



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DİABETİK SIÇANLARDA ERİTROPOETİNİN HASARLI
DOKULARDA KÖK HÜCRE DÜZEYLERİNE OLAN
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DİDEM MELİS ÖZTAŞ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MURAT UĞURLUCAN

İSTANBUL-2018

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DİABETİK SIÇANLARDA ERİTROPOETİNİN HASARLI
DOKULARDA KÖK HÜCRE DÜZEYLERİNE OLAN
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. DİDEM MELİS ÖZTAŞ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MURAT UĞURLUCAN

İSTANBUL-2018

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

(BAP Proje ID:31794)

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerini özveriyle aktararak hem cerrahi, hem de bilimsel alanda gelişmemde büyük emeği olan ve her zaman yol göstericim olan tez danışmanım Doç Dr. Murat Uğurlucan'a,

Bilgisini ve bilgeliğini bizlerden esirgemeyen, bizleri her zaman geliştiren, destekleyen Prof. Dr. Ufuk Alpagut'a,

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile katkı sağlayan Prof. Dr. Enver Dayıoğlu, Prof. Dr. Emin Tireli, Prof. Dr. Nilgün Bozbuğa, Prof. Dr. İhsan Bakır, Prof. Dr. Murat Başaran ve Doç. Dr. Ömer Ali Sayın'a,

Beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ile Kalp ve Damar Cerrahisi çalışanlarına,

Hayatım boyunca yanımda olan, fedakarca destekleyen, bugün ben olmamı sağlayan annem, ablam ve fiziken yanımda olmasa da manevi olarak her zaman yanımda olan babama sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Didem Melis Öztaş
İstanbul 2018

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. TABLOLAR LİSTESİ.....	III
IV. RESİMLER LİSTESİ.....	V
V. SEMBOLLER / KISALTMALAR.....	VII
VI. ÖZET.....	1
VII. ABSTRACT.....	3
1. GİRİŞ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. KORONER ARTER HASTALIKLARI.....	8
2.2. KORONER ARTER HASTALIKLARI VE ATEROSKLEROZİS.....	9
2.2.1. KORONER ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ.....	10
2.3. DİABETES MELLİTUS	12
2.3.1. DİABETES MELLİTUS İÇİN TANI KRİTERLERİ.....	13
2.3.2. SINIFLANDIRMA.....	14
2.3.3. DİABETES MELLİTUSUN ETYOPATGENEZ VE PATOFİZYOLOJİSİ.....	18
2.3.4. DİABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI.....	20
2.3.4.1 DİABETİN AKUT KOMPLİKASYONLARI.....	22
2.3.4.2 DİABETİN KRONİK KOMPLİKASYONLARI.....	23
2.4. DİABETİN YAKIN İLİŞKİLİ OLDUĞU KORONER KALP HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ	27
2.4.1. HİPERTANSİYON.....	27
2.4.2. DİSLİPİDEMİ.....	28
2.5. ARTERİYEL STIFFNESS VE DİABET İLE İLİŞKİSİ.....	30
2.6. KÖK HÜCRE	31
2.7. ERİTROPOETİN.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR.....	41
4.1. SERUM GLUKOZ İLE KANDAKİ RETİKÜLOSİT VE DOKULARDAKİ (SAĞ ATRİUM, SAĞ VENTRİKÜL, SOL ATRİUM, SOL VENTRİKÜL) CD34 VE VEGF DÜZEYLERİNİN BİRBİRLERİ İLE KORELE EDİLMESİ.....	41
4.2. GRUPLARIN FİBROZİS DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	52
4.3. GRUPLARIN CD34 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	68
4.4. GRUPLARIN VEGF DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	84
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	100
6. KAYNAKLAR.....	105
7. ÖZGEÇMİŞ.....	113

III. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Kontrol grubunda ve diabetik grupta Streptozocin uygulaması sonrası 2. gündeki açlık kan şekeri düzeyleri

Tablo 2: Sağ atrium dokusuna ait korelasyon analizleri

Tablo 3: Sağ ventrikül dokusuna ait korelasyon analizleri

Tablo 4: Sol atrium dokusuna ait korelasyon analizleri

Tablo 5: Sol ventrikül dokusuna ait korelasyon analizleri

Tablo 6: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atriumda fibrozis düzeyleri

Tablo 7: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atriumda fibrozis düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Tablo 8: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikülde fibrozis düzeyleri

Tablo 9: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikülde fibrozis düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Tablo 10: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atriumda fibrozis düzeyleri

Tablo 11: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atriumda fibrozis düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Tablo 12: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikülde fibrozis düzeyleri

Tablo 13: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikülde fibrozis düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Tablo 14: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atriumda CD34 düzeyleri

Tablo 15: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atriumda CD34 düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Tablo 16: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikülde CD34 düzeyleri

Tablo 17: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikülde CD34 düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Tablo 18: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atriumda CD34 düzeyleri

Tablo 19: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta

sol atriumda CD34 düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Tablo 20: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikülde CD34 düzeyleri

Tablo 21: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikülde CD34 düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Tablo 22: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atriumda CD34 düzeyleri

Tablo 23: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atriumda VEGF düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Tablo 24: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikülde VEGF düzeyleri

Tablo 25: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikülde VEGF düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Tablo 26: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atriumda VEGF düzeyleri

Tablo 27: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atriumda VEGF düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Tablo 28: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikülde VEGF düzeyleri

Tablo 29: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikülde VEGF düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

IV. RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: İntraperitoneal enjeksiyon

Resim 2: Anestezi sonrası doku alımına hazırlanan sıçan.

Resim 3: Kalbi enblok olarak çıkarmak amacıyla eksplorasyon yapılmıştır.

Resim 4: Enblok olarak çıkarılan kalp.

Resim 5: Kontrol grubunda sağ atrium dokusundaki Zenker dejenerasyonu. (HE, 40x)

Resim 6: Mason trikrom ile diabetik grupta sağ atrium dokusundaki fibrozis boyaması (40x)

Resim 7: Mason trikrom ile eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atrium dokusundaki fibrozis boyaması. Sağlam myozitler arasında mavi renkte fibrozis alanları iyileşmeyi göstermekte. (40x)

Resim 8: Kontrol grubunda sağ ventrikül dokusundaki fibrozis boyaması (HE, 40x)

Resim 9: Diabetik grupta sağ ventrikül dokusundaki fibrozis boyaması (MT, 40x)

Resim 10: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikül dokusundaki fibrozis boyaması (HE, 40x)

Resim 11: Kontrol grubunda sol atrium dokusundaki fibrozis boyaması (HE, 40x)

Resim 12: Diabetik grupta sol atrium dokusundaki fibrozis boyaması (HE, 40x)

Resim 13: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atrium dokusundaki fibrozis boyaması (HE, 40x)

Resim 14: Kontrol grubunda sol ventrikül dokusundaki fibrozis boyaması (HE, 40x)

Resim 15: Diabetik grupta sol ventrikül dokusundaki fibrozis boyaması (HE, 40x)

Resim 16: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikül dokusundaki fibrozis boyaması (HE, 40x)

Resim 17: Kontrol grubunda sağ atrium dokusundaki CD34 boyaması (100x)

Resim 18: Diabetik grupta sağ atrium dokusundaki CD34 boyaması (200x)

Resim 19: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atrium dokusundaki şiddetli ve yaygın CD34 boyaması (40x)

Resim 20: Kontrol grubunda sağ ventrikül dokusundaki CD34 boyaması (40x)

Resim 21: Diabetik grupta sağ ventrikül dokusundaki CD34 boyaması (100x)

Resim 22: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikül dokusundaki CD34 boyaması (200x)

Resim 23: Kontrol grubunda sol atrium dokusundaki CD34 boyaması (40x)

Resim 24: Diabetik grupta sol atrium dokusundaki CD34 boyaması (40x)

Resim 25: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atrium dokusundaki CD34 boyaması (100x)

Resim 26: Kontrol grubunda sol ventrikül dokusundaki CD34 boyaması (40x)

Resim 27: Diabetik grupta sol ventrikül dokusundaki CD34 boyaması (40x)

Resim 28: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikül dokusundaki CD34 boyaması (100x)

Resim 29: Kontrol grubunda sağ atrium dokusundaki VEGF boyaması (40x)

Resim 30: Diabetik grupta sağ atrium dokusundaki VEGF boyaması (40x)

Resim 31: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atrium dokusundaki VEGF boyaması (100x)

Resim 32: Kontrol grubunda sağ ventrikül dokusundaki VEGF boyaması (100x)

Resim 33: Diabetik grupta sağ ventrikül dokusundaki VEGF boyaması (40x)

Resim 34: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikül dokusundaki VEGF boyaması (100x)

Resim 35: Kontrol grubunda sol atrium dokusundaki VEGF boyaması (40x)

Resim 36: Diabetik grupta sol atrium dokusundaki VEGF boyaması (100x)

Resim 37: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atrium dokusundaki VEGF boyaması (200x)

Resim 38: Kontrol grubunda sol ventrikül dokusundaki VEGF boyaması (40x)

Resim 39: Diabetik grupta sol ventrikül dokusundaki VEGF boyaması (100x)

Resim 40: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikül dokusundaki VEGF boyaması (200x)

V. SEMBOLLER VE KISALTMALAR LİSTESİ

KAH	: Koroner arter hastalığı
Mİ	: Myokard infarktüsü
AHA	: American Heart Association
DM	: Diabetes Mellitus
ADA	: American Diabetes Association
CDA	: Canadian Diabetes Association
WHO	: World Health Organization
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
MODY	: Maturity Onset Diabetes Young
GLP-1	: Glukagon
GIP	: Gastrik inhibitör peptid
DKA	: Diabetik Ketoasidoz
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
MVK	: Makrovasküler komplikasyonlar
KB	: Kan basıncı
IFG	: Bozulmuş açlık glukozu
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
PWV	: Nabız dalga hızı
EPO	: Eritropoietin
DKM	: Diabetik kardiyomiyopati
STZ	: Streptozocin

VI. ÖZET

Öztaş DM. Diabetik Sıçanlarda Eritropoetinin Hasarlı Dokularda Kök Hücre Düzeylerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi. İstanbul, 2018.

Giriş: Diabetes mellitus günümüzde halen tedavisi bulunamamış kronik bir hastalıktır. Hastalığın seyri sırasında bozuk dengede ve yüksek seviyelerde seyredebilen kan glukoz düzeyi kardiyovasküler sistem, hepatorenal sistem, gastrointestinal sistem, akciğerler ve merkezi sinir sistemi üzerinde olumsuz etkiler göstermekte, geri dönüşümsüz hasara sebep olabilmektedir. Kök hücreler ile ilgili yapılan çalışmalar kalp cerrahisi alanında da büyük öneme sahiptir. Fakat yapılan bir çok çalışmada diabetik hasta grubu göz ardı edilmiştir. Ancak muhtemel kök hücre düzeyindeki farklılıkların neden olduğu düşünülen bir çok postoperatif morbidite için diabetin de literatürde bir risk faktörü olduğunu bilmekteyiz. Biz bu çalışmada diabetin direk kardiyovasküler sistem dokusu üzerine olan etkilerini, diabetik sıçanlarda serum ve diğer dokulardaki kök hücre düzeyinin normal popülasyondan farklı olup olmadığını ve kök hücre seviyelerini artırdığı bilinen eritropoetin maddesinin bu sıçanlarda etkinliğini araştırmayı planlıyoruz.

Materyal ve Metod: Çalışmada 25 adet erişkin erkek Sprague Dawley sıçan; kontrol grubu (grup 1), diabetik grup (grup 2) ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grup (grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Grup 2 ve grup 3'teki sıçanlara intraperitoneal yolla 50mg/kg Streptozocin (STZ) verilerek geri dönüşümsüz pankreas beta hücre hasarı oluşturularak diabet modeli oluşturulmuştur. Diabetin muhtemel yan etkilerinin ve özellikle de kardiyovasküler etkilerinin ortaya çıkması için sıçanlar 1 ay yaşatılmıştır. Grup 3'teki sıçanlara, kök hücre sentezini indüklemek amacıyla, dördüncü hafta içinde iki kere 3000U/kg eritropoetin verilmiştir. Bir ayın sonunda tüm gruptaki sıçanlara ötenazi uygulanmıştır. Kök hücre düzeylerini değerlendirmek amacıyla sıçanlardan kan örnekleri ile birlikte yeterli büyüklükte sağ atrium, sağ ventrikül, sol atrium ve sol ventrikül dokuları çıkarılmıştır. Kan retikülosit sayımı otomatik hemogram cihazı ile belirlenmiş ve her 3 gruptaki değişimler ve farklılıklar değerlendirilmiştir. Fibroz miktarını belirlemek için dokular standart H/E ve Mason-Trikrom ile boyanmıştır. İmmunohistokimyasal değerlendirme için alınan dokunun güvenli bir kök hücre belirteci olan CD34 ve rejenerasyon için gerekli olan neovaskülarizasyonun en önemli göstergelerinden biri olan VEGF ile boyanma derecesi analiz edilmiştir. Histolojik derecelendirme 0 puan: CD34/VEGF negatif; 1 puan: hücrelerin %10'unda CD34/VEGF

boyanması pozitif; 2 puan: hücrelerde %10-50 arasında CD34/VEGF boyanması pozitif; 3 puan: hücrelerin %50'sinden fazlasında CD34/VEGF boyanması pozitif şeklinde düzenlenmiştir.

Bulgular: Gruplardaki tüm sıçanlarda deney öncesi ölçülen kan şekeri düzeyi ortalama $72,80 \pm 11,516$ mg/dl olarak bulunmuştur. STZ uygulaması sonrası kan şekerleri ikinci günde $358,70 \pm 44,749$ mg/dl; birinci hafta sonunda ise $382,80 \pm 34,941$ mg/dl ölçülmüştür. Kan şekerindeki bu artış deney sonunda grup 2'de retikülosit miktarında anlamlı miktarda düşüşe neden olmuştur. Ayrıca kan şekerindeki artış grup 2 ve grup 3'te doku düzeyinde fibrozis, CD34 ve VEGF miktarında istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olmuştur. Grup 1 ve grup 2'deki sıçanlar karşılaştırıldıklarında fibrozis, CD34 ve VEGF düzeyi kalp dokularında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak tespit edilmiştir. Grup 3'te ise diğer gruplarla karşılaştırıldığında doku düzeyinde CD34 ve VEGF'in anlamlı olarak daha fazla arttığı gözlenmiştir. Grup 2 ve grup 3 karşılaştırıldığında her ne kadar kalp dokularında fibrozis saptanmış olsa da, özellikle grup 3'teki dokularda fibrozis miktarının daha az olduğu gözlenmiştir. Ayrıca CD34 ve VEGF düzeyleri grup 3'te grup 2'ye oranla istatistiksel olarak daha fazla artış göstermiştir.

Sonuç: Diabet hastalığında sıçanlarda kardiyovasküler sistemde fibrozis miktarı artmaktadır. Hücreleri koruma ve rejenerasyonla görevli CD34 ve VEGF molekülünün sentezi güvenle kullanılabilen eritropoetin sayesinde daha da artırılabilir. Çalışmamızda, literatürde ilk defa olarak kardiyovasküler sistemde diabetik ve eritropoetin ile indüklenmiş diabetik sıçanlarda CD34 ve VEGF düzeyleri değerlendirilmiştir. Serum retikülosit ve sağ atrium, sağ ventrikül, sol atrium ve sol ventrikül CD34 ve VEGF düzeylerinin birlikte göz önünde bulundurulmuş olmasının çalışmanın özgünlüğünü artırdığı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kardiyoprotektif etki mekanizmaları, Eritropoetin, Diabetes Mellitus

VII. ABSTRACT

Oztas DM. Assessment of Eritropoetin Effect on Stem Cells in Damaged Tissue of Diabetic Rats. Istanbul, 2018.

Objective: Diabetes mellitus is a metabolic disease characterized with chronic hyperglycemia and disorders of carbohydrate, protein and lipid metabolism. Incidence of the disease increases in recent years and the pathology has become a global public health problem. Clinical importance of the disease is related with its complications. Diabetes mellitus increases the tendency of atherosclerotic disorders and ischemic heart disease. Upto date effort was given to the effects of diabetes on endothelium and coronary arteries in many researches. In this study, we planned to investigate the effects of diabetes directly on cardiac and aortic tissues. Studies performed on stem cells have gained advance on cardiac surgery in the recent years. However, the diabetic patient group has not been taken into consideration in most of these studies. On the other hand, it is very well known that diabetes mellitus is also a risk factor for many of the postoperative morbidities leading to alterations on stem cell levels. In this study, the effects of diabetes mellitus on cardiovascular system were investigated by assessing the stem cells levels in serum and heart and compared with the normal population. Additionally, efficacy of erythropoietin, which is known to increase stem cells, was studied on diabetic rats.

Material and Methods: Twenty-five male Sprague Dawley rats were divided into three groups as; control group (group 1), diabetic group (group 2) and glutamin induced diabetic group (group 3). Diabetes model was created by damaging the pancreatic beta-cells irreversibly with intraperitoneal 50mg/kg Streptozocin (STZ). Rats were survived one month in order to see the side effects of diabetes. In group 3, with the purpose to induce stem cells, rats received 3000U/kg erythropoietin two times in the fourth week. Euthanasia was performed at the end of one month and blood and adequate tissue samples were obtained from right atrium, right ventricle, left atrium, and left ventricle. Blood reticulocyte levels were determined automatically with automatic hemogram device and changes were assessed in 3 groups. Tissues were stained with routine H/E and Mason-Tricrom to determine the degree of fibrosis. Tissues staining for immunohistochemical assessment of a reliable stem cell marker, the CD34 and VEGF, a necessary predictor of tissue regeneration were analyzed. Histologic analysis scores were determined as; 0 point: CD34/VEGF negative; 1 point: 10% of cells being stained for CD34/VEGF; 2 points: 10-50% of cells being stained for CD34/VEGF; 3 points: more than 50% of cells being stained for CD34/VEGF.

Results: The glucose levels were measured to be $72,80 \pm 11,516$ mg/dl among the rats in all groups before the procedure. They increased to $358,70 \pm 44,749$ mg/dl and $382,80 \pm 34,941$ mg/dl at the end of second day and first week, respectively, following STZ administration. This increase in the blood glucose levels resulted in significant decrease in reticulocyte levels in group 2. Additionally, the increase in blood glucose levels resulted in statistically significant increase in tissue level of fibrosis, CD34 and VEGF. When the rats in Group 1 and 2 were compared the fibrosis, CD34 and VEGF levels were found to increase statistically significant. When the group 3 was compared with the other groups, the tissue level of CD34 and VEGF were more significantly enhanced. When group 2 and group 3 were compared, even though the myocardial tissues expressed fibrosis, especially the amount of fibrosis was lower in group 3 tissues. In addition, the levels of CD34 and VEGF were significantly higher in group 3 than group 2.

Conclusion: Fibrosis occurs and increases in the cardiovascular system in rats in case of diabetes mellitus. The amount of CD34 and VEGF which function in cellular protection and tissue regeneration may be enhanced with safely applicable erythropoietin. We investigated the levels of CD34 and VEGF in the cardiovascular system in diabetic and erythropoietin induced diabetic rats for the first time in the literature. We believe the originality of the study is raised by measurement of reticulocyte levels in serum, and CD34 and VEGF levels in right atrium, right ventricle, left atrium, and left ventricle.

Key Words: Cardioprotective effect mechanisms, Erythropoietin, Diabetes Mellitus.

1. GİRİŞ

Koroner kalp hastalığı gelişmiş batılı ülkelerde gerek mortalite gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer alan bir hastalıktır (1). Gelişmiş batı ülkelerinde bütün ölümlerin en az yarısı kardiyovasküler hastalıklara ve bunların 3/4'ü de aterosklerotik koroner arter hastalığına (KAH) bağlıdır. Diabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize, mikrovasküler ve makrovasküler hastalık riskini artıran kompleks metabolik bir sendromdur (2). İnsülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisindeki defekt sonucunda meydana gelen hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalık grubunu tanımlamaktadır (3). Tüm toplumlarda azımsanmayacak kitleleri etkilemektedir. Komplikasyonları ile de ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Kontrolsüz diabet sonucunda hayatı tehdit edici akut komplikasyonlar oluşurken; uzun dönemde oluşturduğu retinopati ile görme kaybına, nefropati ile böbrek yetmezliğine nöropati sebebiyle ayak ülserleri, amputasyona neden olmaktadır. Diabetik hastaların aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık geçirme riski normal popülasyona oranla ciddi oranda artmıştır. Koroner kalp hastalığı risk faktörlerinden olan hipertansiyon ve lipoprotein metabolizması bozuklukları sıklıkla diabet ile birliktelik göstermektedir (3). Epidemiyolojik çalışmalar diabetes mellitusun kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermektedir. Diabetik hastalarda koroner arter hastalığına bağlı ölüm riski nondiabetik hastalara oranla yüksek oranlarda bulunmaktadır. Dahası, diabetik olup klinik olarak koroner arter hastalığı tanısı olmayan hastaların mortalite riski, nondiabetik olup myokard infarktüsü geçiren hastalar ile benzerdir (4).

Kalp kardiak fibroblastlar, endotelyal hücreler, düz kas hücreleri ve pacemaker hücreler gibi çeşitli hücre tiplerini içermektedir. Tüm bu hücre tipleri kalbin yapısal özellikleri, biyokimyasal, mekanik özellikleri ve çalışan kalpteki elektriksel aktivitelerin oluşmasına yardım etmektedir. Kalpte bulunan hücrelerin yarısından fazlasının kardiak fibroblastlar olduğu gösterilmiştir. Endotelyal hücrelerden oluşan endokardiyum kalp odacıklarını ve kapakları korumaktadır. Düz kas hücreleri koroner arterler, inflow ve outflow oluşturan vasküler yapıların oluşturmaktadır. Pacemaker hücreleri ve Purkinje lifleri elektriksel impulsları oluşturmak için özelleşmiş kardiyomyositlerden oluşur ve iletim sistemi olarak bilinmektedir (5).

Yaşam süresince ritmik olarak kasılıp gevşeyen kalp kasının etkin şekilde çalışabilmesi için oksijen, glukoz ve iyonların uygun konsantrasyonlarda bulunmaları gerekmektedir. İskemi gelişmiş ülkelerde en yaygın ölüm nedeni olarak bilinmektedir ve nekrozisle sonuçlanabilen myokard iskemisi özellikle vasküler cerrahide ve transplantasyonda sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Kalp her ne kadar uzamış oksijen yokluğunda metabolik aktiviteyi koruma yeteneğine sahip olan tek sistem olsa da; koroner arter oklüzyonunun devamlı olması miyokard iskemisi ile sonuçlanmaktadır. Koroner kan akımı miyokarda oksijen ve metabolitler sağlar ve yine aynı anda transkapiller dolaşım ile karbondioksit ve metabolik artıkları temizler. Kalbin işlevi metabolik enerjiyi dolaşım basıncı ve akım şeklinde mekanik enerjiye dönüştürmektir. İskemi vücudun temel canlı birimi olan hücrenin dinamik metabolizmasında değişikliğe en sık neden olan faktördür (6).

Yapılan geniş çaplı araştırmalar sonucunda aterosklerozun kardiyovasküler hastalık patogenezinde kritik rolü olan etkenlerden bir olduğu saptanmıştır. Birçok kanıt göstermektedir ki; aterosklerozis kardiyovasküler patolojilere yol açan çeşitli hücrel ve moleküler yolları etkileyen immuno-inflamatuar bir süreçtir. Bu hücrel ve moleküler hedefler büyüme faktörleri, sitokinler, anjiogenik faktörler ve mikro RNA'ları içermektedir (5).

Hiperglisemi direkt olarak endotel disfonksiyonuna neden olmakta ve kardiyovasküler risk faktörleri ile sıklıkla birlikte olmaktadır (7,8). Bu yolla da ateroskleroz gelişimi diabetik hastalarda daha erken dönemde başlamakta ve hızla progrese olmaktadır (9). Ateroskleroz gelişimi hiperinsülinemiden çok insülin direnci ile de ilişkilidir (10). Diabet hiperkolesterolemiyi de indükleyerek aterosklerozise yatkınlığı artırır. Diabetli olmayan yaşlıları ile kıyaslandığında, tip 2 diabetlilerde kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir (11).

Son yıllarda rejeneratif tıptaki ilerlemelerle birlikte miyokard rejenerasyonuna da ilgi artmıştır. Miyokard hücrelerinin rejenerasyon yeteneğinden yoksun oldukları ya da çok az miktarda rejenerasyon kapasiteleri olduğu bilinmektedir. Ancak miyokard içinde rejeneratif hücreler tespit edilmiş ve bir şekilde bu hücrelerin manipüle edilebileceği yönünde bir fikir doğurmuştur. Tüm canlıların yapı taşı olan kök hücreler dokularda farklı bölgelerde istirahat halinde bulunurlar. Özellikle doku kaybı ya da hasarı olması durumunda çoğalarak doku rejenerasyonunu sağlamak için programlanmışlardır (12). Kök hücreler ile ilgili yapılan çalışmalar kalp cerrahisi alanında da büyük öneme sahiptir. İskemi, hipertermi, hipotermi gibi stress durumlarında doku rejenerasyonuna yardımcı olmak amacıyla sayıca artan bu hücreler çeşitli stress durumlarında ihtiyaç duyulan savunma mekanizmalarında da görev

yapabilmektedir (13). Konu ile ilgili çalışmalarda, kök hücrelerin iskemiye karşı kardiyak hasarı azalttığı gösterilmiş olsa da (12, 14, 15), bu çalışmalardaki en önemli kısıtlayıcı faktör oturmuş bir metodolojinin belirlenmemiş olmasıdır. Myokard infarktüsü sonrası iskemik doku çevresine anjiyografik yöntemlerle ya da intraoperatif enjekte edilen kök hücrelerin iskemik kardiyak hasarı azalttığı, myokard fonksiyonlarını olumlu şekilde etkilediği gösterilmiştir (16, 17).

Eritropoetin hipoksi durumunda sentezi artan glikoprotein yapısında bir moleküldür. Kemik iliği ve dalakta bulunan reseptörleri uyararak kan eritrosit değerinin artmasını sağlar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda eritropoetin reseptörlerinin testis, karaciğer, kadın reproduktif sistemi, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde de bulundukları gösterilmiştir. Eritropoetin eritroid seri hücrelerin proliferasyonu ve diferansiasyonu görevini yapar. Yapılan prelinik çalışmalarda eritropoetin molekülünün kardiyak, nöronal, retinal ve renal iskemik hasar modellerinde apoptozu engelleme, vasküler restorasyon, inflamatuvar cevabın azaltılması ve doku fonksiyon artışı gibi mekanizmalarla belirgin doku koruyucu etkileri olduğu bildirilmektedir. Her ne kadar ispatlanamamış olsa da hematopoetik hücreler ve endotel hücreleri ortak bir hemanjiyoblast kök hücreden geldiği ve eritropoetinin bu kök hücreleri stimüle ettiği hipotezi halen günceldir ve bahsi geçen koruyucu mekanizmalarda etkin rol aldığı düşünülmektedir. Klinik olarak ise anemi, kronik böbrek yetmezliği ve akut inme durumlarında uygulanan eritropoetinin hastalar tarafında iyi tolere edildiği ve etkin olduğu bilinmektedir (18, 19).

Kök hücreler kullanılarak yapılan bir çok çalışmada diabetik hasta grubu göz ardı edilmiştir. Ancak muhtemel kök hücre düzeyindeki farklılıkların neden olduğu düşünülen bir çok postoperatif morbidite için diabetin de literatürde bir risk faktörü olduğunu bilmekteyiz. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda ağırlık diabetin endotel ve koroner arterler üzerindeki etkilerine ağırlık verilmiştir (20, 21). Bu çalışmada eritropoetinin kök hücre sentezine, hasarlı dokulara yönlendirilmesi ve hasarlanmış dokuların rejenerasyonu üzerine olan etkileri değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Koroner Arter Hastalıkları

Koroner kalp hastalığı gelişmiş batılı ülkelerde gerek mortalite gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer alan bir hastalıktır(1). Gelişmiş batı ülkelerinde bütün ölümlerin en az yarısı kardiyovasküler hastalıklara ve bunların 3/4'ü de aterosklerotik koroner arter hastalığına (KAH) bağlıdır. Amerika'da her yıl 600.000 kişi iskemik kalp hastalığı nedeniyle hayatını kaybetmekte ve bunların yarısında da olay ani gelişmektedir. Türk Kardioloji Derneği tarafından 1990 yılında başlanarak 26 yıl boyunca yürütülen bir çalışma olan TEKHARF çalışmasında 1990 yılı verilerine göre Türkiye genelinde erişkin nüfusun binde 35'inde koroner kalp hastalığı görülmekteydi. TEKHARF çalışması 2007/08 tarama örnekleminde ise 35 yaş ve üzerindeki 29.5 milyon nüfusta 3.1 milyon kişinin, yani bin yetişkin başına Türkiye genelinde 105 kişinin koroner hastası olduğu anlamına gelecek sonuçlarla karşılaşılmıştır. Bu tespit KKH'nın Türk halkında 1990 yılından 2007/08 yılına kadar yılda %6.4 hızında -diğer bir ifadeyle 200 bin kişi- arttığını göstermektedir (22). Dünya genelinde koroner arter hastalığının genel olarak görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha fazladır. Erkeklerde en çok 50-65 yaşları arasında, kadınlarda ise menopozu takip eden dönemde 65 yaşından sonraki dönemde daha çok rastlanılmaktadır (23).

Koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri olarak yaş (erkeklerde 40, kadınlarda 45 yaş üzerinde risk artmaktadır), erkek cinsiyet, ailede koroner arter hastalığı öyküsü, sigara içimi, hipertansiyon, diyabet, obezite, yüksek LDL kolesterol ile düşük HDL kolesterol değeri, düşük fiziksel aktivite ve abdominal yağlanma ön plana çıkmaktadır (23). Korunma çalışmalarında da bu risk faktörlerine öncelik verilmesi gerekmektedir.

Her ne kadar gelişmiş ülkelerde koroner arter hastalığı insidansı ve koroner arter hastalığına bağlı ölümlerin sayısında düşme olsa da; tüm dünyada başta gelen ölüm sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir (24). Koroner ateroskleroz önemli ölçüde önlenemeyen veya geciktirilebilen bir hastalıktır. Örneğin kolesterol gibi konvansiyonel risk faktörlerinin modifikasyonu ile mortalite ve morbiditede %30-40 oranlarında azalma sağlanmaktadır (25). Koroner arter hastalığının genetik temeli üzerinde de çeşitli araştırmalar yapılmakta ve genetik risk faktörlerinin inflamatuvar mekanizmalarla koroner arter hastalığına zemin hazırladığı düşünülmektedir (25).

Aterogenezin etiyolojisinde inflamasyonun önemli rolü olduğu düşünülmektedir.

