

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI



TİP 1 VE TİP 2 DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA GASTRİK MOTİLİTE HORMONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DOKTORA TEZİ
Ramazan ÖZDEMİR

Danışman

Doç. Dr. Aliye SAĞKAN ÖZTÜRK

İkinci Danışman

Prof. Dr. Nuri ALTUĞ

HATAY-2018

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI

**TİP 1 VE TİP 2 DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA GASTRİK
MOTİLİTE HORMONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ
Ramazan ÖZDEMİR

Danışman

Doç. Dr. Aliye SAĞKAN ÖZTÜRK

İkinci Danışman

Prof. Dr. Nuri ALTUĞ

Sunulan bu araştırma, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü (**Proje No: 12386**) tarafından desteklenmiştir.

HATAY-2018

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI

TİP 1 VE TİP 2 DİYABET OLUŞTURULAN SIÇANLARDA GASTRİK MOTİLİTE HORMONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Doktora Tezi
Ramazan ÖZDEMİR

Bu tez, aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 06/04/2018 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oy çokluğu / oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri Başkanı : Prof. Dr. Ramazan DURGUT

Üye : Prof. Dr. Mahmut OK

Üye : Prof. Dr. Murat GÜZEL

Üye : Doç. Dr. Aliye SAĞKAN ÖZTÜRK

Üye : Doç. Dr. Fatih SAKİN

Bu tez, Enstitümüz İç Hastalıkları (VET) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

.../04/2018

Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleşmesinde emeği geçen danışman hocam Doç. Dr. Aliye SAğKAN ÖZTÜRK'e, tezin yazım, yapım ve tamamlanmasında danışman hocam ve benden emeklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ramazan DURGUT'a, laboratuvar çalışmalarındaki desteklerinden dolayı Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyeleri Dr. Öğr. Üyesi Altuğ KÜÇÜKGÜL ve Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Mustafa İŐGÖR'e, her an yanımda olan ve her türlü destek veren arkadaşım Uzm. Veteriner Hekim Atakan ÖZTÜRK'e, beni yetiştirip bu günlere getiren aileme, son olarak desteğini her zaman hissettiğim eşim Emel ÖZDEMİR'e ve oğullarım Salih ile Melih'e, teşekkürlerimi sunuyorum.

Sunulan bu araştırma, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (Proje no:12386) tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÇİZELGELER DİZİNİ	V
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	5
2.1.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	7
2.1.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	8
2.2. Diyabetin Komplikasyonları	10
2.3. Gastrointestinal Motilite.....	12
2.3.1. Gastrointestinal Motilitenin Hormonal ve Sinirsel Düzenlenmesi	15
2.3.2. Gastrointestinal Motilitenin Değerlendirilmesi ve Yöntemleri.....	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	64

ÇİZELGELER DİZİNİ

	Sayfa
Çizelge 4.1. Grup içi ve gruplararası canlı ağırlık değişimlerinin değerlendirilmesi.	27
Çizelge 4.2. Gruplar arasında glikoz değişimlerinin değerlendirilmesi.	28
Çizelge 4.3. Gruplar arasında hormon değişimlerinin değerlendirilmesi.	28
Çizelge 4.4. Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi.....	29
Çizelge 4.5. Gruplar arasında HOMA IR ve HOMA β değerlendirilmesi.	30



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
α	: Alfa
ALP	: Alkalen fosfataz
ALT	: Alanin transaminaz
AST	: Aspartat transaminaz
β	: Beta
BUN	: Kan Üre Azotu
CA	: Kalsiyum
CCK	: Kolesistokinin
D.Bil	: Direkt Bilirubin
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DM	: Diyabetes Mellitus
ESS	: Enterik Sinir Sistemi
FE	: Demir
γ	: Gamma
GFH	: Glomeruler filtrasyon hızı
GGT	: Gama-glutamil transferaz
GIP	: Gastrointestinal Peptid
GIS	: Gastrointestinal sistem
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid 1
HDL KOL	: Yüksek Yoğunluklu Kolesterol
HOMA	: Homeostatik Model Değerlendirmesi
IDDM	: İnsüline Bağımlı Diyabet
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IR	: İnsülin direnci
IP	: İntraperitoneal
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDH	: Laktat dehidrogenaz

LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MG	: Magnezyum
MMC	: Migratör motor kompleksi
NIDDM	: İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabet
PPI	: Proton pompa inhibitörü
SSS	: Merkezi Sinir Sistemi
STZ	: Streptozotosin
T.Bil	: Total Bilirubin
Trig	: Trigliserid
VKİ	: Vücut Kilo İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Tip 1 ve Tip 2 Diyabetli Sıçanlarda Gastrik Motilite Hormonlarının Değerlendirilmesi

Diyabetik gastroparezis, çevresel/genetik birçok faktörden etkilenerek oluşabilen diyabetin komplikasyonlarından olup diyabete bağlı gastrik boşalmanın gecikmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu çalışmada, deneysel olarak Tip 1 ve Tip 2 DM oluşturulan sıçanlarda gastrik motilitenin, ghrelin düzeyleri belirlenerek değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada 21 adet erkek wistar albino sıçan her grupta 7 hayvan olacak (n=7) şekilde negatif kontrol, Tip 1 DM, ve Tip 2 DM olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna normal sıçan diyeti ve IP sitrat tampon, Tip 1 DM grubuna 55 mg/kg tek doz IP streptozotosin (STZ), Tip 2 DM grubuna ise 2 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle (%40) beslenme sonrası tek doz IP STZ 35 mg/kg uygulandı. Kan glikoz düzeyleri 270 mg/dL üzerinde olanlar DM olarak kabul edildi. Anestezi altında kalpten kan örnekleri alınarak tüm sıçanlar sakrifiye edildi. Örneklerin çalışılmasında biyokimyasal parametreler için sulu sistem otoanalizör yöntem, hormon analizleri ticari ELISA kitleri ve kan glikoz düzeylerinin belirlenmesinde hızlı test kitleri kullanıldı.

Çalışmanın sonuçlarında, Tip 1 DM, Tip 2 DM grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, STZ uygulaması sonrasında kan glikoz düzeyleri yükselmiş ve istatistiki olarak anlamlı ($p<0,001$) idi. Tip 1 DM grubunda total protein ve albümin düzeyleri düşmüş, kan üre nitrojeni, ALT, AST, direkt bilirubin ve total bilirubin düzeyleri istatistiki olarak anlamlı düzeyde ($p<0,001$) artmıştı. Tip 2 DM grubunda ise kreatinin, total kolesterol, trigliserid, HDL, VLDL ve ALP düzeyleri diğer gruplardan anlamlı oranda ($p<0,001$) yüksek idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında HOMA β diyabet gruplarının her ikisinde de düşmüş, HOMA IR ise artmıştır.

Yüksek yağlı diyetle bağlı obezite ve STZ ile indüklenen β hücre hasarının birlikte olduğu bu çalışmada, Tip 2 DM modelinde insülin direnci ve β hücre fonksiyonunun değerlendirilmesinde hem HOMA β hem de HOMA IR'nın kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Dislipidemi bulguları Tip 2 DM grubunda obezite ile ilişkiyi, artmış karaciğer enzim seviyeleri ise Tip 1 DM için öncelikli hasarlanmanın burada meydana geldiğini yansıtan bulgular olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak, Tip 1 DM'lu sıçanlarda düşen ve Tip 2 DM'lu sıçanlarda düşme eğiliminde olan ghrelin, diyabetik gastroparezisin tanısında basit ve güvenilir bir parametre olarak kullanılabileceği ve metabolik sendrom için de yeni bir biyobelirteç olarak göz önüne alınabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Gastrik Motilite, Ghrelin, Sıçan

ABSTRACT

The Evaluation of Gastric Motility Hormone Levels in Type 1 and Type 2 Diabetic Rats

Diabetic gastroparesis is defined as the delay of gastric emptying connected to diabetes, which is a complication of diabetes that can be affected by many environmental/genetic factors. In this study, it was aimed to evaluate gastric motility in experimental type 1 and type 2 diabetic rats, by determining the ghrelin levels.

In the study, 21 male wistar albino rats each group with 7 animals negative control, type 1 diabetes and type 2 diabetes to be divided into three group. Normal diet and IP citrate buffer was applied to the control group, single dose of 55 mg / kg IP STZ was injected to the type 1 diabetes group and single dose of 35 mg/kg IP STZ was injected to the type 2 diabetes group followed by 40% high fat diet for two weeks. Those with blood glucose levels above 270 mg / dL were accepted as diabetic. Blood samples were taken from the heart under anesthesia and all the rats were sacrificed. Biochemical parameters of the samples were determined by aqueous system autoanalyzer method, commercial ELISA kits for hormone analysis, and rapid test kits with blood glucose levels determined.

In the result of study when the control group and type 1, type 2 diabetic groups compared, after the STZ induction, blood glucose levels were increased and statistically significant ($p < 0.001-0.05$). In the type 1 diabetic group total protein and bilirubin levels were decreased, blood urea nitrogen, ALT, AST, total / direct bilirubin levels were increased as statistically significant ($p < 0.001$). In type 2 diabetic group creatinine, total cholesterol, triglyceride, HDL, VLDL and ALP levels were significantly higher than the other groups ($p < 0.001$). Compared with the control group, HOMA β decreased and HOMA IR increased in both diabetic groups.

In this study which is, obesity associated with high fat diets and STZ-induced β cell damage coexist; it is resulted that, in the evaluation of insulin resistance and β cell function in the type 2 diabetes model, both HOMA β and HOMA IR can be used.

The findings of dyslipidemia were associated with obesity in the type 2 diabetes group, and increased liver enzyme levels were determined to be the findings reflecting the primary damage to type 1 diabetes.

It was concluded that ghrelin, which decreases in type 1 diabetic group rats and tends to decrease in type 2 diabetic group rats, can be used as a simple and reliable parameter in the diagnosis of diabetic gastroparesis and may be considered as a new biomarker for the metabolic syndrome.

Key Words: Diabetes, Gastric Motility, Ghrelin, Rat

1. GİRİŞ

Diyabet, pankreasın β (beta) hücreleri tarafından yeterli insülin üretilmediğinde ya da üretilen insülinin dokular tarafından kullanılmadığında ortaya çıkan, Tip 1 diyabetes mellitus (Tip 1 DM) ve Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) olarak iki başlıkta sınıflandırılan kronik bir hastalık olup, halen dünya nüfusunun büyük bir kısmını etkilemektedir (Powers ve ark. 2015, Dabelea ve ark. 2017).

Tip 1 DM, çevresel ve genetik (ailesel ve otoimmün kaynaklı β hücre hasarı) birçok faktörün etkisiyle pankreasın β hücrelerinin ürettiği insülinin ortadan kalkması ve insülin yetersizliğine bağlı gelişen kronik hiperglisemi tablosudur. İnsülin yetersizliği, hastaların yaklaşık % 90'ında otoimmün, % 10'unda ise diğer sebeplere bağlı β hücre yıkımı sonucu oluşur. Genetik yatkınlığı olan kişilerde genellikle enfeksiyon, stres veya travma β hücre hasarını tetiklemektedir (WHO 2006, TEMD 2009). Tip 2 DM ise insülin reseptör duyarlılığının dirence dönüşmesi, insülin sentezi ve salgılanmasının azalması ya da tamamen ortadan kalkması ile ortaya çıkan bir hastalık tablosudur ve etiopatogenezinden obezite, dengesiz, aşırı ve yetersiz beslenme gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır (Köloğlu 1996).

Hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'nin akut etkilerine ilaveten kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi, hipertansiyonu da içeren metabolik sendrom olarak adlandırılan kompleks hastalık tablosu ve gastrik parezis veya gastrik boşalmanın gecikmesi gibi ilerleyici ve daha spesifik komplikasyonları da bulunmaktadır (Işık ve ark. 2009, Bais ve ark. 2012).

Diyabetik gastropati terimi, DM'lu hastalarda gastrik kontraktilite, ton ve miyoelektrik aktivitelerin anormalliklerini içeren pek çok nöromusküler işlev bozukluğunu ifade eden bir terimdir. Diyabetik gastropati, hiperglisemi sırasında akut olarak meydana gelebildiği gibi, diyabetin ilerleyen dönemlerinde sebebi bilinmeyen mide bulantısı, postprandiyal dolgunluk, erken doyum ve kusmayı içeren kronik bir süreç olarak da ilerleyebilir (Koch ve ark. 1989, De Block ve ark. 2006). Diyabetik gastropatinin kontrolünde ve tedavisinde diyet ve glikoz kontrolünün yanı sıra, fundik veya antral kasılmaları arttırmak ve/veya mide ritim bozukluklarını ortadan kaldırmak için metoklopramid, sisaprid, domperidon ve eritromisin gibi çeşitli gastroprokinetik ilaçlar kullanılmaktadır (Feldman ve Schiller 1983, Rothstein ve ark. 1993). Bunun dışında

gastrointestinal (Gİ) sistem hücrelerinden salınan endojen motilite artırıcı peptid hormonlarının bazıları da bu amaçla kullanılmaktadır. Motilite artırıcı etkileri gastrik mukoza hücreleri üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarda ortaya konulan bu hormonlardan bazıları gastrin, kolesistokinin (CCK), motilin ve ghrelin gibi Gİ peptitlerdir (Poitras ve Tomasetto 2009). Gİ sistemin motilite bozukluklarında bu hormonlardan bazılarının agonistlerinin uygulamaları yer almaktadır (De Smet ve ark. 2009). Ancak spesifik ve etkili tedavilerin geliştirilmesi için diyabetik gastropatinin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması gerekmektedir (Koch 1999).

Bu tez çalışmasında, yaygın metabolik hastalıklardan olan Tip 1 ve Tip 2 DM'un streptozotosin (STZ) ile indüklendiği sıçanlarda, hastalığın komplikasyonlarından olan diyabetik gastroparezisin motilite hormonları ile değerlendirilmesi ve gastrik komplikasyonların etiopatogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca rutin biyokimyasal parametreler ışığında diyabete bağlı meydana gelen değişimler de değerlendirilmiştir. Çalışmanın en önemli çıktısı, diyabetin primer tedavisine ek olarak, diyabetik gastroparezisin değerlendirilmesine katkı sağlayabilecek olmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Canlı organizmalar normal fizyolojik koşullarda enerji kaynağı olarak ilk sırada karbonhidratları kullanırlar. Karbonhidratlar gıdalar ile alındıktan sonra bir takım sindirim faaliyetleri sonrası pek çok hücrede enerjiye dönüşür. Ancak gıda ile alınan glikozun hücre içine alınabilmesi ve enerjiye çevrilebilmesi için insüline ihtiyaç vardır. Karbonhidrat metabolizmasında önemli bir role sahip olan insülin, kan glikozunun artmasına bağlı olarak pankreastaki β hücrelerinden salgılanır. İnsülinin etki gösterebilmesi için hücrelerin üzerinde bulunan ve reseptör adı verilen bölgelere bağlanması gerekmektedir. Pankreastan yeterli miktarda insülin salgılanamaması ya da salgılanan insülinin çeşitli nedenlerle etkisiz olması, glikozun hücre içine alınamaması ve enerji olarak kullanılamaması ile sonuçlanır (MİSED 2010). Bu durum tüm dünyada yaygın olarak görülen, çevresel ve genetik birçok faktörden etkilenecek oluşan ve kronik hiperglisemi ile seyreden, *Diabetes Mellitus* (DM) olarak adlandırılan metabolik hastalık tablosunun oluşumuna yol açar. Pankreatik β hücrelerinden salınan insülinin yokluğu, azlığı veya insülin reseptörlerinin cevapsızlığı sonucu oluşan hiperglisemi, hastalığın en önemli göstergelerinden biridir (Vural ve ark. 2001, Yenigün 2001).

Metabolik bir hastalık olan DM pek çok hastalığın etiopatogenezinde rol oynar. Kronik hipergliseminin birçok doku ve organa özellikle göz, böbrek, sinir sistemi, kalp ve kan damarlarında hasarla ilişkili sonuçları meydana getirdiği bildirilmekte ve özellikle kardiyovasküler hastalıklardaki DM ile birlikte seyrettiği olgularda ölüm oranının üç kat daha yüksek olduğu ifade edilmektedir (Rodrigues ve Motta 2012). Ayrıca hastalığın ilerleyici karakterde mikrovasküler (gözde retinopati, böbreklerde nefropati, sinir sisteminde nöropati) ve makrovasküler (miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı) komplikasyonları da bulunmaktadır. DM'li hastalarda duygusal tepkiler, uyum güçlükleri ve depresif davranışlar da sık karşılaşılan bozukluklardandır (Mayou ve ark. 1991, Masterton 1996). Hastaların % 30-40'ında gözlenen nefropati, DM'nin önemli komplikasyonları arasında gösterilmektedir (Catalano ve Marshall 1992). Glomeruler, tubuler ve tubulo interstitiyel yapı değişikliklerini içeren diyabetik böbrek hasarının gelişim mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (Jarrett 1989, Banskota ve ark. 2001).

DM yalnızca retinal, renal, nervöz ve kardiyovasküler sisteme değil, aynı zamanda karaciğer üzerine de negatif etkileri olan metabolik bir hastalık olup, bu etkileri hakkındaki

bilgiler yeterli düzeyde değildir (Lipcombe ve Hux 2007, Orasanu ve Plutzky 2009).

Karaciğer dokusu, glikozun glikojen olarak sentez ve depo edilmesi ve ihtiyaç durumunda ise yıkımı gibi karbonhidrat metabolizması ile ilişkisinin yanı sıra, lipid metabolizmasında yağ asitlerinin sentezi, oksidasyonu, trigliserid oluşumu, fosfolipid ve lipoproteinlerin sentezi, keton cisimlerinin oluşumu, safra asitlerinin ve safranin oluşturulması gibi görevleri de üstlenir ve bu etkilerinin çoğunu gerçekleştirirken insülin ile sürekli ilişki halindedir (Seifter ve England 1982, Martini ve ark. 2009, Fong ve ark. 2015). Diyabetik karaciğerde genellikle hiperplazinin yanı sıra enzim aktivitesinde de değişiklikler meydana gelmektedir (Giordano ve ark. 2014). Lipid metabolizması anormallikleri ve hipertansiyon diyabetik hastalarda metabolik bozuklukların bir parçası olarak yer almaktadır (Tolonen ve ark. 2008, Gordon ve ark. 2010). Bu komplikasyonların yanı sıra DM'lu hastalarda diğer bir komplikasyonda gastrik parezis ve gastrik boşalmanın gecikmesidir (Koch ve ark. 1989). Gastrointestinal semptomların yaygınlığının DM'lu hastalarda genel popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir. DM'lu hastalarda gastrointestinal semptomlar, yaşam kalitesini düşüren en önemli nedenlerdendir (Rodrigues ve Motta 2012).

Gastroparezis DM'un yanı sıra viral enfeksiyonları takip eden idiopatik anormallikler, postgastrik veya ösefageal cerrahi, nöropati ve miyopatilerin bir komplikasyonu olarak da ortaya çıkar ve sindirim sisteminde herhangi bir obstruksiyon olmaksızın gastrik boşalmanın gecikmesi olarak tanımlanabilir. Geciken gastrik boşalma çoğu olguda gastroözefagial reflü ve fonksiyonel dispepsi ile sonuçlanır (De Block ve ark. 2006, Rozov-Ung ve ark. 2014). Gastrointestinal motilite ve motilitenin düzenlenmesi karmaşık bir dizi fizyolojik süreci içerir ve günümüzde halen tam olarak açıklanamamıştır. Özellikle DM gibi metabolik hastalıkların seyri esnasında gastrointestinal motilitede meydana gelen en önemli değişiklik motilitenin azalmasıdır (Horowitz ve ark. 2002). Chiu ve ark. (2014) DM ile dispepsi ilişkisinin tam olarak açıklanamadığı için kullanılabilir rasyonel bir tedavisinin de olmadığını ifade etmektedirler. DM'ta gastroparezinin yanı sıra yine gastrointestinal sistem ile ilişkili bulantı, kusma, abdominal ağrı, mide ekşimesi, yutma güçlüğü, konstipasyon, ishal ve istem dışı dışkılama gibi komplikasyonlar meydana gelebilir. Bu komplikasyonlar mide-bağırsak hareket bozuklukları, abdominal organlarda duyarlılık, nörotransmitter salınımında değişiklikler, sindirim sistemi mukozasında yangı,

safra kesesi taşları ve karaciğerde basit yağlanma (steatozis-yangısal olmayan) ile sonuçlanabilmektedir (Bjelakovic ve ark. 2005).

2.1. Diyabetes Mellitus

Diabetes mellitus terimi, insülin salgılanması, insülinin etkisi veya her ikisinde oluşan azalma sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında aksaklıklarla birlikte, kanda glikoz seviyesinin kronik olarak yükselmesiyle karakterize, çok yönlü etiyolojiye sahip bir hastalık olarak tanımlanmıştır (WHO 1999). Amerikan Diyabet Birliği (ADA–American Diabetes Association) ise “yüksek kan glikoz düzeyi ile karakterize, vücudun insülin üretimi veya insülini gerekli şekilde kullanmasında oluşan bozukluklar sonucu oluşan bir hastalıklar grubu” olarak tanımlamaktadır (ADA 2014). Bunların dışında, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ), diyabeti “insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki kusurlar nedeniyle, organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığı” şeklinde tanımlamaktadır (TEMĐ 2009). Diyabetin prevalansı, cinsiyet, obezite, eğitim düzeyi ve ekonomik duruma göre değişmektedir (Yeniğün 1995a).

DM etiopatogenezine göre ikiye ayrılmaktadır. Bunlar ilki, vücudun ihtiyacı olan insülinin farklı nedenlerden dolayı üretilmemesi sonucu oluşan Tip 1 DM, ikincisi ise vücutta üretilen insülinin kullanılmaması ve insüline karşı direnç gelişmesi sonucu oluşan Tip 2 DM'dur. Hastalığın her iki formunda da hücreler tarafından kullanılmayan glikoz kanda birikir ve kan glikozu yükselir (MİSED 2010). İnsülinin pankreatik β hücreleri tarafından salınımı, başlıca kan glikoz konsantrasyonunun pankreas üzerine geri bildirim (*feed-back*) etkisiyle regüle edilir. İnsülin sekresyonunu uyaran en önemli etmen kan glikoz konsantrasyonudur ve glikoz konsantrasyonu arttığında insülin sekresyonu artar, azaldığında ise salınımı azalır (Shamma ve ark. 1995).

İnsülinin asıl görevi kan glikoz düzeyini düşürmek için glikozun hücre içine girişini sağlamaktır. Bunun aksine glukagon, ACTH, büyüme hormonu, kortizon ve katekolaminler kan glikozunu yükseltici etkiye sahiptir (Yeniğün 1995b). İnsülin varlığında, hepatik glikoz yapımı inhibe edilir ve iskelet kasında glikoz kullanımı uyarılarak kan glikoz düzeyi düşer (Özdoğan 2007).

Glikoz, insülin hormonu yardımıyla kas ve yağ dokuya taşındığı için insülin yetersizliğinde hepatik glukogenolizis, glukoneogenezis ve ketogenezis uyarılır (Öcal 2005). Glikoz ve diğer besinler tarafından uyarılan insülin salgısındaki değişimler, bazı hormonlar ve nörotransmitterler tarafından etkilenmektedir. Bu unsurlar, β hücreleri üzerindeki etkilerini plazma membranı içerisindeki kendilerine özel reseptörlere bağlanarak başlatırlar. Pankreas adacıklarında β hücrelerine komşu α (alfa) hücrelerinden salgılanan glukagon ve hipofizden salgılanan somatotropin negatif geri bildirimleri ile insülin salgılanmasını artırırken, adacık δ (delta) hücrelerinden ve bazı intestinal hücrelerden salınan somatostatin insülin salınımını azaltır. Besinlerin mide ve bağırsağa erişmesi ile özel intestinal hücrelerden salgılanan hormonlardan gastrin, CCK, Gastrik inhibitör peptid (GIP), Glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) ve sekretin, genel olarak besinler ve özellikle glikoz tarafından uyarılan insülin salgılanmasını artırır (Özata ve Yöner 2006).

İnsülinin yarı ömrü 4,8 dakikadır ve bu hormonun yetersizliği, yokluğu veya doku cevapsızlığı hallerinde çeşitli metabolik değişiklikler meydana gelmektedir. Patolojik olan bu süreçte, karaciğer glikoz metabolizması bozulur, glikoz kanda yükselirken karaciğerde glikojene dönüşüp depolanamaz. Glikozun dokular tarafından kullanılamaması nedeniyle gelişen metabolik açlık sonucunda yağ dokudan serbestleşen trigliseridler parçalanarak serbest yağ asitleri ve gliserol olarak kana salınırlar (Yenigün 1995c). Sonuç olarak, hem karbonhidrat hem de yağ metabolizmasında bozukluklar belirgin hale gelerek diyabetik ketoasidoz gelişir. Epinefrin, glukagon, kortizol, büyüme hormonu gibi insülin antagonisti hormonların salgılanması ile lipoliz hızlanır, yağ asitlerinin betahidroksibütirat, asetoasetat ve aseton gibi keton cisimlerine dönüşümü artar (Çiftçi 2008).

Diyabet ve obezitede yaygın kullanılan β hücre fonksiyonu ve insülin direncinin belirlenmesi için kullanılan homeostatik model değerlendirilmesi (HOMA), ilk olarak 1985'te tanımlanmış ve hesaplamalarda bazal glikoz ile insülin değerleri kullanılmıştır (Matthews ve ark. 1985). Wallace ve ark. (2004)'da, HOMA modelinin klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan ve uygun kullanıldığı zaman değerli veriler sağlayan bir araç olduğunu ifade etmişlerdir. HOMA β skoru pankreatik β hücre fonksiyonunu değerlendirirken, HOMA IR ise periferik insülin direncinin bir göstergesidir (Wilson ve Islam 2012).

