

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL OLARAK DİABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA  
ÖZOFAGUS DÜZ KASI VE ALT ÖZOFAGUS SFİNKTERİ  
PREPARATLARINDA ÇEŞİTLİ AGONİSTLERİN ETKİLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI

118048

Arş. Gör. Fûruzan YILDIZ

118048

Kocaeli Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin  
Farmakoloji Programı İçin Öngördüğü  
DOKTORA TEZİ  
olarak hazırlanmıştır.

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Danışman: Prof. Dr. Güner ULAK

KOCAELİ  
2002

## SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

İşbu çalışma, jürimiz tarafından FARMAKOLOJİ Anabilim Dalı'nda DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof.Dr.Kemal BERKMAN

İmza



DANIŞMAN

Prof.Dr.Güner ULAK

İmza



ÜYE

Prof.Dr.M.Nejat GACAR


İmza



ÜYE

Doç.Dr.Tijen UTKAN

İmza



ÜYE

Doç.Dr.B.Faruk ERDEN

İmza



ONAY

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

10.07.2002



Prof.Dr.M.Nejat GACAR  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

### DENEYSSEL OLARAK DİABET OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA ÖZOFAGUS DÜZ KASI VE ALT ÖZOFAGUS SFİNKTERİ PREPARATLARINDA ÇEŞİTLİ AGONİSTLERİN ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Özofagusun motor fonksiyonu diabetli hastaların çoğunda bozuktur. Periferik veya otonomik nöropatisi olan diyabetli hastaların büyük bir kısmında özofagus motilite bozuklukları saptanmıştır. Gastrointestinal sistemin tamamında olduğu gibi özofagus ve alt özofagus sfinkter (LES) motilitesi de ekstresek olarak sempatik ve parasempatik sinir sistemi, intrinsek olarak da enterik sinir sistemi tarafından yönetilir. Diabetes mellitusa bağlı GİS motilite bozukluklarının etyopatogenezinde intrinsek sinir sistemi önemli rol oynamaktadır. Diabetli hastalarda yapılan çalışmalarda, diabette özofagus peristaltizminde azalma, özofagus boşalımında gecikme, tersiyer kontraksiyonların sıklığında artma, LES basıncında azalma, LES'in koordine peristaltik dalgalarının amplitüdünde azalma ve LES kontraksiyonları arasındaki sürelerde artış tespit edilmiştir..

Özofagus ve LES'de diabete bağlı motilite bozuklukları radyografik, manometrik, sineözofagografik ve nükleer sintigrafik yöntemlerle saptanmıştır. Ancak diabette özofagus ve LES'in kasılma ve gevşeme mekanizmaları in-vitro incelenmemiştir.

Bu çalışmada; deneysel olarak diabet oluşturulmuş sıçanlardan izole edilen özofagus düz kası (tunika muskularis mukoza) ve alt özofagus sfinkteri preparatlarının agonistlere verdikleri yanıtlar in-vitro olarak incelendi. ip 65mg/kg streptozotosin enjeksiyonu ile diabetik hale getirilmiş sıçanlardan 8 hafta sonra izole edilen preparatlarda KCl, karbakol ve serotonine bağlı kasılma yanıtları; İzoproterenol, nikotin, sodyum nitroprussiyat ve papaverine bağlı gevşeme yanıtları değerlendirildi.

Kasılma yanıtları incelendiğinde; diabetik sıçanlarda özofagus düz kasında KCl ve karbakole bağlı kasılmaların, sfinkterde de KCl, karbakol ve serotonine bağlı kasılmaların azaldığı saptandı.

KCl yanıtlarının azalması, diabete bağlı olarak voltaja bağımlı kalsiyum kanallarından hücre içine kalsiyum girişinde azalma olduğunu gösterebilir. Diabetli

dokularda karbakol ve serotonine ait kasılma yanıtlarındaki azalma, kolinerjik reseptörlerin veya serotonerjik reseptörlerin sayısının azalmasına veya sinyal transdüksiyon mekanizmalarının bozulmasına bağlı olabilir.

Gevşeme yanıtları incelendiğinde; özofagusun izoproterenole bağlı gevşemesinin diabetik grupta azaldığı, ancak serotonin ve papaverine bağlı gevşemelerin değişmediği görüldü. Alt özofagus sfinkterinde ise izoproterenol ve papaverine bağlı gevşemelerin değişmemesine karşın, nikotin ve sodyum nitroprussiyat'ın neden olduğu gevşemelerin diabetik grupta azaldığı görüldü.

Özofagusun izoproterenole bağlı gevşemesinin diabetik sıçanlarda azalması,  $\beta_3$  reseptör düzeyinde azalma olabileceğini gösterebilir. Özofagus düz kasında 44,1 mM glukozla inkübasyondan sonra izoproterenole bağlı gevşeme yanıtları, normal glukozlu kontrolleriyle karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldı. Özofagusta papaverin ve serotonine bağlı gevşeme yanıtları ve karbakol ve KCL'ye bağlı kasılma yanıtları yüksek glukozlu solüsyonla inkübasyondan etkilenmedi. LES'de kasıcı ve gevşetici tüm agonistlere karşı cevap verebilirlik yüksek glukozla maruz bırakılmakla etkilenmedi.

LES'de azalmış SNP ve nikotin yanıtları diabetik sıçanların NO/cGMP yolağında bir bozulmanın olabileceğini gösterebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Diabet, Sıçan, Özofagus, Alt özofagus sfinkteri, İn-vitro,

## ABSTRACT

### EFFECTS OF VARIOUS AGONISTS ON ESOPHAGEAL SMOOTH MUSCLE AND LOWER ESOPHAGEAL SPHINCTER STRIPS ISOLATED FROM EXPERIMENTALLY INDUCED DIABETIC RATS

In most diabetic patients, the motor functioning of the esophagus is impaired. Esophageal dysmotility is found in the majority of diabetic patients with peripheral or autonomic neuropathy. As in all of the gastrointestinal system, the extrinsic control of the motility of esophagus and lower esophageal sphincter (LES) is maintained by the sympathetic and the parasympathetic nervous system; and its intrinsic control is maintained by the enteric nervous system. Intrinsic nervous system plays a major role in the etiopathogenesis of GIS motility disorders induced by diabetes mellitus. In studies with diabetic patients, decrease in esophageal peristalsis, latency in esophageal emptying, increase in the frequency of the tertiary contractions, decrease in LES pressure, decrease in the amplitude of the coordinated peristaltic waves of the LES and increase in the interval between the contractions of the LES was found.

Diabetes mellitus induced motility disorders of esophagus and lower esophageal sphincter have been shown by radiographical, manometric, cineesophagographical and nuclear scintigraphical methods. But the contractile and relaxant mechanisms of esophagus and LES in diabetes mellitus have not been investigated in-vitro.

In this study; the responses of the esophageal smooth muscle (tunica muscularis mucosae) and lower esophageal sphincter strips isolated from experimentally induced diabetic rats, to agonists were examined in-vitro. KCl, carbachol and serotonin induced contractile responses; and isoproterenol, nicotine, SNP and papaverine induced relaxant responses were examined in the strips isolated from the rats 8 weeks after the injection of ip 65mg/kg streptozotocin.

In the evaluation of contractile responses decrease in the KCl and carbachol induced contractions of esophageal smooth muscles and KCl, carbachol and serotonin induced contractions of the sphincter of diabetic rats was observed.

Decreased KCl induced contractile responses may be related to impaired  $Ca^{+2}$  influx from voltage-dependent  $Ca^{+2}$  channels. Decrease in responsiveness to carbachol or serotonin in diabetic tissues might be assumed to be attributable to

impaired signal transduction mechanisms in addition to the decreased number of cholinergic receptors or serotonergic receptors in diabetic tissues.

Decrease in isoproterenol induced relaxation but no change in serotonin and papaverine induced relaxation responses was found in the esophageal smooth muscle of diabetic rats. Although there was no change in the isoproterenol and papaverine induced relaxation; nicotine and SNP induced relaxation responses were decreased in the lower esophageal sphincter of diabetic rats.

The decreased relaxant responses to isoproterenol in diabetic esophageal smooth muscles may be related to decreased density of  $\beta_3$  receptors. Incubation of esophageal smooth muscles from untreated rats in medium containing elevated glucose (44.1mM), significantly impaired the relaxant responses to isoproterenol compared to responses obtained after normal glucose. Relaxant responses to papaverine and serotonin or contractile responses to carbachol and KCl were not affected by exposure to elevated glucose. However, responsiveness to all agonists was not affected by exposure to elevated glucose in LES strips.

The decreased relaxant responses to SNP and to nicotine in LES tissue might be attributable to impaired NO/cGMP pathway.

**Key Words:** Diabetes mellitus, Rat, Esophagus, Lower esophageal sphincter, In-vitro

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimimde büyük emekleri geen ve bana yn veren Sn. Prof. Dr. Güner ULAK, Sn. Prof. Dr. M. Nejat GACAR, Sn. Do. Dr. Tijen UTKAN, Sn. Do. Dr. Faruk ERDEN'e, ve her zamanki desteklerinden dolayı Sevgili Aileme teŐekkr ederim.



## İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv-v
ABSTRACT	vi-vii
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER	ix-xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii-xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
TABLolar DİZİNİ	xv
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	
1.1. Özofagus	1
1.1.1. Anatomisi	1
1.1.2. İnnervasyonu	2
1.1.3. Motilitesi	4
1.1.4. Hastalıkları	6
1.2. Alt Özofagus Sfinkteri	8
1.2.1. Anatomisi	8
1.2.2. Tonusu	8
1.2.3. Bozuklukları	10
1.3. Diabetes Mellitus	12
1.3.1. Normal ve diabetli organizmada metabolik düzenlemeler	13
1.3.1.1. Normal ve diabetli organizmada karbonhidrat metabolizması	14
1.3.1.2. Normal ve diabetli organizmada protein metabolizması	15
1.3.1.3. Normal ve diabetli organizmada lipid metabolizması	17
1.3.2. Diabetes mellitusun komplikasyonları	18
1.3.2.1. Akut komplikasyonlar	19
1.3.2.2. Kronik komplikasyonlar	22
1.3.3. Diabette doku hasarını oluşturan moleküler mekanizmalar	30
1.4. Diabetes Mellitus ve Gastrointestinal Sistem	35



1.5. Diabette Özofagus Motor Fonksiyon Bozuklukları	37
2. AMAÇ VE KAPSAM	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Deneysel diabet oluşturulması	43
3.2. İzole özofagus düz kası ve alt özofagus sfinkteri düz kasının in-vitro deneylere hazırlanması	43
3.3. İzole özofagus ve alt özofagus sfinkteri düz kasının çeşitli agonistlere verdiği yanıtların izlenmesi	44
3.3.1. Agonistlere bağlı kasılma yanıtları	44
3.3.1.1. KCl kasılma yanıtları	44
3.3.1.2. Karbakol kasılma yanıtları	44
3.3.1.3. Serotonin kasılma yanıtları (LES için)	45
3.3.2. Agonistlere bağlı gevşeme yanıtları	45
3.3.2.1. İzoproterenol gevşeme yanıtları	45
3.3.2.2. Serotonin gevşeme yanıtları (özofagus için)	45
3.3.2.3. Nikotin gevşeme yanıtları	45
3.3.2.4. SNP gevşeme yanıtları	45
3.3.2.5. Papaverin gevşeme yanıtları	45
3.4. Deneylerde kullanılan besleyici solüsyon ve ilaçlar	46
3.5. İstatistiksel değerlendirme	46
4. BULGULAR	47
4.1. KCl kasılma yanıtları	47
4.2. Karbakol kasılma yanıtları	47
4.3. Serotonin kasılma (özofagus) / gevşeme (LES) yanıtları	47
4.4. İzoproterenol gevşeme yanıtları	48
4.5. Nikotin gevşeme yanıtları	48
4.6. SNP gevşeme yanıtları	48
4.7. Papaverin gevşeme yanıtları	48

5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	71
7. KAYNAKLAR DİZİNİ	72



## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

GİS	Gastrointestinal sistem
NANK	Non-adrenerjik non-kolinerjik
VIP	Vazoaktif intestinal peptid
LES	Alt özofagus sfinkteri
TAÖSR	Geçici alt özofagus sfinkter gevşemesi
CCK-OP	Kolesistokinin oktapeptid
IDDM	İnsüline bağımlı diabet
NIDDM	İnsüline bağımlı olmayan diabet
ACTH	Adreno kortikotropik hormon
Asetil Co A	Asetil koenzim A
VLDL	çok düşük dansiteli lipoprotein
HDL	yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	düşük dansiteli lipoprotein
ATP	Adenozin trifosfat
NADPH	Nikotin amid adenin dinükleotid fosfat
HMG. CoA	Hidroksimetil glutarik koenzim A
HNKK	Hiperozmolar nonketotik koma
NADH	Nikotin amid adenin dinükleotid hidrojen
NAD	Nikotin amid adenin dinükleotid
NO	Nitrik oksid
NOS	Nitrik oksid sentaz
PG I2	Prostasiklin
AGE	İleri glikozilasyon son ürünleri
PK C	Protein kinaz C
TNF	Tümör nekroz faktör
IL-1	İnterlökin-1
DAG	Diaçil gliserol
EAU	Elektriksel alan uyarısı
L-NAME	N <sup>G</sup> -nitro-L-arginin-metil ester
L-NNA	N <sup>G</sup> -amino-L-arginin

L-NOARG	N <sup>W</sup> -nitro-L-arginin
L-Arg	L- Arginin
BAC	Benzil-dimetil-tetra-desilamonyum klorid
FAD	Flavin adenin dinükleotid
FMN	Flavin adenin mononükleotid
BH4	Tetrahidrobiopterin
STZ	Streptozotosin
ip	İntraperitoneal
iv	İntravenöz
GS	Guanilat siklaz
çGS	Çözünür guanilat siklaz
cGTP	Siklik guanozin trifosfat
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
SNP	Sodyum nitro prussiyat
PDE	Fosfodiesteraz enzimi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.1. İzole özofagus düz kas şeritlerinde 80 mM KCl kasılma yanıtları.....	49
Şekil 4.1.2. İzole alt özofagus sfinkter şeritlerinde 80 mM KCl kasılma yanıtları.....	50
Şekil 4.2.1. İzole özofagus düz kas şeritlerinde karbakol konsantrasyon-yanıt eğrileri.....	51
Şekil 4.2.2. İzole alt özofagus sfinkter şeritlerinde karbakol konsantrasyon-yanıt eğrileri.....	52
Şekil 4.3.1. $10^{-6}$ M karbakol ile kastırılmış izole özofagus şeritlerinde serotonin konsantrasyon-yanıt eğrileri.....	53
Şekil 4.3.2. İzole alt özofagus sfinkter şeritlerinde serotonin konsantrasyon-yanıt eğrileri.....	54
Şekil 4.4.1. $10^{-6}$ M karbakol ile kastırılmış izole özofagus şeritlerinde izoproterenol konsantrasyon-yanıt eğrileri.....	55
Şekil 4.4.2. $10^{-6}$ M karbakol ile kastırılmış izole alt özofagus sfinkter şeritlerinde izoproterenol konsantrasyon-yanıt eğrileri.....	56
Şekil 4.5.2. $10^{-6}$ M karbakol ile kastırılmış izole alt özofagus sfinkter şeritlerinde nikotin konsantrasyon-yanıt eğrileri.....	57
Şekil 4.6.2. $10^{-6}$ M karbakol ile kastırılmış izole alt özofagus sfinkter şeritlerinde sodyum nitroprussiyat konsantrasyon-yanıt eğrileri.....	58
Şekil 4.7.1. $10^{-6}$ M karbakol ile kastırılmış izole özofagus şeritlerinde papaverin konsantrasyon-yanıt eğrileri.....	59
Şekil 4.7.2. $10^{-6}$ M karbakol ile kastırılmış izole alt özofagus sfinkter şeritlerinde papaverin konsantrasyon-yanıt eğrileri.....	60

## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 4.1.</b> Sıçanların vücut ağırlıkları, özofagus ve LES preparatlarının ağırlıkları ve serum glukoz değerleri.....	61
<b>Tablo 4.2.</b> Özofagus düz kası üzerine etkili agonist ilaçların $EC_{50}$ değerleri.....	62
<b>Tablo 4.3.</b> Özofagus düz kası üzerine etkili agonist ilaçların $E_{max}$ değerleri.....	62
<b>Tablo 4.4.</b> Alt özofagus sfinkteri üzerine etkili agonist ilaçların $EC_{50}$ değerleri.....	63
<b>Tablo 4.5.</b> Alt özofagus sfinkteri üzerine etkili agonist ilaçların $E_{max}$ değerleri.....	63

## ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında İzmit'te doğdu. İlk, orta ve lise eğitimini İzmit'te tamamladı.

1990-1994 yıllarında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde okudu.

1995-1998 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans yaptı.

1999 yılında aynı Anabilim Dalında Doktora eğitimine başladı.

Halen Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Abd'da Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktadır.



## GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

### 1.1. ÖZOFAGUS

#### 1.1.1. Anatomisi:

Özofagus; farinksten mideye kadar uzanan, 25-35 cm uzunluğunda musküler bir kanaldır. Boyunda 6. servikal vertebra karşısında, krikoid kıkırdağın alt seviyesinde başlar. Hiatus özofagus yoluyla karın boşluğuna çıkarak 11. torakal vertebra karşısında midenin kardiasında sonlanır.

Özofagus başlangıçta tam orta hattadır, boyun köküne doğru sola kıvrılır. 5. torakal vertebra seviyesinde tekrar orta hatta geçer. Hiatus özofajiye yaklaştığı zaman öne ve sola döner.

Normal özofagusta üç darlık bulunur. 1- Farinksle birleşim yerinde üst darlık 2- Sol ana bronş ve aorta ile kesiştiği bölgedeki orta darlık 3- Diafragmatik hiatusta alt özofagus sfinkterinin yer aldığı alt darlık.

Özofagus; servikal, torakal ve abdominal parçalar olmak üzere 3 kısma ayrılabilir (Deslaviere, 1995).

- a- Servikal parça: Krikoid kıkırdağ ile apertura toraxis superior arasındaki kısımdır.
- b- Torakal parça: Trakea ile columna vertebralis arasında, orta hattın hafif solundadır. Daha sonra arkus aorta'nın arka ve sağ tarafına geçer. Arka mediastinum boyunca, aorta descendens'in sağ tarafına iner. Daha sonra öne ve aortanın hafif soluna geçer. 10. torakal vertebra düzeyinde diafragma girer.
- c- Abdominal parça: Karaciğer sol lobunun arka yüzündeki sulkus özofagusdan geçer. Yalnızca ön ve sol yüzü peritonla kaplıdır. Bazen mideye birleştiği kısmı konik bir şekil alır.

Özofagus 4 tabakadan yapılmıştır (Meyer et al. 1986).

- 1- Tunika mukoza: Üstte kırmızı, altta pembe renktedir. Longitudinal plikalar içerir. Çok katlı yassı epitelden yapılmıştır. Özofagus mukozası mide ve barsak mukozasından farklı olarak kalın, esnek ve dayanıklıdır.
- 2- Tela submukoza: Mukoza ve musküler tabakaları gevşek bir şekilde bağlar, elastik ve kollajen liflerden oluşan kalın bir tabakadır. Kan damarları, sinirler ve muköz bezler içerir. Sinirleri bu tabakada meissner pleksusunu yaparlar.



3- Tunika muskularis: Mukozanın altında bulunan, dışta longitudinal ve içte sirküler kas liflerinden meydana gelen bu tabaka üst bölümde yoktur, alt bölümde gittikçe kalınlaşır.

4- Tunika adventisia: En dıştaki ince ve gevşek bağ dokusundan yapılmış tabakadır.

**Arterler:** Servikal ve serviko-torakal özofagus aort kavisine dek alt tiroid arterinden beslenir. Torakal özofagusun üst kısmına ayrıca subklavian arterlerden ve bronşial arterlerden de dallar gelir. Torakal özofagusun orta kısmı bronşial ve interkostal arterlerden beslenir. Özofagusun alt kısımları ise aortadan çıkan özofajial arterlerden, ayrıca sol gastrik arter ve frenik arterden dallar alır. Arteryel sistem bir ağ şeklinde tüm özofagusu kaplar. Özofagusun üst ve alt uçlarında kanlanma zayıfken, servikal ve torakal özofagus ve de kardial çok iyi beslenir. Bu yapısal özellik anastomoz cerrahisinde devaskularizasyon nekrozu görülmesi açısından önem taşır.

**Venler:** Özofagus venleri özellikle portal hipertansiyonda kanamalara yol açabilen varisler nedeniyle büyük önem taşır. Özofagus üst kısım venleri azigoz ve hemiazigoz venlerle, inferior vena kava'ya dökülür. Alt kısım venleri de sol gastrik venler aracılığıyla portal sisteme bağlıdır. Bu iki sistem özofagus etrafında pekçok kollateral ile birbirine bağlıdır.

**Lenfatik sistem:** Çok gelişmiş bir lenfatik sistemi vardır. Musküler tabakanın üzerinde ve submukoza ile musküler tabaka arasında, longitudinal seyreden lenfatikler bulunur. Bu yapı özofagus kanserlerinin intramural metastaz yapmalarını ve makroskopik hudutları aşmalarını açıklar.

**1.1.2. İnnervasyon:** Gastrointestinal sistem (GİS) nörofizyolojisini inceleyecek olursak, özofagusun innervasyonunun ekstrensek ve intrinsek olmak üzere iki kısımda ele alındığını görürüz. Ekstrensek kısımda parasempatik ve sempatik sistemin afferent ve efferent sinir lifleri bulunur. Parasempatikler vagus siniri boyunca iletilir. İntrensek innervasyon, gastrointestinal sistemin diğer kısımları gibidir. Sirküler ve longitudinal kasların arasında myenterik plexus (Auerbach), submukozada ise submukozal plexus (Meissner) bulunur (Kumar and Philips, 1989)

Gastrointestinal kanal çeperindeki otonomik sinir şebekesi enterik sinir sistemi olarak adlandırılır. Mide-barsak kanalının motilitesi, sekresyonu ve absorpsiyon

fonksiyonları hem sinirler hem de barsak hormonları (kolesistokinin, gastrin, VIP, sekretin, glukagon, gastrik inhibitör peptid, motilin, enterogastrin, somatostatin, nörotensin vb.) tarafından düzenlenir.

Bu yapıyı etkileyen sinirler;

a- ekstrinsik (dışarıdan gelen)

b- intrinsik (çeper içinde yerleşmiş veya intraparyetal) sinirler olmak üzere 2 gruba ayrılırlar.

### Ekstrinsik Sinirler

1- Pregangliyonik parasempatik sinirler: Auerbach ve Meissner pleksuslarındaki intrinsik kolinerjik nöronlarla yani parasempatik gangliyon hücreleriyle sinaps yaparlar.

2- Postgangliyonik sempatik sinirler: Mide-barsak çeperinde kolinerjik intrinsik sinir uçlarındaki  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptörleri aktive edip oradan asetilkolin salgılanmasını inhibe ederek düz kasları gevşetirler. Ayrıca düz kas hücrelerinin  $\beta_2$ -adrenerjik reseptörlerini aktive ederek dolaysız gevşeme de yaparlar.

3- Non-adrenerjik non-kolinerjik (NANK) sinirler

4- Duyusal sinirler: mide-barsak kanalından otonomik gangliyonlara ve SSS'ne doğru seyreden afferent sinirler

### Intrinsik Sinirler

Bunlar nöron gövdeleri dahil tümüyle mide-barsak çeperi içinde yerleşmiş bulunan kısa nöronlardan ve ara nöronlardan oluşurlar. Bu nöronlar;

1- Parasempatik gangliyon hücreleri: Longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında yer alan myenterik pleksus (auerbach pleksusu) ve submukoza tabakasında yer alan meissner pleksusunun (submuköz pleksus) ana ögelerini oluşturan parasempatik gangliyon hücreleri

2- Kısa duyusal nöronlar: Bunlar kolinerjik nöronlarla ve diğer viseromotor nöronlarla sinaps yaparak lokal reflex yayının bir parçasını oluştururlar.

Peptiderjik nöronlar: Peptiderjik nöronların aksonlarının ucundan vazoaktif intestinal peptid (VIP), enkefalinler, somatostatin ve P maddesi gibi peptid nöromedyatörler salıverilir. Eksitator bir nöromedyatör olan P maddesi hariç diğer peptidler mide-barsak motilitesini inhibe ederler. (presinaptik inhibisyon yaparak asetilkolin salınımını engellerler.)

**1.1.3. Motilitesi:** İstirahat halinde özofagus gövdesi hiç bir motor aktivite göstermezken, üst ve alt özofagus sfinkterleri manometrik olarak ölçülebilen istirahat tonusuna sahiptirler. Özofagusun motilite bozuklukları peristaltizmin tamamen kaybolması, hiperperistaltizm veya spazm gibi çeşitli bozuklukları kapsar. Özofagus gövdesinin motilite bozuklukları düz kasların (skleroderma gibi) veya intrinsik sinir sisteminin (akalazya gibi) hastalıklarından köken alabilir.

Manometri motilite bozukluklarının tanısında hemen hemen tek yöntem, hatta altın standart olarak kabul edilebilir. Özofagus içine yerleştirilen bir prob ve üzerine açılmış küçük deliklerden su perfüze edilerek özofagustaki sirküler kasların peristaltik aktivitesi ile oluşan basınç, perfüze edilen su sütunu yardımı ile geriye doğru yansır ve transdusörlerin yardımı ile kaydedilerek değerlendirilir. Böylece değişik düzeylerde peristaltik aktivitenin amplitüdü ve ileti hızı hakkında bilgi edinilmiş olur.

**Primer Peristaltizm:** Yutkunma ile aktive olan özofagusun klasik koordine-peristaltik motor aktivitesi primer peristaltizm olarak adlandırılır.

**Sekonder Peristaltizm:** Özofagus gövdesinin progresif kontraksiyonlarıdır. Yutkunmadan ziyade özofagus gövdesindeki duyu reseptörlerinin stimülasyonu ile başlar. Genellikle primer yutkunma ile özofagus içeriğinin tam olarak temizlenemediği durumlarda ya da reflü olan mide içeriğinin özofagus gövdesinde oluşturduğu distansiyon, sekonder peristaltik aktiviteyi başlatır.

**Tersiyer Peristaltizm:** Yutma merkeziyle ilişkili olmadan zaman zaman lokal bir intramural mekanizma özofagusun düz kaslardan oluşmuş distal kısmında peristaltik bir aktivite oluşturur. Buna tersiyer peristaltizm denir (Diamant, 1989; Christensen, 1991).

Özofagusun üçte bir üst bölümü çizgili kas yapısındadır. Bu nedenle bu bölgelerde oluşan peristaltik dalgalar iskelet sinir impulsları ile kontrol edilirler (aort kavisinden itibaren çizgili kas yerini düz kasa bırakır). Özofagusun üçte iki alt bölümü düz kas yapısındadır ve bu bölüm vagusun intramüral sinir pleksusları ile sıkı işbirliği içinde kontrol edilir. Özofagusa giden vagus sinirleri kesildiği zaman özofagusun myenterik sinir pleksusları vagus reflekslerinin desteği olmadan sekonder peristaltik dalgaları oluşturamaz.

Myenterik pleksus peristaltik dalgalardan sorumludur. Etkin bir peristaltizm (ilerletici hareket, kontraktıl mekanizma) için aktif bir myenterik pleksus

gerekmektedir. Myenterik pleksusun kolinerjik sinir uçlarını felç eden atropin verildiğinde peristaltik hareketlerin deprese olduğu görülür (Kumar and Philips, 1989).

Özofagusta parasempatik stimülasyon motor aktiviteyi artırarak, motilite artışına neden olur (Goyal and Cobb, 1981).

Özofagusun düz kastan oluşan distal kısmında peristaltik aktivitenin kontrolü için 2 ana hipotez vardır. Birinci hipoteze göre, santral merkez son ortak yol olarak kolinerjik eksitatör nöronları kullanarak peristaltik aktiviteyi kontrol ederken, intramural mekanizma aktiviteyi hafifletmekte ve distal inhibisyon için lokal bir mekanizma işletmektedir. İkinci hipoteze göre, yutma merkezi peristaltik kontraksiyonlardan primer sorumlu olan periferel intramural mekanizmayı harekete geçirmekte, ancak santral mekanizma tarafından gönderilen vagal uyarılarla kontrol edilmektedir.