İnflamasyon ve endotelyal disfonksiyon akut koroner sendromun erken fazlarında öncü rol oynamaktadır (26). Endotelyal aktivasyon geri dönüşebilir veya dönüşümsüz hasara sebep olabilir (27). Bunun sonucunda meydana gelen ateroskleroz koroner arterlerde daralma ve tıkanıklıklar meydana getirmektedir. Bu damarların beslediği kalp kasında kalıcı veya geri döndürülebilir hasar meydana gelebilmektedir. Günümüzde kalpte en sık görülen edinsel hastalık iskemik kalp hastalığıdır. Ateroskleroz sonucunda gelişir, lezyonlar çok sayıdadır ve çoğunlukla birden fazla arterde yerleşir. Aterosklerotik tutulumun en sık görüldüğü yer sağ koroner arterin akut margin ile posterior desandan dalları arasında kalan bölümüdür. İkinci sıklıkla ise LAD'nin proksimal yarısında bulunmaktadır. Hastalığın üçüncü sıklıkta yerleştiği yer sağ koroner arterin çıkışı ile marginal dalı arasındaki segmenttir (28).

2. 2. Koroner Arter Hastalıkları ve Ateroskleroz

Ateroskleroz, endotelyal disfonksiyon ile başlayan bir dizi olay sonucunda meydana gelen aterom plakları ile karakterizedir. Aterosklerozun önemi nedeniyle sebebinin bulunması birçok teori ortaya atılmıştır. Günümüzde en çok dikkat çeken hasara cevap (response to injury) teorisidir (29). Ateroskleroz gelişiminde 3 olay vardır: Yağlı çizgi, fibröz plak ve komplike lezyon (8). Kanla dolaşan endotoksinler, anoksi, karbonmonoksit veya sigaranın diğer ürünleri, virüsler ve homosistein gibi spesifik endoteliotoksinler endotel hasarı oluşturabilir. Ancak bu hasarda asıl önemli rolü hemodinamik bozukluklar ve hiperkolesteroleminin oynadığı düşünülmektedir (8). Aterojenik sürecin önemli bir faktörü de LDL'nin oksidatif modifikasyonudur. Okside olmuş LDL endotel hücrelerine toksik olup, endotel hasarı oluşturur. Okside olmuş LDL monositler için kemotaktiktir, böylece makrofajlar aterom formasyonun olduğu bölgede toplanmış olur. Endotel hücrelerine yapıştıktan sonra monositler endotel hücrelerinin altına yerleşir ve burada makrofajlara dönüşürler. Okside olmuş LDL partiküllerini yutarak köpük hücrelerini oluştururlar. Ayrıca düz kas hücreleri intima tabakasında toplanıp lipidleri yutarak da köpük hücreleri halini alabilirler. Hiperkolesterolemi devam ederse; tüm bu mekanizmalar devam eder ve 'fatty streak'i oluşturur (29). Böylece erken yaşlarda yağlı çizgi lezyonları başlar ve süreç fibromuskuler plak oluşumu ile devam eder (8). 'Fatty streak'i 'fibrofatty ateroma'ya çeviren etken düz kas hücrelerinin çoğalmasındır. Bu evrede intimal plak; bağ dokusu içinde düz kas hücreleri ve fibroblastlar tarafından çevrilmiş köpük hücrelerinden oluşur (29). Kireçlenme ile birlikte fibröz bir başlık oluşumu ve aterosklerotik lezyon oluşumu endotelyal mekanizmalarla kendini göstermektedir. Plak rüptürü, endotelyal tahribat sonucunda trombüs oluşumunun tetiklenmesi aterotrombotik oklüzyonları tetiklemektedir. Daha stabil plaklar ise progresif şekilde damar lümenini oklüde edebilir ve iskemik semptomlara yol açabilir (30).

Ateroskleroz, bütün orta boy ve küçük arterleri tutabilir (8). Ancak aorta, koroner arterler ve serebral arterler daha fazla tutulmaktadır. Arteryel lezyonların tromboz ile komplike olması sonucunda myokard infarktüsü (MI) oluşabilir. Bağırsak ve alt ekstremité iskemisine de sebep olan ateroskleroz abdominal aort anevrizmalarının da en önemli sebebidir (16).

Tüm bu faktörlerin yanında kardiyovasküler risk faktörlerinin damarlarda yaptıkları yapısal değişiklikler sonucu damarların sertleştiği ve kompliance azaldığı ortaya konmuştur. Özellikle büyük damarlardaki stiffnesin artmasının kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi artırdığı bulunmuştur (32-34). Bu sebeple son zamanlarda aortik stiffnes de tedavi gerektiren bir risk faktörü olarak kabul görmüştür. KAH'ı olan bireylerde aortik stiffnesin artmasının KAH için bağımsız bir belirleyici olduğu tespit edilmiştir (32). Aortik stiffnes kardiyovasküler sistem performansını belirlemede çok önemli etkenlerden biridir.

2.2.1. Koroner Ateroskleroz Risk Faktörleri

Yaş: Ateroskleroz gelişimi çocukluk yaşlarından itibaren başlar, ancak erken dönemde damar lümenini tıkamadığı için bulgu vermez (8). Koroner ateroskleroz gelişiminde erkeklerde 40, kadınlarda 45 yaş üzerinde risk artmaktadır (23). Ateroskleroz gelişiminde yaş dominant bir faktördür (28).

Cinsiyet: Dünya genelinde koroner arter hastalığının genel olarak görülme sıklığı erkeklerde kadınlardan daha fazladır. Kadınlarda menopoza takip eden dönemde koruma azalır ve 7 ve 8. dekadlarda MI insidansı erkek ve kadınlarda eşit düzeye gelir (28, 31).

Ailesel yatkınlık: Aterosklerozun genetik etiyolojisine dair araştırmalar devam etmektedir. Bunun yanında diğer risk faktörlerinin herediter genetik bozulma ile ilişkili formlarına sahip kişilerde ateroskleroz riski artmaktadır (31).

Bu risk faktörlerinin dışında sonradan kazanılan risk faktörleri de bulunmaktadır. Bunlar hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara içimi ve diabetir (28, 31). Ayrıca diğer risk faktörleriyle yakın ilişkili olması ve myokard infarktüsü durumunda mortalitesinin yüksek (4-6 kat) olması nedeniyle diabet, KAH risk eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (8).

Hiperlipidemi: LDL kolesterol ve total kolesterol yüksekliği ateroskleroz için majör risk faktördür. Semptomatik ateroskleroz ile HDL seviyesi arasında ise tam tersi bir ilişki mevcuttur. HDL3 ve HDL2 seviyeleri ne kadar yüksekse, iskemik kalp hastalığı riski o kadar azdır(16). HDL kolesterol düşüklüğü bağımsız risk faktörlerindendir. Hipertrigliseridemi de aterosklerozda önemli rol oynar ancak bağımsız risk faktörleri arasında sayılmamaktadır (23).

Hipertansiyon: Ateroskleroz için tüm yaşlarda majör risk faktörüdür. Hayvan modellerinde ateroskleroz ve hipertansiyon arasında histopatolojik benzerlikler saptanmıştır (35). Risk faktörü olarak diastolik kan basıncının, sistolik kan basıncından daha önemli olduğu düşünülmektedir (28).

Sigara: Majör risk faktörlerindendir. Kadınlardaki ateroskleroz insidansının artmasından sorumlu tutulmaktadır (31). Genç hasta grubunda, ileri yaş grubuna göre aktif sigara içiciliği ve obezite daha yüksek oranda görülmektedir (26).

Diabetes mellitus: Diabet diğer risk faktörleriyle yakın ilişkili olması ve myokard infarktüsü durumunda mortalitesinin yüksek (4-6 kat) olması nedeniyle KAH risk eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (8). Diabet tanısı olan bir hastanın kardiyovasküler hastalık riskinin daha önce Mİ geçirmiş, non-diabetik bir hasta kadar yüksek oranda olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bunun yanında diabetik popülasyon ölümlerinin %50'den fazlasını kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır (36). American Heart Association (AHA), diabetik hastalar için hiperglisemiyi majör kardiyovasküler risk faktörü olarak bildirmektedir (37). Framingham çalışmasına göre diabetik erkeklerde non-diabetiklere göre 2 kat, diabetik kadınlarda ise yine non-diabetiklere göre 3 kat daha fazla kardiyovasküler hastalık riski olduğu gösterilmiştir (38). Epidemiyolojik çalışmalar diabetes mellitusun kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermektedir. Diabetik hastalarda koroner arter hastalığına bağlı ölüm riski nondiabetik hastalara oranla yüksek oranlarda bulunmaktadır. Dahası, diabetik olup klinik olarak koroner arter hastalığı tanısı olmayan hastaların mortalite riski, nondiabetik olup myokard infarktüsü geçiren hastalar ile benzerdir (4)

Hiperglisemi direk olarak endotel disfonksiyonuna neden olmakta ve kardiyovasküler risk faktörleri ile sıklıkla birlikte olmaktadır (7, 8). Bu yolla da ateroskleroz gelişimi diabetik hastalarda daha erken dönemde başlamakta ve hızla progrese olmaktadır (9). Ateroskleroz gelişimi hiperinsülinemiden çok insülin direnci ile de ilişkilidir (10). Diabet hiperkolesterolemiyi de indükleyerek aterosklerozise yatkınlığı artırır. Diabetli olmayan yaşlıları ile kıyaslandığında, tip 2 diabetlilerde kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir (11).

Araştırmalarda ilerleme kaydetmek adına hayvan deneylerine ağırlık verilmiş; fakat insanlardakine benzer bir şekilde plak morfolojisi geliştiren diabetik aterosklerozisi hayvan modelinden yaratmakta çeşitli zorluklarla karşılaşmıştır. Streptozosin bir pankreatik beta hücre toksini olup hayvanda insülin üretme yeteneğini sekteye uğratarak diabetik ateroskleroz modelini gerçekleştirmeyi sağlamıştır. Bu model ilk olarak Park tarafından tanımlanmış olup

streptozosin uygulanarak diabet oluşturulan farelerde 6 hafta sonra kontrol grubuna göre aortik sinüste 5,3 kat plak artışıyla sonuçlanmıştır (36). Böylece deneysel araştırmaların önü açılmıştır.

2.3. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus temelde hiperglisemi ile karakterize, mikrovasküler ve makrovasküler hastalık riskini artıran, kompleks metabolik bir bozukluktur (10). İnsülin sekresyonu, periferik hücrelere etkisi veya her ikisinde de bozukluk olması sonucu ortaya çıkmaktadır. Kronik hiperglisemi uzun dönemde özellikle gözler, böbrekler, sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem olmak üzere farklı organlarda hasar, disfonksiyon ve yetmezliğe sebep olmaktadır (8).

Diabet gelişiminde çeşitli patolojik süreçlerin rol aldığı düşünülmektedir. Bu mekanizmalar insülin yetmezliğine yol açan otoimmün beta hücre disfonksiyonundan insülin rezistansına yol açan patolojilere uzanmaktadır. İnsülin mekanizmasındaki bozukluk hedef dokularda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormalliklere yol açmaktadır. Hiperglisemi sonucunda hastada poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen disfaji ve görme bozuklukları gibi semptomlar gelişmektedir (8).

Diabetes mellitus (DM)'un tüm dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artmakta ve 21. yüzyılın epidemisi olarak kabul edilmektedir (39). 2015 yılı itibari ile 415 milyonun üstünde erişkin diabetik olup bu rakamın 2040 yılında 642 milyona yükselmesi beklenmektedir (40). Türkiye'de de zamana bağlı değişimi yansıtmaları bakımından 2002 yılında yayımlanan TURDEP-I[4] ve 2013 yılında yayımlanan TURDEP- II[2] çalışmaları, 1997-1998 yılları arası örneklemin değerlendirildiği TURDEP-I'e göre, 12 yıl sonrasında DM sıklığında %90'lık çarpıcı bir artışa işaret etmektedir (39).

Diabetes mellitus çeşitli kategorilere ayrılmaktadır. Özellikle iki etyopatolojik faktör üzerinden meydana geldiği saptanmıştır. Tip 1 diabetes mellitus etyolojisinde insülin sekresyonundaki bozukluk suçlanmaktadır. Diabetin bu tipinde pankreatik adacıklarda meydana gelen otoimmün patolojik süreçler rol oynamakta ve sıklıkla serolojik olarak tanı konabilmektedir. Tip 2 diabetes mellitus sıklığı daha yüksek oranda olup, insülin rezistansı ve kompensatuar insülin sekresyon yanıtının yetersiz olmasından kaynaklanmaktadır (8, 41). Kontrolsüz diabet sonucunda diabetik ketoasidoz veya nonketotik hiperozmolar sendrom gibi hayatı tehdit edici akut komplikasyonlar oluşmaktadır. Uzun dönemde oluşturduğu retinopati ile görme kaybına, nefropati ile böbrek yetmezliğine nöropati sebebiyle ayak ülserleri,

ampütasyon ve Charcot eklemine neden olmaktadır. Otonomik nöropati sonucunda gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler semptomlar ve seksüel disfonksiyon görülmektedir. Diabetik hastaların aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık geçirme riski normal popülasyona oranla ciddi oranda artmıştır. Koroner kalp hastalığı risk faktörlerinden olan hipertansiyon ve lipoprotein metabolizması bozuklukları sıklıkla diyabet ile birliktelik göstermektedir (8).

Hiperglisemi tedavisinde çeşitli seçenekler mevcuttur. Altta yatan patoloji ve hastanın prezentasyonuna göre tedavi modalitesine karar verilmektedir. Tip 1 DM tanılı hastalarda hızlıca insülin tedavisi gereksinimi mevcuttur. Tip 2 DM tanılı hastalarda ise hipoglisemik ajanlar, insülin, yaşam tarzı değişikliği gibi tedavi seçenekleri uygulanmaktadır (41).

2. 3. 1. Diabetes Mellitus İçin Tanı Kriterleri

2006 yılında, American Diabetes Association (ADA) ve Canadian Diabetes Association (CDA) kriterleri ile mutabık kalınarak World Health Organization (WHO) tarafından diabetes mellitus tanı kriterlerini belirten bir konsensüs yayınlandı (41- 44)

Bu kriterler:

- Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L) (iki veya daha fazla ölçümde)

veya

- 75 g glukoz yüklemesinden 2 saat sonra plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) olacak şekilde saptanması (oral glukoz tolerans testi, OGTT)

veya

- random plazma glukozu ≥ 200 mg/dL (≥ 11.1 mmol/L) olması şeklinde tanımlandı.

Ayrıca HbA1c değerinin ≥ 48 mmol/mol (6.5%) üzerinde olması da diabetes mellitus için diagnostik faktör olarak belirlendi (43). “Prediabet” terimi bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransı kavramlarını içeren bir terimdir. ADA tarafından prediabet tanımı için saptanan kriterler:

•Bozulmuş açlık glukozu: Gece açlığını takip eden kan testinde plazma glukoz düzeyinin 100-125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) arasında olması (43). Bu kriterler WHO tarafından farklı şekilde tanımlanmaktadır (≥ 110 ve < 126 mg/dL (≥ 6.1 ve < 7.0 mmol/L) (42).

•Bozulmuş glukoz toleransı: Gece açlığı ve 75 g glukoz yüklemesinden 2 saat sonra yapılan kan testinde plazma glukoz düzeyinin 140 ve 199 mg/dL (≥ 7.8 ve < 11.0 mmol/L) arasında olması. (HbA1C 39–46 mmol/mol (5.7–6.4%) = diabet veya prediabet gelişimi açısından yüksek risk).

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı aynı hastada birlikte bulunabilir ve kardiyovasküler risk artışı ile birliktedir. 2004 yılında yapılan bir metaanalizde bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar kardiyovasküler hastalık açısından değerlendirildiğinde kadınlarda erkeklerden daha fazla oranda olduğu tespit edilmiştir (41)

2.3.2. Sınıflandırma (3)

Diabetin tipini belirleme, çoğu zaman tanı anında mevcut olan koşullara bağlıdır ve birçok diabetik birey, tek bir sınıfa kolaylıkla sığmaz. Örneğin, gestasyonel diabetes mellitus (GDM) tanısı konan bir kişi doğumdan sonra hiperglisemik olmaya devam edebilir ve aslında tip 2 diabete sahip olduğu belirlenebilir. Alternatif olarak, yüksek dozda eksojen steroidler nedeniyle diabet olan bir kişi, glukokortikoidler kesildikten sonra normoglisemik hale gelebilir, ancak daha sonra tekrarlayan pankreatit ataklarından sonra diabet gelişebilir. Bu nedenle, klinisyen ve hasta için, hipergliseminin patogenezi anlamak ve etkili bir şekilde tedavi etmek daha önemlidir (3).

Tip 1 Diabetes Mellitus

İmmün mekanizmalar kaynaklı

Daha önceleri insüline bağımlı diabet ya da juvenil diabet olarak adlandırılan bu diyabet tipi, diabetli hastaların sadece% 5-10'unu oluşturmaktadır. Pankreasın β -hücrelerinin hücresel aracılı otoimmün yıkımından kaynaklanmaktadır. Açlık hiperglisemi başlangıçta tespit edildiğinde bu otoantikorların bir ve genellikle daha fazlası bireylerin% 85-90'ında mevcuttur. Ayrıca, hastalık DQA ve DQB genlerine bağlanan güçlü HLA ilişkilerine sahiptir ve DRB genlerinden etkilenir. Bu HLA-DR / DQ allelleri, predispozan veya koruyucu olabilir (3, 45)..

β -hücre yıkımı oranı oldukça değişkendir, bazı kişilerde (çoğunlukla bebekler ve çocuklar) hızlı olmakta ve diğerlerinde (özellikle yetişkinlerde) yavaş olmaktadır. Bazı

hastalar, özellikle çocuklar ve adolesanlarda hastalığın ilk belirtisi olabilir. Diğer hastalar genelde infeksiyon veya başka stres varlığında hızlı bir şekilde şiddetli hiperglisemiye ve veya ketoasidoza dönüşebilen hafif açlık hiperglisemisine sahiptir. Özellikle yetişkinlerde, uzun yıllar boyunca ketoasidozu önlemek için yeterli β -hücre fonksiyonu mevcut olabilir. Hastalar sonunda hayatta kalmak için insüline bağımlı hale gelir ve ketoasidoz için risk altındadır. Hastalığın bu ikinci aşamasında çok az veya hiç insülin salgılanması yoktur. İmmün mekanizmalar kaynaklı diabetes genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde ortaya çıkar, ancak yaşamın 8. ve 9. dekadlarında bile olacak şekilde her yaşta ortaya çıkabilir. Bu hastalar ayrıca Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, çölyak sprue, otoimmün hepatit, myastenia gravis ve pernisiyöz anemi gibi diğer otoimmün hastalıklara da yatkındır (41, 3, 45).

İdiyopatik Diabetes

Bazı tip 1 diabetes formlarının bilinen bir etiyolojisi yoktur. Bu hastaların bazılarında kalıcı insülin azlığı vardır ve ketoasidoza eğilimlidir, ancak otoimmüniteye dair bir kanıt yoktur. Tip 1 diabetes hastalarının az bir kısmı bu kategoriye girse de, bunların çoğu, Afrikalı veya Asya kökenlidir. Bu tip diabete sahip bireyler, epizodik ketoasidozlardan muzdariptir ve epizodlar arasında değişen derecelerde insülin eksikliği bulunur. Bu diabetes formu güçlü bir şekilde kalıtsaldır, β -hücre otoimmünitesi için immünolojik kanıtlara sahip değildir ve HLA ilişkili değildir. Etkilenen hastalarda insülin replasman tedavisi mutlak bir gereklilik haline gelebilir (3).

Tip 2 Diabetes Mellitus

Daha önce insüline bağımlı olmayan diabetes, tip 2 diabetes veya erişkin başlangıçlı diabetes olarak adlandırılan ve diabetli hastaların% 90-95'ini oluşturan diabetesin bu formu, insülin direncine sahip ve göreceli olarak insülin yetersizliği olan bireyleri kapsar. Başlangıçta ve sıklıkla yaşamları boyunca, bu bireyler hayatta kalmak için insülin tedavisine ihtiyaç duymazlar. Bu şekildeki diabetesin birçok farklı sebebi vardır. Spesifik etiyolojiler bilinmemekle birlikte, β -hücrelerinin otoimmün yıkımı gerçekleşmez (3, 45).

Hastaların çoğu obezdir ve obezitenin kendisi de bir dereceye kadar insülin direncine neden olur. Obez olmayan hastalarda, ağırlıklı olarak abdominal bölgede olmak üzere vücut yağ yüzdesinde artış olabilir. Bu tip diabeteslerde ketoasidoz nadiren kendiliğinden ortaya çıkar; genellikle enfeksiyon gibi başka bir hastalığın stresiyle ilişkilidir. Hiperglisemi yavaş yavaş gelişmektedir ve daha erken aşamalarda, hastanın diabetesin klasik semptomlarından herhangi

birini fark etmesi için yeterince şiddetli değildir. Bununla birlikte, bu tür hastalarda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların gelişme riski artmaktadır. İnsülin sekresyonu bu hastalarda kusurludur ve insülin direncini kompanse etmek için yetersizdir. İnsülin direnci, kilo kaybı ve / veya hipergliseminin farmakolojik tedavisi ile düzelebilir, ancak nadiren normale döner. Diabetin bu formunun gelişme riski, yaş, obezite ve fiziksel aktivite eksikliği ile artar. Daha önce gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gelişen kadınlarda, hipertansiyon veya dislipidemili bireylerde daha sık görülür ve sıklığı farklı ırksal / etnik alt gruplarda farklılık gösterir. Genellikle güçlü bir genetik yatkınlıkla ilişkilidir, daha çok tip 1 diabetin otoimmün şeklidir. Bununla birlikte, bu diabet formunun genetik özellikleri karmaşıktır ve tam olarak tanımlanmamıştır.

Diğer Spesifik Diabet Tipleri

β-hücre lerinin Genetik Eksikliği

Bazı diabet türleri β-hücre fonksiyonunda monogenetik defektler ile ilişkilidir. Bu diabet formları sıklıkla erken yaşlarda (genellikle 25 yaşından önce) hipergliseminin gelişimi ile karakterizedir. Gençlerin olgunluk başlangıcı dönemi diabeti (MODY) olarak adlandırılırlar ve bozulmuş insülin sekresyonu ve insülin etki mekanizmasında bozukluk olmaması veya minimal eksiklik ile karakterizedir. Otozomal dominant geçilidir. Yaşamın ilk 6 ayında saptanan diabetin tipik otoimmün tip 1 diabet olmadığı gösterilmiştir. Bu neonatal diabet olarak adlandırılan durum geçici ya da kalıcı olabilir (3).

İnsülin Etki Mekanizmasında Genetik Eksiklikler

İnsülin etki mekanizmasındaki genetik kusurlar diabetin alışılmadık sebeplerindedir.. İnsülin reseptör mutasyonları ile ilişkili metabolik anormallikler hiperinsülinemiden ve mütevazı hiperglisemiden ciddi diabete kadar değişen bir spektrumda olabilir. Bu mutasyona sahip bazı kişilerde akantozis nigrikans da mevcut olabilir. Geçmişte, bu sendroma tip A insülin direnci denilmekte idi (3).

Ekzokrin Pankreas Bezi Hastalıkları

Pankreasa yaygın olarak zarar veren herhangi bir işlem diabete neden olabilir. Pankreatit, travma, enfeksiyon, pankreatektomi ve pankreatik karsinom bu sebeplerden bazılarıdır. Kanserden kaynaklanan istisnalar dışında, diabetin oluşması için pankreas hasarının geniş bir alanda olması gerekir. Bu durumun istisnası ise adenokarsinomlardır. Sadece pankreasın küçük bir kısmını içermekte ve yine de diabete neden olmaktadır (3).

Endokrinopatiler

Çeşitli hormonlar (örneğin büyüme hormonu, kortizol, glukagon, epinefrin) insülin etkisini antagonize ederler. Bu hormonların fazla miktarda salınması (örneğin, akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokromositoma) diabete neden olabilir. Bu durum genellikle insülin sekresyonu hali hazırda kusurlu olan bireylerde görülür ve hiperglisemi tipik olarak hormon salınımı normale döndüğünde çözülür (3).

İlaç veya Kimyasal Kaynaklı Diabet

Birçok ilaç insülin sekresyonunu bozabilir. Bu ilaçlar kendileri diabet oluşturmazlar, ancak insülin direnci olan bireylerde diabeti hızlandırabilirler. Vacor (fare zehiri) ve intravenöz pentamidin gibi toksinler pankreatik β -hücrelerini kalıcı olarak yok edebilir (3).

İnfeksiyonlar

Bazı virüsler β -hücre yıkımı ile ilişkilendirilmiştir. Konjenital kızamıkçık hastalarında diabet görülür, ancak bu hastaların çoğunda tip 1 diabetin karakteristiklerinden olan HLA ve immün markerları bulunmaktadır. Ek olarak, coxsackievirus B, sitomegalovirüs, adenovirüs ve kabakulak, hastalığın bazı vakalarını indüklemeye rol oynar (3).

İmmün Kaynaklı Diabetin Nadir Görülen Formları

Bu kategoride bilinen iki durum vardır. Stiff-man sendromu, aksiyal kasların sertliği nedeniyle gelişen ağrılı spazmlar ile karakterize olan merkezi sinir sisteminin otoimmün bir bozukluğudur. Hastaların yaklaşık üçte birinde diabet gelişir (3).

Anti-insülin reseptör antikorları, insülin reseptörüne bağlanıp insülinin hedef dokularda kendi reseptörüne bağlanmasını bloke ederek diabete neden olabilir. Bununla birlikte, bazı durumlarda, bu antikorlar reseptöre bağlandıktan sonra bir insülin agonisti olarak hareket edebilir ve böylece hipoglisemiye neden olabilir. Anti-insülin reseptör antikorları bazen sistemik lupus eritematosus ve diğer otoimmün hastalıkları olan hastalarda bulunur. Geçmişte, bu sendrom tip B insülin direnci olarak adlandırılmakta idi (3, 43).

Diabet ile İlişkili Olabilen Diğer Genetik Sendromlar

Birçok genetik sendroma, artan diabet insidansı eşlik etmektedir. Bunlar Down sendromu, Klinefelter sendromu ve Turner sendromunun kromozomal anomalilerini

içermektedir. Wolfram sendromu, insülin eksikliği kaynaklı diyabet ve otopside β -hücrelerinin olmaması ile karakterize otozomal resesif bir hastalıktır. Ek belirtiler arasında diyabet insipidus, hipogonadizm, optik atrofi ve nöral sağırılık sayılabilir (3).

Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM), uzun yıllar boyunca, hamilelik sırasında veya başlangıcında herhangi bir dereceye kadar olan glukoz intoleransı olarak tanımlanmıştır. Olguların çoğu, doğumla birlikte düzelmesine rağmen, bu diyabet türü tanımlanırken durumun gebeliğin ardından devam edip etmediği ve tanınmayan glukoz intoleransının gebelikle eş zamanlı olarak veya önceden başlamış olabileceği ihtimali hariç tutulmamıştır. Bu tanım GDM'un tespiti ve sınıflandırılmasını kolaylaştırdı. Devam eden obezite ve diyabet epidemisi doğurganlık çağındaki kadınlarda daha fazla tip 2 diyabet olmasına neden olarak, tanı konmamış tip 2 diyabetli gebe kadınların sayısı artmıştır (3).

2008–2009 yıllarında yapılan görüşmelerden sonra, Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Birliği (ADA) dahil olmak üzere çok sayıda obstetrik ve diyabet örgütünün temsilcileri ile uluslararası bir konsensus grubu, yüksek riskli kadınların bulunmasını tavsiye etti. Standart kriterler kullanılarak ilk prenatal ziyaretlerde diyabet bulunması, gestasyonel değil diyabet tanısı alır. Yakın zamandaki Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) konsensus raporuna dayanarak, ADA GDM teşhisi önerilerini hafifçe değiştirmiştir. Tüm gebelerin yaklaşık % 7'si (çalışılan popülasyona ve kullanılan tanısal testlere bağlı olarak % 1 ila 14 arasında değişmektedir) GDM tarafından komplike hale getirilmekte ve yılda 200.000'den fazla vaka ortaya çıkmaktadır (3, 41).

2.3.3. Diabetes Mellitusun Etyopatenez ve Patofizyolojisi

Kan glukoz düzeyleri, karaciğerde glukoz üretimi ve insüline bağımlı dokular (yağ ve kas) ile insüline bağımlı olmayan dokularda (beyin, böbrek, eritrosit) glukozun kullanımı pankreas endokrin hormonları olan insülin ve glukagon tarafından idare edilir (46, 47). Yemek sonrası karaciğerden glukoz çıkışı ile dokular tarafından alınıp kullanılan glukoz miktarı arasındaki bu denge bozularak, kandaki glukoz düzeyi yükselir ve bu durumda, pankreas beta hücrelerinden salgılanan polipeptid yapılı hormon (insülin) glukoz homeostazının devamında esas rolünü üstlenir. İnsülin, karaciğerde glukoz yapımını baskılayarak (glikojenolizi ve glikoneogenezi) periferik dokularda yağ ve kaslarda glukozun alımını ve kullanımını artırır (46-48).

Tip 1 Diabetes Mellitus Etiyopatogenezi: Tip 1 Diabetes Mellitus'un (T1DM), insülin üreten pankreatik β -hücrelerinin yok olması ile karakterize bir otoimmün bozukluk olduğu artık iyi bilinmektedir. Diğer bir çok immün aracılı hastalık gibi T1DM, başlangıç yaşı, otoimmün yanıtın ciddiyeti ve terapinin etkinliği açısından heterojenlik gösterir. A tipi (tüm vakaların% 90'ı), saptanabilir serolojik otoimmün yanıt oluşturur ve tip B'de (veya idiyopatik) hümmoral otoimmünitenin olmadığı açıkça görülmektedir. T1DM patogenezinde hem hümmoral hem de hüccresel bağışıklık dahildir (50). T lenfositleri (timusta olgunlaşan ve hücre aracılı immünitede merkezi bir rol oynayan) adacık lezyonlarında, makrofajlar, B lenfositler ve plazma hücreleri gibi diğer immünolojik hücrelere göre daha baskındır (46). Bununla birlikte, ilk olay hala belirsizdir. Dikkat edilirse, T1DM'un klinik gelişimi için saptanabilir otoantikorların varlığı yeterli değildir, çünkü serolojik olarak pozitif olan bazı kişiler hiç bir zaman T1DM geliştirmeyecektir. Bu gözlemler patogenezinde β -hücre fonksiyonunun ve β -hücre döngüsünün (kütle) önemini vurgulamaktadır. İlk fazlarda, β -hücrelerinin ilerleyici yıkımı ve serolojik pozitiflik, kan şekeri değişiklikleriyle ilişkili değildir, çünkü 'fonksiyonel' bir pankreas rezervi, öglisemiye korumak için yeterlidir. Takip eden aşamalarda, sonuç olarak insülin üretimi ve kan glukoz konsantrasyonunda paralel bir artış ile birlikte β -hücre yıkımı vardır. β -hücrelerinin çoğu yok edildiğinde, diabet gelişir. Tanıdan sonra sıkı glisemik kontrol çok önemlidir, çünkü "normale yakın" glukoz sadece diabetik komplikasyon riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda kalan β -hücre kümesini / fonksiyonunu da korur (2).

