



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ADLİ TIP ANABİLİM DALI**

**Diyabet Oluşturulmuş Tavşan Modellerinde
Postmortem Vitröz sıvı ve Kan Glukoz
Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Dr.Ebubekir Burak Çelik

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Ahmet Hilal**

ADANA-2015



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ADLİ TIP ANABİLİM DALI**

**Diyabet Oluşturulmuş Tavşan Modellerinde
Postmortem Vitröz Sıvı ve Kan
Glukoz Düzeylerinin Karşılaştırılması**

Dr. Ebubekir Burak Çelik

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Hilal**

Bu tez Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2014-2703 No'lu proje olarak desteklenmiştir.

Adana-2015

TEŞEKKÜR

Adli Tıp ihtisasım süresince hem hekimlik mesleğine hem de hayata yaklaşımı ile bizlere örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe bizlerle paylaşan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ahmet Hilal'e,

İhtisasım süresince eğitimime katkılarından ötürü Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mete Korkut Gülmen'e ve Prof. Dr. Behnan Alper'e ve Prof. Dr. Necmi Çekin'e,

Asistanlık eğitimim boyunca yanımda olan arkadaşım Dr. Kenan Kaya'ya ve diğer asistan hekim arkadaşlarıma,

Deneysel hayvan çalışmasına yardımcı olan Doç.Dr.Kenan Dağlıoğlu'na, biyokimyasal çalışmaların yapılmasını sağlayan Prof.Dr.Abdullah Tuli'ye,

TTU-2014-2703 No'lu proje olarak bu çalışmanın düzenlenmesine katkı sağlayan Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Bugünlere gelmemde emeklerini unutmayacağım, bana inanan, her zaman yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ebubekir Burak Çelik

2015, Adana

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
KISALTMA LİSTESİ	VII
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VIII
ABSTRACT – KEYWORDS	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Adli Tıbbın Kısa Tarihçesi ve Gelişim Süreci	3
2.2.Anı Beklenmedik Ölümler	4
2.2.1. Kardiyovasküler Sistem Hastalıklarına Bağlı Anı Beklenmedik Ölümler	6
2.2.2. Santal Sinir Sistemi Hastalıklarına Bağlı Anı Beklenmedik Ölümler	6
2.2.3. Solunum Sistemi Hastalıklarına Bağlı Anı Beklenmedik Ölümler	7
2.2.4. Gastrointesitnal Sistem Hastalıklarına Bağlı Anı Beklenmedik Ölümler	7
2.2.5. Diğer Anı Beklenmedik Ölüm Nedenleri	8
2.3. Diyabet	8
2.3.1. Diyabetin Tarihçesi	8
2.3.2. Diyabetin Tanımı	9
2.3.3. Diyabetin Akut Komplikasyonları	11
2.3.3.1. Diyabetik Ketoasidoz	11
2.3.3.2. Hiperglisemik Hiperosmolar Koma	12
2.3.3.3. Hipoglisemi	12
2.3.3.4. Laktik Asidoz	13
2.4. Deneysel Diyabet Oluşturma Modelleri	13
2.4.1. Kimyasal Ajanlarla Diyabet Oluşturma	13
2.4.2. Streptozisin	14
2.4.3. Alloksan	15
2.5. Posmortem Biyokimya	16
2.5.1. Karbonhidratlar ile İlgili Belirteçler	17
2.5.2. Vitröz Sıvı	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Deney Hayvanları Etik Kurul İzni	20
3.2. Deney Protokolü, Deney Aşaması ve Deneysel Diyabet Oluşturma Model	20
3.3. Glukoz Tayini	23
3.4. Deneyde Kullanılan İlaç, Çözelti ve Aletler	23
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi	24
4. BULGULAR	25
4.1. Hiperglisemik Tavşanların Kan Glukoz Takibi	25
4.2. Hipoglisemik Tavşanların Kan Glukoz Takibi	26
4.3. Postmortem Hiperglisemik Tavşanların Kan ve Vitröz Glukoz Düzeyleri	27
4.4. Postmortem Hipoglisemik Tavşanların Kan ve Vitröz Glukoz Düzeyleri	28
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	38

ÖZGEÇMİŞ
EK: ETİK KURUL ONAYI

45
46

TABLO LiSTESi

Tablo no:

