

TÜBİTAK

1996

Bilim Ödülü



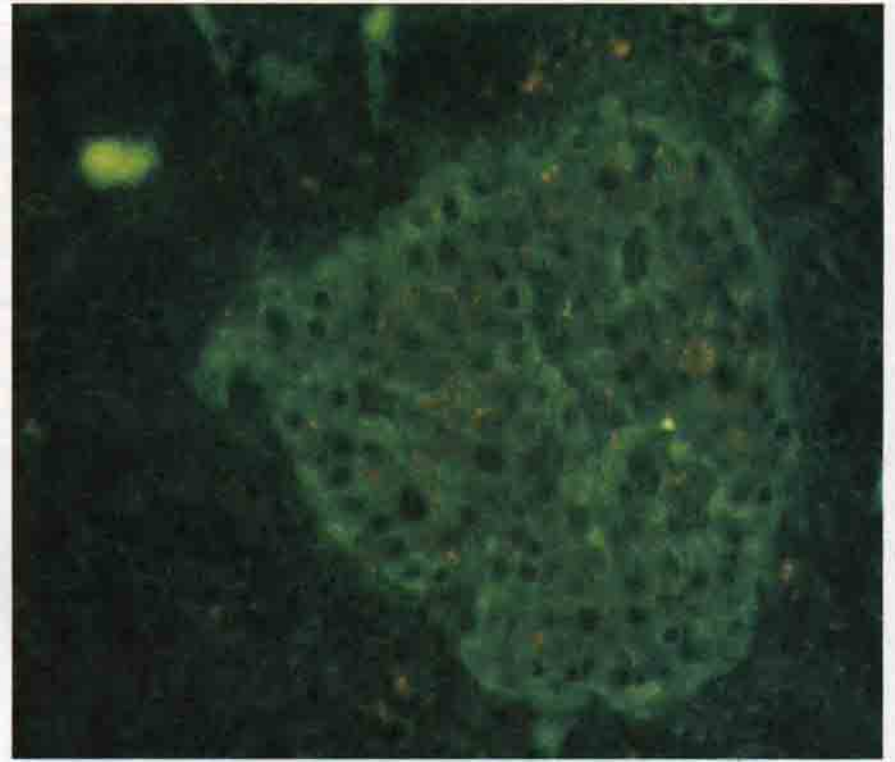
Sümer
Belbez Pek

"Diyabet, insülin sekresyonu, adacıklarda alfa ve beta hücrelerinin fizyolojisi konularındaki uluslararası düzeyde üstün nitelikli çalışmaları" nedeniyle Bilim Ödülü verilmiştir.

1933 yılında Ankara'da doğan Prof. Dr. Sümer Belbez Pek, 1959 yılında Münih Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olmuştur. Prof. Dr. Sümer Belbez Pek, 1972 yılında Alabama Üniversitesi'nde (A.B.D.) Doçentliğe, 1979 yılında Michigan Üniversitesi'nde (A.B.D.) Profesörlüğe yükselmiştir.

1960-1961 yıllarında Wayne İlçe Hastanesi'nde (A.B.D.); 1961-1964, 1966-1969 yılları arasında Michigan Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde (Ann Arbor, A.B.D.), 1972-1973 yıllarında Alabama Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde çalışmalarında bulunan Prof. Dr. Sümer Belbez Pek, halen 1973 yılından bu yana çalıştığı Michigan Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde görev yapmaktadır.

Prof. Dr. Sümer Belbez Pek'in Uluslararası Science Citation Index'ce taranan hakemli dergilerde çıkmış 52 yayını vardır ve bu yayınlara Haziran 1996 itibarıyla 2580 atıf yapılmıştır.



Diyabete Yeni Yaklaşım

Organizmada gerçekleşen biyokimyasal süreç daha iyi anlaşıldıkça birçok hastalığın tedavisine yönelik yeni yaklaşımlar gündeme geliyor. Çocuklukta gelişen şeker hastalığı da pankreastaki adacıkların ve ilgili süreçlerin aydınlatılmasıyla tedavi açısından yeni bir sürece giriyor. Bulguların, tedavi bütünüyle sağlanamasa da uygun tedavinin geliştirilmesinde önemli bir basamağı oluşturduğu düşünülüyor.

CANLILAR, en ilkel şekliyle tek bir hücreden ve ilerlemiş şekliyle, birbirleri ile dengeli bir şekilde çalışabilen milyarlarca hücreden meydana gelmiştir. Bu hücreler, büyüyüp çoğalmak, protoplazmalarını yenileyebilmek, çevreye uyabilmek için,

birtakım fiziksel ve kimyasal işlemleri sürdürmek zorundadır. Başka bir deyişle, metabolizma olarak ifade edilebilecek bu işlemlerde enerji kullanılır. Canlılarda enerjinin kaynağı besinlerdir. Demek ki, besinler hücreye gelemeyen veya giremezlerse ya da girdikten sonra metabolize olmazlarsa, hücre görevlerini yapamaz

olur ve sonunda ölür gider. Besinlerin metabolizması yaşam için çok önemli olduğuna göre, organizma için dengeli ve verimli bir metabolizma gereklidir. Metabolizmanın dengesini hormonlar sağlar. Hormonlar, özel dokularda yapılır ve kana salgılanıp, dolaşım sistemi yolu ile etkileyecekleri dokulara erişirler. Sindirim sisteminin bir organı olan pankreas, metabolizmayı kontrol altında tutan en önemli hormonların yapıldığı yerdir.