**İntramural kontrol mekanizması:** Özofagusun düz kastan oluşmuş kısmında iki intramural nöral mekanizma (kolinerjik ve nonkolinerjik) peristaltik aktivite düzenlenmesinde rol alır. Kolinerjik etki distal özofagus ve alt özofajial sfinkter dışında özofagusun büyük kısmında görülür. Kolinerjik etki hakim olduğunda A dalgaları (on-contraction), kolinerjik blokaj ya da nonkolinerjik aktivite ile de B dalgaları (off-response) görülür. Asetilkolin ve nonkolinerjik nörotransmitterlerin salınımı, intramural sinir sisteminin kendisinin aktivitesi ya da pregangliyonik vagal liflerin intramural nöronları uyarmasıyla olur (Kumar and Philips, 1989).

**Santral kontrol mekanizması:** Yutma merkezinde çizgili kasların peristaltizmini düzenlemek üzere programlanmış nöronlar mevcuttur. Benzer şekilde, düz kas kısmı için de aynı nöronların varolduğu düşünülmektedir (Cunningham and Sawchenko, 1990).

**Santral ve periferel mekanizmaların integrasyonu:** Hangi kontrol mekanizmasının primer rol aldığına bakılmaksızın, santral ve periferel mekanizmaların integrasyonu mevcuttur ve bu integrasyonun eksitatör kolinerjik nöronlar üzerinden olduğu düşünülmektedir. Nonkolinerjik sistemin varolduğu ve aktivitesinin bulunduğu durumlarda, kontraksiyonun indüksiyonu asetilkolin ve inhibitör nörotransmitterlerin salınımindaki dengeye bağlıdır.

#### 1.1.4. Hastalıkları

**Akalazya:** Yutma mekanizması sırasında alt özofagus sfinkteri (LES)'in gevşeyememesi sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Böylece besinlerin özofagustan mideye geçişi bozulur ya da engellenir. Klinik belirtileri; disfaji, regürjitasyon, regürjite edilen besinlerin trakeaya kaçması sonucu öksürük, büyüme gelişme geriliğidir. Radyolojik inceleme ile sfinkterde daralma, özofagusta peristaltik hareketlerin eksikliği, uzamış vakalarda özofagusta belirgin dilatasyon saptanır. Bu durumun temelinde özofagusun üçte iki alt bölümünde myenterik pleksus'un bozuk olması ya da hiç bulunmaması yatmaktadır. Alt özofagus kasları inkoordine kasılmalar yapmakla birlikte, myenterik pleksus gastroözofajial sfinkterde reseptif gevşeme yapan sinyalleri iletemez ve yutma işlemi sırasında besin bu alana geldiğinde sfinkter açılmaz. LES'de bir kas hastalığından çok innervasyonda bir bozukluk olduğuna dair fikir birliği mevcuttur, fakat nöral defektin asıl nedeni hala açık değildir. Aşağıdaki mekanizmalar ileri sürülmektedir (Mc Cord et al. 1991).

- a- Sfinkterin sirküler düz kas gevşemesini sağlayan inhibitör VIP'in nöral oluşumunda azalma.
- b- Özofagusun myenterik pleksusundaki gangliyon hücrelerinin sayısında azalma
- c- Özofagusun vagal dallarında myelin kılıflarının kaybı ile aksonal membranların kaybı şeklinde primer dejeneratif değişikliklerin bulunması ve zamanla post-sinaptik gangliyon hücrelerinin kaybına neden olması
- d- Terminal vagal dallardaki değişikliklere yol açan vagal nükleus hücrelerinde dejenerasyon gelişmesi.

Akalazya, LES'in gevşeyememesi ve myenterik nöronların kaybı ile karakterize bir durumdur. Sürfaktan bir madde olan benzildimetil tetradesil amonyum klorid (BAC) ile sıçanlarda akalazya modeli geliştirilmiştir.

**Gastroözofajial reflü:** Yutulan besinlerin aşağı inişini sağlayan özofajial peristaltizm, aynı zamanda alt özofajial sfinkteri de gevşetir ve besinler mideye bir engelle karşılaşmadan ulaşır. Kompetan bir özofago-gastrik birleşim besinlerin mideye geçişine izin veren, ancak tekrar özofagus içine dönmesini engelleyen bir yapıdadır. Bu bölgedeki anatomik defektler, özofago-gastrik bileşimin yetersiz kalmasına ve bunun sonucu kusma, gelişme geriliği ve aspirasyon pnömonisine neden olur. Mide içeriğinin regürjitasyonunu önlemekte özofagusun distal intraabdominal parçası primer olarak

sorumludur. LES'de yüksek basınç, bir kapak gibi reflüyü önler. His açısı, yeterli uzunlukta bir intra-abdominal özofagus, helveitus yakası (alt özofagus ve özofagogastrik birleşim yerindeki sirküler ve longitudinal kaslar) ve alt özofajial sfinkterden oluşan dörtlüye anti-reflü bariyeri adı verilir.

Reflü'yü önleyen faktörler şunlardır:

- Özofagusun mideye giriş açısı'nın (his açısı) dar olması. LES'in kasılması his açısını daraltır.
- Midenin karın boşluğunda yer alması
- Hiatus hernisi ve diafragma paralizisi gibi lokal anatomik defektlerin bulunmaması
- Midenin boşalmasını engelleyen veya geciktiren bir patolojinin mevcut olmaması
- Karın içi basıncını arttıran, örneğin öksürük gibi bir nedenin olmaması
- Özofagus motilitesinde bozukluğa neden olan özofagus atrezisi, Down sendromu, serebral palsi, Riley-Day sendromu, hidrosefali ve kafa travması gibi nörolojik defektlerin olmaması.

**Hiatus hernisi:** Özofajial hiatustan midenin bir bölümünün toraksa geçmesi şeklinde bir doğumsal anomalidir. Bu herniler genellikle paraözofajial tiptedir, mide-özofagus birleşme yeri normaldir. Midenin bir bölümü, açık olan özofajial hiatustan toraksa geçerek yemekten sonra şişkinlik hissi ve ağrı şikayetine neden olur. Diğer bir tip, gastroözofajial birleşme yerinin de toraks içine kaymasıdır. Hiatus hernisi sıklıkla gastroözofajial reflü ile birlikte görülür.

#### **Konjenital özofagus atrezisi**

Özofagusun embriyolojik gelişimi sırasında bütünlüğünün bozulması ve sıklıkla atretik poşlardan biri veya her ikisinin birden trakea ile birleşmesi sonucunda oluşan anomali özofagus atrezisidir.

## 1.2. ALT ÖZOFAGUS SFİNKTERİ

### 1. 2. 1. Anatomisi

Özofagusun alt ucunda mide ile birleştiği noktanın 2-5 cm üstünde, sirküler kaslar LES'i oluştururlar. Bu yapı mide içeriğinin geriye özofagusu geçmesini engeller. Anatomik açıdan bu sfinkter özofagusun diğer bölümlerinden farklı değildir. Bununla beraber fizyolojik olarak, normalde tamamen gevşek durumda bulunan özofagusun orta ve üst bölümlerinin aksine burası tonik olarak kasılı durumda kalır. Ancak yutmanın peristaltik dalgası özofagusun alt bölümüne geçtiği zaman bu sfinkter peristaltik dalganın buraya erişmesinden önce reseptif gevşeme ile açılarak yutulan besinin kolayca mideye girmesini sağlar. Sfinkter yeteri kadar gevşeyemezse, akalazyaya denenen durum ortaya çıkar.

### 1. 2. 2. Tonusu

LES'in myojenik aktivitesi çeşitli nöral ve hormonal faktörlerin kontrolü altındadır. Aktif tonik-nöral uyarılara bağlı olarak, istirahat halinde devamlı kapalıdır. Üst özofagus sfinkterinin aksine radial asimetri pek belirgin değildir. Tonusun myojenik komponenti kalsiyum bağımlıdır ve kalsiyum kanal blokeri ajanlar sfinkter basıncını azaltırlar. Bu nedenle akalazyalı hastalarda kalsiyum kanal blokeri ajanlar kullanılırlar. İnsanlarda ve bazı hayvanlarda bu tonus önemli ölçüde eksitatör nöronlardan asetilkolin salınımına bağlıdır. Ancak adrenerjik nöronların da bu mekanizmada rol aldıkları gösterilmiştir. Bu yüzden istirahat tonusu eksitatör ve inhibitör nöronlar arasındaki denge ile ayarlanmaktadır. LES basıncı karın içi basıncının arttığı durumlarda ya da yemeklerden sonra artar. Öte yandan yutkunma olmaksızın geçici olarak gevşer (transient alt özofagus sfinkter relaksasyonu- TAÖSR) ve bu sıklıkla gastroözofajial reflüyü beraberinde getirir. Mekanizması henüz bilinmemektedir. Sağlıklı kontrollerde iki major faktörün TAÖSR'u kontrol ettiği gösterilmiştir: a- bilinç seviyesi: TAÖSR uyku sırasında tamamen suprese olmaktadır. Genellikle uykudan uyanma sırasında arosal periyotta görülmektedir. b- Postür: TAÖSR oturur durumda artmakta, yatar pozisyonda ise azalmaktadır.

Yutma sırasında sfinkter basıncı 1.5-2.5 saniye içinde düşer ve peristaltik aktivitenin özofagus gövdesi boyunca ilerlemesi sırasında 6-8 saniye boyunca düşük kalır. Genellikle % 100 oranında gevşer. Özofajial motor aktivite gözlenmese bile, sfinkter basıncında gevşeme gözlenir. LES'de uyarı ve relaksasyona yol açan eferent

vagal sinir lifleri sfinkterin üst kısmında bir yerden özofagusa girerler. Sfinkter relaksasyonunun santral kontrol edildiği düşüncesi ile birlikte, intramural yolların da kontrolde rol aldığı kabul edilir.

Alt özofagusta manometrik olarak gösterilmiş bir yüksek basınç bölgesi mevcuttur. LES basıncının kontrolü myojenik, nörojenik ve humoral olmak üzere oldukça karışık ve kompleks bir prostestir.

LES basıncını etkileyen çeşitli faktörler aşağıda gösterilmiştir.

	<u>Arttıranlar</u>	<u>Azaltanlar</u>
<b>Hormonal</b>	Gastrin Motilin	Kolesistokinin Östrojen Glukagon Progesteron Somatostatin Sekretin
<b>Peptidler</b>	Bombesin L-enkefalin P maddesi	CGRP GIP Nöropeptid Y VIP
<b>Farmakolojik ajanlar</b>	$\alpha$ -adrenerjik agonistler Antiasitler $\beta$ -adrenerjik antagonistler Kolinergik agonistler Domperidon Metoklopramid Prostaglandin F <sub>2</sub> H <sub>2</sub> reseptör blokerleri	Antikolinergikler Barbitüratlar Kalsiyum kanal blokerleri Kafein Diazepam Dopamin Meperidin Prostaglandin E <sub>1</sub> ve E <sub>2</sub> Teofilin



**Diyet**

**Proteinli yiyecekler**

**Gaz gidericiler**

Çikolata

Kahve

Alkol

Sigara

Yağlı yiyecekler

**1. 2. 3. Bozuklukları:** Özofagus gövdesinde motor bozukluk olmadan sfinkterin istirahat basıncında ve gevşemesinde anormallikler olabilir. Hipertansif LES genellikle spastik hastalıklarla birlikte görülür. Özofajial spazmda olduğu gibi farmakolojik tedavi önerilir.

Hipotansif LES, sıklıkla reflü özofajiti olan hastalarda görülür. Özofajitin sfinkter fonksiyonları üzerinde olumsuz etki yaptığı bilinmesine karşılık, hipotansif sfinkter basıncının primer nedeni halen bilinmemektedir. Ayrıca skleroderma, diğer bağ dokusu hastalıkları, diabetes mellitus ve gebelikte de sfinkter basıncında azalma olmaktadır. Hiatus hernisinde de sfinkter basıncı azalır, ancak herni tek başına sfinkter basıncındaki değişiklikten sorumlu tutulamaz. Hiatus hernisi oluşturulan hayvanlarda, sfinkter basınçlarında bir azalma olmadığı gösterilmiştir.

Akalazyada, LES hipertansiftir, yutma esnasında normal olarak gevşeyemez, özofagus gövdesinin normal peristaltizmi kaybolmuştur. Normal peristaltik hareketlerin yerini anormal kontraksiyonlar almıştır. Akalazyaya kelime anlamı olarak relaksasyon yetmezliğidir. Özofagus motor bozuklukları arasında en fazla görülenidir. Klinik olarak akalazyaya her yaşta ve her iki cinsten de görülür. Hastalar genellikle 25-65 yaş arasındadır. Başlıca belirtileri, disfaji, göğüs ağrısı ve regürjitasyondur. En erken belirti disfajidir, hem sıvı ve hem de katı besinler disfajiye neden olurlar. Ayrıca disfaji heyecanla ve acele yemekle şiddetlenebilir. Erken dönemde odinofaji vardır. Regürjitasyon ve akciğer aspirasyonu meydana gelebilir. Sindirilmemiş yiyeceklerin ve salyanın regürjitasyonu sıklaşır. Hastalar mideye geçmeyen gıdaların özofagus içersinde staz ve fermentasyonuna bağlı, retrosternal yanma tarif ederler. Halitozis çok sıktır. Yeterince beslenmemeye bağlı kilo kaybı olur. Klinik tablo genellikle kronik olup disfaji gittikçe artar ve hasta zayıflar.

Akalazyanın patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, özofagus gövdesinde ve alt sfinkterde bulunan düz kasların innervasyonunda bir defektin varlığı söz konusudur. Myenterik nöronlarda ileri derecede bir azalma vardır. Auerbach pleksusunu oluşturan ve kolinerjik iletiyle relaksasyonu sağlayan gangliyon hücrelerinin dejenerasyonu ve sayıca azalmış oldukları gösterilmiştir. Neden olarak otoimmün, genetik ve viral enfeksiyon düşünülmüş ancak kanıtlanamamıştır. Parkinson hastalığı için karakteristik histopatolojik bulgu olan lewy cisimleri bazı akalazyalı hastaların intramural pleksuslarında görülmüştür. Vagus sinirinin dorsal motor nukleuslarında hücre sayılarında azalma ve özofagusun distal kısmına giden liflerde dejeneratif değişiklikler saptanmıştır.

Fizyolojik çalışmalar, akalazyada özofagusun düz kas kısmında denervasyon varlığını göstermiştir.

- 1- Bu bölgeden alınmış kas liflerinin asetilkolin ile direkt stimülasyona cevabı varken, gangliyonik (nikotin) stimülasyona cevabı yoktur. Alt sfinkterden alınan kas liflerinin de gangliyonik stimülasyona relaksasyon cevabı yoktur.
- 2- Hastalara parenteral yoldan mekholil (asetilkolin analogu) verildiğinde özofagus gövde ve alt sfinkterinde denervasyon hipersensitivitesini düşündüren aşırı kontraksiyonlar görülür.
- 3- Kolesistokinin oktapeptid (CCK-OP) verilen hastalarda alt özofagus sfinkterinde beklenmedik bir artış görülür. Bu bulgu alt sfinkterde inhibitör nöronların kaybolduğunu düşündürür.

Akalazyaya tanısının konabilmesi için şu kriterler önemlidir.

- a- Özofagus gövdesinde peristaltizm yokluğu
- b- Bozulmuş alt sfinkter relaksasyonu
- c- Artmış alt sfinkter basıncı
- d- Gastrik basınca göre relatif artmış özofagus iç basıncı

### 1.3. DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus, insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır. Hiperglisemi sonucunda ortaya çıkan bozukluklar diabet oluşumunda karbonhidrat metabolizmasının büyük rolünü gösterir. Diğer yandan diabetik tablolarda kan yağlarının ve proteinlerin katabolik gelişimi sonucunda yağların yıkımından oluşan, keton cisimlerinin metabolize edilememesi ile ketoasidoz oluşumu, protein ve yağ metabolizmasının da etkilendiğini gösterir. Böylece “diabetes mellitus, bütün sistemleri ilgilendiren metabolik bir hastalıktır” tanımını yapmak yanlış olmayacaktır.

Diabetes mellitusun insüline bağımlı diabet (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan diabet (NIDDM) olmak üzere iki ana tipi vardır.

**IDDM:** Tip I diabet, juvenil diabet, gençlikte başlayan diabet veya ketoza yatkın diabet diye de adlandırılır. İnsülin salgılayan beta hücreleri harap olmuş ve insülin üretimi yapılamamaktadır.

**NIDDM:** Tip II diabet, erişkin tip diabet, ketoza rezistan diabet diye de adlandırılır. NIDDM olaylarında beta hücrelerinde insülin yapılması ve depolanması genellikle bozulmamıştır. Serum insülin konsantrasyonları azalmış, normal hatta yükselmiş olabilir.

Tip I diabette en önemli özellik  $\beta$  hücre yıkımıdır. Bunun sonunda insülin azlığı veya yokluğunun yanında insülin reseptörlerinde insüline karşı normal olmayan cevaplar göze çarpar. Tip I diabetes mellituslu hastalarda adacık topluluğunda selektif olarak  $\beta$  hücresi yıkımı ve insülin azlığı vardır. Bu hastalarda adacık hücrelerinden glukagon salgılayan A ve somatostatin salgılayan D hücreleri korunmuş durumdadır.  $\beta$  hücre yıkımının iki sebebi olduğu düşünülebilir. 1- Virüsler 2- İmmün kompleksler

Çeşitli virüsler  $\beta$  hücresi yıkımından sorumlu tutulmuşlardır. Hayvan deneylerinde de diabetik hale getirilmiş farelerde etyolojik neden olarak kullanılan çeşitli virüsler, hayvanların pankreas ve adacık dokularında tespit edilmiştir. Diğer yandan tip I diabetli hastaların hastalıklarının her döneminde kanda çeşitli antikorların tespiti, immün kompleksin etyolojik diğer bir neden olduğunu gösterir. Bu antikorlar  $\beta$  hücrelerine karşı selektif etkili olduğu gibi  $\beta$  hücrelerine karşı sitotoksik etkiye de sahip olabilir.

### 1.3.1. Normal ve Diabetli Organizmada Metabolik Düzenlemeler

Karbonhidratların, proteinlerin ve yağların üretimi, depolanması ve gereken organlara sevkini sağlayan en önemli organ karaciğerdir. İnce barsaklardan portal ven yolu ile gelen karbonhidratlar, proteinler ve yağlar karaciğerde değerlendirilerek ihtiyaca göre depolanma, birbirine dönüşme veya yıkılmak üzere diğer organlara gönderilir. Glikoz, yağlar ve proteinlerin birbirine dönüştürme, depolama ve yıkılma olaylarının, barsak, karaciğer ve diğer organlar arasında meydana gelmesinde birçok hormonun önemli rolleri vardır (Yenigün, 2001). Bu olaylarda en önemli hormonlar; insülin, glukagon büyüme hormonu, adreno kortikotropik hormon (ACTH), kortizol ve katekolaminler (adrenalin, noradrenalin)'dir. İnsülinin  n sıradaki etkisi, kan Şekeri düzeyini düşürmek için glikozun hücre içine girişini ve karaciğerde glikojenin depolanmasını arttırmasıdır. Bunun karşısında glukagon, ACTH, büyüme hormonu, kortizon ve katekolaminler kan Őekerini yükseltici etkiyi sağlarlar. Bu hormonlar vücutta kontrains liner sistemi oluştururlar. İnsülin ve kontrains liner hormonların etkileri birbirleri ile olan oranlarına göre artar veya azalır. Kan glukozunun artışı insülin salınımını kamçılar, insülinin artışı insülin ile korteks hormonları ve büyüme hormonu arasındaki oranı büyütür. Bu halde glikojenez hızlanır, glikozun dokulardaki kullanımını arttır ve kan glikozu düşer. Aksi durumda kan Őekerinin düşmesi, insülin salgılanmasını baskılar bu durumda insülin ile korteks, glikozu hipofiz hormonları arasındaki oran düşer. Glikojenez durur, glikojenoliz arttır. Dokularda glikoz yıkılımını en aza iner, sonuçta kan glikozu yükselir.

Bu normal hormonal dengenin dışında acil mekanizmalar da görev alır. Kan Őekerinin hızlı ve aşırı düşmesi durumunda oluşan hipoglisemide adrenalin ve noradrenalin ile glukagon hızla salgılanarak karaciğer glikojenolizini arttırarak hayati organların glikoz almasını sağlamaya çalışır.

Beyin, eritrosit ve böbrek hücrelerinin glikoz kullanımını insüline bağlı değilken sadece kemik, kas ve yağ hücreleri glikoz kullanımını için kesinlikle insüline ihtiyaç duyar. Beyin, böbrek ve eritrositler glikozu karbondioksite kadar yakarken, adale ve yağ dokusunda bu olayla karbondioksit aerobik yoldan laktik aside kadar yakılır. Laktik asit, karaciğerde tekrar glikoza çevrilir. Karaciğer transaminasyon yolu ile yeni aminoasit, albumin yapımını da üstlenir. Karaciğere gelen yağlar gliserol ve serbest yağ asitleridir. Burada serbest yağ asitleri ve gliserol glikoza, gereğinde glikoz trigliseridlere dönüşür.

Karaciğer serbest yağ asitlerini asetil koenzim A (asetil Co A)'ya dönüştürür. Asetil Co A, keton cisimlerinin sentezinde kullanılır. Keton cisimler kas dokusunda yakıt olarak yakılarak enerji sağlanır. Açlık halinde keton cisimleri beyin hücreleri için de iyi bir yakıt kaynağıdır. (Yenigün 2001).

#### **1.3.1.1. Normal ve diabetli organizmada karbonhidrat metabolizması**

İnsan dietinin karbonhidrat gıda örnekleri genellikle nişasta sakkaroz, glikoz ve laktozdur. Nişasta ağızda tükürük salgısında duodenumda ise pankreas salgısında, amilaz ile maltoz ve izomaltoza ayrışır. İzomaltoz glikoza; laktoz, glikoz ve galaktoza; sakkaroz, glikoz ve fruktoza ayrışır. İnsan gıda örneklerinde nişasta yüksek oranda bulunduğu alınan karbonhidratların % 80'i glikoz, % 10'u galaktoz, % 10'u fruktoz şeklindedir. Glikoz ve galaktoz ince barsak mukozasında enerji harcayan mekanizma ile sodyuma bağlanarak emilir. Fruktoz ise basit difüzyon yolu ile enerji harcamadan emilir. Glikoz ve galaktoz değişmeden portal kana geçerken, fruktoz ince barsak hücreleri tarafından glikoza çevrilir ve sonra portal dolaşıma verilir. Sağlıklı veya diabetli şahıslarda karbonhidratların emilimi diabetik enteropati halinde değişiklik göstermez. Karaciğer yüksek glikoz ve glikojenden depolama ve salgılama özelliği nedeni ile karbonhidrat metabolizmasının ana ögesini teşkil eder. Gıdalardan alınan ve portal akıma karışan glikoz, glikojen şeklinde karaciğerde depolanır. Bu depolanmanın miktar ve şiddeti hiperglisemi ve hiperinsülinemi halinde glikojene dönüşüm uyarılır ve karaciğer depoları perifere glikoz salgılanmasını artırır. Açlık ve hipoinsülinemide karaciğer glikoz salgılar. Barsaktan emilen glikozun % 75-80'i karaciğerde depolanır ve postprandial açlık devrelerinde ihtiyaç kadar salgılanır, kalan % 20-25 glikoz ise hücrelerce direkt olarak yakılır. Dokuların glikoza ihtiyacı farklıdır. Beyin, böbrek medullası, eritrositler, ince barsak hücreleri glikozu enerji kaynağı olarak yakarken insüline ihtiyaç duymazlar. Beyin açlık durumunda keton cisimlerini de enerji kaynağı olarak kullanır.

Kas, yağ dokusu, kemik ve deri dokularının hücrelerinin enerji kaynağı serbest yağ asitleri, trigliseritler, keton cisimleri ve glikozdur. Bu dokular mutlak insüline ihtiyaç duyarlar. Normal durumda istirahatte serbest yağ asidi ve trigliserit kullanan kas, efor durumunda glikoz kullanmaya başlar.

Normal şartlarda glikoz karaciğer yedeği ile glikozun hücrelerindeki yıkımı arasında oluşan düzen, diabetli organizmada bozulur. Diabette eksik olan hücrelere

glikoz girişini sağlayan insülin nedeni ile bozulmuş hücre sel beslenme bozukluğu, glikojen depolarının glikoz şeklinde kana verilmesi ile çözülmeye çalışılır. Bu sayede artan kan şekeri nedeni ile glikoz pasif transport ile hücrelere geçer. İnsülin yetersizliği devam ettiğinden hücrelerde glikoz oksidasyonu eksik kaldığından dolayı oluşan stimuluslar (nörojen ve humoral) nedeni ile karaciğer sürekli kana glikoz sevk eder. Glikojen depoları azalır, bunu telafi etmek için aminoasitler ve yağlardan glikoz yapar ve bu glikozu kana verir. Böylece insülin yetersizliğinin devamı halinde kana sürekli glikoz salınımı, protein ile yağın yıkımı ve glikoza dönüşümü şeklinde bir kısır döngü oluşur. Diğer yandan glikoz kullanamayan hücreler trigliserid ve yağları anaerobik yakarak kanda keton cisimleri yükselmesine yol açarak diabetin bütün oluşumunu tamamlarlar (Hatemi 1989).

### **1.3.1.2. Normal ve diabetli organizmada protein metabolizması**

Diabetle alınan proteinler mide özsuyunda duodenumda ve ince barsak lümeninde bulunan proteolitik enzimlerle aminoasitlere hidrolize olur. Aminoasitler, ince barsaktan sodyuma bağlı olarak aktif transport sistemiyle emilirler. Yapılan çalışmalar beş çeşit aminoasit transport sisteminin varlığını göstermiştir. Bunlar, 1- Nötral aminoasit transportu (alanin, valin) 2- Bazik aminoasit transport sistemi (lizin, arginin) 3- Asidik aminoasit transport sistemi (aspartik asit, glutamik asit) 4- Gliserin ve aminoasit transport sistemi (prolin ve hidroksiprolin) 5-  $\beta$ -aminoasit transport sistemi ( $\beta$  alanin taurin)

İnsan dokularında 20 aminoasit çeşidi bulunur. Bu aminoasitlerin 10'u esansiyel olmayan tiptedir. Esansiyel olanlar insan organizmasında yapılmadığı için devamlı dışardan alınması gereği nedeni ile önemlidir. Esansiyel aminoasitlerden biri veya birkaçının uzun süreli alınmaması halinde protein yapımı bozulur ve organizmada negatif azot bilançosu (katabolik durum) başlar.

Aminoasitlerin 13 tanesi glikojenik adını alırlar. Bunlar metabolizmaya girdiklerinde piruvik asit ve oksalasetik asite sentez olabilirler. Bu aminoasitlerde bulunan karbon zincirleri nedeni ile bunlar glikoneogenez siklusunda glikoza dönüşebilirler. Lösin ve lizin aminoasitleri ise ketojenik olarak adlandırılır. Bunların karbon zincirleri olmadığından glikoza dönüşemez fakat keton cisimlere dönüşürler. Tirozin, izolösin, treonin, fenilalanin, triptofan adlı beş aminoasit ise hem glikojenik hem de ketojenik özelliğe sahiptir. Bunlar karbon zincirleri nedeni ile glikoneogenez

siklusuna gittiğinde hem glikoz hem de keton cisimleri oluştururlar. Vena portadaki aminoasitlerden dallanmış zincirli olan valin, lösin ve izolösin aminoasitleri serbest yağ asitleri ile birlikte kas dokusunun iyi bir yakıtı olarak göze çarparlar. Adale dokusundaki dallanmış aminoasitler iyi bir aminoasit havuzu oluştururken yıkımı ile keton cisimleri oluştururlar. Bu keton cisimler karaciğere gelir ve alanine, ondan da glikoza dönüştürülür (alanin siklusu). Diğer yandan kas hücresinin diğer yakıtı ve asetil Co A açığa çıkar, bunlar karaciğere gelir ve alanine, ondan da glikoza dönüştürülür glikojen şeklinde depolanır (Cori siklusu). Açlık durumunda glikoneogenezin ana maddeleri laktat, alanin ve gliseroldür. Alanin; glikoz alanin siklusunda adale tarafından alınmış glikozun piruvata dönüşmesi ve piruvatın karaciğerde transaminasyon yolu ile alanine dönüşmesi ile oluşur. Ketojenik aminoasitlerin ve yağ asitlerinin hücrelerde yakılması ile keton cisimleri ve asetil Co A oluşur. Bunlar karaciğerde de glikojene dönüştürülür.