Pankreasın β hücrelerinin hasarlanması ile karakterize olan Tip 1 DM'ta HOMA β hesaplamaları değerli bir belirleyicidir. Yüksek HOMA IR ve düşük HOMA β artan diyabet riski ile ilişkili olup epidemiyolojik çalışmalarda artan diyabet riskinin değerlendirilmesinde HOMA indeksleri kullanılabilir parametrelerdir (Song ve ark. 2007). İnsülinin etkisindeki ilerleyici bir azalma ile pankreatik β hücreleri bu azalmayı telafi etmekte yetersiz kalarak ilerleyen dönemlerde β hücre disfonksiyonu şekillenen (Srinivasan ve ark. 2005), aynı zamanda heterojen bir etiyolojiye sahip Tip 2 DM'da da HOMA β ve HOMA IR hesaplamaları kullanılabilir parametreler olduğu ifade edilmektedir (İmamura ve ark. 2013, Antunes ve ark. 2016).

2.1.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 DM (insüline bağımlı diyabet, juvenil diyabet) genellikle 40 yaşın altındaki yetişkinlerde, çocuklarda ve gençlerde görülür. Pankreasın Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinin harabiyeti sonucunda mutlak insülin eksikliğinin oluşmasına bağlı olarak gelişir (Öcal 2005).

Bildirilen çoğu olguda diyabetin açığa çıkmasında akut enfeksiyondan ziyade akut hastalığa bağlı stres rol oynar ve aylarca hatta yıllarca gelişen β hücre hasarının ortaya çıkmasına neden olur (Çiftçi 2008). Tip 1 DM'a bağlı klinik bulgu görülmesinden kısa bir süre öncesinde uzun süreli bir prelinik dönem sonrasında akut olarak β hücrelerine yönelik otoimmün hasarın geliştiği anlaşılmıştır (Özata ve Yöner 2006).

Pankreastaki immün hasarın başlangıç dönemlerinde daha belirgin olarak adacık hücre antikörleri tespit edilebilir. Bunun yanı sıra β hücre hasarının otoantikörlerden çok hücrel immünite ile oluştuğuna da inanılmaktadır. Klinik bulgular, uzun süreli yangısal dönem sonucunda β hücre yıkımlanması ve sağlam kalan β hücrelerin % 10-20' lere düştüğünde belirginleşir. Fakat tek başına genetik yatkınlık olması DM gelişimine yol açamaz. Sinerjistik olarak çevresel faktörlerin de etkili olduğu bilinmektedir. Genetik yatkınlığı olanlarda Tip 1 DM, çevresel faktörlerinde etkisiyle oluşan otoimmünite (insülitis) sonucu β hücre yıkımlanmasını takiben ortaya çıkar (Harrison 2004, Tekkes 2006, Yenigün 2010).

Tip 1 DM'un viral enfeksiyon sonrasında ortaya çıkması da akut bir süreç değil, tersine aylar hatta yıllarca süregelen bir yıkımın sonucudur. Klinik tablonun oluşması için

β hücrelerinin % 80-90 oranında hasarlanması gereklidir (Özata ve Yöner 2006). İkinci dönemde muhtemelen tetikleyici çevresel bir faktörün etkisiyle otoimmünite başlamaktadır. Önce T hücresi aktif hale gelerek β hücre hasarı oluşturmakta daha sonra humoral immün cevap devreye girmektedir. Tip 1 DM gelişimi için tetikleyici faktörler arasında yer alan viral etkenler sitolitik etki ile β hücrelerini direkt olarak etkilemekte ve otoimmünite geliştirmektedir. Pekçok virusun diyabetojen olduğu bilinmektedir. Virüsler çeşitli interleükinlerin üretimini indükleyebilir ve *in vitro* şartlarda β hücrelerinde insan lökosit antijenlerinin (HLA, human lökosit antijen) hiperekspresyonuna neden olabilirler (Yenigün 2010).

İnsülin azlığı veya yokluğu ile gelişen her hastalık Tip 1 DM'de olduğu gibi uzun süreli β hücre hasarına bağlı olarak ortaya çıkmayabilir ve bu şekilde değerlendirilmemelidir. Bunlara örnek olarak pankreasın streptozotosin veya piriminil gibi toksik maddelerle oluşturulan β hücre yıkılması veya juvenil başlangıçlı DM ve optik atrofi kombinasyonundan oluşan Wolfram sendromu gösterilebilir. Sonuçta Tip 1 DM gelişebilmesi için otoimmün hasar ve hücre yıkımı yapması için genetik yatkınlık olmalıdır. Tip 1 DM'da β hücre hasarı, pankreasın histopatolojik incelemesi ile adacık hücrelerinde lenfosit ve makrofajlarla infiltrate bir insülitis tablosu ortaya konuşmuştur. Ayrıca adacık hücre antijenlerine karşı immün sistemin aktive olarak otoimmün hasarın da meydana geldiği görülmüştür (Yenigün 2010, Erşan ve Ok 2011).

Tip 1 DM bulunan hastalar zayıf ya da normal kiloda olabilir. Tanı sırasında sıklıkla hiperglisemiye bağlı ağız kuruluğu, çok su içme, sık idrara çıkma, sürekli açlık hissi, kilo kaybı, bulanık görme, yorgunluk ve halsizlik gibi şikayetler görülmektedir. Tip 1 DM hastalarında enfeksiyonlar, insülin tedavisine uyumsuzluk ve diğer bazı nedenlere bağlı diyabetik ketoasidoz (DKA) gelişme olasılığı diğer diyabet türlerine göre daha fazladır (WHO 2006, TEMD 2009).

2.1.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Daha önceleri insüline bağımlı olmayan DM olarak isimlendirilen (NIDDM-noninsülin depedent diabetes mellitus) Tip 2 DM değişken oranlarda insülin direnci, ilerleyici β hücre disfonksiyonu ve bazı bireylerde insülin sekresyonu eksikliği/yokluğu ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır, toplumda en sık görülen DM tipidir (Berne 1992,

Harrison 2004, Özdoğan 2007). Tip 2 DM'ta insülinin sentez, salgı ve depolanmasında bir bozukluk olmadığı halde, perifer dokularda mevcut insüline karşı direnç vardır (Berne 1992, Harrison 2004, Tekkes 2006). Açlık ve gıda alımı sonrası hipergliseminin gelişmesi β hücre sekresyonunu daha fazla uyarır. Bunun sonucunda insülin salınımı artar ve insülinin reseptörlerine bağlanması ile reseptör sayısını azaltır (down regülasyon). Bu durum insülinin etkilerini bozarak insülin direncini daha da şiddetlendirir (Özdoğan 2007).

Tip 2 DM'un ortaya çıkışında insülin eksikliğine neden olan β hücre fonksiyon bozukluğu mu yoksa insülin direncinin mi primer olarak sorumlu olduğu halen tartışma konusudur. β hücre fonksiyon bozukluğu ve insülin direnci karşılıklı bir etkileşim içerisinde hastalığın patogenezinde birlikte rol oynamakta ve bu etkileşimin hastalığın oluşumundaki etkisinin yaş, etnik farklılıklar, obezite ve beslenme şekli gibi farklı sebeplere de bağlı olduğu ileri sürülmektedir (Yenigün 2010).

Birbiri ile ilişkili olan insülin direnci ve β hücre fonksiyon bozukluğunun laboratuvar yansımaları üç dönemde gelişmektedir. Birinci dönemde insülin direnci nedeniyle insülin yüksekliği olmasına rağmen, kan glikoz düzeyi normal sınırlardadır. İkinci dönemde insülin direnci daha da belirgin hale gelirken, yüksek insülin düzeylerine rağmen, beslenme sonrası hiperglisemi gelişir. Üçüncü dönemde insülin direncinde ilerleme olmamasına rağmen, insülin salınmasında azalma meydana gelmekte ve açlıkta bile hiperglisemi gelişerek bariz DM ortaya çıkmaktadır. Oluşan insülin direnci, reseptör sayısında azalmadan ziyade reseptörlere duyarsızlıktan kaynaklanmaktadır (Yenigün 2010). Ayrıca insülin direnci, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi (trigliserit ve LDL kolesterolde artış) ile birlikte ortaya çıkabilir. Diğer metabolik anormalliklerden biri veya daha fazlası hastalığın klinik olarak ortaya çıkışından önce mevcut olup bunlarla birlikte insülin direncinin de meydana gelmesi metabolik sendrom olarak tanımlanır (Boron 2012a).

Tip 2 DM'un klinik belirtileri çoğunlukla 40 yaşın üzerinde ortaya çıkmakta ve vücut ağırlığı ve genetik faktörler hastalığın fizyopatolojisinde rol oynamaktadır (Berne 1992, Harrison 2004, Özdoğan 2007). Genetik predispozisyon Tip 2 DM için majör bir belirteç olup birkaç gen bozukluğunun bir araya gelmesi ve buna çevresel faktörlerin de katılması ile hastalık tablosu ortaya çıkabilir (Özata ve Yöner 2006). Tip 2 diyabet ile obezite arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Hastaların % 85' i obez ve vücut kilo indeksi 35 kg/m^2 üzerindedir. Bu kişilerde DM görülme riski 80 kat daha fazladır ve

obezitenin insülin direncine neden olarak Tip 2 DM oluşumunu kolaylaştırdığı bildirilmektedir (Özdoğan 2007). Birbiri ile ilişkili bu anormal süreçlerin, yalnızca ABD' de 45 milyondan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir. Metabolik sendromun dahil olduğu bu süreç kan damarı üzerinde olumsuz etkilere sahiptir ve erken ateroskleroz için yüksek risk teşkil eder (Boron 2012a).

İnsülin direnci, hücre reseptör kusurlarına bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan aksaklıklar nedeniyle glikozun hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaması sonucu özellikle kas, karaciğer ve yağ gibi perifer dokularda insülinin etkisinde yetersizlik meydana gelmesi ile karakterizedir. Ayrıca pankreasda, kan glikoz düzeyine cevap olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Tip 2 DM öncesinden başlayan insülin direnci yıllarca sürmesine rağmen, insülin sekresyonunda ciddi azalma DM'un ileri dönemlerinde veya diğer hastalıklar ile komplike olduğu durumlarda ön plana çıkmaktadır (WHO 2006, TEMD 2009).

Bazı durumlarda Tip 2 DM'da insülin üretimi devam eder. Ancak β hücrelerin hiperplazisinden dolayı hiperglisemi tablosu şekillenebilmektedir. Bu sebeple β hücreleri tarafından salgılanan insülinin artışı, plazma glikozundaki artışlara normal şekilde tepki veremeyerek anormal glikoz cevabına neden olabilir (Boron 2012a).

2.2. Diyabetin Komplikasyonları

DM'lu hastalarda doku ve organlarda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelir ve akut dönemde oluşan metabolik bozukluklar yaşamı tehdit edecek düzeyde ve ölümcül olabilir (Yenigün 1995d).

Glikoz intoleransı veya DM, genellikle abdominal obezite başlangıçlı insülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukları da içeren ölümcül bir endokrinopatidir (TEMD 2009, Iughetti ve ark. 2010, Özyardımcı-Ersoy ve Ersoy 2013). Özellikle DM'lu bireylerde oranı yüksek olan kardiyovasküler komplikasyonlar ölümlere yol açmaktadır (Dilli 2010).

Dünyanın en önemli sağlık sorunları arasında kabul edilen obezitenin prevalansı son yıllarda hem yetişkinlerde hem de çocuklarda dramatik şekilde artış göstermektedir. Obezite genellikle kısıtlı hareket etme ve alınan/harcanan enerji arasındaki dengesizlik sonucunda meydana gelmekte ve pek çok metabolik hastalığın oluşumuna zemin

hazırlamaktadır. Hipertansiyon, insülin direnci, yüksek trigliserid ve düşük HDL konsantrasyonları ile birlikte obezite metabolik sendromun bir parçasıdır (De Sereday ve ark. 2004) .

Metabolik sendrom ve obezite ile yakın ilişkili olan Tip 2 DM ve mutlak insülin yetersizliğine bağlı olarak gelişen Tip 1 DM'un komplikasyonları, mikro ve makro anjiyopati, arteroskleroz, konjestif kalp yetersizliği ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler komplikasyonların yanı sıra bazı düz kasların fonksiyonlarının bozulmasını da içerebilir (Öztürk ve ark. 1996, Rao ve ark. 2001). Bunlardan biri olan diyabetik gastropareziye bağlı gastrointestinal bulguların yaygınlığı genel popülasyona göre daha yüksektir. Bu bulgular ölüm nedeni olarak kabul edilmezken genel sağlığı ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Rodrigues ve Motta 2012).

Hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'ta meydana gelen gastrik motilite bozuklukları gastrik parezis ve gastrik boşalmanın gecikmesi olarak ortaya çıkmaktadır (Horowitz ve ark. 2002). Bağırsak motilitesi hızlandığında diyareye neden olmasına rağmen, zayıf motilite ve bağırsak durgunluğu bakteriyel aşırı üremeye sonuçlanabilir (White ve Truax 2007). İnce bağırsakların otonom ve enterik sinir sistemi DM'da etkilenebilir (Akman ve Dursun 2004). Gastrointestinal sistem motilite bozuklukları otonomik nöropati, motor disfonksiyon, glisemik kontrolde aksaklıklar, fizyolojik faktörler ve bilinmeyen pek çok nedene bağlıdır (Horowitz ve Samsom 2004). Tip 2 DM hastalarında otonom nöropati diğer komplikasyonlardan daha önemli ve daha yaygındır (Akman ve Dursun 2004). DM ve motilitedeki değişimlerin patogeneziyle ilgili bilgiler sınırlı düzeydedir ve gastrik boşalma oranı sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, Tip 1 ve Tip 2 DM'lularda yemek sonrası glikoz artışından büyük oranda etkilenmektedir (Horowitz ve ark. 1993, Jones ve ark. 1996). Gıda alımı sonrası kan glikoz düzeyleri mide boşalma hızını belirleyen ana etken olduğundan, glikoz düzeyindeki değişiklikler gastrointestinal belirtilere de neden olmaktadır (Rayner ve ark. 2001). Bu sebeple DM'da glikoz konsantrasyonlarının düzenli takip edilmesinin ve normale yakın düzeylerde kontrol altına alınmasının diyabetin pek çok kronik komplikasyonlarının oluşumunu azalttığı bildirilmektedir (Abraira ve ark. 1995, Gray ve ark. 2000, Nathan ve ark. 2005, TEMD 2011).

Gastrik boşalma, tokluk kan glikozunun kritik bir belirleyicisidir. Karbonhidratların ince bağırsağa geçiş oranındaki hafif değişiklikler bile tokluk kan glikoz değişimlerinde önemli ölçüde etkili olur. Diğer taraftan, fizyolojik olarak değişen akut kan glikoz

konsantrasyonları da mide hareketliliğini etkiler. Bu durum DM yönetimi ile ilişkili ve tedavi amaçlı kullanılan mide boşalmasını düzenleyen ajanların ortaya çıkışını açıklamaktadır (Phillips ve ark. 2014). DM hastalarında gastrointestinal semptomlar ve gastrik boşalmada gecikme normal bireylerden % 68'den daha fazla (Faraj ve ark. 2007), Tip 1 diyabetlilerde ise gastropati % 50 olarak bildirilmektedir (Duygu 2010).

Diyabetik gastropareziste görülen klinik bulgular bireysel değişiklikler göstermekle birlikte, çoğunlukla mide ekşimesi, bulantı, kusma, erken doyunluk, kilo kaybı, karın şişliği, düzensiz kan glikoz düzeyi, gastroözefagal reflü, iştah kaybı ve abdominal spazmlarla karakterizedir. Ağızdan alınan gıdalar midede uzun süre kalır ve ince barsaklara geçmez ise fermente olarak bezoara dönüşür ve yine bu semptomların oluşumuna neden olabilir (Parkman ve ark. 2004, Parkman ve ark. 2010). Tip 2 DM'li hastalar sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında gastrik atoni ve gastrik paralizden kaynaklanan mide boşalmasında gecikme ve hareketlerinde zayıflama şikayetleri olduğu ve gıda alımı sonrası tokluk hissinin daha az yaşandığı bildirilmiştir (Chiu ve ark. 2014).

2.3. Gastrointestinal Motilite

Gastrik motilite, tonik veya ritmik kontraksiyonlar sonucunda sindirim sistemi boyunca mide içeriğinin çalkalanıp, karıştırılarak ilerletilmesidir (Boron 2012b). Gastrointestinal motilite esas olarak beyin-bağırsak peptidleri yani humoral hormonlar tarafından hem merkezi hem de enterik sinir sistemi tarafından düzenlenmektedir. Bu peptidler beyin-bağırsak etkileşiminin bir parçası olan merkezi sinir sistemi yoluyla gastrointestinal hareketliliğin düzenlenmesinde rol oynar (Gue ve Bueno 1996, Rogers ve ark. 1996). Alınan gıdaların sindirimi ve emilimi, mide-barsak kanalında oluşan koordineli çalışmalar sonucunda gerçekleşir. Bu işlevlerin koordinasyonu ve düzenlenmesi, safra asitleri, bikarbonat, sindirim enzimleri ve hidroklorik asit gibi sıvıların sekresyon ve inhibisyonlarını sağlayan hormonlara bağlıdır. Sindirim süreci nörojenik, gastrik ve bağırsak fazlarından oluşmaktadır (Burtis ve Bruns 2014). Bağırsak motilitesinin düzenlenmesinde, midenin boşalmasında, doğrudan veya dolaylı doyma ve kalori alımında çeşitli peptid hormonlar rol oynar. Bu peptidlerin bir kısmı glisemik kontrolü bir kısmı ise bağırsak motilitesinin nöronal kontrolünü etkilerler (Akman ve Dursun 2004).

Gıdalar mideye girdiğinde fundus kısmı gevşerken az miktarda basınç artışı olur. Peristaltik dalgalar daha sonra alt kısımlara yayılarak, gıdalar karıştırılıp öğütülür ve küçük, yarı sıvı kısımlar pilorun içinden geçerek duodenuma girer. Gevşeme sinyali vagal aracılıdır ve farinks/özefagus hareketiyle tetiklenir. Gastrik bazal elektriksel ritim ile kontrol edilen peristaltik dalgalar, kısa bir süre sonra başlar ve içerik bağırsağa doğru piloristen boşaltılır. Bu dalgalardan kaynaklanan midenin distal kısmının kasılmaları antral sistol olarak adlandırılır ve 10 saniye kadar sürebilir. Dalgalar dakikada 3-4 kez ortaya çıkar. Gastrik boşalmanın düzenlenmesinde, antrum, piloris ve kısmen duodenumun üst kısmı etkilidir. Antrumun kasılmaları, pilorik bölgenin ve duodenumun ardışık kasılmalarını takip eder. İncebağırsağın motilitesi sayesinde besin maddeleri pankreas ve safra salgısı ile karışarak oluşan kimus duodenumdan kolona doğru ilerletilir. Bu sayede bir yandan emilim gerçekleşirken bir yandan da emilmeyen maddeler uzaklaştırılır (Ganong 2003a).

Gastrik motilitenin kontrolü sinirsel ve hormonal faktörler tarafından gerçekleştirilir. Bu faktörler düz kasların kasılmasını ayarlar. Mide kasları felç olduğunda yiyecekler tamamen öğütülemez ve bağırsak içeriği normal olarak boşaltılamaz. Gıdanın sindirim sistemi boyunca taşınması N. vagus'un kontrolündedir. N. vagus zarar gördüğünde ya da vagal disfonksiyonda, mide ve bağırsaklar da normal çalışmaz ve gıdaların taşınması yavaşlar veya durur (Duygu 2010). Gastrointestinal kanalın motilitesi nöral ve hormonal kontrol altında düz kas kontraksiyonlarından oluşan bir komplekstir ve motilite bozuklukları gastrointestinal kanalın tüm majör bölgelerini etkileyebilir. Anormal motilite gastrointestinal düz kasların veya nöral/hormonal merkezlerin hasarlanması ile meydana gelir (Çoban ve Süleymanlar 2006).

Enterik sinir sisteminin (ESS) nöron sayısı yaklaşık 100 milyar olup, bu sinir ağı duyu, motor ve internöronları içerir. ESS ve merkezi sinir sistemi (MSS), beyin-bağırsak eksenini oluşturan sempatik ve parasempatik yollarla çift yönlü ve bağlantılı çalışmaktadır (Bhatia Tandon 2005). Gastrik kasılmalar ve iletimler parasempatik ve sempatik, enterik sinir sisteminin yanısıra endokrin ve parakrin hormonal yolla kontrol edilir (De Block ve ark. 2006).

Gastrointestinal düzenleyici peptidler, pankreatik adacıklardan (örneğin somatostatin) veya mide-bağırsak mukozasındaki endokrin hücrelerden (örneğin kolesitokinin/CCK) salınırlar. Bu peptitlerin birçoğu (vazoaktif inhibitör peptid/VIP ve

somatostatin gibi) enterik sinirlerde ve merkezi sinir sisteminde bulunur ve Gİ sistemin nöroendokrin kontrolünde önemli role sahiptirler. Birçoğu (örneğin, sekretin ve gastrin), uzak hücrelere etki ederken, bazıları nörotransmitter olarak işlev görürler veya bitişik hücreler üzerinde lokal (parakrin) etkilere sahiptirler. Kısaca bu hormonlar mide bağırsaklarda hareketlilik, sekresyon, sindirim ve absorpsiyon üzerine etkilidir. Mide bağırsak sistemi dışında yine bu hormonlar, safra akışı ile pankreasın endokrin / ekzokrin fonksiyonlarını düzenler ve damar duvarlarının esnekliği ile kan basıncını ve kalp debisini de etkilerler (Ouwehand ve ark. 2001, Silverthon 2006, Barrett ve ark. 2010, Burtis ve Bruns 2014).

Gastrik motilite üzerinde etkili hormonlar kolesistokinin, gastrik inhibitör peptid, motilin ve ghrelindir (Chiu ve ark. 2014). Ghrelin gastrik hareket kabiliyetini artırırken (Tack ve ark. 2006, Kitazawa ve ark. 2005), glukagon benzeri peptid 1 (GLP 1) ve kolesistokinin mide hareket kabiliyetini inhibe etmektedir (Chiu ve ark. 2014).

Mide içeriğinin duodenuma geçişini midedeki içeriğin sıvı ya da katı olması, osmolaritesi ve besinlerin tipi belirler. İzotonik sıvılar hipertonic olanlardan daha hızlı boşalır (De Block ve ark. 2006). Gastrik boşalma oranı beslenme sonrası glikoz seviyelerini belirlerken o esnadaki kan glikoz konsantrasyonu da gastrik boşalmayı etkilemekte olup birbirleri ile yakından ilişkilidirler. İnsüline bağlı kan glikozunda azalma gastrik boşalmayı hızlandırır. Akut hiperglisemide ise boşalma yavaştır (Russo ve ark. 2005, Phillips ve ark. 2014). Hatta fizyolojik oranlarda değişen kan glikoz konsantrasyonları bile mide hareketliliğini etkiler (Schvarcz ve ark. 1997).

Gastrik boşalmanın gecikmesi ilk olarak 1925'de Boas tarafından tanımlanmış, diyabetik hastalarda özellikle periferik nöropati ile ilişkili gastrik boşalmanın gecikmesi ise Rundles ise 1945'de tarafından ilk kez detaylandırılmıştır. 1958'de, Kassandra cerrahi vagotomiyi takip eden gastrik atoni/hipomotilite ve gastroparezinin radyografik bulgularında benzerlik sebebiyle diyabetik hastalarda gastroparezisin nedenini otovagotomiye bağlamış ve diğer araştırmacılara benzer şekilde (Rundles 1945, De Block ve ark. 2006) bu bulguların tamamını "diyabete bağlı gastroparezis" olarak isimlendirmiştir (Kassandra 1958). Gecikmiş mide boşalması olan DM'lu hastalarda, gastroduodenal motor anormallikler, piloris spazmı, antroduodenal koordinasyon bozuklukları ve antral kasılmaların azalması meydana gelmektedir. İnce bağırsak motilitesindeki anormallikler katı gıdaların mideden boşalmasını geciktirir. Gastrik motor fonksiyon bozuklukları,

genellikle ortak bir faktöre bağılı ve ince bağırsak hareket yetersizliğı ile de ilişkili olabilir (Camilleri ve ark. 2011).

Tip 2 DM'da de sıvıların mideden geğışi kan glikoz konsantrasyonu ile ilişkili olup gastrik boşalma olumsuz etkilenir ve hastaların çoğunluğı asemptomatik olmasına rağımen gastrik boşalma anormallikleri görölür. Normoglisemik bireylere göre hipoglisemik durumda mide boşalım hızı artacaktır (Akman ve Dursun 2004). Aksine hiperglisemik bir tabloyla seyreden DM, çoğunlukla gastrointestinal motilitede azalma ile karakterize olan klinik semptomlarla ilişkilendirilmiştir (Samsom ve ark. 2009). Açlık kan glikozunun yüksek olması, gastrik boşalmayı azaltan en önemli etmendir. Buna rağımen glisemik duruma bağılı olarak motilite artış ya da normal sınırlarda olabilir. Bu farklılıkların olası sebebi ise vagal disfonksiyonla ilişkilendirilmiştir. Yoğun glisemik kontrol ve normal seviyelere gelen glikolize hemoglobin konsantrasyonlarına rağımen bozulan gastrik boşalma düzelmemektedir (Bharucha ve ark. 2015).