İnsülin Hormonunun Yapımı ve Salgılanması

Pankreas dokusunun %99'u, besinlerin sindirimini kolaylaştıracak enzimler yapar ve bunları bağırsağa salgılar. Geriye kalan %1 doku ise, pankreasın her yönüne dağılmış, bir milyona yakın, mikroskobik adacıklardır. Bu adacıklar, görevleri değişik birkaç tür hücreden meydana gelmiştir. Hücrelerin %70'i, insülin hormonunu üreten beta-hücreleridir. Diğer adacık hücreleri arasında, glukagon hormonunu üreten alfa-hücreleri ve somatostatin hormonunu yapan delta-hücreleri bulunur.

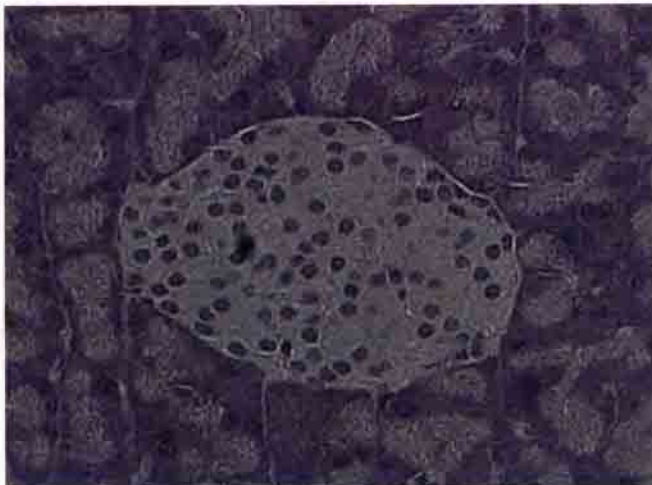
İnsülin, 51 amino asitli, moleküler ağırlığı 6000 Dalton olan bir polipeptid (protein) hormondur. Beta-hücreleri ilk önce, endoplazmik retikulum olarak adlandırılmış hücre içi organelinde, 84 amino asiti tek bir zincir şeklinde bir araya getirerek, ön hormon proinsülini yaratır. Bu sentez olayını uyarıcı etkiler arasında en



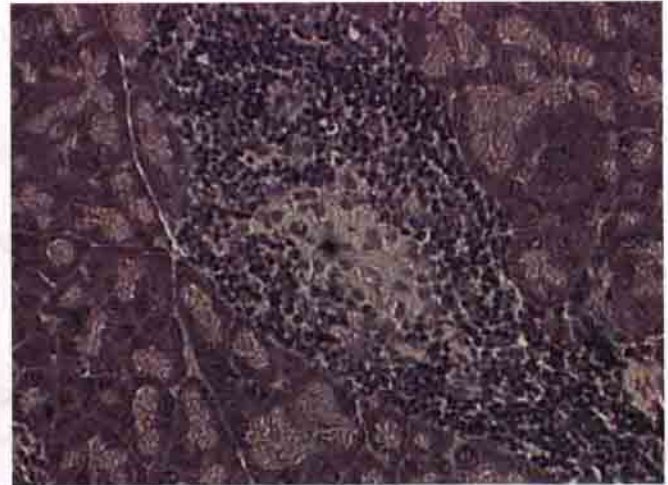
önemlisi, beta-hücrelerine, önemli bir karbohidrat besin ve enerji kaynağı olan glikozun girmesidir. Proinsülin, endoplazmik retikulumdan Golgi organeline aktarılır ve orada olgunlaştırıldıktan sonra, salgılama granüllerine yüklenir. Salgılama granülleri sitoplazma içerisinde hücre membranına doğru yol alırken, granül içerisindeki asit dengesi yoğunlaşır ve granüldeki endopeptidaz ve karboksipeptidaz enzimleri uyanır. Bu peptidaz enzimler, proinsülin amino asit zincirinin bağlantılarını iki noktada çözer. Ortaya 31 amino asitli C-peptidi, 21 amino asitten meydana gelmiş A-zinciri ve 30 amino asitten meydana gelmiş B-zincirinin iki noktada disülfid köprüleriyle birbirlerine bağlanmaları ile tamamlanan insülin çıkar. İnsülin ve C-peptidi ile yüklü salgılama granülü, hücre membranına ulaşır ve zamanı gelince yükünü salgılamak için sıraya girer.

Glikoz, insülinin hem yapımında hem de salgılanmasında en önemli rolü oynar. Besin sindirimi sonucu, kanda glikoz düzeyi yükselmeye başlayınca, glikozun beta-hücrelerine girişi hızla artar. Beta hücrelerinin glikokinaz enzimi, hücre içerisinde önceden hazırlanmış adenosin trifosfattan (ATP) bir fosfat radikalini alıp, hücreye girmiş glikoz molekülünün altıncı karbon atomuna bağlar. Bu kimyasal reaksiyonun sonucu, ortaya bir glikoz-6-fosfat molekülü ve bir adenosin difosfat (ADP) molekülü çıkar. Böylece hücre içerisindeki ATP düzeyi azalır. Hücre içerisindeki potasyum düzeyi, hücre dışındakinden daha yüksektir; aradaki fark sonucu, hücre membranı polarize olmuş durumdadır. Potasyumun hücre içerisinde kalmasının nedeni, membrandaki potasyum kanalının, ATP tarafından, çalışmaz durumda tutulmasıdır. Glikozun fosforilasyonu sonucu, hücre içerisinde enerji kaynağı olan ATP'nin düzeyi azalınca, potasyum kanalı çalışır duruma geçer ve potasyumu hücre dışına atmaya başlar; böylece, hücre içerisindeki potasyum düzeyi azalır, hücre membranı depolarize olur. Membran depolarize olunca, membran voltajının etkisi altındaki bir membran organeli olan kalsiyum kanalı açılır.

