda haftalar ilerledikçe azaldığı görülmüştür.

Yapılan bir çalışmada yenidoğmuş diyabetik sıçanların ghrelin ile tedavisi plazma insülin seviyesini artırdığı ve diyabet semptomlarını hafiflettiği bulunmuştur (9).

Yapılan başka bir çalışmada Fare böbreğindeki ghrelin immünoreaktivitesi 6.79 ± 0.48 fmol / mg'dır (n = 5). Fare plazmasında ise 0.339 ± 0.029 fmol / μ g olarak bulunmuştur (n = 6). Bu bulgu, fare böbreği ve plazmasının, hem ghrelin hem de des-açil peptidi içerdiğini, des-açil peptidin, ghrelin ağırlıklı olduğunu ve böbrek içindeki ghrelin içeriğinin, plazmada olduğundan çok daha fazla olduğunu göstermiştir (223).

Yaptığımız çalışmada plazma ghrelin seviyesindeki azalmaya karşılık plazma anjiyotensin II seviyesinde artış görülmüştür. Yapılan bir çalışmada intratrakeal olarak verilen ghrelin tedavisinin, ovalbümine duyarlı sıçan astım modelinde

anjiyotensinojene bağlı pulmoner arter ve ven kasılmalarını azalttığı görölmüştür (254).

Yapılan bir çalışmada prepubertal sıçanlara intracerebroventricular (i.c.v.) uygulamayla verilen ghrelinin lüteinize edici hormon (LH) salınımını azlattığı, folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımını ise değiştirmedeği bildirilmiştir. Ayrıca doku kültüründe in vitro uygulanan ghrelinin hem LH hem de FSH salınımını arttırdığı bildirilmiştir(4,242).

Ghrelın, arterler duvarındaki endotelin-1'in vazokontrüksiyon etkisini ortadan kaldırır (4,255). Bu etkisine dayanarak başka bir vazokontrüktör olan anjiyotensin II'nin etkiside baskılamış olabılme ihtimali vardır. Çünkü yaptığımız çalışma sonrası belirli sürelerdeki plazma ghrelin seviyesi ile plazma anjiyotensin II seviyesi arasında negatif anlamda bir korelasyon bulunmuştur. Eğer plazma ghrelin seviyesinin düşmesini engelleyecek bir tedavi yolu bulunursa ve plazma anjiyotensin II seviyesi normal sınırlarda tutulabilirse dolaylı yoldan nefropatiyi engellemiş ya da geciktirmiş olunacaktır. Çünkü anjiyotensin II böbrekler üzerindeki etkisi nefropatiyi hızlandırmaktadır.

Hafif ve şiddetli böbrek hastalığı olan 41 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise plazma des-açıl ghrelin konsantrasyonu serum kreatinin düzeyi ile yüksek bir derecede bağlantılı bulunmuştur. Çalışmada plazma des-açıl ghrelin seviyesi son dönem böbrek yetmezliği hastalığı olan hastalarda normal böbrek fonksiyonu olanlara göre 2.8 kat arttığı görölmüştür (255).

Ghrelinin gıda alımını uyardığı ve vücut ağırlığını (256) arttırdığı, kısmen gıda alımını ve vücut kompozisyonunu (257) düzenleyen hipotalamik nöronlar üzerine etki ettiği ve kısmen de hipofizdeki (258) etkileşime girdiğini gösterdiği için glukoz homeostazında rol oynayan pankreas hormonları üzerinde etkili olabilir. Ek olarak GH salgılama bağlanma bölgeleri, insan pankreasındaki radioreseptör deneyi ile tespit edilmiştir (259).

Yapılan bir çalışmada, ghrelinin hem normal hem de diyabetik sıçan pankreaslarında güçlü bir insülin salgılamasına neden olduğunu göstermiştir (260). Ghrelinin neden normal sıçan pankreasında diyabetik kompanentlere kıyasla daha

fazla insülin uyardığı bilinmemektedir. Bu farkın olası bir nedeni kalsiyum yolunu içeren sinyal iletiminin diyabetik sıçanlarda bozulmuş olmasıdır (261).

Son raporlar, ghrelinin mide asidi salgısını uyarabildiğini ve hatta mide motilitesini uyarabildiğini göstermiştir (262). Ghrelinin gıda alımını artırma kabiliyeti kısmen insülin salınımının uyarılmasıyla uygulanabilir, çünkü kas glikozunun kas hücreleri gibi hücrelere son alımı için insülin gereklidir(260).

Broglio ve arkadaşları, sağlıklı insanlarda ghrelin uygulamasından sonra plazma insülin konsantrasyonunda bir azalma olduğunu bildirilmiştir (263). Başka bir deneyde ghrelinin normal sıçanlara kronik olarak tatbik edilmesinden sonra insülinin plazma konsantrasyonlarında bir değişiklik gözlenmedi (264). Diğer raporlar ghrelinin intravenöz olarak normal sıçanlara verildiğinde (265) veya normal insan ve sıçanların beta hücreleri ile inkübe edildiğinde insülin sekresyonunu uyardığını göstermiştir (266).

Yapılan bir çalışmada iki tür radyoimmünoassay kullanıldı: amino terminal immünoreaktivite (N-IR) yalnızca ghrelini temsil ederken karboksil terminal immünoreaktivitesi (C-IR), hem ghrelin hem de des-açıl ghrelin toplamına karşılık gelecek şekilde kullanıldı. Plazma C-IR seviyesi serum kreatinin seviyesi ile önemli derecede korelasyonlu bildirildi. Yine plazma C-IR seviyesi normal böbrek fonksiyonuna sahip hastalar ile kıyaslandığında SDBY'li hastalarda yaklaşık 3 kat artmıştı (255). Bizim yaptığımız çalışmada da literatür bilgisini destekler nitelikte plazma ghrelin seviyesi ile serum kreatinin seviyesi arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.

Aynı şekilde plazma GH konsantrasyonu, serum N-IR ve C-IR ile ve ayrıca serum kreatinin düzeyi ile anlamlı şekilde ilişkiliydi. Bu bulgular, plazma GH seviyesinin dolaşımdaki ghrelin düzeyi ve böbrek fonksiyonu gibi en az iki faktörden etkilendiğini göstermektedir. Aynı çalışmada, farelerde yapılan bilateral nefrektomi sonrası, midede lokal C-IR ve ghrelin mRNA seviyesinde önemli değişiklikler olmadan plazma C-IR'de belirgin bir artışa neden olduğu bildirilmiştir. Bu bulgular böbrek yetmezliğinde artmış C-IR'nin böbreklerde klirensin ve / veya indirgemenin azalması sonucu olduğunu göstermektedir (255).