2.3.1. Gastrointestinal Motilitenin Hormonal ve Sinirsel Düzenlenmesi

Gastrointestinal hormonlar, GİS hücrelerinin proliferasyonunu, farklılaşmasını, apoptozis ve gen ekspresyonunu etkileyerek, gastrointestinal homeostazisi düzenlerler. Bu biyolojik sürecin kontrolündeki bozukluklar Gİ neoplazmaların oluşumunda da önemli rol oynamaktadır. Örneğın mide antrumundaki G hücreleri tarafından üretilen ve paryetal hücrelerden asit sekresyonunu uyaran gastrointestinal bir hormon olarak dolaşımda bulunan gastrin (Rozengurt ve Walsh 2001, Hur ve ark. 2006), mide hücrelerinde neoplastik dönüşüme sebep olan anormal süreçler ve diğeri normal biyolojik olaylarda rol oynar (Floor ve ark. 1991).

Gastrin hormonu Edkins tarafından (1906) tanımlanmış, Grossman ve ark. (1948)'de gastrik asit üretimi üzerine etkili olduğunu kanıtlamıştir. Gastrin üretiminin gıdanın karışımı ve niteliğinden etkilenebildiğı, protein alımında en çok (Lichtenberger 1982), yağ alımında ise daha az uyarıldığı (Levan ve ark. 1982) bildirilmektedir. Gastrin hormonu, mide antrumundaki bezlerden salgılanır, esas görevi gastrik asit ve pepsinojen sekresyonunu artırmaktır. Ayrıca mide, ince bağırsak ve kolon mukozasının büyümesini uyarır (Kumar ve Clark 2001, Ganong 2003b). Mide dışında duodenum, jejunum ve pankreasta çeşitli miktarlarda salgılanan gastrin, mide asit salgısını artırıcı etkisinin yanı

sıra, mide-bağırsak epitelini genişletici ve kalın bağırsak hareketlerini uyarıcı etkileri de bulunmaktadır. Hipoglisemide salgılanması artarken hiperglisemide ise azalır. Mideye alınan gıdalar tarafından mide duvarı gerilince gastrin salınımı uyarılır. Sağlıklı bireylerde gastrinin akut olarak uygulanması, bazal glikoz düzeyleri ve insülinin orta düzeyde salınmasına yol açar (Rehfeld ve Stadil 1973). Artan gastrin pH, serum gastrin düzeylerini arttırırken, düşen pH gastrin D hücrelerinde somatostatin üretimine neden olur (Burtis ve Bruns 2014). Yapılan hücre kültürü çalışmalarında gastrinin rodentlerde pankreasın gelişiminden sorumlu olduğu, pankreatik kanal bezlerinin proliferasyonunda artışın belirlenmesi ile ortaya konulmuştur (Rooman ve ark. 2001, Rooman ve ark. 2002).

Bir başka gastrointestinal hormon olan ghrelinin keşfi ile beyin ve gastrointestinal sistem arasındaki etkileşim daha iyi anlaşılmıştır. Bu keşif ghrelinin GI aktivitesinin glikoz metabolizması, insülin salınımı, kardiyovasküler aktivite, hipofiz hormonu sekresyonunun düzenlenmesi, gıda alımı ve enerji homeostazı gibi birçok fizyolojik fonksiyon üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur (Cheung ve ark. 2013).

Ghrelinin hormonu, Kojima ve arkadaşları tarafından 1999 yılında ilk defa midede keşfedilmiştir. Hormonun kimyasal yapısı, serin amino asidine n-oktanoik asitin bağlanması ile meydana gelmektedir. Bu molekülün ghrelin diye adlandırılması, büyüme hormonu serbestletici özelliğinden dolayı ve bu durumun kısa ifadesi olmasındandır (Kojima ve ark. 1999). Ana kaynağı midenin fundus bölgesindeki nöroendokrin hücrelerdir (Date ve ark. 2000) ve büyüme hormonu sekreterik reseptörlerine (GHS-R) bağlanarak büyüme hormonu (GH) salgılatmaktadır. İnositol trisphosphate (IP₃) aracılığı ile gerçekleşen bu etki, hücre içi kalsiyum artışı ile meydana gelmektedir (Kojima ve ark. 1999, Nakahara ve ark. 2003). Ghrelin hormonunun enerji metabolizması ve mitokondrial fonksiyonlara da dolaylı etkileri vardır (Bayliss ve Andrews 2013).

Ghrelinin ayrıca GIS motilitesinin ve gastrin asit sekresyonunun uyarılması (Masuda ve ark. 2000), glikoz metabolizmasının düzenlenmesi (Date ve ark. 2002, Reed ve ark. 2008), kahverengi yağ termogenezinin baskılanması (Yasuda ve ark. 2003), kas atrofisine karşı vücudun korunması (Porporato ve ark. 2013), vazodilatasyon, kardiyovasküler fonksiyonlar ve kardiyak kontraktilitenin iyileştirilmesini de (Rizoo ve ark. 2013) içeren birçok merkezî ve çevresel etkileri bulunmaktadır. Ghrelinin IV uygulanması sıçanlarda bazal gastrin asit sekresyonunu ve gastrin motiliteyi doza bağlı olarak arttırmaktadır (Masuda 2000, Nakazato 2001, Levin 2005). Ghrelinin gastrin

fonksiyonları etkilemesi N. vagus aracılığıyla gerçekleşmektedir (Masuda 2000, Date 2000, Ueno 2005, Dabak ve Kuloğlu 2008).

Ghrelinin gastrointestinal sistem (GİS) üzerindeki en önemli etkisi vücudun enerji durumu hakkındaki bilginin MSS'ne iletilmesindeki görevi ve açlık hissinin artırılarak yemek yeme davranışını başlatmasıdır. Bu etkisi ile gıda alımı ve enerji harcaması arasındaki dengenin sağlanmasından sorumlu olup, gastrik fundus bölgesinden salınan ghrelinin kan seviyeleri arttıkça açlık hissi de artar (Broglia ve ark. 2005) ve aç hayvanlarda tok olanlara göre daha yüksek olarak belirlenir (Dornonville ve ark. 2001). Periferik kandaki ghrelinin konsantrasyonu arttığında, mide ghrelinin seviyesinde azalma meydana gelmektedir. Kemirgen hayvanlara merkezi ya da periferik ghrelinin uygulanması ile besin alımı ve vücut ağırlığında artış meydana gelmektedir (Nakahara ve ark. 2003). Ghrelinin plazma seviyelerinin anoreksi ve kaşekside arttığı, obezitede ve Tip 1 DM'da azaldığı daha önceki çalışmalarda rapor edilmektedir (Cummings ve ark. 2001, Huml ve ark. 2011). Ancak ghrelinin salınımında etkili olan faktörlerin ne olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte kan glikoz düzeyinin önemli olabileceği ağızdan veya damar içi yolla verilen glikozun plazma ghrelinin düzeylerini düşürdüğüne ortaya konulması ile desteklenmektedir (Mccowen ve ark. 2002).

Ghrelinin enerji balansı ve endokrin hareketler gibi geniş kapsamlı etkileri de vardır. Bunlardan bazıları büyüme hormonunun salınımının düzenlenmesi, insülin salgılanmasının inhibisyonu ve glikoz düzeylerinde artışa yol açmasıdır (Dezaki ve ark. 2008). Sun ve ark. (2004) ghrelinin sadece β hücre fonksiyonu üzerinde değil, aynı zamanda periferik dokularda insülin duyarlılığını da arttırarak endokrin sistem üzerine etkili olduğunu bildirmektedir. Ayrıca Tip 1 DM'da ghrelinin düşük plazma seviyeleri ve gıda alımında ghrelinin cevabında bir bozulma da bildirilmektedir (Soriano-Guillen ve ark. 2004, Celi ve ark. 2005, Martos-Moreno ve ark. 2006).

Ghrelinin anabolik etkisi ile iştahın ve kilo kazancının artışının yanı sıra kardiyak çıkışta artma, kan basıncı ve *in vivo* ortamda kardiyomyositlerin apoptozisinde azalma gibi etkileri de bulunmaktadır (Tschop ve ark. 2000, Hosodo 2006). Buna paralel olarak damarlarda vazodilatasyona da sebep olur (Katugampola ve ark. 2001). İnsanlarda vücut kitle indeksi ile ghrelinin plazma seviyesi arasında negatif korelasyon vardır. Bu yüzden ghrelinin anormal aktivitesi aşırı kilo alınmasına ya da kilo kaybına neden olabilir (Arıkan

ve Uysal 2011). Ghrelin periferik uygulaması sıçanlarda yağ kullanımını azaltarak kilo alımına neden olduğu gösterilmiştir (Tschop ve ark. 2000, Aydın ve ark. 2006).

Ghrelinin beslenme davranışları ve farklı fizyolojik süreçleri etkilemesinin yanı sıra gastrik motilite üzerine de etkileri bulunmaktadır. Yüksek ghrelin seviyeleri motilitede artışa sebep olmakla birlikte, hormon seviyelerindeki düşme motilitenin azalmasının bir göstergesi olabilir (Sağkan Öztürk ve ark. 2013, Sağkan Öztürk ve ark. 2015, Sağkan Öztürk ve ark. 2016). Sağlıklı bireylerde IV ghrelin hormonu verildikten 180 dakika sonra gastrik motilitede artış gözlenmiştir (Nass ve ark. 2011). Ghrelinin yine sıçanlarda IV uygulamasından 15 dakika sonra gastrik içerik kontrol grubuna göre önemli düzeyde azalmış ve ghrelinin mideden ince bağırsaklara geçişi hızlandırırken kolonda etkisiz olduğu belirlenmiştir (Trudel ve ark. 2002). Awasaka ve ark. (2001)'da intraperitoneal (IP) ve intraserebroventriküler yolla ghrelin uygulamasından 1. ve 2. saat sonra mide içeriğinin azalmış olduğunu bildirmişlerdir.

Gastrointestinal motiliteye olumlu etkisi olan bir diğerk hormon motilindir. Shay ve Gershon-Cohen tarafından (1935) tanımlanan motilinin, gastrik boşalmayı arttırdığı ve duodenumdan salındığı bildirilmektedir (Shay ve Gershon-Cohen 1935, Sanger ve ark. 2013). Pek çok gastrik motilite arttırıcı farmasötikler (metoklopramid, sisaprit, makrolit grubu bir antibiyotik olan eritromisin) motilin ile aynı etkiyi sağlamaktadır (Itoh ve ark. 1984). Ghrelin ve motilin uygulamaları açlık esnasında insanlarda mide kontraksiyonlarını uyarır (Tack ve ark. 2006).

Motilin, özellikle duodenum ve jejunumdaki M hücrelerinden salgılanır, ince bağırsak ve mide düz kaslarının kasılmasına neden olarak motiliteyi sağlar. Motilin reseptör agonistleri veya antagonistlerinin sindirim sistemi bozukluğu üzerine etkileri hakkında yapılan çalışmalar motilin hormonunun motiliteye olumlu etkilerinin olduğunu göstermiştir (Poitras ve Peeters 2008). Motilinin, beslenme arası açlık döneminde plazma seviyeleri periyodik olarak 90-120 dakikada bir artış gösterir ve motilinin bu döngüsü gıda alımından sonra kaybolur. Plazma motilin seviyesindeki ani yükselmeler ise mideden başlayıp ince bağırsak ve duodenumda devam eden güçlü kontraksiyonları ayarlar (Ohno ve ark. 2010).

2.3.2. Gastrointestinal Motilitenin Değerlendirilmesi ve Yöntemleri

Gastrointestinal sistem, boşluklu organların birbirleri ile bağlantı yaparak oluşturdukları ve düz kas kontraksiyonları sonucunda hareketlilik ürettikleri sistemin adıdır. Bu organlar, tonik veya fazik olarak kendiliğinden kontraksiyonları başlatırlar. Tonik kasılmalar, birkaç dakikadan bir kaç saate kadar devam eder. Bunlar, ön midenin yanı sıra, Gİ sistem sfinkterlerinde de görülür. Fazik kontraksiyonlar olarak adlandırılan diğer kasılma tipi, gevşeme ve kasılmanın kısa periyodlarını içerir, posterior mide ve ince bağırsaklarda meydana gelir ve *Muscularis externa* tarafından gerçekleştirilir. Bu kasılmaların uyarılması, Cajal'ın interstisyel hücreleri olarak adlandırılan modifiye düz kas hücrelerinden kaynaklanır. Bu hücreler düz kas hücrelerinde aksiyon potansiyellerinde değişim sonucu spontan yavaş dalga döngülerine neden olurlar (Yeğen 2010, Sanders ve ark. 2012). Bu yavaş dalga potansiyelleri, aksiyon potansiyelinin meydana gelmesi için bir eşik seviyesine ulaşmalıdır. Bu seviyeye ulaştınca düz kas üzerindeki Ca^{2+} kanalları açılır ve aksiyon potansiyeli oluşur. Kasılma, Ca^{2+} 'un hücre içine ne kadar girdiğine bağlı olarak değişir (Perrino 2011). Yavaş dalganın süresi uzadıkça, daha fazla aksiyon potansiyeli oluşur. Bu da düz kastan daha büyük kontraksiyon kuvveti ile sonuçlanır. Yavaş dalgaların amplitüdü ve süresi, nörotransmitterlerin, hormonların veya diğer parakrin sinyalizasyonun varlığına bağlı olarak düzenlenir. Yavaş dalga potansiyelinin dakikadaki sayısı, sindirim sistemindeki lokasyona bağlı olarak değişir. Bu sayı midede 3 dalga/dakika, bağırsakta 12 dalga/dakika aralığındadır (Silverthorn 2006).

Motilitenin kontrolü sinirsel (N. vagus) ve hormonal (gastrin, motilin, ghrelin, kolesistokinin, GLP-1, GIP, somatostatin) faktörler tarafından gerçekleştirilen kompleks bir mekanizmadır ve bu faktörler düz kasların kasılmasını düzenler (De Block ve ark. 2006, Sayegh ve Washington 2012, Chiu ve ark. 2014). GİS motilitesindeki bozukluklar ise, Gİ düz kasların veya nöral ve/veya hormonal mekanizmaların hasarlanması ile ilişkilidir (Çoban ve Süleymanlar 2006).

GİS'de motilitenin değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden bazıları aşağıda verilmiştir.

Gastrointestinal motor monitör (GİMM); gastrointestinal hareketlerin görüntülenmesi esasına dayalıdır. Komple bir sistem, bir bilgisayar, video kamera, ışıklı organ banyosu, içerisinde pompalar dolaşan peristaltik ve ısıtmalı bir su banyosu, veri

kaydı ve analiz için özel GİMM yazılımından oluşur. Bu sistem, farmakolojik motilite artırıcı reseptör agonistleri ve antagonistlerinin etkilerini değerlendirmenin yanı sıra, enflamasyon ya da stres gibi fizyopatolojik koşullarda meydana gelen değişimlerin değerlendirilmesinde de yarar sağlar (Hoffman ve ark. 2010).

Sintigrafi; gastrik boşalmanın belirlenmesinde en çok tercih edilen yöntemdir (Camilleri 2007) ve "*altın standart*" olarak kabul görmektedir (Philips ve ark. 2014). Bu teknikte, bir gamma kamerasına ihtiyaç vardır ve radyasyona maruz kalınmasından dolayı hamilelikte ve küçük çocuklarda kullanımı kontrendikedir. Sintigrafi işaretlenmiş bir sıvı materyal (15-20 MBq technetium-99 sülfür kolloid) uygulaması sonrasında geçişin gamma kamera ile takip edilmesi esasına dayanır (Shoukat ve ark. 2017)

Bağlantısız motilite kapsülü (Wireless motility capsule); kablosuz kayıt alan kapsüllerle motilite kontrolü esasına dayanır (Rao ve ark. 2011).

Radyo-opak belirteçler (radioopaque markers); ağızdan alınan ve direkt karın grafisinde görülebilen işaretli maddelerin gastrointestinal sistemden geçiş sürelerinin ölçülmesi esasına dayanan bir metottur (Rao ve ark. 2011).

Asetaminofen absorpsiyon testi; mideden emilmeden geçen ve ince bağırsaktan emilen asetaminofen kullanılarak uygulanmaktadır. Ağız yoluyla asetaminofen verildikten sonra kandaki asetaminofen konsantrasyonunu değerlendirilerek midenin boşalma hızının belirlenmesi esasına dayanır (Amrani ve ark. 2011, Canikli 2014).

Antroduodenal manometri; antroduodenal manometre mide ve duodenum motilitesini değerlendirmede kullanılan bir metottur (AGA 2004) ve bu test Gİ motilite bozuklukları, özellikle klinik ya da radyolojik bulgular ile tanısı zor olan ince bağırsak hastalıklarını belirlemede kullanım alanı bulmaktadır (Patcharatrakul ve Gonlachanvit 2013).

Elektrogastrogram (EGG); elektrogastrografi olarak da bilinen elektrogastrogram, abdominal bölgeye midenin üst tarafına deri üzerine elektrotlar yerleştirilerek gastrik myoelektriksel aktiviteyi ölçen non-invasiv bir tekniktir (Yin ve Chen 2013).

Gastroskopi ve kolonoskopi; kolonoskopi, bağırsak hastalıklarının teşhisinde ve tedavisinde kullanılan yaygın bir prosedürdür. Bağırsak duvarı ve midenin yeterli şekilde görselleştirilmesini sağlamak için bu organların lümenlerinin boş olmaları gerekmektedir (Wadsworth ve ark. 2015). Gastroskopi ise özefagal motilite bozukluklarının değerlendirilmesinde ve motilite kontrolünde kullanılan yöntemdir. Bazı durumlarda

baryum radyografi ya da manometreye gerek duyulsa da sadece endoskopi ile çoğunlukla tanı konulabilmektedir (McCormick ve Kozarek 2006).

Kapsül endoskopi; bu metod, tüm ince bağırsak bölümlerinin endoskopi ile ağrısız bir şekilde görüntülenmesini sağlar. Ağrısız olması nedeniyle diğer metotlara göre daha çok tercih edilmektedir. Hasta bir gün boyunca sadece sıvı tüketir ve uygulamadan 10 saat önce tamamen aç bırakılır. Kapsül aktif hale getirildikten sonra bir bardak su ile içmesi sağlanır ve kaydedici ile birlikte sensör bandı aracılığıyla görüntü takip edilerek uygulanmaktadır (Yang ve ark. 2014).

Biyopsi; bu metod, histopatolojik incelemelerin gerektiği durumlarda endoskop yardımıyla örnek alınarak uygulanan bir yöntemdir (Balık ve ark. 2000). Gİ motilitenin kontrolünün saptanması veya doğrudan tedaviye yönelik uygulamalarda kullanılabilir (De Arruda Lourencao ve ark. 2013).

Gastrik boşalma çalışması (Gastric emptying study); bu metod, mideden ince bağırsağa ne kadar hızlı sıvı ya da katı geçtiğini gösteren bir yöntemdir. Oktanoik asit gibi maddelerle işaretlenmiş sıvı veya katı gıdaların sindirim sisteminde ilerlemesini görüntüleme teknikleri kullanılarak uygulanmaktadır (Ghoos ve ark. 1993).

Kontrast takip (Contrast follow through); pozitif kontrast radyografi ile görüntüye netlik kazandırılarak kullanılan yöntemdir. Gastrointestinal kanalı ayrıntılı göstermek için baryum sülfat ve yüksek osmolaliteli iyonik iyotlu bileşikler (sodyum - meglumine diatrizoate ve meglumine iothalamate - iodamine) kullanılmaktadır. Hastanın bu kontrasttan bir miktarını içerek ya da katı yiyecek olarak yutması ve daha sonra radyografi çekilerek ilerlemenin kontrol edilmesidir (Kılıç ve Canpolat 2002).

Transit çalışma (Transit study); gıdaların sindirim sisteminden ne kadar hızlı geçtiğini gösteren bir yöntemdir. Kolon geçişini değerlendirmede sık kullanılırken ince bağırsak geçişlerinde daha az tercih edilmektedir. Hastaya nükleer ilaç verilerek GİS yoluyla ne kadar yol kat ettiğini görmek için seri radyografi kullanılır (Di Lorenzo ve Youssef 2010).

Ultrasonografi; hastanın vücudunun yüzeysel veya derin dokularına ulaşılabilen, radyasyon içermeyen ve ses dalgaları kullanılarak uygulanan bir metottur (Yalçın 2013). Gastrik boşalmayı seçilen düzenli aralıklarla ölçerek değerlendirmede ve aynı zamanda açlık ve gıdanın alımı sırasında mide ve transpiyorik akışın tamamını tahmin etmek için kullanılmaktadır (Di Lorenzo ve Youssef 2010).

MRI (Magnetic resonance imaging scan); bağırsak peristaltisini gözleme ve ölçmede kullanılan, hareket modellerini ve etki eden faktörleri izlemede başvurulan bir yöntemdir (Froehlich ve ark. 2005).

Kolonik manometri (Colonic manometry); kalın bağırsaktaki kasların ve sinirlerin ne kadar iyi çalıştığını ölçmek için kullanılan bir testtir. Kolonik manometri, kalın bağırsağın motor aktivitelerini doğrudan incelemek için kullanılan bir yöntemdir. Bu tekniğin normal kolonik motor fizyolojisinin nasıl geliştiğinin yanı sıra kabızlığın altında yatan fizyopatolojik mekanizmaları aydınlatmaya yardımcı olduğu da bildirilmektedir (Dinning ve ark. 2010).

Daha önce yapılan çalışmalarda (Sağkan Öztürk ve ark. 2013, Sağkan Öztürk ve Kontaş-Aşkar 2015, Sağkan Öztürk ve ark. 2016), ghrelin hormonunun mide motilitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir bir parametre olduğunu desteklemektedir. Ghrelin hormonu agonistleri ile yapılan çalışmalar ghrelinin mide motilitesi üzerine olumlu katkılarının olduğunu ortaya koymuştur (Levin ve ark. 2006, Tack ve ark. 2006, Charoenthongtrakul ve ark. 2009, Sağkan Öztürk ve ark. 2016).

Sunulan bu tez çalışmasının amacı, streptozotosin (STZ) ile indüklenen Tip 1 DM ve yüksek yağlı diyetle beslenme sonrası streptozotosin (STZ) uygulanarak oluşturulan Tip 2 DM'li sıçanlarda, diyabetik gastroparezisin GIS motilite hormonları ile değerlendirilmesi ve gastrik komplikasyonların etiyopatogenezinin daha iyi anlaşılabilmesidir. Bunun yanı sıra rutin biyokimyasal analizler ile bazı parametrelerde DM'a bağlı meydana gelen değişimler de değerlendirilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Hayvan Modeli: Sunulan bu çalışmada wistar albino soyuna ait toplam 21 adet erişkin (14 haftalık) erkek sıçan kullanıldı. Gruplar kontrol (n=7), Tip 1 DM (n=7) ve Tip 2 DM (n=7) olmak üzere 3'e ayrıldı. Sıçanlar deneme öncesi (7 gün) ve deney süresince standart nem, ışık (12 saat aydınlık/karanlık) ve ısı koşullarında 22-24⁰C'de barındırıldı. Canlı ağırlıkları tartılarak gruplara ayrılan sıçanlar her kafeste 3 ve 4 adet olacak şekilde ayrı kafeslere yerleştirildi. Deney süresi boyunca sıçanların bulunduğu kafeslerin günlük temizliği yapıldı.

Beslenme: Kontrol ve Tip 1 DM grubu sıçanlar için ticari pelet yem (Bil-Yem[®], % 12 yağ, % 60 karbonhidrat ve % 28 protein) ve Tip 2 DM grubu sıçanlar hayvansal iç yağı ilave edilerek oluşturulan yüksek yağlı diyetle (% 40 yağ, % 41 karbonhidrat ve % 18 protein) ad libitum yapıldı (Reed ve ark. 2000). Su temiz ve günlük taze olarak ad libitum sağlandı. Sıçanların canlı ağırlık artışı deneme başlangıcından itibaren her grup için deneysel prosedür öncesi, takip eden kritik süreçler içerisinde (STZ uygulaması öncesi, uygulama sonrası 72. saatlerde, yüksek yağlı diyetle beslenme sonrası) ve sakrifiye edilmeden önce (deneme sonu) kayıt altına alındı.

Streptozotosin (STZ) hazırlanması: Tip 1 DM oluşturulacak 7 sıçana uygulanacak toplam STZ (55 mg/kg intraperitoneal (IP)) miktarı 6 ml sitratlı tamponda manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak çözdürüldü ve vücut ağırlıklarına göre hesaplanarak uygulandı. Tip 2 DM grubu için de aynı uygulamalar yapıldı ancak uygulanacak STZ miktarı 35 mg/kg olacak şekilde hesaplandı (Baş ve ark. 2012, Sağkan Öztürk ve ark. 2015). Çözdürülecek olan sitratlı tampon miktarı ise her bir sıçana IP verilecek olan total sıvı miktarı (10 ml/kg) hesaplanarak belirlendi (Turner ve ark. 2011).

STZ ile yapılan tüm uygulamalar, opak reaktif şişesinde ve şişenin dış kısmına ışıktan etkilenmemesi için alüminyum folyo kullanılarak yapıldı. STZ toz halde -20⁰C'de saklandı ve taze hazırlanmış sitrik asit-sodyum sitrat tampon çözeltisi (pH 4,5) (Sağkan Öztürk ve ark. 2015) ile çözüldü.

Tampon solüsyon 0,1 M sitrik asit solüsyonu (21,01 g / L sitrik asit monohidrat ihtiva eder) 47 mL ile 0,1 M sodyum sitrat solüsyonu (29,41 g / L trisodyum sitrat dihidrat ihtiva eden) 53 mL ile karıştırılarak hazırlandı. Hazırlanan solüsyon, distile su 1000 mL hacime tamamlanarak pH ölçümü ile birlikte değerlendirilerek karıştırıldı. Nihai pH'nın

4,5'i aşması durumunda, birkaç damla 0,1 M sitrik asit çözeltisi eklenmiştir. PH'ın 4,5'ten düşük olması halinde ise, birkaç damla 0,1 M sodyum sitrat çözeltisi eklenerek pH sabitlenmiştir (Bayrasheva ve ark. 2016).