Kalsiyum hücre içine girer; hücre içi kalsiyum düzeyi yükselir. Kalsiyumun etkisi altında, membrana yanaşmış insülin yüklü salgılama granülünün membranı, hücre membranı ile kaynaşır ve bu kaynaşma sonucu, granülün içerisindeki insülin hücre dışına salgılanır (ekzositoz). Salgılanan

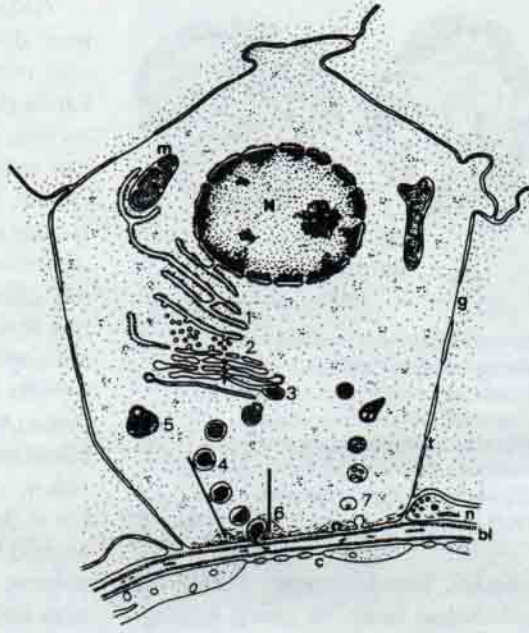


Normal sıçanın β -hücreleri



İnsüline bağımlı Tip 1 diyabetli sıçanın β -hücreleri

Pankreas adacık beta-hücrelerinin elektron mikroskop altında büyütülmüş görünüşü. İnsulin yapımı ve salgılanmasının özeti. 1. Endoplasmik retikulumda "preproinsulin" yapıldıktan sonra, yapımı başlatan polipeptid parça ayrılır ve geriye proinsulin kalır. 2. Golgi organeline aktarılan proinsulin olgunlaştırılır, ve salgılama granülüne yüklenmek üzere paketlenir. 3. Salgılama granülünde proinsulin, insülin ve C-peptid kısımlarına bölünür. 4. Salgılama granülünde altışar insülin molekülü, birer çinko molekülü çevresinde kristalize bir şekilde yoğunlaşır. 5. Bazı salgılama granülleri, belki de bozuk yük taşıdıkları için, salgılanmaya izin verilmeden hücre içerisinde yok edilirler. 6. Mikrotübül ve mikrofilamentlere bağlı olarak sıraya giren salgılama granülünün membranı, hücre membranı ile kaynaşarak, insülini hücre dışına salgılar (exocytosis). 7. Salgılama granülünün membranı, hücre membranından çözülerek, yeniden kullanılmak üzere hücre içerisine döner. N. Hücre çekirdeği (nucleus). m. Mitokondri. c. Kapiler duvarında, insülinin sığabileceği pencereler. bl. taban bağlantı dokusu (basal lamina). g. Hücreler arası geniş bağlantı kanalları (gap junctions). t. hücreler arası dar bağlantılar (tight junctions).



insülin, kapiler damar duvarından geçerek kana karışır; kan yoluyla vücudun herhangi bir köşesine erişebilir ve eriştiği yerlerdeki dokuları etkileyebilir.

İnsülinin Etkileri

Başta karaciğer, kas ve yağ dokusu hücreleri olmak üzere, insülin organizma hücrelerinin çoğunu etkiler. Bir hücrenin insülin tarafından etkilenebilmesi için, hücre membranında insülin reseptörlerinin bulunması gerekir. Şöyle ki, insülin hücre içine girmeden, hücre membranındaki reseptöre bağlanır ve bu bağlantı sonucu, reseptörün hücre içi kı-

sımlarındaki tirozin amino asitler, ATP'den fosfat radikalleri alarak tirozin fosfat olur. Tirozinlerin fosforilasyonu sonucu, reseptörler uyarılır ve bir tirozin kinaz olarak çalışıp, hücre içinde birtakım olayların başlamasına yol açar. Olaylar, hücrelerin görevlerine göre değişir. Karaciğer hücrelerinde, insülin etkisi altındaki en önemli olaylar arasında, glikozun glikojene çevrilip depolanmasının artması, glikojenin çözülmesinin ve böylelikle glikozun hücre dışına çıkabilmesinin önlenmesi ve başka besinlerin glikoza çevrilmelerinin önlenmesi vardır. Kas ve yağ dokusu hücrelerinde insülin, hücre içinde önceden yapılmış glikoz taşıyıcıları-

nın hücre membranına gelmelerini sağlar; böylelikle taşıyıcılar, glikoza özel kapı rolünde, glikozun kandan hücre içerisine girmesini kolaylaştırır. Ayrıca insülin, bu hücrelerde glikozun metabolizmasını artırarak piruvata (oksijene bağlı olmayan "glikoliz") çevrilmesini sağlar; sonradan piruvat oksijene bağlı metabolizma ile karbon dioksit ve suya çevrilir ve bu arada enerji kaynağı ATP molekülleri yeniden ortaya çıkar (Krebs siklüsü).