Tip 2 Diabetes Mellitus Etiyopatogenezi: Birkaç önemli patofizyolojik çalışma, hastalığın başlangıcı ve ilerlemesi sırasında insülin direncini ve sekresyonunu anlamamızı desteklemektedir. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) riski olan kişiler (obez hastalar ve birinci derece akrabalar), başlangıçta β -hücreleri tarafından insülin hipersekresyonu (hiperinsülinemi) ile kompanse edilen insülin direnci durumunu gösterirler. Bununla birlikte, bu tür pankreatik "fonksiyonel" rezerv, nihayetinde gerekli insülin salgılanması ile baş edememektedir. Zayıf, öglisemik olgularla karşılaştırıldığında, obez öglisemik insanlarda insülin duyarlılığı ~% 30 oranında azalmıştır ve bu nedenle normal glukoz toleransını (öglisemik hiperinsülinemi) korumak için insülin sekresyonunun arttığını göstermektedir.

Diabet tanısı konulduğunda, β -hücreleri artık aşırı insülin salgılayamaz, bunun sonucunda açık hipergliseminin (hiperglisemik hipoinsülinemi) tezahürü olur. β -hücre disfonksiyonunun ve insülin direncinin nispi katkısı değişse de, genellikle 'anormal' insülin duyarlılığının diabetin klinik tanısından 15 yıl kadar öncesinde olduğu kabul edilmektedir (2, 48). Bu patofizyolojik çalışmaların sonuçları, telafi edici hiperinsülineminin, hipergliseminin 'ayrıt edici' özelliği olarak başarısızlığını göstermektedir. Bu nedenle, insülin direncinin

temelini oluşturan mekanizmaları araştıran mekanik çalışmalar ile birlikte, daha yeni araştırmalar da β -hücre başarısızlığına yol açan yollara odaklanmıştır. Yine de, β -hücre disfonksiyonuna neden olan (glikoz ve serbest yağ asitlerinin doğrudan etkileri dahil) potansiyel mekanizmalar arasında, bunların karşılaştırmalı ve kronolojik rolü bilinmemektedir. "Stresli" β -hücresinin, lokal inflamasyonu uyurabildiği ve α - ve β -hücre kütlesi ile Langerhans adacıkları içindeki fonksiyon arasındaki dengeyi değiştirebileceği öne sürülmüştür (47). İnsülin, α -hücreleri üzerine negatif parakrin (yakındaki hücrelerde değişikliklere neden olan bir sinyal) etki uygular, böylece glukagon salgısını sınırlandırır, bu nedenle insülin eksikliği, glukagonun daha yüksek seviyelerine yol açar, bu da hepatik yolla kan glikoz konsantrasyonunu daha da artırır. Son iki ila üç dekadda, bağırsak hormonları da β -hücrelerinin düzenleyicileri olarak keşfedilmiştir. İnsülin sekresyonu, glikoz alımından sonra, intravenöz bir glukoz infüzyonundan daha fazladır (2). Bu gözlem, glukoz alımından sonra insülin sekresyonunu uyaran faktörlerin varlığını düşündürmektedir. Bu faktörlerin, insülin salgılanmasını uyarabilen bağırsak hormonları (inkretinler olarak isimlendirilen) oldukları gösterilmiştir. İki inkretin, glukagon benzeri peptit-1 (baskın olarak ileum ve kolonda bulunan L hücreleri tarafından salgılanan GLP-1) ve mide inhibitör polipeptid (duodenum ve proksimal jejunumda konsantre olan enteroendokrin K hücreleri tarafından salgılanan gastrik inhibitör peptid (GIP), glikoz-bağımlı insülinotropik polipeptit olarak da yorumlanmıştır), bu fenomenden sorumlu ana hormonlar olarak tanımlanmıştır. Bu polipeptitler, besin alımından sonra salgılanır ve insülini (GLP-1 ve GIP) artırabilir ve glukagon (GLP-1) salgısını azaltabilirler. GIP salgılanmasındaki büyük bir sekresyon bozukluğu T2DM'da mevcut görünmese de, GLP-1 sekresyonu T2DM'da insülin direnci ve obezitede belirgin olarak azalır. Bu nedenle, gıda alımından sonra, T2DM'li kişiler, daha düşük postprandiyal GLP-1 ve insülin konsantrasyonları ve nispi hiperoglucagonemi ile sonuçlanan, körleşmiş bir GLP-1 cevabına sahiptir. Bundan başka, T2DM'da GIP ve GLP-1 yanıtının azaldığı ve bu durumun öglisemi gelişimiyle birlikte düeltilebildiği saptanmıştır. Bu durum inkretin kaybının, hipergliseminin doğrudan bir nedeni değil, hiperglisemiye sekonder olduğunu düşündürmektedir (2, 47, 49).

2.3.4. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Ketoasidoz veya nonketotik hiperosmolar sendromla birlikte gelişen hiperglisemi, Kontrolsüz diabetin akut, yaşamı tehdit eden sonuçlarından biridir. Diabetin uzun süreli komplikasyonları arasında potansiyel görme kaybına neden olan retinopati; böbrek yetmezliğine giden nefropati; ayak ülseri, amputasyon ve Charcot eklemleri riski olan periferik nöropati; ve gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlara ve cinsel işlev bozukluğuna neden olan otonomik nöropati sayılabilir. Diabetli hastalarda aterosklerotik

kardiyovasküler, periferik arter ve serebrovasküler hastalık insidansı artmıştır. Hipertansiyon ve lipoprotein metabolizmasının anormallikleri genellikle diabetli kişilerde bulunur (3).

I. Akut (metabolik) komplikasyonlar (50).

- Hiperozmolar non-ketotik koma
- Diabetik ketoasidoz
- Hipoglisemi
- Laktik asidoz

II. Kronik (dejeneratif) komplikasyonları (45)

A. Vasküler

Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diabetik nefropati
- Diabetik retinopati
- Diabetik nöropati

Makrovasküler komplikasyonlar

- Koroner arter hastalığı
- Periferik arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

B. Non-vasküler komplikasyonlar

- Gastrointestinal (gastroparezi, diyare)
- Genitoüriner (üropati, seksüel disfonksiyon)
- Dermatolojik
- Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
- Diabetik ayak

- Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

2.3.4.1 Diabetin Akut Komplikasyonları

Diabetik Hiperozmolar Non-Ketotik Koma

Diabetik Hiperozmolar Non-Ketotik Koma en sık tip 2 DM tanılı yaşlı bireylerde görülür. En belirgin özellikleri arasında poliüri, ortostatik hipotansiyon ve mental durum bozukluğu, uyuşukluk, nöbet ve olası koma gibi çeşitli nörolojik semptomlar yer alır. İnsülin eksikliği ve yetersiz sıvı alımı NKHS'nin altında yatan majör nedenlerdir. İnsülin eksikliği, yoğun intravasküler hacim azalmasına yol açarak, ozmotik diürezi tetikleyen hiperglisemiye yol açar (45, 50).

Diabetik Ketoasidoz (DKA)

Ketoasidoz koması, hayatı tehdit eden acil bir tablo olup mortalite hızı yaklaşık %5'tir (52). Diabetik Hiperozmolar Non-Ketotik Koma öncelikle tip 1 DM'li bireylerde görülürken, diabetik ketoasidoz daha çok tip 2 DM'li bireylerde görülür. Her iki bozukluk da mutlak veya nispi insülin eksikliği, volüm eksikliği ve değişmiş mental durum ile ilişkilidir. DKA'da insülin eksikliği karşı-regülatör hormon fazlalığı (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) ile birleşir. İnsülin-glukagon oranının azalması, karaciğerde glukoneogenez, glikojenoliz ve keton oluşumunu artırır ve aynı zamanda yağ ve kastan karaciğere serbest yağ asidi ve amino asit salınımını artırır. Ketozis, artmış lipoliz nedeniyle adipositlerden serbest yağ asidi salgımadaki belirgin bir artıştan kaynaklanır. DKA'da, bulantı ve kusma sıklıkla mevcuttur. Şiddetli DKA'da koma gelişebilir. Son derece ciddi bir komplikasyon olan serebral ödem, en sık çocuklarda görülür (45, 50).

Hipoglisemi

Hipoglisemi tanısında 'Whipple triadı' mevcuttur. Whipple triadı glisemi kan şekerinin <50 mg/dl bulunması, düşük glisemi ile uyumlu semptomlar ve bu semptomların, glisemi düşüklüğünü ortadan kaldıran bir tedavi ile geçmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Amerikan Endokrin Cemiyeti'nin 2009 yılı rehberinde, diabetli hastalar için hipoglisemi sınırı PG <70 mg/dl olarak kabul edilmiştir (50).

Laktik Asidoz

Laktik asidoz kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidozdur. Laktik asit birikimi laktat yapımı ile kullanımı arasındaki dengenin bozulması

sonucu ortaya çıkar. Dokulara oksijen dağılımı ve kullanımının yetersiz olmasından kaynaklanan ağır bir metabolik asidoz biçimidir (50).

2.3.4.2 Diabetin Kronik Komplikasyonları

Diabetes mellitusun kronik komplikasyonları birçok organ sistemini etkilemektedir ve morbidite ve mortalitenin büyük bir kısmından sorumludur. Diabetin erken dönemlerinde, hücre içi hiperglisemi, kan akışında anormalliklere ve damar geçirgenliğinin artmasına neden olur. Bu durum, nitrik oksit gibi vazodilatörlerin azalan aktivitesini, anjiyotensin II ve endotelin-1 gibi vazokonstriktörlerin artan aktivitesini ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi geçirgenlik faktörlerinin etkisini yansıtır. Diabetik arterlerde endotel disfonksiyonu, hem fosfatidilinositol-3-OH kinaz yolağına hem de hiperglisemiye özgü insülin direncini içerir gibi görünmektedir (45). Tip 1 ve Tip 2 diabetiklerde uzun süren metabolik dekompanseasyon sonucunda makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar gelişmektedir (51-53).

A. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diabetik Nefropati

Diabetik nefropati, son dönem böbrek hastalığının başlıca nedenidir. Glomerüler hiperfiltrasyon ile sonuçlanan glomerüler hemodinamik anormallikler vardır, bu da mikroalbuminürinin kanıtladığı gibi glomerüler hasara yol açar. Açık proteinüri, azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve son dönem böbrek yetmezliği vardır. Glomerüler filtrasyon disfonksiyonu mikroalbuminüriyle kendini gösterir. Glomerulusun permeabilitesindeki artışı açıklamak için bir diğer olası mekanizma, diabet öncesi klinik modellerde görülen renal VEGF düzeylerindeki artıştır, çünkü VEGF hem anjiyojenik hem de bir geçirgenlik faktörüdür (3) .

Erişkinlerde erken dönem nefropati, mikroalbuminüri ölçümü ve eGFR'nin hesaplanması ile ölçülmektedir. Tip 1 diabet tanılı erişkinlerde diabetin başlangıcından itibaren 5 yıl sonra başlanmak üzere yılda bir kez, Tip 2 diabet tanılı hastalarda ise tanıdan başlayarak yılda bir kez eGFR ve idrar albumin/kreatinin oranı ile diabetik nefropati taraması yapılmalıdır. Hastalarda mikroalbuminüri gelişmesi durumunda ise diabetik nefropatinin progresyonunu izlemek için idrar albumin/kreatinin oranı daha sık ölçülmelidir. Hastalarda kan basıncı normal ve mikroalbuminüri yoksa (albumin/ kreatinin <30 mg/g ise), nefropatiden primer korunma amacı ile anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-İ) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) kullanılması önerilmemektedir (49).

Diabetik nefropatili hastalar, genelde diğer komplikasyonların çoğuna sahiptir ve nefropati evresi ilerledikçe problemler de artmaktadır. Hemen hepsinde sıklıkla proliferatif retinopati mevcuttur. Büyük kısmında koroner arter hastalığı vardır ve koroner arter hastalığından kaynaklanan ölüm riski, proteinürisi olmayan hastalara göre bir çok kez daha yüksektir. Son yıllarda yapılan bir çok çalışmaya göre mikroalbuminüri varlığı diabetik hastalarda iskemik kalp hastalığı gelişme riski ile çok yakından ilgilidir (42).

Diabetik nefropati sadece kapiller lezyonlar ve arterioloskleroz kaynaklı olarak değil, aynı zamanda piyelonefrit nedeniyle de oluşmaktadır. En şiddetli formunda nekrotizan papillite yol açabilen akut enfeksiyon kolayca tespit edilir; fakat daha önemlisi, uygun antibakteriyel tedavi ile sıklıkla önlenebilen skarlaşma ve renal kitle kaybına yol açan düşük dereceli kronik tekrarlayan piyelonefritin tanınmasıdır (53).

Diabetik Retinopati

Retinopati ve kapiller glomerüloskleroz ile sonuçlanan lezyonların diabette erken ortaya çıktığına dair kanıtlar vardır, aslında başlangıçtan itibaren mevcut olabilir ve muhtemelen bir komplikasyondan ziyade genel hastalık sürecinin bir parçasıdır (54). Persistan mikroalbuminüri saptanan hastalarda retinopati riski oldukça yüksektir, bu sebeple mikroalbuminüri hastalarda göz dibi incelemesinin daha sık aralıklarda yapılması önerilmektedir (50).

Diabetik retinopatinin derecesi diabetin tipinden bağımsız olmak üzere hastalığın süresi ile orantılı olarak artmaktadır. Başlıca nonproliferatif ve proliferatif retinopati olarak sınıflandırılmaktadır (47, 55).

Proliferatif retinopati, diabetik oftalmopatinin en ciddi komplikasyonu olup; vitreusda kanama, retinal dekolman ve amaroze riski taşımaktadır. Diabetik retinopati tedavisinde, hipertansiyon olması durumunda öncelikle agresif olarak tedavi edilmeli, sonrasında retinopati tedavisine geçilmelidir (55).

Diabetik Nöropati

Otonomik nöropati, hastalarda ayak ülseri, amputasyon ve Charcot eklemi riski olan periferik nöropatiye, gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler semptomlara ve cinsel işlev bozukluğuna neden olmaktadır (3).

Makrovasküler Komplikasyonlar (MVK)

Diabetin makrovasküler komplikasyonları ilerlemiş ateroskleroza sekonder olarak olarak gelişir. Nondiabetiklerde de gözlenen kardiyovasküler değişikliklerden farklılık göstermezler. Fakat bu kardiyovasküler değişiklikler diabetik hastalarda daha erken yaşlarda ortaya çıkar daha süratli ve agresif ilerler. Yapılan bir araştırmada T2DM'li hastaların % 65'inden fazlasının ölüm sebebi kardiyovasküler hastalık olarak belirlenmiş; bunların yaklaşık %80'i ise koroner arter hastalığına atfedilmiştir (KAH) (40).

45 yaş ve üzeri diabet tanılı erkekler, 50 yaş ve üzeri diabet tanılı kadınlar, 45 yaşın altında olan erkek hastalar ve 50 yaşın altında olan kadın hastalarda ise makrovasküler hastalık olması, mikrovasküler hastalık olması, KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörü bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay), tek bir risk faktörünün baskın olması (örneğin LDL-kolesterol>200 mg/dl veya kan basıncı (KB) >180 mmHg) ve 40 yaş üzeri olup diabet süresinin uzun (>15 yıl) olması durumunda hastalar KAH açısından yüksek riskli kabul edilmeli ve kardiyovasküler koruma programlarına öncelikli olarak dahil edilmelidir (50).

Bozulmuş glukoz toleransı olan bireyler de artmış makrovasküler hastalık riskine sahiptirler. Bu nedenle, özellikle sağlıklı ve ayaktan bireylerde konulan bozulmuş glukoz toleransı tanısı; hipertansiyon, dislipidemi ve santral obezite gibi diğer bilinen kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olması nedeniyle önemli prognostik öneme sahiptir. Bozulmuş açlık glikozu yakın zamanda anormal glukoz metabolizmasının başka bir kategorisi olarak tanımlanmıştır. Açlık glukoz konsantrasyonu temel alınarak tanımlanmıştır ve bozulmuş glukoz toleransı gibi, kardiyovasküler hastalık ve gelecekteki diabet riski ile ilişkilidir (45).

Hiperglisemi, koroner arter kalsifikasyonu ve tanısal glikolize HbA1c arasında kardiyovasküler hastalık belirleyicileri olarak bir bağlantı mevcuttur. Epidemiyolojik kanıtlar, HbA1c'deki her % 1'lik artış için kardiyovasküler olaylarda % 11 ila% 16 arasında değişen bir artış olduğunu desteklemektedir. Diabetik hastalar ayrıca endotel hücre disfonksiyonu için de artmış risk altındadır. Tip 1 diabette endotel hücre disfonksiyonu için majör risk faktörleri zayıf glisemik kontrol ve diabet süresi iken, tip 2 diabette insülin direnci önemli bir risk faktörüdür (56).

Özellikle insülin rezistansının bulunduğu tip 2 DM'de hiperinsülineminin, muhtemelen düz kas hücresi proliferasyonunu stimüle ederek, makrovasküler hastalık oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir. Hipertansiyon prevalansı tip 2 diabetiklerde en az 2 kat daha fazladır.

Bu hastalarda obezite ve insülin rezistansı sıklıkla diabete eşlik etmektedir. Bu hastalarda hipertansiyonun iyi bir şekilde tedavi edilmesi makrovasküler komplikasyonlara ait morbitide ve mortaliteyi önemli derecede azaltmaktadır (10, 47).

Koroner arter hastalığı

Diabetik kalp hastalığı; koroner kalp hastalığı, diabetik kardiyomyopati ve diabetik kardiyovasküler otonom nöropati şeklinde olabilir. İyileşen plak rüptürlerinin, semptomların yokluğunda ya da en azından ilk olay sırasında tespit edilmeden ortaya çıkan sessiz plak yırtıklarından kaynaklanması muhtemeldir. T1DM ve T2DM bağlamında, asemptomatik iskemik hastalık insidansı, bu popülasyonda artmış iyileşen plak rüptürü sıklığı olması gerektiğini düşündürmektedir. Bu bulgu, nondiabetik hastaların kontrol grubu olduğu ani koroner ölüm gelişen 142 erkek hastada yapılan çalışmada, kalpte saptanan iyileşen plak rüptürü ve iyileştirilmiş miyokard infarktüsünde belirgin artış gösterilmesi ile de desteklenmiştir. Koroner arter kalsifikasyonu için diğer risk faktörleri arasında yaş ve kronik böbrek hastalığı da vardır. Bu faktörler de doğal olarak diabet ile bağlantılıdır (56). Kardiyak otonomik disfonksiyonun iskemiye karşı ağrı yanıtını bozması nedeniyle diabetik hastalarda asemptomatik koroner hastalık insidansı yüksektir. Sessiz myokard iskemi oranı diabetikler için %20'den fazla olarak bildirilmektedir. (57).

Periferik arter hastalığı

Diz altındaki küçük ve orta çaplı damar lezyonları, mikrovasküler hastalık ve nöropati ile birlikte gangren oluşumu kolaylaştırmaktadır (42). Periferik duysal nöropati, periferik arter hastalığı ve ayak travmaları, diabetin geç komplikasyonları olup ülserlerin başlıca nedenlerindendir (50). Periferik arter hastalığı olan diabetiklerde bacak ve ayak amputasyonları diğer ateroskleroz nedenlerine bağlı gerekebilen amputasyonlardan 5 kat daha fazla olarak tespit edilmiştir (52).

Serebrovasküler hastalık

Diabet, iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür ve hipertansiyondan sonra ikinci sıradadır. 45-74 yaş aralığındaki erkek ve kadınlarda inme oranları, nondiabetiklere göre 2.5 ila 3.5 kat daha yüksektir (56). Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) çalışmasında, remodeling indeksi ve karotis arter kalınlığını belirlemek için 946 katılımcı MR görüntüleme ve ultrason ile değerlendirilmiş, miyokard infarktüsü, resüsitasyon yapılan kardiyak arrest, anjina, inme ve ölüm dahil olay oranı diabetiklerde non diabetiklere göre anlamlı olarak daha

fazla bulunmuştur. Ek olarak, kalsifikasyon ve karotis kalınlığı da diabetiklerde daha yüksek oranda saptanmıştır (56). Ayrıca diabetiklerde gelişen inmelere daha ölümcül olmakta ve daha fazla sekele bırakmaktadır. Kanama tipi inmelere ise diabetik hastalarda %8 oranında görülebilmektedir (52,58).

Makrovasküler komplikasyonlar Tip 2 diabetiklerde %80 ölüm nedenidir ve bunların da %60'ı koroner kalp hastalığındandır (4). Bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) gibi prediabet dönemlerinde, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri olan hipertansiyon, dislipidemi ve metabolik sendromun diğer komponentleri olan hiperinsülinemi, mikroalbuminüri, hemostatik ve inflamatuvar göstergelerin arttığı gösterilmiştir. İzole IFG ve izole IGT'ye göre, her ikisinin birlikte bulunduğu hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (47, 59). Diabet diğer risk faktörleriyle yakın ilişkili olması ve myokard infarktüsü durumunda mortalitesinin yüksek (4-6 kat) olması nedeniyle KKH risk eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (8). Bu risk faktörlerinden en önemlileri hipertansiyon ve dislipidemidir.

2.4. Diabetin yakın ilişkili olduğu koroner kalp hastalığı risk faktörleri

2.4.1. Hipertansiyon

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki erişkinlerde kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalitenin en sık nedeni olmaya devam etmektedir. Diabetes mellituslu hastalarda da ana risk faktörü olarak hızla ortaya çıkmaktadır. Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık için ve özellikle diabetes mellitusta önemli bir risk faktörüdür (60). Dahası, hem hipertansiyon hem de diabetes mellitus dünya çapında oldukça yaygındır ve uzun bir süre boyunca ölüm riskine yol açan kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi ciddi patolojilere yol açan komplikasyon riskini artırmaktadırlar (62). Hipertansiyon, Birleşik Ulusal Komite'nin (JNC: Joint National Committee) 8. raporunda belirttiği biçimiyle, kan basıncının 140/90 mmHg'den büyük olmasıdır. Diabetes mellitus ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi açıklamak için bir çok patojenik mekanizma önerilmiştir. Bunların temelinde, hem diabetes mellitus hem de hipertansiyonda adrenerejik sistemin rolü olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalar, renin - anjiyotensin aldosteron sisteminin inkretin aracılı kontrolünü içerir. Ayrıca, kalsiyum - kalmodulin yolağı her iki hastalıkta da kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Kalsiyum - calmodulin sistemindeki değişiklikler pankreatik β hücrelerinde insülin geninin transkripsiyonunu inhibe ettiği kanıtlanmış olan hücre içi kalsiyum seviyelerinin yükselmesine neden olur. Bu değişiklikler diabetik nefropatinin gelişmesine, ekstrasellüler sıvı

ekspansiyonuna ve artmış arteriöl sertliğine yol açar. İlginç bir şekilde, antihipertansif tedaviye rağmen kontrolsüz kan basıncı olan hastaların diabetes mellitus geliştirme riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (60).

Strong Heart Study ve Honolulu Heart Study gibi ağırlıklı olarak Batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda, hipertansiyon prevalansının %50'ye yakın olduğunu rapor etmiştir. Farklı çalışmalarda ise hipertansiyon prevalansının %50'den fazla olduğu bildirilmiştir. Farklılığın olası açıklamaları, hipertansiyonu tanımlamak için eşik değerin farklı belirlenmesi olabilir. Hipertansiyon ve diabetes mellitusun, kardiyovasküler hastalık, inme ve koroner kalp hastalığı gibi makrovasküler hastalıklar ve böbrek hastalığı, retinopati gibi mikrovasküler hastalıklar için riski artırdığı iyi bilinmektedir. Hipertansiyon ve diabetes mellitus birlikteliği, kardiyovasküler hastalık insidansını hipertansiyonu ve diabetes mellitusu olmayan hastalara oranla yaklaşık 5 kat artırmaktadır. Koroner kalp hastalığı için risk, hipertansiyon ve diabetes mellitusu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında erkeklerde yaklaşık 2–3 kat, kadınlarda ise 6-7 kat daha yüksek olarak bulunmuştur (61, 62).

ACE inhibitörleri hedef kan basıncının sağlanması için önerilen ilk basamak ilaçlardır. Anjiotensin reseptör blokerleri, beta blokerler, düşük doz tiazid diüretikleri de önerilen diğer ilaçlardır. Etkinliğinin daha az olduğu şeklindeki endişelerden dolayı, dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve alfa blokerlerin etkinliğinin daha az olduğu düşünülmekte ve bu sebeple ikinci sırada ve spesifik endikasyonlarda kullanılmaktadır (60).

2.4.2. Dislipidemi

Diabetes mellitusta dislipidemi, hiperglisemiye sekonder bir değişikliktir. Hiperlipidemi olmasa bile, özellikle kalıntı maddelerin artmasıyla dislipidemi ortaya çıkacaktır. Genellikle bu dislipidemi, hipergliseminin iyi bir kontrolü ile iyileşir. Patogeneizde, çeşitli faktörler, lipit / lipoprotein metabolizması, insülin etki mekanizması (hiperinsülinemi veya insülinopeni), adipokinler veya hipergliseminin kendisi etkindir. Lipoprotein metabolizmasındaki her değişiklik, diabetes mellitusta ortaya çıkabilir ve bunlar, aterosjenik lipoproteinlerin artışına bağlıdır (63). Diabetik dislipideminin karakteristik özellikleri yüksek plazma trigliserid konsantrasyonu, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-c) konsantrasyonunun azalması ve düşük yoğunluklu LDL partiküllerinin konsantrasyonunun artmasıdır. Bu değişikliklere, insülin direncine sekonder artan artmış serbest yağ asidi akışı neden olur ve inflamatuvar adipokinlerin artmasıyla şiddetlenir (64).

Aterojenik dislipideminin başlıca nedeni, hem açlık hem de postprandiyal trigliserit bakımından zengin lipoproteinlerin (TRL'ler), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) miktarının artması ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolün düşük plazma konsantrasyonlarıdır. Diabetik dislipideminin farklı bileşenleri izole anormallikler değildir, fakat birbirleriyle metabolik olarak yakından bağlantılıdır. Altta yatan patoloji hepatik yolla aşırı üretim olması ve TRL'lerin gecikmeli temizlenmesidir (65).

Tedavinin amacı, LDL seviyelerinde en az% 30-40 oranında azalma elde etmektir. Tercihen, LDL, düşük riskli kişilerde 100 mg / dL'den daha az olmalı ve kardiyovasküler hastalığı olan bireyler de dahil olmak üzere yüksek risk altındakilerde 70 mg / dL'den daha az olmalıdır (64). Ayrıca bir çok çalışma diabetik hastalarda yüksek trigliserid seviyelerinin artmış KAH riski ile birlikte olduğunu göstermiştir (66, 67).

Diabetik dislipidemide LDL'nin reseptör aracılıklı hücre içi alımında ve temizlenmesinde bozulma vardır. Glukolizasyon LDL'yi oksidatif değişikliklere daha hassas hale getirmektedir ve LDL'nin hem glukolizasyon hem de oksidasyonundan oluşan ortak ürün çok daha aterojeniktir. Aortik intimal hücreler ve makrofajlar bu şekildeki LDL molekülünü daha kolaylıkla alır ve bu da köpük hücrelerin oluşumuyla sonuçlanır (4, 66). Tip 2 diabetli hastalarda insülin direnciyle birlikte küçük ve trigliseridden zengin fakat içerisinde çok az kolesterol bulunan LDL parçacıkları yaygın olarak bulunmaktadır. Bu şekildeki LDL parçacıkları, tahminen oksidatif değişikliklere artmış hassasiyetlerine bağlı olarak, KAH riskini toplam LDL seviyesinden bağımsız olarak arttırırlar. Diabetik hastalarda, artmış serbest yağ asidi mobilizasyonu ve yüksek glukoz düzeyleri nedeniyle VLDL seviyeleri de yüksek değerlerdedir. Trigliseridden zengin büyük VLDL'lerin çokluğu ile küçük yoğun aterojenik LDL parçacıklarında artış arasında bağlantı vardır. Diabetik dislipideminin patofizyolojisinde trigliseridden zengin büyük VLDL'nin artmış hepatik sekresyonu ve VLDL'nin bozulmuş klirensi merkezi rol oynamaktadır. Küçük yoğun LDL partikülleri, daha büyük VLDL prekürsörlerinin damar içinde özel olarak ilerlemesi sonucu yükselmektedir (4).

ADA, lipid düzeylerine yönelik tedavinin kardiyovasküler riski azaltması açısından en yararlı girişim olduğunu ve bu sebeple diabetik hastaların tedavisinde başlıca öncelik olduğunu kabul etmektedir (68). Tedavinin önceliği LDL'nin düşürülmesi, ardından trigliseridin azaltılması, HDL'nin yükseltilmesi ve kombine hipolipideminin hedeflenmesidir (69). Diabetik hastalarda statin tedavisi, LDL kolesterol seviyeleri normal olsa bile, bariz kardiyovasküler hastalık olup olmadığına bakmaksızın faydalıdır (48). Bu tedavinin, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda bile majör koroner olayların riskini %38 azalttığı ve bu şekilde

prognozu iyileştirebileceği bildirilmektedir (68).

2.5. Arteriyel Stiffness ve Diabet ile İlişkisi

Arteriyel stiffness, diabetes mellitus (DM) da dahil olmak üzere birçok hastalığın ortak bir sonucu olup; hem diabetik popülasyonda hem de genel popülasyonda bağımsız bir mortalite prediktörüdür. Arteriyel stiffness diabetik nefropati, retinopati ve nöropati ile yakından ilişkilidir. DM'nin başlangıcından önce bile, anormal arteriyel sertlik belirtilerinin, bozulmuş açlık glukozu, glukoz intoleransı ve insülin direnci dahil olmak üzere diabet öncesi durumları olan hastalarda belirgin olduğu yönünde son zamanlarda artan kanıtlar vardır. Birçok çalışma bu durumların vasküler fonksiyon üzerindeki etkisini incelemiştir (70, 71). Arteriyel kompliance; sabit bir damar uzunluğunda belirli bir basınç için mutlak çap değişikliği yani arteriyel duvarın genişleyebilirliği olarak tanımlanmaktadır. Kan damarlarının duvar bileşenleri; damar yapısı ve biçimi, kan volümü, damar içi basıncı ve otoregülatuar mekanizmalar arteriyel komplianceyi oluşturan etkenlerdir (20) Diabetin damar duvarında yaptığı bir takım değişiklikler sonucunda arteriyel kompliance ve stiffness değişmektedir. Bu hastalarda artan arteriyel stiffness sistolik kan basıncını arttırmakta, diyastolik kan basıncını azaltmakta; böylece nabız basıncının arttırarak damar üzerindeki stresi arttırmaktadır. Tüm bunların sonucunda diabetin büyük arterlerde yarattığı sertleşmenin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en iyi belirteci olduğu bildirilmiştir (20) .

Nabız dalga hızı (PWV), arteriyel sertliğin noninvaziv bir ölçümü ve kardiyovasküler hastalıkların bağımsız bir öngörücüsüdür. Brakiyal-ayak bileği PWV (baPWV), geniş bir popülasyonda artmış arteriyel sertliği taramak için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve daha yüksek baPWV değeri aterosklerotik vasküler hasar ve kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. Kardiyovasküler hastalık T2DM hastalarında ana ölüm sebebidir. Arteriyel sertleşme diabetin kardiyovasküler sonuçlara bağlanması için önemli bir yol olabilir. Önceki çalışmalar, arteriyel sertlikteki yaşa bağlı artışın T2DM'li bireylerde diabetik hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ek olarak, T2DM'de mikrovasküler komplikasyonların varlığının arteriyel sertlikteki artışla ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardı (72). Diabet stresi bağımsız olarak mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir, aort sertliği ise diabetik makro-vasküler komplikasyonlarla ilişkilidir (73). Koroner arter hastalığı olan bireylerde aortik stiffnessin artışının bağımsız bir belirleyici olduğu ortaya konmuştur. Aortik stiffness bu yüzden kardiyovasküler sistem performansını belirlemede çok önemlidir ve son zamanlarda aortik

stiffnesteki artışın tedavi gerektiren bir risk faktörü olduğu kabul görmüştür (74).