Sayfa No:

Tablo 1: Farklı hayvan türlerinde deneysel diyabet oluşturmak için Alloksan ve STZ'nin doz aralıkları	16
Tablo 2: Hiperglisemik tavşanların günlük kan glukoz düzeyleri takipleri (mg/dl)	25
Tablo 3: Hiperglisemik tavşanların kan glukoz düzey ortalamaları	25
Tablo 4: Hipoglisemik tavşanların günlük kan glukoz düzeyleri takipleri (mg/dl)	26
Tablo 5: Hipoglisemik tavşanların kan glukoz düzey ortalamaları	26
Tablo 6: Postmortem hiperglisemik grubun kan ve vitröz glukoz düzeyleri	27
Tablo 7: Hiperglisemik tavşanların postmortem kan ve vitröz glukoz düzeyleri ortalamaları	27
Tablo 8: Postmortem hipoglisemik grubun kan ve vitröz glukoz düzeyleri	29
Tablo 9: Hipoglisemik tavşanların postmortem kan ve vitröz glukoz düzeyleri ortalamaları	29

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1: Deneysel diyabet oluşturmak için kullanılan tavşan örneği	21
Şekil 2: Kan şekeri yüksek olan tavşanlara kristalize regüler insulin uygulaması	22
Şekil 3: Hiperglisemik tavşanların postmortem kan ve vitröz glukoz düzeyleri	28
Şekil 4: Hipoglisemik tavşanların postmortem kan ve vitröz glukoz düzeyleri	30

KISALTMA LİSTESİ:

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ABÖ	: Ani Beklenmedik Ölüm
AKÖ	: Ani Kardiyak Ölüm
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
KH	: Karbonhidrat
STZ	: Streptozisin
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
DETAUM	: Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi
İZO	: İzopropil Alkol
UDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
M.Ö.	: Milattan Önce
M.S.	: Milattan Sonra
S.H.	: Standart Hata
3HB	: 3-Hidroksibütirat
Hb	: Hemoglobin

ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER

Diyabet Oluşturulmuş Tavşan Modellerinde Postmortem Vitröz sıvı ve Kan Düzeylerinin Karşılaştırılması

Amaç: Adli Tıp uygulamalarında ölümler doğal ve doğal olmayan ölümler olmak üzere ikiye ayrılır. Doğal ölümlerin önemli bir kısmını ani beklenmedik ölümler oluşturmaktadır. Ani beklenmedik ölümlerin sebepleri arasında sistemik bir hastalığın komplikasyonları da yer alır. Diyabet dünyada ve ülkemizde sık görülen sistemik bir hastalıktır. Diyabetin akut komplikasyonları ani beklenmedik ölümlere neden olabilmektedir. Ani beklenmedik ölümlerde ölüm nedeninin anlaşılabilmesi için otopside tüm incelemelerin yapılmasına rağmen bazen ölüm nedeni ortaya çıkarılamayabilir. Ölüm nedeninin ortaya konabilmesi için postmortem biyokimya çalışmalarının yapılması gerekmektedir. Otopsi sonrası yapılacak biyokimyasal incelemeler de kana göre daha korunaklı, bakteri kontaminasyonuna daha az uğrayan vitröz sıvıda yapılması daha doğru sonuçlar verecektir. Bu sebeple diyabete bağlı ölüm olgularında postmortem kan ve vitröz sıvı glukoz düzeyleri karşılaştırılarak diyabetin akut komplikasyonlarının tanısının konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden alınan 17 adet Yeni zelandalı türü tavşan çalışmamız yapıldı. Tavşanlar 8 hiperglisemi, 8 hipoglisemi ve 1 kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Tavşanlar deneysel diyabet oluşturulup 5 gün takip edilmiş, daha sonra ketamin ile öldürülerek ölüm anında kan ve vitröz sıvıları alınmış, tavşanların cesedleri kendi yaşam alanlarına bırakılıp postmortem 1.gün tekrar kan ve vitröz sıvı örnekleri alınmış, alına örnekler santrifüj edilerek -20 derecede dolaba konulmuştur. Toplanan kan ve vitröz sıvılar Çukurova Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalında glukoz oksidaz kiti ile çalışılmıştır. Çıkan veriler verilerin istatistiksel analizi, Student t testi kullanılarak yapılmış, $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: 17 adet tavşan 8 hiperglisemi, 8 hipoglisemi, 1 kontrol grubu olarak ayrıldı. Hiperglisemi ve hipoglisemi grubunun 5 günlük glukoz takibi sırasında kan glukoz düzey ortalamaları diyabetik düzeyde idi ve günler arasında anlamlı fark yoktu. Hiperglisemik tavşanların kan glukoz düzeyi ölüm anında $512 \pm 52,1$ mg/dl olarak ölçüldü. Ölüm anında vitröz glukoz düzeyi ise $518,3 \pm 76,8$ mg/dl olarak ölçüldü. Tavşanlar 1 gün ölü olarak bekletildikten sonra kan ve vitröz glukoz düzeyleri sırasıyla $433,9 \pm 59,3$ mg/dl ve $329,8 \pm 86,6$ mg/dl olarak ölçüldü. Hipoglisemik tavşanların kan glukoz düzeyi ölüm anında $39 \pm 3,8$ mg/dl olarak ölçüldü. Ölüm anında vitröz glukoz düzeyi ise $53,4 \pm 13,9$ mg/dl olarak ölçüldü. Tavşanlar 1 gün ölü olarak bekletildikten sonra kan ve vitröz glukoz düzeyleri sırasıyla $36 \pm 4,2$ mg/dl ve $1,6 \pm 0,6$ mg/dl olarak ölçüldü. Hipoglisemi grubunda vitröz sıvı 0. ve 1. gün değerleri değerlendirildiğinde iki değer arasında istatistiksel bir fark olduğu görüldü ($p = 0.0036$).