Görülüyor ki, insülin bir yandan glikozun karaciğerden kana karışmasını önlerken, öte yandan, kandan dokulara girmesini artırma gücündedir. Bu olaylar sonucu insülin, glikozun kandaki düzeyini kesin bir şekilde etkiler. Her iki olay da, kandaki glikoz düzeyini azaltmak gücündedir.

İnsülinin pankreas beta-hücrelerinden salgılanması, kandaki glikoz düzeyinin kontrolü altında olduğuna göre, bu karşılıklı ilişkiler sonucu, glikoz düzeyi düşmeye başlar başlamaz, insülin salgılanması azalır. Böylelikle, kan şekerinin (glikozun) normal sınırlar içerisinde kalması sağlanır. Öte yandan, bu denge herhangi bir nedenle bozulursa, kan şekeri normal sınırlar dışına çıkar. Glikozun kandaki düzeyi, insülin bolluğunda azalır (hipoglisemi) ve insülin kıtlığında artar (hiperglisemi).

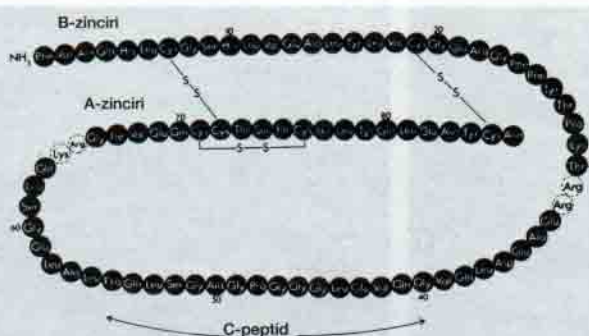
Şeker Hastalığı

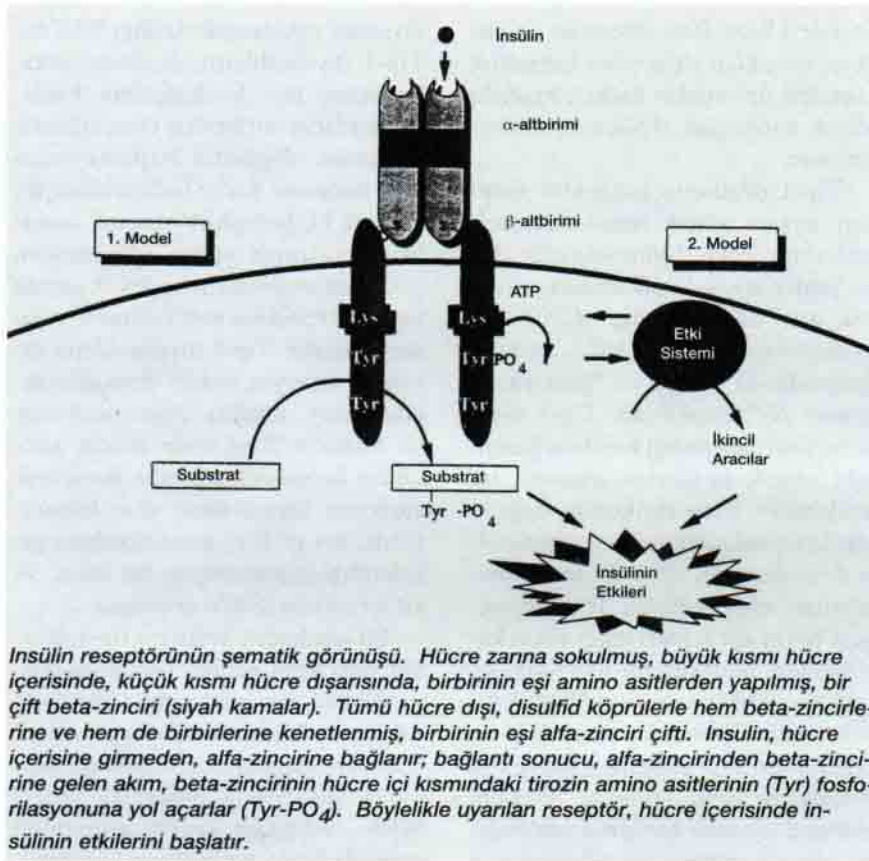
Şeker hastalığı (diyabet; Diabetes Mellitus); alınan besinlerin organizmada enerjiye çevrilmesinden kaynaklanan bir bozukluktur. Bu bozukluğun nedeni, pankreas beta-hücrelerinin insülin yapma ve salgılama gücünün azalması veya yok olması ve bazen, buna ek olarak, dokuların insülin tarafından etkilenebilmesindeki düzensizliktir. Bu düzensizlik sonucu, organizma, besinlerden gelen karbohidratları, proteinleri ve yağları normal bir şekilde kullanamaz olur. Bu metabolizma bozukluğunun en açık göstergisi, kandaki şekeri ve özellikle glikoz düzeyinin yükselmesidir.

Diyabet, başlıca iki klinik tablo olarak gözükür.

1. Tip-1 "insüline bağlı" diyabet.

Proinsulin molekülünün amino asit zincirlerinin şematik görünüşü. Halkalar içerisinde, amino asitlerin türü, kısaltılmış şekilde gösteriliyor. Beyaz halkalar içerisindeki amino asit çiftleri, zincirin, endopeptidaz ve karboksipeptidaz enzimleri tarafından çözülebildiği bağlantılardır. A-zinciri ve B-zinciri. İnsulin molekülünü meydana getiren, birbirlerine iki disulfid (-S-S-) köprü ile bağlanmış zincirler. C-Peptid, görevi bilinmeyen, salgılanan her insülin molekülü ile birlikte salgılanan C-peptid artışı.