2.6. Kök Hücre

Vücuttaki her organ, daha sonra farklı formlara dönüşen kök hücrelerden oluşmaktadır. Kök hücreler, vücutta birden fazla hücre tipine dönüşebilme, sınırsız bölünme ve çoğalma gibi özel yeteneklere sahiptir. Daha güçlü bir kök hücre, daha fazla hücre türüne dönüşebilir. En güçlü kök hücreler, gebeliğin erken aşamalarında bulunan veya in vitro fertilizasyon kullanılarak vücut dışında yapılabilen embriyonik kök hücrelerdir. Yaşam boyunca mevcut olan yetişkin kök hücreler daha az etkilidir ancak genel sağlığın korunması için hala çok önemlidir. Erişkin kök hücreleri ilk olarak kemik iliğinde bulundu, ancak şimdi vücudun hemen hemen her organında mevcut olduğu düşünülmektedir. Bu yetişkin kök hücreler, umbilikal kord ve plasentada bulunan neonatal kök hücreleri de içerir. Teorik olarak, kök hücreler veya bunların türevleri, hastalık veya yaralanma ile kaybedilen veya hasar gören vücuttaki herhangi bir dokunun geri kazanılması için kullanılabilir. Potansiyel tedaviler; kemik yaralanması sonrası kemik büyümesinin geri kazanılması, retina hastalığı sonrası görmenin tekrar sağlanması, omurilik yaralanmasında, Parkinson hastalığında ve Huntington hastalığında sinir hücresi fonksiyonlarının geri kazanılması, kalp krizi sonrası kalp dokusunun geri kazanılması gibi alanlarda özellikle devam etmektedir (75). Mezenkimal kök hücreler tarafından salgılanan trofik faktörlerin artmış anjiyojeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu faktörlerden bazıları VEGF, BDNF, IGF-1, bFGF, GDNF ve TGF'dir (76).

Kalp uzun bir süre post-mitotik bir organ olarak kabul edilmiştir. Yıllar geçtikçe, doktorlar iskemik hasar ve takip eden ventriküler disfonksiyon sonrası miyokardiyumu restore etmek için stratejiler geliştirmeye odaklanmışlardır. Restorasyon genellikle kan akışının yeniden yönlendirilmesi veya kasılma yeteneğinin desteklenmesi ile sağlanır. Anjiyojenik veya kontraktıl hücreler ve yapılar üretebilen kök hücrelerin keşfi, miyokardiyal hastalıklara da yeni ufuklar sunmaktadır. Deneysel çalışmalar, kök hücre ve progenitör hücrelerin doku perfüzyonunu ve hasar görmüş kalbin kontraktıl performansını arttırabileceğini göstermektedir. Restorasyonun bir başka yönü de, kardiyovasküler doku mühendisliği ve operasyonlar sırasında sıkça kullanılan yapay materyallerin, yani valfler ve greftlerin veya işlevsiz miyokard dokusunun bir kısmının yerini alacak üç boyutlu biyolojik uyumların oluşturulmasıdır (77).

Kök hücreler ile ilgili yapılan çalışmalar kalp cerrahisi alanında da büyük öneme sahiptir. İskemi, hipertermi, hipotermi gibi stress durumlarında doku rejenerasyonuna yardımcı olmak amacıyla sayıca artan bu hücreler çeşitli stress durumlarında ihtiyaç duyulan savunma mekanizmalarında da görev yapabilmektedir (77). Konu ile ilgili çalışmalarda, kök hücrelerin iskemiye karşı kardiyak hasarı azalttığı gösterilmiştir (12). Myokard infarktüsü sonrası iskemik doku çevresine anjiyografik yöntemlerle ya da intraoperatif enjekte edilen kök hücrelerin iskemik kardiyak hasarı azalttığı, myokard fonksiyonlarını olumlu şekilde etkilediği gösterilmiştir (16, 17).

Kök hücrelerde metabolizma çalışmaları, rejeneratif tıp alanı için muazzam bir potansiyel barındırmaktadır. İnsan embriyonik kök hücrelerinden elde edilen fonksiyonel insan kardiyomiyositleri dejeneratif kalp hastalıklarının tedavi edilmesinde umut vericidir (78). Kalp rejenerasyonu için kök hücre tedavilerini etkileyebilecek çeşitli mekanizmalar vardır. Kök hücre kaynağı için en iyi adaylar mezenkimal kök hücreler (aynı zamanda adipoz dokudan izole olanlar), kalp hücresi progenitörleri (TBM) ve iPSC hücreleridir (79).

İskemik kalp hastalıkları, özellikle de miyokard enfarktüsü, insan sağlığı için büyük bir problemdir. Risk faktörleri ve tedavileri, bypass cerrahisi ve stentleme dahil olmak üzere ilaç tedavisi ve cerrahi müdahalelerdeki ilerlemelere rağmen, iskemik kalp hastalıkları genellikle sosyal yükü ağırlaştırabilen ve ölüm oranını arttırabilen kalp yetmezliği ile sonuçlanır. Kalp yetmezliği tedavisi için güncel terapötik yöntemler, hasarlı miyokardın onarımı ve rejenerasyonu olmadan hastalığın ilerlemesini ancak geciktirmeye yarar. Kalp transplantasyonu son dönem hastalar için tek etkili tedavi iken, donör kalbin sınırlı tedariki kalp yetmezliği hastalarından gelen ciddi talebi karşılamayı imkansız kılmaktadır. İnsan kardiyomiyositlerinin çoğalmayı bıraktığı ve doğumdan kısa bir süre sonra çok sınırlı bir rejeneratif kabiliyet sergilediği evrensel olarak kabul edilmekte idi. Bununla birlikte, bu kavram son zamanlarda sorgulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada kardiyomiyositlerin çok düşük bir devir hızı ile yenilenmekte oldukları bildirilmiştir. Buna göre kardiyomiyositlerin% 50'si normal bir yaşam süresinde değişmektedir (80).

Çeşitli çalışmalar, kardiyoprotektif büyüme hormonu olarak eritropoietini (EPO) göstermektedir. Son bulgular EPO'nun miyokardda proliferasyon kaskadlarını da tetikleyebildiğini göstermektedir (81). Bu çalışmalar, EPO'nun kardiyovasküler sistemde sitoprotektif bir ajan olarak potansiyel kullanımında önemli bir ilgi uyandırmıştır (82).

2.7. Eritropoietin

Eritropoietin (EPO), anemi ve hipoksinin neden olduğu azalmış oksijen seviyelerini ortadan kaldırmak için eritroid prekürsör hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını stimüle eden hipoksi ile tetiklenen bir glikoprotein hormondur. Kardiyomiyositlerin hipoksi kaynaklı apoptozunu inhibe edebilir ve kardiyomiyoblastları hidrojen peroksitin neden olduğu hasardan koruyabilir. EPO, neovaskülarizasyonu da tetikleyebilir [6], infarktüs boyutunu azaltır ve iskemi-reperfüzyon hasarı ve kronik kalp yetmezliğine karşı etkili kardiyak koruma sağlar. Eritropoietin (EPO), miyokardı iskemik hasardan korur ve re-modelling'e teşvik eder (82).

Vasküler onarım süreçlerini destekleyen endotelial progenitor hücrelerin (EPC'ler) CD34-pozitif (CD34 +) kök hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Eritropoietin (EPO) eritrosit farklılaşmasını stimüle eden bir sitokin uyarıcıdır. Hipoksik uyaranlara yanıt olarak başlıca renal interstisyumda üretilir. Şu anda rekombinant insan EPO (rhEPO) kullanımının başlıca endikasyonu, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda EPO eksikliğine bağlı aneminin tedavisidir. EPO'nun, endotelial hücreler üzerinde doğrudan biyolojik etkileri olduğu da görülmektedir. Ayrıca, hem VEGF hem de EPO, neoanjiogenez ile ilgili önemli etkinlikleri paylaşmaktadır. Her iki sitokin de ana hedefi vasküler yapılar gibi görünmektedir. EPO'nun EPC'leri uyararak vasküler onarım ve neoanjiogenez sürecinde kilit bir molekül olduğunu varsayan bazı çalışmalarda sonuçlar, neoanjiogenez sürecinde büyük bir düzenleyici sitokin olan VEGF'yi kullanan deneylerin sonuçlarıyla uyumludur (83).

Son çalışmalarda, eritropoietinin (EPO), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu arttırarak ve iskemi modellerinde miyokardiyal fibrozu hafifleterek kalpteki doku koruyucu etkilere sahip olduğu ortaya çıkarmıştır (83). Diabetik kardiyomiyopati (DKM), ilerleyici kalp yetmezliğine yol açan mikrovasküler patoloji ve interstisyel fibrozis ile karakterizedir. Bu mikrovasküler anormallikler, hipertansiyon ve koroner ateroskleroz gibi makrovasküler patolojiler olmaksızın da mevcuttur. Diabetik mikrovasküler komplikasyonların, hem iskemi hem de hiperglisemiye yanıt olarak VEGF de dahil olmak üzere anjiyojenik faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir. VEGF'nin azalmış ekspresyonu ve kapiller dansitede anlamlı azalma, DKM'de sol ventrikül (LV) disfonksiyonuna katkıda bulunur. Hiperglisemi de interstisyel fibrozis ve ilerleyici kardiyak disfonksiyon ile birlikte apoptoz ve kardiyomiyositlerin nekrozuna neden olur (81).

Son zamanlardaki deneysel çalışmalar hematopoietik sitokin eritropoietinin (EPO) eritropoiez üzerindeki etkisinden çok doku koruyucu etkilere sahip olduğunu ve kalp, beyin ve

böbreklerdeki akut iskemiden kaynaklanan vasküler ve doku hasarını önlediğini ortaya koymuştur (84, 85). Genel olarak EPO, normal endotelial progenitör hücre aracılı endotelial döngüyü, artmış VEGF ekspresyonunu ve artmış kardiyak mikrovaskülarizasyonu ve iskemik kalpte fonksiyonu uyarır. EPO ayrıca miyokardiyal interstisyel fibrozu azaltarak LV basınç yükü ile ilişkili kardiyak remodelingi de iyileştirir. DKM oluşan sıçanlarda EPO ile yapılan çalışmada, EPO uygulamasının, anjiyogenezini arttırarak ve kan şekerini etkilemeden interstisyel fibrozu zayıflatarak DKM sıçanlarının kalbin yeniden şekillenmesinin tersine çevirebileceği gösterilmiştir (84).

Yapılan başka bir çalışmada, MI'dan sonra, EPO'nun, hibernasyon miyokardındaki restoratif ve kardiyoprotektif etkileri ile olduğu kadar intrakardiyak proliferatif etkilerinin de artmış sistolik ve diyastolik LV performansına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (81).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Planı

Çalışma İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü'nde gerçekleştirilmiştir. Histopatolojik incelemeler İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Veterinerlik Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda ve biyokimyasal incelemeler İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde yapılmıştır. Çalışmanın uygulanabilmesi için İstanbul Üniversitesi, Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan gerekli onay alınmıştır (Etik kurul no: 27/2018).

Çalışmada 25 adet yaklaşık 350-400gr ağırlığında uygun koşullarda normal gıdayla beslenen erişkin (yaklaşık 3 ay) erkek Sprague Dawley sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar kontrol grubu (grup 1), diabetik grup (grup 2) ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grup (grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

Kullanılan Gereç ve Maddeler

- 1- CD34 Polyclonal Antibody
- 2- VEGF-A Polyclonal Antibody 100UL
- 3- Poly-HRP Anti Rabbit/Mouse IgG Detection System 6ML; 150-300 test
- 4- Citrate Buffer pH 6.0, 125ml 10 Konsantre (1.250 Litre)

5-Phosphate Buffered Saline (PBS), 1 Litre 10 Konsantre = 10 Litre

6- Mayer's Hematoxylin, 125ml

7- Aqueous Mounting Medium (Low Viscosity), 30ml

8- Polysine Kaplı Lam, 72'lik ambalaj

9- Lamel 24 x 50, 100'lük ambalaj

10- Pap Pen

11- Streptozocin, 50mg/kg

12- Eritropoetin, 4000 U 12 şırınga, 3000U/kg

13- Sodyum Pentotal, 1gr flk, 40mg/kg

14- Işık mikroskobu (4x, 10x, 20x, 40x, 100x 400x)

15- Dijital fotoğraf makinası (mikroskoba adapte edilebilen)

16- Windows işletim sistemi ile çalışan ve içinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 program paketi (SPSS for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL) ve Adobe Photoshop 7.0 CE yüklü kişisel bilgisayar

Ölçüm Yöntemleri

Sıçanlarda glukoz tayini, diabet oluşturma ve diabetik sıçanların eritropoetin ile indüklenmesi

Tüm sıçanlarda deneye alınmadan önce 6 saat açlık sonrası kuyruk veninden alınan damla kanla şeker ölçümü yapılmış, kan şekeri ≥ 110 mg/dl olan sıçanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca bu sayede ortalama bazal kan şekeri düzeyi belirlenmiştir. Kan şekeri ölçümünde MediSense Precision Q.I.D glukometre ile MediSense Sensor Electrodes (Abbott Laboratories Warszawa, Poland) elektrodları kullanılmıştır. Grup 2 ve grup 3'teki sıçanlara 40mg/kg sodyum pentotal verilip anestezi sağlandıktan sonra intraperitoneal 50mg/kg Streptozocin (STZ) verilerek geri dönüşümsüz pankreas hasarı oluşturulmuştur. Diabet kontrolü STZ uygulamasını takiben sıçanlara 2. günün sonunda 6 saatlik açlık uygulaması sonrası kuyruk veninden alınan damla kanda kan şekerinin ≥ 300 mg/dl bulunması ile yapılmıştır (*Tablo 1*).



Resim 1: İntraperitoneal enjeksiyon

Tablo 1: Kontrol grubunda ve diabetik grupta Streptozocin uygulaması sonrası 2. gündeki açlık kan şekeri düzeyleri

Sıçan	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	77	415	350
2	80	494	380
3	95	357	390
4	98	300	400
5	100	346	450
6		394	440
7		454	435
8		450	428
9		336	432
10		461	402

Diabetin muhtemel kardiyovasküler komplikasyonlarının ortaya çıkması için sıçanlar 1 ay yaşatılmıştır. Bu takip süresince yeniden kan şekeri ölçümüne gerek duyulmamış diabetin

klirik bulguları izlenmiştir. Takip süresinde diabet oluşturulmuş grupta 2 sıçan 3. hafta içerisinde muhtemelen diabetin yan etkileri dolayısıyla kaybedilmiştir.

Grup 3'teki sıçanlara, sıçanlar sakrifiye edilmeden 24 ve 27. günlerde 3000U/kg eritropoetin intraperitoneal yoldan 2 kere verilerek kök hücre sentezi indüklenmiştir.

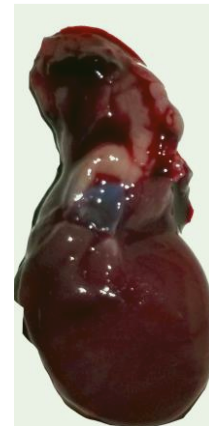
Bir ayın sonunda tüm gruptaki sıçanlardan retikülosit sayımı için kan alınmış ve yüksek doz anestezi madde (90mg/kg pentotal) altında ötenazi uygulanmıştır. Kök hücre düzeylerini değerlendirmek amacıyla sıçanlardan kan örnekleri ile birlikte yeterli büyüklükte sağ atrium, sağ ventrikül, sol atrium, sol ventrikül dokuları elde etmek için kalp enblok olarak çıkarılmıştır.



Resim 2: Anestezi sonrası doku alımına hazırlanan sıçan



Resim 3: Kalbi enblok olarak çıkarmak amacıyla eksplorasyon yapılmıştır.



Resim 4: Enblok olarak çıkarılan kalp

Doku Fibrozisi, CD34 ve VEGF düzeyi ölçümü

Patoloji Protokolü:

Deney hayvanlarından alınan kalp dokuları %10'luk formalin içinde fikse edilmiştir. Fiksasyon işlemi sonrasında her bir kalp dokusundan sağ atrium, sağ ventrikül, sol atrium, sol ventrikül biopsileri alınmıştır. Patoloji laboratuvarında rutin takibe alınan dokular sırasıyla, alkol, ksilen ve parafinden geçirilerek bloklamaya hazır hale getirilmiştir. Parafine gömülerek bloklanan dokuların her birinden, otomatik mikrotom kullanılarak, hematoksilen-eozin, mason trikrom boyama ve immünohistokimyasal çalışma için 4 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır.

Hematoksilen - Eozin Boyama:

Parafin bloktan alınan 4 mikron kalınlığındaki kesitler önce 60°C sıcaklıkta 20 dakika tutularak parafininin erimesi sağlanmıştır. Daha sonra otomatik boyama cihazına konan kesitler, parafinin dokudan uzaklaştırılmasını sağlamak için önce ksilenden geçirilmiştir. Ksilenin uzaklaştırılması için de alkolden geçirilen kesitler hematoksilende 5 dakika süre ile bekletilerek boyanması sağlanmıştır. Hematoksilenin fazla miktarının uzaklaştırılması için yıkanan dokular eozine konulmuştur. 1 dakika süre ile eozinde tutulan kesitlerden eozinin uzaklaşması için alkolden geçirilmişlerdir. Alkolün uzaklaştırılması için ksilenden geçirilen kesitlerin üzerine entellan damlatılarak lamelle kapatılmış ve ışık mikroskobu ile incelemeye alınmışlardır.

İmmünohistokimyasal Boyama:

Doku örneklerinden pozitif şarjlı lamlara alınan (Isoterm) parafin kesitler VEGF-A Polyclonal Antikor (Elabscience, E-AB-34220) ve CD34 Polyclonal Antikor (Elabscience, E-AB-30824) kullanılarak labelled streptavidin-biyotin peroksidaz (LAB-SA) tekniği ile oda ısısında immünohistokimyasal olarak işaretlendi. VEGF-A antikoruna için pozitif kontrol olarak rat dalak dokusu, CD34 antikoruna için rat karaciğer dokuları kullanıldı. Negatif kontrol için Pozitif kontrol olarak kullanılan dokular kullanıldı. İmmün boyamaları esnasında primer antikorun uygulandığı aşamada primer antikor yerine dokular antikorsuz antikor sulandırıcısı ile inkube edilerek negatif kontroller oluşturuldu. Boyama protokolü bu aşama dışında aynı şekilde uygulandı. Negatif kontrollerin hiçbirinde pozitiflik izlenmedi.

Konsantre olan antikorların sulandırılması amacıyla antikor sulandırıcısı (ABCAM, katalog no: ab64211) kullanıldı.

İmmün boyamalar için ikinci jenerasyon Invitrogen LAB-SA kiti (Histostain-Plus,Catalog number: 859043) ve reaksiyonun renklendirilmesi amacıyla ile işaretlenen preparatlarda kromojen olarak 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) (Invitrogen, DAB-Plus Substrate Kit, Cat. No: 00-2020) kullanıldı. Zemin boyaması için Mayer Hematoksilen (BDH, England. Kat No: 350604T) kullanıldı. Son olarak preparatlar çesme suyu ile yıkandıktan sonra, Ksilol bazlı bir yapıştırıcı (Entellan, Merck Millipore, Katolog No: 1079600500) ile kapatıldı.

Doku Kesitleri İçin İmmunohistokimyasal (Labelled Streptavidin-biyotin peroksidaz) İşaretleme Protokolü

Pozitif lamlara alınan doku kesitlerinin gece boyunca 37°C de inkübasyonu.

Parafinin giderilmesi ve dehidrasyon

Ksilol	3 x 30 dakika
% 100'lük Alkol	2 x 3 dakika
% 96'lık Alkol	2 x 3 dakika
% 80'lik Alkol	3 dakika
% 70'lik Alkol	3 dakika
Distile su	5 dakika

Antijenlerin açığa çıkarılması

Mikrodalga Fırında, Medium High derecesinde (yaklaşık 70°C), sitratlı tampon Çözeltisi içerisinde, dokuların kurummasının engellenmesi için aralarda buharlaşan sıvı yerine yenisi eklenerek ısıtma.....4 x 5 dakika

Aynı solüsyon içerisinde soğutma20 dakika

Endojen Peroksidaz Aktivitesinin Bloke Edilmesi

%0,003'lük H₂O₂ Metanol solüsyonu ile 37°C'de.....20 dakika

BS+Tween ile yıkama3 x 3 dakika

UV block ile Proteinlerin Bloke Edilmesi10 dakika

Primer Antikor ile inkübasyon1,5 saat

_ CD64 dilüsyon 1:2000 ve VGEF dilüsyon 1:300 olarak antikor sulandırıcı kullanılarak sulandırıldı.

PBS+Tween ile yıkama3 x 3 dakika

Sekunder Antikor (Link) ile inkübasyon.....10 dakika

PBS+Tween ile yıkama3 x 3 dakika

Streptavidin Biotin HRP ile inkübasyon 10 dakika

PBS+Tween ile yıkama3 x 3 dakika

Kromojen 3,3'-Diaminobenzidine (DAB) inkübasyon5 dakika

Distile su ile yıkama 2 x 5 dakika

Hematoksilen ile fon boyanması 5 dakika

Akar su altında yıkama10 dakika

Rehidrasyon

% 70'lik Alkol3 dakika

% 80'lik Alkol3 dakika

% 96'lık Alkol2 x 3 dakika

% 100'lük Alkol2 x 3 dakika

70°C'lik etüvde kurutma.....≈15 dakika

Ksilolde inkübasyon.....5 dakika

Preparatların ksilol bazlı yapışkan ile kapatılması.

Pozitif kontrollerin ve negatif kontrollerin işaretlenmesine bakıldıktan sonra; immunohistokimyasal yöntemlerle işaretlenen örnekler, Olympus BX50 ışık mikroskopuyla, Olympus DP2-BSW software programı kullanılarak immunreaksiyonların yaygınlığı veya şiddetine göre skorlandı. Sonuçlara her bir kategori için 0 – 3 arasında değerlendirildi:

0: Boyanma yok

1: Zayıf boyanma (%10'unda boyanma)

2: Orta düzeyde boyanma (%10-50 arasında boyanma)

3: Şiddetli boyanma (%50'den fazlasında boyanma)

III. 4. İstatistik

İstatistiksel inceleme, SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 program paketi (SPSS for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Verilerin istatistiksel değerlendirmesinde parametrik olmayan yöntemler kullanıldı. Gruplar arasında farklılığın değerlendirilmesi Kruskal-Wallis varyans analizi ile yapıldı. Farkın kaynaklandığı grubun tespiti için Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Verilerin korelasyon analizi Spearman sıra korelasyon analizi ile yapıldı. p değerinin 0,05'den küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Serum glukoz ile kandaki retikülosit ve dokulardaki (sağ atrium, sağ ventrikül, sol atrium, sol ventrikül) CD34 ve VEGF düzeylerinin birbirleri ile korele edilmesi (Tablo 2).

Spearman sıra korelasyon analizi ile glukoz, serum, sağ atrium, sağ ventrikül, sol atrium, sol ventrikül ve aort dokularındaki HSP 70 düzeyleri korele edilmiştir. Spearman sıra korelasyon analizine göre rhu değerleri aşağıdaki şekilde değerlendirilmiştir:

rhu değeri:

0,00-0,24: Zayıf korelasyon

0,25-0,49: Orta korelasyon

0,50-0,74: Güçlü korelasyon

0,75-1,00: Çok güçlü korelasyon

Gruplardaki tüm sıçanlarda deney öncesi ölçülen kan şekeri düzeyi ortalama $72,80 \pm 11,516$ mg/dl olarak bulunmuştur. Streptozocin uygulaması sonrası kan şekerleri 2. günde $358,70 \pm 44,749$ mg/dl; 1. hafta sonunda ise $382,80 \pm 34,941$ mg/dl ölçülmüştür. Kan şekerindeki bu artış deney sonunda grup 2’de retikülosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşe, grup 2 ve grup 3’te doku düzeyinde CD34 ve VEGF miktarında istatistiksel olarak olumlu ve anlamlı artışa neden olmuştur.

Analiz sonucuna göre ortalama serum glukoz düzeyleri ile;

a. Eritropoetin ile indüklenmemiş diabetik grupta (grup 2) serum retikülosit düzeyleri arasında olumsuz (negatif), güçlü ve istatistiksel olarak çok anlamlı bir korelasyon vardır (rho: 0,994, p: 0,000),

Analiz sonucuna göre serum retikülosit düzeyleri ile;

a. Sağ atrium CD34 düzeyleri arasında güçlü, olumlu ve istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır (rho: 0,701, p: 0,024),

b. Sağ ventrikül CD34 düzeyleri arasında orta derecede güçlü, olumlu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,305, p: 0,391),

c. Sol atrium CD34 düzeyleri arasında zayıf, olumlu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,175, p: 0,628),

d. Sol ventrikül CD34 düzeyleri arasında orta derecede güçlü, olumsuz ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,459, p: 0,182),

Analiz sonucuna göre serum retikülosit düzeyleri ile;

a. Sağ atrium VEGF düzeyleri arasında orta düzeyde güçlü, olumlu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,420, p: 0,226),

b. Sağ ventrikül VEGF düzeyleri arasında zayıf, olumsuz ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,501, p: 0,141),

c. Sol atrium VEGF düzeyleri arasında zayıf, olumsuz ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,131, p: 0,718),

d. Sol ventrikül VEGF düzeyleri arasında zayıf, olumsuz ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,229, p: 0,524),

Analiz sonucuna göre serum retikülosit düzeyleri ile;

a. Sağ atrium fibrozis düzeyleri arasında güçlü, olumlu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,173, p: 0,632),

b. Sağ ventrikül fibrozis düzeyleri arasında güçlü, olumlu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,500, p: 0,141),

c. Sol atrium fibrozis düzeyleri arasında zayıf, olumlu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,008, p: 0,984),

d. Sol ventrikül fibrozis düzeyleri arasında zayıf, olumsuz ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,055, p: 0,879),

Analiz sonucuna göre CD34 düzeyleri ile;

a. Sağ atrium VEGF düzeyleri arasında çok güçlü, olumlu, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (rho: 0,764, p: 0,01),

b. Sağ ventrikül VEGF düzeyleri arasında zayıf, olumsuz ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,132, p: 0,717),

c. Sol atrium VEGF düzeyleri arasında orta derecede güçlü, olumsuz ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,250, p: 0,486),

d. Sol ventrikül VEGF düzeyleri arasında zayıf, olumlu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,048, p: 0,896),

Analiz sonucuna göre CD34 düzeyleri ile;

a. Sağ atrium fibrozis düzeyleri arasında zayıf, olumlu, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,108, p: 0,767),

b. Sağ ventrikül fibrozis düzeyleri arasında orta derecede güçlü, olumlu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,305, p: 0,392),

c. Sol atrium fibrozis düzeyleri arasında orta derecede güçlü, olumsuz ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,377, p: 0,284),

d. Sol ventrikül fibrozis düzeyleri arasında orta derecede güçlü, olumsuz ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,345, p: 0,329),

Analiz sonucuna göre VEGF düzeyleri ile;

a. Sağ atrium fibrozis düzeyleri arasında zayıf, olumlu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,141, p: 0,698),

b. Sağ ventrikül fibrozis düzeyleri arasında orta derecede güçlü, olumsuz ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,424, p: 0,222),

c. Sol atrium fibrozis düzeyleri arasında güçlü, olumsuz ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,538, p: 0,109),

d. Sol ventrikül fibrozis düzeyleri arasında orta derecede güçlü, olumsuz ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (rho: 0,345, p: 0,329)

Tablo 2: Sağ atrium dokusuna ait korelasyon analizleri

grup				retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
kontrol	Spearman's rho	retikulosityuzde	Correlation Coefficient	1,000	,100	,707	,707	-,354
			Sig. (2-tailed)	,873	,182	,182	,559	
			N	5	5	5	5	5
		glukoz	Correlation Coefficient	,100	1,000	,000	,000	,707
			Sig. (2-tailed)	,873	.	1,000	1,000	,182
			N	5	5	5	5	5
		cd34	Correlation Coefficient	,707	,000	1,000	1,000**	-,250
			Sig. (2-tailed)	,182	1,000	.	,685	
			N	5	5	5	5	5
		vgef	Correlation Coefficient	,707	,000	1,000**	1,000	-,250
			Sig. (2-tailed)	,182	1,000	.	,685	
			N	5	5	5	5	5
		fibrozis	Correlation Coefficient	-,354	,707	-,250	-,250	1,000
			Sig. (2-tailed)	,559	,182	,685	,685	.
			N	5	5	5	5	5
diabetik	Spearman's rho	retikulosityuzde	Correlation Coefficient	1,000	-,994**	-,551	-,532	,041
			Sig. (2-tailed)	,000	,157	,174	,922	
			N	8	8	8	8	8
		glukoz	Correlation Coefficient	-,994**	1,000	,548	,481	,027
			Sig. (2-tailed)	,000	,160	,227	,948	
			N	8	8	8	8	8
		cd34	Correlation Coefficient	-,551	,548	1,000	,738*	,354
			Sig. (2-tailed)	,157	,160	.	,037	,390
			N	8	8	8	8	8

eritropoetin	vgef	Correlation Coefficient	1,000	1,000	1,000	1,000
		Sig. (2-tailed)	,174	,227	,037	,638
		N	8	8	8	8
	fibrozis	Correlation Coefficient	,041	,027	,354	,198
		Sig. (2-tailed)	,922	,948	,390	,638
		N	8	8	8	8
Spearman's rho	retikulosityu zde	Correlation Coefficient	1,000	,006	,701*	,420
		Sig. (2-tailed)		,987	,024	,226
		N	10	10	10	10
	glukoz	Correlation Coefficient	,006	1,000	,522	,722*
		Sig. (2-tailed)	,987		,122	,018
		N	10	10	10	10
	cd34	Correlation Coefficient	,701*	,522	1,000	,764*
		Sig. (2-tailed)	,024	,122		,010
		N	10	10	10	10
	vgef	Correlation Coefficient	,420	,722*	,764*	1,000
		Sig. (2-tailed)	,226	,018	,010	
		N	10	10	10	10
	fibrozis	Correlation Coefficient	,173	-,082	,108	,141
		Sig. (2-tailed)	,632	,821	,767	,698
		N	10	10	10	10

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tablo 3: Sağ ventrikül dokusuna ait korelasyon analizleri