Ayrıca böbrek hastalığı olan hastalarda plazma C-IR'nin, böbrek hasarının ciddiyetine paralel olarak arttığı bildirilmiştir. Bu bulgular, böbreğin des-açıl ghrelinin klirensi ve / veya indirgemesinde önemli bir bölge olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma des-açıl ghrelinin konsantrasyonlarının belirgin şekilde arttığı görülmüştür (255).

Hem GH eksikliği hem de fazlalığı, ateroskleroz riskinde artış ile ilişkilidir. GH eksikliği, düşük ghrelinin seviyeleri ile ilişkilidir (267), ancak bu hastalarda HDL düzeylerinde değişiklik olup olmadığı belirsizdir (268).

Mevcut veriler HDL ve ghrelinin arasında anlamlı bir bağlantı olduğunu önermektedir. Ancak bu patofizyolojik durumlarda ghrelinin ve HDL seviyelerindeki değişikliklerin nedensel olarak bağlantılı olup olmadığı bilinmemektedir. Ayrıca düşük ghrelinin düzeylerinin aterosklerozun seyrini etkileyip etkilemediği açık değildir (222). Akromegali, hem düşük HDL seviyeleri (269) hem de düşük ghrelinin seviyeleri ile ilişkilidir (270).

Yaptığımız çalışmada antidiyabetik olarak tedavi grubuna uygulanmış olan metforminin plazma ghrelinin seviyesini azda olsa koruduğunu göstermiştir. Bu sonuç ise bize diyabetin kontrol altına alınmasının plazma ghrelinin seviyesindeki değişikliklerin önüne geçeceğini göstermiştir.

7. SONUÇ

Diyabete bağlı böbrek hastalığının ortaya çıkışı ve prognozunda ghrelinin olumlu veya olumsuz etkilerinin tam olarak bilinmesi DNp patogenezi açısından onemlidir. Bununla birlikte, ghrelin ve reseptörlerinin DNp fizyopatoloisindeki rolü ile ilgili yapılacak geniş kapsamlı alışmalar, DNp'nin onlenlenebilmesi ve tedavisiyle ilgili yeni stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda sıçanlarda STZ ile oluşturulmuş diyet sonrası plazma ghrelin seviyesindeki değişiklikler bize DNp'nin gelişmesinde plazma ghrelin seviyesinde etkisi olduğunu göstermektedir.

Ghrelinin diyetetik hastaların tedavisine eklenmesi DNp'nin gelişmesini onleyebileceği ya da oluşmasını geciktirebileceğini göstermektedir.

Plazma ghrelin seviyesindeki değişikliklerin yorumlanması ve etkin bir tedavinin ortaya konulmasıyla DNp'nin erken teşhis edilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca DNp'si olan hastalar için uzun vadeli sonuçlar arasında iyileşmenin de sağlanacağı tahmin edilebilir.

8. KAYNAKLAR

1. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications. *Phys Ther.* 2008;
2. Association AD. Nephropathy in Diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27(1):S79–82.
3. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H KK. Ghrelin is a growth hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature.* 1999;402(December):656–60.
4. İlhan T, Erdost H. Ghrelin. 2009;28:67–74.
5. Szkudelski T. The Mechanism of Alloxan and Streptozotocin Action in B Cells of the Rat Pancreas. *Physiol Res.* 2001;50:536–46.
6. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes.* 2001;50(4):707–9.
7. Tomomi S, Masamitsu N, Masanari M, Yukuri D, Muhtashan SM, Muneki T. Plasma Ghrelin Levels in Lean and Obese Humans and the Effect of Glucose on...: Still OneSearch - A.T. Still University. 2002;87(1):240–4.
8. Pöykkö SM, Kellokoski E, Hörkö S, Kauma H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(10):2546–53.
9. Turk N, Dağistanlı FK, Sacan O, Yanardag R, Bolkent S. Obestatin and insulin in pancreas of newborn diabetic rats treated with exogenous ghrelin. *Acta Histochem.* 2012;114(4):349–57.
10. Ueno H, Shiiya T, Mizuta M, Muhtashan S Nm. Plasma ghrelin concentrations in different clinical stages of diabetic complications and glycemic control in Japanese diabetics. *Endocr J.* 2007;54(6):895–902.
11. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest.* 2006;116(2):288–96.
12. Of D, Mellitus D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014;37(SUPPL.1):81–90.
13. Barnett D, Krall L. Diabetin tarihçesi. İstanbul Med Yayıncılık. 2008;14.Baskı:2–16.
14. Engelhardt V, Dietrich E. Diabetes Its Medical and Cultural History; Outlines Texts, Bibliography; Springer. 1989. 491 p.
15. Bağrıaçık N. Diabetes Mellitus: Tanımı Tarihçesi Sınıflaması Ve Sıklığı. *Diabetes Mellit Sempoyumu.* 2010;9–18.

16. Dempsey JC, Sorensen TK, Williams MA, Lee IM, Miller RS, Dashow EE, et al. Prospective Study of Gestational Diabetes Mellitus Risk in Relation to Maternal Recreational Physical Activity before and during Pregnancy. *Am J Epidemiol*. 2004;159(7):663–70.
17. Krall DMB and LP. Joslin's Diabetes Mellitus. Fourteenth Edition. 2011. S4; 1–1209 p.
18. Jörgens V. Oskar Minkowski (1858-1931). An outstanding master of diabetes research. *Hormones (Athens)*. 2006;5(4):310–1.
19. Group NDD. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Vol. 28, Diabetes. 1979. 1039–1057 p.
20. Fajans S, Cloutier M, Crowther R. Clinical and etiologic heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus. 1978. 1112–1125 p.
21. Care D. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2002.
22. Osler W. The principles and practice of medicine. In: Diabetes mellitus. 1893. p. 295–230.
23. O'Sullivan J, Mahan C. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. In: Diabetes. 1694. p. 278.
24. Alberti K, George MM, Paul Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. In: Diabetic medicine. 1998. p. 539-553.
25. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa JI, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med*. 2000;342(5):301–7.
26. Wafai, R. J. E., Chmaisse, H. N., Makki R. Association of HLA class II alleles and CTLA-4 polymorphism with type 1 diabetes. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2. 2011;22:273.
27. Greenbaum CJ, Schatz DA, Cuthbertson D, Zeidler A, Eisenbarth GS, Krischer JP. Islet cell antibody-positive relatives with human leukocyte antigen DQA1*0102 DQB1*0602: Identification by the diabetes prevention trial-type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1255–60.
28. Parveen S, Khan M, Odigwe CC, Qureshi F, Iroegbu N. Latent Autoimmune Diabetes of Adult Masquerading as Type 2 Diabetes Mellitus. *J Med Cases*. 2015;6(7):327–9.
29. Zimmet P, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, et al. Latent Autoimmune Diabetes Mellitus in Adults (LADA): the Role of Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase in Diagnosis and Prediction of Insulin Dependency. *Diabet Med*. 1994;11(3):299–303.
30. Dr. Kristina I. Rother MD. Diabetes Treatment Bridging the Divide. NIH-PA Author Manuscr NIH-PA. 2007;15:1–7.