Kontrol grubu: Kontrol grubundaki sıçanlar bir hafta adaptasyon süresi ve deneme süresi boyunca standart sıçan diyeti ile beslendi. Tip 2 DM grubu ile eşit sürelerde bakım ve beslenme rejimine tabi tutulan sıçanlara sitrat tampon solüsyonu 21. gün, açlık glikoz düzeyleri ölçüldükten sonra (8 saatlik açlık) (Danda ve ark. 2005) intraperitoneal (IP) olarak hayvan başına 0,5 ml olacak şekilde tek sefer uygulandı. Deneme sonunda (31. gün) (Xylazine 7 mg/kg ve Ketamin HCl 65 mg/kg) anestezi altında (Danda ve ark. 2005) kalpten kanları alınarak kurban edildi.

Tip 1 DM grubu: Adaptasyon süresi sonrasında (7 gün) bu gruptaki sıçanlar ortalama 8 saat aç bırakıldıktan sonra açlık glikoz düzeyleri ölçüldü ve 6 ml sitratlı tampon çözeltisinde hazırlanan STZ 55 mg/kg doza eşdeğer olacak şekilde 0,5 ila 0,7 ml hacim ile tek doz IP olarak uygulandı. 72 saat sonunda kan glikoz ölçülerek 270 mg/dl üzerinde olanlar DM olarak kabul edildi (Sağkan Öztürk ve ark. 2014). Bir hafta diyabetik olarak beslenen sıçanlar bu sürenin sonunda (17. gün) (Xylazine 7 mg/kg ve Ketamin HCl 65 mg/kg) anestezi altında (Danda ve ark. 2005) kalpten kanları alınarak kurban edildi.

Tip 2 DM grubu: Adaptasyon süresi sonrasında ortalama 8 saat aç bırakıldıktan sonra açlık glikoz düzeyleri ölçüldü. Sonrasında hayvansal kaynaklı iç yağ ile hazırlanmış yüksek yağlı diyetle 2 hafta boyunca beslendikten sonra, 21. günde IP olarak 35 mg/kg doza eşdeğer olacak şekilde 0,5 ila 0,7 ml hacimli STZ solüsyonu tek doz uygulandı. Uygulamadan 72 saat sonra, kan glikoz düzeyleri ölçülerek 270 mg/dl üzerinde olanlar Tip 2 DM olarak kabul edildi (Reed ve ark. 2000, Yang ve ark. 2005, Danda ve ark. 2005). Bir hafta diyabetik olarak beslenen sıçanlar bu sürenin sonunda (31. gün) (Xylazine 7 mg/kg ve Ketamin HCl 65 mg/kg) anestezi altında (Danda ve ark. 2005) kalpten kanları alınarak kurban edildi.

Deneme prosedürü aşağıda gösterildiği gibi oluşturulmuştur. Sürelerin belirlenmesinde hayvanların diyabetik olarak yaşam süreleri göz önüne alınmıştır.

	Adaptasyon	Beslenme	STZ uygulaması	DM oluşumu	Denemenin sonlandırılması
Kontrol grubu	7 gün	14 gün normal diyet	21. gün sitrat buffer solüsyonu	Kontrol grubu	31. gün
Tip 1 DM grubu	7 gün	Deneme süresince normal diyet	7. gün	10. gün	17. gün
Tip 2 DM grubu	7 gün	14 gün yüksek yağlı diyet	21. gün	24. gün	31. gün

Alınan kan örnekleri serumları soğutmalı santifüj ile 3000 rpm/+4°C’de 10 dk santrifüj edildikten sonra endorf tüplerine alınarak analizler yapılana kadar -70 °C’de saklandı.

Laboratuvar Analizleri: Deney başlangıcında, esnasında ve sonlandırılmasında glikoz düzeyleri kuyruk ucu kanından hızlı test stripleri (EASYMAX®) ile ölçüldü. Ghrelin, motilin, gastrin ve insülin hormonları ise sıçanlar için hazırlanan (Elabscience® - Ghrelin:E-EL-R0842, İnsülin :E-EL-R2466, Gastrin:E-EL-R0472, Motilin:E-EL-R0639) ticari ELİSA kitleri ile katalogdaki çalışma prensibine uygun pipetlemeler ve gerçekleşen kimyasal reaksiyonlar sonrasında 450 nm ± 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülerek belirlendi.

Bunun yanı sıra rutin biyokimyasal parametreler (Albumin, ALP, ALT, AST, direkt bilirubin, total bilirubin, kolesterol, kreatin, total protein, trigliserid, üre, VLDL, HDL) sulu sistem otoanalizör (Abbott-Architect c800®) kullanılarak bakıldı. Her üç grupta bulunan sıçanların canlı ağırlıkları deney süresince belli aralıklar ile gram cinsinden kayıt altına alındı.

HOMA Hesaplamaları: Tip 2 DM başlangıcında meydana gelen insülin direnci ve β hücre harabiyetinin değerlendirilmesinde kullanılan HOMA IR (HOMA=Homeostatic Model Assessment, IR=İnsülin Rezistansı) ve HOMA β hesaplamaları yapılmıştır. Hesaplamalar daha önceki literatürde olduğu gibi (HOMA β) = [(İnsülin U/l X 20) / (Açlık Glikoz (mmol/l) - 3,5)] ve (HOMA IR) = [Açlık Glikoz (mmol/l) X İnsülin (U/l) / 22,5] olarak hesaplanmış, insülin direnci için eşik değer ise “HOMA IR > 2,5” olarak kabul edilmiştir (Mattehevs ve ark. 1985, Wilson ve Islam 2012, Antunes ve ark. 2016).

Verilerin değerlendirilmesi, Hesaplamalar ve İstatistiksel Analizler: Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirmeler için Windows SPSS 22,0 paket programı kullanıldı. Öncelikle normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro-Wilk testi yapılarak kontrol edildi. Normal dağılım gösteren veriler için parametrik bir test olan ANOVA (Duncan) testi uygulandı ve p<0,05 için sonuçlar önemli kabul edilip aynı satırdaki farklı harfler gruplar için anlamlı olarak kabul edildi ve çizelgede gösterildi. Normal dağılım göstermeyen parametreler için öncelikle nonparametrik Kruskal Wallis testi yapıldı ve P değerleri belirlendi. Aynı zamanda 3 farklı grup üzerinden Bonferroni düzeltmesi yapılarak normal dağılım göstermeyen parametreler için (0,05/3) P ≤ 0,016 değeri anlamlı olarak

kabul edildi. Çizelgede ortalamalar ile birlikte standart hatanın ortalaması (mean±SEM) kullanılarak değerlendirme ve harflendirme tamamlandı.

Tüm veriler içerisinde HOMA IR ve HOMA β 'de normal dağılım gözlenmedi ve nonparametrik Kruscall Wallis testi yapılarak P değeri belirlendi. Kruscall Wallis testine göre $P<0,05$ için gruplar karşılaştırılarak mann-whitney U testine göre gruplar harflendirildi. Bu harflendirme yapılırken aynı zamanda Bonferroni düzeltmesi yapılarak $P\leq 0,017$ için farklar anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul izni: Mustafa Kemal Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'nun 26.12.2013 tarih ve 2013/12 -9 numaralı Karar' ı ile deneysel prosedürü yukarıda detayları ile anlatılan çalışmanın etik kurul izni alınmıştır.



4. BULGULAR

Klinik Bulgular: Deneme süresince sıçanlarda görülen klinik bulgular kontrol grubunda yem tüketimi, su tüketimi ve günlük yapılan kontrollerde herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Sadece sitratlı tampon enjeksiyonu sonrası yem tüketiminde azalma ve kilo kaybı görüldü. Tip 1 DM grubu sıçanlarda STZ enjeksiyonu sonrası poliüri, polidipsi ve istatistiki olarak anlamlı kilo kaybı gözlemlendi. Tip 2 DM grubu hayvanlarda ise STZ enjeksiyonu sonu hayvanlarda kısa süreli kilo kaybı gözlemlendi.

Canlı Ağırlık Bulguları: Denemenin başlangıcında STZ enjeksiyonu öncesi, enjeksiyon sonrası ve deneme sonunda alınan kayıtlara göre, kontrol grubunda deneme sonunda denemenin başlangıcına göre kilo artışı olup bu artış istatistiki olarak anlamlıdır (Çizelge 1). Tip 1 DM grubunda azalan vücut ağırlığı aşamalı ve istatistiksel olarak anlamlıdır (Çizelge 1), Tip 2 DM grubunda ise yağlı diyetle beslenme sonrası artış, STZ uygulaması sonrasında hafif kilo kaybı ve deneme sonunda yine kilo artışı gözlemlenmiş olup bu dalgalanmalar istatistiki açıdan önemsizdir (Çizelge 1).

Gruplar arası farklılıklara bakıldığında, Tip 2 DM grubunda 14 günlük yüksek yağlı diyetle beslenme sonrasında kilo kazanımı diğer iki gruptan istatistiki olarak anlamlı oranda fazla olmasına rağmen deneme sonunda kontrol grubu ile benzerdi. Tip 1 DM grubunda ise STZ enjeksiyonu sonrası ve deneme sonunda kilo kaybı diğer iki gruptan istatistiki olarak anlamlı oranda azalmıştı.

Çizelge 4.1. Grup içi ve gruplararası canlı ağırlık değişimlerinin değerlendirilmesi.

Gruplar	STZ Öncesi*	STZ sonrası 72. saat	Deneme Sonu**	P Değeri
Kontrol Canlı Ağırlık (gr)	392,00±12,06 ^{by}	372,70±11,20 ^{by}	434,60±11,29 ^{ax}	0,000
Tip 1 DM Canlı Ağırlık (gr)	373,10±11,30 ^{ay}	319,60±8,89 ^{bz}	280,00±10,67 ^{by}	0,000
Tip 2 DM Canlı Ağırlık (gr)	453,90±11,54 ^x	420,00±13,50 ^x	454,00±13,16 ^x	0,143
P Değeri	0,003	0,000	0,000	

Aynı Satırdaki (a, b) ve aynı sütündeki (x, y, z) farklı harfler istatistiki olarak önemlidir (P<0,05).

*Tip 1 DM için bir haftalık adaptasyon süresi sonrasında, Tip 2 DM'de iki haftalık yüksek yağlı diyet ile beslenme sonrası ve kontrol grubunda iki haftalık ticari sıçan diyeti ile beslenme sonrası vücut ağırlıkları kullanılarak istatistik yapılmıştır.

**Deneme sonu, Tip 1 DM için 17. gün, kontrol ve Tip 2 DM için 31. gündür.

Kan Glikoz Bulguları: Deneme başlangıcında (7. gün) açlık kan glikoz düzeylerinde gruplararası farklılık saptanmamıştır. Fakat deneme sonunda değerlendirilen kan glikoz düzeyleri STZ ile oluşturulan Tip 1 ve Tip 2 DM ile kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiki olarak da önemli oranda yüksektir (Çizelge 2).

Çizelge 4.2. Gruplar arasında glikoz değişimlerinin değerlendirilmesi.

Gruplararası (Açlık glikozu - mg/dL)	NEGATİF KONTROL	TIP 1 DM	TIP 2 DM	P VALUE
Deneme Başı	92,50±2,61	87,74±0,3	88,10±3,74	0,569
Deneme Sonu	79,00±1,67 ^b	319,63±19,74 ^a	365,25±35,57 ^a	0,000

Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki olarak önemlidir (p<0,05)

İnsülin ve Motilite Hormon Bulguları: Motilite hormonları ve insülin Çizelge 3’de görüldüğü gibi çeşitli değişiklikler göstermiştir. İnsülin hormonu seviyeleri STZ ile indüklenen Tip 1 ve Tip 2 DM gruplarının her ikisinde de azalmıştır. Ghrelin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grupta da azalmasına rağmen sadece Tip 1 DM grubundaki azalma anlamlı (P=0,027) bulunmuştur. Tip 2 DM grubundaki azalma ise istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen Tip 1 DM grubu ile benzemektedir. Motilin hormonu kontrol grubuna göre Tip 1 ve Tip 2 DM gruplarında artış göstermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gastrin hormon seviyeleri ise kontrol grubuna göre hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM grubunda azalma göstermiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çizelge 4.3. Gruplar arasında hormon değişimlerinin değerlendirilmesi.

Hormon	NEGATİF KONTROL	TIP 1 DM	TIP 2 DM	P VALUE
İnsülin (ng/ml)	203,11±26,26 ^a	137,70±14,01 ^b	133,82±7,97 ^b	0,021
Ghrelin (ng/ml)	0,35±0,03 ^a	0,24±0,01 ^b	0,31±0,04 ^{ab}	0,027
Gastrin (pg/ml)	114,63±16,61	85,84±21,12	84,42±25,50	0,593
Motilin (pg/ml)	269,55±51,50	432,87±69,51	357,97±49,45	0,162

Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki olarak önemlidir (p<0,05)

Biyokimyasal Bulgular: Biyokimyasal parametrelere incelendiğinde (Çizelge 4), Tip 1 DM grubunda diğer iki gruba göre total protein ve albumin düzeylerinde azalma, ALT, AST, D.Bil ve T.Bil değerlerinde önemli oranlarda artış saptanmıştır. ALP ise her iki DM grubunda artmasına rağmen, sadece Tip 2 DM grubundaki artış kontrol ve Tip 1 DM'ye istatistiki olarak önemli bulunmuştur. Üre ve kreatinin kontrol grubuna göre her iki DM grubunda da istatikselsel olarak önemli oranda yüksek bulunmuştur.

Lipid metabolizması parametreleri incelendiğinde, Tip 2 DM grubunda kontrol ve Tip 1 DM grubuna göre T. Kol, Trig, HDL ve VLDL düzeylerinde istatistikselsel olarak anlamlı artışlar saptanmıştır. Total kolesterol düzeylerinin ise Tip 1 DM grubunda azaldığı, Tip 2 DM grubunda ise arttığı, üstelik Tip 1 DM grubuna göre Tip 2 DM grubu değerlerinin istatikselsel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.4. Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi.

Parametreler	NEGATİF KONTROL	TIP 1 DM	TIP 2 DM	P değeri
T.PROTEIN (g/dL)	5,64±0,09 ^a	4,97±0,08 ^b	5,81±0,12 ^a	0,000
ALBUMİN (g/dl)	2,40±0,06 ^a	2,07±0,05 ^b	2,56±0,06 ^a	0,000
ALP (U/L)	125,20±15,37 ^b	291,71±39,95 ^b	790,61±128,82 ^a	0,000
ALT (U/L)	48,60±1,84 ^c	154,57±20,09 ^a	94,92±7,66 ^b	0,000
AST (U/L)	114,30±5,13 ^b	282,04±32,51 ^a	95,00±6,12 ^b	0,000
TOTAL BİLİRUBİN (mg/dL)	0,10±0,00 ^b	0,14±0,01 ^a	0,11±0,01 ^b	0,003
DİREKT BİLİRUBİN (mg/dL)	0,09±0,00 ^b	0,10±0,01 ^a	0,09±0,00 ^b	0,028
KREATİNİN (mg/dL)	0,43±0,01 ^c	0,48±0,01 ^b	0,55±0,02 ^a	0,002
ÜRE (mg/dL)	17,39±0,52 ^c	33,43±0,18 ^a	25,21±1,86 ^b	0,000
TRİGLİSERİT (mg/dL)	29,49±1,31 ^b	11,03±1,07 ^b	64,87±11,29 ^a	0,000
KOLESTEROL (mg/dL)	47,21±1,70 ^b	32,46±2,49 ^c	65,21±3,93 ^a	0,000
VLDL (mg/dL)	5,90±0,26 ^b	2,31±0,17 ^b	12,97±2,26 ^a	0,000
HDL KOLESTEROL (mg/dL)	16,27±0,88 ^b	15,14±1,38 ^b	28,23±1,70 ^a	0,000

Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki olarak önemlidir (p<0,05)

Gruplar arası HOMA IR Tip 1 ve Tip 2 DM grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak belirlenmiştir. Beta hücre fonksiyonu ise (HOMA β) yine Tip 1 ve Tip 2 DM

grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azaldığı gözlenmiştir (Çizelge 5). Bütün bu değerlendirmeler istatistiki olarak önemli bulunmuştur ($p<0,05$)

Çizelge 4.5. Gruplar arasında HOMA IR ve HOMA β değerlendirilmesi

Gruplararası	Kontrol	Tip 1 DM	Tip 2 DM	P değeri
HOMA IR	0,99 \pm 0,12 ^b	2,67 \pm 0,34 ^a	2,77 \pm 0,40 ^a	0,002
HOMA β	122,43 \pm 20,27 ^a	5,26 \pm 1,08 ^b	5,73 \pm 1,45 ^b	0,001

Aynı satırdaki farklı harfler istatistiki olarak önemlidir ($p<0,05$)

5. TARTIŞMA

Glikoz metabolizmasının bozulması sonucu meydana gelen kardiyovasküler hastalıklar, retinopati, nefropati, osteoporoz ve kemik iyileşmesinin de bozulduğu pandemik seyirli metabolik bir hastalık olan DM (Dominguez ve ark. 2004, Janghorbani ve ark. 2007) insülinin tamamen yokluğu (Tip 1 DM) ya da anormal insülin sekresyonu ve/veya insülin direnci (Tip 2 DM) ile karakterizedir (Duarte ve ark. 2005). Değişen yaşam şekli, ilerleyen yaş, kentleşme ve obezite nedeni ile DM'un insidansı gün geçtikçe artmaktadır (Gan ve ark. 2012, Bialo ve ark. 2015).

Diyabetin etiyolojik sınıflandırılması Tip 1 ve Tip 2 DM şeklinde yapılmaktadır. Tip 1 DM genellikle bağışıklık aracılı ya da idiyopatik olarak gelişen β hücre hasarı sonucunda insülinin tamamen yokluğu ile seyrederken, Tip 2 DM genellikle insülin direnci ile insülin salınımındaki nispi defekten kaynaklanmaktadır. İmmun aracılı DM'ta pankreasın β hücrelerinde otoantikolar üretilir ve hücre aracılı otoimmün hasar meydana gelir. İdiyopatik DM kalıtsal olarak ortaya çıkar ve immün sistem ile ilişkili değildir. Hastalarda kalıcı insülinopeninin yanı sıra ketoasidoza da eğilim vardır. Tip 2 DM hastalığı olan çoğu birey ise obez ya da vücut yağ oranı yüksek ve çeşitli derecelerde insülin direncine sahiptirler (ADA 2003, ADA 2014).

Tip 1 DM'un tipik klinik bulgularından bazıları kilo kaybı, poliüri, polidipsi, polifaji, kabızlık, kramplar, bulanık görme ve mantar enfeksiyonlarına karşı gelişen yatkınlıktır (McCance ve ark. 1997). Sunulan bu çalışmada STZ uygulaması sonrası DM'lu sıçanlarda belirgin poliüri ve polidipsi bulguları gözlemlendi. Danda ve ark. (2005), deneysel olarak oluşturdukları Tip 1 DM'lu sıçanlarda deneme süresi boyunca kilo kaybının devam ettiğini, Tip 2 DM'lu sıçanlarda ise vücut ağırlığının çalışma süresince kontrol grubundan fazla olduğunu ancak STZ enjeksiyonu sonrasında bir miktar azalan vücut ağırlıklarını kısa bir süre sonra geri kazandıklarını ortaya koymuşlardır. Benzer şekilde yapmış olduğumuz çalışmanın sonucunda deney başlangıcındaki kiloları ile karşılaştırıldığında, Tip 2 DM yüksek yağlı diyetle beslenme sonrası artan vücut ağırlığı, STZ uygulaması sonrası kısa bir süre içerisinde düştükten sonra hızla telafi edilirken, Tip 1 DM grubunda kilo kaybı STZ uygulamasından sonra kademeli olarak daha da belirgin hale gelmiş ve deneme sonuna kadar da devam etmiştir. Bu düşüşün nedeninin DM'un kronik komplikasyonları, poliüri ve polidipsiye bağlı olarak meydana gelen sıvı kaybı ile birlikte DM'a bağlı bozulan

karbonhidrat metabolizması olduğu düşünülmüştür. Kontrol grubunda ise 14. Günden sonra kilo artışı başlaması ve deneme sonuna kadar bu şekilde devam etmesi çalışmada kullandığımız sıçanların bakım ve barındırılma koşullarından kaynaklanan stresin en aza indirilmesi maksimum adaptasyon ile ilişkilendirilmiştir (Çizelge 1).

Kronik bir metabolizma hastalığı olan Tip 1 DM'da mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar meydana gelmekle birlikte bazı hastalıklara karşı (koroner arter, kalp ve periferik vasküler hastalıklar) hassasiyet görülebilir. Tip 2 DM'da komplikasyonlar genellikle büyük damarlarda ateroskleroz, hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite ile ilişkilidir. Çoğu hasta, kardiyovasküler komplikasyonlar ve böbrek hastalığı sebebi ile hayatını kaybetmektedir (Baynes 2015). Yüksek yağlı diyet ve STZ ile indüklediğimiz Tip 2 DM'lu sıçanlarda deneme sonundaki kilo kazanımları ve hiperlipidemi tablosunun meydana gelmesi literatür verileriyle uyumlu olup (Reed ve ark. 2000, Danda ve ark. 2005, Baş ve ark. 2012), bu durum obezite ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde Coetzee ve ark. (2007) yaptıkları deneysel çalışma modelinde kafeterya diyeti ile obezite modeli meydana getirmişlerdir. Yine Skovso (2014) yapmış olduğu derlemede yüksek yağlı diyet ve STZ ile indüklenen obezite modelini ele almış ve Tip 2 DM, obezite ve insülin direncinin yakın ilişkisinden bahsetmiştir. Ayrıca hiperinsülinemi, insülin direnci ve dislipidemi ile karakterize tablo obezitenin bir göstergesidir (Tabak ve ark. 2009, Nolan ve ark. 2011).

Obezite ile ilişkili olarak yüksek yağlı diyetle besleme sonrasında düşük doz STZ uygulamaları sonucu deneysel Tip 2 DM modeli meydana gelebilmekte ve sunulan bu çalışmanın materyal metodunda da kullanıldığı gibi deneysel çalışmalarda başarılı bir yöntem olarak kullanılmaktadır (Danda ve ark. 2005, Baş ve ark. 2012). Pek çok çalışmada kullanılan normal sıçan diyeti, birbirine yakın kalori, protein, karbonhidrat ve yağ içeriğine sahiptir. Bu diyetlerin ortalama metabolik enerjileri 2700-2800 kkalori olup, % 25 protein, % 60 karbonhidrat ve % 12 yağ içerebilirler. Fakat Tip 2 DM modeli için kullanılan diyetlerde yağ oranı yükseltirken, diğer gıda içerikleri farklı oranlarda düşürülmüştür (ortalama % 40 yağ, % 41 karbonhidrat ve % 18 protein, metabolik enerji yaklaşık 4000 kcal/kg). Bu çalışmaların tümünde öncelikle obezite ve insülin direnci oluşumu hedeflenmektedir (Reed ve ark. 2000, Baş ve ark. 2012). Daha sonra düşük doz STZ uygulaması ile pankreasın β hücrelerinde hasar meydana getirilerek model tamamlanmaktadır (Baş ve ark. 2012, Zhang ve ark. 2015).

Sunulan çalışmamızda da daha önce yapılan çalışmalara paralel olarak kontrol ve Tip 1 DM grubuna ticari sıçan yemi kullanıldı (metabolik enerji: 2780 kkal). Tip 2 DM oluşturmak için ise 2 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle (hayvansal iç yağı ilavesi-8800 kcal/kg ve günlük alınan toplam metabolik enerji 4330 kcal/kg) beslenen ve hızlı kilo kazanımı olan sıçanlara düşük doz STZ uygulaması (35 mg/kg IP) yapılarak 72 saat sonra kan glikoz düzeyleri 270 mg/dl üzerinde olanlara Tip 2 DM olarak kabul edilmiştir. Tip 1 DM oluşumu ise pek çok deneysel çalışma (Szkudelski 2001, Sağkan Öztürk ve ark. 2015) için kullanılan 55 mg/kg dozunda intraperitoneal (IP) tek uygulama streptozotosin ile β hücre hasarı uyarılarak, 72 saat sonrasında açlık kan glikoz düzeyleri 270 mg/dl üzerinde olanlar Tip 1 DM olarak kabul edilmiştir. Kronik hiperglisemi ile seyreden DM hastalığı için STZ ile β hücre hasarını uyardığımız hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'lu sıçanların kan glikoz düzeyleri yukarıda ifade edilen model çalışmalarla benzer şekilde kontrol grubundan yüksek (Çizelge-2) ve istatistiki olarak ($p<0,001$) anlamlı bulunmuştur.