Öncelikle 30 yaşından daha genç kimselerde kendisini gösterir. Bağışıklık sisteminin bozulması sonucu, organizma kendi pankreas beta-hücrelerinin tümünü yok eder ve organizmada hiç insülin kalmaz. Bu durumda, eğer dışarıdan insülin verilmezse, hasta birkaç hafta veya aydan fazla yaşayamaz; demek ki, hastanın yaşayabilmesi dışarıdan verilecek insüline bağlıdır.

2. Tip-2 "insüline bağlı olmayan" diyabet. Öncelikle 40 yaşını geçmiş kimselerde kendini gösterir. Pankreas beta-hücreleri sayıca azalmamıştır; fakat, hücrelerin insülin yapma ve salgılama yeteneği azalmıştır. Buna ek olarak, hastaların çoğunun dokularında olagelen bir düzensizlik, o dokuların insülininden etkilenebilmelerini azaltmıştır. Bu kişiler, sağlıklı olmamalarına rağmen, yıllarca herhangi bir özel bakım görmeden ve dışarıdan insülin almadan yaşayabilirler; demek ki, hastanın yaşayabilmesi dışarıdan verilecek insüline bağlı değildir.

Yaş farkı gözetmeksizin araştırıldığında, 1993 istatistiklerine göre, dünya nüfusunun %3,1'inde diyabet hastalığı vardır. 1958 istatistikleri, bu oranı %0,93 olarak gösteriyordu. Gö-

rüldüğü gibi, 1958 ile 1993 arasında geçen sürede, diyabet hastalığı oranı üç kat artmış bulunmaktadır. Bu artış, kısmen hastanın hekime daha kolay erişebilmesi ve gelişmekte olan ülkelerde sağlık istatistiklerinin daha düzenli tutulmasından ötürü olabilir. Şüphesiz ki, diyabet büyük çapta bir sağlık sorunudur ve bu sorun azalacağına büyümektedir.

Diyabetli hastalar arasında, tip-1 diyabetlilerin oranı aşağı yukarı %10 olarak belirtilmektedir. Bu demektir ki, yine yaş gözetmeksizin hasaplandığında, dünyada yaşayan her bin kişinin üçünde insüline bağlı tip-1 diyabet hastalığı vardır. Yeni tip-1 diyabet olguları her yıl bir milyon kişinin 100-160'ında görülmektedir; bu yeni olguların büyük bir çoğunluğu

20 yaşından daha genç kimselerde oluşmaktadır. Bu istatistik, Türkiye'nin 65 milyon nüfusuna uygulanırsa, Türkiye'de her yıl 10 bine yakın yeni tip-1 diyabet olgusu beklenir.

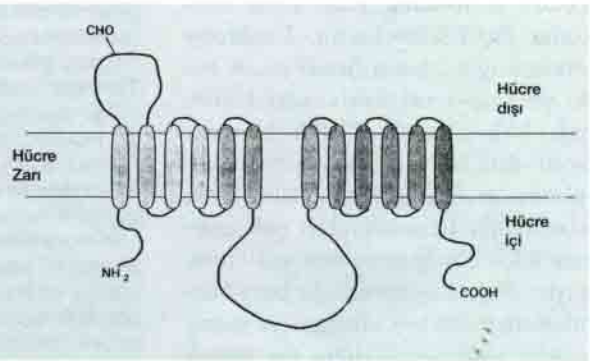
Tip-1 İnsüline Bağlı Diyabetin Nedenleri

Her iki tür diyabet sağlık sorununun bir parçası olmasına rağmen, bizim en son çalışmalarımızla ilgili olduğu için, tip-1 diyabetin nedenleri üzerine eğilmek yerinde olacaktır.

Bağışıklık sistemi, organizmayı çevredeki zararlı etkilerden korumakla görevlidir. Bağışıklık sistemi, dışarıdan organizma içerisine girmeyi başaran parçacıklar, başka bir deyimle antijenler tarafından uyarılır. İlk uyarılan bağışıklık sistemi hücresi, makrofajdır. Makrofaj, antijeni hücre içerisine alır, yapısını değiştirir ve hücre membranındaki sınıf-2 histokompatibilite antijeni ile (class-2 major histocompatibility antijen: MHC) bağlantılı bir şekilde, antijeni diğer bağışıklık hücrelerine "tanıtır". Bu uyarma sonucu, bağışıklık sistemi hücrelerinden B-lenfositler, yabancı antijene karşı, antijene bağlanabilecek özel antikorlar yapıp salgırlar (humoral uyarım). Uyarılan T-lenfositler ise, hücre olarak doğrudan doğruya antijene veya antijeni taşıyan yabancı hücreye bağlanırlar (hücrel uyarım); bu bağlanma sonucu, yabancı antijen veya antijeni taşıyan yabancı hücre (örneğin bir virüs), zararsız duruma getirilir veya yok edilir.