31. Peterman A, Gil-rivas V, Cornelius J, Dulin M. Development of a brief intervention for anxiety and type 2 diabetes Mellitus in a Primary Care Setting. 2018;s 1.
32. Fagot-Campagna, A., Pettitt, D. J., Engelgau, M. M., Burrows, N. R., Geiss, L. S. Valdez, R., Narayan KV. Type 2 diabetes among North adolescents: An epidemiologic health perspective. *The Journal of pediatrics*. 2000;136(5):664-672.
33. Dabelea D, Hanson RL, Bennett PH, Roumain J, Knowler WC, Pettitt DJ. Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian children. *Diabetologia*. 1998;41(8):904–10.
34. Kaufman, Ratner F. Type 2 diabetes mellitus in children and youth: a new epidemic. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15.Supplem:737-744.
35. Gholap NN, Davies MJ, Mostafa SA, Khunti K. Diagnosing type 2 diabetes and identifying high-risk individuals using the new glycated haemoglobin (HbA1c) criteria. *Br J Gen Pract*. 2013;63(607):165–7.
36. Casagrande SS, Burrows NR, Geiss LS, Bainbridge KE, Fradkin JE, Cowie CC. Diabetes knowledge and its relationship with achieving treatment recommendations in a national sample of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(7):1556–65.
37. DiMatteo MR. Social Support and Patient Adherence to Medical Treatment: A Meta-Analysis. *Heal Psychol*. 2004;23(2):207–18.
38. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Goldstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care*. 1998;21(4):518–24.
39. Baynest HW. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab*. 2015;6(05):2–9.
40. Turner, R. C., Cull, C. A., Frighi, V., Holman RR. Glycemic control with diet sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *Prospect Diabetes Study Group*. 1999;281(21):2005–12.
41. King H, Marian R. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care*. 1993;16(1):157–77.
42. Mayfield J. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: New criteria. *Am Fam Physician*. 1998;58(6):1355–62.
43. Bentley-Lewis R. Gestational diabetes mellitus: an opportunity of a lifetime. *Lancet* [Internet]. 2009;373(9677):1738–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60958-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60958-2)
44. Garrison A. Screening, diagnosis, and management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 2015;91(7):460–7.
45. Comess LJ, Bennett PH, Burch TA, Miller M. Congenital anomalies and diabetes in the Prima Indians of Arizona. *Diabetes*. 1969;18(7):471–7.

46. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: Infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care*. 1980;3(3):458–64.
47. Pettitt D. J., Baird H. R., Aleck K. A., Bennett P. H., Knowler, W. C. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 1983; 308(5), 242-245.
48. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 2004; 27(suppl 1), s88-s90.
49. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Henry OA, Montoro M, Buchanan TA. Predicting future diabetes in Latino women with gestational diabetes: Utility of early postpartum glucose tolerance testing. *Diabetes*. 1995;44(5):586–91.
50. Byrne MM, Sturis J, Menzel S, Yamagata K, Fajans SS, Dronsfield MJ, et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on chromosome 12. *Diabetes*. 1996;45(11):1503–10.
51. Clément K, Pueyo ME, Vaxillaire M, Rakotoambinina B, Thuillier F, Passa P, et al. Assessment of insulin sensitivity in glucokinase-deficient subjects. *Diabetologia*. 1996;39(1):82–90.
52. Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Furuta H, Vaxillaire M, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature*. 1996;384(6608):455–8.
53. Froguel, P. H., Vaxillaire, M., Sun, F., Velho, G., Zouali, H., Butel, M. O. Tanizawa, Y. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*, 1992; 356(6365), 162.
54. Walker M, Turnbull D. M. Mitochondrial related diabetes: a clinical perspective. *Diabetic medicine*, 1997; 14(12), 1007-1009.
55. Gruppuso P. A. Gorden, P. Kahn C. R. Cornblath, M. Zeller W. P. Schwartz R. Familial hyperproinsulinemia due to a proposed defect in conversion of proinsulin to insulin. *New England Journal of Medicine*, 1984; 311(10), 629-634.
56. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The Syndromes of Insulin Resistance and Acanthosis Nigricans: Insulin-Receptor Disorders in Man. *N Engl J Med*. 1976;294(14):739–45.
57. Taylor SI. Lilly Lecture: molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin-receptor gene. *Diabetes*. 1992;41(11):1473–90.
58. Gullo L. Diabetes and the risk of pancreatic cancer. *Ann Oncol*. 1999;10(SUPPL. 4):79–81.
59. Larsen S, Hilsted J, Tronier B, Worning H. Metabolic control and B cell function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism*, 1987; 36(10), 964-967.