İnsülin anabolik etkili hormondur. İnsülin yetersizliğinde aminoasitlerden protein yapımı bozulur. Uzamış diabette vücut protein kitlesi azalır. İnsülin yetersizliği nedeni ile artmış glikojen glikoz depolarını tüketir. Şiddetli glikoz ihtiyacı nedeni ile glikoneojenez artar. Yağ asitlerinden ve aminoasitlerden hızla glikoz yapılır. Aminoasitler özellikle esansiyel ve ketojenik olanlar hızla yıkıma uğrar, glikoza dönüşür. Bu olay kanda keton cisimlerini artırır ve vücut pH'sını asit vasata kaydırırken (ketoasidoz) esansiyel aminoasit yetersizliği protein yapımını durdurur, yapılmış proteinler yıkılırken yenisi yapılmaz (negatif azot bilançosu). Hızla yıkıma uğramış proteinlerden esansiyel ve ketojenik bir aminoasit olan lösin kanda hızla artar ve glikoz yapımı için karaciğer tarafından alınır. Kanda lösin artışı kötü kontrollü diabetin bir habercisi sayılmalıdır (Yenigün 2001).

Bu olayların gelişiminde en önemli olaylardan biri de gerek insülin yokluğu gerekse de insülin reseptör ve post reseptör direnci nedeni ile insülin etkisinden uzaklaşmış glikozun hücrelerce yakılmaması ve onun yerine yüksek oranda aminoasitlerin ve yağ asitlerinin yakılmasıdır (aminoasit ve yağların hücrelerce yakılması insüline bağımlı değildir).

### 1.3.1.3. Normal ve diabetli organizmada lipid metabolizması

İnsan besinindeki yağ türlerini nötral yağlar, kolesterol ve fosfolipidler oluşturur. Yağlar ve fosfolipidler ince barsakta lipaz enzimi etkisi ile kısa zincirli yağ asitleri, gliserol, valin ve trigliseridlere dönüştürülürler.

Sindirim sonucu ince barsakta karışım halinde gliserol, yağ asitleri, monogliserid, digliserid ve trigliseridler bulunurlar. Bunlar ince barsak villuslarından mukoza hücrelerine geçerler. Bu ürünler barsak hücrelerinden Co A, monoaçil ve diaçil transferazlar etkisi ile trigliseridlere, fosfatidlere tekrar dönüştürülür. Böylece emilen yağ ürünlerinin % 90'ı trigliseridlere, % 7-8'i yağ asidine dönüşür. Lenf damarlarından dolaşıma verilen trigliseridler ve yağ asitleri protein kılıfı ile örtülerek şilomikron halinde serumda gezinirken karaciğere çekilir. İnce barsak mukoza hücresinde barsak lümeninden alınmış mono, di ve trigliseridler, yağ asitleri ve gliserolden protein bulunduran AI ve AII, B apoproteinleri sentezi ile çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) ve az miktarda barsak kökenli yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ve düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) yapılır. Lipoproteinlerden ara dansiteli lipoproteinler (IDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinlerin sentez yeri karaciğerdir. Kanda dolaşan serbest yağ asitleri, trigliseridler, lipoproteinler, kolesterol beyin hücresi haricinde bütün dokuların en önemli enerji kaynağıdır. Bunlar hücrelerin mitokondialarında  $\beta$  oksidasyonla asetil Co A'ya dönüşür. Asetil Co A krebs siklusuna girerek adenozin trifosfat (ATP), CO<sub>2</sub> ve suya kadar yıkılır. Fazla miktarda glikoz yenildiğinde glikoz karaciğerde trigliseridlere dönüşebilir ve bunlar adipoz dokuda depolanır (Yenigün 2001).

Fazla miktarda protein alındığında, aminoasitler trigliseridlere dönüştürülerek adipoz depolarda stoklanır. Aminoasitlerden glikojenik ve ketojenik vasıflı olan tirozin, izolösin, fenilalanin, triptofan kas dokusunda direkt olarak ATP asetil Co A'ya dönüşerek yakılırken, oluşan asetil Co A'lardan karaciğerde keton cisimleri ve yağ asitleri sentezi yapılır.

İnsülin yetersizliğinde insüline hassas adipoz depolardan yüksek miktarda gliserol ve yağ asidi perifere verilir. Aynı durumda bozulmuş glikoz ve nikotin amid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) yetersizliği nedeniyle pentoz fosfat şantının çalışmaması ve gliserol-3-fosfat enzim yetersizliği nedeniyle yağ depoları erir, zayıflama görülür.



Serbest yağ asitlerinin hücrede su ve karbondioksitle tam anlamıyla yakılması için asetil Co A salgılanır. Aşırı efor durumunda veya diabet gibi serbest yağ asitlerinin yakılmasının hızlandığı durumlarda karaciğerin krebs siklusuna girerek yakacağından çok fazla asetil Co A oluşur. Biriken asetil Co A'lar hidroksimetil glutaril Co A sentetaz (HMG. CoA) enzimi etkisi ile ketoz cisimlere dönüşür.

Karaciğerde oluşan keton cisimler (asetoasetik asit,  $\beta$  hidroksi butirik asit, aseton) normal şartlarda postprandial ve acil durumunda beyin ve adaleler için mükemmel bir enerji kaynağıdır. Keton cisimlerinin % 95'i karaciğerde, % 5'i böbrekte yapılır. Diabet durumundaki organizmada insülin yetersizliği nedeniyle yağ asitleri salınımı artar, yağ dokusundan salınan yağ asitleri karaciğerde metabolize olarak glikoza dönüşürken asetil Co A sentezi artar, asetil Co A'lar birleştirilerek keton cisimler oluşturulur. Keton cisimlerin sentezi dokuların ihtiyacı ve yaktığından fazla olduğu için organizmada artarlar. Hücre ve kan pH değeri asit vasata kayar. Eğer insülin tedavisi ile olaya müdahale edilmezse fatal sonuca yol açabilecek keto asidoz oluşur.

### **1.3.2. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları**

Diabetik hastalarda birçok kısa dönem veya uzun dönem komplikasyonlar görülebilir. Diabetes mellitusun başlıca akut komplikasyonları uygun tedavi yapılmadığında ortaya çıkan diabetik ketoasidoz, hiperozmolar nonketotik koma, hipoglisemi ve laktik asidozdur. 1992 yılında insülinin diabet tedavisinde kullanılmaya başlanması ve güçlü antidiabetik ilaçların geliştirilmesi ile hipergliseminin akut komplikasyonlarının kontrolünün sağlanmasına rağmen özellikle uzun dönemdeki komplikasyonlar ciddiyetini korumaya devam etmektedir. Muhtelif sistemleri etkileyen birçok komplikasyonlar bildirilmektedir.

#### **Akut Komplikasyonlar**

Diabetik ketoasidoz

Hiperozmolar nonketotik koma

Hipoglisemi

Laktik asidoz

## **Kronik Komplikasyonlar**

Kardiyovasküler komplikasyonlar

Gastrointestinal komplikasyonlar

Ürolojik komplikasyonlar

Solunum sistemi komplikasyonları

Oftalmik komplikasyonlar

Üreme sistemi komplikasyonları

Hematolojik komplikasyonlar

Biyokimyasal komplikasyonlar

İlaç metabolizmaları ve farmakokinetiklerle ilgili komplikasyonlar

Gastroenteropati, mesane disfonksiyonu veya erektil impotans gibi bazı diabetik komplikasyonlar diabetik hastaların yaşam kalitesini ciddi olarak kötü yönde etkilemesine rağmen ölümcül karakterlerde değildir. Nöropati, kardiyomyopati, anjyopati ve nefropati gibi komplikasyonlar diabetik hastaların morbidite ve mortalite insidansını arttırmırlar.

### **1. 3. 2. 1. Akut Komplikasyonlar**

#### **Diabetik Ketoasidoz**

Diabetik ketoasidoz, ana biyokimyasal bulgularının ağır hiperglisemi, hiperketonemi ve metabolik ketoasidoz olduğu, mutlak ve rölatif insülin yetersizliği sonucu gelişen bir sendromdur. Diabetik bireylerde büyük mortalite ve morbidite nedenidir. Diabetik ketoasidozu tanımda en sık kullanılan tanımlama, insülin ve iv sıvılarla acil tedavi gerektiren, plazma keton cisimciklerinin (asetoasetik asit ve  $\beta$ -hidroksibutirik asit) konsantrasyonlarının 3 mmol/l üzerinde bulunduğu ağır kontrolsüz diabet şeklinde tanımlamadır. Diabetik ketoasidoz karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki ağır bozuklukların neden olduğu kompleks bir tablo olduğu halde, belirti ve bulgular özellikle karbonhidrat ve yağ metabolizmasındaki düzensizlikler sonucudur.

Sağlıklı bir organizmada, başlıca enerji kaynağı gıdalarla alınan glukozdur. Asetoasetik asit ve  $\beta$ -hidroksibutirik asit gibi keton cisimcikleri metabolizmada çok kısıtlı bir rol oynarlar. Karaciğer tarafından üretimleri ve dolayısıyla plazma

konsantrasyonları oldukça düşüktür. Eğer herhangi bir nedenle gıda bulunamazsa, depo glukoz kaynakları yağlar, dolayısıyla ketonlar vücut tarafından ana enerji kaynağı olma konumuna geçerler. Organizmada enerji kullanımında en öncelikli sistem olan sinir sistemi, diğer dokular gibi serbest yağ asitlerini enerji kaynağı olarak kullanamaz. Bu sorun ancak, uzun zincirli yağ asitlerinin, karaciğerde asetoasetik asit ve 3-hidroksibutirik asite dönüşümleriyle aşılabılır. Bu olaya ketogenezis denir. Uzamış açlıklarda gelişen bu mekanizma sonucu ketonemi gelişir. Ancak bu ketoneminin yaşamı tehdit edici bir unsur haline dönüşümünü etkileyen koruyucu faktör insülinidir. Aslında bir “intrasellüler hipoglisemi” tablosunun hakim olduğu diabetik bir bireyde insülin rölatif veya mutlak olarak yetersiz kalırsa bu koruyucu faktör devreye giremeyeceğinden tedavi edilmediği takdirde öldürücü olan diabetik ketoasidoz tablosu gelişir.

Vücutta, insülin ile katekolaminler, kortizol, büyüme hormonu ve glukagonun oluşturduğu kontrainsülinler sistem arasında bir denge vardır. Bu denge korunduğu sürece glisemi düzeyi normal düzeylerde tutulur. Ancak insülinin mutlak yetersizliği veya artmış kontrainsülinler sistem hormonları karşısındaki rölatif yetersizliği durumunda hiperglisemi, dengesizliğin ağır olduğu hallerde diabetik ketoasidoz tablosu gelişir.

Diabetik ketoasidoz atağını başlatan etkenler başlıca şunlardır:

- infeksiyonlar: en sık presipite eden infeksiyonlar, pnömoni, gastroenterit, influenza ve menenjitir.
- mutlak insülin yetmezliği: özellikle geri kalmış ülkelerde insülinin devlet tarafından ücretsiz sağlanamaması veya hastanın kendiliğinden çoğu kez psikolojik nedenlerle insülini kesmesi sonucu diabetik ketoasidoz gelişebilir.
- ilaçlar: kortikosteroidler ağır hiperglisemiye neden olan ilaçlardır. Glukoz metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olan tiazid diüretikleri, pentamidin ve adrenerjik agonistlerin tek başlarına diabetik ketoasidoza neden olma olasılıkları biraz daha zayıftır.
- endokrin hastalıklar: hipertiroidi, feokromositoma, akromegali gibi glukoz metabolizmasını olumsuz etkileyen hastalıklar daha önceden olan hiperglisemiye daha da ağırlaştırarak diabetik ketoasidoza neden olabilir.
- diğer hastalıklar: akut myokard infarktüsü, serebrovasküler atak, ağır travma, ağır yanık, büyük cerrahi girişim gibi ani gelişen ve kontrainsülinler sistem hormon düzeylerinin

çok arttığı durumlarda, gebelikte, ağır insülin rezistansında da diabetik ketoasidoz gelişebilir.

### **Hiperozmolar Nonketotik Koma**

Hiperozmolar nonketotik koma (HNKK), diabetik bir kişide anlamlı ketoz veya asidoz olmaksızın çok ağır hiperglisemi, artmış serum osmolaritesi ve ağır dehidratasyonun bulunması şeklinde tanımlanabilir. Diabetik ketoasidoz ile HNKK arasında çok kesin bir klinik ayırım yapmak zordur. Aralarındaki temel farklılıklar, HNKK'da rölatif bir insülin eksikliği vardır, hiperglisemi çok daha ağırdır ve ketozis diabetik ketoasidoza göre çok daha az belirgindir. HNKK'lı hastalar, tip II diabetik ve daha yaşlı hastalardır.

### **Hipoglisemi**

En sık görülen metabolik bozukluklardan olan hipoglisemi, diabetik kişilerde insülin veya sülfonilüre tedavilerinin yan etkisi olarak ortaya çıkar. Diabetes mellitusun en sık görülen akut komplikasyonudur. Yoğun insülin tedavisinde olan diabetiklerde hipoglisemi hemen hemen günlük yaşamın bir parçası haline gelmiştir. Ancak hipoglisemi masum bir komplikasyon değildir. Uzamış ağır hipoglisemi kalıcı sekellere neden olabilir.

Hipoglisemi durumunda organizmada glukagon, epinefrin, kortizol ve büyüme hormonu gibi kontraregülatuar hormonların salgılanmaya başladığı gösterilmiştir. Glukoz kontraregülatuar sisteminin başlıca amacı, fizyolojik ve patolojik her durumda beyin ve fonksiyonlarını hipoglisemiye karşı korumaktır. Beyin yaklaşık 1mg/kg/dk hızında glukoz kullanan enerji gereksinimi çok fazla olan bir organdır. Normal şartlar altında beyin glukozdan başka bir substratı okside edemez. Glukozu üretemediği için de rezervleri birkaç dakika içinde sona erer ve fonksiyonları durur. Bu nedenle organizmada kanda glukoz düzeyini sabit tutmak için bazı sistemler devreye girer. Bunlar; a- Beyin: Dolaşımda glukozun azalmasına karşı çok hassas olan hipotalamus ve hipofizin uyarılmasıyla büyüme hormonu ve ACTH salınımı hızla artar.

b- Adrenal medulla ve adrenerjik sistem: katekolaminlerin salgılanmasını arttırarak koruyucu bir mekanizma üstlenir.

c- Pankreas beta hücreleri: İnsülin sekresyonunu azaltıp, glukagon salınımını arttırır.

d- Hepatik glukoz üretimi artar.

Glukagon ve adrenalin hızlı kontraregülatör hormonlardır. Gerek büyüme hormonu gerekse kortizol akut hipoglisemi düzeltmede önemli rol oynamazlar. Büyüme hormonu ve kortizolün hepatik glukoz üretimini arttırıcı, kasların glukoz kullanımını azaltıcı ve lipolizi stimüle edici antiinsulinik etkileri 2-3 saat sonra başlar. Bu yönüyle değerlendirildiklerinde büyüme hormonu ve kortizol yavaş kontrinsuliner hormonlar olarak adlandırılabilirler.

### **Laktik asidoz**

Organizmada oluşan laktat karaciğerde ve böbrekte glukoz oluşturmak üzere glukoneogeneze girer. Cori siklusu olarak adlandırılan bu işlemde de hidrojen iyonları kullanılır. Bunun dışında glukoliz yoluyla oluşan laktat, trikarboksilik asit siklusu yoluyla hidrojen iyonlarını kullanarak karbondioksit ve suya okside olur. Hipoksi bu dengeyi bozar, mitokondrial fonksiyon bozulmasıyla ATP sentezi bozulmaya ve nikotinamid adenin dinükleotid hidrojenin (NADH) nikotinamid adenin dinükleotide (NAD) oksidasyonu bozulmaya başlar. Anaerobik glikoliz sonucu, glukozdan laktat ve hidrojen ürünleri açığa çıkar. İskelet kası, beyin, eritrositler ve renal medulla başlıca laktik asit oluşturan organlardır. Karaciğer, böbrekler ve kalp gibi organlar ancak ağır iskemi hallerinde laktik asit üretmeye başlarlar. ATP sentezinin azalması glukolizi stimüle ettiğinden organizmada oluşan laktat ve hidrojen iyon konsantrasyonu hızla artmaya başlar. Laktik asidozun en sık görülen tipleri diabetik ketoasidoz ve biguanid tedavisi sonucu gelişen laktik asidozdur.

### **1. 3. 2. 2. Kronik Komplikasyonlar**

#### **Diabetik mikroanjiopati ve Diabetik makroanjiopati**

##### **A- Diabetik mikroanjiopati (küçük damar hastalığı)**

Diabetin mikrovasküler komplikasyonları diabetin en önemli sonuçlarından biridir. Değişiklikler kapiller ve arteriollerini oluşturan vasküler hücreleri ile birlikte onların bazal membranlarını kapsar. Klinik olarak bütün mikrovasküler kan damarları tutulmasına rağmen sadece retina, renal glomerulus ve büyük sinirlerde önemli patolojik değişiklikler olur (Dermendez et al. 2000; Yenigün,1997; 2001). Damarın ana fonksiyonu her dokunun ihtiyacı olan besinleri sağlamak ve spesifik dokulardan artık

materyallerin alınmasıdır. Bu önemli amaca ulaşmak için damar hücreleri dokuların ihtiyaçlarını devamlı takip eder ve ihtiyaca uygun olarak fonksiyonel kapasitesini azaltır veya artırır (Greene and Lattimer, 1986).

Diabetik hasta ve hayvanlardaki vasküler hücreler ve endotel hücrelerinde olan anormallikler şunlardır: koagülasyon bozuklukları, akım ve kontraktilite bozuklukları, permeabilite bozukluğu, rejenerasyon, insülin reseptörlerinin uyarılması.

Diabetik mikroanjiopatinin klasik morfolojik bulgusu kapillerlerin bazal membranlarında kalınlaşmadır. Bu hem vasküler hem de nonvasküler dokuların bazal membranlarını etkileyen yaygın bir olgudur.

Mikroanjiopatiye bağlı komplikasyonlarda etkili olan patogenetik faktörler şunlardır: artan kapiller geçirgenlik, hemoglobinin oksijen afinitesini yükselten hemoglobin glikozilasyonunun artışı ve diabetle ilgili olduğu düşünülen bozukluklar (fibrinoliz azalması, artan viskozite, trombosit agregasyonunda artış, eritrosit deformabilitesinin azalması). Bütün bunlar kronik doku hipoksisi meydana getirirler. Bu da diabetin mikroanjiopatik komplikasyonlarının patogeneğinde katkıda bulunur (Dermendez et al. 2000; Yenigün, 1997; 2001). Endotel hasarı, trombositlerin etkinleşmesine ve doku faktörlerinin serbestleşmesine yol açmakta, bu da faktör X'u uyaran faktör VII'yi etkinleştirmektedir. Faktör X, protrombini trombine dönüştürür, trombin de fibrinojeni fibrin olacak şekilde parçalar. Doğal antikoagülan maddeler arasında antitrombin III ve protein C vardır.

Kan viskozitesinin artması ve eritrosit deformabilitesinin azalması, kılcal damarlarda dolaşımının yavaşlamasına ve dolayısıyla oksijen taşınmasının azalmasına yol açar. Diabetiklerde trombositoz, trombosit adezyon ve agregasyon özelliklerinde artış, mikroanjiopatik diabetik olayı olduğu gibi aterosklerotik makrovasküler olayı da başlatır (Moroose and Hoyer, 1986; Small et al. 1989).

## **B- Diabetik makroanjiopati (diabetik makrovasküler hastalık)**

Diabetes mellituslu bireylerde makrovasküler lezyonların sıklığı oldukça yüksektir. En önemli klinik belirtiler; koroner yetersizliği, serebral iskemi veya inme, alt ekstremitelerin ve büyük arterlerin ateroskleroza sonucu ortaya çıkar. Makroanjiopatiler diabetik insanların % 65-70 oranında ölümlerinin nedenidir. Diğer ölüm sebeplerinin

başında diabetik hiperglisemik ve hipoglisemik komalarla enfeksiyonlar gelir (Dermendez et al. 2000; Giugliano et al. 1996).

Diabetlide makroanjiopati orta ve küçük arterlerin hastalığıdır. Ayrıca büyük ve orta damarları tutan intimada lezyon yaparak lümeni daraltan dejeneratif hastalığa ateroskleroz adı verilir. Diabetes mellitusun ateroskleroz gelişimini uyardığı ve gelişmekte olan aterosklerozu ise hızlandırdığı bilinmektedir (Dermendez et al. 2000; Yenigün, 2001). Diabetik makroanjiopati gelişimi ve sonuçlanması ile aterosklerotik oluşumlar büyük oranda benzerlik gösterirler. Diabetik makroanjiopatinin aterosklerozdan en önemli farkı pulsatil arteriropati adı da verilen lokal doku gangrenlerine yol açabilen küçük arterlerin tıkaçıcı diabetik arteriopatimidir.

Orta ve büyük arterleri tutan diabetik arteriosklerozis yanında diabetik hastalarda ikinci bir tip arter hastalığı daha görülür ki bu hastalık diabete hastır, orta ve küçük arterleri tutar, endotel hücrelerinde proliferasyonla seyreden, tıkaçıcı bir arterittir. Diabetik anjiopati, küçük arterleri tuttuğu için çok lokal gangrenlere yol açabilir.

Diabetik makroanjiopati ve mikroanjiopati gelişiminde olayların çoğu büyük ve orta arterlerin intima tabakasında, kapillerlerde ise endotel tabakasında olur. Aslında intima ve endotel tabakaları benzer yapıdadırlar. Endotelde saptanmış olan nitrik oksid sentaz (NOS) enzimi damar tonusunu sağlamak ve trombosit işlevlerinin modülasyonu amacıyla sürekli olarak nitrik oksit (NO) oluşturur. NO, adhezyon ve agregasyonu inhibe ederek ve trombosit kümelerinin ayrışmasını uyararak trombosit etkinleşmesinin modülasyonuna katılır (Yenigün, 1997).

Diabet bağımsız olarak endotel hücre fonksiyonlarını etkiler. Hipertansif hastalarda endotel kaynaklı vasküler gevşeme bozulur (Corea et al. 1985). Endotel hücreleri proliferere olurlar, şekilleri değişir ve bazı maddelere karşı permeabilitesi artar. Proteoglikan birikmesi sonucu intima kalınlaşır. Normotensif diabetiklerde de belirgin vasküler endotel fonksiyon bozukluğu gelişir. Doku plasminojen aktivatör salgılanması azalır, vonWillebrand faktörünün oluşumu artar. Hipergliseminin endotel hücrelerindeki protein sentezini bozduğu ve DNA'ya hasar verdiği gösterilmiştir (Lefter et al. 1993; Kuusisto et al. 1995).

## **Hemostaz Bozuklukları ve Hemoreolojik Değişiklikler**

Diabetik hastalarda makro ve mikrovasküler komplikasyonlar oldukça sık görülmektedir. Bu komplikasyonların oluşumunda rol oynayan patogenetik faktörlerden birisi de hemostatik dengedeki ve hemoreolojik özelliklerdeki değişikliklerdir.

**a- Hemostaz bozuklukları:** Hemostaz bozukluğunun diabetik hastalarda aterogenezin hızlanmasında, nefropati, retinopati gibi komplikasyonların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (Vine and Samama, 1993). Prokoagulan aktivitenin arttığını gösteren belirteçlerden en güvenilir olanları fibrinopeptid A ve protrombin fragmant 1+2'dir. Fibrinopeptid A, fibrine dönüşen fibrinojen miktarını yansıtır, protrombin fragmant 1+2 ise dolaşıma salınan trombin miktarını yansıtır. Diabetiklerde gerek fibrinopeptid A, gerekse protrombin fragmant 1+2'nin arttığı gösterilmiştir (Ceriello et al. 1992; Leurs et al. 1997).

Diabetiklerdeki trombojenik eğilim, pıhtılaşma homeostazını sağlayan pretrombotik ve antitrombotik faktörler arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar. Bu denge doğal antikoagulan ve fibrinolitik sistemdeki defektler nedeniyle trombojenez yönüne kayar.

Diabetiklerde trombosit hacmi, trombosit adezyon ve agregasyonu, tromboksan sentezi artmıştır. Trombosit aktivasyonunu gösteren betatromboglobulin ve trombosit faktör 4'ün plazma düzeyi artmıştır (Keskin ve ark. 1995). ADP, trombin ve kollagen gibi agonistlere karşı diabetik kişilerin trombositlerinin daha hassas olduğu, bu agonistlerin daha düşük konsantrasyonlarıyla trombosit agregasyonunun olduğu görülmüştür (Winocour, 1992). Bu hassasiyetin nedeni trombosit membran akışkanlığındaki azalmadır.

Diabetiklerde fibrinolitik parametreler birçok çalışmada araştırılmış ve fibrinolitik aktivite azalmış olarak bulunmuştur (McGill et al. 1994; Keskin et al. 1995). Diabetiklerde fibrin jel yapısının da normalerden farklı olduğu, daha kalın ve daha rijid fibrin jel yapısının, fibrinolitik enzimlerin nüfuzunu engellediği ve fibrinolizisi bozduğu gösterilmiştir (Jorneskog et al. 1996).

Birçok maddenin sentez ve sekresyonunda görev alan endotel hücrelerinin de vasküler hemostazın sağlanmasında çok önemli rolleri vardır. Kuvvetli bir vazokonstrüktör madde olan endotelin-1 ve anjiyotensin II endotel hücrelerinde sentezlenirler ve vazokonstrüksiyonun yanısıra hücre proliferasyonuna ve trombosit



aktivasyonuna yol açarlar. Bu iki maddeye karşılık vazodilatasyon yapan ve hücre proliferasyonunu engelleyen NO ve prostaglandin I2 (PGI2) de endotel hücrelerinde sentezlenir (Wu and Thiagarajan, 1996). Tip II diabetiklerde hiperglisemi, endotel hücrelerinin doku faktörü ekspresyonunun artmasına, trombomodulin ekspresyonunun azalmasına, NO ve PGI2 sentezinin azalmasına yol açar. İnsülin endotelin-1 sentezinin güçlü bir uyarıcısıdır ve tip II diabette kandaki endotelin-1 düzeyi artmıştır (Carter and Grant, 1997). Sonuç olarak, diabetiklerde endotel hücrelerindeki normal hemostatik denge, vazokonstrüksiyon, hücre proliferasyonu, trombosit aktivasyon ve agregasyonu, koagülant aktivite ve fibrinoliz inhibisyonu yönünde değişmiştir.

**b- Hemoreolojik değişiklikler:** Kan akımındaki değişikliklerin damar patolojilerinin oluşumundaki rolü önemlidir. Kan viskozitesinin artması perfüzyonun azalmasına yol açar. Plazma viskozitesindeki değişiklikler mikrosirkülatuar bozukluklarda rol oynayabilir (Koppensteiner, 1992). Plazma viskozitesi, büyük proteinlerle belirlenir. Kapiller mikrosirkülasyonda kan akımını belirleyen reolojik faktörler; plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu, eritrosit esnekliğidir. Bu parametrelerdeki değişiklikler kapiller stazı arttırarak lokal hipoksiye ve endotel zedelenmesinin artmasına yol açar. Plazma viskozitesi ve eritrosit agregasyonu esas olarak plazma protein kompozisyonundan etkilenir. Özellikle fibrinojen kan reolojisini önemli derecede etkiler (Thompson et al. 1995). Fibrinojen önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve en az kolesterol kadar önemlidir. Fibrinojen kan reolojisinin yanısıra hemostazı, trombosit agregasyonunu ve endotel fonksiyonlarını da etkiler (Ernst, 1994).

Diabetes mellitusta vasküler komplikasyonların oluşumunda, intrinsek kan akım özelliklerindeki değişikliklerin rolü vardır. Diabetiklerde kan ve plazma viskozitesi, fibrinojen düzeyi sağlıklı kişilerden daha yüksektir (Cella et al. 1990). Diabetiklerde yapılan birçok çalışmada tam kan ve plazma viskozitesinde artış, eritrositlerin esnekliğinde azalma, eritrosit agregasyonunda ve eritrositlerin endotel hücrelerine adezyonunda artma, trombositlerin adezyon ve agregasyonunda artma bulunmuştur (Attali and Valensi, 1990). Özellikle mikro ve makroanjiopatisi olan diabetiklerde gözlenen bu reolojik anormalliklerin doku oksijenlenmesinin azalmasına ve vasküler komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunabilecekleri kabul edilmektedir. Eritrositlerin mikrosirkülasyondan geçişi sırasında biçim değiştirme yeteneği olarak ifade edebileceğimiz eritrosit esnekliği özellikle kötü glisemik kontrollü

diabetiklerde azalmış olarak bulunmuştur (McMillan, 1997). Bunun nedeni hemoglobinin veya eritrosit membranının nonenzimatik glikozilasyonu ve stoplazmada sorbitol birikimi olabilir.