DM'un gelişimi ve başlıca bulgusu olan hiperglisemi ile ilgili pek çok çalışma hastalığı insülin direnci (IR) ile ilişkilendirmektedir (Yki-Jarvinen 2005, Scherer 2006). Toplumda en sık görülen DM tipi olan Tip 2 DM ilerleyici bir hastalıktır ve değişken oranlarda insülin direnci vardır (Berne 1992, Harrison 2004). Tip 2 DM'da, prediyabetik safha insülin aracılığıyla glikozun hücre içine alınmasına gelişen direnç ve hiperinsülinemi ile karakterizedir (Warram ve ark. 1990, Lillioja ve ark. 1993). Prediyabetik evreden Tip 2 DM'a geçiş, pankreatik β hücrelerin salgı kapasitesinin insülin direncini telafi edemediği durumda ortaya çıkar. Bununla birlikte, Tip 2 DM'lu hastalarda belirgin hiperglisemi, insülinin tamamen yokluğu ile ilişkili değildir ve Tip 2 DM'lu hastalarda gün boyu dolaşımda bulunan insülin konsantrasyonları, normal bireylerle karşılaştırılabilir niteliktedir (Reaven ve ark. 1993). İlerleyici β hücre disfonksiyonu nispi ya da tamamen oluşabilir (Özdoğan 2007). Tip 2 DM, artan insülin direnci ve β hücre fonksiyonunun azalması ile karakterizedir. Tip 2 DM'ta yağ asidi üretimi ve salınımının oksidatif olmayan metabolik ürünleri, lipotoksisite ve β hücre disfonksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (Unger ve Zhou 2001). Ancak yapılan pek çok çalışmada, Tip 2 DM'un ilerleyen dönemlerinde daha sık karşılaşılan β hücre fonksiyonu ve DM'a zemin hazırlayan metabolik sendrom ilişkisi detaylandırılmamıştır (Baez-Duarte ve ark. 2010). Bu sebeple Garg ve ark. (2011)'de yaptıkları çalışmada metabolik sendromu olan bireylerde insülin rezistansında artışın ve insülin sekresyonunda azalmanın varlığını ortaya koymuş, özellikle kilo artışı ile

ilişkilendirilen ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran insülin rezistansının yaşam şeklinin değiştirilmesi ile düzelebileceğini ifade etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada da, deneysel Tip 1 ve Tip 2 DM oluşturduğumuz sıçanlarda, β hücre fonksiyonu HOMA (Homeostatic Model Assessment) modeli kullanılarak HOMA IR ve HOMA β hesaplamaları yapılmıştır.

HOMA IR diyabette klinik yansımanın bir göstergesi olarak onaylanmış bir parametre olmasına rağmen, HOMA β 'nın pankreatik β hücresi fonksiyonu için doğru bir gösterge olup olmadığı tartışması devam etmektedir (Song ve ark. 2007). Daha önce yapılmış çalışmalarda hem HOMA IR hem de HOMA β bozulan glikoz toleransının bir göstergesi olduğu ortaya konulmuş ve yüksek HOMA IR ve düşük HOMA β 'nın Tip 2 DM riskinin tahmininde faydalı olacağı ifade edilmiştir (Hanley ve ark. 2003, Li ve ark. 2003, Osei ve ark. 2004). Ancak HOMA β hesaplamaları hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'da STZ ile indüklenen beta hücre hasarını ortaya koymaktadır. Yine insülin direnci de yalnızca Tip 2 DM'da değil aynı zamanda Tip 1 DM'un da bir özelliği olup hastalığın ilerlemesine katkısını değerlendirmek ve tedavinin optimize edilmesi için daha kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Pang ve Narendran 2008, Kaul ve ark 2015), STZ ile indüklenen β hücre hasarı oluşturduğumuz çalışmanın sonucunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki DM grubunda düşük serum insülin hormon düzeyleri ve yüksek HOMA IR belirlenmiştir. HOMA β yani β hücre fonksiyonlarını gösteren hesaplamalar ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında STZ ile oluşturulan β hücre hasarına bağlı Tip 1 ve Tip 2 DM gruplarında düşmüştür (Çizelge 5). Tüm bu değişimler istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0,05$) ve yukarıda da sunulan çalışmalarla (Hanley ve ark. 2003, Li ve ark. 2003, Osei ve ark. 2004, Pang ve Narendran 2008, Kaul ve ark. 2015) uyumludur.

Metabolik sendromun bir parçası olan ve obezitenin zemin hazırladığı Tip 2 DM, yüksek trigliserit ve LDL kolesterolle karakterize dislipidemi ve düşük HDL kolesterol ile seyretmektedir. Bu tablo damarlar üzerinde olumsuz etkilere sahip olup erken arteroskleroz için yüksek risk teşkil eder (Misra ve ark. 2007, Boron 2012a). Yine HOMA IR indeksinin yüksek olduğu klinik olgularda lipoprotein değerlerinin de kontrollere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Yılmaz ve ark. 2005, Vilar ve ark. 2007). Sunulan bu çalışmanın sonuçlarında da yüksek yağlı diyetle beslenen ve düşük doz STZ uygulaması ile tetiklenen Tip 2 DM grubunda metabolik sendromu destekleyen total kolesterol, trigliserid ve VLDL seviyelerinde diğer gruplarla karşılaştırıldığında artışlar tespit edilmesi (Çizelge 4), yine

STZ uygulaması sonrasında düşen vücut ağırlığının bu süreç sonrası artış eğiliminde olup HOMA IR indeksinde yüksek olması obezite ve Tip 2 DM modelinin başarılı bir şekilde oluştuğunu gösteren bulgulardır (Çizelge 1). HDL düzeylerindeki artış ise Coetzee ve ark. (2007) deneysel olarak oluşturdukları Tip 2 DM modelindeki diyabetik kontroller ile benzerdir. Yüksek yağlı diyetle beslenen fare (Hayek ve ark. 1993) ve sıçan (Albersen ve ark. 2011) modellerinde de yine artmış HDL kolesterol düzeyleri ortaya konulmuştur ve beklenenin aksine artan HDL düzeyleri yüksek yağlı diyetle beslenme ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca HDL kolesterol beta hücre hasarına karşı koruyucu özelliği ile bilinmekte (von Eckardstein ve Widmann 2014) ve yüksek yağlı diyet ile birlikte düşük doz STZ uyguladığımız Tip 2 DM'lu sıçanlarda HDL konsantrasyonunun kontrol ve Tip 1 DM'dan farklı olarak yükselmesinin diğer bir nedeni olarak düşünülmektedir.

Komolafe ve ark. (2008), STZ ile indüklenerek Tip 1 DM oluşturulan sıçanlarda hipergliseminin yanı sıra hiperlipidemi bulguları olan total kolesterol, Trig, LDL kolesterol konsantrasyonlarında artış belirlemişlerdir. Bunun aksine, mevcut çalışmamızın sonuçlarında Tip 1 DM grubunda HDL, VLDL ve Trig seviyeleri kontrol grubu ile benzer iken total kolesterol seviyeleri düşük olarak belirlenmiştir. Bu düşüşün daha önce yapılan bir çalışmada (Öztürk ve Ok 2009) ifade edildiği gibi karaciğerde meydana gelen hasar sonucu kolesterol sentezinin aksamasına bağlı olarak meydana gelebileceği düşünülmektedir. Çünkü bu çalışmada Tip 1 DM grubunda kontrol grubuna göre karaciğer hasarı parametrelerinde (AST, ALT, total ve direkt bilirubin) artış ve sentez göstergesi parametrelerde (Total protein ve albumin) azalma belirlenmiştir (Çizelge 4).

Hemoglobin metabolizmasının son ürünü olan indirekt bilirubin, karaciğerde direkt bilirubine dönüşerek büyük oranda safra vasıtası ile atılır ve antioksidan özellikleri ile bilinir. Bilirubin fizyolojik düzeylerde serum lipoproteinlerini etkileyerek aterosklerozun önlenmesinde de rol oynayabilir (Kamisako ve ark. 2013). Üstelik bilirubin özellikle DM'lu hastalardaki antioksidan özellikleri hemoglobinin parçalanması için ekspresyonu artan Heme Oksijenaz enziminin insülin duyarlılığı artırması ve glikoz metabolizmasını düzenlemesi ile ilişkilendirilmiştir (Cheriyath ve ark. 2010). Hatta azalan bilirubin düzeyleri patolojik süreçler için risk oluştururken, hafif artmış düzeyleri koruma sağlayabilir (Vitek 2012). DM'ta orta düzeyde artan bilirubin antidiyabetik etkilerinin yanı sıra total kolesterol seviyelerini düşürerek insülin direnci ve glikoz toleransında azalma ile obezite riskini en aza indirdiği de Liu ve ark. (2015) tarafından bildirilmiştir. Bu

nedenle bu çalışmada Tip 1 DM grubunda kontrol grubuna göre azalan kolesterol düzeylerine rağmen artan bilirubin düzeyleri yukarıda verilen literatür (Vitek 2012, Liu ve ark. 2015) bilgileri ile uyumlu olarak karaciğer hasarının yanı sıra bilirubinün dolaylı olarak glikoza duyarlılığın artırılması ile ilişkili olabilir.

DM'ta meydana gelen kronik hiperglisemi birçok doku ve organa özellikle göz, böbrek, sinir sistemi, kalp ve kan damarlarında hasarla karakterize sonuçları meydana getirebilir. (Rodrigues ve Motta 2012). DM akut ilerleyici karakterde mikrovasküler (gözdeki etkisi retinopati, böbreklerde nefropati ve sinir sisteminde nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlarının yanı sıra, duygusal tepkiler, uyum güçlükleri ve depresif bozukluklar ile karakterize olabilir (Mayou 1991, Masterton 1996). Hastaların yaklaşık % 30-40'ında izlenen nefropati, DM'un en önemli komplikasyonları arasında gösterilmektedir (Catalano ve Marshall 1992). Diyabetik böbrek hasarının gelişim mekanizması henüz tam olarak anlaşılmasına (Jarrett 1989, Banskota ve ark. 2001) rağmen diyabetik nefropati ilerlemiş olgularda mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olarak kabul edilir ve son dönem böbrek yetmezliği diyabetik nefropatiye bağlı oluşur (Bentata ve ark. 2013). Deneysel oluşturulan (Mir ve Darzi 2009, Doğan ve ark. 2011, Sağkan Öztürk ve ark. 2015) DM'lu sıçanların böbreklerinde meydana gelen hasar histopatolojik olarak da pek çok çalışmada ortaya konulmuştur. Histopatolojik bulguların yanı sıra, serum kreatinin ve üre düzeyleri de böbreklerin glomerüler filtrasyon hızının (GFH) belirlenmesinde kullanılan biyobelirteçlerdendir (Sirwal ve ark. 2004). Kreatinin filtrasyon oranının belirlenmesinde kan üre azotundan (BUN) daha iyi bir belirteç ve hassas bir indekstir (Perrone ve ark. 1992). Bu çalışmada Tip 1 DM'da Tip 2 DM'dan daha fazla artış gösteren BUN düzeyi poliüri ve polidipsinin Tip 1 DM'da daha belirgin olduğunun bir göstergesi olabilir. Böbrek hasarının belirlenmesinde BUN'dan daha iyi bir belirteç olan kreatinin Tip 2 DM bireylerde yapılan daha önceki çalışmalarda belirgin bir artış göstermiştir (Mishra ve ark. 2015, Bamanikar ve ark. 2016). Sunulan çalışmada kreatinin düzeyleri hem Tip 1 hem de Tip 2 DM grubunda kontrol grubundan yüksek ve istatistik olarak anlamlı olmasına rağmen (Çizelge 4) normal referans aralıklarındadır (Mehren 1999).

Karbonhidrat ve lipid metabolizmasında görevli en önemli organlardan olan ve DM'ta ciddi olarak etkilenen karaciğer, glikoz ve yağ homeostazisinde insülin ile ilişki içerisinde olan bir organdır (Seifter ve England 1982). DM'un glikoz ve lipid

metabolizması üzerine etkilerinin yansımaları, karaciğerde hepatomegali ve enzim aktivitesinde artış gibi yapısal ve fonksiyonel bozuklukları içerir (Giordano ve ark. 2014). Diyabetik karaciğerde hepatositlerde dejeneratif değişiklikler (Mir ve Darzi 2009), şiddetli lipidozis ve safra kanalı epitellerinde vakuolleşme (Charles 2007) bildirilmiştir. Sağkan-Öztürk ve ark. (2015) STZ ile indüklenen Tip 1 DM ile ilgili çalışmalarında histopatolojik anormalliklerin yanı sıra ALT ve AST seviyelerinde artış belirlemişlerdir. ALT, AST, ALP, direkt/indirekt/total bilirubin düzeyleri karaciğer hastalıklarının teşhisinde kullanılan rutin biyokimyasal parametrelerden olup (Aydoğan ve ark. 2010), AST ve ALT çeşitli dokularda bulunmakla birlikte serumda belirlenen düzeyleri en çok karaciğer paransim hücresi ile ilgilidir. Bu enzimlerin artışları akut karaciğer hasarını ortaya koyabilmektedir (Ersoy 2012). AST ve ALT gibi diğer karaciğer enzimlerindeki artış ise yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda hepatoselüler hasar nedeni ile meydana gelmektedir (Jensen ve ark. 2008). DM'a bağlı karaciğer hasarında artan serum ALT ve AST düzeyleri karaciğerdeki yağ infiltrasyonundan kaynaklanmaktadır (Sağkan Öztürk ve ark. 2015). Bu çalışmada diğer çalışmalarla (Jensen ve ark. 2008, Ersoy 2012) uyumlu olarak AST ve ALT düzeylerinde belirlenen artışlar Tip 1 DM'da karaciğerde gelişen hasarın göstergeleri olarak kabul edilebilir.

ALP artışı karaciğerin infiltratif hastalıklarında, anabolik steroidler ve antibakteriyel ilaçlar (amoksisilin, eritromisin), kemik hastalıkları ve kronik böbrek yetmezliğinde görülmektedir (Ersoy 2012). Fakat Burtis ve Ashwood (1986)'a göre ALP artışları başlıca kemiklerden kaynaklanmakla birlikte hepatobiliar hastalıklar esnasında safra çıkışında problem olduğu zamanlarda da artışlar meydana gelmektedir. Ayrıca serum ALP değerlerinin insülin direnci ve metabolik sendrom ile korelasyon halinde olduğu ve artan ALP seviyelerinin periferik arter hastalığı ile de ilişkili olduğu da belirtilmektedir (Bervoets ve ark. 2003, Cheung ve ark. 2009). ALP'nin kemiğe spesifik izoenzimi, metabolik sendrom veya Tip 2 DM gibi artmış insülin direnci olan kişilerde artan vasküler kalsifikasyonların ortaya konulması için bir belirteç olarak kullanılabilir (Cheung ve ark. 2013). Bu çalışmada Tip 2 DM grubunda kontrol ve Tip 1 DM grubuna göre ALP'deki artışlar, literatür (Bervoets ve ark. 2003, Cheung ve ark. 2009) bilgilerine göre metabolik sendrom ve insülin direncinden kaynaklanmış olabilir. Literatür (Bervoets ve ark. 2003, Jensen ve ark. 2008, Cheung ve ark. 2009) verileri ile paralel olarak çalışmamızın sonucunda, Tip 2 DM grubunda direkt bilirubin, total bilirubin, total protein, albumin ve

AST düzeyleri kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Bu çalışmada Tip 2 DM grubunda ALT düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek, Tip 1 DM grubuna göre ise düşük bulunmuştur. Bu durum Tip 2 DM'da karaciğer hasarının daha yavaş seyir izleyebileceğini düşündürmektedir.

Karaciğer dokusu plazma proteinlerinin sentezlenmesinden sorumludur. Plazma proteinlerinden en önemlisi ve vücutta pek çok biyomolekülün taşınmasında görevli olan albuminin tek sentez yeri karaciğerdir. Enerji ihtiyacının artışı albumin sentezinin normal fizyolojisi için oldukça önemli bir uyarıcıdır (Doweiko ve Nompleggi 1991). İnsülin eksikliğinde, albumin sentezinde belirgin bir düşüş vardır (De Feo ve ark. 1991). Düşük albumin düzeyleri ayrıca, plazma glikoz düzeylerinin artışından kaynaklanan artmış plazma proteini glikasyonu ile de ilişkilendirilmektedir (Bhonsle ve ark. 2012). Sunulan bu çalışmada Tip 1 DM oluşturulan sıçanlarda kontrol grubuna göre hem total protein hem de albumin düzeyleri araştırmacıların (De Feo ve ark. 1991, Bhonsle ve ark. 2012) bulgularına benzer şekilde azalma göstermiştir. Bu bulgular diyabetik karaciğer hasarının bir göstergesi (De Feo ve ark. 1991) ve/veya artmış plazma proteini glikasyonunun yansması (Bhonsle ve ark. 2012) olarak değerlendirilebilir (Çizelge 4).

Tip 2 DM grubunda ise kontrol grubuna göre total protein ve albumin düzeylerinde bir farklılık saptanmamıştır (Çizelge 4). DM'lu hastalarda kanda glikoz düzeyinin artışı, protein sentezi ve metabolik fonksiyonlarda azalma ile sonuçlanır. Böylece serum total proteinde azalma meydana gelir. Bunun sebebi yalnızca insülin etkisinin azalması değil nefropati nedeniyle protein atılımının artışı da olabilir (Mohammed ve ark. 2015). Bu durumun aksine Tip 2 DM'da plazma total protein miktarında artış meydana gelebildiği ve bu artışın albuminle ilişkili olmayıp diğer plazma proteinlerinden olan gamma (γ) globülin ve fibrinojen miktarındaki artış ile ilişkili olduğu da belirtilmektedir. Ayrıca Tip 2 DM'da obezite, artan lipoprotein seviyeleri ve metabolik sendrom ile ilişkili olarak gelişen arterioskleroza bağlı kan fibrinojen miktarlarında meydana gelen artışın da total protein artışı ile ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (Bembde 2012, Malawadil ve Adiga 2016). Bu literatür bilgilerine (Mohammed ve ark. 2015, Bembde 2012, Malawadil ve Adiga 2016) göre değerlendirildiğinde bu çalışmada total proteinin kontrol grubundan farklılık arzmemesi plazma protein fraksiyonlarındaki değişimlerin, yani bir protein fraksiyonundaki azalmanın (örn; albumin) diğer protein fraksiyonlarındaki (fibrinojen, γ globülin) artış nedeniyle, birbirini dengelemesi ile açıklanabilir.

Gastrointestinal sistem (GİS) vücudun en büyük endokrin organı olup, hem hormon salgılar hem de diğer bölgelerden salınan pek çok hormonun işlevini etkiler. GİS hormonları, mide bağırsaklarda hareketlilik, sekresyon, sindirim ve emilimin yanı sıra, safra akışı ve pankreas hormonlarının salgılanmasının düzenlenmesi, damar duvarlarının esnekliği ile kan basıncını ve kalp debisini de etkilerler (Barrett ve ark. 2010, Burtis ve Bruns 2014). Gİ motilite beyin-bağırsak peptidleri tarafından merkezi ve periferik enterik sinir sisteminden sinir vericileri olmak üzere iki faktör tarafından düzenlenir ve merkezi sinir sistemi vasıtasıyla Gİ hareketliliğin düzenlenmesinde rol oynar (Rogers ve ark. 1996, Gue ve Bueno 1996).

DM'lu hastalarda diyabetik gastropati terimi, motilitede yavaşlama, midenin kasılmaları, ton ve miyoelektrik aktivitelerinde anormallikleri kapsayan nöromüsküler işlev bozukluğunu tanımlamak için kullanılmaktadır (Koch 1999). DM'a bağlı mide boşalmasının geciktiği durumların tedavisinde diyet ve glikoz kontrolü en önemli unsurlardandır ve fizyopatolojisinin iyi anlaşılması daha etkili tedavi seçeneklerini ortaya koyacaktır. Gastrik motilitenin artırılmasında sıklıkla metoklopramid, sisaprid, domperidon ve eritromisin gibi gastroprokinetik ilaçlar, fundus veya antral kontraksiyonları artırmak ve/veya ritim bozukluklarını ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır (Feldman ve Schiller 1983, Horowitz ve ark. 1989).

Bu ilaçların yanı sıra GİS hücrelerinden salınan peptidlerin de motiliteyi artırıcı etkilerinin olduğu gastrik mukoza hücreleri üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarda ortaya konulmuştur. Bunlar gastrin, kolesistokinin (CCK) ve motilin gibi Gİ peptidlerdir ve son yıllarda benzer şekilde ghrelinin de sindirim sistemi üzerine prokinetik etkilerinin olduğu ifade edilmektedir (Poitras ve Tomasetto 2009).

Ghrelin reseptörleri beyinde hipotalamik nöronlarda bulunur ve oreksigenik (iştah artırıcı) sinirsel devrelerin aktivasyonu yoluyla hem sistemik metabolizmayı hem de besin alımı/doygunluk üzerine etkisi ile (Cummings ve ark. 2001, Cowley ve ark. 2003, Kojima ve Kangawa 2005, Cummings 2006) beslenme davranışlarının düzenlenmesinden sorumludur. Açlık anında yükselen ghrelinin midedeki konsantrasyonları gıda alımı sonrası düşmektedir (Broglia ve ark 2005). Bu etkisi ile ghrelin gıda alımının başlatıcı faktörüdür fakat ghrelin eksikliğinde gıda alımı ortadan kalkmaz (Sun ve ark. 2004). Ghrelin enerji dengesini ve endokrin fonksiyonları kontrol ederek daha geniş kapsamlı fonksiyonlara da sahip olup bu etkisini büyüme hormonu (GH) sekresyonunun regülasyonu ve insülin

sekresyonunu inhibe ederek gerçekleştirir. Bunun sonucunda da kan glikozunda artışlar gözlenir (Flanagan ve ark. 2003, Reimer ve ark. 2003, Dezaki ve ark. 2004, Dezaki ve ark. 2008).

Zhao ve ark. (2010), ghrelin hormonundaki fizyolojik değişimlerin glikoz konsantrasyonları ile ilişkili olduğu, kalori kısıtlaması yapılarak vücut yağının azaltılması durumunda ghrelinin büyüme hormonu salınımını uyararak (gıda alımının engellendiği durumlarda dahi) glikoz üretimi ve seviyesinin korunduğunu ifade etmişlerdir. Ghrelin tarafından glikozun yükselmesinde sorumlu olan bir diğer yol da, katekolamin ile indüklenen glikojenolizin aktivasyonu ya da direkt olarak hepatositler üzerinde glukoneogenezisin artırması şeklinde olabilir (Murata ve ark. 2002, Broglio ve ark. 2003). Ayrıca plazma glikoz değişimlerinde ghrelin üreten hücreleri etkiler ve bu hücreler glikoz değişimlerine doğrudan yanıt verir (Shiia ve ark. 2002).

Ghrelin üreten hücrelerin ortadan kaldırılması, insülin sekresyonunun artışı ile glikoz toleransı düzenlenmekte, ayrıca bu işlem ile β -hücre fonksiyonu da düzelterek, periferik doku insülin duyarlılığı artmaktadır (Sun ve ark. 2004, Sun ve ark. 2006). Pankreatik ghrelinin blokajı da aynı şekilde insülin sekresyonunu artırır ve diyetle indüklenen glikoz intoleransını iyileştirir (Dezaki ve ark. 2006). Sağlıklı bireylerde 65 dakikalık ghrelin infüzyonu ile glikoz uyarımlı insülin sekresyonunun baskılandığı ve glikoz toleransının bozulduğu (Tong ve ark. 2010), yine tek doz IV ghrelin uygulaması ile plazma glikoz düzeylerinin önemli ölçüde arttığı ve açlık insülin düzeylerinde bir azalma meydana geldiği (Broglio ve ark. 2001) yapılan araştırmalarda ortaya konulmuştur. Rodentlerde yapılan çeşitli *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ghrelinin, pankreatik islet hücrelerinde insülin salınımını inhibe ederken (Salehi ve ark. 2004, Granata ve ark. 2006, Qader ve ark. 2008) aynı zamanda β hücrelerinde apoptozis ve hücre ölümüne karşı koruyucu özelliklerinin olduğunu ortaya koymuşlardır.

Ghrelin/insülin arasındaki negatif korelasyon açlık insülin düzeyleri, insülin direnci ve obezite ile ilişki içerisindedir (Poykkö ve ark. 2003, Gauna ve ark. 2005) ve ghrelin plazma düzeyleri anorexia ve kaşekside artmakta aksine obezitede azalmaktadır (Cummings et al. 2001). Ancak ghrelinin metabolizma üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için yapılan çalışmaların normal fizyolojik süreçlerde mi yoksa özellikle enerji metabolizmasının etkilendiği patolojik bir süreç içerisinde mi gerçekleştirildiğinin iyi ayrılması konunun daha iyi anlaşılması için önemlidir (De ve Singh 2016). Örneğin Tip

1 DM'da ghrelin hormon düzeylerinin değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda bu hormonun azaldığı ve gıda alımı sonrası ghrelin cevabı bozulduğu ifade edilmektedir (Celi ve ark. 2005, Soriano-Guillen ve ark. 2004, Martos-Moreno ve ark. 2006). Yine Huml ve ark. (2011) yaptıkları çalışmanın sonucunda Tip 1 DM'lu çocuklarda, Martos-Moreno ve ark. (2006)'da Tip 1 DM'un başlangıcında ve insülin tedavisi sonrasında ghrelin hormon seviyelerinin düştüğünü ortaya koymuşlardır. Diyabetlilerde ghrelin düzeyleri azalmış ve devam eden insülin tedavisi süresince de düşük kalmıştır (Soriano-Guille'n ve ark. 2004c). STZ ile indüklenen Tip 1 DM'lu sıçanların plazma ghrelin düzeyleri bu çalışmada daha önceki yapılan çalışmalarla paralellik göstermiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir düşme belirlenmiştir. Açlığa rağmen ghrelin seviyelerinde meydana gelen bu düşüşün olası nedeninin açlık kan glikoz düzeylerindeki artıştan kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Ghrelinin insülin üzerine negatif etkileri olduğu ifade edilen kaynaklara rağmen (Salehi ve ark. 2004, Granata ve ark. 2006, Qader ve ark. 2008), deneysel Tip 1 DM modellerinde ghrelin tedavisinin insülin üreten β hücrelerini hücre ölümüne karşı koruduğu da yapılan araştırmalarla ortaya konulmuştur (Adeghate ve ark. 2002, Irako ve ark. 2006). STZ'ye maruz kalan neonatal sıçanlara uygulanan ghrelin tedavisi yine islet hücre neogenezisini artırmış ve β hücreleri üzerine sitoprotektif bir etki göstermiştir (Granata ve ark. 2006). Bu çalışmada STZ ile oluşturulan β hücre hasarı sonucunda düşmüş insülin / artmış glikoz ve eş zamanlı düşen ghrelinin önceki kaynaklarda belirtildiği gibi β hücreleri üzerine olumlu etki oluşturmada yetersiz kalarak glikoz intoleransının da gelişmesine katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmektedir.