Sonuç: Diyabet hastalığı ülkemizde sık görülen hastalıklardandır. Diyabet hastalığının akut komplikasyonlarına bağlı ani beklenmedik ölümler ortaya çıkmaktadır. Ani beklenmedik ölüm nedeni ile getirilen adli vaka etiketi olan tüm olgularda biyokimyasal analizlerin yapılması, mutlaka vitröz sıvı örneklerinin alınmasının gerekli olduğu bunun tanı koymayı kolaylaştıracağı görülmektedir. Bu da ölüm nedeninin saptanmasına ve adaletin oluşmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, glukoz, vitröz sıvı, ani beklenmedik ölüm, ölüm sonrası biyokimya

SUMMARY AND KEYWORDS

Comparison of Post-Mortem Vitreous Fluid and Blood Levels in Diabetes-Induced Rabbit Models

Aim: Deaths in Forensic Science practices are split into two groups: natural and unnatural deaths. Sudden unexpected deaths are an important part of natural deaths. Complications of a systemic disease are one of the causes of sudden unexpected deaths. Diabetes is a common systemic disease in the world and our country. Acute complications of diabetes may cause sudden unexpected deaths. Cause of death in sudden unexpected deaths may not be identified some cases even if all examinations are made. Post-mortem biochemistry analysis is required to reveal the cause of death. Biochemistry analysis done in vitreous fluid which is more protected and less contaminated by bacteria comparing to blood will produce more accurate results. Thus, we aimed to diagnose the acute complications of diabetes by comparing glucose levels of post-mortem blood and vitreous fluid in death cases caused by diabetes.

Material and method: Our study was conducted on 17 New Zealand type rabbits taken from Experimental Medicine Research and Application Center. Rabbits were separated into 8 hyperglycemia, 8 hypoglycemia and 1 control group. Rabbits were monitored for 5 days after experimental diabetes induction, killed with ketamine and blood and vitreous fluids were taken at the point of death. Later on dead bodies of rabbits were left in their living environment and blood and vitreous fluid samples were taken again at the post-mortem first day. Samples were stored at -20 C after centrifuge. Samples of blood and vitreous fluids were analyzed at Çukurova University Department of Biochemistry with oxidase kit. Statistical analysis of results was made with Student t test and $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results: 17 rabbits were separated into 8 hyperglycemia, 8 hypoglycemia and 1 control group. Mean blood glucose levels of hyperglycemia and hypoglycemia group were in diabetic range during 5 days of monitoring but there was no statistical significance. Blood glucose levels of hyperglycemic rabbits were measured as $512 \pm 52,1$ mg/dl, while vitreous glucose levels were $518,3 \pm 76,8$ mg/dl at the point of death. After keeping dead bodies of rabbits for one day, blood and vitreous glucose levels were measured as $433,9 \pm 59,3$ mg/dl and $329,8 \pm 86,6$ mg/dl, respectively. Blood glucose levels of hypoglycemic rabbits were measured as $39 \pm 3,8$ mg/dl, while vitreous glucose levels were $53,4 \pm 13,9$ mg/dl at the point of death. After keeping dead bodies of rabbits for one day, blood and vitreous glucose levels were measured as $36 \pm 4,2$ mg/dl and $1,6 \pm 0,6$ mg/dl, respectively. After analysis, there was a statistically significant difference between day 0 and 1 vitreous levels of hypoglycemia group.