### **Diabetik Nefropati**

Diabetik nefropati hem tip I hem de tip II diabetes mellitusun rölatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur. Diabetik bir hastada 3-6 ay arasında en az iki idrar tahlilinde günlük 300mg ve üzerinde albuminüri veya günlük 500mg ve üzerinde proteinüri saptanması ile diabetik nefropati tanısı konulur.

Diabetik nefropatide görülen fonksiyonel değişiklikler; glomerül hiperfiltrasyonu, böbrek hipertrofisi, mikroalbuminüri, tubulus fonksiyonlarının değişmesi (tubuloglomerül feed back mekanizması tetiklenerek glomerüler filtrasyon daha da artar), proteinüri.

Diabetik nefropatinin patogeneğinde birbirleriyle sıkı ilişkili olan üç ana faktör rol oynar. a- Metabolik yol b- Hemodinamik ve hipertrofik yol c- Genetik yol

Hiperglisemi ve enzimatik olmayan glikozilasyon; kronik hiperglisemi aminoasit ve proteinlerin enzimatik olmayan glikozilasyonuna neden olur. İleri glikozilasyon son ürünleri (AGE) nefropati başta olmak üzere diabetik komplikasyonların patogeneğinden sorumludur. AGE'ler dolaşımdaki proteinlere ve yapısal proteinlere bağlanırlar. Örneğın hemoglobin gibi dolaşımdaki proteinlere bağlanması hızlıdır ancak kimyasal olarak geriye dönüşümlüdür. AGE'lerin diabetik hastaların arter duvarlarında biriktiğı, böbrek yetmezliğı gelişen diabetlilerin serumlarında daha fazla bulunduğı gösterilmiştir. AGE'ler adezyon yapan matriks moleküllerini etkileyerek kapiller duvarda geçirgenliğı artırır. AGE'ler makrofaj ve mezangiyal hücrelere de bağlanarak, mezangiyal bölgeye monosit göçü, mezangiyal matriks artışı yaparak NO yapımının engellenmesine neden olurlar.

Poliol yolu; hiperglisemi sırasında poliollerin oluşumu diabetin pek çok komplikasyonundan sorumludur. Aldoz redüktaz enzimi tarafından glukoz sorbitole çevrilir ve hiperglisemi ortamında sorbitol oluşur. Hücre içinde sorbitol ve osmolalite arttığı için serbest myoinositol eksikliği meydana gelir. Hücre içinde Na/K ATPaz aktivitesi azalır. NADPH ve NAD tüketilerek hücrenin redoks potansiyeli değişir. Hücrelerin osmotik regülasyonu bozulur.

Protein kinaz C (PK C) sistemi; hücre membranına veya sitoplazmasına bağlanan büyüme faktörleri, hormonlar ve prostaglandinlerin hücre içi iletilerini sağlar. Diabetik hastalarda hiperglisemiye bağlı olarak damar düz kas hücreleri ve endotelde protein kinaz C sistemi aktivitesi artar. Bu artış sonucunda endotel hücrelerinin bariyer fonksiyonu değişir, böylelikle albumin ve diğer makromoleküllere geçirgenliği artar (Adler and Feld, 1997).

Endotel fonksiyon bozukluğu; yüksek glukoz düzeyi, poliol yolu, protein PK C sistemi, prostaglandinler, AGE'ler ve büyüme faktörleri diabette görülen endotel fonksiyon bozukluğundan sorumlu tutulur. Endotel fonksiyon bozukluğu ile artmış idrar albumin atılımı ve kardiyovasküler hastalık arasında ilişki olabilir.

### **Diabetik Retinopati**

Gelişmiş ülkelerde görülen en önemli körlük nedeni diabetik retinopatidir. Diabetik retinopati gelişiminde etkili risk faktörleri kronik hiperglisemi, diabetin süresi ve tipi, puberte, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetik nefropati, gebelik ve genetik faktörlerdir (Yararcan, 1998).

Diabetik retinopati; retinanın prekapiller arteriol, kapiller ve venüllerini mikrovasküler tıkanma ve mikrovasküler sızıntı yoluyla etkilemektedir. Mikrovasküler tıkanma; kapiller bazal membran kalınlaşması, kapiller endotel hücre harabiyeti ve proliferasyonu, kırmızı kan hücrelerindeki değişiklikler sonucunda oksijen transportunda bozukluk, trombosit kümelenme ve yapışma özelliklerinin artması sonucunda gelişmektedir. Mikrovasküler tıkanma sonucunda, retina hipoksisi ve iskemisi, iskemi sonucunda ise beslenemeyen bölgelerin kanlandırılması amacıyla normalde mevcut olmayan kollaterallerin (intraretinal mikrovasküler anormallikler) gelişmesi ortaya çıkar (Hattat, 1993; Şencan, 1995; Heaven and Boase, 1996).

Mikrovasküler sızıntı; vasküler geçirgenliğin bozularak kan elementlerinin çevredeki retina dokusuna sızması sonucunda hemoraji ve ödem gelişmesidir. Mikrovasküler sızıntı perisit hücre kaybı, endotel hücre harabiyeti, kan-retina bariyerinin bozulması sonucunda oluşur. Endotel hücreleri arasında kan-retina bariyerinden sorumlu olduğu düşünülen sıkı bağlar bulunmaktadır. Endotel hücresi kan dolaşımı ile direkt temas halinde olduğundan yüksek glukoz konsantrasyonu ile olan temasın hücrelerin

harabiyetine yol açabileceği düşünülmektedir (Hattat, 1993; Şencan, 1995; Heaven and Boase, 1996).

### **Diabetik Nöropati**

Diabetik nöropatide; periferik duyu ve motor defektler, otonomik sinir sistemi disfonksiyonu, aksonal kayıp, segmental demyelinizasyon ve schwann hücre fonksiyonunda anormallikler mevcuttur (Porte and Halter, 1999). Diabetes mellitus santral sinir sistemini çeşitli şekillerde etkileyebilir. Diabet, şokta iskemiye ve hasarı arttırır. İnsülin ile aşırı tedavi veya oral ajanlar geçici olarak beyni zedeleyebilir. Diabet kan akımını ve metabolizmayı etkileyebilir ve kronik ensefalopatiye yol açabilir. Diabetin akut etkisi olarak koma, nöbetler veya fokal defisitler, bilinç bozuklukları görülebilir.

Diabetik nöropati tipleri arasında otonomik nöropati önemli bir yer tutar.

Otonomik nöropatinin klinik bulguları şöyledir; pupiller ve lakrimal gland disfonksiyonu, postural hipotansiyon, kalp hızı anormallikleri, termoregülatuar bozukluklar, terleme, ısı değişikliklerinde anormal vazomotor cevaplar, GİS bozuklukları (özofageal atoni, gastrik ve duodenal atoni, safra kesesi atonisi, kolon atonisi), anal sfinkter zayıflığı, genitoüriner bozukluklar (mesane atonisi, retrograd ejakülasyon, empotans, kadın seksüel disfonksiyonu).

Glukagon, pankreatik polipeptid, gastrin, somatostatin, motilin ve gastrik inhibitör polipeptid gibi gastrointestinal hormonların serbestleşmesi, kısmen otonomik kontrol altındadır. Bu regülatuar peptidlerin salınımına, diabetik otonomik nöropatinin etkileri ve natürü kesin olarak bilinmez. Otonomik nöropatisi ve postural hipotansiyonu olan hastalarda norepinefrinin salınımının azalmış olduğu bilinmektedir.

Diabetik nöropatiden muhtemelen tek bir patogenetik mekanizma sorumlu değildir ve birçok faktörün biraraya gelmesi rol oynamaktadır. Major faktörlerin metabolik ve vasküler olabileceği düşünülmektedir. Periferik sinirlerde ısrarlı hiperglisemi, metabolik ve vasküler bozukluklara neden olmakta ve sinir fibrili bozukluğu görülmektedir. Oluşan biyokimyasal ve hemodinamik değişiklikler başlangıçta reversibl iken irreversibl değişikliklere gidebilmektedir.

### **1. 3. 4. Diabette Doku Hasarını Oluşturan Moleküler Mekanizmalar**

Diabette doku hasarının başlıca nedeni hiperglisemi olup, etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Hipergliseminin yan etkilerinin, glikoz ve onun metabolitlerinin çeşitli yollar tarafından kullanılması sonucunda ortaya çıktığı ileri sürülmüştür.

#### **Hipergliseminin meydana getirdiği hasarın mekanizmaları**

- 1- Sorbitol yolağı (poliol yolağı, aldoz redüktaz yolağı)
- 2- Non-enzimatik glikozilasyon
- 3- Redoks potansiyelindeki değişiklikler
- 4- Diaçilgliserol ve protein kinaz C yolağı

#### **Sorbitol Yolağı (poliol yolu)**

Bazı çalışmalarda hiperglisemik hasardan sorbitol yolağı sorumlu tutulmaktadır (Hawthorne et al. 1989; Cameron and Cotter, 1992). Hiperglisemik ortamda glukoz metabolizması poliol yolağına kayar. Glikoz aldoz redüktaz enzimi tarafından fruktoza dönüşür. Aldoz redüktaz aktivitesi sırasında NADP, sorbitol dehidrojenaz aktivitesi esnasında NAD kullanılır ve NAD azalır (King and Banskota, 1994).

Poliol yolağında aldoz redüktaz enzimi hız kısıtlayıcı basamaktır. Sorbitolün parçalanması nisbeten yavaş olmaktadır. Sonuçta vasküler ve nöronal hücrelerde sorbitol birikir (Greene et al. 1987). Sorbitol hücre membranından kolayca diffüze olamadığı için hücre içinde birikerek ozmotik değişiklikler meydana getirerek hücre hasarına neden olur. Deneysel diabetes modellerinde myoinositol seviyeleri azalmıştır (Giuglione et al. 1995). Doku ve hücrelerde myoinositolün alınımı için hem glukoz hem sorbitol yarışır (Hawthorne et al. 1989; Cameron and Cotter, 1992). Myoinositol seviyelerindeki bu azalma nöronal dokularda transdüksiyonu sağlayan fosfolipid seviyelerinde değişmelere neden olur. Diabetik hayvanların nöronal dokularındaki azalmış myoinositolü yerine koyma tedavisi veya aldoz redüktaz inhibitörleriyle tedavi ile normale döndüğü gösterilmiştir (Greene et al. 1987).

Hiperglisemik ortamda sorbitol metabolizması aktivite kazanır., hücre içinde sorbitol ve fruktoz birikimine neden olur. Sonuçta intrasellüler osmolarite artar ve hücre içine su girer. Schwann hücrelerinde şişme, anoksi ve demyelinizasyon meydana gelir.

Sorbitol yolu ya da poliol yolu olarak adlandırılan metabolik olayda glukozdan sorbitol ve sorbitolden fruktoz oluşmaktadır. Tek yönlü olan bu reaksiyonların birincisi

aldoz redüktaz ile, ikincisi de sorbitol dehidrogenaz ile katalize edilmektedir. Kan glukoz konsantrasyonu fizyolojik düzeyde kaldığı sürece aldoz redüktaz, glukoz için değeri yüksek olduğundan etkin olamamaktadır. Hiperglisemide hücre içi glukoz konsantrasyonu arttığında, aldoz redüktaz etkinleşmekte ve sorbitol yolu işlerlik kazanmaktadır.

Hiperglisemi hücre seviyesinde  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  pompasının çalışmasını ve Na-ATPaz enziminin etkisini uzatır (Yenigün, 2001).  $\text{Na}^+ - \text{ATPaz}$  aktivitesinde azalma ve kan glukoz konsantrasyonunda artma olduğundan, hücreye giren myoinositol miktarı azalır. Bu azalma hücre içindeki insülin etki azlığı ve konsantrasyon yokluğu ile paralel seyrederek. Myoinositolün eksikliği glukozun sorbitole dönüşmesine zarar vermezken sorbitolün fruktoza dönüşümünü yavaşlatarak hücrede sorbitol artışına yol açar. Sorbitol güçlü su çekici etkisi ile su alarak hücre içinde dejenerasyona yol açarak hücreyi bozar. Hücre içinde oluşan sorbitol plazma membranından difüze olamadığından hücre içinde birikime uğramakta ve osmotik etki yaparak, hücrenin su almasına ve şişmesine neden olmaktadır. Osmotik stress, hücrenin morfolojik ve biyofiziksel özelliklerinin değişmesine neden olmaktadır.

Doku toksini olarak görev yapan sorbitolün retinopati, nöropati, katarakt ve nefropati patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir.

#### **Non-enzimatik Glikozilasyon**

Uzun süre yüksek konsantrasyonda glikoza maruz kalan plazma ve hücre membranı proteinleri glikoza amino gruplarıyla non enzimatik bir yolla bağlanarak kovalen ürünler oluştururlar. Bu olaya “non-enzimatik glikozilasyon” denir. Yeni oluşan glikozilasyon ürünleri birkaç haftadan fazla sürede dengeye ulaşır, bu reaksiyon proteinlerin yarılanma ömürlerine bağlı ve yavaş gelişir. Biraz daha stabil olan “erken glikozilasyon ürünleri” oluşur. Glikozillenmiş hemoglobin bunun tipik örneğidir. Erken glikozilasyon ürünleri irreversibl bir kimyasal reaksiyonla “İlerlemiş Glikozilasyon Son Ürünleri (AGE)”nin oluşumuna neden olur. Bu uzun yarılanma ömürlerine sahip makromoleküller birikerek hücresel fonksiyonların bozulmasına ve diabetik komplikasyonların gelişmesine yol açarlar (Fagan et al. 1987).

Glikozillenmiş LDL, bazal membranın kollajenine veya diğer komponentlerine çapraz bağlanabilir, ayrıca kendi reseptörlerine bağlanmasını değiştirebilir (Gupta et al. 1992). İn vitro çalışmalarda bazal membranda kollojenin glikozillenmesi veya herbirine

glukozun çapraz bağlanmasıyla parçalanması zor, dirençli kompleks bir yapı oluşur. Sonuç olarak bazal membran kalınlaşması söz konusudur. Bazal membrandaki bu değişiklikler proteinin yapısını değiştirerek, hücrelerin metabolizmasını, fonksiyonunu ve büyümesini etkiler (Bucala et al. 1991).

Glikozillenmiş proteinler otooksidasyon sonucunda serbest radikaller üretir. Bu reaksiyon reaktif ketoaldehitlerin gelişimine ve AGE'in oluşumuna neden olur. Diabette, endojen antioksidanların gelişimindeki bozukluğun da oksidatif hücre hasarını arttırabileceği bildirilmektedir (King and Banskota, 1994).

Bu glikozillenmiş ürünlerin meydana gelmesinde rol oynayan başlıca faktörler glikoz seviyesi ve glikoza maruz kalma süresidir.

AGE bileşiklerinin infüzyonunun bazal membran kalınlaşması ve damar kontraktilesindeki değişiklikler ile diabette görülen anormallikleri taklit ettiği gözlenmiştir (Browlee, 1994).

Hipergliseminin yol açtığı hücrel fonksiyonları bozan en önemli olay dokuların nonenzimatik glikozillenmesidir. Kanda aşırı yükselmiş glikoz kan hücreleri ve dokularla enzimatik olmayan yollarla bileşimler meydana getirir. Diabetlilerde, glikozillenmiş hemoglobin değerinin yükselmesi ile eritrosit ve trombosit agregasyonunun arttığını, eritrosit deformabilitesi ve ömrünün azaldığını, lökosit adheransının azaldığını, damar hastalıkları için risk faktörleri olarak bilinen kanın kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile kan basıncı değerlerinin yükseldiğini bildiren çalışmalar vardır (Browlee, 1991; Gupta et al. 1992). Hemoglobinde izlenen bu glikozilasyon olayı vücuttaki diğer proteinlerde de olur. Glikozilasyon proteinlerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açması bakımından önemlidir. Bu glikolize proteinler hücrel fonksiyonlarda değişiklikler veya serbest radikallerin oluşumuna neden olurlar. Bu da hücrel fonksiyonlarda daha fazla hücrel nekroza sebep olur (Browlee, 1991; Hammes et al. 1991).

Birçok çalışmada glikozillenmiş dokulara hassas yeni reseptörler olduğu ve bu reseptörlerin bazı anormal cevaplara yol açtığı anlaşılmıştır. Glikozillenmiş doku ürünleri bu reseptörlere bir kere bağlandığında bu olay geriye dönüşsüz olur ve çeşitli sinyaller oluşur. Bunlar arasında tümör nekroz faktörde (TNF) artış ve interlökin-1 (IL-1) aktivasyonu vardır. Bunlarda killer lenfosit uyaramı olduğunda hücrel seviyede nekroza kadar varabilen hiperimmün olaylara yol açabilir. Glikozillenmiş bazı dokuların

ise kontraktil dokulara bağlanarak, kontraksiyon ve vazodilatasyon gibi fonksiyonları bozduğu düşünülmektedir (Gupta et al. 1992).

### **Redoks Potansiyelindeki Değişiklikler**

Hipergliseminin oluşturduğu önemli patolojik olaylardan biri de redox (elektriksel yüklenme) potansiyelindeki değişimlerdir. Poliol yolunun en önemli yollarından biri NADH'ın NAD'ye hidrojen vererek dönüşmesidir. Bu olayda açığa çıkan hidrojen +1 yük olup koruyucu bir mekanizma olan sorbitolün myoinositol yolu ile hücreden uzaklaştırılması işlemine kullanılır. Hiperglisemi bu olayı durdurarak hücrede sorbitol birikimini artırır, yani bilinen hücre patolojisini artırır.

Hiperglisemi redoks potansiyeli üzerinde değişiklikler meydana getirir. Diğer yollardaki glikozun kullanımı NADH/NAD oranını etkiler. Glikoliz veya sorbitol yolağıyla gerçekleşen glikoz metabolizması NADH/NAD oranını arttırmaktadır. Özellikle NADH/NAD oranındaki artış diaçilgliserol (DAG) sentezi, DNA onarımı ve yağ asidi oksidasyonu gibi birçok yolları etkileyebilir. Bu teoriyi desteklemek amacıyla bazı araştırmacılar tarafından in vivo ve hücre kültürlerinde piruvat uygulaması ile diabetik veya yüksek glikoza maruz bırakılmış hücrelerin bozulmuş olan fonksiyonlarının düzeldiği gösterilmiştir (King and Banskota, 1994).

### **Protein kinaz C ve DAG Yolağının Aktivasyonu**

PK C dokuların çok önemli bazı fonksiyonlarından sorumlu bir enzimdir. Vasküler dokunun permeabilite, kontraktile, koagülasyon, büyüme faktörlerinden etkilenme gibi hayati işlemlerinde bu enzimin yüksek derecede etkisi vardır. PK C hiperglisemi ve asidoz vasatında hücrelerde artar. Bu artış DAG seviyesini artırır. Her iki hücre enzimidaki artış beyin, böbrek ve eritrosit hücreler dışındaki hücrelerde ve dokularda anormal fonksiyonlara yol açar. Dokularda kontraktile bozukluğu, koagülasyona eğilim, büyüme faktörlerine aşırı hassasiyet ve şişme görülür. Bu olay geriye dönüşlü olup hiperglisemi ortadan kalktığında fonksiyonlar normalleşir. Hipergliseminin kronikleşmesi adı geçen patolojik hücreseel seviyelerde doku yetersizliğinin oturmasına yol açar (Manson et al. 1995; Giugliano et al. 1996).

Fosfolipid seviyelerindeki ve protein kinaz C aktivitesindeki olası değişiklikler üzerinde pek çok çalışma mevcuttur (Cohen, 1993). Bu enzim sistemi ve fosfolipidler, permeabilite, kontraktile, kan akımı, hormonal ve büyüme faktörünün etkileri ve bazal membran sentezi gibi fonksiyonları düzenlemektedir (King and Banskota, 1994).



Kimyasal veya genetik diabet oluşturulmuş hayvanlarda membrandaki PK C aktivitesinin birçok dokuda arttığı gösterilmiştir. Bu dokularda PK C aktivitesindeki değişikliklere paralel olarak DAG seviyeleri de artmıştır. Diabetik dokuda total DAG miktarının artarak PK C aktivitesini arttırdığı düşünülmektedir. İn vitro çalışmalarda hücrelerde yükselmiş glikoz seviyelerinin DAG sentezini arttırdığı gösterilmiştir (Legan, 1989; Tesfamariam et al. 1991). Kültüre edilmiş düz kas hücreleri, aorta ve retina endotel hücreleri yüksek glikoza maruz bırakıldıklarında total DAG ve protein kinaz C aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (Williams, 1995).

Sonuç olarak hiperglisemi hücrelerde birçok önemli metabolik yolları etkilemektedir. Bu değişiklikler kolayca hücre fonksiyonlarını değiştirerek diabetik komplikasyonlara yol açabilir. Hücre fonksiyonlarının bozulmasında hangi mekanizmaların primer rol oynadığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Diabetiklerde gözlenen değişikliklerin meydana gelmesinde birden çok mekanizmanın birarada rol oynadığına inanılmaktadır.

#### 1. 4. Diabetes Mellitus Ve Gastrointestinal Sistem

Diabetes mellitus gastrointestinal kanal dahil birçok organ sistemini etkileyen, sık rastlanan bir bozukluktur. IDDM ya da NIDDM'li hastaların % 60-80'inde gastrointestinal semptomlardan herhangi biri görülür. Diabette gastrointestinal sistem bozukluklarını, vasküler ve iskemik olaylar, enfeksiyona eğilim, kan şekeri ve elektrolit değişiklikleri açıklayabilse de asıl olarak GİS tutulumu, diabetik otonom nöropati ve buna bağlı motilite bozukluğuna bağlıdır (Feldman and Schiller, 1983).

Gastrointestinal sistem motilitesi ekstrensek olarak sempatik ve parasempatik sinir sistemi ile, intrensek olarak da enterik sinir sistemi denilen barsak duvarı boyunca yerleşmiş sinir ağı tarafından yönetilir. Ekstrensek sistemin bir bölümünü oluşturan parasempatik lifler vagus ile taşınır, özofagus çevresinde bir plexus oluşturur. Buradan iki demet halinde diafragmayı geçerek, mide ince barsak ve kolona dallar verir. Sadece efferent değil çok sayıda afferent lifler de içerir. Başlıca nörotransmitteri asetilkolin olan parasempatik sistem myenterik plexus ve submukozal plexusta sonlanır. Sempatik lifler ise medulla spinalisin torakolomber bölümünden çıkar, sempatik ganglionlarda postganglionik liflerle intramural plexusa ulaşır. En önemli nörotransmitteri noradrenalin'dir. Bu ekstrensek sinir sisteminin bölümleri arasında nörotransmitter ayrımı pek belirgin olmayıp çok sayıda başka nörotransmitterler de vardır ve hatta bazen aynı sinirde noradrenalin ile asetilkolin birlikte bulunabilir. Gastrointestinal sistemde sadece hipofarenks, üst özofagus sfinkteri ile eksternal anal sfinkter çizgili kastır ve istemli kontrol söz konusudur. İntrensek sinir sistemi myenterik ve submukoz plexuslardan oluşur ve beyin gibi nöronların ve sinapsların entegre çalıştığı bir sistemi içerdiği gibi lokal nörotransmitterler üzerinden de çalışır. Bu nörotransmitterler; asetilkolin, kolesistokin, P maddesi, motilin, gastrin serbestleştirici peptid, GABA, VIP, somatostatin, kalsitonin geni ile ilgili peptid, enkefalinler ve diğerleridir.

İntrensek sinir sisteminin bozulması, diabetes mellitusa bağlı motilite bozukluklarının etyopatogenezinde önemli rol oynamaktadır (Becker, 1993). Ekstrensek sinir sistemi ise santral sinir sisteminden çıkan impulsların gastrointestinal sistem motilitesini yönetmesi ile çalışır. Ekstrensek sinir sistemi parasempatik, sempatik ve somatik innervasyon olarak üç alt gruba ayrılır. Diabetli hastalarda, vagusun stimülasyonu ile ortaya çıkan gastrik asit sekresyonu da normalden düşük bulunmuştur

(Feldman et al. 1979). Bu bozukluklar klinik olarak gastrik atoni, diabetik gastroparezi ve gecikmiş mide boşalım zamanından sorumludur. Sempatik lif disfonksiyonunun bulantı, kusma, karın ağrısı ve rektal gerginlik algılanmasında bozukluğa yol açtığı sanılmaktadır (Low et al. 1975).

IDDM ya da NIDDM'li hastaların yaklaşık yarısında mide boşalmasında gecikme vardır. Bunların bazıları epigastrik ağrı, bulantı, kusma ya da postprandial doluluk hissinden yakınsa da pek azında ağır belirtiler görülür. Diabetik gastroparezi aynı zamanda, kan şekeri kontrolünün yetersiz olmasına katkıda bulunması ve oral uygulanan ilaçların emilimini bozması nedeniyle de önem taşır. Son zamanlarda elde edilen veriler mide motilitesindeki bozukluğun patogenezinde yalnız otonom nöropatinin değil, kan şekeri kontrolünün anormal olmasının da rol oynadığını düşündürmektedir (Mearin and Malageleda, 1995).

Midenin atonik dilatasyonu sıklıkla asemptomatiktir. Hafif gastrik rahatsızlık, dolgunluk hissi gelişebilir. Daha az olarak akut bulantı, kusma, üst abdomende huzursuzluk ve hıçkırık görülebilir. Diabetiklerde peptik ülser prevalansı az olup, bu azalma vagal denervasyon sonucu azalmış gastrik asit sekresyonuna bağlıdır (Thomas and Tomlinson, 1993).

### 1. 5. Diabette Özofagus Motor Fonksiyon Bozuklukları

Diabetik hastaların 3/4'ü gastrointestinal semptomlardan yakınır, bu yakınmaların 2/3'si özofagus ile ilgilidir. (Feldman and Schiller, 1983; Clouse and Lustman, 1989). Özofagusun motor fonksiyonu diabetlilerin, özellikle de gastroparezisi olanların çoğunda bozulmuştur (Keshavarzian et al. 1987). Bu anormal motor bulgular koordine peristaltik hareketin kaybolması veya birçok çift fazlı ve tersiyer dalga gözlenmesi ile karakterizedir. Özofagus bozukluklarının çoğu asemptomatik olmakla birlikte hastaların 1/3'ünde disfaji bulunabilir. Alt özofagus sfinkterinin azalmış istirahat basıncı retrosternal yanma şikayetinden sorumlu tutulmaktadır (Murray et al. 1987).

Diabetli hastalarda yapılan radyografik ve manometrik tetkiklerde özofagus motilitesinde sıklıkla bozukluklar gözlenmiştir (Clouse et al. 1989). Ancak bu bozuklukların metabolik hastalıkla ilişkisi halen bilinmemektedir. Diabetik hastaların % 60'ından fazlasında otonomik nöropati motiliteyi olumsuz etkilemekle birlikte semptomlar hastaların az bir kısmında görülmektedir. Radyografik çalışmalarda bazı hastalarda sıçrayıcı dalgalarda kayıp bazılarında ise hipermotilite saptanmıştır (Hollis et al. 1977; Loo et al. 1985). Tüm bu patolojilerin nedeninin ise vagal nöropati olduğu sanılmaktadır. Diabetik hastalarda hem hipermotilite hem de hipomotilite gözlenmektedir. Kontraksiyon amplitüdünde ve süresindeki azalma diabetin süresinin uzunluğu ile ilişkilidir (Clouse et al. 1989).

Özofajial fonksiyon anomalileri muhtemelen vagal denervasyon ile ilgilidir. Sıklıkla semptomsuz olabilir. Ancak disfaji, özofajial dilatasyon, peristaltizmin azalması ya da kaybı diabete bağlı GİS semptomları arasındadır (Thomas and Tomlinson, 1993). Hipotiroidizm, kronik alkolizm, amiloidozis ve kronik intestinal psödo-obstrüksiyon da, özofajial motilite bozuklukları ve özofajial kontraksiyon amplitüdünde azalmalar görülebilir.