Obezlerde bir gece öncesinde aç bırakılarak yapılan oral glikoz tarama testinde, glikoz uygulamasından 30 dk sonra ghrelin düzeyleri hızla düşmeye başlamış ve 60. dakikada en düşük seviyelere ulaşmıştır. Glikoz konsantrasyonlarındaki maksimum artışa paralel olan ve insülin seviyeleri maksimuma ulaşmadan önce meydana gelen bu düşüş, gıda alımı öncesi artıp sonrasında azalan ghrelin düzeyleri ile ghrelinin besin alımını hızla kontrol etmesini açıklar (Soriano-Guille'n ve ark. 2004a). Bununla birlikte, oral glikoz uygulamasından sonra bazal değerlere göre ghrelin seviyelerindeki azalma, obez çocuklarda sadece % 28 iken, normal yetişkinlerde yaklaşık % 60'a (Shiia ve ark. 2002) ve anoreksik hastalarda % 50'ye (Nakai ve ark. 2003, Soriano-Guille'n ve ark. 2004b) ulaşmıştır. Bunun sebebi de, obezlerde mevcut bazal ghrelin düzeylerinin düşük olması ve glikozun indüklediği ghrelin düşüşünün daha az gibi görünmesidir (Shiia ve ark. 2002).

Diğer bir neden ise, obezlerde mevcut insülin direncine bağlı olarak hiperinsülinemik bir tablonun varlığı ve glikoz algılama sistemindeki hatalar olabilir (Soriano-Guillen ve ark. 2004d). Yüksek yağlı diyet ile obezite başlangıçlı düşük doz STZ uygulayarak oluşturduğumuz Tip 2 diyabetik sıçanlarda yukarıda verilen literatür verileri ile benzer olarak düşme eğiliminde olan plazma ghrelin düzeyleri, glikoz düzeylerinin yüksek olması ya da bozulan glikoz toleransı ile açıklanabilir. Daha önceki yapılan çalışmalarda ifade edilen obezite ve insülin direnci varlığında düşen ghrelin (Scerif ve ark. 2011) bu çalışmanın bulgularına benzerdi.

Obezitede düşen plazma ghrelin düzeyleri obezite ile birlikte Tip 2 DM olan bireylerde yine düşük fakat Tip 2 diyabetli zayıf olan bireylerde yüksektir (Shiia ve ark. 2002). Bu veriler mevcut deneysel çalışma ile paralellik göstermekte olup dislipideminin diğer gruplardan daha belirgin olduğu ve insülin direnci ile komplike olan Tip 2 DM modelinde ghrelinin düşme eğiliminde olmasını açıklar. DM'lu olan ve olmayan bireylerde vücut kitle indeksi (VKİ) ile ghrelin arasında negatif bir korelasyon olup VKİ arttıkça ghrelinin azaldığı yine aynı araştırmacı tarafından ifade edilmektedir (Shiia ve ark. 2002). Metabolizmanın düzenlenmesinde önemli görevleri olan ghrelinin (Pinkney 2014) düşük konsantrasyonları, metabolik sendromun prevalansının yükselmesine zemin hazırlar (Ukkola ve ark. 2005). VKİ yüksek olması adipoz doku miktarının artışının bir sebebi ve metabolik sendromun bir üyesi olup, ghrelin hormon seviyelerini düşürmektedir (Tschöp ve ark. 2001, McLaughlin ve ark. 2004, Ukkola ve ark. 2005, Langenberg ve ark. 2005, Barazzoni ve ark. 2007). Metabolik sendromunun bir parçası olan insülin rezistansı ve β hücre fonksiyonunun değerlendirildiği çalışmamızda, yüksek yağlı diyetle ve düşük doz STZ ile indüklenen Tip 2 diyabetik sıçanlarda düşme eğiliminde olan ghrelin konsantrasyonları, ghrelin hormonunun metabolik sendromun bileşeni olarak kullanılacak yeni bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Yalnızca STZ ile indüklenen Tip 1 DM'lu sıçanlarda ise yine aynı şekilde, obez olmayan ya da geçmişte obezite öyküsü olan Tip 1 DM'lu normal kilolu ya da düşük kilolu bireyler için, ghrelinin yeni bir metabolik sendrom indikatörü olarak göz önüne alınması gerektiğini düşündürmektedir. Ghrelinin yağ doku metabolizmasının düzenlenmesindeki etkileri hakkında çeşitli çalışmalar yapılmış ve ghrelinin adipogenezde ve yağ dokusunda enerji depolamada önemli bir rol oynayabileceği, kronik ghrelin uygulamasının rodentlerde ve insanlarda vücut yağ içeriğini arttırdığı (Tschöp ve ark. 2000, Kim ve ark. 2004, Rodriguez ve ark. 2009) ve ghrelinin

yağ dokusu üzerinde "enerji tasarrufu" ile ilgili etkilerinin olabileceği görüşünü desteklediği rapor edilmiştir (Pulkinen ve ark. 2010). Bu çalışmanın sonuçlarında, Tip 2 DM'un aksine Tip 1 DM'lu sıçanlarda kilo kaybının meydana gelmesi, yüksek glikoz/düşük insülin düzeyleri ile birlikte düşen ghrelin seviyeleri vücudun enerji tasarrufunu sürdürememesi ve kilo kaybının devam etmesinin sebeplerinden olabilir. Metabolik sendromun bir parçası olan Tip 2 DM oluşturulan sıçanlarda ise devam eden yüksek yağlı diyetle beslenme sonucunda kilo artışları devam ediyor gibi görünmesine rağmen zaman içerisinde kilo kazancının kilo kaybına dönüşebileceği ve metabolik sendrom ile ilgili deneysel çalışmaların daha uzun süreli yapılması gerektiği görüşünü de ortaya koymaktadır.

Ghrelin gibi GİS'in endokrin hücrelerinden salınan motilin de açlık esnasında artan ve motilite üzerinde etkili bir hormon olup, beyin ve Gİ kanaldan aldığı sinyalleri açlık süresince regüle ederek döngüsel mimik motor hareketlerine (MMC) dönüştürür (Tack ve ark. 2016). Sindirim sisteminde endojen ghrelin iştah veya hedonik yeme davranışlarının düzenlenmesinden sorumlu iken, motilin gastrik MMC faz III'ü başlatmaktadır. Hem ghrelin hem de motilin farklı yollarla gastrik boşalmayı uyarabilir ve bu hormonların reseptör agonistleri, sindirim sistemi bozukluklarının tedavisinde kullanılmaktadır (Sanger ve ark. 2016). Motilin, distal mide ve duodenumun endokrin hücrelerinde bulunan bir hormon olup alt özofageal sfinkter basıncını artırarak migratör motor kompleksi (MMC) başlatmaktan sorumludur (Parkman ve ark. 2010). Gıda alımı sonrası dolaşımda yükselen insülin, pankreatik polipeptid ve glikoz düzeyleri, dolaşımdaki motilin benzeri immunoreaktif konsantrasyonlarında bir azalma meydana getirmekte ve glikoz ve / veya insülinin artması, beslenme sırasındaki motilin sekresyonunu baskılamaktadır (Funakoshi ve ark. 1985). Duodenumun ve jejunumun endokrin hücrelerinde, daha az miktarlarda da antrumda bulunan motilin, Gİ motiliteyi artırmak için kullanılan makrolit grubu antibiyotiklere benzer etkisi olan bir hormondur (Itoh 1997).

DM'un komplikasyonlarından olan gastrik durgunluğun tedavi seçenekleri ile ilgili Schmid ve ark. (1991) yaptıkları çalışmada motilin infüzyonu ile hızlanan gastrik boşalmanın kontrol değerlerinden önemli ölçüde farklı olmamasına rağmen motilinin ve motilin antagonisti olup gastrik boşalmayı hızlandırdığı bildirilen eritromisin türevlerinin, diyabetik kişilerde geciken gastrik boşalmanın tedavisi için yararlı olabileceğini ifade etmişlerdir. Bunun aksine, Peeters ve ark. (1992) motilinin diyabetik gastroparezli

bireylerde gastrik boşalmayı belirgin şekilde hızlandırdığını (Mccallum ve ark. 2007) ve eritromisin de benzer etkisinin motilin reseptörleri aracılığı ile olabileceğini bildirilmişlerdir. Diyabetik gastroparezisin değerlendirildiği bu çalışmada ghrelin düzeylerinde Tip 1 DM'da anlamlı düşme, Tip 2 DM'da diğer gruplara benzemekle birlikte düşme eğiliminde olduğu gözlenmiş, ancak motilin seviyeleri kontrol grubu ve deneme gruplarında benzer olarak belirlenmiştir. Bunun nedeni ghrelinin enerji metabolizması ile direkt ilişkili olması ve özellikle midenin fundus bölgesinden salınarak hipotalamik reseptörlerine bağlanmasının aksine, motilinin dudenum ve proksimal jejunumdaki hücrelerden salınması ile ilişkili olabilir . Ayrıca diyabetik gastroparezise bağlı gıda akışının olmaması ya da düşük serum ghrelinine bağlı mide motilitesinde azalma sonucu motilin salınımının uyarımının engellenmesi de bu bulguların ortaya çıkmasında etkili olabilir.

Gİ yan etkilerinin varlığı bilinmesine rağmen eritromisin duodenum ve proximal jejunum bölgesindeki motilin reseptörleri ile doğrudan etkileşime girerek tipik faz II ve faz III MMC'ı artırmaktadır (Omura ve ark. 1987). Tip 2 DM'lu bireylerde gıda alımı öncesi uygulanan eritromisin gıda alımı sonrası motilite ve glikozu artırmış, aksine morfin hem motilite hem de plazma glikozunu azaltmıştır. Fizyolojik olarak gıda alımı sonrası gastrik boşalma, düşük glikoz konsantrasyonlarıyla ertelenmektedir. Opiat grubu aneljezikler ve prokinetik ajanların uygulandığı bu çalışma, DM'lu hastalarda bu grup ilaçların glikoz kontrolünde alternatif olabileceğini göstermektedir. Ayrıca Tip 2 DM'da başarılı bir glikoz kontrolü gastrik boşalmanın düzenlenmesine yardımcı olabilir (Gonlachanvit ve ark. 2003). Motilin reseptörleri etkileşimi ile etki eden eritromisinin plazma glikozunu ve motiliteyi gıda alımı sonrası hızla yükselttiği ifade edilmesine rağmen, DM'a bağlı oluşan hiperglisemi sonucunda değişmeyen motilin seviyeleri motilin ya da motilin agonistlerinin glikoz üzerine etkilerinin tek başına değil yine enerji metabolizması ile yakın ilişkili olan ghrelin hormonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Sağkan Öztürk ve ark. (2016)'da yaptıkları çalışmanın sonucunda sağlıklı farelerde eritromisinin açlık plazma ghrelin seviyelerini kontrol grubu fareler ile karşılaştırıldığında artırdığını ortaya koymaları eritromisin ve ghrelin arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Diğer taraftan DM'lılarda özefageal motilite anormalliklerinde motilin değişimleri, gastrik boşalmanın bozulduğu durumlarda belirgin değildir ve değişim yoktur (Pendleton ve ark. 2009). Bu bulgular da mevcut çalışmanın sonuçları ile örtüşmektedir.

DM'ta otonom nöropati nedeniyle ortaya çıkan Gİ semptomlar, seyrek ancak uzun süre devam eden ciddi komplikasyonlardandır. Özellikle otonomik nöropatili DM'lu hastalarda midenin salgı fonksiyonları değişmektedir. DM'un midede salgı fonksiyonu en iyi bilinen ve gastrin salınımına neden olan paryetal hücrelerin fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler açıklığa kavuşturulamamıştır (Nakamura ve ark. 1994). Gastrin midenin antrum bölgesinde bulunan G hücrelerinden salgılanır ve midenin fundus bölgesinde bulunan paryetal hücrelerden asit salgılanmasını uyarır. Midede asit salgısı artıp pH yaklaşık 1'e düştüğü zaman gastrin salınımı tamamen inhibe olmaktadır. DM'lu bireylerde paryetal hücrelerde asit salınımı tamamen ya da kısmen azalabilir. Bu değişimlerde diyabetik nöropati ile ilişkilendirilmektedir (Migdalis ve ark. 2001). Aksine Gulliford ve ark. (1988), DM olup otonomik nöropati bulunmayan bireylerde normal gastrin yanıtına rağmen, hem DM'lu hemde kardiyovasküler otonomik nöropatili hastaların yaklaşık yarısında orta düzeyde gastrin artışı belirlemişlerdir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada (Rehfeld 2016) Tip 1 ve Tip 2 DM'lu bireylerde hem açlık hem de gıda alımından sonra gastrin seviyelerinin normal olması, deneysel olarak oluşturduğumuz DM'lu sıçanlar ve kontrol grubundaki gastrin seviyelerinin benzer olmasını desteklemektedir. Ancak konu ile ilgili çalışmalar sınırlı olup daha detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (Rehfeld 2016).

Bunun yanı sıra gastrinin insan ve kemirgenlerdeki pankreatik kanal hücrelerinin proliferasyonuna neden olduğu ve insülin salınımının gerçekleştiği β hücre neogenezini stimüle ederek β hücre kütlesini arttırdığı ifade edilmektedir (Suarez-Pinzon ve ark. 2005). Pek çok gastrik hastalıkta kullanılan proton pompa inhibitörleri (PPI) hem güçlü asit inhibisyonuna hem de belirgin gastrin artışına neden olur. Oluşan hipergastrinemi de β hücreleri üzerine trofik etki yaparak insülin yanıtının artmasına yol açar. Bu nedenle bazı araştırmacılar PPI'lerinin Tip 2 DM tedavisinde oral antidiyabetik ilçlara katkıda bulunabileceği (Mefford ve Wade 2009) ve artan gastrin düzeyleri aracılığı ile Tip 2 DM'lu hayvan modellerinde önemli glikoz düşürücü etkilerinin olduğunu ifade etmişlerdir (Bödvarsdóttir ve ark. 2010, Rickels ve Elahi 2012). Tip 1 DM oluşturulan fare modellerinde de PPI endojen gastrin düzeylerini yaklaşık 3 kat artırmış ve glisemik kontrolün düzelmesine katkıda bulunmuştur (Suarez-Pinzon ve ark. 2009). Deneysel olarak oluşturduğumuz DM'lu gruplarda belirlenen gastrin düzeylerinin daha sonra yapılacak çalışmalar için bir referans niteliği taşıyacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ

1. Yapılan çalışmanın sonucunda, sıçanlarda STZ ile uyarılan Tip 1 DM ve yağlı diyet ile birlikte düşük doz STZ ile uyarılan Tip 2 DM modelinde bazı biyokimyasal parametreler ile birlikte hem iştah artırıcı hem de mide hareketlerini artıran ghrelin hormon seviyeleri değerlendirilmiştir. Çalışmanın verileri ışığında literatür bilgileri destekleyecek şekilde mide motilitesi üzerine etkileri olan ghrelin hormon seviyelerinin düşmesi, diyabetik gastroparezisin değerlendirilmesinde ghrelin hormonunun biyolojik bir biyobelirteç olabileceğini gösterebilir. Tip 1 DM'da diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı oranda düşmesi, Tip 2 DM'da ise bu gruba benzer şekilde düşme eğiliminde olması, diyabetik gastroparezisin tedavisinde ghrelin agonistlerinin ya da gastroprokinetik ilaçların kullanımını destekler niteliktedir. Diğer motilite hormonlarından olan motilinin ve sindirim faaliyetleri sırasında görevli olan gastrinde değişiklik olmaması ise ghrelindeki bu azalmanın farklı bir yolak üzerinde meydana gelebileceğini ve bu yolağın enerji metabolizması ile ilişkili olabileceğini gösterebilir.

2. Bu çalışma, başlıca gastrik motiliteden sorumlu ghrelin ve açlık esnasında kontraksiyonların artırılmasından sorumlu motilin hormonu sonuçlarının değerlendirilmesi ile diyabetik gastroparezisin sebebi mimik kontraksiyonlar ve muskarinik reseptörler üzerine etkilerinden çok plazma glikoz düzeylerindeki değişiklikler ve bozulan enerji metabolizmasına bağlı olarak meydana gelebileceğini düşündürmüştür. Bundan sonraki çalışmalarda diyabetik gastroparezisin tanı ve tedavisinin değerlendirilmesinde öncelikle enerji metabolizması göz önünde bulundurulması tavsiye edilmektedir. Düşük ghrelin düzeylerinin dislipidemi, insülin rezistansı, belirgin diyabetes mellitus ve obezite gibi metabolik sendromu oluşturan faktörlerden biri olabileceği ve biyobelirteç olarak kullanılabilirliği de düşünülmektedir.

3. Diyabetik gastroparezisin değerlendirilmesinde kullanılan invaziv ve noninvaziv pek çok metot olup bunlar tedavi maliyetleri yanı sıra özel alet ve ekipman gerektirmektedir. Yapılan bu çalışmada motilitenin azalmasına ilişkin ghrelin hormon düzeyinde düşmenin belirlenmiş olması ghrelin hormonunun motilitenin değerlendirilmesinde basit ve güvenilir bir parametre olabileceğini ortaya koymuştur.

4. Bunun yanı sıra biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler, klinik bulguları ve diyabetin patolojik olarak ilerlemesinin bir göstergesi olarak rutin

parametrelerin kullanımının faydalı olacağını destekler niteliktedir. Özellikle Tip 1 DM'da ilk etkilenen organlardan biri olan karaciğerin değerlendirilmesinde karaciğer biyokimyasal profili son derece faydalıdır. Tip 2 DM için HOMA β hesaplamaları, hastalığın klinik olarak hangi aşamada olduğunu yani uzun süreli insülin direnci sonrasında bozulan β hücre fonksiyonlarının derecelendirilmesinde ve değerlendirilmesinde güvenilir bir parametre olarak kullanımını destekler niteliktedir.



7. KAYNAKLAR

1. **Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Naqel NJ ve ark.** Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. *Diabetes Care*, **1995**, s. 18(8):1113-1123.
2. **Adeghate E, Ponery AS.** Ghrelin stimulates insulin secretion from the pancreas of normal and diabetic rats. *Journal of Neuroendocrinology*, **2002**, s.14: 555-560.
3. **Akman AC, Dursun AN.** Tip 2 Diyabet.Diabetes mellitus'un gastrointestinal ve otonomik komplikasyonları. 1. Baskı, Düzey Matbaası, İstanbul, **2004**, s. 275-280.
4. **Albersen M, Lin G , Fandel TM , Zhang H, Qiu X ve ark.** Functional, metabolic and morphological characteristics of a novel rat model of type 2 diabetes-associated erectile dysfunction. *Urology*, **2011**, s. 78(2): 476-478.
5. **American Diabetes Association, Alexandria, Virginia.** Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **2003**, s. 26:5-20.
6. **American Diabetes Association.** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **2014**, s. 37:1.
7. **Amrani AE, Loriot S, Michaud R, Betat AM, Aubert N ve ark.** Acetaminophen absorption test: a method for the evaluation of gastric emptying in cynomolgus monkey.www.citoxlab.com. Erişim Tarihi:01.01.2017.
8. **Antunes LC, Elkfury JL, Jornada MN, Foletto KC, Bertoluci MC.** Validation of HOMA-IR in a model of insülin-resistance induced by a high-fat diet in Wistar rats. *Arch Endocrinol Metab*, **2016**, s. 60(2):138-142.
9. **Arıkan F, Uysal H.** Sağlıkta ve Hastalıkta Ghrelinin Rolü. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, **2011**, s. 51(1):41-53.
10. **Awasaka A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T ve ark.** Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*, **2001**, s. 120: 337-345.
11. **Aydın S, Özkan Y, Caylak E ve Aydın S.** Ghrelin ve Biyokimyasal Fonksiyonları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, **2006**, s. 26:272-283.
12. **Aydoğan U, Doğaner YÇ, Nerkiz P.** Birinci basamakta karaciğer fonksiyon testlerine genel yaklaşım. General approach to liver function tests in primary care. *Türk Aile Hek Derg*, **2010**, s. 14(3): 132-138.
13. **Baez-Duarte BG, Sánchez-Guillén MD, Pérez-Fuentes R, Zamora-Ginez I, Leon-Chavez BA ve ark.** β -cell function is associated with metabolic syndrome in Mexican subjects. *Diabetes Metab Syndr Obes*, **2010**, s. 3:301-309.
14. **Bais SK, Shrirao S, Jiddewar A, Bakal RL.** Evaluation of Effect of Rutin in Diabetes Rat Gastropathy. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*, **2012**, s. 1(6):2250-1029.
15. **Balık AA, Çelebi F, Atamanalp SS, Yıldırğan Mİ, Başoğlu M.** Alt Gastrointestinal Sistem Endoskopi Sonuçlarımız. *AÜTD*, **2000**, s. 32:101-104.
16. **Bamanikar SA, Bamanikar AA, Arora A.** Study of Serum urea and Creatinine in Diabetic and nondiabetic patients in in a tertiary teaching hospital. *The Journal of Medical Research*, **2016**, s. 2(1): 12-15.
17. **Banskota AH, Tezuka Y, Kadota S.** Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytother Res*, **2001**, s. 15: 561-571.
18. **Barazzoni R, Zanetti M, Ferreira C, Vinci P, Pirulli A ve ark.** Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insülin sensitivity in the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2007**, s. 92: 3935-3940.
19. **Barrett KE, Boitano S, Barman SM, Brooks HL.** Ganong's Review of Medical Physiology. Chapter:26 "Overview of Gastrointestinal Function & Regulation". 23rd Ed., Mc Graw Hill Lange, New York, **2010**, s. 429-450.
20. **Baş AL, Demirci Ş, Yazihan N, Uney K, Kaya EE.** Nerium Oleander Distillate Improves Fat and Glucose Metabolism in High-Fat Diet-Fed Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *International Journal of Endocrinology*, **2012**, s. ID: 947187-10.

21. **Bayliss JA, Andrews ZB.** Ghrelin is neuroprotective in Parkinson's disease: molecular mechanisms of metabolic neuroprotection. *Ther Adv Endocrinol Metab.* **2013**, s. 4:25–36.
22. **Baynes HW.** Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Metab*, **2015**, s. 6:541.
23. **Bayrasheva VK, Babenko AY, Dobronravov VA, Dmitriev YV, Chefu SG ve ark.** Uninephrectomized High-Fat-Fed Nicotinamide-Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: A Model for the Investigation of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, **2016**, Article ID 8317850, 18 pages.
24. **Bembde AS.** A Study of Plasma Fibrinogen Level in Type-2 Diabetes Mellitus and its Relation to Glycemic Control. *Indian J Hematol Blood Transfus*, **2012**, s. 28(2):105–108.
25. **Bentata Y, Haddiya I, Latrech H, Serraj K, Abouqal R.** Progression of diabetic nephropathy, risk of end-stage renal disease and mortality in patients with type-1 diabetes. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* **2013**, s. 24(2):392-402.
26. **Berne RM.** Physiology 3th, Elsevier, **1992**.
27. **Bervoets AR, Spasovski GB, Behets GJ, Dams G, Polenakovic MH ve ark.** Useful biochemical markers for diagnosing renal osteodystrophy in predialysis endstage renal failure patients. *Am J Kidney Dis.* **2003**, s. 41:997–1007.
28. **Bharucha AE, Kudva Y, Basu A, Camilleri M, Low PA, Vella A, Zinsmeister AR.** Relationship between glycemic control and gastric emptying in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **2015**, s. 13(3):466-476.
29. **Bhatia V, Tandon RK.** Stress and the gastrointestinal tract. *J. Gastroenterol. Hepatol*, **2005**, s. 20(3): 332-339.
30. **Bhonsle HS, Korwar AM, Kote SS, Golegaonkar SB, Chougale AD ve ark.** Low plasma albumin levels are associated with increased plasma protein glycation and HbA1c in diabetes. *J. Proteome Res*, **2012**, s. 11:1391–1396.
31. **Bialo SR, Agrawal S, Boney CM, Quintos JB.** Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J. Diabetes*, **2015**, s. 6:167–174.
32. **Bjelakovic G, Nagorni A, Stamenkovic I, Beneto-Stonajov D, Bjelakovic M ve ark.** Diabetes Mellitus and Digestive Disorders. *Acta Fac. Med. Naiss*, **2005**, s. 22(1):43-50.
33. **Boron WF.** Medical Physiology: A cellular and molecular approach. Gastric function, 2th ed. Saunders, an imprint of Elsevier inc, Philadelphia. **2012a**, s. 2063.
34. **Boron WF.** Medical Physiology: A cellular and molecular approach. Organization of the gastrointestinal system, 2th ed. Saunders, an imprint of Elsevier inc, Philadelphia. **2012b**, s. 1686.
35. **Bödvarsdóttir TB, Hove KD, Gotfredsen CF, Pridal L, Vaag A ve ark.** Treatment with a proton pump inhibitor improves glycaemic control in Psammomys obesus, a model of type 2 diabetes. *Diabetologia*, **2010**, s. 53(10):2220-2223.
36. **Broglio F, Prodám F, Me E, Riganti F, Lucatello B ve ark.** Ghrelin: Endocrine, metabolic and cardiovascular actions. *J Endocrinol Invest*, **2005**, s. 28:23-25.
37. **Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G ve ark.** Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2001**, s. 86(10): 5083-5086.
38. **Broglio F, Gottero C, Benso A, Prodám F, Destefanis F ve ark.** Effects of ghrelin on the insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2003**, s. 88(9): 4268–4272.
39. **Burtis CA, Bruns DE.** Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Chapter 38: Gastrointestinal and Pancreatic Diseases. 7TH Ed., Saunders, Washington, **2014**, s. 726-738.
40. **Burtis CA and Ashwood ER.** Clinical Enzymology. Tietz Text book of clinical chemistry, W.B. Saunders Company, USA. **1986**, s. 676-681.
41. **Camilleri M, Bharucha AE, Farrugia G.** Epidemiology, Mechanisms and Management of Diabetic Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. **2011**, s. 9(1):5-7.
42. **Camilleri, M.** Clinical practice. Diabetic gastroparesis. *New England Journal of Medicine*, **2007**, s. 356(8): 820–829.
43. Canikli Engin Ş. Sağlıklı, İshalli ve Prematüre Buzağlarda Eritromisin ve Betanekolün Abomazal Boşalma Oranına Etkisi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya, **2014**.
44. **Catalano C, Marshall SM.** Epidemiology of end-stage renal disease in patients with diabetes mellitus: from dark ages to the middle ages. *Nephrol Dial Transplant*, **1992**, s. 7:181-190.