Bağışıklık sistemi, vücuda giren yabancı maddelerle uyarılır ve onları uzaklaştırır. Organizmanın kendi bağışıklık sisteminden zarar görmeme-

Glikoz taşıyıcısının şematik görünüşü. Taşıyıcı, tek bir amino asit zinciri şeklinde, hücre membranına dikişle tutturulmuş gibi, 12 kez girip çıkar. Zincirin amino-terminüsü (NH₂) ve karboksi-terminüsü (COOH) hücre içerisindedir. CHO: Polipeptid zincire bağlanmış bir karbohidrat molekülü.



si için, bağışıklık sisteminin organizmadaki antijenler tarafından uyarılmaması gerekir. Nitekim, sağlıklı koşullarda, organizmaya özgün antijenler (otoantijen) bağışıklık hücrelerini uyarmazlar. Değişik koşullarda, bağışıklık sistemi ile organizmanın kendi antijenleri arasındaki "barış anlaşması" yürürlükten kalkar. Örneğin, organizma içerisine giren yabancı bir parçacık (belki de bir virüs), organizma dokularından birinin hücrelerini zedeleyebilir ve normal koşullarda hücre içerisinde "gizli" kalmış bir antijenin organizma içerisine yayılmasına yol açar. Bağışıklık sisteminin önceden tanımlamadığı bu gizli kalmış antijen, yanlışlıkla yabancı bir antijen olarak yorumlanır; B-lenfositler otoantijene karşı antikor yapar ve T-lenfositler ise otoantijenin geldiği doku hücrelerine bağlanıp, o hücreleri, kendi organizmasının hücreleri olduğuna bakmaksızın yok eder. Tablo, "otoimmün" hastalıktır ve hedef dokunun türüne göre, değişik bulgularla kendini gösterir.

Tip-1 diyabette, bağışıklık hücreleri, organizmanın kendi pankreas adacıklarındaki beta-hücrelerini yok eder; sonuç olarak, organizmada insülin düzeyi hiç kalmaz. Hastalık, aşırı derecede kan şekerinin yükselmesi ile tanımlanır. Böbrekler, kan şekerini düşürmek gayretiyle şekeri idrara süzerler; böylelikle idrar hacmi artar, bünye su kaybeder. İnsülin yoksunluğunda hücrelere glikoz giremez olunca, hücreler başka bir enerji kaynağı bulmak amacıyla yağ asitlerini metabolize etmeye başlar; keto-asitlerin düzeyi artar, asidoz kendini gösterir ve eğer dışarıdan insülin verilmezse, hasta ölüme sürüklenir. Hastalık başlangıcında, bu hastaların %80'inin kanında, adacık hücrelerindeki birtakım antijenlere (islet-cell antibodies; ICA) karşı antikorlar ölçülebilmektedir. Pankreası mikroskopla izleme fırsatı çıkan nadir yeni tip-1 vakalarda, adacıkların, bağışıklık sistemine bağlı hücreler tarafından istila edilmiş olduğu görülmüştür. Bu başlangıç süresinde, adacıklarda beta-hücreleri çok azalmış, fakat henüz tamamen yok olmamıştır. Birkaç ay içerisinde beta-hücrelerinin tümü yok olur; geriye yalnız insülin yapamayan diğer tip adacık

hücreleri kalır. Beta-hücreleri ile birlikte, adacıkları istila eden bağışıklık hücreleri de ortadan kalkar; kandaki adacık antikorları ölçülemez düzeylere iner.

Tip-1 diyabette bağışıklık sisteminin uyarıcı beta-hücre antijenlerinin çoğu bilinmektedir. Bu antijenler arasında önemlileri, glutamik asit dekarboksilaz (GAD-65), monosialogangliosid (MSG), karboksipeptidaz-H (CPH) ve "heat-shock protein 65" (hsp65)'dir. Tip-1 diyabetin yeni saptandığı kişilerin kanındaki adacık antikorları arasında, bu antijenlere özel antikorlar değişik oranlarda bulgulanmıştır. Laboratuvar deneylerinde, tip-1 diyabetli hastalardan elde edilmiş lenfositlere, beta-hücre antijenleri teker teker katıldığında, lenfositlerin uyarıldığı ve hızla çoğaldıkları görülür. Demek ki, otoimmün bir hastalık olan tip-1 diyabette, bu özel antijenler bağışıklık sisteminde hem humoral hem de hücresele uyarımı başlatma yeteneğine sahiptir ve beta-hücrelerinin yok edilmesine yol açmaktadır.

Tip-1 diyabetin genetik kökenli olduğu bilinmektedir. Tip-1 diyabetli kişilerin birinci derecede akrabaları (ana, baba, kardeş, çocuk) arasında görülen tip-1 diyabet oranı, genel oranla karşılaştırıldığında, 12 kat artmıştır. Tip-1 diyabetli bir kişinin, diyabetli olmayan homozigotik ikiz kardeşinin 40 yaşına varmadan tip-1

diyabete yakalanma olasılığı %50'dir. Tip-1 diyabetlilerin, diyabete yakalanmamış ikiz kardeşlerinin kanlarında adacık antikorları tarandığında, antikorlar, diyabetin başlamasından 8 yıl öncesine kadar bulunabilmiştir. Demek ki, bağışıklık sistemi, hastalık bulgularının ortaya çıkmasından çok önce uyarılmıştır ve kritik sayıda beta-hücrelerinin yok edilmesi yıllar sürmektedir. Tip-1 diyabetlilerin diyabetli olmayan birinci derecede akrabalarının kanları araştırıldığında, bu kişilerin %3-4'ünde adacık antikorları bulunabilmektedir. Bu adacık antikorlu kişiler uzun süre izlendiğinde, her yıl %10'unun diyabete yakalandığı saptanmıştır; bu oran, 10 yıl içerisinde %80'e erişmiştir.