Correlations				retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
grup								
kontrol	Spearman's rho	retikulosityuzde	Correlation Coefficient	1,000	,100	,289	-,707	.
			Sig. (2-tailed)	.	,873	,638	,182	.
			N	5	5	5	5	5
	glukoz		Correlation Coefficient	,100	1,000	,000	-,707	.
			Sig. (2-tailed)	,873	.	1,000	,182	.
			N	5	5	5	5	5
	cd34		Correlation Coefficient	,289	,000	1,000	-,408	.
			Sig. (2-tailed)	,638	1,000	.	,495	.
			N	5	5	5	5	5
	vgef		Correlation Coefficient	-,707	-,707	-,408	1,000	.
			Sig. (2-tailed)	,182	,182	,495	.	.
			N	5	5	5	5	5
	fibrozis		Correlation Coefficient	.	.	.	.	.
			Sig. (2-tailed)	.	.	.	.	.
			N	5	5	5	5	5
diabetik	Spearman's rho	retikulosityuzde	Correlation Coefficient	1,000	-,994**	,089	,310	,253
			Sig. (2-tailed)	.	,000	,835	,454	,545
			N	8	8	8	8	8
	glukoz		Correlation Coefficient	-,994**	1,000	-,126	-,309	-,252
			Sig. (2-tailed)	,000	.	,766	,457	,547
			N	8	8	8	8	8
		cd34	Correlation Coefficient	,089	-,126	1,000	,449	,267
			Sig. (2-tailed)	,835	,766	.	,264	,523

				N	8	8	8	8	8
eritropoe tin	Spearman's rho	retikulosityu zde	vgef	Correlation Coefficient	,310	-,309	,449	1,000	,816*
				Sig. (2-tailed)	,454	,457	,264	,013	
			N		8	8	8	8	8
		fibrozis		Correlation Coefficient	,253	-,252	,267	,816*	1,000
				Sig. (2-tailed)	,545	,547	,523	,013	.
			N		8	8	8	8	8
		glukoz		Correlation Coefficient	,006	1,000	,000	,426	,158
				Sig. (2-tailed)	,987	.	1,000	,219	,663
			N		10	10	10	10	10
		cd34		Correlation Coefficient	,305	,000	1,000	-,132	,305
				Sig. (2-tailed)	,391	1,000	.	,717	,392
			N		10	10	10	10	10
		vgef		Correlation Coefficient	-,501	,426	-,132	1,000	-,424
				Sig. (2-tailed)	,141	,219	,717	.	,222
			N		10	10	10	10	10
		fibrozis		Correlation Coefficient	,500	,158	,305	-,424	1,000
				Sig. (2-tailed)	,141	,663	,392	,222	.
			N		10	10	10	10	10

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Tablo 4: Sol atrium dokusuna ait korelasyon analizleri

Correlations				retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
grup								
kontrol	Spearman's rho	retikulosityuzde	Correlation Coefficient	1,000	,100	-,289	,354	,000
			Sig. (2-tailed)	,873	,638	,559		1,000
			N	5	5	5	5	5
	glukoz		Correlation Coefficient	,100	1,000	,866	-,354	,354
			Sig. (2-tailed)	,873	,058	,559	,559	
			N	5	5	5	5	5
	cd34		Correlation Coefficient	-,289	,866	1,000	-,408	,612
			Sig. (2-tailed)	,638	,058	,495	,272	
			N	5	5	5	5	5
	vgef		Correlation Coefficient	,354	-,354	-,408	1,000	-,250
			Sig. (2-tailed)	,559	,559	,495	,685	
			N	5	5	5	5	5
	fibrozis		Correlation Coefficient	,000	,354	,612	-,250	1,000
			Sig. (2-tailed)	1,000	,559	,272	,685	
			N	5	5	5	5	5
diabetik	Spearman's rho	retikulosityuzde	Correlation Coefficient	1,000	-,994**	,596	,127	-,415
			Sig. (2-tailed)	,000	,119	,765	,307	
			N	8	8	8	8	8
	glukoz		Correlation Coefficient	-,994**	1,000	-,592	-,126	,412
			Sig. (2-tailed)	,000	,122	,766	,310	
			N	8	8	8	8	8
	cd34		Correlation Coefficient	,596	-,592	1,000	-,067	-,524

			Sig. (2-tailed)	,119	,122	,875	,183
			N	8	8	8	8
eritropoetin rho	vgef	Correlation Coefficient	,127	-,126	-,067	1,000	-,218
		Sig. (2-tailed)	,765	,766	,875	,604	
		N	8	8	8	8	8
	fibrozis	Correlation Coefficient	-,415	,412	-,524	-,218	1,000
		Sig. (2-tailed)	,307	,310	,183	,604	
		N	8	8	8	8	8
	retikulosityuz de	Correlation Coefficient	1,000	,006	,175	-,131	,008
		Sig. (2-tailed)	,987	,628	,718	,984	
		N	10	10	10	10	10
	glukoz	Correlation Coefficient	,006	1,000	,087	,348	-,367
		Sig. (2-tailed)	,987	,811	,324	,297	
		N	10	10	10	10	10
	cd34	Correlation Coefficient	,175	,087	1,000	-,250	,377
		Sig. (2-tailed)	,628	,811	,486	,284	
		N	10	10	10	10	10
	vgef	Correlation Coefficient	-,131	,348	-,250	1,000	-,538
		Sig. (2-tailed)	,718	,324	,486	,109	
		N	10	10	10	10	10
	fibrozis	Correlation Coefficient	,008	-,367	,377	-,538	1,000
		Sig. (2-tailed)	,984	,297	,284	,109	
		N	10	10	10	10	10

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Tablo 5: Sol ventrikül dokusuna ait korelasyon analizleri

Correlations								
grup				retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
kontrol	Spearman's rho	retikulosityuzde	Correlation Coefficient	1,000	,100	,289	,707	,354
			Sig. (2-tailed)	,873	,638	,182	,559	
			N	5	5	5	5	5
		glukoz	Correlation Coefficient	,100	1,000	,577	,000	-,354
			Sig. (2-tailed)	,873	,308	1,000	,559	
			N	5	5	5	5	5
		cd34	Correlation Coefficient	,289	,577	1,000	,612	-,408
			Sig. (2-tailed)	,638	,308	,272	,495	
			N	5	5	5	5	5
		vgef	Correlation Coefficient	,707	,000	,612	1,000	-,250
			Sig. (2-tailed)	,182	1,000	,272	,685	
			N	5	5	5	5	5
		fibrozis	Correlation Coefficient	,354	-,354	-,408	-,250	1,000
			Sig. (2-tailed)	,559	,559	,495	,685	
			N	5	5	5	5	5
diabetik	Spearman's rho	retikulosityuzde	Correlation Coefficient	1,000	-,994**	,233	,127	-,415
			Sig. (2-tailed)	,000	,579	,765	,307	
			N	8	8	8	8	8
		glukoz	Correlation Coefficient	-,994**	1,000	-,309	-,126	,412
			Sig. (2-tailed)	,000	,457	,766	,310	
			N	8	8	8	8	8
		cd34	Correlation Coefficient	,233	-,309	1,000	,408	,000
			Sig. (2-tailed)	,579	,457	,315	1,000	
			N	8	8	8	8	8
		vgef	Correlation Coefficient	,127	-,126	,408	1,000	-,218

			Sig. (2-tailed)	,765	,766	,315	,604	
			N	8	8	8	8	8
eritropoetin rho	fibrozis	Correlation Coefficient		-,415	,412	,000	-,218	1,000
		Sig. (2-tailed)		,307	,310	1,000	,604	.
		N		8	8	8	8	8
	retikulosityuz de	Correlation Coefficient		1,000	,006	-,459	-,229	-,055
		Sig. (2-tailed)		.	,987	,182	,524	,879
		N		10	10	10	10	10
	glukoz	Correlation Coefficient		,006	1,000	-,038	-,038	-,330
		Sig. (2-tailed)		,987	.	,917	,917	,351
		N		10	10	10	10	10
	cd34	Correlation Coefficient		-,459	-,038	1,000	,048	-,345
		Sig. (2-tailed)		,182	,917	.	,896	,329
		N		10	10	10	10	10
	vgef	Correlation Coefficient		-,229	-,038	,048	1,000	-,345
		Sig. (2-tailed)		,524	,917	,896	.	,329
		N		10	10	10	10	10
	fibrozis	Correlation Coefficient		-,055	-,330	-,345	-,345	1,000
		Sig. (2-tailed)		,879	,351	,329	,329	.
		N		10	10	10	10	10

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

4.2. Grupların fibrozis düzeylerinin karşılaştırılması

Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atrium, sağ ventrikül, sol atrium ve sol ventrikül fibrozis miktarı gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında farklılık ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur.

Sağ atrium dokusunda fibrozis dağılımı (Tablo 6, 7 ; Resim 5, 6, 7)

Analiz sonucuna göre sağ atrium dokusunda 3 grubun fibrozis düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (χ^2_{K-W} : 8,858, SD: 2, P:0,012).

Saptanan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,0167$ olarak kabul edildi. Gruplar arasındaki farkın kontrol grubu dolayısıyla kaynaklandığı görüldü. Buna göre; grup 1 ile grup 3 ve grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanmamış, grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 7). Bu anlamlı farkın grup 1'deki daha az fibrozisten kaynaklandığı ispatlanmıştır.

Tablo 6: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta

sağ atriumda fibrozis düzeyleri

Sıçan	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	1	1	2
2	1	3	2
3	1	3	3
4	1	2	2
5	1	3	2
6		3	3
7		2	1
8		3	2
9			2
10			2

Tablo 7: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta

sağ atriumda fibrozis düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Descriptives sağ atrium

		Descriptive Statistics				
grup		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kontrol	retikulosityuzde	5	1,20	1,49	1,3300	,11790
	glukoz	5	77	100	90,00	10,700
	cd34	5	1	2	1,20	,447
	vgef	5	1	2	1,20	,447
	fibrozis	5	1	2	1,20	,447
	Valid N (listwise)	5				
diabetik	retikulosityuzde	8	1,30	2,80	1,9250	,53918
	glukoz	8	270	494	397,50	71,841
	cd34	8	1	3	1,62	,744
	vgef	8	1	3	1,88	,641
	fibrozis	8	1	3	2,50	,756
	Valid N (listwise)	8				
eritropoetin	retikulosityuzde	10	12,00	28,00	20,9000	5,70477
	glukoz	10	350	450	410,70	31,609
	cd34	10	2	3	2,80	,422
	vgef	10	2	3	2,70	,483
	fibrozis	10	1	3	2,10	,568
	Valid N (listwise)	10				

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics ^{a,b}					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Chi-Square	18,319	11,267	13,892	12,727	8,858
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,004	,001	,002	,012

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney 1&2 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	3,000	,000	13,500	8,500	4,000
Wilcoxon W	18,000	15,000	28,500	23,500	19,000
Z	-2,492	-2,928	-1,105	-1,873	-2,498
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013	,003	,269	,061	,012
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011 ^a	,002 ^a	,354 ^a	,093 ^a	,019 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney 2&3 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	9,000	14,000	25,500
Wilcoxon W	36,000	74,500	45,000	50,000	80,500
Z	-3,560	-,133	-2,996	-2,542	-1,425
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,003	,011	,154
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,004 ^a	,021 ^a	,203 ^a

a. Not corrected for ties.

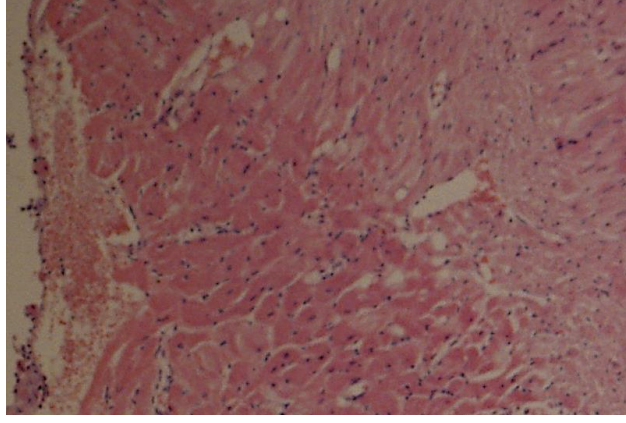
b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney 1&3 Test

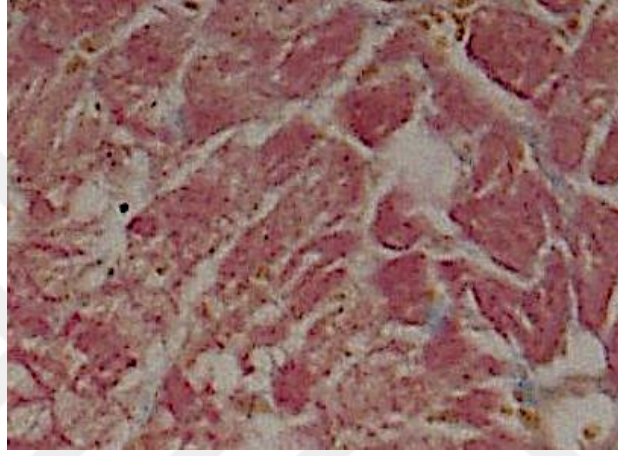
Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	9,000	14,000	25,500
Wilcoxon W	36,000	74,500	45,000	50,000	80,500
Z	-3,560	-,133	-2,996	-2,542	-1,425
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,003	,011	,154
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,004 ^a	,021 ^a	,203 ^a

a. Not corrected for ties.

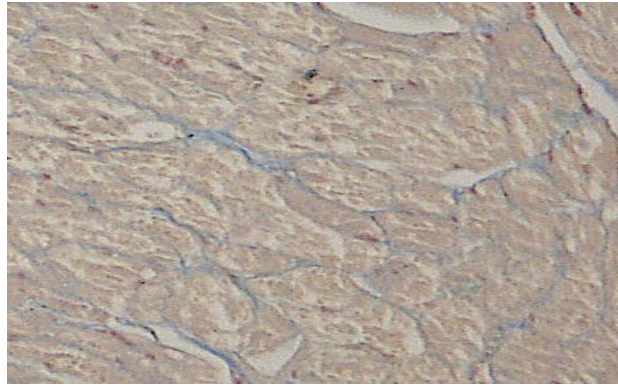
b. Grouping Variable: grup



Resim 5: Kontrol grubunda sağ atrium dokusundaki Zenker dejenerasyonu.



Resim 6: Mason trikrom ile diabetik grupta sağ atrium dokusundaki fibrozis boyaması.



Resim 7: Mason trikrom ile eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atrium dokusundaki fibrozis boyaması. Sağlam myozitler arasında mavi renkte fibrozis alanları iyileşmeyi göstermekte.

Sağ ventrikül dokusunda fibrozis dağılımı (Tablo 8, 9; Resim 8, 9, 10)

Analiz sonucuna göre sağ ventrikül dokusunda 3 grubun fibrozis düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (χ^2_{K-W} :13,200, SD: 2, P:0,001).

Saptanan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,0167$ olarak kabul edildi. Gruplar arasındaki farkın kontrol grubu dolayısıyla kaynaklandığı görüldü. Buna göre; grup 1 ile grup 2 ve grup 2 ile grup 3 arasındaki farklılık anlamlı, grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık anlamsız saptanmıştır. (Tablo 9). Bu farkın grup 2'deki yüksek fibrozisten kaynaklandığı ispatlanmıştır.

Tablo 8: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikülde fibrozis düzeyleri

Sıçan	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	1	2	1
2	1	3	2
3	1	3	2
4	1	3	2
5	1	3	1
6		3	2
7		3	3
8		2	1
9			3
10			2

Tablo 9: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikülde fibrozis düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Descriptives sağ ventrikül

Descriptive Statistics						
grup		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kontrol	retikulosityuzde	5	1,20	1,49	1,3300	,11790
	glukoz	5	77	100	90,00	10,700
	cd34	5	1	2	1,40	,548
	vgef	5	1	2	1,20	,447
	fibrozis	5	1	1	1,00	,000
	Valid N (listwise)	5				
diabetik	retikulosityuzde	8	1,30	2,80	1,9250	,53918
	glukoz	8	270	494	397,50	71,841
	cd34	8	1	3	1,88	,835
	vgef	8	1	3	2,00	,756
	fibrozis	8	2	3	2,75	,463
	Valid N (listwise)	8				
eritropoetin	retikulosityuzde	10	12,00	28,00	20,9000	5,70477
	glukoz	10	350	450	410,70	31,609
	cd34	10	1	3	2,60	,699
	vgef	10	2	3	2,60	,516
	fibrozis	10	1	3	1,90	,738
	Valid N (listwise)	10				

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics ^{a,b}					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Chi-Square	18,319	11,267	7,573	10,294	13,200
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,004	,023	,006	,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney1&2 Test

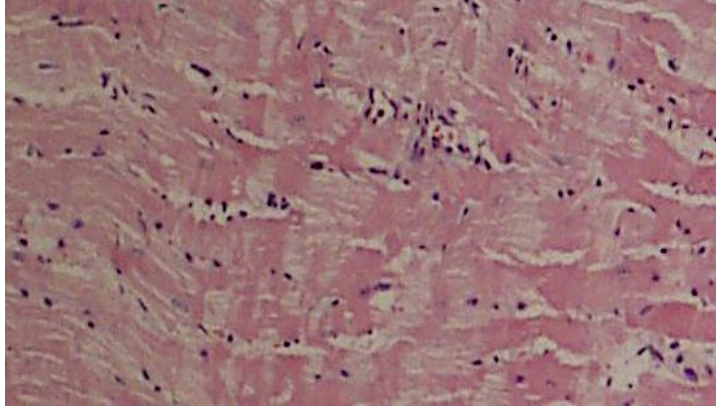
Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	3,000	,000	13,500	8,000	,000
Wilcoxon W	18,000	15,000	28,500	23,000	15,000
Z	-2,492	-2,928	-1,034	-1,910	-3,183
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013	,003	,301	,056	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011 ^a	,002 ^a	,354 ^a	,093 ^a	,002 ^a

Mann-Whitney 1&3 Test

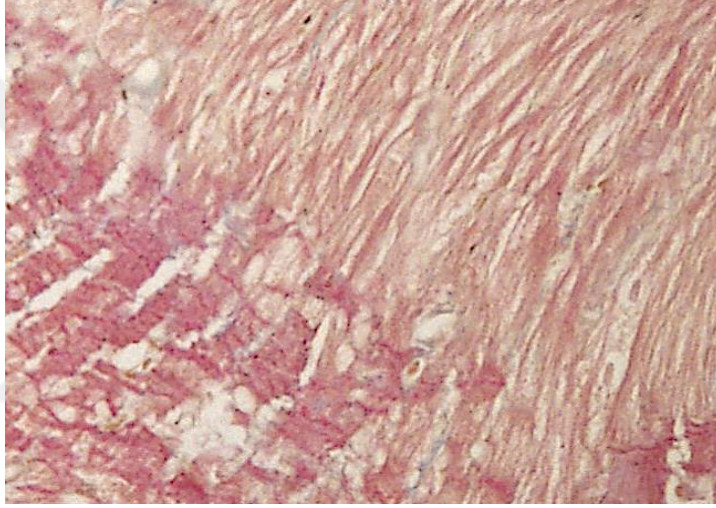
Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	,000	5,500	2,000	7,500
Wilcoxon W	15,000	15,000	20,500	17,000	22,500
Z	-3,067	-3,062	-2,569	-2,996	-2,378
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002	,002	,010	,003	,017
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 ^a	,001 ^a	,013 ^a	,003 ^a	,028 ^a

Mann-Whitney 2&3 Test

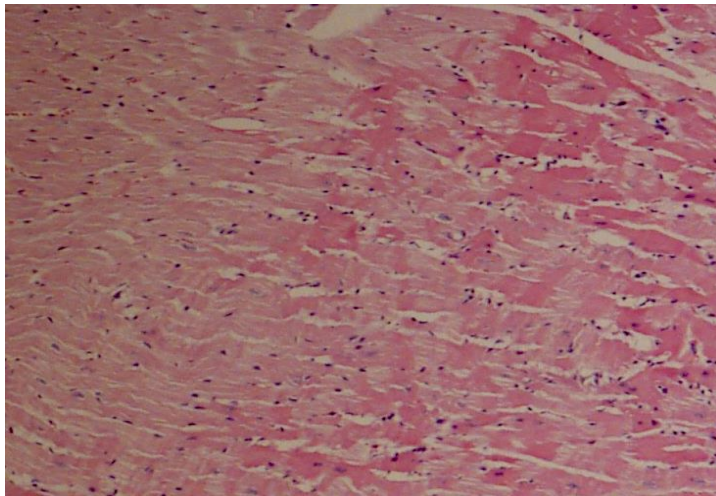
Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	20,500	22,000	15,000
Wilcoxon W	36,000	74,500	56,500	58,000	70,000
Z	-3,560	-,133	-1,885	-1,760	-2,407
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,059	,078	,016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,083 ^a	,122 ^a	,027 ^a



Resim 8: Kontrol grubunda sağ ventrikül dokusundaki fibrozis boyaması



Resim 9: Diabetik grupta sağ ventrikül dokusundaki fibrozis boyaması



Resim 10: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikül dokusundaki fibrozis boyaması

Sol atrium dokusunda fibrozis dağılımı (*Tablo 10, 11; Resim 11, 12, 13*)

Analiz sonucuna göre sol atrium dokusunda 3 grubun fibrozis düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır (χ^2_{K-W} : 14,883, SD: 2, P:0,001).

Saptanan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,0167$ olarak kabul edildi. Buna göre; grup 1 ile grup 2 ve grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark saptanırken grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (*Tablo 11*). Bu anlamlı farkın grup 2'deki yüksek fibrozis miktarından kaynaklandığı ispatlanmıştır.

Tablo 10: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atriumda fibrozis düzeyleri

Sıçan	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	1	3	2
2	1	3	2
3	1	3	2
4	2	3	2
5	1	2	1
6		3	2
7		3	2
8		3	1
9			2
10			3

Tablo 11: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta

sol atriumda fibrozis düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Descriptives sol atrium

Descriptive Statistics						
grup		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kontrol	retikulosityuzde	5	1,20	1,49	1,3300	,11790
	glukoz	5	77	100	90,00	10,700
	cd34	5	1	2	1,40	,548
	vgef	5	1	2	1,20	,447
	fibrozis	5	1	2	1,20	,447
	Valid N (listwise)	5				
diabetik	retikulosityuzde	8	1,30	2,80	1,9250	,53918
	glukoz	8	270	494	397,50	71,841
	cd34	8	1	3	1,88	,835
	vgef	8	1	2	1,75	,463
	fibrozis	8	2	3	2,87	,354
	Valid N (listwise)	8				
eritropoetin	retikulosityuzde	10	12,00	28,00	20,9000	5,70477
	glukoz	10	350	450	410,70	31,609
	cd34	10	2	3	2,80	,422
	vgef	10	2	3	2,80	,422
	fibrozis	10	1	3	1,90	,568
	Valid N (listwise)	10				

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics ^{a,b}					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Chi-Square	18,319	11,267	11,130	15,961	14,883
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,004	,004	,000	,001

Mann-Whitney 1&2 Test

Test Statistics^b

	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	3,000	,000	13,500	9,000	,500
Wilcoxon W	18,000	15,000	28,500	24,000	15,500
Z	-2,492	-2,928	-1,034	-1,859	-3,160
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013	,003	,301	,063	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011 ^a	,002 ^a	,354 ^a	,127 ^a	,002 ^a

Mann-Whitney 1&3 Test

Test Statistics^b

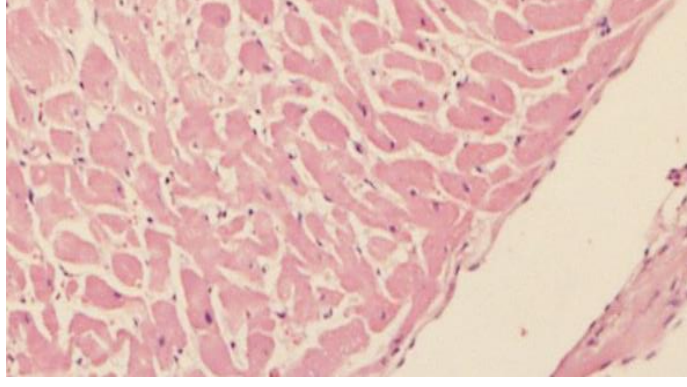
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	,000	2,000	1,000	9,500
Wilcoxon W	15,000	15,000	17,000	16,000	24,500
Z	-3,067	-3,062	-3,101	-3,236	-2,139
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002	,002	,002	,001	,032
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 ^a	,001 ^a	,003 ^a	,001 ^a	,055 ^a

Mann-Whitney 2&3 Test

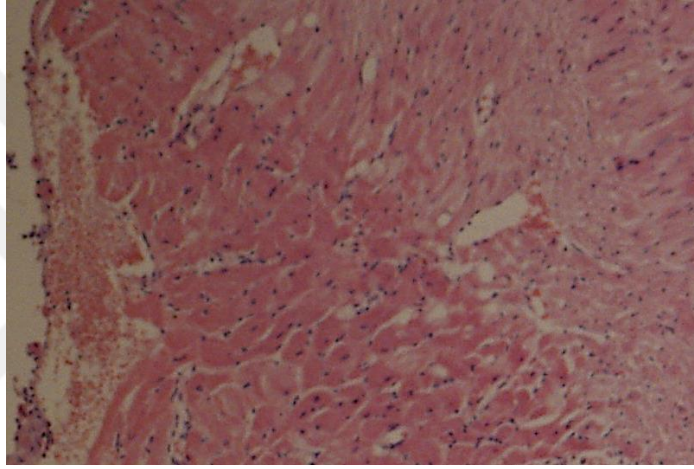
Test Statistics^b

	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	15,000	6,000	8,000
Wilcoxon W	36,000	74,500	51,000	42,000	63,000
Z	-3,560	-,133	-2,476	-3,325	-3,129
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,013	,001	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,027 ^a	,001 ^a	,003 ^a

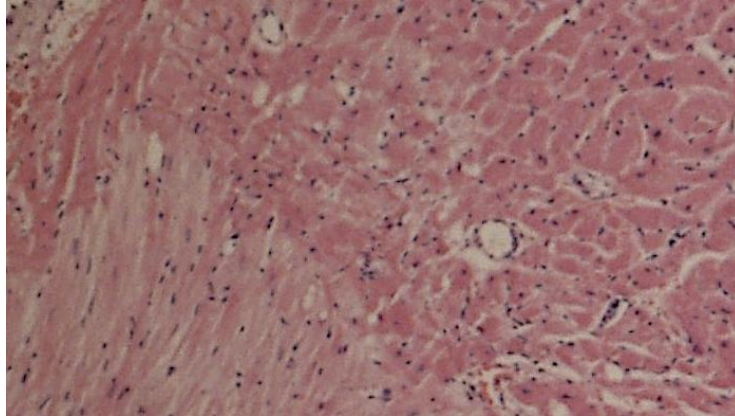
a. Not corrected for ties.



Resim 11: Kontrol grubunda sol atrium dokusundaki fibrozis boyaması



Resim 12: Diabetik grupta sol atrium dokusundaki fibrozis boyaması



Resim 13: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atrium dokusundaki fibrozis boyaması

Sol ventrikül dokusunda fibrozis dağılımı (*Tablo 12, 13; Resim 14, 15, 16*)

Analiz sonucuna göre sol ventrikül dokusunda 3 grubun fibrozis düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır (χ^2_{K-W} : 13,520, SD: 2, P:0,001).

Saptanan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,0167$ olarak kabul edildi. Buna göre; grup 1 ile grup 2 ve grup 2 ile grup 3 arasındaki farklılık anlamlı, grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu anlamlı farkın grup 2'deki yüksek fibrozis miktarından kaynaklandığı ispatlanmıştır (*Tablo 13*).

Tablo 12: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikülde fibrozis düzeyleri

Sıçan	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	1	3	2
2	2	3	2
3	1	3	2
4	1	3	2
5	1	2	1
6		3	2
7		3	2
8		3	3
9			1
10			3

Tablo 13: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikülde fibrozis düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Descriptives sol ventrikül

		Descriptive Statistics				
grup		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kontrol	retikulosityuzde	5	1,20	1,49	1,3300	,11790
	glukoz	5	77	100	90,00	10,700
	cd34	5	1	2	1,40	,548
	vgef	5	1	2	1,20	,447
	fibrozis	5	1	2	1,20	,447
	Valid N (listwise)	5				
diabetik	retikulosityuzde	8	1,30	2,80	1,9250	,53918
	glukoz	8	270	494	397,50	71,841
	cd34	8	1	3	2,00	,756
	vgef	8	1	2	1,75	,463
	fibrozis	8	2	3	2,87	,354
	Valid N (listwise)	8				
eritropoetin	retikulosityuzde	10	12,00	28,00	20,9000	5,70477
	glukoz	10	350	450	410,70	31,609
	cd34	10	2	3	2,70	,483
	vgef	10	2	3	2,70	,483
	fibrozis	10	1	3	2,00	,667
	Valid N (listwise)	10				

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics ^{a,b}					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Chi-Square	18,319	11,267	9,855	14,561	13,520
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,004	,007	,001	,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney 1&2 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	3,000	,000	11,000	9,000	,500
Wilcoxon W	18,000	15,000	26,000	24,000	15,500
Z	-2,492	-2,928	-1,432	-1,859	-3,160
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013	,003	,152	,063	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011 ^a	,002 ^a	,222 ^a	,127 ^a	,002 ^a

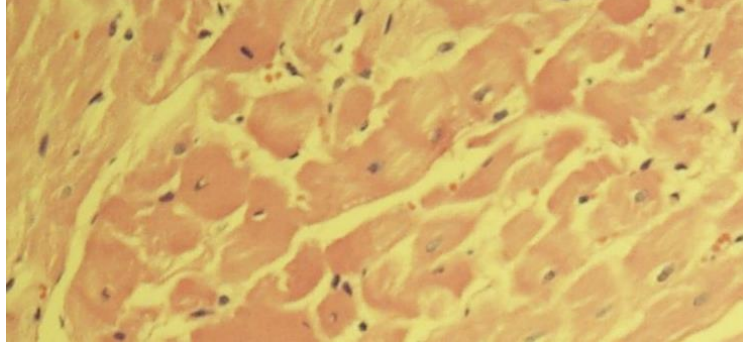
a. Not corrected for ties.