45. **Celi F, Bini V, Papi F, Santilli E, Ferretti A ve ark.** Circulating acylated and total ghrelin and galanin in children with insulin-treated type 1 diabetes: relationship to insulin therapy, metabolic control and pubertal development. *Clin Endocrinol*, **2005**, s. 63:139-145.
46. **Charles JA.** Pancreas. Kennedy and Palmer's pathology of domestic animals. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier, Saunders, **2007**. s. 398-403.
47. **Charoenthongtrakul S, Giuliana D, Longo KA, Govek EK, Nolan A ve ark.** Enhanced Gastrointestinal Motility with Orally Active Ghrelin Receptor Agonists. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **2009**, s. 329(3):1178-1186.
48. **Cheriyath P, Gorrepati VS, Peters I, Nookala V, Murphy ME ve ark.** High Total Bilirubin as a Protective Factor for Diabetes Mellitus: An Analysis of NHANES Data From 1999 - 2006. *J Clin Med Res*. **2010**, s. 2(5):201-206.
49. **Cheung BM, Ong KL, Wong LY.** Elevated serum alkaline phosphatase and peripheral arterial disease in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 1999 -2004. *Int J Cardiol*, **2009**, s. 135:156 -161.
50. **Cheung CL, Tan KC, Lam KS, Cheung BM.** The relationship between glucose metabolism, metabolic syndrome, and bone-specific alkaline phosphatase: a structural equation modeling approach. *J Clin Endocrinol Metab*, **2013**, s. 98(9):3856-3863.
51. **Chiu YC, Kuo MC, Rayner CK, Chen JF, Wu KL ve ark.** Decreased gastric motility in type 2 diabetic patients. *BioMed Research International*, **2014**, s. Article ID:894087:1-6.
52. **Coetzee C, Levendal RA, van de Venter M, Frost CL.** Anticoagulant effects of a Cannabis extract in a obese rat model. *Phytomedicine*, **2007**, s. 14:333-337.
53. **Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N ve ark.** The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, **2003**, s. 37:649-661.
54. **Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE ve ark.** A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, **2001**, s. 50:1714-1719.
55. **Cummings DE.** Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiology & Behavior*, **2006**, s. 89:71-84.
56. **Çiftçi S.** Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Scd 146 Düzeyi ile Karotis İntima Media Kalınlığı Arasındaki korelasyon ve Bunun Sağlıklı Bireylerle Kıyaslanması. Uzmanlık Tezi, İstanbul, **2008**.
57. **Çoban E, Süleymanlar G.** Hastalıkların Patofizyolojisi, Klinik Tıpla Bir Tanışma. Çeviri Editörü: Çoban E ve Süleymanlar G. 4. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, **2006**, s. 275-304.
58. **Dabak DÖ ve Kuloğlu T.** Ghrelin ve Metabolik Etkileri. Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları. **2008**, Elazığ.
59. **Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D'Agostino RJr, Dolan L ve ark.** Association of Type 1 Diabetes vs Type 2 Diabetes Diagnosed During Childhood and Adolescence With Complications During Teenage Years and Young Adulthood. *JAMA*. **2017**, s. 28;317(8):825-835.
60. **Danda RS, Habiba NM, Rincon-Choles H, Bhandari BK, Barnes JL ve ark.** Kidney involvement in a nongenetic rat model of type 2 diabetes. *Kidney International*, **2005**, s. 68:2562-2571.
61. **Date Y, Kojima M, Hosoda H.** Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesised in a distinct endocrine cell type in gastrointestinal tract of rats and humans. *Endocrinology*, **2000**, s. 141: 4255-4261.
62. **Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S, Dezaki K, Mondal MS ve ark.** Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*, **2002**, s. 51:124-129.
63. **De A, Singh MF.** Diabetes Mellitus and its Relation with Ghrelin-A Mini- Review. *Austin J Endocrinol Diabetes*. **2016**, s. 3(2): 1044.
64. **De Arruda Lourencao PLT, Takegawa BK, Ortolan EVP, Terra SA, Rodrigues MAM.** A useful panel for the diagnosis of Hirschsprung disease in rectal biopsies: calretinin immunostaining and acetylcholinesterase histochemistry. *Annals of Diagnostic Pathology*, **2013**, s. 17:352-355.
65. **De Block CEM, De Leeuw IH, Pelckmans PA, Van Gaal LF.** Current Concepts in Gastric Motility in Diabetes Mellitus. *Current Diabetes Reviews*, **2006**, s. 2:113-130.
66. **De Feo P, Gaisano MG, Haymond MW.** Differential effects of insulin deficiency on albumin and Fibrinogen synthesis in humans. *The American society for J. Clinical Investigation*, **1991**, s. 88: 833-840.
67. **De Sereday MS, Gonzalez C, Giorgini D, De Loreda L, Braguinsky J ve ark.** Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes Metab.*, **2004**, s. 30(4): 335-339.

68. **De Smet B, Mitselos A, Depoortere I.** Motilin and ghrelin as prokinetic drug targets. *Pharmacol Ther*, **2009**, s. 123(2):207-223.
69. **Dezaki K, Sone H, Yada T.** Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis. *Pharmacol Ther*, **2008**, s. 118:239-249.
70. **Dezaki K, Hosoda H, Kakei M, Hashiguchi S, Watanabe M ve ark.** Endogenous ghrelin in pancreatic islets restricts insulin release by attenuating Ca²⁺ signaling in beta-cells: implication in the glycemic control in rodents. *Diabetes*, **2004**, s. 53:3142-3151.
71. **Dezaki K, Sone H, Koizumi M, Nakata M, Kakei M ve ark.** Blockade of pancreatic islet-derived ghrelin enhances insulin secretion to prevent high-fat diet-induced glucose intolerance. *Diabetes*, **2006**, s. 55:3486-3493.
72. **Di Lorenzo C ve Youssef NN.** Diagnosis and management of intestinal motility disorders. *Seminars in Pediatric Surgery*, **2010**, s. 19; 50-58.
73. Dilli UD. Diyabetes mellitus hastalarında hipertansiyon, hiperlipidemi, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon oranı ve diyabetes mellitus kontrolü. Uzmanlık tezi. Trabzon. **2010**.
74. **Dinning PG, Benningia MA, Southwell BR, Scott SM.** Paediatric and adult colonic manometry: A tool to help unravel the pathophysiology of constipation. *World J Gastroenterol*, **2010**, s. 16(41): 5162-5172.
75. **Doğan MM, Döner E, Kuloğlu T.** Deneysel Diyabetin Sıçan Böbrek Dokusunda Meydana Getirdiği Değişiklikler Üzerine Enalapril ve Losartan'ın Etkilerinin İncelenmesi. *Fırat Tıp Dergisi*. **2011**, s. 16(2):46-50.
76. **Dominguez LJ, Muratore M, Quarta E, Zagone G, Barbagallo M.** Osteoporosis and diabetes. *Reumatismo*, **2004**, s. 56: 235-241.
77. **Dornonville de la Cour C, Björkqvist M, Sandvik AK, Bakke I, Zhao CM ve ark.** A-like cells in the rat stomach contain ghrelin and do not operate under gastrin control. *Regulatory Peptides*, **2001**, s. 99:141-150.
78. **Doweiko JP, Nompleggi DJ.** The role of albumin in human physiology and pathophysiology. Part III: albumin and disease states. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, **1991**, s. 15:476-483.
79. **Duarte VrmG, Ramos AMO, Rezende LA, Macedo UBO, Brandao-Neto J ve ark.** Osteopenia: a bone disorder associated with diabetes mellitus. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **2005**, s. 23: 58-68.
80. Duygu A. Effects of Diabetes Mellitus on Gastric Motility: an EGG Study. Submitted to the Institute of Biomedical Engineering in partial fulfilment of the requirements for the degree of master of science in Biomedical Engineering. Boğaziçi University, İstanbul, **2010**.
81. **Ersoy O.** Karaciğer Enzim Yüksekliğinin Değerlendirilmesi. *Ankara Medical Journal*, **2012**, s. 12(3):129-135.
82. **Erşan B, Ok M.** İmportance of fasting serum glucose, haemoglobin A1c and fructosamine in the diagnosis of diabetes. *Eurasian J Vet Sci*, **2011**, s. 27(1): 13-18.
83. **Faraj J, Melander O, Sundkvist G, Olsson R, Thorsson O ve ark.** Oesophageal dysmotility, delayed gastric emptying and gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, **2007**, s. 24(11):1235-1239.
84. **Feldman M, Schiller LR.** Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, **1983**, s. 98:378 -384.
85. **Flanagan DE, Evans ML, Monsod TP, Rife F, Heptulla RA ve ark.** The influence of insulin on circulating ghrelin. *Am J PhysiolEndocrinolMetab*, **2003**, s. 284(2):313-316.
86. **Floor MK, Jahangeer S, D'Ambrosio C, Alabaster O.** Serum Gastrin Increases with Increasing Dietary Calcium But Not with Increasing Dietary Fat or Fiber in Fischer-344 Rats. *Journal Of Nutrition*, **1991**, s. 121(6):863-868.
87. **Fong Y, Dupuy DE, Feng M, Abou-Alfa G.** Cancer of the Liver. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, **2015**, s. 52:696-714.
88. **Froehlich JM, Patak MA, von Weymarn C, Juli CF, Zollkofer CL ve ark.** Small bowel motility assessment with magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. **2005**, s. 21(4):370-375.
89. **Funakoshi A, Ho LLT, Jen KLC, Knopf R, Vinik AI.** Diurnal profile of plasma motilin concentrations during fasting and feeding in man. *Gastroenterol Jpn*, **1985**, s. 20(5): 447-456.
90. **Gan MJ, Albanese-O'Neill A, Haller MJ.** Type 1 diabetes: current concepts in epidemiology, pathophysiology, clinical care, and research. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care*, **2012**, s. 42: 269-291.

91. **Ganong WF.** Review of medical physiology, Overview of gastrointestinal function & regulation, 23th. McGraw-Hill Lange, New York, **2003b**, s:443-448.
92. **Ganong WF.** Review of medical physiology. Gastrointestinal motility, 23th. McGraw-Hill Lange, New York, **2003a**, s:473.
93. **Garg MK, Dutta MK, Mahalle N.** Study of beta-cell function (by HOMA model) in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*, **2011**, s. 15(11): 44–49.
94. **Gauna C, Delhanty PJD, Hofland LJ, Janssen JA, Broglio F ve ark.** Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes. *J Clin Endocrinol Metab*, **2005**, s. 90(2): 1055– 1060.
95. **Ghoos YF, Maes BD, Geypens BJ, Mys G, Hiele MI ve ark.** Measurement of Gastric Emptying Rate of Solids by Means of a Carbon-Labeled Octanoic Acid Breath Test. *Gastroenterology*, **1993**, s. 104:1640-1647.
96. **Giordano S, Martocchia A, Toussan L, Stefanelli M, Pastore F ve ark.** Diagnosis of hepatic glycogenesis in poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes*, **2014**, s. 5(6):882-888.
97. **Gonlachanvit S, Hsu CW, Boden GH, Knight LC, Maurer AH ve ark.** Effect of altering gastric emptying on postprandial plasma glucose concentrations following a physiologic meal in type-II diabetic patients. *Dig Dis Sci*, **2003**, s. 48(3):488-497.
98. **Gordon L, Ragoobirsingh D, Morrison ESYA, Choo-Kang E, McGrowder D ve ark.** Lipid Profile of Type 2 Diabetic and Hypertensive Patients in the Jamaican Population. *J Lab Physicians*, **2010**, s. 2(1): 25–30.
99. **Granata R, Settanni F, Trovato L, Destefanis S, Gallo D ve ark.** Unacylated as well as acylated ghrelin promotes cell survival and inhibit apoptosis in HIT15 pancreatic beta cells. *Journal of Endocrinological Investigation*, **2006**, s. 29: 19-22.
100. **Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R ve ark.** Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*, **2000**, s. 320(7246): 1373-1378.
101. **Grossman MI, Robertson CR, Ivy AC.** Proof of a Hormonal Mechanism for Gastric Secretion the Humoral Transmission of the Distention Stimulus. *American Journal of Physiology Published*, **1948**, s. 153:1-9.
102. **Gué M, Buéno L.** Brain-gut interaction. *Semin Neurol*, **1996**, s. 16:235–243.
103. **Gulliford MC, Bicknell EJ, Scarpello JH.** Evaluation of gastrin secretion in diabetic subjects with normal or abnormal cardiovascular autonomic function tests. *Acta Diabetol Lat.* **1988**, s. 25(4):275-282.
104. **Hanley AJ, Williams K, Gonzalez C, D'Agostino RB Jr, Wagenknecht LE ve ark.** Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*, **2003**, s. 52:463–469.
105. **Harrison TR.** Çeviri: Sağlıkler. Y. İç Hastalıkları prensipleri, Nobel Tıp Kitabevleri, Cilt 2, **2004**.
106. **Hayek T, Ito Y, Azrolan N, Verdery RB, Aalto-Setälä K ve ark.** Dietary fat increases high density lipoprotein (HDL) levels both by increasing the transport rates and decreasing the fractional catabolic rates of HDL cholesterol ester and apolipoprotein (Apo) A-I. Presentation of a new animal model and mechanistic studies in human Apo A-I transgenic and control mice. *J Clin Invest.* **1993**, s. 91(4): 1665–1671.
107. **Hofmann JM, Brooks EM, Mawe GM.** Gastrointestinal Motility Monitor (GIMM). *JoVE*, **2010**, s. 46
108. **Horowitz M ve Samsom M.** Gastrointestinal Function in Diabetes Mellitus, JohnWiley & Sons, Chichester, UK, **2004**.
109. **Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LM ve ark.** Gastric and oesophageal emptying in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, **1989**, s. 32(3):151-159.
110. **Horowitz M, Edelbroek MA, Wishart JM, Straathof JW.** Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologia*, **1993**, s. 36:857–862.
111. **Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, Feinle C, Rayner CK, Samsom M.** Gastric emptying in diabetes: clinical significance and treatment. *Diabet Med*, **2002**, s. 19: 177–94.
112. **Hosoda H, Kojima M ve Kangawa K.** Biological, Physiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin. *J Pharmacol Sci*, **2006**, s. 100:398-410.

113. **Huml M, Kobr J, Siala K, Varvařovská J, Pomahačová R ve ark.** Gut Peptide Hormones and Pediatric Type 1 Diabetes Mellitus. *Physiol. Res.* **2011**, s. 60: 647-658.
114. **Hur K, Kwak MK, Lee HJ, Park do J, Lee HK ve ark.** Expression of gastrin and its receptor in human gastric cancer tissues, *J Cancer Res Clin Oncol*, **2006**, s. 132:85-91.
115. **Imamura F, Mukamal KJ, Meigs JB, Luchsinger JA, Ix JH ve ark.** Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus Preceded by β -Cell Dysfunction, Insulin Resistance, or Both in Older Adults. *Am J Epidemiol.* **2013**, s. 177(12):1418-1429.
116. **Irako T, Akamizu T, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H ve ark.** Ghrelin prevents development of diabetes at adult age in streptozotocin-treated newborn rats. *Diabetologia*, **2006**, s. 49:1264-1273.
117. **Işık S, Delibaşı T, Berker D, Aydın Y, Güler S.** Kalp hastalıklarında diyabet yönetimi. *Anadolu Kardiyol Derg*, **2009**, s. 9:238-247.
118. **Itoh Z, Nakaya M, Suzuki T, Arai H, Wakabayashi K.** Erythromycin mimics exogenous motilin in gastrointestinal contractile activity in the dog. *Am J Physio*, **1984**, s. 247:688-694.
119. **Itoh Z.** Motilin and clinical application. *Peptides*. **1997**, s. 18(4):593-608.
120. **Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B.** Evaluation and management of hyperlipidemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr.* **2010**, s. 22: 485-93.
121. **Janghorbani M, Van dam RM, Willett WC, Hu FB.** Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*, **2007**, s. 166: 495-505.
122. **Jarrett RJ.** Cardiovascular disease and hypertension in diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*, **1989**, s. 5:547-558.
123. **Jensen MV, Joseph JW, Ronnebaum SM, Burgess SC, Sherry AD ve ark.** "Metabolic cycling in control of glucose-stimulated insulin secretion," *American Journal of Physiology*, **2008**, s. 295(6): 1287-1297.
124. **Jones KL, Horowitz M, Carney BI, Wishart JM, Guha S ve ark.** Gastric emptying in early noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Nucl Med*, **1996**, s. 37:1643-1648.
125. **Kamisako T, Masuda S, Tanaka Y.** Relationship between serum bilirubin and remnant lipoprotein cholesterol level. *Clin Lab*, **2013**, s. 59(3-4):435-438.
126. **Kassander P.** Asymptomatic gastric retention in diabetics (gastroparesis diabetorum). *Ann Intern Med*, **1958**, s. 48:797-812.
127. **Katugampola SD, Pallikaros Z, Davenport AP.** [125I-His(9)]-ghrelin, a novel radioligand for localizing GHS orphan receptors in human and rat tissue: up-regulation of receptors with atherosclerosis. *Br J Pharmacol*, **2001**, s. 134: 143-149.
128. **Kaul K, Apostolopoulou M, Roden M.** Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus. *Metabolism*, **2015**, s. 64(12): 1629-1639.
129. **Kılıç S ve Canpolat İ.** Köpek ve Kedilerde Gastrointestinal Radyografide Iohexol'un Baryum Sülfat ve Na-Meglumin Diatriozat ile Karşılaştırılması. *Turk J Vet Anim Sci*, **2002**, 26:605-615.
130. **Kitazawa T, De Smet B, Depoortere I, Moreaux B, Verbeke K ve ark.** Gastric motor effects of peptide and non-peptide ghrelin agonists in mice in vivo and in vitro. *Gut*, **2005**, s. 54:1078-1084.
131. **Koch KL, Stern RM, Stewart WR, Vasey MW.** Gastric emptying and gastric myoelectrical activity in patients with diabetic gastroparesis: Effect of long-term domperidone treatment. *Am J Gastroenterol*, **1989**, s. 84:1069 -1075.
132. **Koch KL.** Diabetic gastropathy: gastric neuromuscular dysfunction in diabetes mellitus: a review of symptoms, pathophysiology, and treatment. *Dig Dis Sci*, **1999**, s. 44(6):1061-1075.
133. **Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H ve ark.** Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, **1999**, s. 402(6762): 656-660.
134. **Kojima M, Kangawa K.** Ghrelin: structure and function. *Physiological Reviews*, **2005**, s. 85:495-522.
135. **Komolafe O, Adeyemi D, Adewole S, Obuotor E.** Streptozotocin-Induced Diabetes Alters The Serum Lipid Profiles Of Adult Wistar Rats. *The Internet Journal of Cardiovascular Research*, **2008**, s. 7(1).
136. **Köloğlu S.** Endokrinoloji, Temel ve Klinik, Medical Network, 1. baskı, Ankara, **1996**, s. 367-386.
137. **Kumar PJ, Clark ML.** Gastroenterology. In Kumar PJ, Clark ML eds. Clinical Medicine, edn 4. Saunders, **2001**, s. 246-260.
138. **Langenberg C, Bergstrom J, Laughlin GA, Barrett- Connor E.** Ghrelin and the metabolic syndrome in older adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2005**, s. 90(12): 6448-6453.
139. **Levan VH, Ghazi A, Duong IN.** Effects of nutrients an acid secretion by innervated total gastric pouch in concious rats. *Exp. Pathol*, **1982**, s. 22:225-229.

140. **Levin F, Edholm T, Schmidt PT, Grybäck P, Jacobsson H ve ark.** Ghrelin stimulates gastric emptying and hunger in normal-weight humans. *J Clin Endocrinol Met*, **2006**, s. 91(9):3296-3302.
141. **Levin LA.** Ecology of Cold Seep Sediments: Interactions of Fauna with Flow, Chemistry and Microbes. *Oceanography and Marine Biology: An Annual Review*, **2005**, s. 43: 1-46.
142. **Li CL, Tsai ST, Chou P.** Relative role of insulin resistance and beta-cell dysfunction in the progression to type 2 diabetes: the Kinmen Study. *Diabetes Res Clin Pract*, **2003**, s. 59:225-232.
143. **Lichtenberger LM.** Importance of food in the regulation of gastrin release and formation. *Am.J.Physiol*, **1982**, s. 243:429-441.
144. **Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE ve ark.** Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, **1993**, s. 329:1988-1992.
145. **Lipscombe LL, Hux JE.** Trends in diabetes prevalence, incidence and mortality in Ontario, Canada, 1995-2005: a population-based study. *Lancet*. **2007**, s. 369(9563):750-756.
146. **Liu J, Huansheng D, Yong Z, Mingjun C, Lili S ve ark.** Bilirubin Increases Insulin Sensitivity by Regulating Cholesterol Metabolism, Adipokines and PPAR γ Levels. *Scientific Reports*, **2015**, s. 5:09886.
147. **Malawadi BN, Adiga U.** Plasma Proteins in Type 2 Diabetes Mellitus. *IOSR Journal of Biotechnology and Biochemistry*, **2016**, s. 2(5):01-03.
148. **Martini F, Timmons MJ, Tallitsch RB.** Human anatomy. San Francisco, Pearson Benjamin Cummings. **2009**.
149. **Martos-Moreno G, Barrios V, Soriano-Guillen L, Argente J.** Relationship between adiponectin levels, acylated ghrelin levels, and short-term body mass index changes in children with diabetes mellitus type 1 at diagnosis and after insulin treatment. *Eur J Endocrinol*, **2006**, s. 155:757-761.
150. **Masterton G.** Diabetes and depressive disorders. *Diabetes Reviews International*, **1996**, s. 5(3):2-5.
151. **Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S ve ark.** Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **2000**, s. 276:905-908.
152. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF ve ark.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, **1985**, s. 28(7):412-419.
153. **Mayou R, Peveler R, Davies B, Fairburn MC.** Psychiatric morbidity in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus. *Psychological Medicine*, **1991**, s. 21:639-645.
154. **Mccallum Rw, Cynshi O, Gordon SJ, Kipnes MS, Einhorn D ve ark.** Clinical trial: effect of mitemincin (a motilin agonist) emptying in patients with gastroparesis-a randomized, multicentre, placebo-controlled study. *Aiment Pharmacol Ther*, **2007**, 26:1121-1130.
155. **McCormick SE ve Kozarek RA.** Endoscopic evaluation of esophageal motility disorders. *GI Motility online*. published 16 May 2006.
156. **Mccowen KC, Maykel JA, Bistriani BR, Ling PR.** Circulating ghrelin concentrations are lowered by intravenous glucose or hyperinsulinemic euglycemic conditions in rodents. *J Endocrinol*, **2002**, s. 175 :7-11.
157. **McCance DR, Hanson RL, Pettitt DJ, Bennett PH, Hadden DR ve ark.** Diagnosing diabetes mellitus-do we need new criteria? *Diabetologia*, **1997**, s. 40:247-255.
158. **McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Frayo RS, Cummings DE.** Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2004**, s. 89(4): 1630-1635.
159. **Mefford IN, Wade EU.** Proton pump inhibitors as a treatment method for type II diabetes. *Med Hypotheses*, **2009**, s. 73:29-32.
160. **Mehren KG.** Exotic Companion Medicine Handbook for Veterinarians. *Can Vet J*, **1999**, s. 40(4):275-276.
161. **Migdalís L, Thomaidés T, Chairopoulos C, Kalogeropoulou C, Charalabides J ve ark.** Changes of gastric emptying rate and gastrin levels are early indicators of autonomic neuropathy in type II diabetic patients. *Clin Auton Res*, **2001**, s. 11(4): 259-263.
162. **Mir SH, Darzi MM.** Histopathological abnormalities of prolonged alloxan-induced diabetes mellitus i. rabbits. *International Journal of Experimental Pathology*. **2009**, s. 90(1):66-73.
163. **MİSED.** Türk Eczacılar Birliği Yayını. ISSN:1303-2550. Sayı:23-24. **2010**.