Şu ana kadar, kesin bir tip-1 diyabet geni veya genleri bulunamamıştır. Eldeki tek ipucu, tip-1 diyabete yakalanan kişilerde ve o kişilerin ailelerinde yapılan araştırmalarda, hastalığa yakalanma oranı ile sınıf-2 MHC bağışıklık sistem antijenleri arasında kesin bir bağlantı bulunmasıdır. Özellikle, DR3 ve DR4 olarak tanınan sınıf-2 MHC antijenlerin birlikte bulunmaları ile tip-1 diyabet arasında kuvvetli bir bağlantı görülür. Ayrıca, DQ antijeninin amino asitlerinde bir değişiklik saptanmıştır. Eğer, bu antijenin polipeptid beta-zincirinin 57. amino asiti alanin, serin veya valin ise, diyabete yakalanma oranı yüksektir; eğer amino asit aspartat ise, oran bir hayli azalır.

İnsüline Bağlı Tip-1 Diyabetin Önlenmesi

Organizmanın diğer dokularıyla karşılaştırıldığında, adacık hücrelerinin çok yavaş yenilindikleri görülür. Bu demektir ki, eğer adacık beta-hücrelerinin bağışıklık sistemi tarafından öldürülmesi önlenbilse, bu sırada organizmanın insülin gereksinimini karşılayabilecek kadar beta-hücresinin bulunması gerekir. Hastalık belirtilerinin yeni ortaya çıktığı sürede, beta-hücrelerinin çoğunluğu yok edilmiş olduğuna göre, herhangi bir önleyici girişimin etkili olması şansı, hastalık gözlenmeye başladık-tan sonra, oldukça azdır. Belirtilerin ortaya çıktığı ilk günlerde, bütün be-

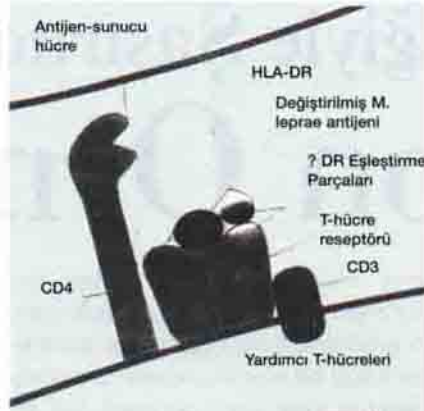


Kas dokusunda insülinin etkilerini gösteren şema. İnsülin, kas hücresindeki reseptörlere bağlanınca (şemada gösterilmiyor), glikoz taşıyıcıları (Glucose Transport Unit) hücre zarına erişir ve çalışır duruma girer. Glikoz molekülü taşıyıcı yardımı ile hücre içerisine girer. Hücre içerisinde, glikoz, heksokinaz enzimi yardımı ile fosforile olur (Glikoz-6-P). Glikoz-6-fosfatın bir kısmı, glikojen sintaz enzimi yardımı ile glikojene çevrilir ve depolanır; başka bir kısmı, ilk önce glikoliz ve sonra da Krebs döngüsündeki olaylarla metabolize olur ve enerji açığa çıkarır (oksidasyon).

ta-hücreleri henüz yok edilmediğine göre, o erken sürede yapılacak önleyici girişim belki de bazı hastalarda faydalı olabilir. Öte yandan, eğer hastalığa yakalanma şansı yüksek olan kişiler, daha hastalanmadan tanımlanabilirlerse, önleyici girişimin kesinlikle etkili olması beklenebilir. Örneğin, tip-1 diyabetli hastaların birinci derecede akrabalarının, özellikle kardeşlerinin ve çocuklarının, kanlarını tarayıp, adacık antikorları bulunanlara önleyici girişimi uygulamak iyi sonuçlar verebilir. Çünkü bu antikorlar, bağışıklık sisteminin beta-hücrelerini antijen olarak tanıdığı ve bu hücrelere karşı antikor ürettiğinin göstergesidir.

Alerji hastalığı, bağışıklık sisteminin çevreden organizmaya giren bir yabancı parçacık tarafından, çok aşırı ölçüde uyarılmasının sonucudur. Aşırı uyarım, koruyucu ve yararlı olmaktan çıkıp, organizmaya zararlı bir durum şeklinde kendini gösterir. Alerjinin tedavisinde "hiposensitization" yani duyarlılığın azaltılması girişimi çok zaman etkili olmaktadır. Eğer alerjiyi körükleyen yabancı parçacığın ne olduğu biliniyorsa ve bu parçacığın bir ekstraktı hazırlanabilirse, ekstrakt, gayet ufak bir dozda başlanıp, gittikçe artan dozlarda hastaya uygulanır. Zamanla, humoral ve hücresele aşırı uyarım sakinleşir ve bir hastalık olmaktan çıkar. Alerji ve otoimmün hastalıklar arasındaki benzerlik, bağışıklık sisteminin aşırı ölçüde uyarılmış olmasıdır. Eğer alerjide, bağışıklık sisteminin uyarılmış olan yabancı parçacığın uygun ve ölçülü bir şekilde verilmesi ile iyi sonuçlar elde edilebiliyorsa, aşırı uyarıma yol açan antijenin ne olduğu bilinen otoimmün hastalıklarda da, benzeri bir önleyici girişim belki de geliştirilebilir.