Mann-Whitney1&3 Test

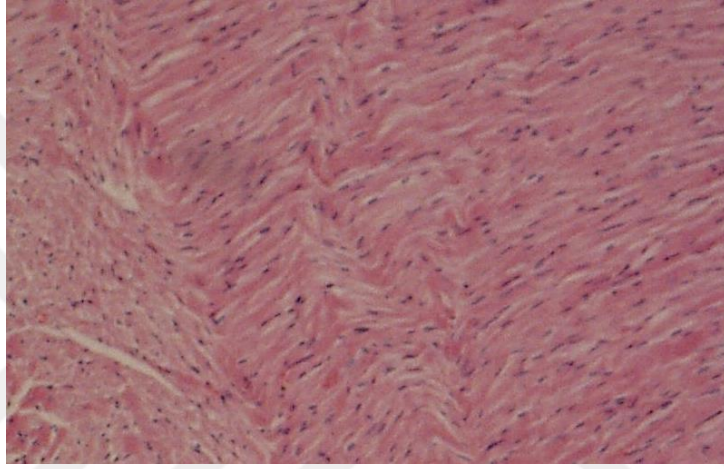
Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	,000	3,000	1,500	9,000
Wilcoxon W	15,000	15,000	18,000	16,500	24,000
Z	-3,067	-3,062	-2,910	-3,096	-2,144
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002	,002	,004	,002	,032
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 ^a	,001 ^a	,005 ^a	,001 ^a	,055 ^a

Mann-Whitney 2&3 Test

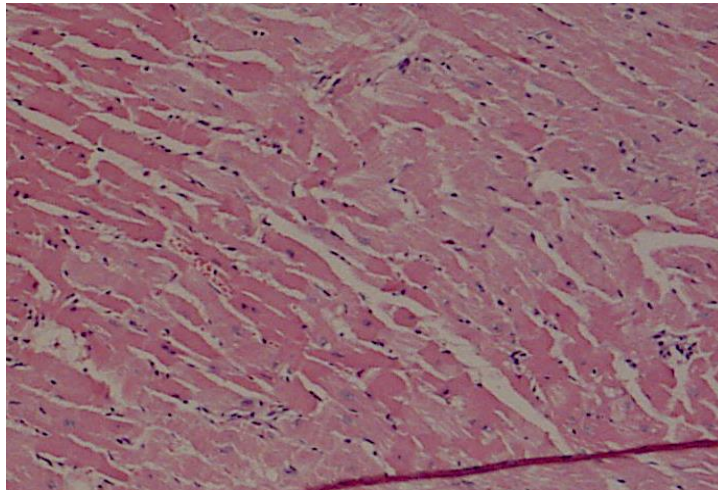
Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	19,000	9,000	12,000
Wilcoxon W	36,000	74,500	55,000	45,000	67,000
Z	-3,560	-,133	-2,064	-3,047	-2,752
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,039	,002	,006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,068 ^a	,004 ^a	,012 ^a



Resim 14: Kontrol grubunda sol ventrikül dokusundaki fibrozis boyaması



Resim 15: Diabetik grupta sol ventrikül dokusundaki fibrozis boyaması



Resim 16: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikül dokusundaki fibrozis boyaması

4.3. Grupların CD34 düzeylerinin karşılaştırılması

Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atrium, sağ ventrikül, sol atrium ve sol ventrikül CD34 miktarı gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında farklılık ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur.

Sağ atrium dokusunda CD34 dağılımı (Tablo 14; Resim 17, 18, 19)

Analiz sonucuna göre sağ atrium dokusunda 3 grubun CD34 düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak çok anlamlıdır (χ^2_{K-W} : 13,892, SD: 2, P:0,001).

Saptanan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,0167$ olarak kabul edildi. Gruplar arasındaki farkın kontrol grubu dolayısıyla kaynaklandığı görüldü. Buna göre; grup 1 ile grup 3 ve grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanmış, grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 15). Bu anlamlı farkın grup 3'teki yüksek CD34 miktarından kaynaklandığı ispatlanmıştır.

Tablo 14: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atriumda CD34 düzeyleri

Sıçan	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	1	1	2
2	1	3	3
3	2	2	3
4	1	1	2
5	1	1	3
6		2	3
7		2	3
8		1	3
9			3
10			3

Tablo 15: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atriumda CD34 düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Descriptives sağ atrium

		Descriptive Statistics				
grup		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kontrol	retikulosityuzde	5	1,20	1,49	1,3300	,11790
	glukoz	5	77	100	90,00	10,700
	cd34	5	1	2	1,20	,447
	vgef	5	1	2	1,20	,447
	fibrozis	5	1	2	1,20	,447
	Valid N (listwise)	5				
diabetik	retikulosityuzde	8	1,30	2,80	1,9250	,53918
	glukoz	8	270	494	397,50	71,841
	cd34	8	1	3	1,62	,744
	vgef	8	1	3	1,88	,641
	fibrozis	8	1	3	2,50	,756
	Valid N (listwise)	8				
eritropoetin	retikulosityuzde	10	12,00	28,00	20,9000	5,70477
	glukoz	10	350	450	410,70	31,609
	cd34	10	2	3	2,80	,422
	vgef	10	2	3	2,70	,483
	fibrozis	10	1	3	2,10	,568
	Valid N (listwise)	10				

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics ^{a,b}					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Chi-Square	18,319	11,267	13,892	12,727	8,858
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,004	,001	,002	,012

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney 1&2 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	3,000	,000	13,500	8,500	4,000
Wilcoxon W	18,000	15,000	28,500	23,500	19,000
Z	-2,492	-2,928	-1,105	-1,873	-2,498
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013	,003	,269	,061	,012
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011 ^a	,002 ^a	,354 ^a	,093 ^a	,019 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney 2&3 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	9,000	14,000	25,500
Wilcoxon W	36,000	74,500	45,000	50,000	80,500
Z	-3,560	-,133	-2,996	-2,542	-1,425
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,003	,011	,154
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,004 ^a	,021 ^a	,203 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney 1&3 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	9,000	14,000	25,500
Wilcoxon W	36,000	74,500	45,000	50,000	80,500
Z	-3,560	-,133	-2,996	-2,542	-1,425
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,003	,011	,154
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,004 ^a	,021 ^a	,203 ^a

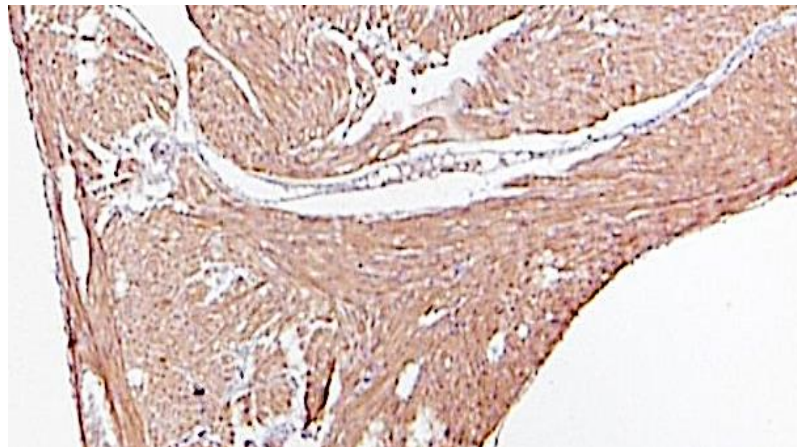
a. Not corrected for ties.



Resim 17: Kontrol grubunda sağ atrium dokusundaki CD34 boyaması



Resim 18: Diabetik grupta sağ atrium dokusundaki CD34 boyaması



Resim 19: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atrium dokusundaki şiddetli ve yaygın CD34 boyaması

Sağ ventrikül dokusunda CD34 dağılımı (Tablo 16; Resim 20, 21, 22)

Analiz sonucuna göre sağ ventrikül dokusunda 3 grubun CD34 düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (χ^2_{K-W} :7,573, SD: 2, P:0,023).

Saptanan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,0167$ olarak kabul edildi. Gruplar arasındaki farkın kontrol grubu dolayısıyla kaynaklandığı görüldü. Buna göre; grup 1 ile grup 3 arası anlamlı, grup 1 ile grup 2 ve grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanmamış (Tablo 17). Bu anlamlı farkın grup 3'teki yüksek CD34 miktarından kaynaklandığı ispatlanmıştır.

Tablo 16: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikülde CD34 düzeyleri

Sıçan	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	1	2	1
2	2	1	3
3	1	3	3
4	2	2	3
5	1	1	2
6		2	3
7		3	3
8		1	3
9			2
10			3

Tablo 17: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikülde CD34 düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Descriptives sağ ventrikül

Descriptive Statistics						
grup		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kontrol	retikulosityuzde	5	1,20	1,49	1,3300	,11790
	glukoz	5	77	100	90,00	10,700
	cd34	5	1	2	1,40	,548
	vgef	5	1	2	1,20	,447
	fibrozis	5	1	1	1,00	,000
	Valid N (listwise)	5				
diabetik	retikulosityuzde	8	1,30	2,80	1,9250	,53918
	glukoz	8	270	494	397,50	71,841
	cd34	8	1	3	1,88	,835
	vgef	8	1	3	2,00	,756
	fibrozis	8	2	3	2,75	,463
	Valid N (listwise)	8				
eritropoetin	retikulosityuzde	10	12,00	28,00	20,9000	5,70477
	glukoz	10	350	450	410,70	31,609
	cd34	10	1	3	2,60	,699
	vgef	10	2	3	2,60	,516
	fibrozis	10	1	3	1,90	,738
	Valid N (listwise)	10				

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics ^{a,b}					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Chi-Square	18,319	11,267	7,573	10,294	13,200
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,004	,023	,006	,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney1&2 Test

Test Statistics^b

	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	3,000	,000	13,500	8,000	,000
Wilcoxon W	18,000	15,000	28,500	23,000	15,000
Z	-2,492	-2,928	-1,034	-1,910	-3,183
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013	,003	,301	,056	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011 ^a	,002 ^a	,354 ^a	,093 ^a	,002 ^a

Mann-Whitney 1&3 Test

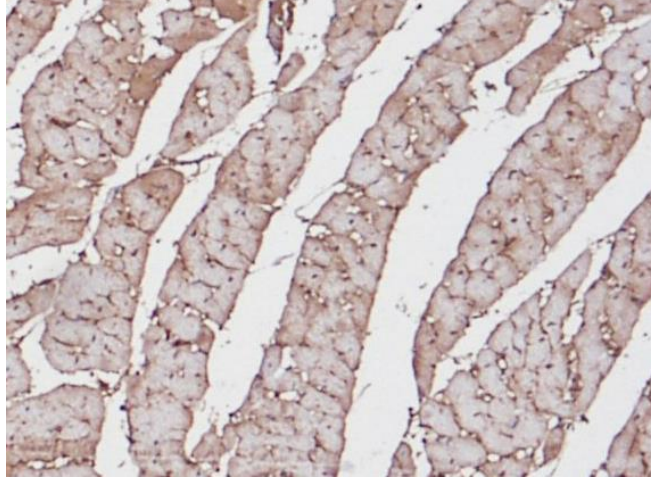
Test Statistics^b

	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	,000	5,500	2,000	7,500
Wilcoxon W	15,000	15,000	20,500	17,000	22,500
Z	-3,067	-3,062	-2,569	-2,996	-2,378
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002	,002	,010	,003	,017
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 ^a	,001 ^a	,013 ^a	,003 ^a	,028 ^a

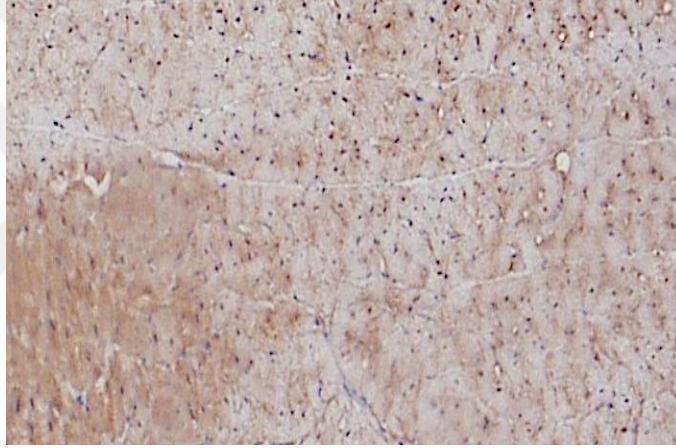
Mann-Whitney 2&3 Test

Test Statistics^b

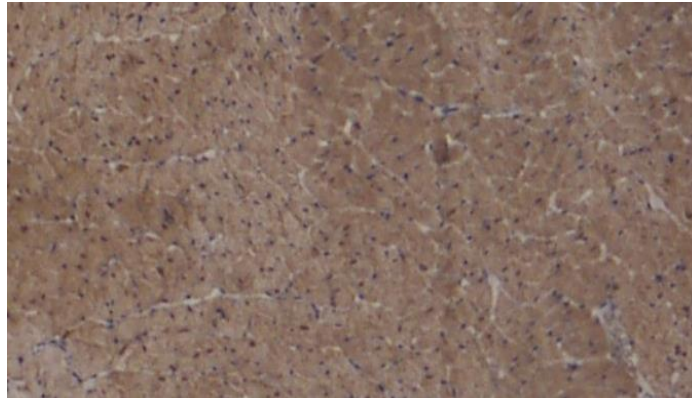
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	20,500	22,000	15,000
Wilcoxon W	36,000	74,500	56,500	58,000	70,000
Z	-3,560	-,133	-1,885	-1,760	-2,407
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,059	,078	,016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,083 ^a	,122 ^a	,027 ^a



Resim 20: Kontrol grubunda sağ ventrikül dokusundaki CD34 boyaması



Resim 21: Diabetik grupta sağ ventrikül dokusundaki CD34 boyaması



Resim 22: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikül dokusundaki CD34 boyaması

Sol atrium dokusunda CD34 dağılımı (Tablo 18; Resim 23, 24, 25)

Analiz sonucuna göre sol atrium dokusunda 3 grubun CD34 düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (χ^2_{K-W} : 11,130, SD: 2, P:0,004).

Saptanan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,0167$ olarak kabul edildi. Buna göre; grup 1 ile grup 3 ve grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark saptanırken grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 19). Bu anlamlı farkın grup 3'teki yüksek CD34 miktarından kaynaklandığı ispatlanmıştır.

Tablo 18: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atriumda CD34 düzeyleri

Sıçan	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	1	1	3
2	1	2	3
3	1	3	3
4	2	2	2
5	2	3	3
6		2	3
7		1	3
8		1	2
9			3
10			3

Tablo 19: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atriumda CD34 düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Descriptives sol atrium

Descriptive Statistics						
grup		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kontrol	retikulosityuzde	5	1,20	1,49	1,3300	,11790
	glukoz	5	77	100	90,00	10,700
	cd34	5	1	2	1,40	,548
	vgef	5	1	2	1,20	,447
	fibrozis	5	1	2	1,20	,447
	Valid N (listwise)	5				
diabetik	retikulosityuzde	8	1,30	2,80	1,9250	,53918
	glukoz	8	270	494	397,50	71,841
	cd34	8	1	3	1,88	,835
	vgef	8	1	2	1,75	,463
	fibrozis	8	2	3	2,87	,354
	Valid N (listwise)	8				
eritropoetin	retikulosityuzde	10	12,00	28,00	20,9000	5,70477
	glukoz	10	350	450	410,70	31,609
	cd34	10	2	3	2,80	,422
	vgef	10	2	3	2,80	,422
	fibrozis	10	1	3	1,90	,568
	Valid N (listwise)	10				

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics ^{a,b}					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Chi-Square	18,319	11,267	11,130	15,961	14,883
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,004	,004	,000	,001

Mann-Whitney 1&2 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	3,000	,000	13,500	9,000	,500
Wilcoxon W	18,000	15,000	28,500	24,000	15,500
Z	-2,492	-2,928	-1,034	-1,859	-3,160
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013	,003	,301	,063	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011 ^a	,002 ^a	,354 ^a	,127 ^a	,002 ^a

Mann-Whitney 1&3 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	,000	2,000	1,000	9,500
Wilcoxon W	15,000	15,000	17,000	16,000	24,500
Z	-3,067	-3,062	-3,101	-3,236	-2,139
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002	,002	,002	,001	,032
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 ^a	,001 ^a	,003 ^a	,001 ^a	,055 ^a

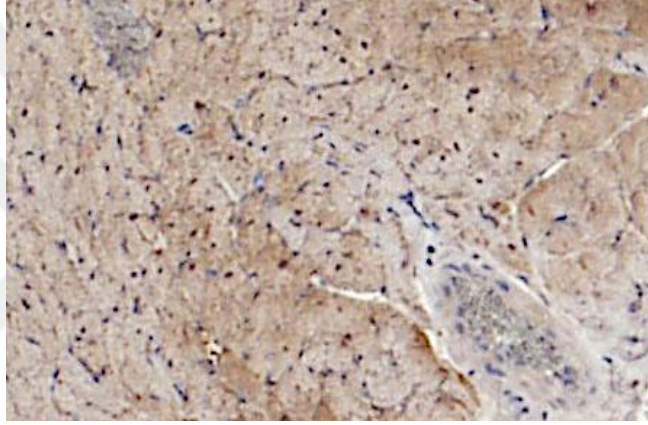
Mann-Whitney 2&3 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	15,000	6,000	8,000
Wilcoxon W	36,000	74,500	51,000	42,000	63,000
Z	-3,560	-,133	-2,476	-3,325	-3,129
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,013	,001	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,027 ^a	,001 ^a	,003 ^a

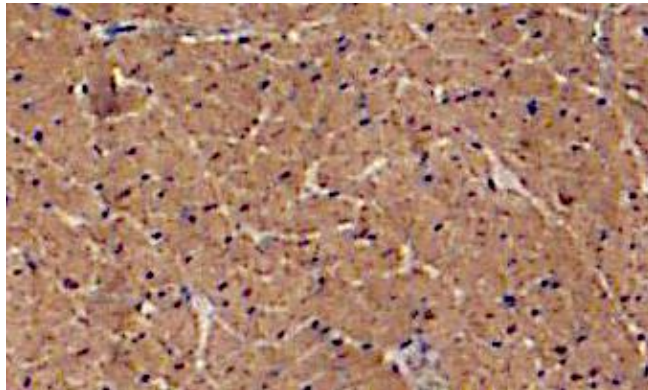
a. Not corrected for ties.



Resim 23: Kontrol grubunda sol atrium dokusundaki CD34 boyaması



Resim 24: Diabetik grupta sol atrium dokusundaki CD34 boyaması



Resim 25: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atrium dokusundaki CD34 boyaması

Sol ventrikül dokusunda CD34 dağılımı (Tablo 20; Resim 26, 27, 28)

Analiz sonucuna göre sol ventrikül dokusunda 3 grubun CD34 düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (χ^2_{K-W} : 9,855, SD: 2, P:0,007).

Saptanan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,0167$ olarak kabul edildi. Buna göre; grup 1 ile grup 2 ve grup 2 ile grup 3 arasındaki farklılık anlamsız, grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu anlamlı farkın grup 3'teki yüksek CD34 miktarından kaynaklandığı ispatlanmıştır (Tablo 21).

Tablo 20: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikülde CD34 düzeyleri

Sıçan	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	1	3	3
2	1	2	3
3	2	2	2
4	1	2	3
5	2	2	3
6		3	3
7		1	2
8		1	2
9			3
10			3

Tablo 21: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikülde CD34 düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Descriptives sol ventrikül

Descriptive Statistics						
grup		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kontrol	retikulosityuzde	5	1,20	1,49	1,3300	,11790
	glukoz	5	77	100	90,00	10,700
	cd34	5	1	2	1,40	,548
	vgef	5	1	2	1,20	,447
	fibrozis	5	1	2	1,20	,447
	Valid N (listwise)	5				
diabetik	retikulosityuzde	8	1,30	2,80	1,9250	,53918
	glukoz	8	270	494	397,50	71,841
	cd34	8	1	3	2,00	,756
	vgef	8	1	2	1,75	,463
	fibrozis	8	2	3	2,87	,354
	Valid N (listwise)	8				
eritropoetin	retikulosityuzde	10	12,00	28,00	20,9000	5,70477
	glukoz	10	350	450	410,70	31,609
	cd34	10	2	3	2,70	,483
	vgef	10	2	3	2,70	,483
	fibrozis	10	1	3	2,00	,667
	Valid N (listwise)	10				

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics ^{a,b}					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Chi-Square	18,319	11,267	9,855	14,561	13,520
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,004	,007	,001	,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney 1&2 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	3,000	,000	11,000	9,000	,500
Wilcoxon W	18,000	15,000	26,000	24,000	15,500
Z	-2,492	-2,928	-1,432	-1,859	-3,160
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013	,003	,152	,063	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011 ^a	,002 ^a	,222 ^a	,127 ^a	,002 ^a

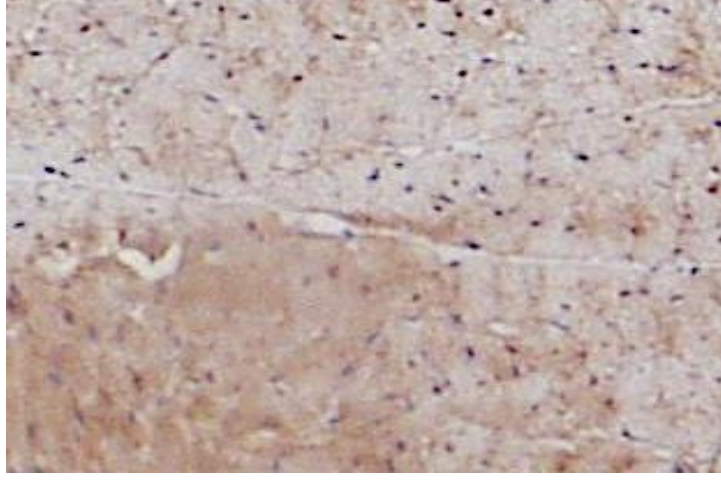
a. Not corrected for ties.

Mann-Whitney1&3 Test

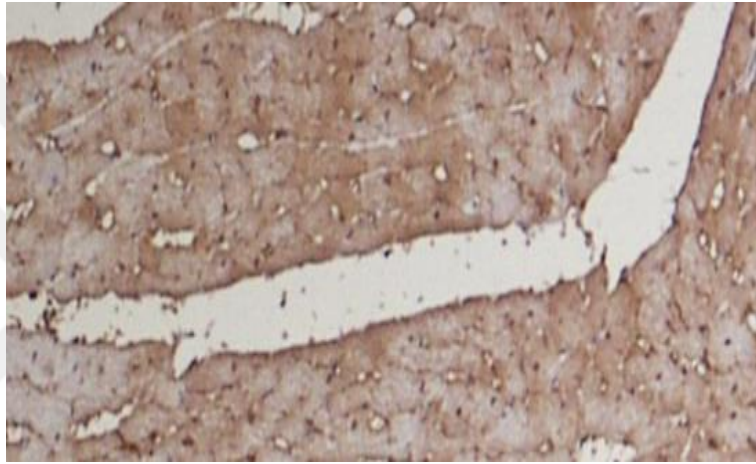
Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	,000	3,000	1,500	9,000
Wilcoxon W	15,000	15,000	18,000	16,500	24,000
Z	-3,067	-3,062	-2,910	-3,096	-2,144
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002	,002	,004	,002	,032
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 ^a	,001 ^a	,005 ^a	,001 ^a	,055 ^a

Mann-Whitney 2&3 Test

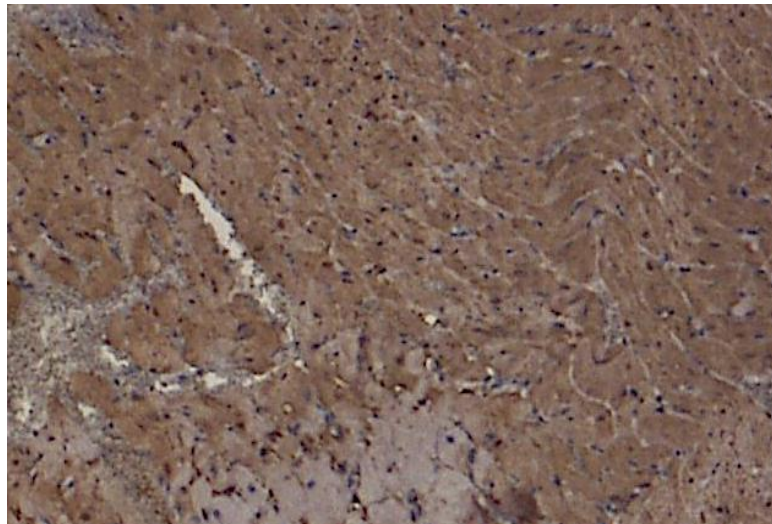
Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	19,000	9,000	12,000
Wilcoxon W	36,000	74,500	55,000	45,000	67,000
Z	-3,560	-,133	-2,064	-3,047	-2,752
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,039	,002	,006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,068 ^a	,004 ^a	,012 ^a



Resim 26: Kontrol grubunda sol ventrikül dokusundaki CD34 boyaması



Resim 27: Diabetik grupta sol ventrikül dokusundaki CD34 boyaması



Resim 28: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikül dokusundaki CD34 boyaması

4.4. Grupların VEGF düzeylerinin karşılaştırılması

Kontrol grubu, diabetik grup ve eritoropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atrium, sağ ventrikül, sol atrium ve sol ventrikül VEGF miktarı gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında farklılık ileri derecede anlamlı olarak bulunmuştur.

Sağ atrium dokusunda VEGF dağılımı (Tablo 22; Resim 29, 30, 31)

Analiz sonucuna göre sağ atrium dokusunda 3 grubun VEGF düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak çok anlamlıdır (χ^2_{K-W} : 12,727, SD: 2, P:0,002).

Saptanan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,0167$ olarak kabul edildi. Gruplar arasındaki farkın kontrol grubu dolayısıyla kaynaklandığı görüldü. Buna göre; grup 1 ile grup 3 ve grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanmış, grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 23). Bu anlamlı farkın grup 3'teki yüksek VEGF miktarından kaynaklandığı ispatlanmıştır.

Tablo 22: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritoropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atriumda VEGF düzeyleri

Sıçan	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	1	2	2
2	1	3	2
3	2	2	3
4	1	1	2
5	1	2	3
6		2	3
7		2	3
8		1	3
9			3
10			3

Tablo 23: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atriumda VEGF düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Descriptives sağ atrium

		Descriptive Statistics				
grup		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kontrol	retikulosityuzde	5	1,20	1,49	1,3300	,11790
	glukoz	5	77	100	90,00	10,700
	cd34	5	1	2	1,20	,447
	vgef	5	1	2	1,20	,447
	fibrozis	5	1	2	1,20	,447
	Valid N (listwise)	5				
diabetik	retikulosityuzde	8	1,30	2,80	1,9250	,53918
	glukoz	8	270	494	397,50	71,841
	cd34	8	1	3	1,62	,744
	vgef	8	1	3	1,88	,641
	fibrozis	8	1	3	2,50	,756
	Valid N (listwise)	8				
eritropoetin	retikulosityuzde	10	12,00	28,00	20,9000	5,70477
	glukoz	10	350	450	410,70	31,609
	cd34	10	2	3	2,80	,422
	vgef	10	2	3	2,70	,483
	fibrozis	10	1	3	2,10	,568
	Valid N (listwise)	10				

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics ^{a,b}					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Chi-Square	18,319	11,267	13,892	12,727	8,858
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,004	,001	,002	,012

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney 1&2 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	3,000	,000	13,500	8,500	4,000
Wilcoxon W	18,000	15,000	28,500	23,500	19,000
Z	-2,492	-2,928	-1,105	-1,873	-2,498
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013	,003	,269	,061	,012
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011 ^a	,002 ^a	,354 ^a	,093 ^a	,019 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney 2&3 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	9,000	14,000	25,500
Wilcoxon W	36,000	74,500	45,000	50,000	80,500
Z	-3,560	-,133	-2,996	-2,542	-1,425
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,003	,011	,154
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,004 ^a	,021 ^a	,203 ^a

a. Not corrected for ties.

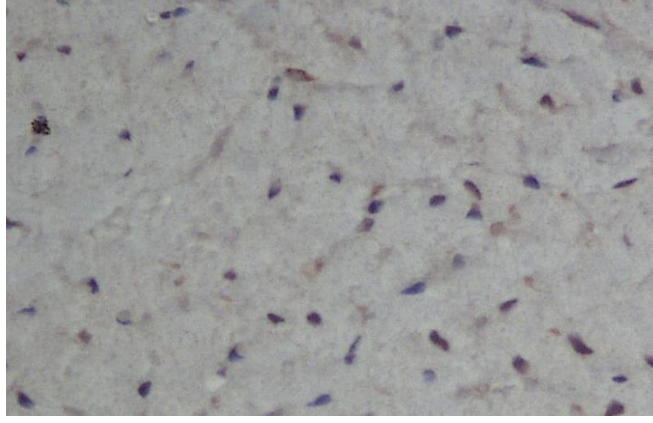
b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney 1&3 Test

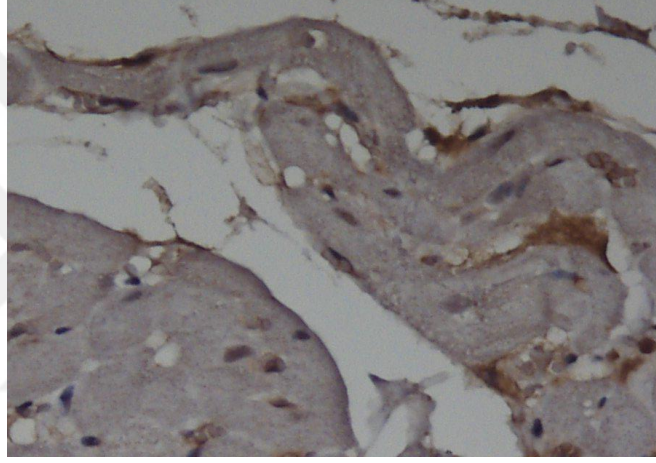
Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	9,000	14,000	25,500
Wilcoxon W	36,000	74,500	45,000	50,000	80,500
Z	-3,560	-,133	-2,996	-2,542	-1,425
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,003	,011	,154
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,004 ^a	,021 ^a	,203 ^a

a. Not corrected for ties.

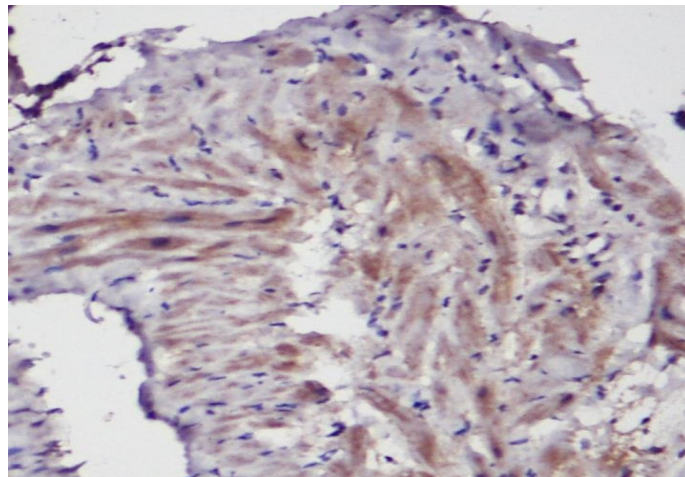
b. Grouping Variable: grup



Resim 29: Kontrol grubunda sağ atrium dokusundaki VEGF boyaması



Resim 30: Diabetik grupta sağ atrium dokusundaki VEGF boyaması



Resim 31: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ atrium dokusundaki VEGF boyaması

Sağ ventrikül dokusunda VEGF dağılımı (Tablo 24; Resim 32, 33,34)

Analiz sonucuna göre sağ ventrikül dokusunda 3 grubun VEGF düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (χ^2_{K-W} :10,294, SD: 2, P:0,006).

Saptanan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,0167$ olarak kabul edildi. Gruplar arasındaki farkın kontrol grubu dolayısıyla kaynaklandığı görüldü. Buna göre; grup 1 ile grup 3 arası anlamlı, grup 1 ile grup 2 ve grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanmamış (Tablo 25). Bu anlamlı farkın grup 3'teki yüksek VEGF miktarından kaynaklandığı ispatlanmıştır.