Conclusion: Diabetes is a common disease in our country. Acute complications of diabetes might cause sudden unexpected deaths. It can be clearly seen that biochemistry analysis should be done and vitreous fluid samples should be taken in all judicial cases with sudden unexpected deaths so diagnosis would be easier. This will contribute to identification of death cause and secure the justice.

Key words: Diabetes, glucose, vitreous fluid, sudden unexpected death, postmortem biochemistry

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adli Tıp uygulamalarında ölümler; doğal ve doğal olmayan ölümler olarak ikiye ayrılır. Doğal ölümlerin önemli bir kısmını ani beklenmedik ölümlerin (ABÖ) oluşturduğu bilinmektedir.¹ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan tanıma göre ani ölümler; semptomların ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içerisinde meydana gelen ölümlerdir. Ani beklenmedik ölümlerin bir nedeni olarak, sistemik bir hastalığın akut-ciddi komplikasyonu olabilir.

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığı olarak bilinir. Akut ve kronik komplikasyonları olduğu ve bu komplikasyonlar mortaliteye neden olabildiği belirtilmektedir. Diyabetik ketoasidoz ve hiperosmolar hiperglisemik durum, hipoglisemi ve laktik asidoz akut komplikasyonları arasında bulunduğu ve tedavi verilmezse ölümlere neden olabildiği bildirilmektedir.²

Ülkemizde Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2007 verilerine göre nüfusun % 7.2' sininin diyabetli hasta olduğu belirtilmektedir. Ülkemizde yaşayan diyabetlilerin % 32'sinin hastalığının farkında olmadıklarını bildirilmektedir.³ Bu nedenle özellikle adli olgu etiketi alan ani ölüm olgularında, diabetes mellitusa bağlı ölümlerin ekarte edilmesi veya diabetes mellitus ve komplikasyonları sonucu ise tanısının konması gerekmektedir.⁴

Çalışmalar göstermiştir ki, tavşanlar hayvan modellerinde istenilen özellikleri karşılamaktadır. Tavşanlarda diyabet oluşturmak için toksik kimyasallar kullanıldığı, alloksan ve streptozisin bunlar içinde popüler olanlardır.^{5,6,7} Alloksan deney hayvanlarında deneysel diyabet oluşturmak için kullanılan kimyasal bir ajandır. Alloksan, alloksan monohidrat yapısında bir ürik asit türevidir, suda rahatlıkla erir ve solüsyon hali +4 derece'nin altında saklanmalıdır.^{8,9,10} Selektif olarak pankreas beta hücrelerine zarar vererek insülin bağımlı diyabet oluşturmaktadır.

Postmortem kan da metabolik değişikliklerden dolayı ölümden önce analizlerle ölüm sonrası analiz farklılıkları olmaktadır. Kanın aksine vitroz sıvı daha düşük hücre içeriğine sahip olduğu ve izole konumu nedeniyle ölüm sonrası

değişikliklerde daha az etkilendiği bilinmektedir. Bu nedenle postmortem kimya çalışmalarında tanılara yardımcı olması maksadıyla vitröz sıvı çalışılmaktadır.¹¹