Ekstresek vagal motor nöronların transmitteri olan Ach, nikotinik kolinerjik reseptörler üzerine etki eder. Çizgili kas içeren proksimal özofagusun aksine düz kasın innervasyonu direkt olarak düz kasa bağlı değildir. Çünkü sinirler genellikle intrinsek myenterik sinir sistemi içinde dallanarak nöral enformasyonu bilgiye koordine ederler. İntestinal sistemin diğer bölgelerinde olduğu gibi myenterik pleksus özofagus düz kasını innerve eder. Fakat düz kasın farklı kısımlarının uyarılmasında ve koordinasyonunda

ekstresek innervasyon gerekli görülmektedir. Ach uyarıcı mediatör olarak önemli bir rol oynasa da kas reseptörü atropine duyarlıdır. Alt özofagus sfinkteri düz kastan oluşur. LES'i oluşturan tonik basınç kompleks ve iyi anlaşılammış bir fenomendir. Burada oluşan net basınç eksitatuvar (kolinerjik ve P maddesi) ve inhibitör (VIP ve NO) mekanizmalar arasındaki denge sonucunda oluşur (Storr and Allescher, 1999). Özofagus motilitesi farklı nörotransmitterler tarafından düzenlenmektedir. Kontraktilitenin yayılma hızı NO tarafından düzenlenirken, özofagusun kontraksiyonlarının amplitüdünü kolinerjik aktivite belirler (Anand and Paterson, 1994).

Yapılan çalışmalarda hiperglisemili hastaların yarısından fazlasında gastrointestinal motor bozukluklara rastlanmıştır. Manometrik çalışmalarda alt özofagus sfinkterinde koordine peristaltik dalgaların amplitüdünde azalma, kontraksiyonlar arasındaki sürelerde uzama saptanmıştır (Loo et al. 1985). Sintigrafik çalışmalarda da diabetli hastalarda özofagus kan akımının azaldığı bildirilmiştir (Keshavarzian et al. 1987; Stewart et al. 1976). Bu hastalardaki motilite bozukluğu otonom nöropatiye atfedilse de otonom nöropatisi olmayanlarda da motilite bozukluğu gösterilmiştir (Rothstein, 1990).

Hiperglisemili hastalarda gastrointestinal motilite bozukluklarının nedeni tam olarak anlaşılammıştır. Hiperglisemiye sekonder olan metabolik, hormonal ve nöral değişikliklerin gastrointestinal fonksiyonları etkilediği düşünülmektedir (Oster-Jorgensen et al. 1990; Unger and Orei, 1990; Neri et al. 1990; De Boer et al. 1992a).

Hiperglisemi; gastrik boşalma, safra kesesi kontraksiyonu gibi bazı gastrointestinal motor fonksiyonları baskılar. Hipergliseminin bu etkisi, atropin ile oluşturulan vagal kolinerjik blokaja benzer (Spengler et al. 1989; Oster-Jorgensen et al. 1990; De Boer et al. 1992a; De Boer et al. 1992b).

Stewart ve arkadaşları (1996) tarafından yapılan bir çalışmada, diabetik hastalarda radyolojik ve manometrik olarak özofagus peristaltizminde azalma, özofagus boşalımında gecikme, tersiyer kontraksiyonların sıklığında artma ve LES basıncında azalma olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada özofagus motor bozuklukları ve sindirim sistemine ait otonom semptomların özofagus motor bozukluğunun şiddetiyle ilgili olmadığı gösterilmiştir.

Diabetik hastalarda yapılan prospektif çalışmalarda üst ve alt sfinkter basıncında ve peristaltik dalgaların amplitüdünde azalma gösterilmiştir. Diabetlilerin % 28'inde

gastroözofajial reflü bulunmuştur, bu nedenle özellikle pirozis ve gastroözofajial reflüyle uyumlu olan hastalarda pH monitorizasyonu yapılmaktadır. Diabetli hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında özofagus peristaltik dalgalarının hızı belirgin olarak düşük bulunmuş, beraberinde kontraksiyonların süresi de azalmıştır. Aynı çalışmada özofagus disfonksiyonu ile otonomik ya da periferik nöropati arasında bağlantı gösterilememiştir (Hüppe et al. 1992).

Lluch ve arkadaşları (1999) tarafından kardiyovasküler otonom nöropati ile anormal gastroözofajial reflü arasında ilişki araştırılmıştır. PH monitorizasyonu ile ölçüm yapılmış ve diabetli hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek bir prevalansda anormal gastroözofajial reflü saptanmıştır. Diabetli hastalarda gastroözofajial reflüyle birlikte kardiyovasküler otonom nöropati birlikteliği gösterilmiştir. Diabetin sıklığı ve süresine bağlı olarak ve otonom nöropatinin olup olmamasına bağlı olarak gastroözofajial reflü şikayeti görülmüştür.

1991 (Man et al.) yılından itibaren alt özofagus sfinkterinin gevşemesinde NO'nin rolü olduğu öne sürülmektedir. 1993 yılında yapılan bir çalışmada (Mearin et al.) akalazyalı hastalarda gastroözofajial birleşme yerinde NOS enziminin eksikliği gösterilmiştir. 1994'de (Kortezova et al.) LES'de nikotin ve elektriksel alan uyarısı (EAU) ile alınan gevşeme yanıtlarının (Atropin ve Guanetidin varlığında) L-NAME gibi NOS inhibitörleriyle ortadan kalktığı veya azaldığı, L-arginin ile bu gevşemelerin restore edildiği gösterilmiştir. 1996'da (Keshavarzian et al.) etanolün LES'de bazal tonusu anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada karbakole bağlı kontraksiyonların etanol ile inhibe olduğu ve etanol'ün bu etkisinin NO aracılı olmadığı bildirilmiştir. 1997'de insan gastroözofajial sfinkterinin kasılma ve gevşemesinde kolinerjik ve NANK inhibitör sinirlerin önemli rol oynadığı ve NO'nin NANK inhibitör sisteminde nörotransmitter olduğu gösterilmiştir (Tomita et al. 1997).

Normalde istirahat halinde kasılı durumda olan LES'de sinir stimuluslarıyla NO aracılı gevşeme görülür. Sinir stimulus sırasında özofagusun kasılmadığı, stimulusun bitmesinden hemen sonra kasılmaya başladığı gösterilmiştir (Shahin et al. 2000). Myenterik nöronlardan salınan NO hem bu kasımının amplitüdünü hem de kasılmaların sıklığını etkilemektedir (Murray et al. 1991).

Guanetidin ve skopolamin varlığında EAU ve nikotin uygulanması NANK yoluyla kedi LES'inde gevşemeye yol açmaktadır. NO sentezinin L-NAME ile

blokajı sonucunda görülen etki VIP'in eksojen uygulanması ile ortaya çıkan yanıtı benzer. Buna göre kedi LES'inde EAU yada nikotine bağlı tonus kaybı NO aracılığıyla olmaktadır. Normal tonusa geçiş ise, VIP yada VIP benzeri peptidlerle olmaktadır (Kortezova et al. 1996).

Nitrenjik iletinin intestinal motilitedeki modölatör rolü gösterilmiştir Özofagusda atropin tarafından oluşturulmuş kolinerjik inhibisyonu takiben EAU verilmesi gevşemeye neden olmaktadır. Bu gevşemenin opossum özofagusunda NO bağımlı olduğu gösterilmiştir. NOS inhibitörlerinin verilmesini takiben EAU ile elde edilen gevşemenin inhibe olduğu da gösterilmiştir (Knudsen et al. 1991). Ayrıca vagal uyarı ve yutmayla beraber LES'de oluşan gevşemenin NOS inhibitörleri ile azaldığı bildirilmiştir. Bundan başka nitrenjik sinirlerin ve NOS enziminin varlığı bu dokularda gösterilmiştir. Sonuç olarak farmakolojik, biyolojik ve morfolojik çalışmalar nitrenjik sistemin LES'de inhibitör sistem olarak çalıştığını göstermektedir. (Gustafsson et al. 1990).

NOS inhibitörlerinin sıçan mide fundusunda EAU ile oluşturulmuş kolinerjik kontraksiyonları arttırdığı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada L-NOARG varlığında kontraksiyonun hemen başladığı ve amplitüdünün hızla arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada opossum LES'inin kolinerjik kontraksiyonları takiben EAU ile gevşediği de bildirilmiştir (Cellek and Moncada, 1997).

Yamato ve arkadaşları (1992) LES relaksasyonunda NO'nin rolünü araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada NO ve SNP'nin gevşetici etkisinin tetradotoksin ve omega-konotoksin ile antagonize edildiğini göstermişlerdir. Bu sonuçlar, NOS inhibitörlerinin LES relaksasyonunu selektif olarak antagonize ettiğini göstermektedir.

Kronik denerve edilmiş opossum LES'inde elektrofizyolojik ve farmakolojik yanıtların incelendiği bir çalışmada benzildimetiltetradesilamonyum klorid (BAC) ile opossumda akalazyaya modeli oluşturulmuştur. Akalazyaya oluşturulmuş opossum LES'inde EAU ile elde edilen gevşeme yanıtları bozulmuş, fakat kontraksiyon yanıtlarında değişiklik olmamıştır. Aynı çalışmada akalazyada myenterik nöronların sayısında belirgin azalma ve LES gevşemelerinde bozukluk gösterilmiştir (Gaumnitz et al. 1995).

## 2. AMAÇ VE KAPSAM

Özofagusun üst 1/3'ü çizgili kas yapısında, alt 2/3'ü ise düz kas yapısındadır. Özofagusun 2/3 alt kısmında yer alan düz kas kısmının motor bozuklukları daha çok intrinsik sinir sisteminin (myenterik pleksus) bozulması sonucu görülür. Myenterik pleksus peristaltik dalgalardan sorumludur. Özofagusun alt ucunda mide ile birleştiği noktanın 2-5 cm üstünde, sirküler kaslardan yapılmış bir yüksek basınç bölgesi mevcuttur. Bu bölge alt özofagus sfinkteri (LES) olarak tanımlanır. LES basıncı myojenik, nörojenik ve hormonal faktörlerin kontrolü altındadır.

Özofagusun motor fonksiyonu diabetli hastaların çoğunda bozuktur. Periferik veya otonomik nöropatisi olan diyabetli hastaların büyük bir kısmında özofagus motilite bozuklukları saptanmıştır. GİS'in tamamında olduğu gibi özofagus ve LES motilitesi ekstresek olarak sempatik ve parasempatik sinir sistemi, intrinsek olarak da enterik sinir sistemi tarafından yönetilir. Diabetes mellitusa bağlı GİS motilite bozukluklarının etyopatogenezinde intrinsek sinir sistemi önemli rol oynamaktadır (Becker, 1993). Stewart ve arkadaşları (1996) tarafından yapılan çalışmalarda, diabette özofagus peristaltizminde azalma, özofagus boşalımında gecikme, tersiyer kontraksiyonların sıklığında artma, LES basıncında azalma, LES'in koordine peristaltik dalgalarının amplitüdünde azalma ve LES kontraksiyonları arasındaki sürelerde artış tespit edilmiştir..

Özofagus ve LES'de diabete bağlı motilite bozuklukları radyografik, manometrik, sineözofagografik ve nükleer sintigrafik yöntemlerle saptanmıştır. Ancak diabette bu dokuların kasılma/gevşeme mekanizmalarının in-vitro olarak araştırıldığı literatür bulgularına rastlanmamış ve bu çalışma planlanmıştır.

Çalışmamızda streptozotosin enjeksiyonu ile deneysel olarak diabet oluşturulmuş sıçanlardan izole edilen özofagus düz kası (tunika muskularis mukoza) ve LES preparatlarının agonist ilaçlara verdikleri yanıtları incelenerek, diabette özofagus motor fonksiyonları araştırılmıştır.

Dokularda gözlenen kasılma gevşeme yanıtlarındaki değişikliklerin diabetin etkisi ile mi yoksa yüksek glukozun etkisi ile mi geliştiğini incelemek amacıyla, kontrol ve diabetik sıçanlardan elde edilen dokuların yanısıra yüksek glukozlu (44.1mM) ortamda inkübe edilen dokular ile de çalışılmıştır (Way and Reid, 1995). Yüksek



glukozlu ortamda inkübe edilen dokularda osmotik stress nedeniyle hücre içine su girişi ve şişme olmakta, dolayısıyla yüksek glukoz hücre içinde dejenerasyona yol açarak hücrenin bozulmasına neden olmaktadır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. DENEYSEL DİABET OLUŞTURULMASI

Streptozotosin (STZ), nitrozamid yapısında bir DNA alkilatıdır. STZ, rodentlerin pankreasındaki Langerhans adacıklarındaki beta hücreleri üzerine sitotoksik etkilidir. Sıçanlara 50-70 mg/kg STZ intraperitoneal (ip) veya intravenöz (iv) yolla verildiğinde 8 hafta sonunda sıçanların plazma glukoz konsantrasyonları yaklaşık 200-350 mg/dl düzeylerine erişmektedir. STZ enjeksiyonunu takiben 2-4 gün süren geçici hiperglisemi, takiben 6 hafta boyunca normale yakın, 7 ve 8. haftalarda ise kronik hiperglisemi gelişmektedir (Öztürk ve ark, 1996).

**Deney Hayvanı:** Çalışmada ağırlıkları 230-250g arasında değişen ve Deneysel Tıp Araştırma Birimi (DETAB)'nde üretilen Wistar Albino erkek sıçanlar kullanıldı. Sıçanlara deneylerden 8 hafta önce 65 mg/kg ip STZ veya serum fizyolojik enjekte edildi. Çalışmamızda diabetik ve kontrol grubundan başka, normal sıçanlardan elde edilen dokular yüksek glukoz (44.1mM) içeren ortamda 1 saat inkübe edilerek hiperozmolar kontroller oluşturuldu (Way and Reid, 1995). Sıçanların vücut ağırlıkları ve kan glukoz seviyeleri STZ enjeksiyonundan 8 hafta sonra ölçüldü.

#### 3.2. İZOLE ÖZOFAGUS DÜZ KASI (tunika muskularis mukoza) VE ALT ÖZOFAGUS SFİNKTERİ DÜZ KASININ İN-VİTRO DENEYLERE HAZIRLANMASI

Sıçanlar eter anestezisi altında dekapite edildi. Diafragmanın proksimalinden 2 cm'lik bir segment olarak çıkarılan özofagus şeritlerinin tunika muskularis mukoza tabakası çıkarıldı ve lümeni açıldıktan sonra Tyrode solüsyonu ile yıkandı (Bieger and Triggle, 1985; Baxter et al. 1991). Bu şeritler %95 O<sub>2</sub> - %5 CO<sub>2</sub> ile gazlandırılan 37°C'de ısıtılan 20ml'lik ceketli tip organ banyosuna, bir ucu organ askısına diğer ucu transdüsıra (FDTA 10, Commat) bağlanarak yerleştirildi. Dokulardaki gerim değişiklikleri 4 kanallı bilgisayarlı farmakolojik veri toplama sistemi (TDA-94; Commat İletişim, Polywin 95 ver 1.0) aracılığıyla izometrik olarak ölçüldü. Özofagus şeritlerinin besleyici solüsyonu olarak pH'sı 7.4 olan Tyrode solüsyonu kullanıldı. (mM

olarak; NaCl: 136, KCl: 2.7, CaCl<sub>2</sub>: 1.8, MgCl<sub>2</sub>: 1.05, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 0.42, NaHCO<sub>3</sub>: 11.9, Glukoz: 5.5) (Bieger and Triggle, 1985; Baxter et al. 1991). Özofagus şeritleri 0.5 g'lık ön gerilim altında 15 dakikada bir yıkanarak 1 saat dengelenmeye bırakıldı. Bu süre sonunda şeritler 80 mM KCl solüsyonuna 5 dakika maruz bırakıldı. Daha sonra yıkanan dokular agonist maddelerin uygulanması için 1 saat dinlendirildi.

Gastroözofajial bileşkedeki alt özofagus sfinkterini içeren transvers şeritler çıkarılarak (Takayanagi and Kasuya, 1977) hazırlanan preparat besleyici solüsyonu (mM olarak; NaCl: 112, KCl: 4.7, CaCl<sub>2</sub>: 2.5, MgSO<sub>4</sub>: 1.2, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>: 1.2, NaHCO<sub>3</sub>: 2.5, Glukoz: 11.5) içinde 1.0 gramlık ön gerilim altında 1 saat dinlenmeye bırakıldı (Coruzzi et al. 1985; Oriowo, 1987; Rattan and Moumami, 1989; Sigala et al. 1994). Daha sonra yıkanan dokulara agonist maddeler uygulandı.

### **3.3. İZOLE ÖZOFAGUS VE ALT ÖZOFAGUS SFİNKTERİ DÜZ KASININ ÇEŞİTLİ AGONİSTLERE VERDİĞİ YANITLARIN İZLENMESİ**

#### **3.3.1. Agonistlere Bağlı Kasılma Yanıtları**

Diabetik, kontrol ve yüksek glukoz içeren solüsyonda inkübe edilen dokulara agonist ilaçlar uygulanarak kasılma yanıtları alındı. Özofagus düz kasında KCl ve karbakol; alt özofagus sfinkteri düz kasında ise KCl, karbakol ve serotonin ile elde edilen kasılma yanıtları incelendi. Agonistlerin konsantrasyon-yanıt eğrilerinin elde edilmesi için agonist ilaçlar organ banyosuna kümülatif konsantrasyonlarda ilave edildi.

Agonistlerin konsantrasyon-yanıt eğrileri, artan konsantrasyonlardaki kasılmaları mg kasılma/ mg doku olarak hesaplanarak grafikle edildi.

##### **3.3.1.1. KCl Kasılma Yanıtları**

Özofagus ve sfinkter düz kas şeritlerinden 80 mM KCl ile alınan kasılma yanıtları mg/mg olarak değerlendirildi.

##### **3.3.1.2. Karbakol Kasılma Yanıtları**

Karbakol  $10^{-10}$  -  $3 \cdot 10^{-4}$  M konsantrasyonlarında her gün taze olarak hazırlandı. Kümülatif olarak banyoya ilave edilerek doz-yanıt eğrisi elde edildi. Her bir konsantrasyondaki kasılma cevabı dengeye eriştikten sonra bir üst konsantrasyona geçildi. İzole özofagus ve sfinkter şeritlerinin karbakol ile oluşturulan kasılma cevapları

mg/mg olarak konsantrasyona karşı grafiklendi. Karbakol ile oluşturulan kasılmaların EC50 ve E max değerleri saptandı.

### **3.3.1.3. Serotonin Kasılma Yanıtları**

Serotonin reseptörleri aracılığıyla özofagusta gevşeme gözlenirken, alt özofagus sfinkterinde kasılma gözlenir. Serotonin  $10^{-10}$  -  $3 \cdot 10^{-4}$  M konsantrasyonlarında her gün taze hazırlanarak, kümülatif olarak banyoya ilave edildi. Serotonin ile alt özofagus sfinkterinde oluşturulan kasılmaların EC50 ve E max değerleri saptandı.

## **3.3.2. Agonistlere bağlı gevşeme yanıtları**

### **3.3.2.1. İzoproterenol Gevşeme Yanıtları**

İzoproterenol gevşeme yanıtlarının araştırılması için sıçanlardan çıkarılan dokular karbakol ( $3 \cdot 10^{-6}$ M) ile ön kasılmaya alındılar. Submaksimal olarak kasıldıktan sonra dengeye erişen dokulara izoproterenol  $10^{-10}$  -  $10^{-4}$  M konsantrasyonlarda uygulandı. İzoproterenole bağlı artan konsantrasyonlardaki gevşeme cevabı karbakol'ün ( $3 \cdot 10^{-6}$ M) oluşturduğu önkasılmanın %'si olarak grafiklendi.

### **3.3.2.2. Serotonin Gevşeme Yanıtları (Özofagus için)**

Özofagus karbakol ( $3 \cdot 10^{-6}$ M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra serotonin ( $10^{-10}$  -  $10^{-4}$ ) ile gevşeme cevapları kümülatif olarak alındı. Gevşeme cevabı karbakol'ün ( $3 \cdot 10^{-6}$ M) oluşturduğu kasılma cevabı üzerinden % gevşeme olarak grafiklendi. Gevşemeler EC50 ve E max değerleri üzerinden değerlendirildi.

### **3.3.2.3. Nikotin Gevşeme Yanıtları**

Alt özofagus sfinkteri karbakol ( $3 \cdot 10^{-6}$ M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra nikotin ( $10^{-6}$  -  $3 \cdot 10^{-3}$ ) ile gevşeme cevapları kümülatif olarak alındı.

### **3.3.2.4. Sodyum Nitroprussiyat (SNP) Gevşeme Yanıtları**

Alt özofagus sfinkteri karbakol ( $3 \cdot 10^{-6}$ M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra SNP( $10^{-10}$  -  $10^{-4}$ ) ile gevşeme cevapları kümülatif olarak alındı.

### **3.3.2.5. Papaverin Gevşeme Yanıtları**

Preparatlar karbakol ( $3 \cdot 10^{-6}$ M) ile submaksimal olarak kasıldıktan sonra papaverin ( $10^{-7}$  -  $10^{-4}$ ) ile gevşeme cevapları kümülatif olarak alındı.

### **3.4. DENEYLERDE KULLANILAN BESLEYİCİ SOLÜSYON VE İLAÇLAR**

Karbamilkolin klorid (karbakol) (Sigma, St Louis, MO), serotonin kreatinin sülfat (Fluka), izoproterenol bitartarat (Sigma), papaverin hidroklorid (Sigma), sodyum nitroprussiyat (Schwarz Pharma A. G.) ve nikotin hidrojen tartarat (Sigma) distile su içinde çözündürüldü. Dilüsyonlar Tyrode solüsyonu ile yapıldı. Sıçanları diabetik hale getirmek için kullanılan streptozotosin (Sigma, St Louis, MO) fosfat buffer tamponu içinde çözündürüldü.

### **3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Deney sonuçları aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunuldu. Deney grupları arasındaki farkın anlamlılığı ANOVA post-hoc Tukey's-Kramer testi kullanılarak değerlendirildi.  $p < 0.05$  ve  $\alpha = 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Agonist ilaçların oluşturdukları maksimal yanıtın % 50'sini oluşturmak için gerekli olan konsantrasyonları (EC50) her bir deneyin log konsantrasyon-yanıt eğrilerinden elde edilip aritmetik ortalama  $\pm$  standart hata olarak gösterildi.

## 4. BULGULAR

STZ ile diabetik hale getirilmiş sıçanların 8 hafta sonunda vücut ağırlıklarında kontrollerine göre anlamlı bir azalma olduğu ( $p<0.05$ ) saptanırken, serum glukoz düzeylerinde ise anlamlı bir artma bulundu ( $p< 0.001$ ) (Tablo 4.1).

### 4.1. KCl KASILMA YANITLARI

4.1.1. Diabetik sıçanlardan izole edilen özofagus düz kas preparatının 80 mM KCl ile elde edilen kasılma yanıtları kontrol ve yüksek glukoz grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı bir azalma olduğu bulundu ( $p< 0.05$ ) (Şekil 4.1.1)

4.1.2. Diabetik sıçanlardan izole edilen alt özofagus sfinkterinin 80 mM KCl kasılma yanıtları da özofagus düz kası gibi kontrol ve yüksek glukoz grubuna göre anlamlı bir azalma gösterdi ( $p< 0.01$ ) (Şekil 4.1.2).

### 4.2. KARBAKOL KASILMA YANITLARI

4.2.1. Özofagus düz kas preparatının karbakol ile elde edilen kasılma yanıtları diabetik grupta kontrol ve yüksek glukoz grubuna göre anlamlı olarak azaldı ( $p< 0.05$ ) (Şekil 4.2.1). Diabetik grupta  $EC_{50}$  değerinin de anlamlı olarak azaldığı ( $p< 0.05$ ) bulundu.

4.2.2. Diabetik sıçanlarda alt özofagus sfinkterinin karbakole bağlı kasılma yanıtlarında kontrol ve yüksek glukoz grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu görüldü ( $p< 0.05$ ) (Şekil 4.2.2). Diabetik sıçanlardan çıkarılan LES preparatının karbakole verdiği maksimum yanıt anlamlı olarak azalırken,  $EC_{50}$  değeri değişmedi.

### 4.3. SEROTONİN YANITLARI

4.3.1. Submaksimal karbakol ile kastırılmış özofagus düz kasında serotonin ile alınan gevşeme cevapları incelendiğinde, diabetik grup ile kontrol ve yüksek glukoz grupları arasında fark olmadığı bulundu (Şekil 4.3.1)

4.3.2. Diabetik sıçanlardan izole edilen alt özofagus sfinkterinin serotonine bağlı kasılma yanıtlarında kontrol ve yüksek glukoz gruplarına göre anlamlı bir azalma bulundu (Şekil 4. 3. 2). Diabetik grupta  $E_{max}$  değeri ile birlikte  $EC_{50}$  değerinin de anlamlı olarak azaldığı bulundu ( $p<0.05$ ).

#### **4.4. İZOPROTERENOL GEVŞEME YANITLARI**

4.4.1. Özofagus düz kasında izoproterenol ile alınan gevşeme cevapları değerlendirildiğinde, diyabet ve yüksek glukoz gruplarında gevşemelerin kontrollerden anlamlı olarak azaldığı ( $p<0.05$ ) bulundu (Şekil 4. 4. 1). Ayrıca izoproterenole karşı yanıtlar yüksek glukoz grubunda diyabet grubundan da daha azdı ( $p<0.05$ ).

4.4.2. Submaksimal karbakol ile kastırılmış alt özofagus sfinkterinin izoproterenol ile elde edilen gevşeme yanıtları incelendiğinde diyabetik grup ile kontrol ve yüksek glukoz grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (Şekil 4. 4. 2).

#### **4.5. NİKOTİN GEVŞEME YANITLARI**

4.5.2. Diyabetik sıçanlarda alt özofagus sfinkterinin nikotine bağlı gevşeme yanıtlarının kontrol ve yüksek glukoz gruplarına göre anlamlı olarak azaldığı görüldü ( $p<0.05$ ) (Şekil 4. 5. 2). Nikotine bağlı gevşeme yanıtlarının Emax değerleri diyabetik grupta azalırken  $EC_{50}$  değerleri değişmedi (Tablo 4.4, Tablo 4.5).

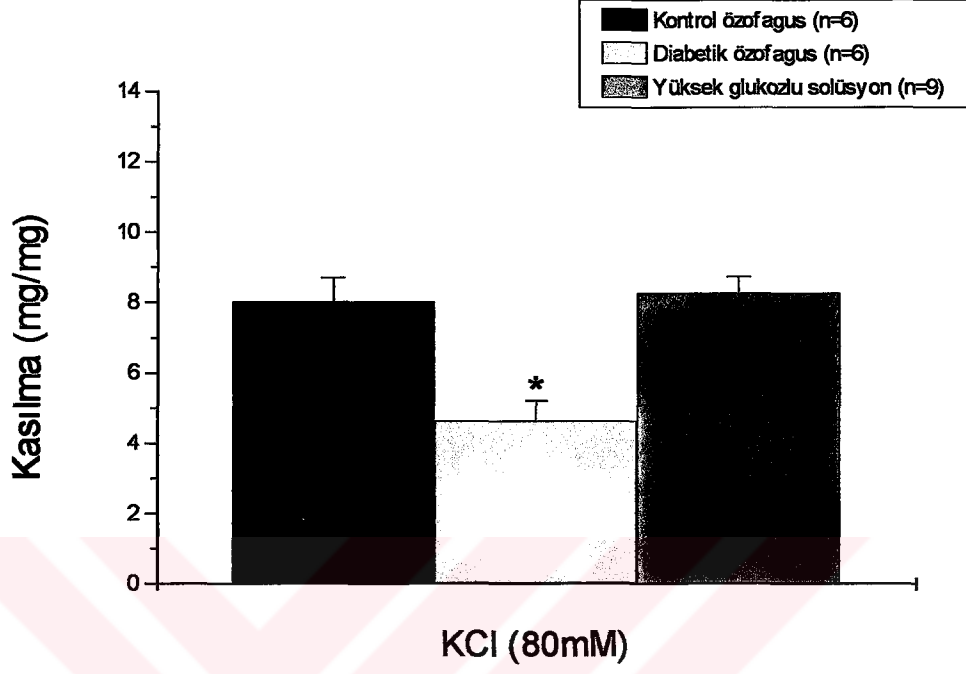
#### **4.6. SODYUM NİTROPRUSİYAT GEVŞEME YANITLARI**

4.6.2. Alt özofagus sfinkterinin SNP'ye bağımlı gevşeme yanıtları diyabetiklerde kontrol ve yüksek glukoz gruplarına göre anlamlı olarak azaldı ( $p<0.05$ ) (Şekil 4.6.2). SNP ile elde edilen gevşeme yanıtlarının Emax değerleri diyabetik grupta azalmasına rağmen  $EC_{50}$  değerleri değişmedi.