60. Yajnik CS, Shelgikar KM, Naik SS, Kanitkar S V., Orskov H, Alberti KGMM, et al. The ketosis-resistance in fibro-calculous-pancreatic-diabetes. 1. Clinical observations and endocrine-metabolic measurements during oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract.* 1992;15(2):149–56.
61. Stenström G, ERNEST I, TISELL L. E. Long-term results in 64 patients operated upon for pheochromocytoma. *Acta Medica Scandinavica*, 1988; 223(4), 345-352.
62. Soffer LJ, Iannaccone A, Gabrilove JL. Cushing's syndrome. A study of fifty patients. *Am J Med.* 1961;30(1):129–46.
63. Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med.* 1993;118(7):529–39.
64. O'Byrne S, Feely J. Effects of Drugs on Glucose Tolerance in Non-Insulin-Dependent Diabetics (Part I). *Drugs.* 1990;40(1):6–18.
65. O'Byrne S, Feely J. Effects of Drugs on Glucose Tolerance in Non-Insulin-Dependent Diabetics (Part II). *Drugs.* 1990;40(2):203–19.
66. Bouchard P, Sai P, Reach G, Caubarrère I, Ganeval D, Assan R. Diabetes mellitus following pentamidine-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes.* 1982;31(1):40–5.
67. King ML, Bidwell D, Shaikh A, Voller A, Banatvala JE. Coxsackie-B-Virus-Specific IgM Responses In Children With Insulin-Dependent (Juvenile-Onset; Type I) Diabetes Mellitus. *Lancet.* 1983;321(8339):1397–9.
68. Pak CY, Mcarthur RG, Eun HM, Yoon JW. Association of Cytomegalovirus Infection With Autoimmune Type 1 Diabetes. *Lancet.* 1988;332(8601):1–4.
69. Solimena M, Folli F, Aparisi R, Pozza G, De Camilli P. Autoantibodies to GABA-ergic neurons and pancreatic beta cells in stiff-man syndrome. *New England Journal of Medicine*, 1990; 322(22), 1555-1560.
70. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RDG. Latent autoimmune diabetes of the adult: Current knowledge and uncertainty. *Diabet Med.* 2015;32(7):843–52.
71. Humphrey ARG, McCarty DJ, Mackay IR, Rowley MJ, Dwyer T, Zimmet P. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase and phenotypic features associated with early insulin treatment in individuals with adult-onset diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1998;15(2):113–9.
72. Barrett T., Bunday S. E. MAF. (DIDMOAD) syndrome UK nationwide study of Wolfram. *Lancet.* 1995;346:1458–63.
73. Orasanu G, Plutzky J. The Pathologic Continuum of Diabetic Vascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(5 SUPPL.).
74. Volume DC. Standards of Medical Care in Diabetes—2016: Summary of Revisions. *Diabetes Care.* 2016;39(Supplement 1):S4–5.
75. Zinman B, Wanner C, Lachin J. M, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Broedl U. C Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2015; 373(22), 2117-2128.

76. Holman R. R, Paul S. K, Bethel M. A, Matthews D. R, Neil H. A. W. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 2008; 359(15), 1577-1589.
77. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(3):232–42.
78. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–35.
79. Meigs JB. Epidemiology of cardiovascular complications in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. 2003;40(SUPPL. 2):358–61.
80. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: Therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(2):355–65.
81. Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom prospective diabetes study 17: A 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1996;124(1 II):136–45.
82. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP, Kent K, Lago RM, Lezama C, et al. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. *Circulation*. 2011;123(14):1492–500.
83. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2375–84.
84. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629–38.
85. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760–5.
86. Virginia Cardiovascular Specialists: <https://www.vacardio.com/coronary-artery-disease-cad/>.
87. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: Evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345–61.
88. Isomaa B, Almgren P, Tuom T. Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Diabetes Care*. 2001;24(4):683–9.
89. Mooradian A. D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 2009; 5(3), 150.

90. Chahil TJ, Ginsberg HN. Diabetic Dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35(3):491–510.
91. Taskinen MR. Diabetic dyslipidaemia: From basic research to clinical practice. *Diabetologia.* 2003;46(6):733–49.
92. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care.* 1993;16(2):434–44.
93. Mañas LR, Bouzon CA, Rodríguez MC. Peripheral Arterial Disease in Old People with Diabetes. *Diabetes Old Age Third Ed.* 2009;26(12):39–49.
94. Schainfeld RM. Management of peripheral arterial disease and intermittent claudication. *J Am Board Fam Pract.* 2001;14(6):443–50.
95. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: A systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382(9901):1329–40.
96. Meta-analysis glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus.pdf.
97. Jude E, Oyibo S, Chalmers N, Boulton A. Peripheral Arterial Disease in Diabetic and Nondiabetic Patients. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1433–7.
98. Takeda N, Shikata C, Sekikawa T, Kimura N, Nishiyama A. Cerebrovascular disorders in patients with diabetes mellitus. *Exp Clin Cardiol.* 2006;11(3):237–8.
99. Abbott RD. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu Heart Program. *JAMA J Am Med Assoc.* 1987;257(7):949–52.
100. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Stevens Leland O, Busick EJ, Cader Asmal A, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1987;59(8):750–5.
101. Flier JS, Underhill LH, Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, Kahn CR. Epidemiologic Approach to the Etiology of Type I Diabetes Mellitus and Its Complications. *N Engl J Med.* 1987;317(22):1390–8.
102. Barrett-connor E, Khaw KT. Diabetes mellitus: an independent risk factor for stroke? *Am J Epidemiol.* 1988;128(1):116–23.
103. Care D, Suppl SS. 5. Lifestyle management: Standards of medical care in diabetesd2019. *Diabetes Care.* 2019;42(January):S46–60.
104. Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2005;28(4):956–62.
105. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. 2008;26(2):77–82.
106. Maser, Raelene E and Mitchell, Braxton D and Vinik, Aaron I and Freeman R.

The Association Between Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Mortality in Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1895--1901.

107. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412–8.

108. Nwanyanwu KH, Talwar N, Gardner TW, Wrobel JS, Herman WH, Stein JD. Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1562–8.

109. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BEK. The 25-Year Incidence of Visual Impairment in Type 1 Diabetes Mellitus. *Ophthalmology*. 2010;117(1):63–70.

110. Anger WH. Blood Pressure Control for Diabetic Retinopathy. *Am J Nurs*. 2016;116(1):56.

111. Sun JK, Radwan SH, Soliman AZ, Lammer J, Lin MM, Prager SG, et al. Neural retinal disorganization as a robust marker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema. *Diabetes*. 2015;64(7):2560–70.

112. Effect of pregnancy on microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2000;23(8):1084-1091 8p.

113. Scobie, I. N. Atlas of diabetes mellitus. 2006; CRC Press.

114. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein BEK. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2000;160(8):1093–100.

115. Gross JL, De Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: Diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care*. 2005;28(1):164–76.

116. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63(1):225–32.

117. Collaborators Nascet. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991;329(14):977–86.

118. Meva Hasta Bakım ve Rehabilitasyon Merkezi
<http://mevabakimevi.com.tr/yogun-bakim/diyabet/>.

119. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes Position Statement. *Diabetes Care*. 2004;27(Suppl. 1):S79–83.

120. Kim SS, Song SH, Kim IJ, Jeon YK, Kim BH. Nonalbuminuric proteinuria as a biomarker for tubular damage in early development of nephropathy with type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30:736–41.