Tablo 24: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikülde VEGF düzeyleri

Sıçan	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	2	1	3
2	1	2	2
3	1	3	2
4	1	2	2
5	1	2	3
6		3	3
7		2	3
8		1	3
9			2
10			3

Tablo 25: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikülde VEGF düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Descriptives sağ ventrikül

Descriptive Statistics						
grup		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kontrol	retikulosityuzde	5	1,20	1,49	1,3300	,11790
	glukoz	5	77	100	90,00	10,700
	cd34	5	1	2	1,40	,548
	vgef	5	1	2	1,20	,447
	fibrozis	5	1	1	1,00	,000
	Valid N (listwise)	5				
diabetik	retikulosityuzde	8	1,30	2,80	1,9250	,53918
	glukoz	8	270	494	397,50	71,841
	cd34	8	1	3	1,88	,835
	vgef	8	1	3	2,00	,756
	fibrozis	8	2	3	2,75	,463
	Valid N (listwise)	8				
eritropoetin	retikulosityuzde	10	12,00	28,00	20,9000	5,70477
	glukoz	10	350	450	410,70	31,609
	cd34	10	1	3	2,60	,699
	vgef	10	2	3	2,60	,516
	fibrozis	10	1	3	1,90	,738
	Valid N (listwise)	10				

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics ^{a,b}					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Chi-Square	18,319	11,267	7,573	10,294	13,200
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,004	,023	,006	,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney1&2 Test

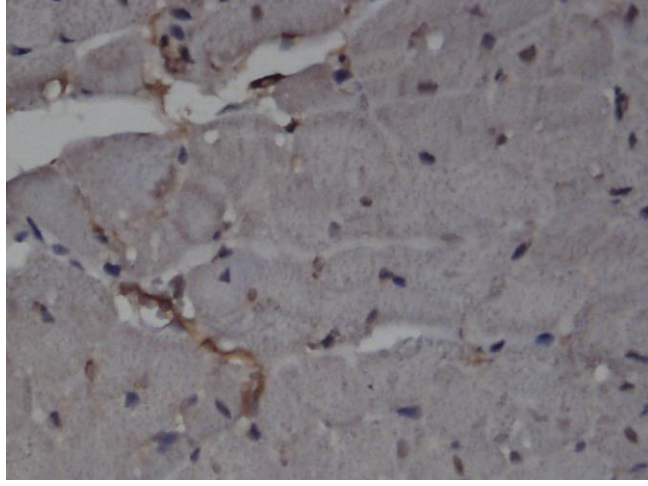
Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	3,000	,000	13,500	8,000	,000
Wilcoxon W	18,000	15,000	28,500	23,000	15,000
Z	-2,492	-2,928	-1,034	-1,910	-3,183
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013	,003	,301	,056	,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011 ^a	,002 ^a	,354 ^a	,093 ^a	,002 ^a

Mann-Whitney 1&3 Test

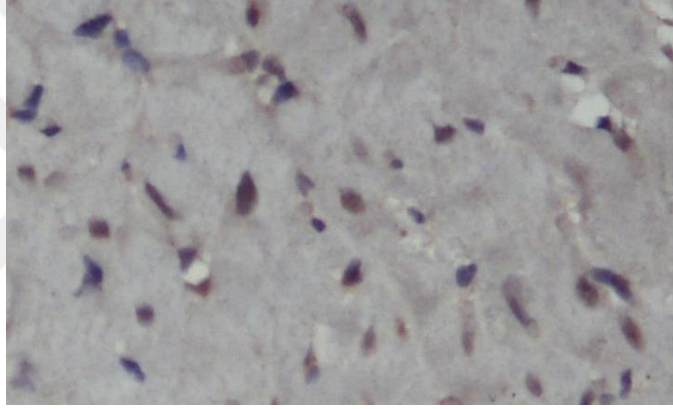
Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	,000	5,500	2,000	7,500
Wilcoxon W	15,000	15,000	20,500	17,000	22,500
Z	-3,067	-3,062	-2,569	-2,996	-2,378
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002	,002	,010	,003	,017
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 ^a	,001 ^a	,013 ^a	,003 ^a	,028 ^a

Mann-Whitney 2&3 Test

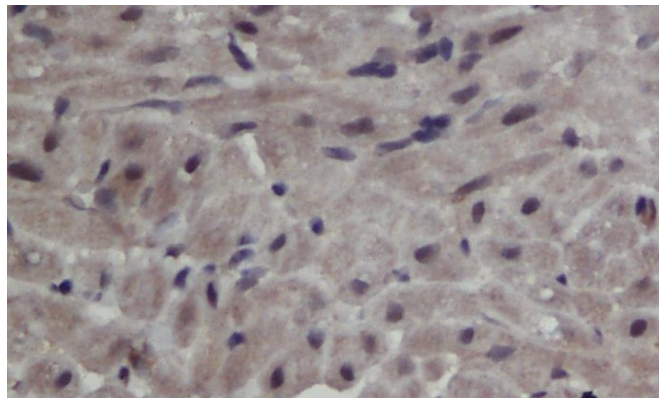
Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	20,500	22,000	15,000
Wilcoxon W	36,000	74,500	56,500	58,000	70,000
Z	-3,560	-,133	-1,885	-1,760	-2,407
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,059	,078	,016
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,083 ^a	,122 ^a	,027 ^a



Resim 32: Kontrol grubunda sağ ventrikül dokusundaki VEGF boyaması



Resim 33: Diabetik grupta sağ ventrikül dokusundaki VEGF boyaması



Resim 34: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sağ ventrikül dokusundaki VEGF boyaması

Sol atrium dokusunda VEGF dağılımı (Tablo 26; Resim 35, 36, 37)

Analiz sonucuna göre sol atrium dokusunda 3 grubun VEGF düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır (χ^2_{K-W} : 15,961, SD: 2, P:0,000).

Saptanan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,0167$ olarak kabul edildi. Buna göre; grup 1 ile grup 3 ve grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı fark saptanırken grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 27). Bu anlamlı farkın grup 3'teki yüksek VEGF miktarından kaynaklandığı ispatlanmıştır.

Tablo 26: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atriumda VEGF düzeyleri

Sıçan	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	1	2	3
2	2	2	2
3	1	1	3
4	1	2	3
5	1	2	3
6		2	3
7		1	3
8		2	3
9			3
10			2

Tablo 27: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atriumda VEGF düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Descriptives sol atrium

		Descriptive Statistics				
grup		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kontrol	retikulosityuzde	5	1,20	1,49	1,3300	,11790
	glukoz	5	77	100	90,00	10,700
	cd34	5	1	2	1,40	,548
	vgef	5	1	2	1,20	,447
	fibrozis	5	1	2	1,20	,447
	Valid N (listwise)	5				
diabetik	retikulosityuzde	8	1,30	2,80	1,9250	,53918
	glukoz	8	270	494	397,50	71,841
	cd34	8	1	3	1,88	,835
	vgef	8	1	2	1,75	,463
	fibrozis	8	2	3	2,87	,354
	Valid N (listwise)	8				
eritropoetin	retikulosityuzde	10	12,00	28,00	20,9000	5,70477
	glukoz	10	350	450	410,70	31,609
	cd34	10	2	3	2,80	,422
	vgef	10	2	3	2,80	,422
	fibrozis	10	1	3	1,90	,568
	Valid N (listwise)	10				

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics ^{a,b}					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Chi-Square	18,319	11,267	11,130	15,961	14,883
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,004	,004	,000	,001

Mann-Whitney 1&2 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	3,000	,000	13,500	9,000	,500
Wilcoxon W	18,000	15,000	28,500	24,000	15,500
Z	-2,492	-2,928	-1,034	-1,859	-3,160
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013	,003	,301	,063	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011 ^a	,002 ^a	,354 ^a	,127 ^a	,002 ^a

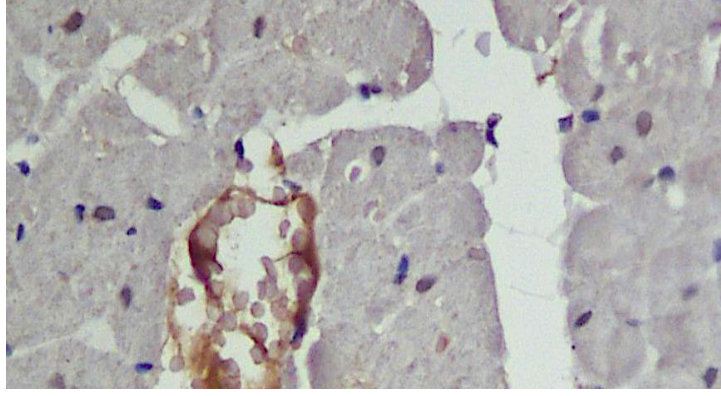
Mann-Whitney 1&3 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	,000	2,000	1,000	9,500
Wilcoxon W	15,000	15,000	17,000	16,000	24,500
Z	-3,067	-3,062	-3,101	-3,236	-2,139
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002	,002	,002	,001	,032
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 ^a	,001 ^a	,003 ^a	,001 ^a	,055 ^a

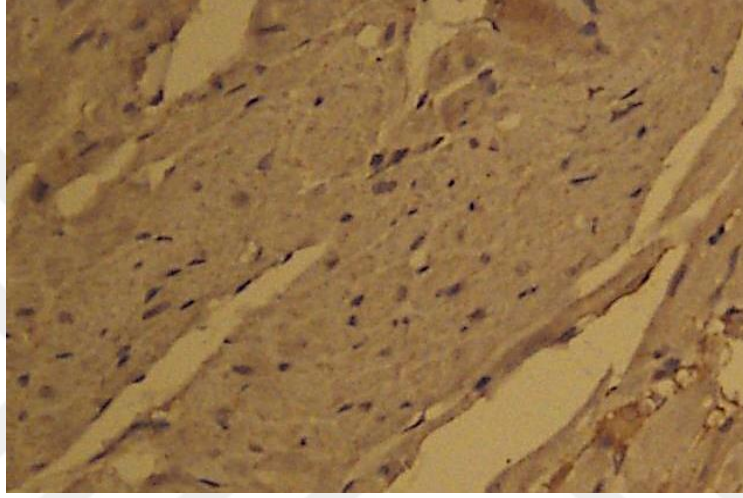
Mann-Whitney 2&3 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	15,000	6,000	8,000
Wilcoxon W	36,000	74,500	51,000	42,000	63,000
Z	-3,560	-,133	-2,476	-3,325	-3,129
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,013	,001	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,027 ^a	,001 ^a	,003 ^a

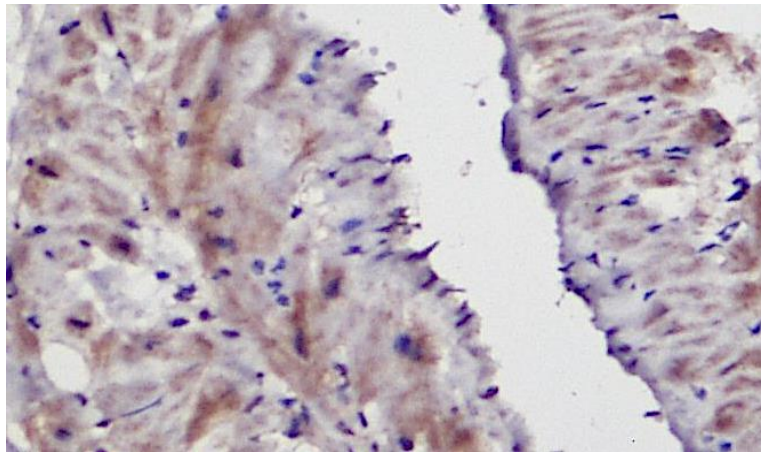
a. Not corrected for ties.



Resim 35: Kontrol grubunda sol atrium dokusundaki VEGF boyaması



Resim 36: Diabetik grupta sol atrium dokusundaki VEGF boyaması



Resim 37: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol atrium dokusundaki VEGF boyaması

Sol ventrikül dokusunda VEGF dağılımı (Tablo 28; Resim 38, 39, 40)

Analiz sonucuna göre sol ventrikül dokusunda 3 grubun VEGF düzeyleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır (χ^2_{K-W} : 14,561, SD: 2, P:0,001).

Saptanan farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını anlamak için Bonferroni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,0167$ olarak kabul edildi. Buna göre; grup 1 ile grup 2 anlamsız, grup 2 ile grup 3 ve grup 1 ile grup 3 arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu anlamlı farkın grup 3'teki yüksek VEGF miktarından kaynaklandığı ispatlanmıştır. (Tablo 29).

Tablo 28: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikülde VEGF düzeyleri

Sıçan	Grup 1	Grup 2	Grup 3
1	1	2	3
2	1	2	2
3	2	1	3
4	1	2	3
5	1	2	3
6		2	2
7		1	3
8		2	2
9			3
10			3

Tablo 29: Kontrol grubu, diabetik grup ve eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikülde VEGF düzeylerinin istatistiksel analiz sonuçları

Descriptives sol ventrikül

		Descriptive Statistics				
grup		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
kontrol	retikulosityuzde	5	1,20	1,49	1,3300	,11790
	glukoz	5	77	100	90,00	10,700
	cd34	5	1	2	1,40	,548
	vgef	5	1	2	1,20	,447
	fibrozis	5	1	2	1,20	,447
	Valid N (listwise)	5				
diabetik	retikulosityuzde	8	1,30	2,80	1,9250	,53918
	glukoz	8	270	494	397,50	71,841
	cd34	8	1	3	2,00	,756
	vgef	8	1	2	1,75	,463
	fibrozis	8	2	3	2,87	,354
	Valid N (listwise)	8				
eritropoetin	retikulosityuzde	10	12,00	28,00	20,9000	5,70477
	glukoz	10	350	450	410,70	31,609
	cd34	10	2	3	2,70	,483
	vgef	10	2	3	2,70	,483
	fibrozis	10	1	3	2,00	,667
	Valid N (listwise)	10				

Kruskal-Wallis Test

Test Statistics ^{a,b}					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Chi-Square	18,319	11,267	9,855	14,561	13,520
df	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	,000	,004	,007	,001	,001

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: grup

Mann-Whitney 1&2 Test

Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	3,000	,000	11,000	9,000	,500
Wilcoxon W	18,000	15,000	26,000	24,000	15,500
Z	-2,492	-2,928	-1,432	-1,859	-3,160
Asymp. Sig. (2-tailed)	,013	,003	,152	,063	,002
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,011 ^a	,002 ^a	,222 ^a	,127 ^a	,002 ^a

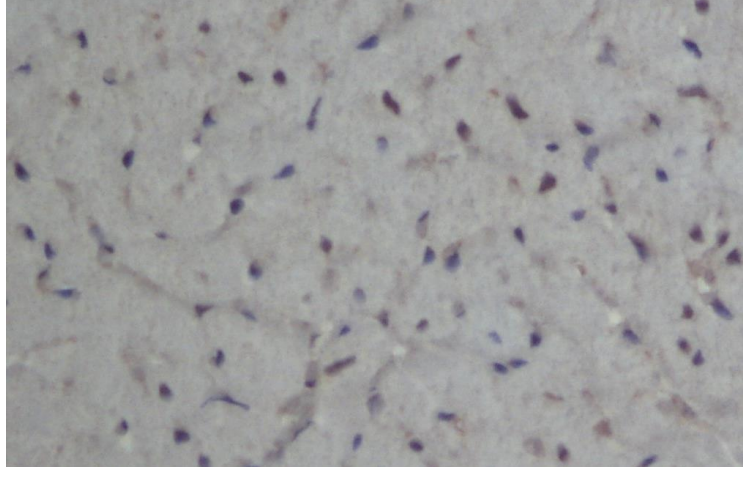
a. Not corrected for ties.

Mann-Whitney1&3 Test

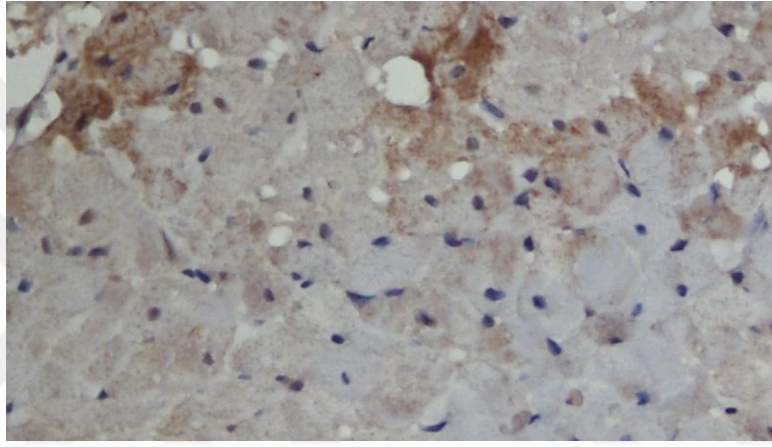
Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	,000	3,000	1,500	9,000
Wilcoxon W	15,000	15,000	18,000	16,500	24,000
Z	-3,067	-3,062	-2,910	-3,096	-2,144
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002	,002	,004	,002	,032
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,001 ^a	,001 ^a	,005 ^a	,001 ^a	,055 ^a

Mann-Whitney 2&3 Test

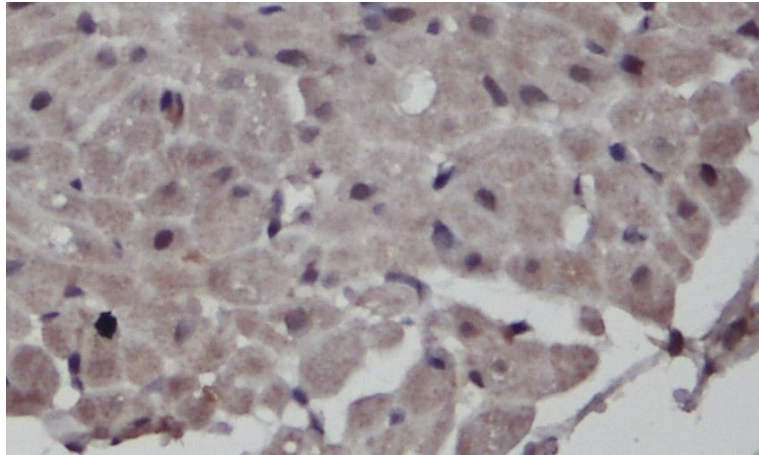
Test Statistics ^b					
	retikulosityuzde	glukoz	cd34	vgef	fibrozis
Mann-Whitney U	,000	38,500	19,000	9,000	12,000
Wilcoxon W	36,000	74,500	55,000	45,000	67,000
Z	-3,560	-,133	-2,064	-3,047	-2,752
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,894	,039	,002	,006
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 ^a	,897 ^a	,068 ^a	,004 ^a	,012 ^a



Resim 38: Kontrol grubunda sol ventrikül dokusundaki VEGF boyaması



Resim 39: Diabetik grupta sol ventrikül dokusundaki VEGF boyaması



Resim 40: Eritropoetinle indüklenmiş diabetik grupta sol ventrikül dokusundaki VEGF boyaması

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Gelişmiş batı ülkelerinde bütün ölümlerin en az yarısı kardiyovasküler hastalıklara ve bunların 3/4'ü de aterosklerotik koroner arter hastalığına (KAH) bağlıdır. Gerek mortalite gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır (1). Ateroskleroz, endotelial disfonksiyon ile başlayan bir dizi olay sonucunda meydana gelen aterom plakları ile karakterizedir (8). Aterotrombotik oklüzyonlar, plak rüptürü ve endotelial tahribat sonucunda trombüs oluşumu ile birlikte tetiklenmektedir. Daha stabil plaklar ise progresif şekilde damar lümenini oklüde edebilir ve iskemik semptomlara yol açabilir (30). Aorta, koroner arterler ve serebral arterler daha fazla tutulmakta olup; ateroskleroz bütün orta boy ve küçük arterleri tutabilir (8). Arteriyel lezyonların tromboz ile komplike olması sonucunda myokard enfarktüsü (MI) oluşabilir. Bağırsak ve alt ekstremité iskemisine de sebep olan ateroskleroz abdominal aort anevrizmalarının da en önemli sebebidir (16).

Diabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize, mikrovasküler ve makrovasküler hastalık riskini artıran kompleks metabolik bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (2). İnsülin sekresyonunda, etkisinde veya her iki mekanizmada defekt olması sonucunda meydana gelen hiperglisemi ile karakterize metabolik hastalık grubunu tanımlamaktadır (3). Tüm toplumlarda azımsanmayacak kitleleri etkileyen diabet komplikasyonları ile de ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. Kontrolsüz diabet sonucunda diabetik ketoasidoz veya nonketotik hiperozmolar sendrom gibi hayatı tehdit edici akut komplikasyonlar oluşmaktadır. Uzun dönemde ise retinopati, nefropati ve nöropati gibi kronik komplikasyonlara neden olmaktadır. Diabetik hastaların aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık geçirme riski normal popülasyona oranla ciddi oranda artmıştır. Koroner kalp hastalığı risk faktörlerinden olan hipertansiyon ve lipid metabolizmasındaki bozukluklar sıklıkla diabet ile birliktelik göstermektedir (3). Diabetes mellitus kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Diabetik hastalarda koroner arter hastalığına bağlı ölüm riski nondiabetik hastalara oranla oldukça yüksek oranlarda bulunmaktadır; öyle ki, diabetik olup klinik olarak koroner arter hastalığı tanısı olmayan hastaların mortalite riski, nondiabetik olup myokard infarktüsü geçiren hastalar ile benzerdir (4).

Diabet diğer risk faktörleriyle yakın ilişkili olması ve myokard infarktüsü durumunda mortalitesinin yüksek (4-6 kat) olması nedeniyle KAH risk eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (8). Diabet tanısı olan bir hastanın kardiyovasküler hastalık riskinin daha önce Mİ geçirmiş, non-diabetik bir hasta kadar yüksek oranda olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bunun

yanında diabetik popülasyon ölümlerinin %50'den fazlasını kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır (36). American Heart Association (AHA), diabetik hastalar için hiperglisemi majör kardiyovasküler risk faktörü olarak bildirmektedir (37). Framingham çalışmasına göre diabetik erkeklerde non-diabetiklere göre 2 kat, diabetik kadınlarda ise yine non-diabetiklere göre 3 kat daha fazla kardiyovasküler hastalık riski olduğu gösterilmiştir (38). Epidemiyolojik çalışmalar diabetes mellitusun kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermektedir. Diabetik hastalarda koroner arter hastalığına bağlı ölüm riski nondiabetik hastalara oranla yüksek oranlarda bulunmaktadır. Dahası, diabetik olup klinik olarak koroner arter hastalığı tanısı olmayan hastaların mortalite riski, nondiabetik olup myokard infarktüsü geçiren hastalar ile benzerdir (4)

Hiperglisemi direk olarak endotel disfonksiyonuna neden olmakta ve kardiyovasküler risk faktörleri ile sıklıkla birlikte olmaktadır (7, 8). Bu yolla da ateroskleroz gelişimi diabetik hastalarda daha erken dönemde başlamakta ve hızla progrese olmaktadır (9). Ateroskleroz gelişimi hiperinsülinemiden çok insülin direnci ile de ilişkilidir (10). Diabet hiperkolesterolemiyi de indükleyerek aterosklerozise yatkınlığı artırır. Diabetli olmayan yaşlıları ile kıyaslandığında, tip 2 diabetlilerde kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir (11).

Diabet gelişiminde insülin yetmezliğine yol açan otoimmün beta hücre disfonksiyonundan insülin rezistansına yol açan bir spektrumu kapsayan mekanizmalar suçlanmaktadır. (3, 38). Dahası, diabetik olup klinik olarak koroner arter hastalığı tanısı olmayan hastaların mortalite riski, nondiabetik olup myokard infarktüsü geçiren hastalar ile benzerdir (4). Diabet hiperkolesterolemiyi de indükleyerek aterosklerozise yatkınlığı artırır. Diabetli olmayan yaşlıları ile kıyaslandığında, tip 2 diabetlilerde kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir (11).

Kök hücreler ile ilgili yapılan çalışmalar kalp cerrahisi alanında da ilgi çekmektedir. İskemi, hipertermi, hipotermi gibi stress durumlarında doku rejenerasyonuna yardımcı olmak amacıyla sayıca artan bu hücreler çeşitli stress durumlarında ihtiyaç duyulan savunma mekanizmalarında da görev yapabilmektedir (13, 84). Konu ile ilgili çalışmalarda, kök hücrelerin iskemiye karşı kardiyak hasarı azalttığı gösterilmiştir (12-15). Myokard infarktüsü sonrası iskemik doku çevresine anjiyografik yöntemlerle ya da intraoperatif enjekte edilen kök hücrelerin iskemik kardiyak hasarı azalttığı, myokard fonksiyonlarını olumlu şekilde etkilediği gösterilmiştir (12, 16, 17). Eritropoietin (EPO), anemi ve hipoksinin neden olduğu azalmış oksijen seviyelerini ortadan kaldırmak için eritroid prekürsör hücrelerinin proliferasyonunu ve

farklılaşmasını stimüle eden hipoksi ile tetiklenen bir glikoprotein hormondur. Yapılan çeşitli çalışmalarda, eritropoietinin (EPO) miyokardda proliferasyon kaskadlarını da tetikleyebildiğini göstermektedir (19). Böylece, EPO'nun kardiyovasküler sistemde sitoprotektif bir ajan olarak kullanılabileceği düşüncesi doğmuştur. (82, 85) EPO, neovaskülarizasyonu da tetikleyebilir, infarktüs boyutunu azaltır ve iskemi-reperfüzyon hasarı ve kronik kalp yetmezliğine karşı etkili kardiyak koruma sağlar. Eritropoietin (EPO), miyokardı iskemik hasardan korur ve re-modelling'e teşvik eder (18).

Vasküler onarım süreçlerini destekleyen endotelyal progenitör hücrelerin (EPC'ler) CD34-pozitif (CD34 +) kök hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Eritropoietin (EPO) aynı zamanda eritrosit farklılaşmasını stimüle eden bir sitokin uyarıcıdır. Renal interstisyumda üretilir. Rekombinant insan EPO (rhEPO) kullanımının günümüzde başlıca endikasyonu, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda EPO eksikliğine bağlı aneminin tedavisidir. Hem VEGF hem de EPO'nun da ana hedefi vasküler yapılar gibi görünmektedir. EPO'nun EPC'leri uyarak vasküler onarım ve neoanjiyogenez sürecinde kilit bir molekül olduğunu varsayan bazı çalışmalarda sonuçlar, neoanjiyogenez sürecinde büyük bir düzenleyici sitokin olan VEGF'yi kullanan deneylerin sonuçlarıyla uyumludur (83). Diabetik kardiyomiyopati (DKM), ilerleyici kalp yetmezliğine yol açan mikrovasküler patoloji ve interstisyel fibrozis ile karakterizedir. Diabetik mikrovasküler komplikasyonların, hem iskemi hem de hiperglisemiye yanıt olarak VEGF de dahil olmak üzere anjiyojenik faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir. Hiperglisemi de interstisyel fibrozis ve ilerleyici kardiyak disfonksiyon ile birlikte apoptoz ve kardiyomiyositlerin nekrozuna neden olur. (84, 85). Genel olarak EPO, normal endotelyal progenitör hücre aracılı endotelyal döngüyü, artmış VEGF ekspresyonunu ve artmış kardiyak mikrovaskülarizasyonu ve iskemik kalpte fonksiyonu uyarır. DKM oluşan sıçanlarda EPO ile yapılan çalışmada, EPO uygulamasının, anjiyogenezini arttırarak ve kan şekerini etkilemeden interstisyel fibrozu zayıflatarak DKM sıçanlarının kalbin yeniden şekillenmesinin tersine çevirebileceği gösterilmiştir (84). Vasküler onarım süreçlerini destekleyen endotelyal progenitör hücrelerin (EPC'ler) CD34-pozitif (CD34 +) kök hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Eritropoietin (EPO) eritrosit farklılaşmasını stimüle eden bir sitokin uyarıcıdır. Hipoksik uyaranlara yanıt olarak başlıca renal interstisyumda üretilir. Şu anda rekombinant insan EPO (rhEPO) kullanımının başlıca endikasyonu, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda EPO eksikliğine bağlı aneminin tedavisidir. EPO'nun, endotelyal hücreler üzerinde doğrudan biyolojik etkileri olduğu da görülmektedir. Ayrıca, hem VEGF hem de EPO, neoanjiyogenez ile ilgili önemli etkinlikleri paylaşmaktadır. Her iki sitokin de ana hedefi vasküler yapılar gibi görünmektedir. EPO'nun EPC'leri uyarak vasküler onarım ve

neoanjiyogenez sürecinde kilit bir molekül olduğunu varsayan bazı çalışmalarda sonuçlar, neoanjiyogenez sürecinde büyük bir düzenleyici sitokin olan VEGF'yi kullanan deneylerin sonuçlarıyla uyumludur (83).

Eritropoetinin (EPO), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu arttırarak ve iskemi modellerinde miyokardiyal fibrozu hafifleterek kalpteki doku koruyucu etkilere sahip olduğu ortaya çıkmıştır (83). Diabetik kardiyomiyopati (DKM), ilerleyici kalp yetmezliğine yol açan mikrovasküler patoloji ve interstisyel fibrozis ile karakterizedir. Bu mikrovasküler anormallikler, hipertansiyon ve koroner ateroskleroz gibi makrovasküler patolojiler olmaksızın da mevcuttur. Diabetik mikrovasküler komplikasyonların, hem iskemi hem de hiperglisemiye yanıt olarak VEGF de dahil olmak üzere anjiyojenik faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir. VEGF'nin azalmış ekspresyonu ve kapiller dansitede anlamlı azalmanın, DKM'de sol ventrikül (LV) disfonksiyonuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bunun yanında hiperglisemi de interstisyel fibrozis ve ilerleyici kardiyak disfonksiyon ile birlikte apoptoz ve kardiyomiyositlerin nekrozuna neden olur (81).

Genel olarak EPO, normal endotelial progenitör hücre aracılı endotelial döngüyü, artmış VEGF ekspresyonunu ve artmış kardiyak mikrovaskülarizasyonu ve iskemik kalpte fonksiyonu uyarır. EPO ayrıca miyokardiyal interstisyel fibrozu azaltarak LV basınç yükü ile ilişkili kardiyak remodelingi de iyileştirir. DKM oluşan sıçanlarda EPO ile yapılan çalışmada, EPO uygulamasının, anjiyogenezini arttırarak ve kan şekerini etkilemeden interstisyel fibrozu zayıflatarak DKM sıçanlarının kalbin yeniden şekillenmesinin tersine çevirebileceği gösterilmiştir (84).