#### **4.7. PAPAVERİN GEVŞEME YANITLARI**

4.7.1. Özofagus düz kasının papaverin ile elde edilen gevşeme yanıtları diyabetik grup ile kontrol ve yüksek glukoz grupları arasında farklı değildi (Şekil 4.7.1).

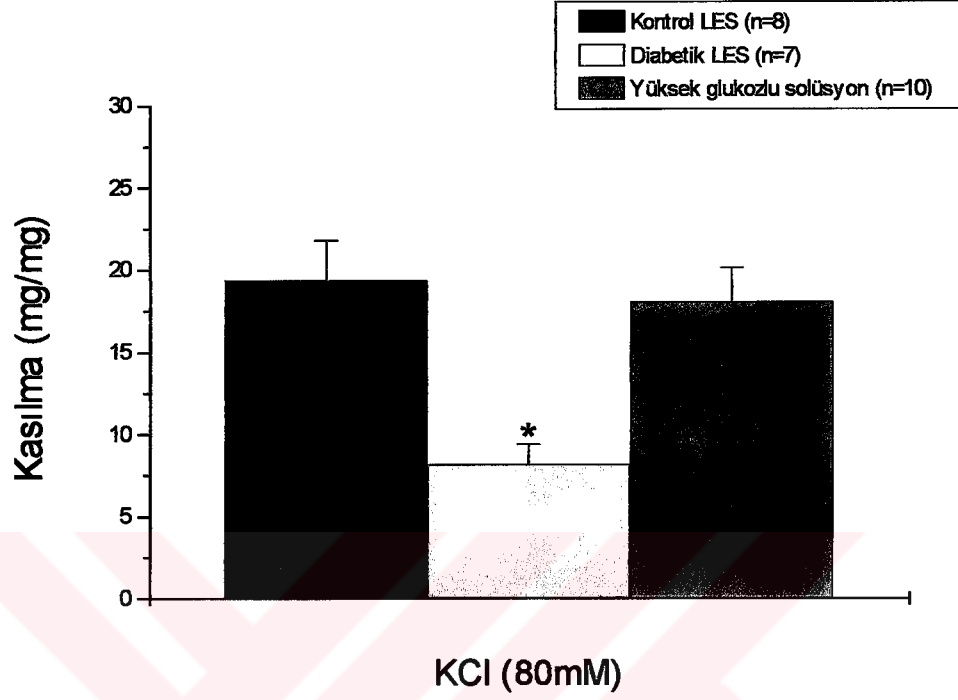
4.7.2. Alt özofagus sfinkterinin papaverine bağlı gevşeme yanıtları diyabetik grupta kontrol ve yüksek glukoz gruplarından farklı değildi (Şekil 4.7.2).



Şekil 4.1.1. İzole özofagus düz kas şeritlerinin 80 mM KCl ile elde edilen kasılma yanıtları

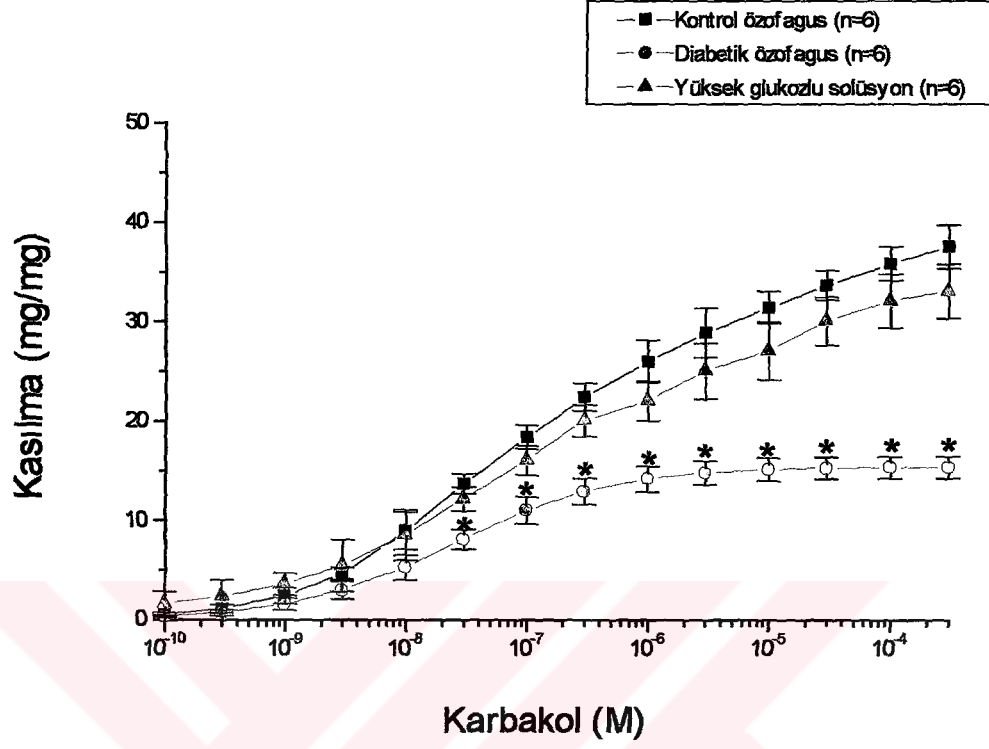
\* $p < 0.05$  (kontrol ve yüksek glukoz grubuna göre)





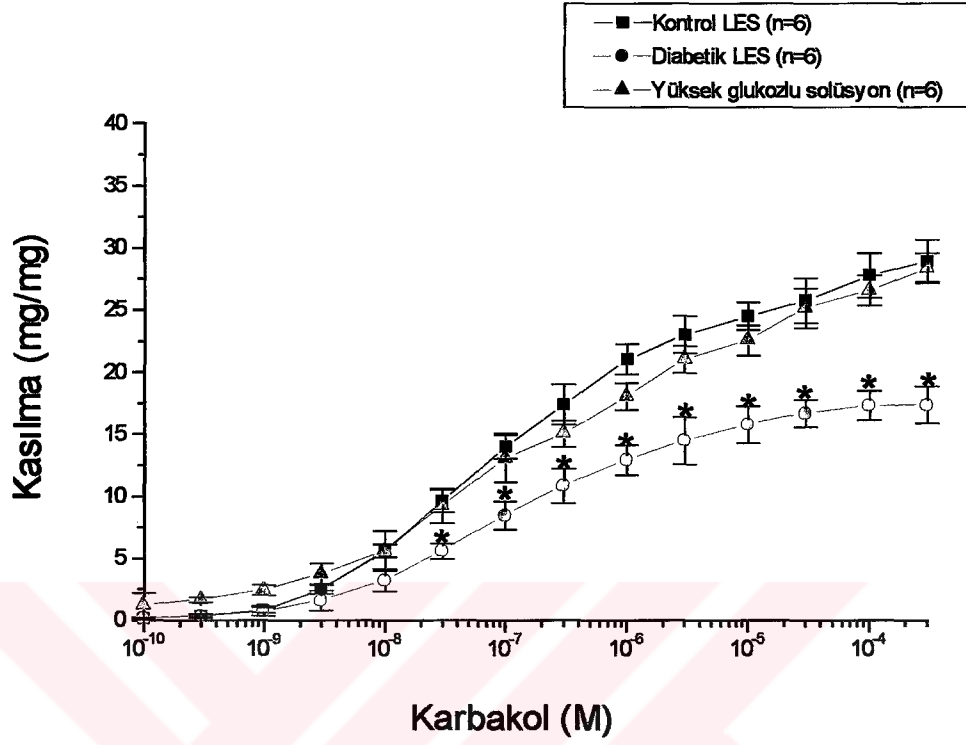
Şekil 4.1.2. İzole alt özofagus sfinkter şeritlerinde 80 mM KCl kasılma yanıtları.

\* $p < 0.01$  (kontrol ve yüksek glukoz grubuna göre)



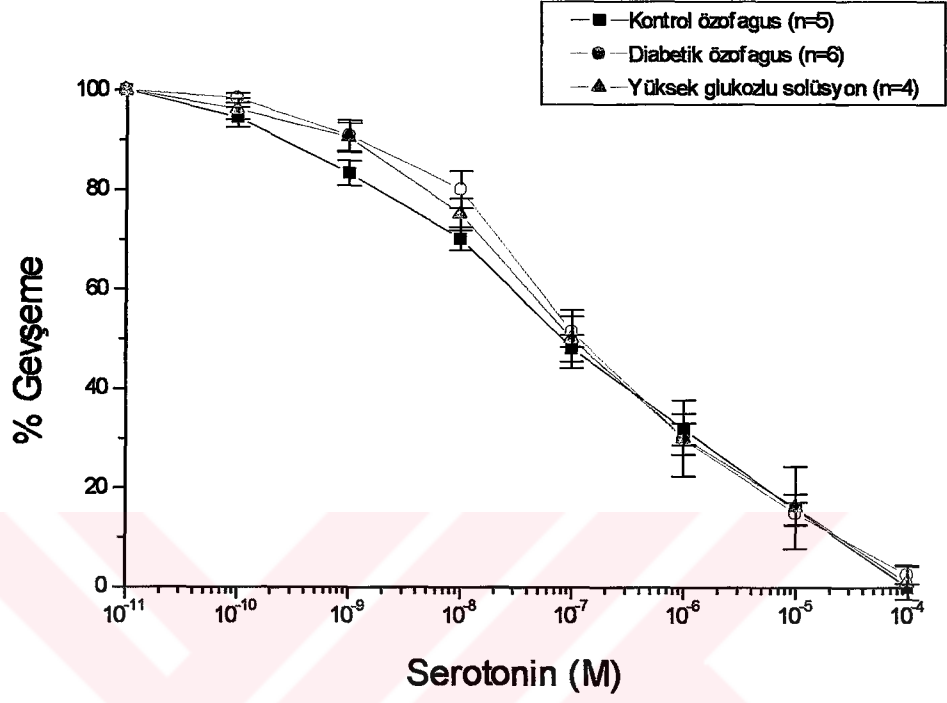
Şekil 4.2.1. İzole özofagus düz kas şeritlerinde karbakol konsantrasyon-yanıt eğrileri.

\*p<0.05 (kontrol ve yüksek glukoz grubuna göre)

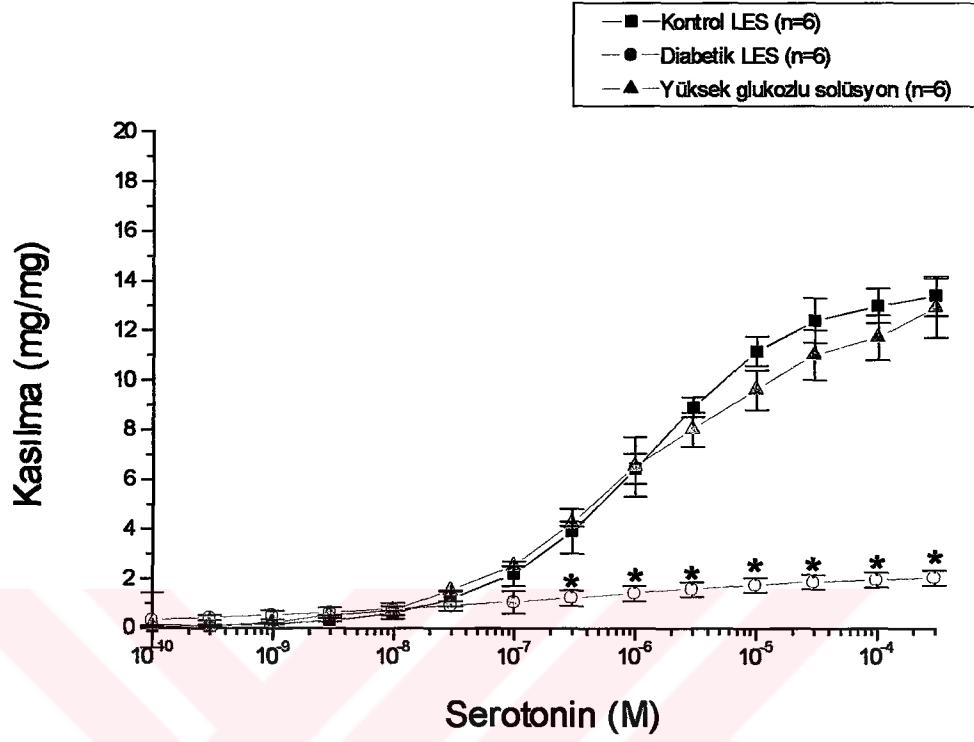


Şekil 4.2.2. İzole alt özofagus sfinkter şeritlerinde karbakol konsantrasyon-yanıt eğrileri.

\*p<0.05 (kontrol ve yüksek glukoz grubuna göre)

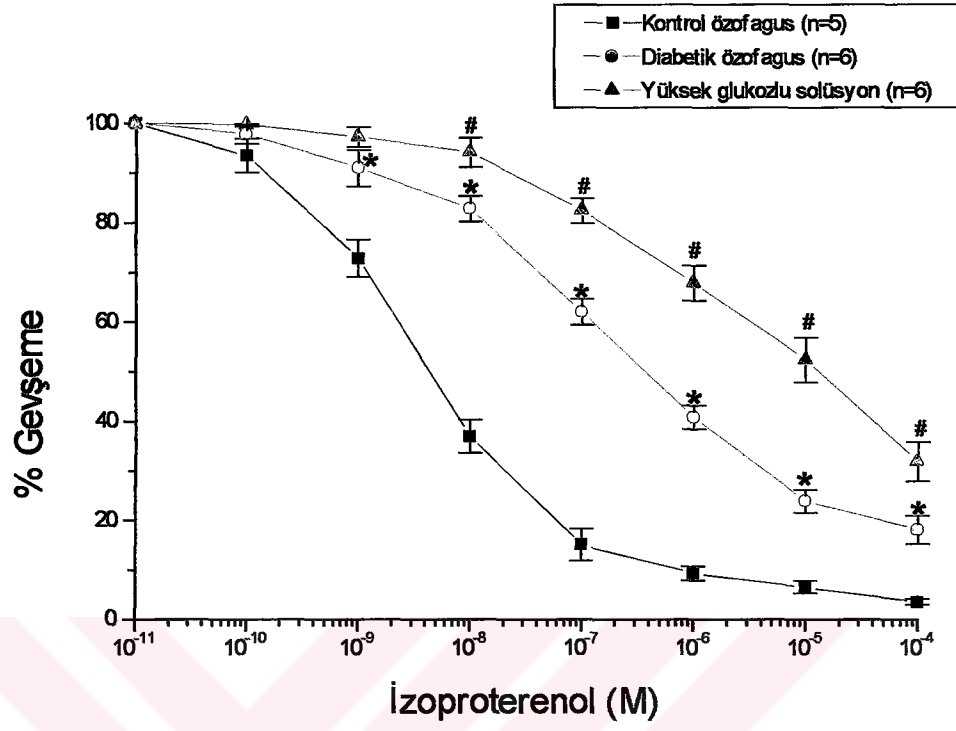


Şekil 4.3.1.  $10^{-6}$  M karbakol ile kastrılmış izole özofagus şeritlerinde serotonin konsantrasyon-yanıt eğrileri.



**Şekil 4.3.2.** İzole alt özofagus sfinkter şeritlerinde serotonin konsantrasyon-yanıt eğrileri.

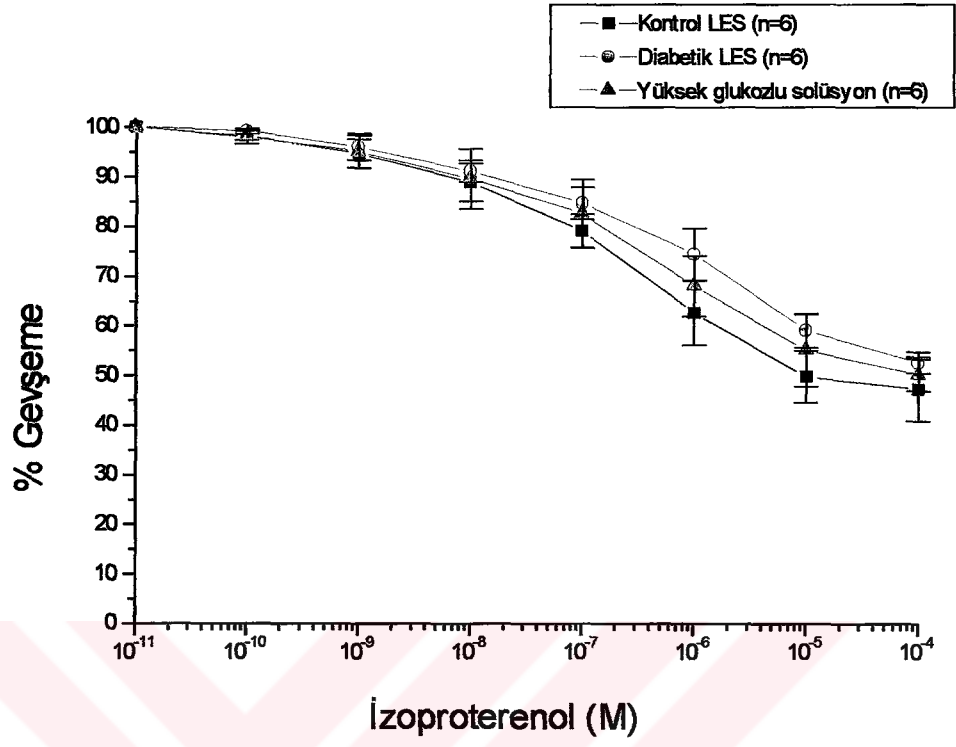
\*p<0.05 (kontrol ve yüksek glukoz grubuna göre)



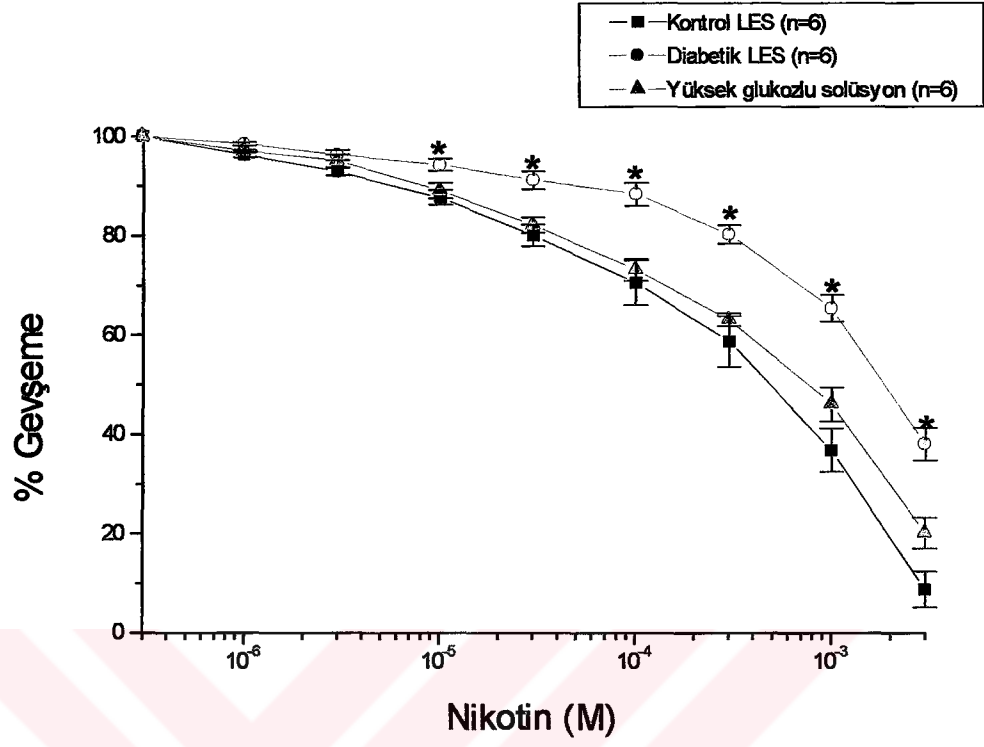
Şekil 4.4.1. 10<sup>-6</sup> M karbakol ile kastırılmış izole özofagus şeritlerinde izoproterenol konsantrasyon-yanıt eğrileri.

\*p<0.05 (kontrol grubuna göre)

# p<0.05 (diabet grubuna göre)



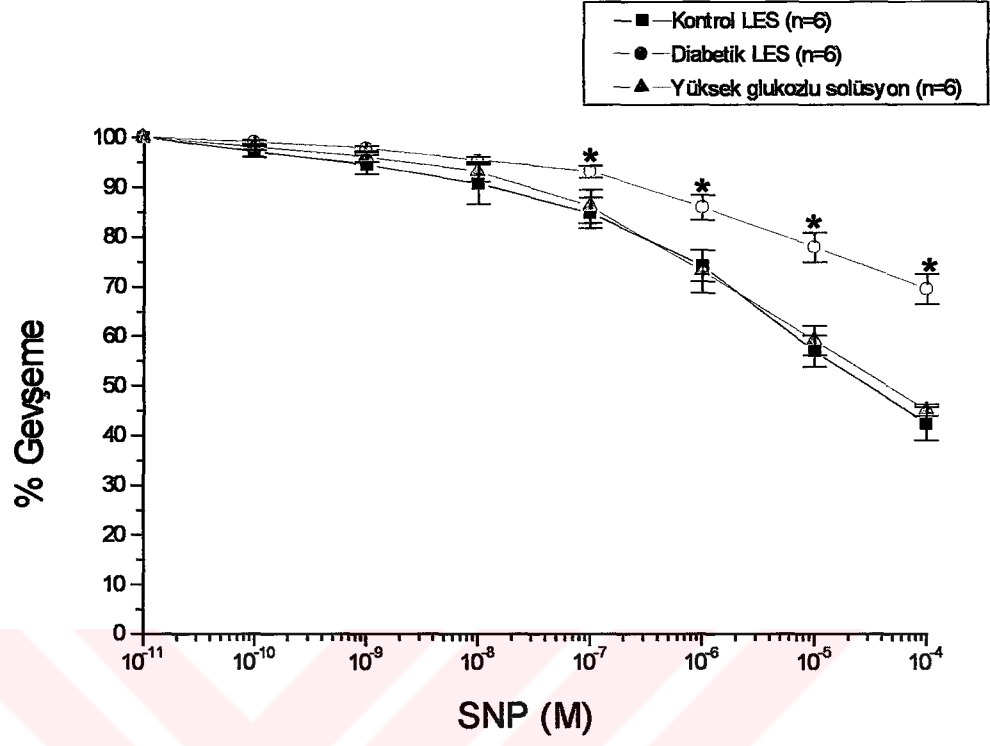
Şekil 4.4.2. 10<sup>-6</sup> M karbakol ile kastırılmış izole alt özofagus sfinkter şeritlerinde izoproterenol konsantrasyon-yanıt eğrileri.



**Şekil 4.5.2.** 10<sup>-6</sup> M karbakol ile kastırılmış izole alt özofagus sfinkter şeritlerinde nikotin konsantrasyon-yanıt eğrileri.

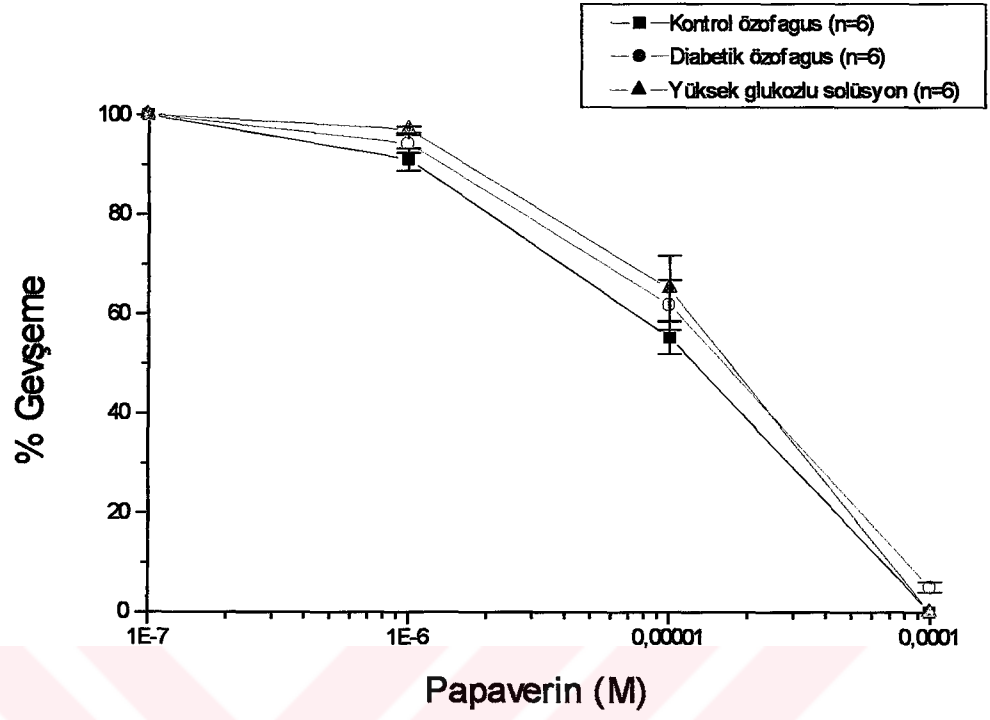
\*p<0.05 (kontrol ve yüksek glukoz grubuna göre)



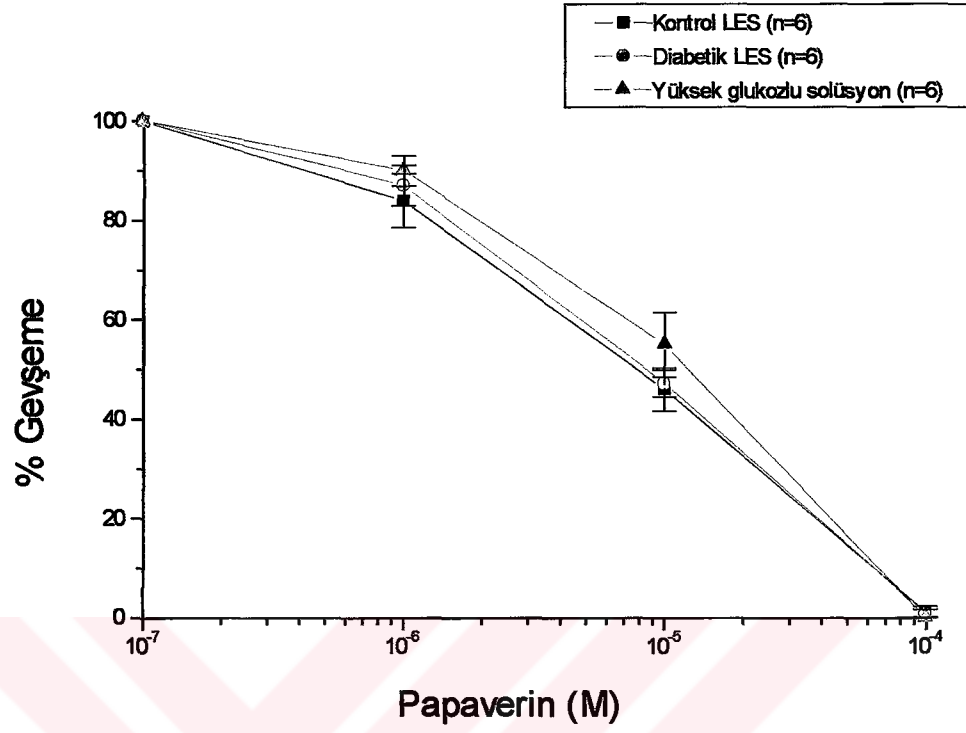


**Şekil 4.6.2.** 10<sup>-6</sup> M karbakol ile kastırılmış izole alt özofagus sfinkter şeritlerinde sodyum nitroprussiyat konsantrasyon-yanıt eğrileri.