121. Vitova L, Tuma Z, Moravec J, Kvapil M, Matejovic M, Mares J. Early urinary biomarkers of diabetic nephropathy in type 1 diabetes mellitus show involvement of kallikrein-kinin system. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):112.
122. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014;21(4):556–63.
123. Mogensen CE. The natural history of type 2 diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2001;37:S2–6.
124. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephropharmacol*. 2016;5(1):49–56.
125. Vinod, P. B. Pathophysiology of diabetic nephropathy. *Clinical Queries: Nephrology*,(2012). 1(2), 121-126.
126. Hostetter TH. Hyperfiltration and glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 2003;23: 194–9.
127. Wolf G, Butzmann U, Wenzel UO. The renin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology. *Nephron Physiol* 2003;93: P3–13.
128. Anderson S, Rennke HG, Brenner BW. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986;77:1993–2000.
129. Chen S, Wolf G, Ziyadeh FN. The renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Contrib Nephrol* 2001;135:212–21.
130. Tsuchida K, Cronin B, Sharma K. Novel aspects of transforming growth factorbeta in diabetic kidney disease. *Nephron* 2002;92:7–21.
131. Sharma K, Deelman L, Madesh M, et al. Involvement of transforming growth factorbeta in regulation of calcium transients in diabetic vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285:F1258–70.
132. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F8–15.
133. Kimmelstiel P, Wilson C. Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936;12:83–98.
134. Adler S. Structure-function relationships associated with extracellular matrix alterations in diabetic glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1165–72.
135. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DER, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984;74:1143–55.
136. DeFronzo RA. Diabetic nephropathy: etiologic and therapeutic considerations. *Diab Rev* 1995;3:510–64.

137. Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic hypertrophy. *Kidney Int* 1999;56:393–405.
138. Wolf G, Schroeder R, Stahl RA. Angiotensin II induces hypoxia-inducible factor-1 alpha in PC 12 cells through a posttranscriptional mechanism: role of AT2 receptors. *Am J Nephrol* 2004;24:415–21 [Epub 2004 Aug 11].
139. Mason RM, Wahab NA. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1358–73.
140. Tsilibary EC. Microvascular basement membranes in diabetes mellitus. *J Pathol* 2003;200:537–46.
141. Zeisberg M, Ericksen MB, Hamano Y, Neilson EG, Ziyadeh F, Kalluri R. Differential expression of type IV collagen isoforms in rat glomerular endothelial and mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295:401–7.
142. White KE, Bilous RW, Marshall SM. Podocyte number in normotensive type 1 diabetic patients with albuminuria. *Diabetes* 2002;51:3083–9.
143. Steffes MW, Schmidt D, McCrery R. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001;59:2104–13.
144. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997;99:342–8.
145. Gassler N, Elger M, Kränzlin B. Podocyte injury underlies the progression of focal segmental glomerulosclerosis in the fa/fa Zucker rat. *Kidney Int* 2001;60: 106–16.
146. Coimbra TM, Janssen U, Gröne HJ. Early events leading to renal injury in obese Zucker (fatty) rats with type II diabetes. *Kidney Int* 2000;57:167–82.
147. Mishra R, Emancipator SN, Kern T, Simonson MS. High glucose evokes an intrinsic proapoptotic signaling pathway in mesangial cells. *Kidney Int* 2005;67:82–93.
148. Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, Freytag SO, Zhu M, Cortes P. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. *J Clin Invest* 1995;96:1802–14.
149. Haneda M, Koya D, Isono M, Kikkawa R. Overview of glucose signaling in mesangial cells in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1374–82.
150. Heilig CW, Kreisberg JJ, Freytag S. Antisense GLUT-1 protects mesangial cells from glucose induction of GLUT-1 and fibronectin expression. *Am J Physiol* 2001;280:F657–66.
151. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813–20.
152. Morrison J, Knoll K, Hessner MJ, Liang M. Effect of high glucose on gene expression in mesangial cells: upregulation of the thiol pathway is an adaptational response. *Physiol Genomics* 2004;17:271–82.

153. Bernobich E, Cosenzi A, Campa C. Antihypertensive treatment and renal damage: amlodipine exerts protective effect through the polyol pathway. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;44:401–6.
154. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1998;101:160–9.
155. Weigert C, Brodbeck K, Sawadogo M, Häring HU, Schleicher ED. Upstream stimulatory factor (USF) proteins induce human TGF-beta 1 gene activation via the glucose-response element-1013/-1002 in mesangial cells: up-regulation of USF activity by the hexosamine.
156. Menne J, Park JK, Boehne M, et al. Diminished loss of proteoglycans and lack of albuminuria in protein kinase C- α -deficient diabetic mice. *Diabetes* 2004;53: 2101–9.
157. Singh AK, Mo W, Dunea G, Arruda JA. Effect of glycated proteins on the matrix of glomerular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:802–10.
158. Flyvbjerg A. Putative pathophysiological role of growth factors and cytokines in experimental diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2000;43:1205–23.
159. Sugimoto H, Shikata K, Makino H, Ota K, Ota Z. Increased gene expression of insulin-like growth factor-I receptor in experimental diabetic rat glomeruli. *Nephron* 1996;72:648–53.
160. Wang SN, LaPage J, Hirschberg R. Role of glomerular ultrafiltration of growth factors in progressive interstitial fibrosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000;57:1002–14.
161. Janssen B, Hohenadel D, Brinkkoetter P, et al. Carnosine as a protective factor in diabetic nephropathy: association with a leucine repeat of the carnosinase gene CNDP1. *Diabetes* 2005;54:2320–27.
162. Isaka Y, Akagi Y, Ando Y, Imai E. Application of gene therapy to diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1997;60:S100–3.
163. Di Paolo S, Gesualdo L, Ranieri E, Grandaliano G, Schena FP. High glucose concentration induces the overexpression of transforming growth factor-beta through the activation of a platelet-derived growth factor loop in human mesangial cells. *Am J Pathol* 199.
164. Satchell SC, Anderson KL, Mathieson PW. Angiopoietin 1 and vascular endothelial growth factor modulate human glomerular endothelial cell barrier properties. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:566–74.
165. Kanesaki Y, Suzuki D, Uehara G, et al. Vascular endothelial growth factor gene expression is correlated with glomerular neovascularization in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:288–94.
166. Baelde HJ, Eikmans M, Lappin DW, et al. Reduction of VEGF-A and CTGF expression in diabetic nephropathy is associated with podocyte loss. *Kidney Int* 2007; 71:637–45.