Kök hücreler kullanılarak yapılan bir çok çalışmada diabetik hasta grubu göz ardı edilmiştir. Ancak muhtemel kök hücre düzeyindeki farklılıkların neden olduğu düşünülen bir çok postoperatif morbidite için diabetin de literatürde bir risk faktörü olduğunu bilmekteyiz (20, 21). Streptozosin bir pankreatik beta hücre toksini olup hayvanda insülin üretme yeteneğini sekteye uğratarak diabetik ateroskleroz modelini gerçekleştirmeyi sağlamıştır. Bu model ilk olarak Park tarafından tanımlanmış olup streptozosin uygulanarak diabet oluşturulan farelerde 6 hafta sonra kontrol grubuna göre aortik sinüste 5,3 kat plak artışıyla sonuçlanmıştır (36). Böylece insanlardakine benzer bir şekilde plak morfolojisi geliştiren diabetik aterosklerozis hayvan modelinde oluşturularak, hayvan deneylerinin önü açılmıştır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda ağırlık diabetin endotel ve koroner arterler üzerindeki etkilerine ağırlık verilmiştir (20, 21). Biz bu çalışmada diabetin direk kardiyovasküler sistem dokuları üzerine olan etkilerini, diabetik sıçanlarda serum ve diğer

dokulardaki kök hücre düzeyinin normal populasyondan farklı olup olmadığını ve kök hücre seviyelerini artırdığı bilinen eritropoetin maddesinin bu sıçanlarda etkinliğini araştırmayı planladık. Literatürde neovaskülarizasyonu histopatolojik olarak değerlendirmek amacıyla en sık ve güvenli bir şekilde VEGF düzeylerinin araştırıldığı görülmektedir (83, 86). Bunun yanı sıra CD34 kök hücrelerin yüzeylerine bağlanmış olarak bulunan bir marker'dır. Literatürde CD34'ün kök hücreleri belirlemede sıklıkla ve güvenli bir şekilde değerlendirildiği görülmektedir (18). Eritropoetin kullanılarak diyabetik popülasyonda doku yenilenmesinin araştırıldığı bu çalışmamızda bu sebeplerle VEGF ve CD34 antikorları marker olarak kullanılmıştır. Böylece eritropoetin kök hücre sentezine, hasarlı dokulara yönlendirilmesi ve hasarlanmış dokuların rejenerasyonu üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir.

Diabetin kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli yan etkileri mevcuttur. İskemi, ısı değişiklikleri, oksidatif stres gibi durumlarda artan kök hücreler ve endotelyal büyüme faktörleri kardiyovasküler sistemde koruyucu rol oynamaktadır. Çalışmamızda sıçanlarda diabet modeli oluşturularak serumda retikülosit ve kardiyovasküler sistemin farklı dokularında CD34 ve VEGF düzeyi literatürde ilk defa özgün olarak değerlendirilmiştir.

Diabetik sıçanlar, sağlıklı sıçanlarla karşılaştırıldıklarında CD34 ve VEGF düzeyi kardiyovasküler sistem dokularında daha yüksek tespit edilmiştir. Kök hücre ve endotelyal büyüme faktörü miktarını artırdığı bilinen eritropoetin uygulaması diabetik sıçanlarda doku düzeyinde CD34 ve VEGF seviyelerinde daha fazla artışa neden olmuştur. Dikkati çeken bir diğer sonuç ise her ne kadar eritropoetin diabet varlığında fibrozisi azaltmada, CD34 ve VEGF düzeylerinde artmaya sebep olsa da yapılan korelasyon analizlerinde retikülosit düzeyi ile fibrozis, CD34 ve VEGF seviyeleri arasında sağ atrium dokusu hariç anlamlı bir korelasyon saptanamamıştır. Mevcut durum gruplardaki denek sayılarının az olması ile ilişkilendirilmiştir. Anlamlı korelasyon sadece serum retikülosit düzeyi ile sağ atrium CD34 seviyesindeki artışta görülmüştür.

Sonuç olarak, diabet hastalığında sıçanlarda kardiyovasküler sistemde fibrozis ile birlikte doku yenilenmesi için CD34 ve VEGF miktarı artmaktadır. Hücreleri korumak ve rejenerasyonla görevli CD34 ve VEGF moleküllerinin doku düzeyindeki miktarları güvenle kullanılabilen eritropoetin sayesinde daha da artırılabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Teralı K, Ergören MÇ. The contribution of NOS3 variants to coronary artery disease: A combined genetic epidemiology and computational biochemistry perspective. *Int J Biol Macromol*. 2018 Nov 14
2. Zaccardi F, et al. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J* 2016;92:63–69
3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, et al. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 2014, 37.Supplement 1: S81-S90
4. Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009 Mar;5(3):150-9
5. Goradel NH, Hour FG, Negahdari B, Malekshahi ZV, Hashemzahi M, Masoudifar A, Mirzaei H. Stem Cell Therapy: A New Therapeutic Option for Cardiovascular Diseases. *J Cell Biochem*. 2018 Jan;119(1):95-104
6. Ugurlucan M, Erer D, Karatepe O, Ziyade S, Haholu A, Gungor Ugurlucan F, Filizcan U, Tireli E, Dayioglu E, Alpogut U. Glutamine enhances the heat shock protein 70 expression as a cardioprotective mechanism in left heart tissues in the presence of diabetes mellitus. *Expert Opin Ther Targets*. 2010 Nov;14(11):1143-56
7. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. (1999): The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95; 738 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*; Feb;22(2):233-40
8. Dursunoğlu D, Evrengül H, Kaftan A, Kılıç M, Sermez Y. Koroner Ateroskleroz ve Diabet. *Klinikleri J Cardiol* 2004;17(1):55-60
9. Nishimura H. Diabetes mellitus and atherosclerosis. *Nihon Rinsho*. 2011 Jan;69(1):131-7
10. Yenigün M. (2001): Kardiyovasüler Diabet. In: Yenigün M, Altuntaş Y (eds): Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri; s. 639-697
11. Satman İ. The Update Criteria And The Reasons of Them in Diagnosis And Follow-Up of Diabetes Mellitus. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(3):1-15
12. Yerebakan C, Ugurlucan M, Kaminski A, Westphal B, Liebold A, Steinhoff G. [Autologous stem cell therapy with surgical myocardial revascularization - The Rostock University experience].[Article in Turkish]. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009 Dec;9(6):457-64

13. Ugurlucan M, Yerebakan C, Furlani D, Ma N, Steinhoff G. Cell sources for cardiovascular tissue regeneration and engineering. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009 Mar;57(2):63-73
14. Yerebakan C, Sandica E, Prietz S, Klopsch C, Ugurlucan M, Kaminski A, Abdija S, Lorenzen B, Boltze J, Nitzsche B, Egger D, Barten M, Furlani D, Ma N, Vollmar B, Liebold A, Steinhoff G. Autologous umbilical cord blood mononuclear cell transplantation preserves right ventricular function in a novel model of chronic right ventricular volume overload. *Cell Transplant*. 2009;18(8):855-68
15. Furlani D, Ugurlucan M, Ong L, Bieback K, Pittermann E, Westien I, Wang W, Yerebakan C, Li W, Gaebel R, Li RK, Vollmar B, Steinhoff G, Ma N. Is the intravascular administration of mesenchymal stem cells safe? Mesenchymal stem cells and intravital microscopy. *Microvasc Res*. 2009 May;77(3):370-6
16. Packer C, Boddice B, Simpson S. Regenerative medicine techniques in cardiovascular disease: where is the horizon? *Regen Med*. 2013 May;8(3):351-60
17. Campbell NG, Suzuki K. Cell delivery routes for stem cell therapy to the heart: current and future approaches. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012 Oct;5(5):713-26
18. Klopsch C, Furlani D, Gäbel R, Li W, Pittermann E, Ugurlucan M, Kundt G, Zingler C, Titze U, Wang W, Ong LL, Wagner K, Li RK, Ma N, Steinhoff G. Intracardiac injection of erythropoietin induces stem cell recruitment and improves cardiac functions in a rat myocardial infarction model. *J Cell Mol Med*. 2009 Apr;13(4):664-79
19. Gäbel R, Klopsch C, Furlani D, Yerebakan C, Li W, Ugurlucan M, Ma N, Steinhoff G. Single high-dose intramyocardial administration of erythropoietin promotes early intracardiac proliferation, proves safety and restores cardiac performance after myocardial infarction in rats. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Jul;9(1):20-5
20. Ugurlucan M, Erer D, Kalko Y, Gungor F, Haholu A, Basaran M, Banach M, Rysz J, Mikhailidis DP, Tireli E, Dayioglu E, Alpagut U. Aortic stiffness in diabetes mellitus--association with glutamine and heat shock protein 70 expression: a pilot study based on an experimental rodent model. *Expert Opin Ther Targets*. 2009 Mar;13(3):267-74
21. Park JY, Jeon HJ, Kim TY, Lee KY, Park K, Lee ES, Choi JM, Park CG, Jeon SH. Comparative analysis of mesenchymal stem cell surface marker expression for human dental mesenchymal stem cells. *Regen Med*. 2013 Jul;8(4):453-66
22. Onat A. 'TEKHARF' ve 'Türk Kalp' Çalışmaları: Kapsam ve Katkılarına Objektif Bir Bakış. *Türk Kardiyol Dern Arş* 22:10-11, 1994
23. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus:

- United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998 Mar 14;316(7134):823-8
24. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial Dysfunction and Coronary Artery Disease: Assessment, Prognosis and Treatment. *Coron Artery Dis*. 2014 December ; 25(8): 713–724
 25. Roberts R. Genetics of Coronary Artery Disease: An Update. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2014 Jan-Mar; 10(1): 7–12
 26. Ang CS, Chan KM. A Review of Coronary Artery Disease Research in Malaysia. *Med J Malaysia*. 2016 Jun;71(Suppl 1):42-57
 27. Brown RA, Shantsila E, Varma C, Lip GY. Current Understanding of Atherogenesis. *Am J Med*. 2017 Mar;130(3):268-282
 28. Schwartz CJ, Kelley JL, Nerem RM, Sprague EA, Rozek MM, Valente AJ, Edwards EH, Prasad AR, Kerbacher JJ, Logan SA. (1989): Pathophysiology of the atherogenic process. *Am J Cardiol*. Oct 3;64(13):23G-30G
 29. Libby P, Hansson GK. (1991): Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest*. 64(1):5-15
 30. Gimbrone MA Jr, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 Feb 19;118(4):620-36
 31. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. (1993): A modern view of atherogenesis. *Am J Cardiol*. Feb 25;71(6):9B-14B
 32. Ugurlucan M, Erer D, Kalko Y, Gungor F, Haholu A, Basaran M, Banach M, Rysz J, Mikhailidis DP, Tireli E, Dayioglu E, Alpagut U. Aortic stiffness in diabetes mellitus--association with glutamine and heat shock protein 70 expression: a pilot study based on an experimental rodent model. *Expert Opin Ther Targets*. 2009 Mar;13(3):267-74
 33. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. (2001): Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. May;37(5):1236-41
 34. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. (1994): Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension*. Mar;23(3):395-401
 35. Akgün G. Ateroskleroz ve Hipertansiyon Ateroskleroz ve Hipertansiyon. *Türkiye Klinikleri J Cardiol* 2000;13(5):352-3

36. Calkin AC, Allen TJ. Diabetes mellitus-associated atherosclerosis. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2006, 6.1: 15-40
37. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR. (1999): AHA Scientific Statement: Diabetes and Cardiovascular Disease. A Statement for Health Care Professionals from the American Heart Association. *Circulation*; Sep 7;100(10):1134-46
38. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*. 1979 Jan;59(1):8-13
39. Yılmaz MB, Kılıçkap M, Abacı A, Barçın C, Bayram F, Karaaslan D ve ark. Türkiye’de diabetes mellitus epidemiyolojisinin zamana bağlı değişimi: Bir sistematik derleme ve meta-analiz. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2018;46(7):546-555
40. Unnikrishnan R, Anjana RM, Mohan V. Diabetes mellitus and its complications in India. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Jun;12(6):357-70
41. Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:211-22
42. WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006. pp. 1-46
43. American Diabetes Association Clinical practice guidelines (2010) *Diabetes Care*, 33, pp. S62-S69
44. Cheng AY, Lau DC. The Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines raising the bar and setting higher standards! *Can J Diabetes*. 2013 Jun;37(3):137-8
45. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit*. 2006 Jul;12(7):RA130-47
46. Altuntaş Y. (2001): Diabetes Mellitus’un Tanımı, Tanısı ve Sınıflandırması. In: Yenigün M, Altuntaş Y (eds): Her Yönüyle Diabetes Mellitus, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, s. 51-62
47. Ugurlucan M, Erer D, Karatepe O, Ziyade S, Haholu A, Gungor Ugurlucan F, Filizcan U, Tireli E, Dayioglu E, Alpagut U. Glutamine enhances the heat shock protein 70 expression as a cardioprotective mechanism in left heart tissues in the presence of diabetes mellitus. *Expert Opin Ther Targets*. 2010 Nov;14(11):1143-56
48. Orhan Y. (2001): Diabetes Mellitus. In: Sencer E (eds): Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, s. 247-286

49. Eisenbarth GS. (1986): Type 1 diabetes mellitus; a chronic autoimmune disease. *N Engl J Med*; May 22;314(21):1360-8
50. DERNEĞİ, Türk Endokrinoloji Metabolizma. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu. 7. Baskı, Ankara, Türk Endokrinoloji Metabolizma Derneği, 2015
51. Türk Diabet Yıllığı. Türk Diabet Cemiyeti ve Türkiye Diabet Vakfı: 2002-2003
52. Fujimoto WY, Leonetti DL, Kinyoun JL, Newell-Morris L, Shuman WP, Stolov WC, Wahl PW (1987 Jun: Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance among second-generation Japanese-American men. *Diabetes*.36(6):721-9
53. Stratton MI, Adler IA, Neil WA, Mattheus ND, Manley ES, Cull AC, Hadden D, Turner CR, Rholman R on behalf of the UK Prospective Diabete Group Study. (2000): Association of glycemia macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35). *BMJ*; 321: 405-412
54. Wisenbaugh PE. The degenerative complications of diabetes mellitus. *J Natl Med Assoc*. 1957 Nov;49(6):395-8
55. Lawson PM, Champion MC, Canny C, Kingsley R, White MC, Dupré J, Kohner EM. (1982): Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) does not prevent progression of proliferative and preproliferative retinopathy. *Br J Ophthalmol*. Dec;66(12):762-6
56. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, Virmani R. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017 Feb;37(2):191-204
57. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. (1998): Mortality from coronary disease in subject with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with or without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. Jul 23;339(4):229-34
58. Uusitupa MI, Niskanen LK, Siitonen O, Voutilainen E, Pyörälä K (1993 Nov). Ten-year cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*;36(11):1175-84
59. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK.(1990): Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA*. Jun 6;263(21):2893-8

60. Cryer MJ, Horani T, DiPette DJ. Diabetes and Hypertension: A Comparative Review of Current Guidelines. *Diabet literatürleri, J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016 Feb;18(2):95-100
61. Tatsumi Y, Ohkubo T. Hypertension with diabetes mellitus: significance from an epidemiological perspective for Japanese. *Hypertens Res*. 2017 Sep;40(9):795-806
62. Folsom AR, Chambless LE, Duncan BB, Gilbert AC, Pankow JS; Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Oct;26(10):2777-84
63. Oikawa S. [Dyslipidemia in diabetes mellitus: diagnosis and treatment]. [Article in Japanese]. *Nihon Rinsho*. 2015 Dec;73(12):2079-83
64. Chehade JM, Gladysz M, Mooradian AD. Dyslipidemia in type 2 diabetes: prevalence, pathophysiology, and management. *Drugs*. 2013 Mar;73(4):327-39
65. Taskinen MR, Borén J. New insights into the pathophysiology of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2015 Apr;239(2):483-95
66. Bucala R, Makita Z, Vega G, Grundy S, Koschinsky T, Cerami A, Vlassara H. (1994): Modification of low-density lipoprotein by advanced glycosylation end products contributes to the dyslipidemia of Diabetes and renal insufficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Sep 27;91(20):9441-5
67. Stewart MW, Laker MF, Dyer RG, Game F, Mitcheson J, Winocour PH, Alberti KG. (1993): Lipoprotein compositional abnormalities and insulin resistance in type II diabetic patients with mild hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb*. Jul;13(7):1046-52
68. Puavilai G, Chanprasertyotin S, Sriphrapradaeng A. (1999): Diagnostic criteria for diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance: 1997 criteria by the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ADA), 1998 WHO consultation criteria, and 1985 WHO criteria. World Health Organization. *Diabetes Res Clin Pract*. Apr;44(1):21-6
69. Chait A, Goldberg I. Treatment of Dyslipidemia in Diabetes: Recent Advances and Remaining Questions. *Curr Diab Rep*. 2017 Sep 27;17(11):112
70. Muhammad IF, Borné Y, Östling G, Kennbäck C, Gottsäter M, Persson M, Nilsson PM, Engström G. Arterial Stiffness and Incidence of Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1739-1745
71. Prenner SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2015 Feb;238(2):370-9

72. Xu M, Huang Y, Xie L, Peng K, Ding L, Lin L, Wang P, Hao M, Chen Y, Sun Y, Qi L, Wang W, Ning G, Bi Y. Diabetes and Risk of Arterial Stiffness: A Mendelian Randomization Analysis. *Diabetes*. 2016 Jun;65(6):1731-40
73. Agnoletti D, Mansour AS, Zhang Y, Protogerou AD, Ouerdane S, Blacher J, Safar ME. Clinical interaction between diabetes duration and aortic stiffness in type 2 diabetes mellitus. *J Hum Hypertens*. 2017 Mar;31(3):189-194
74. Smulyan H, Lieber A, Safar ME. Hypertension, Diabetes Type II, and Their Association: Role of Arterial Stiffness. *Am J Hypertens*. 2016 Jan;29(1):5-13
75. Jin J. Stem Cell Treatments. *JAMA*. 2017 Jan 17;317(3):330.
76. Hao L, Zou Z, Tian H, Zhang Y, Zhou H, Liu L. Stem cell-based therapies for ischemic stroke. *Biomed Res Int*. 2014;2014:468748
77. Ugurlucan M, Yerebakan C, Furlani D, Ma N, Steinhoff G. Cell sources for cardiovascular tissue regeneration and engineering. 2009 Mar;57(2):63-73
78. Shyh-Chang N, Daley GQ, Cantley LC. Stem cell metabolism in tissue development and aging. *Development*. 2013 Jun;140(12):2535-47
79. Gapska P, Kurpisz M. Perspective in optimization of stem cell therapies for heart regeneration. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017 Dec 7;71(0):975-987
80. Yu H, Lu K, Zhu J, Wang J. Stem cell therapy for ischemic heart diseases. *Br Med Bull*. 2017 Jan 1;121(1):135-154
81. Gäbel R, Klopsch C, Furlani D, Yerebakan C, Li W, Ugurlucan M, Ma N, Steinhoff G. Single high-dose intramyocardial administration of erythropoietin promotes early intracardiac proliferation, proves safety and restores cardiac performance after myocardial infarction in rats. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Jul;9(1):20-5; discussion 25
82. Klopsch C, Furlani D, Gäbel R, Li W, Pittermann E, Ugurlucan M, Kundt G, Zingler C, Titze U, Wang W, Ong LL, Wagner K, Li RK, Ma N, Steinhoff GJ. Intracardiac injection of erythropoietin induces stem cell recruitment and improves cardiac functions in a rat myocardial infarction model. *Cell Mol Med*. 2009 Apr;13(4):664-79.
83. Bahlmann FH, De Groot K, Spandau JM, Landry AL, Hertel B, Duckert T, Boehm SM, Menne J, Haller H, Fliser DBlood. Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. 2004 Feb 1;103(3):921-6
84. Lu J, Yao YY, Dai QM, Ma GS, Zhang SF, Cao L, Ren LQ, Liu NF. Erythropoietin attenuates cardiac dysfunction by increasing myocardial angiogenesis a

- nd inhibiting interstitial fibrosis in diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Sep 7;11:105
85. Ribatti D, Presta M, Vacca A, Ria R, Giuliani R, Dell'Era P, Nico B, Roncali L, Dammacco F. Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo. *Blood.* 1999 Apr 15;93(8):2627-36
86. Cheng Y, Hu R, Lv L, Ling L, Jiang S. Erythropoietin improves the efficiency of endothelial progenitor cell therapy after myocardial infarction in mice: effects on transplanted cell survival and autologous endothelial progenitor cell mobilization. *J Surg Res.* 2012 Jul;176(1):e47-55



7. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Didem Melis	Soyadı	Öztaş
Doğ.Yeri	İstanbul/TÜRKİYE	Doğ.Tar.	01.02.1989
Email	didemmelisoztas@gmail.com	Tel	05535460107

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp fakültesi	2007-2013
Lise	Çapa Anadolu Öğretmen Lisesi	2003-2007

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜD S Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	iyi	iyi		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Yayınları/Tebliğleri/Sertifikalari/Ödülleri

Yayınlar

1. Ugurlucan M, Sayin OA, Felten M, Oztas DM, Cakir MS, Barburoglu M, Basaran M, Alpagut U, Dayioglu E. Intrapericardial bronchogenic cyst: an unusual clinical entity. *Case Rep Med*. 2014;2014:651683. doi: 10.1155/2014/651683.
2. Oztas DM, Ugurlucan M, Sayin OA, Barburoglu M, Sencer S, Alpagut U, Dayioglu E. Surgical treatment of localized dissection of the internal carotid artery. *Ann Vasc Surg*. 2015 Mar 9. pii: S0890-5096(15)00162-4. doi: 10.1016/j.avsg.2015.01.015. [Epub ahead of print].
3. Öztaş DM, Uğurlucan M, Sayin ÖA, Barburoğlu M, Alishev N, Göksel OS, Başaran M, Alpagut U, Dayioğlu E. Koroner revaskülarizasyon ile eş zamanlı asendan aortobifemoral baypas cerrahisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2015 Nisan;23(2):366-370.
4. Oztas DM, Beyaz MO, Onal Y, Ugurlucan M. eComment. Addition of the frozen elephant trunk to the ascending aorta and aortic arch replacement in case of Stanford type A aortic dissection occurring in the presence of Kommerell's diverticulum. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 May;22(5):697. doi: 10.1093/icvts/ivw072.
5. Oztas DM, Canbay C, Beyaz MO, Ugurlucan M. eComment. Atrial septal defect closure with a composite check-valved patch in pulmonary hypertensive patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Jun;22(6):858. doi: 10.1093/icvts/ivw108.
6. Oztas DM, Canbay C, Ugurlucan M, Dayioglu E. eComment. Ascending aorta wrapping with minimally invasive approaches. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 Aug;23(2):291. doi: 10.1093/icvts/ivw166.
7. Beyaz M, Oztas DM, Ugurlucan M, Sayin OA, Basaran M, Yilmazbayhan D, Bilgic B, Dayioglu E. Primer kardiyak anjiyosarkom (Primary cardiac angiosarcoma). *ACU Sağlık Bil Derg* 2016(2):115-115.
8. Ugurlucan M, Onal Y, Oztas DM, Sayin OA, Aydin K, Alpagut U. How to clamp & bypass if there is single artery supply to head and that contains severe stenosis? *Ann Thorac Surg*. 2017 Mar;103(3):e293-e295.
9. Oztas DM, Canbay C, Onal Y, Beyaz MO, Sayin OA, Barburoglu M, Buget M, Yornuk M, Ari A, Ugurlucan M, Acunas B, Alpagut U, Dayioglu E. Endovascular Stent Grafting for Aortic Arch Aneurysm in Aortoiliac Occlusive Disease following

- Aortic Arch Debranching and Aortobifemoral Reconstruction. Case Rep Med. 2017;2017:6568028.
10. Ugurlucan M, Oztas DM, Onal Y, Canbay C, Sayin OA, Barburoglu M, Filik ME, Ocal D, Buget M, Acunas B, Alpagut U. Treatment of dacron graft dilatation with endovascular stent grafting. *Aorta (Stamford)*. 2016 Oct 1;4(5):162-166.
 11. Ugurlucan M, Beyaz MO, Oztas DM, Azamat S, Onal Y, Acunas B, Alpagut U. Proximal Flow Control with a Balloon during the Treatment of Left Subclavian Artery Aneurysms. *Heart Views*. 2017 Apr-Jun;18(2):75.
 12. Canbay Ç, Öztaş DM, Babur Güler G, Ertan M, Kahveci G, Uğurlucan M. Nadir Bir Olgu: Takotsubo Kardiyomiyopatisi (A Rare Case: Takotsubo Cardiomyopathy). *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2016;28(3):123-7.
 13. Canbay Ç, Öztaş DM, Güler E, Karatay H, Babur Güler G, Ararsan O, Özlük Y, Uğurlucan M. Mitral Kapak Kaynaklı Papiller Fibroelastom (Papillary Fibroelastoma of the Mitral Valve). *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2016;28(3):118-22.
 14. Ugurlucan M, Onal Y, Oztas DM, Canbay C, Demir I, Sayin OA, Kilickesmez O, Cakir MS, Aydin K, Alpagut U. Cerebral Protection with a Temporary Ascending Aorta-External Carotid Artery Bypass during Common Carotid Artery Revascularization. *Ann Vasc Surg*. 2017 Sep 7. pii: S0890-5096(17)30974-3.
 15. Öztaş DM, Uğurlucan M, Önal Y, Sencer S, Alpagut U. Lokalize internal karotis arter diseksiyonunda cerrahi tedavi (Surgical treatment of localized internal carotid artery dissection). *Damar Cer Derg* 2016 doi: 10.9739/uvcd.2016-52173
 16. Ugurlucan M, Aksakal N, Onal Y, Oztas DM, Alpagut U. Anatomic Revascularization of the Celiac Trunk and the Superior Mesenteric Artery. *Aorta (Stamford)*. 2018 Feb;6(1):41-42.
 17. Ugurlucan M, Akay HT, Erdinc I, Oztas DM, Conkbayir C, Aslim E, Yildiz CE, Aydin K, Alpagut U. Anticoagulation strategy in patients with atrial fibrillation after carotid endarterectomy. *Acta Chir Belg*. 2018 Sep 6:1-8. doi: 10.1080/00015458.2018.1497569. [Epub ahead of print].
 18. Tireli E, Polat TB, Oztas DM, Mamur Y, Omeroglu RE, Ugurlucan M. Giant Aneurysm of the Ascending Aorta Requiring Emergency Repair in a Newborn Baby. *Ann Thorac Surg*. 2018 Aug 14. pii: S0003-4975(18)31136-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.06.067. [Epub ahead of print].
 19. Ugurlucan M, Oztas DM, Aygun E, Aliyev B, Altay AY, Ozluk Y, Omeroglu RE, Alpagut U. Giant Rhabdomyoma Requiring Emergency Resection Early After

Birth. Ann Thorac Surg. 2018 Jul 12. pii: S0003-4975(18)30974-3. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.05.093. [Epub ahead of print].

20. Ugurlucan M, Onal Y, Sayin OA, Ekiz F, Oztas DM, Basaran M, Acunas B, Alpagut U. Aorta (Stamford). Endovascular Thoracoabdominal Replacement after Total Abdominal Aortic Debranching. 2018 Feb;6(1):43-45. doi: 10.1055/s-0038-1641607. Epub 2018 Jul 27.

Kongreler

1. Turkish Society of Cardiovascular Surgery, 13th National Congress, Antalya, Turkey, 30 October-2 November, 2014.
2. Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Kongresi, Antalya, 2015.
3. 2nd Minimally Invasive and Robotic Cardiovascular Surgery Symposium, Istanbul, Turkey, 11-13 December, 2015.
4. 20th European Vascular Course, Maastricht, The Netherlands, 6-8 March, 2016.
5. Turkish Society of Cardiovascular Surgery, 14th National Congress, Antalya, Turkey, 3-6 November, 2016.
6. LINC 2017, Leipzig, Germany, 24-27 January, 2017.
7. 21th European Vascular Course, Maastricht, The Netherlands, 2017.
8. 7th Cardiovascular Surgery School, Canakkale, Turkey, 5-7 May, 2017.
9. 66th International Congress of ESCVS, Thessaloniki, Greece, 11-14 May, 2017.
10. Ulusal Vasküler ve Endovasküler Cerrahi Kongresi, Kıbrıs, 2017.
11. Turkish Society of Cardiovascular Surgery, 15th National Congress, Antalya, Turkey, 3-6 November, 2018.
12. Munich Vascular Course, Munich, 6-8 December, 2018.

Sertifikalar

İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası , İstanbul 2016

Ek-1



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayın Prof. Dr. Ufuk ALPAGUT
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

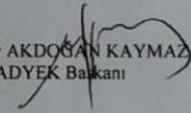
Karar No:2018/ 27

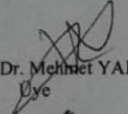
Başvuru : 23.03.2017

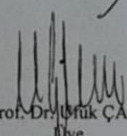
Toplantı Tarihi : 29.03.2018

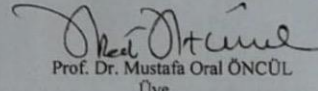
Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen **Tıpta Uzmanlık Öğrencisi/Asist. Dr. Didem Melis ÖZTAŞ**'a ait "Diabetik sıçanlarda Eritropoetinin Hasarlı Dokularda Kök Hücre Düzeylerine Olan Etkisinin Değerlendirilmesi" isimli projenin Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

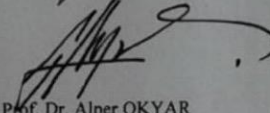
Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	25
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		01.05.2018/01.11.2018

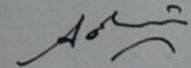

 Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
 İÜ HADYEK Başkanı

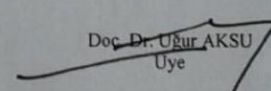

 Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
 Üye

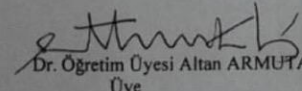

 Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY
 Üye

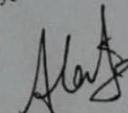

 Prof. Dr. Mustafa Oral ÖNCÜL
 Üye

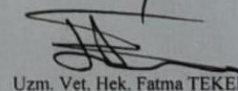

 Prof. Dr. Alper OKYAR
 Üye

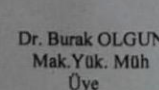

 Doç. Dr. Aygül EKİCİ
 Üye

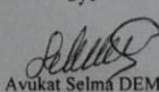

 Doç. Dr. Uğur AKSU
 Üye


 Dr. Öğretim Üyesi Altan ARMUTAK
 Üye


 Dr. Öğretim Üyesi Aydın ÇEVİK
 Üye


 Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ
 Üye


 Dr. Burak OLGUN
 Mak.Yük. Müh.
 Üye


 Avukat Selma DEMİR
 Üye

İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı İ.Ü. Veteriner Fakültesi Dekanlık katı A 221 nolu Oda Avcılar -İSTANBUL TEL : (0 212) 4737070/ 17031 E mail: hadyek@istanbul.edu.tr

Ek-2



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi



Konu: Yürürlüğe Giren Proje Öneriniz

Tarih
31.10.2018

Sayın Doç.Dr. Murat UĞURLUCAN

Aşağıda bilgileri özetlenen proje önerinize yönelik değerlendirme süreci tamamlanmış ve BAP Komisyonu tarafından desteklenmesi uygun görülen projeniz, proje sözleşmesinin Rektörlük Makamı tarafından onaylanmasıyla yürürlüğe girmiş bulunmaktadır.

Tebrik eder, çalışmalarınızda başarılar dilerim.

Saygılarımla,

Prof.Dr. Ayşe EROL
Koordinatör

Proje Başlığı: DİABETİK SIÇANLARDA ERİTROPOETİNİN HASARLI DOKULARDA KÖK HÜCRE DÜZEYLERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Proje No: TTU-2018-31794

Proje Türü: T.Uzmanlık

Süresi: 6 ay

Başlama Tarihi: 31.10.2018

Onaylanan Bütçesi: 12.680,20 TL

Proje Yürütücüsü: Doç.Dr. Murat UĞURLUCAN

Araştırmacı(lar): ARŞ.GÖR. DİDEM MELİS ÖZTAŞ