\*p<0.05 (kontrol ve yüksek glukoz grubuna göre)



Şekil 4.7.1.  $10^{-6}$  M karbakol ile kastırılmış izole özofagus şeritlerinde papaverin konsantrasyon-yanıt eğrileri.



Şekil 4.7.2. 10<sup>-6</sup> M karbakol ile kastırılmış izole alt özofagus sfinkter şeritlerinde papaverin konsantrasyon-yanıt eğrileri.

Tablo 4.1. Sıçanların vücut ağırlıkları, özofagus ve LES preparatlarının ağırlıkları ve serum glukoz değerleri

**Tablo 4.1.** Sıçanların vücut ağırlıkları, özofagus ve LES preparatlarının ağırlıkları ve serum glukoz değerleri

	Kontrol	Diabet	Yüksek glukoz
Vücut ağırlığı (g)	345.0 ± 19,6	274,5 ± 12,2*	
Doku Ağırlığı (mg)			
Özofagus	0.065 ± 0.006	0.059 ± 0.005	0.062 ± 0.007
LES	0.105 ± 0.009	0.090 ± 0.007	0.112 ± 0.01
Glukoz (mg/dl)	169.3 ± 6.9	377 ± 23.6**	

\*p < 0.05 (Kontrol grubuna göre)

\*\*p < 0.001 (Kontrol grubuna göre)

**Tablo 4.2.** Özofagus düz kası üzerine etkili agonist ilaçların EC<sub>50</sub> değerleri

	Kontrol	Diabetik	Hiperglukoz
Karbakol	1,34.10 <sup>-7</sup> ±0,26	2,60. 10 <sup>-8</sup> ±0,001*	1,61.10 <sup>-7</sup> ±0,21
Serotonin	1,86.10 <sup>-7</sup> ±1,12	1,52.10 <sup>-7</sup> ±0,37	1,39.10 <sup>-7</sup> ±1,04
İzoproterenol	3,74.10 <sup>-9</sup> ±0,31	1,79.10 <sup>-7</sup> ±0,25*	6,12.10 <sup>-6</sup> ±4,1* #
Papaverin	1,95.10 <sup>-5</sup> ±0,05	2,05.10 <sup>-5</sup> ±0,02	4,8.10 <sup>-5</sup> ±0,36

**Tablo 4.3.** Özofagus düz kası üzerine etkili agonist ilaçların Emax değerleri

	Kontrol	Diabetik	Hiperglukoz
KCl	8,03 ± 0,6	4,63 ± 0,5*	8,26 ± 0,5
Karbakol	37,09 ± 0,9	15,34 ± 0,01*	32,22 ± 0,5
Serotonin	100 ± 0	95,5 ± 0,1	99,11 ± 0,9
İzoproterenol	96,52 ± 0,92	82,06 ± 1,7*	68,23 ± 1,2* #
Papaverin	100 ± 0	95 ± 1	100 ± 0

\* p<0.05 (kontrol grubuna göre)

# p<0.05 (diabet grubuna göre)

**Tablo 4.4.** Alt özofagus sfinkteri üzerine etkili agonist ilaçların EC<sub>50</sub> değerleri

	Kontrol	Diabetik	Hiperglukoz
Karbakol	1,23.10 <sup>-7</sup> ±0,2	1,31.10 <sup>-7</sup> ±0,11	2,72.10 <sup>-7</sup> ±0,5
Serotonin	1,19.10 <sup>-6</sup> ±0,03	2,8.10 <sup>-7</sup> ±0,04*	6,2.10 <sup>-7</sup> ±0,04
İzoproterenol	2,62.10 <sup>-7</sup> ±0,7	8,0.10 <sup>-7</sup> ±0,7	5,39.10 <sup>-7</sup> ±1,9
Nikotin	4,8.10 <sup>-4</sup> ±0,5	7.10 <sup>-4</sup> ±0,4	3,3.10 <sup>-4</sup> ±0,5
SNP	2,36.10 <sup>-6</sup> ±2,1	2,83.10 <sup>-6</sup> ±6,3	3,24.10 <sup>-6</sup> ±1,4
Papaverin	3,51.10 <sup>-5</sup> ±0,3	1,18.10 <sup>-5</sup> ±0,02	1,75.10 <sup>-5</sup> ±0,1

**Tablo 4.5.** Alt özofagus sfinkteri üzerine etkili agonist ilaçların Emax değerleri

	Kontrol	Diabetik	Hiperglukoz
KCl	19,37 ± 2,4	8,19 ± 1,2*	18,04 ± 2,0
Karbakol	27,89 ± 0,6	17,40 ± 0,2*	29,20 ± 0,7
Serotonin	13,74 ± 0,05	2,43 ± 0,04*	11,04 ± 0,1
İzoproterenol	57,57 ± 2,2	57,79 ± 4,3	57,0 ± 2,7
Nikotin	91,29 ± 3,6	62,0 ± 3,3*	80,0 ± 3,1
SNP	57,70 ± 1,2	27,98 ± 4,17*	57,5 ± 4,8
Papaverin	98,88 ± 1,12	99 ± 0,8	100 ± 0

\* p<0.05 (kontrol grubuna göre)

## 5. TARTIŞMA

Yüksek potasyum (80mM) içeren solüsyon ortamında dokuların depolarize olmaları voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasına neden olur. Potasyumun dokularda yaptığı kontraksiyondan bu mekanizma sorumludur. Özofagus düz kasında L-tipi kalsiyum kanalları gösterilmiştir (Ashrani et al. 1997).

Bu çalışmada, diabetik sıçanlardan izole edilen özofagus düz kası (tunika muskularis mukoza) ve alt özofagus sfinkteri preparatlarında 80 mM KCl ile elde edilen kasılma yanıtlarının kontrollerine göre anlamlı bir şekilde azaldığı bulundu. Ayrıca yüksek glukoz içeren solüsyonla inkübe edilen özofagus ve LES preparatlarının kasılma yanıtlarının kontrollerden farklı olmadığı bulundu. Bu bulgular diabete bağılı olarak bu dokularda voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasında sorun olduğunu göstermektedir.

Özofagusun motor fonksiyonu diabetlilerin çoğunda bozuktur. Diabetes mellitusa bağılı GİS motilite bozukluklarının etyopatogenezinde intrinsek sinir sistemi önemli rol oynamaktadır (Becker, 1993). Stewart ve arkadaşları (1996) tarafından yapılan bir dizi çalışmada, diabetik hastalarda özofagus peristaltizminde azalma, özofagus boşalımında gecikme, tersiyer kontraksiyonların sıklığında artma ve LES basıncında azalma olduğu tespit edilmiştir.

Diabete bağılı gastroparezi gelişmesinin altında yatan neden de; kolinerjik ve peptiderjik yollardaki bozukluklar sonucu gastrik motilitenin değişmesidir. Deneysel olarak diabet oluşturulmuş sıçanlardan elde edilen izole fundus preparatında karbakole bağılı kontraksiyonların azaldığı bulunmuştur (Korolkiewicz et al. 1998).

Çalışmamızın sonuçlarına göre de, özofagus düz kasında karbakol ile elde edilen kasılma yanıtlarında diabetik grupta azalma olduğu görüldü. Karbakole bağılı bu kasılmaların azalmasından yüksek glukoz sorumlu değildir. Çünkü yüksek glukoz (44,1mM) içeren solüsyonda inkübe edilen özofagus düz kasının karbakole bağılı kasılmaları kontrollerden farklı bulunmadı.

Hiperglisemi hücrelerde birçok önemli metabolik yolları etkilemektedir. Bu değişiklikler kolayca hücre fonksiyonlarını değiştirerek diabetik komplikasyonlara yol açabilir. Hücre fonksiyonlarının bozulmasında hangi mekanizmaların primer rol oynadığı henüz kesin bilinmemektedir.

Asetilkolin, özofagusta peristaltizmin bir parçası olan kontraksiyonda rol oynayan önemli bir nörotransmitterdir. Bu etkisini özofagus düz kasında bulunan M<sub>2</sub> muskarinik reseptörler aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Burada rol oynayan birçok sekonder faktör vardır. Bu faktörlerin bazıları ortaya çıkarılmıştır. Bir çalışmada M<sub>2</sub> muskarinik reseptörlerinin G<sub>13</sub> tipinde GTP bağlayıcı protein aracılığıyla fonksiyon gösterdiği saptanmıştır (Sohn et al. 1993). Bunun dışında fosfolipaz D (PL D) ve fosfolipaz C (PL C) asetilkoline bağlı özofagus kasılmalarında aktivasyon ve kontraksiyon için ekstrasellüler kalsiyuma ihtiyaç duyarlar (Sohn et al.1994). Bir başka çalışmada da siklooksijenaz ve lipoksijenaz inhibitörlerinin asetilkoline bağlı özofagus kontraksiyonlarına aracılık ettiği gösterilmiştir. Kontraksiyonda DAG ve araşidonik asit etkisinin fosfotidilkolin spesifik PL C üzerinden olduğu bildirilmiş. PL C ve D, DAG üretirler. PL A2 ise araşidonik asit üretir. DAG ve araşidonik asit birbirleriyle etkileşerek Proteinkinaz C (PK C)'yi aktive ederler (Sohn et al. 1997). PK C'de henüz ara basamakları tam anlaşılammış bir mekanizmayla özofagusta kontraksiyona yol açar.

Diabette PK C ve DAG yolağında oluşan bozuklukların dokularda anormal fonksiyonlara yol açtığı bilinmektedir (Manson et al. 1995; Giugliano et al. 1996). Özofagusta karbakolün oluşturduğu kasılma yanıtında önemli rolü olan PK C yolağının bozulması, diabette bulduğumuz azalmış yanıtı açıklayabilir.

Diabetik hastalarda yapılan prospektif çalışmalarda alt özofagus sfinkter basıncında ve peristaltik dalgaların amplitüdünde azalma olduğu gösterilmiştir (Hüppe et al. 1992). Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, diabette alt özofagus sfinkterinin karbakole bağlı kasılmaları azaldı. Yüksek glukoz içeren solüsyon ile inkübe edilen preparatın kasılma yanıtlarının kontrollerden farklı bulunmaması bu azalmadan yüksek glukozun sorumlu olmadığını göstermektedir.

Karbakolün LES'de muskarinik M3 reseptörlerine bağlanması G proteinine bağlı fosfolipaz C (PL C)'nin aktivasyonuna yol açar. PL C'nin fosfotidilinositol bifosfat (PIP2) ile hidrolizi sonucunda 1, 4, 5- inositol trifosfat (IP3) ve DAG oluşur. IP3, intrasellüler kalsiyum depolarından kalsiyum salınmasına neden olur. Ve böylece myozin hafif zincir kinaz aracılı fosforilasyon LES'de kontraksiyona yol açar (Biancani et al. 1994; Biancani et al. 1997; Harnett et al. 1999). Diabetin etkisi ile bu



mekanizmanın herhangi bir basamağında meydana gelen bir bozukluk LES'de azalmış karbakol yanıtlarını açıklayabilir.

Serotonin özofagus düz kasında gevşeme yaparken, LES'de kasılma oluşturmaktadır. LES'de serotonine bağlı oluşan kontraktıl yanıtın mekanizması şöyle açıklanmaktadır; serotonin fosfoinozid hidrolizini stimüle etmeden PK C'nin aktivasyonuna yol açmaktadır. PK C'nin aktivasyonu intrasellüler kalsiyumun açığa çıkmasına ve dolayısıyla LES'in kasılma yanıtının oluşmasına neden olmaktadır (Cox et al. 1998).

Çalışmamızda alt özofagus sfinkterinin serotonine bağlı kasılma yanıtlarında diabetik grupta anlamlı bir azalma bulundu. Ayrıca yüksek glukoz ortamında inkübe edilen alt özofagus sfinkterinin serotonine bağlı kasılma yanıtlarının kontrollerden farklı olmadığı bulundu. Diabette gözlenen serotonine bağlı kasılmanın azalması yüksek glukozla bağlı değildir.

Deneysel olarak diabet oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yapılan diğer çalışmalarda da benzer bulgular elde edilmiştir. Diabetik sıçanlardan izole edilen mide fundusunda serotonine bağlı kasılma yanıtlarının azaldığı bulunmuştur. Bu azalmanın nedeninin PK C aktivitesinin bozulmasının sonucu olarak kalsiyuma bağlı sinyal üretim sisteminin etkilenmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bununla beraber reseptörlerin özelliklerindeki birtakım değişikliklere ve serotonin reseptör subtiplerinin dansitelerindeki bozukluklara da bağlı olabileceği düşünülmektedir (Zhu and Sakai, 1996).

Çeşitli çalışmalarda sıçan özofagus düz kasında 5-HT4 reseptörlerinin yoğun olarak bulunduğu bildirilmektedir (Baxter et al. 1991; Ohia et al. 1992; Lucchelli et al. 1999). 5-HT4 reseptörleri myenterik pleksustaki intrinsik primer aferent nöronların distal uçları, eksitatör motor nöronların longitudinal ve sirküler düz kaslarda sonlanan uçları, kolinerjik ara nöronların uçları ve submukozal pleksustaki sekretomotor nöronlarda bulunur. 5-HT4 reseptör aktivasyonu hücrede Gs proteini aracılığıyla adenilat siklazı stimüle eder. 5-HT4 reseptör agonistleri özofagus düz kasını gevşetirler.

Çalışmamızda özofagus düz kasının serotonin ile elde edilen gevşeme yanıtlarında diabetik sıçanlar ile kontroller arasında fark olmadığı bulundu.

Lezama ve arkadaşları (1996) sıçan özofagus düz kasında  $\beta$ -adrenoseptörlerin varlığını ve özellikle  $\beta_3$  subtipinin daha yoğun bulunduğunu göstermişlerdir.  $\beta$ -

adrenerjik agonistlerin özofagusta peristaltik kontraksiyonları inhibe ettiği gösterilmiştir (Tokuhara et al. 1993). Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan klinik bir çalışmada  $\beta_2$  agonisti terbutalin ve  $\beta_1$  agonisti prenalterol ile özofagus kontraksiyonlarının amplitüdlerinin azaldığı gösterilmiştir (Lyrenas and Abrahamsson, 1986).

İzoproterenol  $\beta$  reseptör aktivasyonu sonucu adenilat siklaz-cAMP sistemini stimüle eder. cAMP, protein kinaz A'yı aktive ederek özofagus düz kas hücre membranındaki  $Ca^{+2}$  ile aktive edilen K kanallarının açılmasını facilitate eder ve bu olay özofagus düz kasının hiperpolarizasyonu ve gevşemesi ile sonuçlanır.

Çalışmamızda özofagus düz kasında izoproterenol ile alınan gevşeme cevaplarında diabetik grupta kontrollere göre anlamlı bir azalma olduğu bulundu. Ayrıca yüksek glukozlu ortamda bu azalma daha belirgindi. Özofagus düz kasının yüksek glukozlu ortamda in-vitro inkübasyonu izoproterenol aracılı gevşeme yanıtlarında spesifik olarak azalmaya neden oldu. İn-vitro artmış glukoz düzeyleri diabetik sıçanlardan alınan özofagus düz kasında bozulmuş izoproterenol aracılı gevşeme yanıtlarında rol oynayabilir. Bu bulgu özofagusta izoproterenol ile elde edilen gevşemenin bozulmasında yüksek glukozun direkt olarak sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Alt özofagus sfinkterinde de  $\beta_3$  reseptörlerinin varlığı gösterilmiş, ancak özofagusta olduğu gibi yoğun olarak bulunmadığı bildirilmiştir (Oriowo, 1997). Alt özofagus sfinkterinin Isoproterenol ile elde edilen gevşeme yanıtları incelendiğinde diabetik grup ile kontroller arasında fark olmadığı bulundu.

GİS'de NANK sinirlerin aktive olmasıyla NO salınımının gerçekleştiği ve NO'in LES'de gevşemeye neden olduğu bildirilmiştir (Boeckxstaens et al. 1990; Ward et al. 1992). LES'de nikotine bağlı gevşemenin NO aracılı olduğunu gösteren yayınlar bulunmaktadır (Kortezova et al. 1994; Dobрева et al. 1994).

LES'in anormal fonksiyonu NANK sistemin bozukluğuna bağlı olabilir. Mearin ve ark (1993) akalazyalı hastaların gastrointestinal sisteminde NO sentezinin değişip değişmediğini araştırmışlar ve bu hastalarda immünohistokimyasal olarak NOS enziminin eksik olduğunu bulmuşlardır.

NO insan özofagus ve LES'inde NANK etkileri olan önemli bir nöromedyatördür. Preiksaitis ve arkadaşlarının (1994) yaptığı bir çalışmada NOS inhibitörlerinden olan L-NNA'nın insan özofagus ve alt özofagus sfinkterinde

gevşemeyi engellediği gösterilmiştir. Aynı çalışmada L-NNA'nın özofagus ve LES'de benzer etkinlik gösterdiği ve bu etkisinin L-Arg ile geriye döndürüldüğü belirtilmiştir.

Çalışmamızda diabetik sıçanlarda alt özofagus sfinkterinin nikotine bağlı gevşeme yanıtlarında azalma olduğu görüldü. Ancak yüksek glukoz ortamında inkübe edilen alt özofagus sfinkterinin nikotine bağlı gevşeme yanıtlarının kontrollerden farklı olmadığı bulundu. Bu bulgular diabette gözlenen bozulmuş NO aracılı gevşeme yanıtlarından yüksek glukozun sorumlu olamayacağını göstermektedir. Ayrıca bu bulgular diabetin etkisi ile LES'de NO salıverilmesinin azalmış olabileceğini düşündürmektedir.

NO, L-arjinin aminoasidinden NOS enzimi aracılığıyla sentezlenir. Bu aminoasit in vivo NO sentezi için yaşamsal bir substrattır (Moncada et al. 1991). Düz kas hücrelerinde NO guanilat siklazı aktive ederek cGTP'den aktif 2. haberci olan cGMP oluşumuna neden olur (Bush et al. 1992; Rajfer et al. 1992).

NO, gastrointestinal düz kasta gevşemeyi indükleyen ikincil mesajcı olarak rol oynar. çGS enziminin hem parçasına bağlanarak, enzimi aktive eder. Guanilat siklaz enzimi, GTP'den GMP yapımını katalize eder. NO ile çGS'in aktivasyonu cGMP düzeyinin yükselmesine neden olur. cGMP ise, doğrudan cGMP ile uyarılan kanalları, cGMP bağımlı protein kinazları veya siklik nükleotid fosfodiesterazları etkileyerek, NO etkilerinin oluşmasını sağlar. Protein kinazlar, sarkoplazmik retikulumda  $Ca^{+2}$ -ATPaz için regülatör bir protein olan fosfolambanı fosforile ederler.  $Ca^{+2}$ -ATPaz, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu azaltır. Sonuçta NO, myozin hafif zincirlerinin fosforilasyonuna ve bu olayı takiben de düz kasta gevşemeye neden olur (Radomski et al. 1987). NO'in etkisinin cGMP artışını stimüle eden nitrovazodilatörlere benzer olduğu ve benzer ajanlar tarafından inhibe edilebildiği saptanmıştır (Ignarro et al. 1988).

NO'in NANK sinirlerde nörotransmitter olarak görev yaptığı düşünülmektedir (Bredt et al. 1990; Nichols et al. 1992). NANK sinirlerin uyarılması ile eksitatör ve inhibitör yanıtlar oluşur. L-Arjinin/NO yolağının inhibitör yanıtın oluşmasında rol aldığı öne sürülmektedir ve nitrerjik ileti olarak isimlendirilmektedir. Nitrerjik innervasyonun gastrointestinal sistemde de bulunduğu bildirilmiştir (Kenton and Ward, 1992). Gastrointestinal sistemde oldukça geniş, karmaşık motor ve inhibitör fonksiyon içeren nöronlar mevcuttur (Taylor and Bywater, 1989). GİS'de inhibitör ileti, NANK innervasyon ile sağlanır. Bu inhibitör ileti de ATP, VIP, GABA ve NO rol alır. Ancak

son çalışmaların ışığında, NO'nin tüm gastrointestinal sistemde inhibitör yanıt oluşturan primer nörotransmitter olduğu öne sürülmektedir (Bredt and Snyder, 1990). Nitrerjik ileti gastrointestinal sistemde peristaltik aktivitenin bir parçası olan gevşemeden ve yutkunmadan sonra alt özofagial sfinkterin gevşemesi, yeme sırasında mide fundusunun gevşemesi gibi birçok fizyolojik refleksin oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (Snyder, 1992; Kenton and Ward, 1992).

SNP, düz kas hücresinde direkt NO oluşumuna, bu da guanilat siklaz aktivasyonuna ve intrasellüler cGMP birikimine neden olarak gevşeme oluşturur (Moncada et al. 1991). Direkt NO salınımıyla etki eden SNP, NANK stimülasyona benzeyen etkilere neden olur, etkisi NOS enziminden bağımsızdır.

Betanekol ile prekontrakte edilmiş izole insan alt özofagus sfinkterinde SNP'nin gevşemeye yol açtığı Mearin ve ark. (1993) tarafından gösterilmiştir.

Özofagus düz kasının SNP'ye bağımlı gevşeme yanıtları diabetik sıçanlarda kontrollerden farklı bulunmadı.

Çalışmamızda alt özofagus sfinkterinin SNP'ye bağımlı gevşeme yanıtlarının diabetiklerde kontrollerine göre anlamlı olarak azaldığı bulundu. Ayrıca yüksek glukoz ortamında inkübe edilen dokuların yanıtlarının kontrollerden farklı olmadığı bulundu. Bu bulgu diabette meydana gelen SNP'ye bağlı gevşeme bozukluğundan hipergliseminin sorumlu olmadığını göstermektedir. Azalmış SNP ve nikotin yanıtları diabetik sıçanların alt özofagus sfinkterlerinde NO/cGMP yolağında bir bozulmanın olabileceğini göstermektedir. SNP'ye bağlı gevşemenin bozulması LES'in NO'e cevap verebilirliğinde sorun olduğunu göstermektedir.

Papaverin, nonspesifik fosfodiesteraz (PDE) inhibitörüdür. PDE inhibitörleri veya nitrovazodilatör ajanlar teorik olarak NO/cGMP ve/veya cAMP sinyal iletim yolunu güçlendirerek gevşeme yaparlar. PDE enzimi hücrelerde adenilat siklaz enzimi tarafından ATP'nin yıkılması sonucu oluşan ve ikinci ulak görevi yapan cAMP'yi inaktive eder. Fosfodiesterazlar cAMP ve cGMP'nin monofosfatlara hidrolizinden sorumlu enzimlerdir. cAMP ve cGMP gibi siklik nükleotidler çeşitli düz kas hücrelerinde gevşemenin düzenlenmesinde önemli rolü olan 2.cil habercilerdir (Lincoln, 1989; Sparwasser et al. 1994). Fosfodiesteraz (PDE) enzim ailesinden PDE V ve PDE VI substrat olarak cGMP için, PDE III ve PDE IV cAMP için PDE I ve II hem cAMP hem de cGMP'nin hidrolizi için spesifiktirler (Beavo et al. 1994).

Hem özofagus düz kasının hem de alt özofagus sfinkterinin papaverine bağı gevşeme yanıtları diabetik grupta kontrollerinden farklı değildi. Bu bulgular, diabette düz kasın kendi kontraktil-gevşeme mekanizmalarında bir bozulma olmadığını göstermektedir.



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Diabetli hastaların çoğu gastrointestinal sistemle ilgili şikayetlerden yakınrlar. Bu şikayetlerin çoğu da özofagus ile ilgilidir. Özofagusun anormal motor fonksiyonunun gösterildiği pek çok klinik çalışma mevcuttur. Hiperglisemili hastalarda gastrointestinal motilite bozukluklarının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Hiperglisemiye sekonder olan metabolik, hormonal ve nöral değişikliklerin GİS fonksiyonlarını etkilediği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda özofajial fonksiyon anomalilerinin vagal denervasyon sonucunda görüldüğü bildirilmektedir.

Özofagus ve LES'de diabete bağlı motilite bozuklukları çeşitli yöntemlerle gösterilmiş olduğu halde yapılan literatür araştırmaları sonucunda diabette bu dokuların kasılma/gevşeme mekanizmalarının in-vitro olarak incelenmediği saptanmış ve bu çalışma yapılmıştır.

Çalışmada; deneysel olarak diabet oluşturulmuş sıçanlardan izole edilen özofagus düz kası (tunika muskularis mukoza) ve alt özofagus sfinkterinin agonist ilaçlara verdikleri yanıtlar in-vitro incelenerek, diabette özofagusun motor fonksiyonları araştırılmıştır.

Streptozotosin enjeksiyonu ile diabetik hale getirilen sıçanlardan izole edilen preparatlarda KCl, karbakol ve serotonine bağlı kasılma yanıtları; izoproterenol, nikotin, sodyum nitroprussiyat ve papaverine bağlı gevşeme yanıtları değerlendirilmiştir.

Çalışma sonunda diabetik sıçanlarda özofagus düz kasında KCl ve karbakole bağlı kasılmaların, sfinkterde de KCl, karbakol ve serotonine bağlı kasılmaların azaldığı saptanmıştır. Ayrıca özofagusun izoproterenole bağlı gevşemelerinin diabetik grupta azaldığı, ancak serotonin ve papaverine bağlı gevşemelerin değişmediği görülmüştür. Alt özofagus sfinkterinde ise izoproterenol ve papaverine bağlı gevşemelerin değişmemesine karşın, nikotin ve sodyum nitroprussiyat'ın neden olduğu gevşemelerin diabetik grupta azaldığı görülmüştür.

Diabette gözlenen kasılma ve gevşeme bozukluklarının mekanizmasını aydınlatılabilmek amacıyla daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **KAYNAKLAR**

- ADLER, S., FELD, S. (1997). Diabetic Nephropathy. Current Nephrology. Gonick HC. (eds). Mosby, St. Louis, 20: 153-178.
- ANAND, N., PATERSON, WG. (1994). Role of nitric oxide in esophageal peristalsis. Am J Physiol. 266: G123-G131.
- ASHRANI, A., KESHAVARZIAN, A., JACYNO, M., WINSHIP, D., FIELDS, J. (1997). Are dipyridamole (sensitive) calcium channels present in esophageal smooth muscle. Life Sci. 60(26): 423-430.
- ATTALI, JR., VALENSI, P. (1990). Diabetes and hemorheology. Diabete Metab 16(1): 1-6.
- BALLINGER, SW., SHOFFNER, JM., HEDEYA, EV., TROUNCE, I., POLAK, MA., KOONTZ, DA., WALLACE, DC. (1992). Maternally transmitted diabetes and deafness associated with a 10.4 kb mitochondrial DNA deletion. Nature Genetics. 1: 11-15.
- BAXTER, GS., CRAIG, DA., CLARKE, DE. (1991). 5-hydroxytryptamine-4 receptors mediate relaxation of the rat oesophageal tunica muscularis mucosae. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 343: 439-446.
- BEAVO, JA., CONTI, M., HEASLIP, RJ. (1994). Multiple cyclic nucleotide phosphodiesterases. Mol Pharmacol 46: 399-405.
- BECKER, JM. (1993). Motility disorders of the gastrointestinal tract: a review. Surg Clin North Am. 73(6): 1291-1303.
- BIANCANI, P., HARNETT, KM., SOHN, UD., RHIM, BY., BEHAR, J., HILLEMEIER, C., BITAR, KN. (1994). Differential signal transduction pathways in LES tone and response to Ach. Am J Physiol. 266: G767-G777.
- BIANCANI, P., SOHN, UD., RICH, H, HARNETT, KM., BEHAR, J. (1997). Signal transduction pathways in esophageal and lower esophageal sphincter circular muscle. Am J Med 103(5A): 23-28S.
- BIEGER, D., TRIGGLE, C. (1985). Pharmacological properties of mechanical responses of the rat oesophageal muscularis mucosae to vagal and field stimulation. Br. J. Pharmac. 84: 93-106.
- BODEN, G., RAY, TK., SMITH, RH., OWEN, OE. (1983). Carbonhydrate oxidation and storage in obese non insulin dependent diabetic patient. Effect of improving glycemic control. Diabetes. 32: 982-987.
- BOECKXSTAENS, GE., PELKMANS, PA., BOGERS, JJ., BULT, H., DE MAN, JG., OOSTERBOSCH, L., HERMAN, G., VAN MAERCKE, YM. (1990). Release of nitric oxide upon stimulation of nonadrenergic noncholinergic nerves of the guinea pig fundus. J Pharmacol Exp Ther. 256: 441-447.