167. Hofmann MA, Schiekofer S, Isermann B, et al. Peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with diabetic nephropathy show increased activation of the oxidative-stress sensitive transcription factor NF- κ B. *Diabetologia* 1999;42:222–32.
168. Pieper GM, Riaz-ul-Haq. Activation of NF κ B in cultured endothelial cells by increased glucose concentration: prevention by calphostin C. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;30:528–32.
169. Lal MA, Brismar H, Eklöf AC, Aperia A. Role of oxidative stress in advanced glycation end product-induced mesangial cell activation. *Kidney Int* 2002;61:2006–14.
170. Ha H, Yu MR, Choi YJ, Kitamura M, Lee HB. Role of high glucose-induced nuclear factor-kappaB activation in monocyte chemoattractant protein-1 expression by mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:894–902.
171. Nagarajan RP, Chen F, Li W. Repression of TGF- β 1-mediated transcription by nuclear factor κ B. *Biochem J* 2000;348:591–6.
172. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, et al. Effect of troglitazone on urinary albumin excretion and serum type IV collagen concentrations in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or macroalbuminuria. *Diabet Med* 2001;18:308–13.
173. Yamashita H, Nagai Y, Takamura T, Nohara E, Kobayashi K. Thiazolidinedione derivatives ameliorate albuminuria in streptozotocin-induced diabetic spontaneous hypertensive rat. *Metabolism* 2002;51:403–8.
174. Isshiki K, Haneda M, Koya D, Maeda S, Sugimoto T, Kikkawa R. Thiazolidinedione compounds ameliorate glomerular dysfunction independent of their insulinsensitizing action in diabetic rats. *Diabetes* 2000;49:1022–32.
175. Zheng F, Fornoni A, Elliot SJ, et al. Upregulation of type I collagen by TGF- β in mesangial cells is blocked by PPAR γ activation. *Am J Physiol* 2002;282:F639–48.
176. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:1131–8.
177. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66:753–60.
178. Bahlmann FH, Song R, Boehm SM. Low-dose therapy with the long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alpha persistently activates endothelial Akt and attenuates progressive organ failure. *Circulation* 2004;110:1006–12.
179. Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int* 2000;75:S22–6.
180. Noronha IL, Fujihara CK, Zatz R. The inflammatory component in progressive renal disease—are interventions possible? *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:363–8.

181. Mezzano S, Aros C, Droguett A. NF-kappaB activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2505–12.
182. Mezzano S, Droguett A, Burgos ME, et al. Renin-angiotensin system activation and interstitial inflammation in human diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2003;86(Suppl):S64–70.
183. Lee FT, Cao Z, Long DM, et al. Interactions between angiotensin II and NF- κ B-dependent pathways in modulating macrophage infiltration in experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2139–51.
184. Kikuchi Y, Ikee R, Hemmi N. Fractalkine and its receptor, CX3CR1, upregulation in streptozotocin-induced diabetic kidneys. *Nephron Exp Nephrol* 2004;97: e17–25.
185. Utimura R, Fujihara CK, Mattar AL, Malheiros DM, Noronha IL, Zatz R. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes. *Kidney Int* 2003;63:209–16.
186. Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986;77:1925–30.
187. Wolf G, Ziyadeh FN. The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: emphasis on nonhemodynamic mechanisms. *Am J Kidney Dis* 1997;29:153–63.
188. Vidotti DB, Casarini DE, Cristovam PC, Leite CA, Schor N, Boim MA. High glucose concentration stimulates intracellular renin activity and angiotensin II generation in rat mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F1039–45.
189. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991; 325: 836–842.
190. Derubertis FR, Craven PA. Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes: mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Diabetes Care* 1994; 43: 1–8.
191. Dunlop M. Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58(S77): S3–S12.
192. Zhang SL, To C, Chen X. Essential roles (s) of the intrarenal renin-angiotensin system in transforming growth factor- β 1 gene expression and induction of hypertrophy of rat kidney proximal tubular cells in high glucose. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:302–12.
193. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41:64–8.
194. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004;66:1–9.
195. Olkowicz M, Chlopicki S, Smolenski RT. The Renin-Angiotensin System Methods and Protocols. Vol. 1614, Methods in Molecular Biology. 2017. 175–187 p.

196. Boron WF, Boulpaep EL. Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach. Elsevier. 2017. 871–872 p.
197. Tigerstedt R, Bergman PQ. Niere und Kreislauf. Skand Arch Physiol 1898; 8(1):223–271.
198. Michael J. Peach. Renin-Angiotensin System: Biochemistry and Mechanisms of Action. Physiol Rev. 1977;57(2).
199. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji Guyton & Hall 12.Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 220–1088.
200. Sparks MA, Crowley SD, Gurley SB, Mirosos M, Coffman TM. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. Compr Physiol. 2014;4(3):1201–28.
201. Chappell MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: The good bad, and absolute? Am J Physiol - Hear Circ Physiol. 2016;310(2):137–52.
202. Frederique Y, Yu W, Shoemaker R, Larian N. Deficiency of Angiotensinogen in Hepatocytes Markedly Decreases Blood Pressure in Lean and Obese Male Mice Frederique. Physiol Behav. 2017;176(5):139–48.
203. Yiannikouris F, Gupte M, Putnam K, Thatcher S, Charnigo R. Adipocyte Deficiency of Angiotensinogen Prevents Obesity Induced Hypertension in Male Mice. 2012;23(1):1–7.
204. Itoh N, Matsuda T, Ohtani R, Okamoto H. Angiotensinogen production by rat hepatoma cells is stimulated by B cell stimulatory factor 2/interleukin-6. FEBS Lett. 1989;244(1):6–10.
205. Zhou A, Carrell R. W, Murphy M. P, Wei Z, Yan Y, Stanley P. L, Read, R. J. A Redox Switch In Angiotensinogen Modulates Angiotensin release. Nature,2010; 468(7320), 108.
206. Irvine H, Page ve Olaf H. A Crystalline Pressor Substance (Angiotonin) Resulting From The Reaction Between Renin And Renin-Activator. The Journal of Experimental Medicine.1940;(71).29-42.
207. Smith RG, Van der Ploeg LHT, Howard AD, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ et al. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. Endocr Rev. 1997;18(5):621–45.
208. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and function. Physiol Rev. 2005;85(2):495–522.
209. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(10):4753–8.
210. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. Endocrinology. 2000;141(11):4255–61.