Bu düşüncelerle, son yıllarda, otoimmün tip-1 diyabette etkili olabilecek önleyici bir girişimi geliştirmek çabasıdayız. Elimizde, insanda görülen tip-1 diyabetin her bakımdan çok benzeri olan, "nonobese diabetic; NOD" denilen bir fare modeli var. Bu fare modelinde, doğal olarak, dişilerin %70'i ve erkeklerin %25'inde diyabet gelişmektedir. İnsanlarda olduğu gibi, diyabete yakalanan farelerin pankreas adacıkları,



Bağışıklık sistemi hücreleri arasındaki uyarma olayının şematik görünüşü. Şemanın üst kesiminde görülen çizginin üstündeki alan, bir makrofaj hücresinin kesitidir (Antijen-sunucu hücre). Makrofaj zarına bağlı olarak, bir sınıf-2 histokompatibilite molekülü (HLA-DR) ile bağlantılı, makrofaj tarafından yapıya değiştirilmiş bir Mycobacterium leprae antijeni gösteriliyor. Şemanın alt kesiminde görülen çizginin altındaki alan, yardımcı türü bir T-lenfositin kesitidir. Makrofajın HLA-DR antijeni, Mycobacterium'un antijenini T-lenfosit reseptörüne "tanıtırma" (T-Cell Receptor). T-lenfositin CD4 ve CD3 antijenleri, bu olayın özelliğini sağlamakta.

bağışıklık sistemine bağlı hücreler tarafından istila edilmiş durumdadır. İnsanda görülen tip-1 diyabette belirlenen adacık beta-hücreleri antijenleri, NOD fare beta-hücrelerinde de bulunmakta ve bağışıklık sistemini uyarmaktadır. İlk deneylerimizden birinde, bağışıklık sistemini uyarmak için, henüz diyabete yakalanmamış farelere, başka farelerden elde ettiğimiz adacık ekstraktlarını, immünolojik araştırmalarda bağışıklık sistemini uyarmak için sıklıkla kullanılmakta olan tam Freund adjuvantı (complete Freund's adjuvant; CFA) ile karıştırarak verdik; diyabetin erken başlayacağını bekliyorduk. Ancak, bu farelerde diyabetin önlenmediğini ve diyabet oranının %2'nin altına düştüğünü gördük. Bu beklenmedik bulgunun nedenlerini araştırırken, dikkatimizi, CFA'nın aktif maddesi olan, ısıtılarak öldürülmüş, tüberküloz yani verem hastalığına yol açan *Mycobacterium* bakterisi çekti. Ulaştığımız noktada, adacık beta-hücrelerinde bulunan heat-shock protein-65 (hsp65)'in, *Mycobacterium*'un bol miktarda yaptığı bir protein olduğunu öğrendik; her iki tip hsp65'in moleküler karışımı

karşılaştırıldığında, %97 benzerlik görülmektedir. Bu bulguya dayanarak, yüzlerce fareyi, dünyanın birçok ülkesinde, verem hastalığını önlemek için kullanılmakta olan *Bacillus Calmette Guerin* (BCG) ile tek bir defa aşıladık. BCG aşısı, tüberkülozun etkeni olan *Mycobacterium tuberculosis*'e benzeyen, ancak hastalığa yol açma gücü yok edilmiş bir bakteri türüdür. CFA verilen farelerde olduğu gibi, BCG ile aşılanan farelerde de diyabet, kesin olarak önlenmedi. Fareler, normal bir süre boyunca sağlıklı yaşadılar. Bu farelerin pankreaslarını mikroskop altında izlediğimizde, adacıkları istila eden hücrelerin yok olduklarını gördük. Daha sonra, başka bir grup NOD fareyi, diyabetin ortaya çıkmasının ikinci günü aşıladık. Değişik deneylerde bu farelerin %18 ilâ %42'sinde diyabetin gerileyip, kan şekereğinin normale döndüğünü ve yaşam sürelerinin normal olduğunu gördük.

CFA veya BCG şeklinde NOD farelere verdiğimiz *Mycobacterium*'un otoimmün hastalığı durdurabilmesi ile beta-hücreleri ve *Mycobacterium*'da bulunan hsp65'in benzerliği arasında bir ilişki olduğuna kuvvetle inanıyoruz. Bu etkiyi, alerjinin tedavisinde başarı ile kullanılmakta olan hiposensitization yöntemine benzetiyoruz. Bu hipotezin doğru olup olmadığını araştırmaktayız. Bir yandan da, diyabetli NOD farelerde başarı ile uygulanan BCG aşılama yönteminin, tip-1 diyabetli insanlara uygulandığında da benzeri bir iyileşme olup olmayacağını öğrenmek için klinik deneylerimiz süregelmekte. Önleyici deneylere girişmek üzereyiz.

Tıp bilimi hızla ilerlemektedir. Diyabetin bazı sorunlarının çözümlenmesi, yakın gelecekte gerçekleştirilebilir. Özellikle, tip-1 diyabetin önlenmesinde etkili olabilecek bir bağışıklık sistemi etkeninin geliştirilmesi bir hayal olmaktan çıkmıştır. Heat-shock protein-65'e veya adacık beta-hücrelerinin bir başka antijenine dayanan bir aşının geliştirilmesi, erişilecek bir hedeftir; bu hedefe doğru ilerlemekte azimliyiz.

Sümer Belbeş Pek
Prof.Dr., Michigan Üniversitesi Tıp Fakültesi