164. **Mishra KP, Mawar A, Pawan K.** Kare And *Nisha Verma.* Relationship Between Fasting Blood Glucose, Serum Urea, Serum Creatinine And Duration Of Diabetes In Type-2 Diabetic Patients. *Flora And Fauna*, **2015**, s. 21(1) :127-132.
165. **Misra A, Misra R, Wijesuriya M, Banerjee D.** The metabolic syndrome in South Asians: continuing escalation and possible solutions. *Indian J Med Res*, **2007**, s. 125:345–54.
166. **Mohammed NJ, AL-Gazally ME, Awadh MAA.** Evaluation The Serum Total Protein in Patients with Diabetes Mellitus (Type I and Type II) and Study Genetic Level of Glutathione-S-Transferaseµ. *I. Medical Journal of Babylon*, **2015**, s. 12(3): 625-631.
167. **Murata M, Okimura Y, Iida K, Matsumoto M, Sowa H ve ark.** Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells. *Journal of Biological Chemistry*, **2002**, s. 277(7): 5667–5674.
168. **Nakahara K, Takahiro H, Nakazato M, Kojima M, Hosoda H ve ark.** Effect of chronic treatments with ghrelin on milk secretion in lactating rats. *Biyochemical and Biophysical Research Communication*, **2003**, s. 303:751-755.
169. **Nakai Y, Hosoda H, Nin K, Ooya C, Hayashi H ve ark.** Plasma levels of active form of ghrelin during oral glucose tolerance test in patients with anorexia nervosa. *European Journal of Endocrinology*, **2003**, s. 149: 1–3.
170. **Nakamura T, Takebe K, Imamura K, Miyazawa T, Ishii M ve ark.** Decreased Gastric Secretory Functions İn Diabetic Patients With Autonomic Neuropathy. *Tohoku J. Exp. Med.*, **1994**, s. 173(2): 199-208.
171. **Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H ve ark.** A role for ghrelin in the central regulation of feeding, **2001**, s. 409(6817):194-198.
172. **Nass R, Gaylann BD, Thorner MO.** The Ghrelin Axis in Disease; Potential Therapeutic Indications. *Mol Cell Endocrinol.* **2011**, s, 340(1): 106–110.
173. **Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM ve ark.** Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, **2005**, s. 353(25): 2643-2653.
174. **Nolan CJ, Damm P, Prentki M.** Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*, **2011**, s. 378: 169–181.
175. **Ohno T, Mochiki E, Kuwano H.** The Roles of Motilin and Ghrelin in Gastrointestinal Motility. *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Peptides*, **2010**, s. 6.
176. **Omura S, Tsuzuki, Sunazuka T, Marui S, Toyoda H ve ark.** Macrolides with gastrointestinal motor stimulating activity. *J. Med. Chem*, **1987**, s. 30(11): 1941–1943.
177. **Orasanu G, Plutzky J.** The Pathologic Continuum of Diabetic Vasculer Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. **2009**, s. 53(5):35-42.
178. **Osei K, Rhinesmith S, Gaillard T, Schuster D.** Impaired insulin sensitivity, insulin secretion, and glucose effectiveness predict future development of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in pre-diabetic African Americans: implications for primary diabetes prevention. *Diabetes Care*, **2004**, s. 27:1439–1446.
179. **Ouwehand AC, Tölkö S, Salminen S.** The Effect of Digestive Enzymes on the Adhesion of Probiotic Bacteria in vitro. *Food Science*, **2001**, s. 66(6): 856-859.
180. **Öcal I.** Ac Manyetik Alanların Deneysel Olarak Oluşturulan Diyabetli Sıçanların Aorta Preparatlarının Mekanik Özellikleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Adana, **2005**.
181. **Özata M ve Yönm A.** Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet. Pankreas hastalıkları, 1. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık ltd. Şti, İstanbul **2006**, s. 275-301.
182. **Özdoğan E.** Tip 2 Diyabet Hastalarında Kan Lipid Düzeylerinin HbA1c ve Obezite ile İlişkisi. Uzmanlık Tezi. İstanbul, **2007**.
183. **Öztürk Y, Altan VM, Yıldızoğlu AN.** Effects of experimental diabetes and insulin on smooth muscle functions. *Pharmacol Rev*, **1996**, s. 48:69-112.
184. **Özyardımcı-Ersoy C, Ersoy A.** Dislipidemide Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, **2013**, s. 39(3):205-209.
185. **Parkman HP, Hasler WL, Fisher RS.** American Gastroenterological Association medical position statement: diagnosis and treatment of gastroparesis. *Gastroenterology*, **2004**, s. 127(5):1589-1591.
186. **Parkman HP, Fass R, Foxx-Orenstein AE.** Treatment of Patients With Diabetic Gastroparesis. *Gastroenterol Hepatol*, **2010**, s. 6(9): 1–16.
187. **Patcharatrakul T ve Gonlachanvit S.** Technique of functional and motility test: how to perform antroduodenal manometry. *J Neurogastroenterol Motil*, **2013**, s. 19(3): 395-404.

188. **Pang TT, Narendran P.** Addressing insulin resistance in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* **2008**, s. 25(9):1015-1024.
189. **Peeters TL, Muls E, Janssens J, Urbain JL, Bex M ve ark.** Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*, **1992**, s. 102(1):97-101.
190. **Pendleton H, Ekman R, Olsson R, Ekberg O, Ohlsson B.** Motilin concentrations in relation to gastro intestinal dysmotility in diabetes mellitus. *Eur J Intern Med*, **2009**, s. 20(6):654-659.
191. **Perrino BA.** Regulation of gastrointestinal motility by Ca²⁺/calmodulin-stimulated protein kinase II. *Arch Biochem Biophys.* **2011**, s. 510(2):174-181.
192. **Perrone RD, Madras And Levey NE.** Serum Creatinine As Index Of Renal Function. *Clin. Chem*, **1992**, s. 38: 1933-1953.
193. **Phillips KL, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M.** Measurements of gastric emptying in diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*, **2014**, s. 28:894-903.
194. **Pinkney J.** The role of ghrelin in metabolic regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **2014**, s. 17(6):497-502.
195. **Poitras P, Peeters TL.** Motilin. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **2008**, s. 15(1):54-57.
196. **Poitras P, Tomasetto C.** The potential of ghrelin as a prokinetic. *Regul Pept.* **2009**, s. 155(1-3):24-27.
197. **Porporato PE, Filigheddu N, Reano S, Ferrara M, Angelino E ve ark.** Acylated and unacylated ghrelin impair skeletal muscle atrophy in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, **2013**, s. 123:611-622.
198. **Powers MA, Bardsley J, Cypress M, Duker P, Funnell MM ve ark.** Diabetes Self-Management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *J Acad Nutr Diet.* **2015**, s. 115(8):1323-1334.
199. **Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA ve ark.** Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*, **2003**, s. 52;2546-2553.
200. **Pulkkinen L, Ukkola O, Kolehmainen M, Uusitupa M.** Ghrelin in Diabetes and Metabolic Syndrome. *Int J Pept*, **2010**, s. 248948: 11.
201. **Qader SS, Hakanson R, Rehfeld JF, Lundquist I, Salehi A.** Proghrelin-derived peptides influence the secretion of insulin, glucagon, pancreatic polypeptide and somatostatin: a study on isolated islets from mouse and rat pancreas. *Regulatory Peptides*, **2008**, s. 146(1-3): 230-237.
202. **Rao BK, Giri R, Kesavulu MM, Rao CA.** Effects of oral administration of bark extracts of *Prerocarpus santalinus* L. On blod glucose level in experimental animals. *J Ethnopharmacol*, **2001**, s. 74:69-74.
203. **Rao SS, Camilleri M, Hasler WL, Maurer AH, Parkman HP ve ark.** Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterol Motil*, **2011**, s. 23(1):8.
204. **Rayner CK, Samsom M, Jones KL, Horowitz M.** Relationships of upper gastrointestinal motor and sensory function with glycemic control. *Diabetes Care*, **2001**, s. 24:371-381.
205. **Reaven GM, Chen Y-DI, Hollenbeck CB, Sheu WH, Ostrega D ve ark.** Plasma insulin, C-peptide, and proinsulin concentrations in obese and nonobese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, **1993**, s. 76(1):44-48.
206. **Reed KM, Mendoza KM, Beattie CW.** Comparative analysis of microsatellite loci in chicken and turkey. *Genome*, **2000**, s. 43, 796-802.
207. **Reed JA, Benoit SC, Pfluger PT, Tschop MH, D'Alessio DA ve ark.** Mice with chronically increased circulating ghrelin develop age-related glucose intolerance. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, **2008**, s. 294:752-760.
208. **Rehfeld JF, Stadil F.** The effect of gastrin on basal- and glucosestimulated insulin secretion in man. *J Clin Invest*, **1973**, s. 52:1415-1426.
209. **Rehfeld JF.** CCK, gastrin and diabetes mellitus. *Biomarkers in Medicine*, **2016**, s. 10:11.
210. **Reimer MK, Pacini G, Ahren B.** Dose-dependent inhibition by ghrelin of insulin secretion in the mouse. *Endocrinology*, **2003**, s. 144:916-921.
211. **Rickels MR, Elahi D.** Raising serum gastrin to improve glycemic control in (type 2) diabetes: another limb of the enteroinsular axis?. *J Clin Endocrinol Metab*, **2012**, s. 97(11):3915-3916.

212. **Rizzo M, Abate N, Chandalia M, Rizvi AA, Giglio RV ve ark.** Liraglutide Reduces Oxidative Stress and Restores Heme Oksygenase-1 and Ghrelin Levels in Patients with Type 2 Diabetes: A Prospective Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab.* **2015**, s. 100(2):603-606.
213. **Rodrigues MLC, Motta MEFA.** Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J).* **2012**, s. 88(1):17-24.
214. **Rodriguez A, G'omez-Ambrosi J, Catal'an V, Gil MJ, Becerril S ve ark.** Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes. *International Journal of Obesity*, **2009**, s. 33(5): 541–552.
215. **Rogers RC, McTigue DM, Hermann GE.** Vagal control of digestion: modulation by central neural and peripheral endocrine factors. *Neurosci Biobehav Rev.* **1996**, s. 20:57–66.
216. **Rooman I, Lardon J, Bouwens L.** Gastrin stimulates beta-cell neogenesis and increases islet mass from transdifferentiated but not from normal exocrine pancreas tissue. *Diabetes*, **2002**, s. 51:686–690.
217. **Rooman I, Lardon J, Flamez D, Schuit F, Bouwens L.** Mitogenic effect of gastrin and expression of gastrin receptors in duct-like cells of rat pancreas. *Gastroenterology*, **2001**, s. 121:940–949.
218. **Rothstein RD, Alavi A, Reynolds JC.** Electrogastrography in patients with gastroparesis and effect of long-term cisapride. *Dig Dis Sci*, **1993**, s. 38:1518 -1524.
219. **Rozengurt E, Walsh JH.** Gastrin, CCK, signaling, and cancer. *Annu Rev Physiol*, **2001**, s. 63: 49-76.
220. **Rozov-Ung I, Mreyoud A, Moore J, Wilding GE, Khawam E ve ark.** Detection of drug effects on gastric emptying and contractility using a wireless motility capsule. *BMC Gastroenterology*, **2014**, s. 14:2.
221. **Rundless RW.** Diabetic neuropathy: general review with report of 125 cases. *Medicine*, **1945**, s. 24:111-160.
222. **Russo A, Stevens JE, Chen R, Gentilcore D, Burnet R, Horowitz M ve ark.** Insulin-induced hypoglycemia accelerates gastric emptying of solids and liquids in long-standing type 1 diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2005**, s. 90(8):4489–4495.
223. **Sağkan Ozturk A, Guzel M, Askar TK, Aytekin I.** Evaluation of the hormones responsible for the gastrointestinal motility in cattle with displacement of the abomasum; ghrelin, motilin and gastrin. *Veterinary Record*, **2013**, s. 172(24): 636-636.
224. **Sağkan Öztürk A , Ok M.** Bir köpekte karaciğer yetmezliği. *Avrasya Veteriner Bilimleri Dergisi*, **2009**, s. 25 (1):45-50.
225. **Sağkan Öztürk A, Kontas-Askar T.** Sekum Dilatasyonlu ve Omazum Konstipasyonlu Sütçü Sığırlarda Motilite Hormonlarının Degerlendirilmesi. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, **2015**, s. 21(6): 919-922.
226. **Sağkan Öztürk A, Aytekin İ, Özsoy ŞY, Öztürk OH, Altuğ N ve ark.** Effects of caffeic acid phenethyl ester on oxidative stress, hystopathology and some biochemical parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *Turk J Biochem*, **2015**, s. 40(2):149-156.
227. **Sağkan Öztürk A, Demir EA, Öztürk A.** Prokinetics stimulate the increase of ghrelin in mice. *Bratislava Medical Journal-Bratislavske lekarske Listy*, **2016**, Doi: 10.4149/BLL_2016_139.
228. **Salehi A, De La Cour CD, H°akanson R, Lundquist I.** Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice. *Regulatory Peptides*, **2004**, s. 118(3): 143–150.
229. **Samsom M, Bharucha A, Gerich JE.** Diabetes mellitus and gastric emptying: questions and issues in clinical practice. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **2009**, s. 25:502-514.
230. **Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM.** Regulation of gastrointestinal motility--insights from smooth muscle biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* **2012**, s. 9(11):633-645.
231. **Sanger GJ, Broad J, Callaghan B, Furness JB.** *Gastrointestinal Pharmacology. Ghrelin and Motilin Control Systems in GI Physiology and Therapeutics.* Ed., Springer, Cham. **2016**, s. 379-416.
232. **Sanger GJ, Wang Y, Hobson A, Broad J.** Motilin: towards a new understanding of the gastrointestinal neuropharmacology and therapeutic use of motilin receptor agonists. *British Journal of Pharmacology*, **2013**, s. 170:1323–1332.
233. **Sayegh AI and Washington MC.** Back to Basics: Regulation of the gastrointestinal functions. *J Gastroint Syst*, **2012**, s. 2(5):2-4.
234. **Scerif M, Goldstone AP, Korbonits M.** Ghrelin in obesity and endocrine diseases. *Mol Cell Endocrinol*, **2011**, s. 20;340(1):15-25.
235. **Scherer PE.** Adipose tissue: From lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*. **2006**, s. 55:1537–1545.
236. **Schmid R, Schusdziarra V, Allescher HD, Bofilias I, Buttermann G ve ark.** Effect of motilin on gastric emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Diabetes Care*, **1991**, s. 14(1):65-68.

237. **Schvarcz E, Palmer M, Aman J, Horowitz M, Stridsberg M ve ark.** Physiological hyperglycemia slows gastric emptying in normal subjects and patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology*, **1997**, s. 113:60-66.
238. **Seifter S, England S.** The liver Biology and Pathobiology. In Energy metabolism. Raven Press, New York. **1982**, s. 219-249.
239. **Shamma FN, Rossi G, HajHassan L, Penzias AS, Connolly-Diamond M ve ark.** The effect of Norplant on glucose metabolism under hyperglycemic hyperinsulinemic conditions. *Fertil Steril*, **1995**, s. 63(4):767-72.
240. **Shay H, Gershon-Cohen J.** Experimental studies in gastric physiology in man: the mechanism of gastric evacuation after partial gastrectomy as demonstrated roentgenologically. *Am J Dig Dis*, **1935**, s. 2: 608–613.
241. **Shiia T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS ve ark.** Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **2002**, s. 87: 240–244.
242. **Shoukat HK, Madhu VP, Tanveer AR, Bashir AL.** Radionuclide Esophageal Transit Scintigraphy in Primary Hypothyroidism. *J Neurogastroenterol Motil*, **2017**, s. 23(1):49-54.
243. **Sirwal IA, Banday KA, Reshi AR, Bhat MA, Wani MM.** Estimation Of Glomerular Filtration Rate (Gfr). *Jk Science*. **2004**, s. 6: 121-123.
244. **Silverthorn DU.** Human Physiology: An Integrated Approach. 7th Edt. Benjamin Cummings. **2006**. ISBN 0-8053-6851-6855.
245. **Skovso S.** Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *J Diabetes Investig.*, **2014**, s. 5(4):349-359.
246. **Song Y, Manson JE, Tinker L, Howard BV, Kuller LH ve ark.** Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care*, **2007**, s. 30(7):1747-1752.
247. **Soriano-Guillen L, Barrios V, Lechuga-Sancho A, Chowen J, Argente J.** Response of circulating ghrelin levels to insulin therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Res*, **2004**, s. 55: 830- 835.
248. **Soriano-Guille'n L, Barrios V, Campos-BarrosA, Argente J.** Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *Journal of Pediatrics*, **2004b**, s. 144: 36–42.
249. **Soriano-Guille'n L, Barrios V, Chowen JA, Sanchez I, Vila S ve ark.** Ghrelin levels from fetal life through early adulthood: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *Journal of Pediatrics*, **2004d**, s. 144: 30–35.
250. **Soriano-Guille'n L, Barrios V, Lechuga-Sancho A, Chowen JA, Argente J.** Response of circulating ghrelin levels to insulin therapy in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Research*, **2004c**, s. 55: 1–6.
251. **Soriano-Guillen L, Barrios V, Martos G, Chowen JA, Campos-Barros A ve ark.** Effect of oral glucose administration on ghrelin levels in obese children. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*, **2004a**, s.151:119-121.
252. **Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P.** Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res*. **2005**, s. 52:313-320.
253. **Suarez-Pinzon WL, Cembrowski GS, Rabinovitch A.** Combination therapy with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and a proton pump inhibitor restores normoglycaemia in non-obese diabetic mice. *Diabetologia*, **2009**, s. 52: 1680–1682.
254. **Suarez-Pinzon WL, Lakey JRT, Brand SJ, Rabinovitch A.** Combination therapy with epidermal growth factor and gastrin induces neogenesis of human islet β -cells from pancreatic duct cells and an increase in functional β -cell mass. *J Clin Endocrinol Metab*, **2005**, s. 90: 3401–3409.
255. **Sun Y, Asnicar M, Saha PK, Chan L, Smith RG.** Ablation of ghrelin improves the diabetic but not obese phenotype of ob/ob mice. *Cell Metab*, **2006**, s. 3: 379–386.
256. **Sun Y, Wang P, Zheng H, Smith RG.** Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci*, **2004**, s. 101: 4679–4684.
257. **Szkudelski T.** The mechanism of alloxan and streptozotocin action in beta-cells of the rat pancreas. *Physiol Res*, **2001**, s. 50: 536–546.

258. **Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M ve ark.** Trajectories of glycemia, insulin sensitivity and insulin secretion preceding the diagnosis of type 2 diabetes: The Whitehall II Study. *Lancet*, **2009**, s. 373: 2215–2221.
259. **Tack J, Depoortere I, Bisschops R, Delporte C, Coulie B ve ark.** Influence of ghrelin on interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Gut*, **2006**, s. 55:327–333.
260. **Tack J, Deloouse E, Ang D, Scarpellini E, Vanuytsel T ve ark.** Motilin-induced gastric contractions signal hunger in man. *Gut*, **2016**, s. 65(2):214-224.
261. Tekkes Y. Streptozotosin ile diabet oluşturulmuş farelerde aspirin ve e vitaminin dokularda lipid peroksidasyonu ve antioksidan sisteme etkisinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Kahramanmaraş, **2006**.
262. TEMD (Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği) Diabetes Mellitus Çalışma Grubu Hasta Eğitim Kitapçıklar Serisi.İstanbul, **2011**, s. 03.
263. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. 4. baskı. Ankara. Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti, **2009**. Ankara.
264. **Tolonen N, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Rosengård-Bärlund M ve ark.** Relationship between lipid profiles and kidney function in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*, **2008**, s. 51(1):12-20.
265. **Tong J, Prigeon RL, Davis HW, Bidlingmaier M, Kahn SE ve ark.** Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans. *Diabetes*, **2010**, s. 59:2145-2151.
266. **Trudel L, Tomasetto C, Rio MC, Bouin M, Plourde V ve ark.** Ghrelin/motilin-related peptide is potent prokinetic ti reverse gastric postoperative ileus in rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, **2002**, s. 282:948-952.
267. **Tschop M, Smiley DL, Heiman ML.** Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, **2000**, s. 407: 908–913.
268. **Tschop M, Wawarta R, Riepl RL, Friedrich S, Bidlingmaier M ve ark.** Post-prandial decrease of circulating human ghrelin levels. *Journal of Endocrinological Investigation*, **2001**, s. 24:19-21.
269. **Tschop M, Smiley DL, Heiman ML.** Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, **2000**, s. 407(6806): 908–913.
270. **Turner PV, Brabb T, Pekow C, Vasbinder MA.** Administration of Substances to Laboratory Animals: Routes of Administration and Factors to Consider. *JAALAS*, **2011**, s. 50(5): 600-613.
271. **Ueno H, Yamaguchi H, Kangawa K, Nakazato M.** Ghrelin: a gastric peptide that regulates food intake and energy homeostasis. *Regul Pept*, **2005**, s. 126(1-2): 11-19.
272. **Ukkola O, Poykko SM, Kesaniemi YA.** Low plasma ghrelin concentration is an indicator of themetabolic syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **2005**, s. 90: 6448–6453.
273. **Unger RH, Zhou YT.** Lipotoxicity of β -Cells in Obesity and in Other Causes of Fatty Acid Spillover. *Diabetes*, **2001**, s. 50(1):118–121.
274. **Vilar L, Naves LA, Costa SS, Abdalla LF, Coelho CE ve ark.** Increase of classic and nonclassic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract*, **2007**, s. 13(4): 363-72.
275. **Vitek L.** The Role of Bilirubin in Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Diseases. *Front Pharmacol*, **2012**, s. 3: 55.
276. **Von Eckardstein A, Widmann C.** High-density lipoprotein, beta cells, and diabetes . *Cardiovasc Res.*, **2014**, s. 103(3):384-94.
277. **Vural S, Sabuncu T, Arslan SO .** Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. *J Pineal Res*, **2001**, s. 31: 193-198.
278. **Wadsworth, J, Blackburne H, Dixon L, Dobbs B, Eqlinton T ve ark.** Does Bowel Preparation for Colonoscopy Affect Cognitive Function? *Medicine (Baltimore)*. **2015**, s. 94(44):e1823.
279. **Wallace TM, Levy JC, Matthews DR.** Use of Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care*, **2004**, s. 27(6):1487-1495.
280. **Warram JH, Martin BC, Krowleski AS, Soeldner JS, Kahn CR.** Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic patients. *Ann Intern Med*, **1990**, s. 113:909-915.
281. **White B, Truax D.** The Nurse Practitioner in Long-Term Care: Guidelines for Clinical Practice. *Jones & Bartlett Learning*, **2007** s. 246 : 566.
282. **Wilson RD, İslam MdS.** Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type 2 diabetes. *Pharmacological Reports*, **2012**, s. 64:129-139.

283. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva: WHO publications;1999. Erişim Tarihi: 01.09.2017
284. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: Report of a WHO/IDF consultation. WHO Document Production Services, Geneva, 2006. Erişim Tarihi: 01.01.2017
285. **Yalçın E.** Terapötik Enjeksiyonlarda Ultrasonografi Rehberliği. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*, **2013**, s. 6(3):15-21.
286. **Yang L, Chen Y, Zhang B, Chen C, Yue M ve ark.** Increased Diagnostic Yield of Capsule Endoscopy in Patients with Chronic Abdominal Pain. *Plos One*, **2014**, s. 9(1): 1-4.
287. **Yang Lu-Hong, Fu-Er Lu, Hui Dong, Li-Jun Xu, Kai-Fu Wang.** Effect of emodin and berberine on gastrointestinal motility in type 2 diabetic rats. *World Chin J Digestol*, **2005**, s. 13(5):608-611.
288. **Yasuda T, Masaki T, Kakuma T, Yoshimatsu H.** Centrally administered ghrelin suppresses sympathetic nerve activity in brown adipose tissue of rats. *Neuroscience Letters*, **2003**, s. 349:75-78.
289. **Yeğen B.** Tıbbi Fizyoloji, Gastrointestinal Fonksiyonun Genel Kuralları-Motilite, Sinirsel Kontrol ve Kan Dolaşımı. 10. Baskı, Tavaslı Matbacılık, İstanbul, **2001**, s. 718-720.
290. **Yenigün M.** Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. baskı, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, **2001**.
291. **Yenigün M.** Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Diabetes mellitus: Fizyopatolojisi, Haseki Hastanesi Yayınları No:II, İstanbul, **1995b**, s. 59.
292. **Yenigün M.** Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Diabetes mellitus: Tarihçe, Pankreas anatomi ve Histolojisi, tanım ve sınıflandırma. Haseki Hastanesi Yayınları No:II, İstanbul, **1995a**, s. 12.
293. **Yenigün M.** Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Diabetes mellitusta hormonal homeostasis, Haseki Hastanesi Yayınları No:II, İstanbul, **1995c**, s. 102.
294. **Yenigün M.** Her Yönüyle Diabetes Mellitus. Diabetes mellitusun geç komplikasyonları, Haseki Hastanesi Yayınları No:II, İstanbul, **1995d**, s. 546.
295. **Yenigün M.** Her Yönüyle Kardiyovasküler Diyabet. Hiperglisemiler ve dolaşım sistemi ilişkileri, 2. Baskı, Haseki Hastanesi Vakfı Yayını No:4, İstanbul, **2010**, s. 47-80.
296. **Yılmaz M, Biri A, Bukan N, Karako A, Sancak B ve ark.** Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, **2005**, s. 20(5): 258-263.
297. **Yin J ve Chen JDZ.** Electrogastrography: Methodology, Validation and Applications. *J Neurogastroenterol Motil.* **2013**, s. 19(1): 5–17.
298. **Yki-Jarvinen H.** Fat in the liver and insulin resistance. *Ann Med*, **2005**, s. 37:347–356.
299. **Zhang H, Miao FR, Luo YY, Liu JL, Fan YS.** Effect of moxibustion with ignited Zhuang-medicine medicated-thread on interstitial cells of Cajal in gastric antrum in diabetic gastroparesis rats. *Acupuncture Research.* **2015**, s. 40(2):104-107.
300. **Zhao TJ, Liang G, Li RL, Xie X, Sleeman MW ve ark.** Ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is essential for growth hormone mediated survival of calorie-restricted mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2010**, s. 107:7467-7472.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Adana, Tufanbeyli, Kayarcık Köyünde doğdu. İlk ve orta öğrenimini bu köyde tamamladı. 1996 yılında Adana Borsa Lisesinden mezun oldu. 1997 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandı ve 2002 yılında mezun oldu. 2003-2004 yıllarında askerliğini yaptı. 2004 yılında kendi adına özel veteriner kliniği açtı. 2006 yılında Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı' na veteriner hekim olarak atandı. 2013 yılında Kurumlar arası geçişle Adana Büyükşehir Belediyesi'ne naklen atandı. Halen bu Kurum'da veteriner hekim olarak çalışmaktadır. Evli ve 2 çocuk babasıdır.