211. Tomasetto C, Wendling C, Rio MC, Poitras P. Identification of cDNA encoding motilin related peptide/ghrelin precursor from dog fundus. *Peptides*. 2001;22(12):2055–9.
212. Yabuki A, Ojima T, Kojima M, Nishi Y, Mifune H, Matsumoto M, et al. Characterization and species differences in gastric ghrelin cells from mice, rats and hamsters. *J Anat*. 2004;205(3):239–46.
213. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):881–7.
214. Ahmed S, Harvey S. Ghrelin: A hypothalamic GH-releasing factor in domestic fowl (*Gallus domesticus*). *J Endocrinol*. 2002;172(1):117–25.
215. Dieguez C, Casanueva FF, Section ME, Hospitalario C. Ghrelin, A Novel Placental-Derived Hormone*. 2001;142(2):788–94.
216. Barreiro ML, Gaytán F, Caminos JE, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, et al. Cellular Location and Hormonal Regulation of Ghrelin Expression in Rat Testis1. *Biol Reprod*. 2002;67(6):1768–76.
217. Tena-Sempere M, Barreiro M. L, Gonzalez L. C, Gaytan F, Zhang F. P, Caminos,J. E, Aguilar E. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology*, 2002; 143(2), 717-725.
218. Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, Chopin LK, Herington AC, Morales C, et al. Expression of Ghrelin and Its Functional Receptor, the Type 1a Growth Hormone Secretagogue Receptor, in Normal Human Testis and Testicular Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):400–9.
219. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, Arena JP, Paul A, Rosenblum CI, et al. A Receptor in Pituitary and Hypothalamus that Functions in Growth Hormone Release Sirinathsinghji ... Published by: American Association for the Advancement of Science Stable URL : <https://www.jstor.org/stable/2891537> digitize , preserve and extend acces. 2019;
220. McKee KK, Palyha OC, Feighner SD, Hreniuk DL, Tan CP, Phillips MS, et al. Molecular analysis of rat pituitary and hypothalamic growth hormone secretagogue receptors. *Mol Endocrinol*. 1997;11(4):415–23.
221. Smith RG, Feighner S, Prendergast K, Guan X, Howard A. A new orphan receptor involved in pulsatile growth hormone release. *Trends Endocrinol Metab*. 1999;10(4):128–35.
222. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TMM, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS, et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem*. 2003;278(11):8877–80.
223. Mori K, Yoshimoto A, Takaya K, Hosoda K, Ariyasu H, Yahata K, Kangawa K. Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS letters*, 2000; 486(3), 213-216.

224. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des-acyl ghrelin: Two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;279(3):909–13.
225. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol.* 2002;159(6):1029–37.
226. Cassoni P, Ghé C, Marrocco T, Tarabra E, Allia E, Catapano F, Muccioli G. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *European Journal of Endocrin.*
227. Cassoni P, Papotti M, Ghè C, Catapano F, Sapino A, Graziani A, et al. Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1738–45.
228. Dornonville De La Cour C, Lindström E, Norlén P, Håkanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept.* 2004;120(1–3):23–32.
229. Hataya Y, Akamizu T, Takaya K, Kanamoto N, Ariyasu H, Saijo M, Nakao K. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001; 86(9), 4552.
230. Morton GJ, Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obes.* 2001;25:S56–62.
231. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept.* 2003;114(2–3):71–7.
232. Wren A. M, Small C. J, Ward H. L, Murphy K. G, Dakin C. L, Taheri S, Bloom S. R. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*, 2000; 141(11), 4325-4328.
233. Shepherd BS, Shepherd BS, Eckert SM, Parhar IS, Vijayan MM, Wakabayashi I, Hirano T, Grau EG, Chen TT. The hexapeptide KP-102 (D-Ala-D- and Beta-Nal-Ala-Trp-D-Phe-Lys-NH₂) stimulates growth hormone release in a cichlid fish (*Oreochromis mossambicus*). *JEnd.*
234. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M, Ogawa Y. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *The journal of clinical endocrinology & metabolism.* 2000; 85(12), 4908-4911.
235. Tolle V, Zizzari P, Tomasetto C, Rio M. C, Epelbaum J, Bluet-Pajot M. T. In vivo and in vitro effects of ghrelin/motilin-related peptide on growth hormone secretion in the rat. *Neuroendocrinology*, 73(1), 54-61.
236. Wren A. M, Seal L. J, Cohen M. A, Brynes A. E, Frost G. S, Murphy K. G, Bloom S. R. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. (2001).

237. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280(3):904–7.
238. Gnanapavan S, Kola B, Bustin S. A, Morris D. G, McGee P, Fairclough P, Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 87(6), 2988-2991.
239. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: Discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab*. 2001;12(3):118–22.
240. Barreiro ML, Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction: A novel signal linking energy status and fertility? *Mol Cell Endocrinol*. 2004;226(1–2):1–9.
241. Furuta M, Funabashi T, Kimura F. Intracerebroventricular administration of ghrelin rapidly suppresses pulsatile luteinizing hormone secretion in ovariectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;288(4):780–5.
242. Fernández-Fernández R, Tena-Sempere M, Aguilar E, Pinilla L. Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. *Neurosci Lett*. 2004;362(2):103–7.
243. Wang W, Bansal S, Falk S, Ljubanovic D, Schrier, R. Ghrelin protects mice against endotoxemia-induced acute kidney injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2009;297(4), F1032-F1037.
244. Cimen S, Taşdemir C, Vardi N, Ate, B, Taşdemir S, Çimen A. Ö. Protective effects of ghrelin on kidney tissue in rats with partial ureteral obstruction. *Turkish journal of medical sciences*, 49(2), 696-702.
245. Erbaş O. Deneyisel diyabet modelleri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2015;1(1):40-42.
246. Patel R, Shervington A, Pariente JA, Martinez-Burgos MA, Salido GM, Adeghate E, et al. Mechanism of exocrine pancreatic insufficiency in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1084:71–88.
247. Lenzen S, Tiedge M, Jörns A, Munday R. Alloxan derivatives as a tool for the elucidation of the mechanism of the diabetogenic action of alloxan. *Lessons from Anim Diabetes VI*. 1996;113–22.
248. Valentovic MA, Alejandro N, Betts Carpenter A, Brown PI, Ramos K. Streptozotocin (STZ) diabetes enhances benzo(α)pyrene induced renal injury in Sprague Dawley rats. *Toxicol Lett*. 2006;164(3):214–20.
249. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, Shulman GI. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1998;338:867–872.
250. Fanghanel G, Sanchez-Reys L, Trujillo C, Sotres D, Espinosa-Campos J. Metformin's effects on glucose and lipid metabolism in patients with secondary failure to sulfonylureas. *Diabetes Care*. 1996;19: 1185–1189.

251. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving HH. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: A randomized double-blind crossover trial. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2268–74.
252. Gerstein HC, Yusuf S, Mann JFE, Hoogwerf B, Zinman B, Held C, et al. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet*. 2000;355(9200):253–9.
253. Feld S, Hirschberg R. Growth Hormone , the Insulin-Like Growth Factor System and the Kidney. *Endocr Rev*. 1996;17(5):423–80.
254. Vata L, Dumitriu I, Gurzu M, Slatineanu S, Vata A, Gurzu B. Ghrelin effects on local renin angiotensin from pulmonary vessels. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 2010;6(3):295–304.
255. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, et al. Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(11):2748–52.
256. Wren AM, Small CJ, Abbott CR, Dhillo WS, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin Causes Hyperphagia and Obesity in Rats . Corresponding author : Address : Tel : Am Diabetes Assoc. 2001;50(November):1–22.
257. Hewson AK, Dickson SL. Systemic administration of ghrelin induces Fos and Egr-1 proteins in the hypothalamic arcuate nucleus of fasted and fed rats. *J Neuroendocrinol*. 2000;12(11):1047–9.
258. Kamegai J, Tamura H, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Thyroid hormones regulate pituitary growth hormone secretagogue receptor gene expression. *J Neuroendocrinol*. 2001;13(3):275–8.
259. Papotti M, Ghè C, Cassoni P, Catapano F, Deghenghi R, Ghigo E, et al. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(10):3803–7.
260. Adeghate E, Ponery A. S. Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *Journal of neuroendocrinology* 14.7 (2002): 555-560.
261. Singh J, Adeghate E, Salido GM, Pariente JA, Yago MD, Juma LOM. Interaction of islet hormones with cholecystokinin octapeptide-evoked secretory responses in the isolated pancreas of normal and diabetic rats. *Exp Physiol*. 1999;84(2):299–318.
262. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;276(3):905–8.
263. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, Ghigo E. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001; 86.

264. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H WI, Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, et al. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes*. 2001;50(11):2438–43.
265. Heung-Man L, Wang G, Englander EW, Kojima M, Greeley GH. Ghrelin, a new gastrointestinal endocrine peptide that stimulates insulin secretion: Enteric distribution, ontogeny, influence of endocrine, and dietary manipulations. *Endocrinology*. 2002;143(1):185–90.
266. Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS, Hosoda H, et al. Ghrelin is present in pancreatic α -cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*. 2002;51(1):124–9.
267. Caminos J. E, Seoane L. M, Tovar S. A, Casanueva F. F, Dieguez C. Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin. *European Journal of Endocrinology*, 2002; 147(1), 159-163.
268. Ozbey N, Algun E, Sait Turgut A, Orhan Y, Sencer E, Molvalilar S. Serum lipid and leptin concentrations in hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *Int J Obes*. 2000;24(5):619–26.
269. Arosio M, Sartore G, Rossi CM, Casati G, Faglia G, Manzato E, et al. LDL physical properties, lipoprotein and Lp(a) levels in acromegalic patients. Effects of octreotide therapy. *Atherosclerosis*. 2000;151(2):551–7.
270. Cappiello V, Ronchi C, Morpurgo PS, Epaminonda P, Arosio M, Beck-Peccoz P. Circulating ghrelin levels in basal conditions and during glucose tolerance test in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol*. 2002;147(2):189–94.



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



9.ÖZGEÇMİŞ

Adı	CİHAN	GÜL	
Doğum Yeri	SİİRT	Doğum Tarihi	01.01.1984
Uyruğu	T.C	Tel	506 596 10 24
E-posta	c.gul56@gmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	DİCLE ÜNİVERSİTESİ	2015-2019
Tezli Yüksek Lisans	YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ	2008-2011
Tezsiz Yüksek Lisans	-----	-----
Lisans	YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ	2002-2006
Lise	75. YIL SAĞLIK MESLEK LİSESİ	1998-2002

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1	BOSTANIÇI SAĞLIK OCAĞI	2007-2010
2	BATMAN ÜNİVERSİTESİ	2010-2019(devam)
3		

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFLIBT	TOEFLPBT	TOEFLCBT	FCE	CAE	CPE
58.75	65							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	71.25		
(Diğer) Puanı			

10.EKLER

ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ	28/06/2018	KARAR NO	2	TOPLANTI SAYISI	6
--------------------	------------	-------------	---	--------------------	---

KARAR
Dicle Üniversitesi Fizyoloji A.D. Öğrt.Üyesi Prof.Dr. Mustafa KELLE'nin yürütücüsü olduğu, Öğr. Gör. Cihan GÜL, Prof. Dr. Mukadder BAYLAN, Prof. Dr. Beran YOKUŞ, Uzm. Dr. Ezel TAŞDEMİR'in yardımcı araştırmacı olarak yer aldığı, "DeneySEL Diyabetik Nefropati Modelinde Ghrelinin Rolü" başlıklı ve 2018/14 protokol numaralı çalışma;

Deneysel Hayvanın	Türü	Cinsiyeti	Sayısı	Yaşı
	Sıçan	Erkek	49	8-10 Haftalık, 150-200 gr

Etik Kurulumuzca görüşülmüş olup araştırmanın oy birliği ile desteklenmesine karar verilmiştir.

KATILIMCILARIN

ÜNVANI	ADI SOYADI	GÖREVİ	İMZA
Prof. Dr.	Beran YOKUŞ	(BAŞKAN)	
Prof. Dr.	Filiz ACUN KAYA	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Selçuk TUNIK	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Hasan AKKOÇ	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Ayşe MEŞE	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Ramazan DEMİREL	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Mehmet Erdem AKBALIK	(ÜYE)	
Doç. Dr.	Mehmet Hüseyin ALKAN	(ÜYE)	
Yrd. Doç. Dr.	Feray ALTAN	(ÜYE)	
Yrd. Doç. Dr.	Ulaş ALABALIK	(ÜYE)	
Yrd. Doç. Dr.	Ersin UYSAL	(ÜYE)	
Yrd. Doç. Dr.	Elif VARHAN ORAL	(ÜYE)	
Yrd. Doç. Dr.	Akın KOÇHAN	(ÜYE) RAPORTÖR	
Veteriner Hekim	İlyas ALAK	(ÜYE)	
Avukat	Abdullah YAVUZ	(ÜYE)	
Öğretmen	M. Yavuz KAHRAMAN	(ÜYE)	

KYK-FRM-387/00

İletişim: DÜBTAM binası, Zemin Kat, DÜSAM laboratuvarları (İlahiyat Fak. Karşısı) 21280 Sur /DİYARBAKIR
E-posta: dusam@dicle.edu.tr Sekreteryar: 0 412 248 8431 (3956) Vet.Hekim: 0 412 2488001-16 hat (4423)

11. ORJİNALLİK RAPORU

Cihan Gül-Doktora-25.12.2019			
ORIJİNALLIK RAPORU			
% 10	% 3	% 1	% 8
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