- BONNER-WEIR, S., TRENT, DF., WEIR, GC. (1983). Partial pancreatectomy in the rat and subsequent defect in glucose-induced insulin release. *J Clin Invest.* 71: 1544-1553.
- BRADLEY, BJ., HASKINS, K., LA ROSA, FG., LAFFERTY, KJO. (1992). CD8 T cells are not required for islet destruction induced by a CD4+ islet-specific T cell clone. *Diabetes.* 41: 1603-1608.
- BREDT, DS., HWANG, PM., SNYDER, SH. (1990). Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature.* Oct 25; 347(6295): 768-770.
- BREDT, DS., SNYDER, SH. (1990). Isolation of nitric oxide synthase, a calmoduline requiring enzyme. *Proc Nat Acad Sci. USA.* 87: 682-685.
- BROWLEE, M. (1991). Glycosylation products as toxic mediators of diabetic complications. *Annu Rev Med.* 42: 159-166.
- BROWLEE, M. (1994). Glycosylation and diabetic complication. *Diabetes.* 43: 836-841.
- BUCALA, R., TRACEY, KJ., CERRAMI, A. (1991). Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest.* 87: 432-438.
- BUSH, PA., et al. (1992). Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. *J Urol.* 147: 1650-1655.
- BÜYÜKDEVİRİM, AS. (1989). İnsüline bağımlı Tip I otoimmün diabet (Diabetes mellitus kitabından) birinci baskı, Ed. AS Büyükdevrim, İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayını, İstanbul, s: 73-83.
- CAMERON, NE., COTTER, MA. (1992). Impaired contraction and relaxation in aorta from streptozotocin-diabetic rats: role of polyol pathway. *Diabetologia.* 32(11): 1011-1019.
- CARTER, AM., GRANT, PJ. (1997). Vascular homeostasis, adhesion molecules and macrovascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. 14: 423-432.
- CELLA, A., BIANCHI, E., REOLI, GL. (1990). Evaluation of various hemorheologic parameters in diabetes mellitus. *Boll Soc Ital Biol Sper* 66(4): 335-342.
- CELLEK, S., MONCADA, S. (1997). Nitrergic modulation of cholinergic responses in the opossum lower oesophageal sphincter. *British Journal of Pharmacology.* 122: 1043-1046.
- CERIELLO, A., GIACOMELLO, R., COLATUTTO, A. (1992). Increased protrombin fragment 1+2 in type I diabetic patients. *Haemostasis.* 22: 50-51.
- CHRISTENSEN, J. (1991). What are the differences between peristalsis in the striated muscle part of the esophagus and that in the smooth muscle. In Giuli R, McCallum RW, Skinner DB (eds): *Primary motility disorders of the esophagus.* Libbey Eurotext, Paris.p: 164-189.



- CLOUSE, RE., LUSTMAN, PJ. (1989). Gastrointestinal symptoms in diabetic patients: lack of association with neuropathy. *Am J Gastroenterol.* 84: 868-872.
- CLOUSE, RE., LUSTMAN, PJ., REIDEL, WL. (1989). Correlation of oesophageal motility abnormalities with neuropsychiatric status in diabetics. *Gastroenterology.* 90(5Pt 1): 1146-1154.
- COHEN, RA. (1993). Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus. *Circulation.* 87(Supp V): V67-V76.
- COREA, L., BENTIVOGLIO, M., VERDECHIA, P., MOTOLESE, M. (1985). Plasma norepinephrine and left ventricular hypertrophy in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol* 53: 1299-1303.
- CORUZZI, G., POLI, E., BERTACCINI, G. (1985). Action of different agonists and antagonists of the cholinergic system on the rat lower esophageal sphincter. *Gen. Pharmac.* 16(6): 561-566.
- COUTURIER, D., SAMAMA, J. (1991). Clinical aspects and manometric criteria in achalasia. *Reiew. Hepatogastroenterology.* 38(6): 481-487.
- COX, DA., BLASE, DK., COHEN, ML. (1998). Bradykinin and phorbol ester but not 5-HT<sub>2B</sub> receptor activation stimulate phospholipase D activity in the rat stomach fundus. *Can J Physiol Pharmacol.* Oct-Nov; 76 (10-11): 989-998.
- CUNNINGHAM, ET., SAWCHENKO, PE. (1990). Central neuronal control of esophageal motility: a review. *Dysphagia.* 5(1):35-51.
- DE BOER, SY., MASCLÉE, AAM., JEBBINK, MCW. (1990). Effect of acute hyperglycemia on gallbladder motility. *Hepatology.* 12: 873-879.
- DE BOER, SY., MASCLÉE, AAM., JEBBINK, MCW . (1992a). Effect of hyperglycemia on esophageal motility and lower esophageal sphincter pressure in. *Gastroenterology.* 103(3): 775-780.
- DE BOER, SY., MASCLÉE, AAM., LAM, WF., SCHIPPER, J., LAMERS, CB. (1992b). Blood glucose modulates gallbladder motility and small intestinal transit time. *Gastroenterology.* 102: A549-A556.
- DE BOER, SY., MASCLÉE, AA., LAMERS, CB. (1992). Effect of hyperglycemia on gastrointestinal and gallbladder motility. *Scand J Gastroenterol.* 27, Suppl 194: 13-18.
- DERMENDEZ, G., NODAS, J., SA'PI, Z. (2000). Lipoblastoma-like lipatrophy induced by human insulin: Morphological evidence korlocal dedillereution of adipocysts? *Diabetologia.* 954-960.

- DESLAVRIERS, J., GINSBERG, R., HIEBERT, C., MC KNEALLY, M., URSCHER, H. (1995). *Esophageal Surgery* (Ed): Griffith Pearson. Churchill Livingstone Inc, New York, Edinburgh, London. p: 1-25.
- DIAMANT, NE. (1989). *Physiology of the esophagus*. Sleisenger MH, Fordtran JS (ed): *Gastrointestinal Disease*, 4. Edition WB Saunders, Philadelphia p: 548-559.
- DOBREVA, G., MIZHORKOVA, Z., KORTEZOVA, N., PAPASOVA, M. (1994). Some characteristics of the muscularis mucosae of the cat lower esophageal sphincter. *Gen Pharmacol. Jul; 25(4): 639-643.*
- ERNST, E. (1994). Fibrinogen: its emerging role as a cardiovascular risk factor. *Angiology. 45: 87-93.*
- FAGAN, JM., SATARUG, S., COOK, P., TISCHLER, ME. (1987). Rat muscle protein turnover and redox state in progressive diabetes. *Life Sci. 40: 783-790.*
- FELDMAN, M., CORBETT, DB., RANSEY, EJ., WALSH, JH., RICHARDSON, CT. (1979). Abnormal gastric function in longstanding, insulin dependent diabetic patients. *Gastroenterology. 77: 12-17.*
- FELDMAN, M., SCHILLER, LR. (1983). Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med. 98: 378-384.*
- GAUMNITZ, EA., BASS, P., OSINSKI, MA., SWEET, MA., SINGARAM, C. (1995). Electrophysiological and pharmacological responses of chronically denervated lower esophageal sphincter of the opossum. *Gastroenterology. 109: 789-799.*
- GIUGLIONE, D., CERIELLO, A., PAOLISSO, G. (1995). Diabetes mellitus, hypertension and cardiovascular disease: The role of oxidative stress. *Metabolism. 44: 363-368.*
- GIUGLIONE, D., CERIELLO, A., PAOLISSO, G. (1996). Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care 19: 257-264.*
- GOYAL, RK., COBB, BW. (1981). Motility of the pharynx, esophagus and esophageal sphincters. In Johnson LR (ed): *Physiology of the gastrointestinal tract*. Raven Press, New York. p: 359-371.
- GREENE, DA., LATTIMER, SA. (1986). Biochemical alterations and complications in diabetes. *Clin. Chemistry. 32: 10B: 42-46.*
- GREENE, DA., LATTIMER, SA., SIMA, AF. (1987). Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *316: 599-606.*
- GUPTA, S., RIFICI, V., CROWLEY, S. (1992). Interaction of LDL and modified LDL, with mesangial cells and matrix. *Kidney Int. 41: 1161-1169.*

- GUSTAFSSON, LE., WIKLUND, CU., WIKLUND, NP., PERSSON, MG., MONCADA S. (1990). Modulation of autonomic neuroeffector transmission by nitric oxide in guinea pig ileum. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 173: 106-110.
- HAMMES, HP., MARTIN, S., FEDERLIN, K. (1991). Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 88: 11155-8.
- HARNETT, KM., CAO, W., KIM, N., SOHN, UD., RICH, H., BEHAR, J., BIANCANI, P. (1999). Signal transduction in esophageal and LES circular muscle contraction. *Yale Journal of Biology and Medicine.* 72: 153-168.
- HATEMİ, H. (1989). Karbonhidrat metabolizması (Diabetes mellitus tanı, tedavi adlı kitabından) Ed: Hatemi H. İstanbul Yüce Yayıncılık. s: 24-84.
- HATTAT, N. (1993). Diabet retinopatisinin etyopatogenezi. *T Klin Oftalmoloji.* 2(1): 13-15.
- HAWTHORNE, GC., BATLETT, K., HETHERINGTON, CS., ALBERTI, KG. (1989). The effect of high glucose on polyol pathway activity and myoinositol mechanism in cultured human endothelial cells. *Diabetologia.* 32: 163-166.
- HEAVEN, CJ., BOASE, DL. (1996). Diabetic retinopathy in diabetic complications. Ed. KM Shaw. John Wiley and Sons Ltd. 1-25.
- HOLLIS, JB., CASTELL, DO., BRADDOM, RL. (1977). Esophageal function in diabetes mellitus and its relation to peripheral neuropathy. *Gastroenterology.* 73: 1098-1102.
- HUPPE, D., TEGENTHOFF, M., FAIG, J., BRUNKE, F., DEPKA, S., STUHLREIER, M., MICKLEFIELD, G., GILLISSEN, A., MAY, B. (1992). Esophageal dysfunction in diabetes mellitus: is there a relation to clinical manifestation of neuropathy. *Clin Investig.* 70: 740-747.
- IGNARRO, LJ., BYRNS, RE., WOOD, KS. (1988). Biochemical and pharmacological properties of endothelium derived relaxing factor and its similarity to nitric oxide radical. (Ed): P.M. Vanhoutte. *Vasodilation: Vascular smooth muscle.* Raven Press. New York. p: 427-436.
- IYNEDJIAN, PB. (1993). Mammalian glucokinase and its gene. *J Biochem.* 292: 1-13.
- JORNESKOG, G., EGBERG, N., FAGRELL, B. (1996). Altered properties of the fibrin gel structure in patients with NIDDM. *Diabetologia.* 39(12): 1519-1523.
- KENTON, M., WARD, SM. (1992). Nitric oxide as a mediator of a nonadrenergic and noncholinergic neurotransmission. *Amer. Physiol. Soc. G.* 379-391.
- KESHAVARZIAN, A., IBER, FL., NASRALLAH, S. (1987). Radionuclide esophageal emptying and manometric studies in diabetes mellitus. *Am. J. Gastroenterol.* 82: 625-631.

- KESHAVARZIAN, A., JACYNO, M., URBAN, G., WINSHIP, D., FIELDS, JZ. (1996). The role of nitric oxide in ethanol-induced gastrointestinal dysfunction. *Alcohol Clin Exp Res.* Dec 20(9): 1618-24.
- KESKİN, A., ÖZGEN, AG., SERMEZ, Y., YILMAZ, C., BÜYÜKKEÇECİ, F. (1995). Tip II diabetes mellitusta trombosit fonksiyonları ve glisemi kontrolü ile ilişkisi. *Ulusal Endokrinoloji Dergisi.* 5(2): 179-185.
- KESKİN, A., SERMEZ, Y., ÖZGEN, AG., BÜYÜKKEÇECİ, F., YILMAZ, C. (1995). Fibrinolytic activity in type II diabetes mellitus and the effect of glycemic control on fibrinolytic parameters. *Turk J Med Res* 13(2): 74-77.
- KING, GL., BANSKOTA, NK. (1994). Mechanisms of diabetic microvascular complications. In: Kahn CR, Weir GC. editors. *Joslin's Diabetes Mellitus* Lea and Febiger, Philadelphia. p: 631-641.
- KNUDSEN, MA., SVANE, D., TOTTRUP, A. (1991). Importance of the L-arginine - nitric oxide pathway in NANC nerve function of the opossum esophageal body. *Dig. Dis.* 9: 365-370.
- KOPPENSTEINER, R. (1992). Hemorheology and angiology. *Fortschr Med.* 110(7): 108-110.
- KOROLKIEWICZ, R., REKOWSKI, P., SZYK, A., KATO, S., YASUHIRO, T., KUBOMI, M., TASHIMA, K., TAKEUCHI, K. (1998). Effects of diabetes mellitus on the contractile activity of carbachol and galanin in isolated gastric fundus strips of rats. *Pharmacology.* Aug 57(2): 65-78.
- KORTEZOVA, N., MIZHORKOVA, Z., MILUSHEVA, E., VARGA, G., VIZI, ES., PAPASOVA, M. (1996). Non-adrenergic non-cholinergic neuron stimulation in the cat lower esophageal sphincter. *European Journal of Pharmacology.* 304: 109-115.
- KORTEZOVA, N., VELKOVA, V., MIZHORKOVA, Z., DOBREVA, G., VIZI, S., PAPASOVA, M. (1994). Participation of nitric oxide in the nicotine-induced relaxation of the cat lower esophageal sphincter. *J. Autonomic Nervous System.* 50: 73-78.
- KUMAR, D., PHILIPS, SF. (1989). Human myenteric plexus: confirmation of unfamiliar structures in adults and neonates. *Gastroenterology.* Apr 96(4): 1021-1028.
- KUUSISTO, J., MYKKANEN, I., IAKSO, M. (1995). Hyperinsulinemic mikroalbuminuria: A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation.* 91(3): 831-837.
- LEFER, DJ., NANAHISHI, K., VINTEN-JOHENSEN, J. (1993). Endothelial and myocardial cell protection by a cytosine-containing nitric oxide donor after myocardial ischemia and reperfusion. *J. Cardiovasc Pharmacol* 22 (Supl 7): 34-43.
- LEGAN, E. (1989). Effects of streptozotocin induced hyperglycemia on agonist stimulated phosphatidylinositol turnover in rat aorta. *Life Sci.* 45: 371-378.

- LEURS, PB., VAN OERLE, R., WOLFFENBUTTEL, BH. (1997). Increased tissue factor pathway inhibitor and coagulation in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost.* 77(3): 472-476.
- LEZAMA, EJ., KONKAR, AA., BOOKAMAN, M., MILLER, D., FELLER, D. (1996). Pharmacological study of atypical  $\beta$ -adrenoceptors in rat esophageal smooth muscle. *Eur J Pharm.* 308: 69-80.
- LINCOLN, TM. (1989). Cyclic GMP and mechanisms of vasodilatation. *Pharmacol Ther* 41: 479-502.
- LLUCH, I., ASCASO, JF., MORA, F., MINGUEZ, M., PENA, A., HERNANDEZ, A., BENAGES, A. (1999). Gastroesophageal reflux in diabetes mellitus. *The American Journal of Gastroenterology.* 94(4): 919-924.
- LOO, FD., DODDS, WJ., SOERGEL, KH. (1985). Multi peaked esophageal peristaltic pressure waves in patients with diabetic neuropathy. *Gastroenterology.* 88(2): 485-491.
- LOW, PA., WALSCH, HC., HUANG, CY., MCLEOD, JG. (1975). The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathologic study. *Brain.* 98: 341-356.
- LUCCHELLI, A., BARBONE, M., MASOERO, E., BAIARDI, P., TONINI, M. (1999). Influence of fluoxetine and lioxetine on 5-HT<sub>4</sub> receptor-mediated relaxation in the rat isolated oesophagus. *Fundam Clin Pharmacol* 13: 330-336.
- LYRENAS, E., ABRAHAMSSON, H. (1986). Beta-adrenergic influence on oesophageal peristalsis in man. *Gut.* 27: 260-266.
- MAN, J., PELCKMANS, PA., BOECKXSTAENS, GE., BULT, H., OOSTERBOSCH, L., HERMAN; AG., MAERCKE, YV. (1991). The role of nitric oxide in inhibitory non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission in the canine lower oesophageal sphincter. *Br J Pharmacol* 103: 1092-1096.
- MANSON, JE., WILLETT, WC., STAMPFER, MJ. (1995). Body weight and mortality among women. *North England J. Med.* 333: 677-685.
- MCCORD, GS., STAIANO, A., CLOUSE, RE. (1991). Achalasia, diffuse spasm and non-specific motor disorders, *Clinical Gastroenterology*, Bailliere Tindall, London. p: 307-336.
- MCGILL, JB., SCHNEIDER, DJ., ARFKEN, CL. (1994). Factors responsible for impaired fibrinolysis in obese subjects and NIDDM patients. *Diabetes.* 43: 104-109.
- MCMILLAN, DE. (1997). Development of vascular complications in diabetes. *Vasc Med.* 2(2): 132-142.
- MEARIN, F., MALAGELEDA, JR. (1995). Gastroparesis and dyspepsia in patients with diabetes mellitus. *Eur J Gastroenterology.* 7(8): 717-729.

- MEARIN, F., MOURELLE, M., GUARNER, F., SALAS, A., RIVEROS-MORENO, V., MONCADA, S., MALAGELADA, JR. (1993). Patients with achalasia lack nitric oxide synthase in the gastro-oesophageal junction. *European Journal of Clinical Investigation*. 23: 724-728.
- MEYER, GW., AUSTIN, RM., CASTELL, DO. (1986). Muscle anatomy of the human esophagus. *J. Clin Gastroenterol*. 8: 131-134.
- MONCADA, S., PALMER, RMJ., HIGGS, EA. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 43: 109-142.
- MORALES-OLIVAS, FJ., CORTIJO, J., ESPLUGUES, JV., RUBIO, E., ESPLUGUES, J. (1985). Effect of verapamil and diltiazem on isolated gastro-oesophageal sphincter of the rat. *J. Pharm. Pharmacol.* 37: 208-209.
- MOROOSE, R., HOYER, LW. (1986). Von Willebrand factor and platelet function. *Annu Rev Med.* 33: 159-166.
- MURRAY, FE., LOMBARD, M., ASHE, J. (1987). Esophageal function in diabetes mellitus with special reference to acid studies and relationship to peripheral neuropathy. *Am J Gastroenterology*. 82(9): 840-843.
- MURRAY, J., BATES, JN., CONKLIN, JL. (1994). Nerve-mediated nitric oxide production by opossum lower esophageal sphincter. *Digestive Diseases and Sciences*. 39 (9): 1872-1876.
- MURRAY, J., DU, C., LEDLOW, A., BATES, JN., CONKLIN, JL. (1991). Nitric oxide: mediator of noradrenergic noncholinergic responses of opossum esophageal muscle. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 261: G401-G406.
- NERI, M., CUCCURULLO, F., MARZIO, L. (1990). Effect of somatostatin on gallbladder volume and small intestinal motor activity in humans. *Gastroenterology*. 98: 316-321.
- NICHOLS, K., KRANTIS, A., STAINES, W. (1992). Histochemical localization of nitric oxide synthesizing neurons and vascular sites in the guinea pig intestine. *Neurosci. Dec* 51(4): 791-799.
- OHIA, SE., CHEUNG, YD., BIEGER, D., TRIGGLE, CR. (1992). Pharmacological profile of the 5-hydroxytryptamine receptor that mediates relaxation of rat oesophageal smooth muscle. *Gen Pharm.* 23(4): 649-658.
- ORIOWO, M.A. (1997).  $\beta_3$  adrenoceptors mediate smooth muscle relaxation in the rat lower oesophageal sphincter. *Journal of Autonomic Pharmacology*. 17: 175-182.
- OSTER-JORGENSEN, E., PEDERSEN, SA., LARSEN, ML. (1990). The influence of induced hyperglycemia on gastric emptying in healthy humans. *Scand J Clin Lab Invest*. 50: 831-836.

- ÖZTÜRK, Y., ALTAN, M., YILDIZOĞLU, N. (1996). Effects of experimental diabetes and insulin on smooth muscle functions. *Pharmacological Reviews*. 48: 70-99.
- PORTE, D., HALTE, JB. (1999). The clinical syndrome of diabetes mellitus. In Dyck PJ and Thomas PK (eds): *Peripheral Neuropathy*. WB. Saunders Company, Philadelphia, p: 1-2.
- PORTHA, B., BLONDEL, O., SERRADAS, P. (1989). The rat models of non-insulin dependent diabetes induced by neonatal streptozotocin. *Diabete Metab*. 15: 61-75.
- PREIKSAITIS, HG., TREMBLAY, L., DIAMANT, NE. (April, 1994). Nitric oxide mediates inhibitory nerve effects in human esophagus and lower esophageal sphincter. *Digestive Diseases and Sciences*. 39 (4): 770-775.
- RADOMSKI, MW., PALMER, RMJ., MONCADA, S(1987). The role of nitric oxide and cGMP in platelet inhibition to vascular endothelium. *Biochem Biophys Res Commun* 148: 1482-1489.
- RAJFER, J. et al. (1992). Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *New Engl J Med*. 326: 90-92.
- RATTAN, S., MOUMMI, C. (1989). Influence of stimulators and inhibitors of cyclic nucleotides on lower esophageal sphincter. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 248(2): 703-709.
- RIFKIN, MH. (1990). *Diabetes mellitus theory and practice* New York, McGraw-Hill company Book Co. P: 2-27.
- ROSSETTI, L., SHULMAN, GI., ZAWALICH, W., DE FRONZO, RA. (1987). Effect of chronic hyperglycemia on in vivo insulin secretion in partially pancreatectomized rats. *J Clin Invest*. 80: 1037-1045.
- ROTHSTEIN, RD. (1990). Gastrointestinal motility disorders in diabetes mellitus. *Am J Gastroenterol*. 85: 782-785.
- SHAHIN, W., MURRAY, JA., CLARK, E., CONKLIN, JL. (2000). Role of cGMP as a mediator of nerve-induced motor functions of the opossum esophagus. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 279: G567-G574.
- SIGALA, S., MISSALE, G., RADDINO, R., CESTARI, R., LOJACONO, L., MISSALE, C. (1994). Opposing roles for D1 and D2 dopamine receptors in the regulation of lower esophageal sphincter motility in the rat. *Life Sciences*. 54(15): 1035-1045.
- SMALL, M., KLUFT, C., MACCUISH, AC., LOWE, GD. (1989). Tissue plasminogen activator inhibition in diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 12: 655-658.

- SNYDER, SH. (1992). Nitric oxide: First in a new class of neurotransmitter? *Science*. 257: 494-496.
- SOHN, UD., CHIU, TT., BITAR, KN., HILLEMEIER, C. (1994). Calcium requirements for Ach induced contraction of cat esophageal circular muscle cells. *Am J Physiol*. 266: G330-G338.
- SOHN, UD., HARNETT, KM., DE PETRIS, G., BEHAR, J, BIANCANI, P. (1993). Distinct muscarinic receptors, G-proteins, and phospholipases in esophageal and lower esophageal sphincter circular muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 267: 1025-1214.
- SOHN, UD., ZOUKHRI, D., DARTT, D., SERGHERAERT, C., HARNETT, KM., BEHAR, J., BIANCANI, P. (1997). Different PK C isozymes mediate lower esophageal (ESO) circular smooth muscle in the cat. *Mol Pharmacol* 51: 462-470.
- SPARWASSER, C., DRESCHER, P., WILL, JA., MADSEN, PO. (1994). Smooth muscle tone regulation in rabbit cavernosal and spongiosal tissue by cyclic AMP and GMP dependent mechanisms. *J Urol* 152: 2159-2163.
- SPENGLER, U., STELLAARD, F., RUCKDESCHEL, G., SCHEURLEN, C., KRUIS, W. (1989). Small intestinal transit time, bacterial growth and bowel habits in diabetic patients. *Pancreas*. 4: 65-70.
- STEWART, IM., HOSKING, BJ., PRESTON, BJ., ATKINSON, M. (1976). Oesophageal motor changes in diabetes mellitus. *Thorax*. 31: 278-283.
- STORR, M., ALLESCHER, HD. (1999). Esophageal pharmacology and treatment of primary motility disorders. *Diseases of the Esophagus*. 12: 241-257.
- ŞENCAN, S. (1995). Diabetes mellitus ve göz. Her yönü ile diabetes mellitus. Ed: Yenigün M. I. Baskı, İstanbul.
- TAKAYANAGI, I., KASUYA, Y. (1977). Effects of some drugs on the circular muscle of the isolated lower esophagus. *J. Pharm. Pharmacol. Sep* 29(9): 559-560.
- TAYLOR, GS., BYWATER, RAR. (1989). Novel autonomic neurotransmitter and intestinal function. *Pharmacology and Therapeutic*. 40(3): 401-438.
- TESFAMARIAM, B., BROWN, ML., COHEN, RA. (1991). Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest*. 87: 1643-1648.
- THOMAS, PK., TOMLINSON, DR. (1993). Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In Dyck PJ and Thomas PK (eds): *Peripheral Neuropathy*. WB. Saunders Company, Philadelphia 1993, 2: 1219-1250.



- THOMPSON, SG., KIENAST, JK., PYKE, SDM. (1995). Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 332: 635-641.
- TOKUHARA, T., MEULEMANS, A., De RIDDER, W., HIGASHINO, M., KINOSHITA, H., SCHUURKES, JE. (1993). Effect of adrenoceptor agonists on striated muscle strips of the canine oesophagus. *Br J Pharmacol* 2: 297-302.
- TOMITA, R., KUROSU, Y., MUNAKATA, K. (1997). Relationship between nitric oxide and non-cholinergic inhibitory nerves in human lower esophageal sphincter. *J Gastroenterol.* Feb 32(1): 1-5.
- UNGER, R., OREI, I. (1990). GLUCAGON. In: Ellenberg and Rifkin's diabetes mellitus. 4<sup>th</sup> ed. New York: Elsevier. P: 104-120.
- VINE, AK., SAMAMA, MM. (1993). The role of abnormalities in the anticoagulant and fibrinolytic systems in retinal vascular occlusions. *Surv Ophthalmol* 37: 283-292.
- WARD, SM., DALZIEL, HH., THORNBURY, KD., WESTFALL, D., SANDERS, KM. (1992). Nonadrenergic, noncholinergic inhibition and excitation in canine colon depend on nitric oxide. *Am J Physiol.* 262: G237-G243.
- WAY, KJ., REID, J. (1995). Effect of diabetes and elevated glucose on nitric oxide-mediated neurotransmission in rat anococcygeus muscle. *Br J Pharm.* 115: 409-414.
- WILLIAMS, B. (1995). Glucose-induced vascular smooth muscle dysfunction: The role of protein kinase C. *Journal of Hypertension.* 13: 477-486.
- WINOCOUR, PD. (1992). Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes.* 22: 334-339.
- WU, KK., THIAGARAJAN, P. (1996). Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annual Review of medicine.* 47: 315-331.
- YAMATO, S., SAHA, JK., GOYAL, RK. (1992). Role of nitric oxide in lower esophageal sphincter relaxation to swallowing. *Life Sciences.* 50: 1263-1272.
- YAMATO, S., SPECHLER, SJ., GOYAL, RK. (1992). Role of nitric oxide in esophageal peristalsis in the opossum. *Gastroenterology.* 103: 197-204.
- YARARCAN, M. (1998) Diabetik retinopatide sistemik ve genetik risk faktörleri. *Retina-Vitreus.* 6(3): 240-248.
- YENİGÜN, M. (1995). İnsülinle tedaviye yaklaşım. (Her yönüyle diabetes mellitus adlı kitabından) Ed. Yenigün M. Birinci baskı, İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. s: 219-270.
- YENİGÜN, M. (1997). Diabetes mellitusta mikro ve makroanjyopati: Metabolik yönleriyle diabetes mellitus ve hipertansiyon. Ed: Yenigün M. Mart Matbaacılık, İstanbul. s: 216-249.

- YENİGÜN, M. (1997). Mikro ve makroanjiopatiler: Kardiovasküler diabet. Ed: Yenigün M. İ.Ü. Basımevi İstanbul. s: 546-584.
- YENİGÜN, M. (2001). Diabetes mellitus fizyopatolojisi (Her yönüyle diabetes mellitus adlı kitaptan) Ed: Yenigün M. İkinci baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitabevi. s: 91-124.
- ZHU, BH., SAKAI, Y. (1996). Alteration of contractile properties to serotonin in gastric fundus smooth muscle isolated from streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. Br. J. Pharmacol Aug 118(7): 1813-1821.