Bu çalışma, diyabet oluşturulmuş tavşan modellerinde postmortem kan ve vitröz sıvıda glukoz konsantrasyonlarının zamana bağlı düzeylerinin karşılaştırılması ve vitröz sıvıdaki glukoz seviyesinin ölüm anındaki kan glukoz düzeyini yansıttığının gösterilmesi amaçlanmaktadır. Biri kontrol olmak üzere 17 adet tavşan (n=8+8+1) kullanılacaktır. 16 tavşan 100 mg/ kg alloksan verilerek diyabet oluşturacaktır. Tavşanların alloksan verilmeden önce, verildikten 1-3-6 saat sonra ve 5 gün boyunca her gün glukometre ile glukoz ölçülerek glukoz takibi yapılacaktır. Alloksan verildikten 5 gün sonra 8 tavşana insülin verilerek hipoglisemiye girmesi sağlandıktan 4 saat sonra fenobarbital ile ötenazi yapılacaktır, 8 tavşan da 100 mg/kg fenobarbital vermek suretiyle hiperglisemi halindeyken dekapitasyon sağlanacaktır. Tavşanlardan ölmeden önce, öldükten hemen sonra postop kan glukozu ve vitröz sıvı ile postmortem 1.gün kan ve vitröz glukoz konsantrasyonu ölçülerek karşılaştırma yapılacaktır.

Projenin amacı, ani şüpheli ölümlerde kan glukoz konsantrasyonu için kana göre daha az değişkenlik gösteren vitröz sıvıda postmortem glukoz konsantrasyonu ölçülerek antemortem olarak hiperglisemi veya hipoglisemi tanısı koyabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Adli Bilimlerin Kısa Tarihçesi ve Gelişim Süreci

Adli Tıp, hukuk ile tıbbı birleştiren; tıp bilimleri içerisinde hukukun tıpla ilgili konularını araştıran bilimdir. Adli Tıp adli bilimler içerisinde yer alan çok sayıda bilim dalından sadece biridir.

Adli tıp tarihsel olarak iki dönemde ele alınmaktadır. Erken döneme ait bilgilere; tarihi kayıtlarda, bilinen ilk hukuk kurallarında ve insanların kutsal kitaplarında rastlanmaktadır. M.Ö. 3000 yıllarında Mısır'da başyargıç Pharaoh Zoser'in özel hekimi olan İmhotep aynı zamanda ilk adli tıp uzmanı olarak kabul edilmektedir. Adli tıbbı ilgilendirebilecek ilk belgeler eski hukuk belgelerinin içinde yer almaktadır. Babil'deki Hammurabi Kanunları (M.Ö. 1400) ilk olmak üzere Eski Mısır, Hindistan, Çin, İran, Yunanistan ve Roma'da adli tıbbın gelişmeye başladığı ve günümüze kadar ulaştığı bilinmektedir. Bizans döneminde Justinian Kanunu'nda (M.S. 483-565) adli tıpla ilgili olarak hükümler bulunmaktadır. O dönemlerden günümüze kadar ulaşan belgeler mevcuttur. Adli tıp tarihinin bugüne kadar sistematik olarak ilerlemiş, asıl ilerlemeler 19. Yüzyıldan sonra başlamıştır. Bu gelişmeler hukuk ve teknoloji alanında ilerlemeler ile arttığı bilinmektedir. Adli Bilimler ilk olarak 1948 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde "Amerikan Adli Bilimler Akademisi" olarak organize olmuş ve daha sonra tüm dünyada farklı isimlerde bir çok kuruluş ve organizasyon olarak yer almıştır.^{12,13,14}

Adli bilimler içerisinde adli patoloji, klinik adli tıp, adli psikiyatri, adli genetik, adli toksikoloji, adli fizik, adli odontoloji, adli entemoloji, adli antropoloji gibi pek çok uzmanlık alanı yer almaktadır. Hukuk adli olayların çözümü için sorular sormakta ve bu sorulara cevap verebilmek için adli bilimlerde farklı uzmanlık alanları ortaya çıktığı bilinmektedir.¹²⁻¹⁹

Türkiye'de adli tıbbi uygulamaların tarihsel gelişimi ile ilgili yeterli çalışma olmamakla birlikte Hitit yazıtlarında hukuksal içerikli ifadeler, kurallara rastlandığı, Selçuklular ve Osmanlılar döneminde de adli tıbbı ilgilendiren hukuksal kayıtlar olduğu

belirtilmektedir. Kesin olarak bilinen şudur ki; Osmanlı'nın son döneminde Mektebi Tıbbiye-i Şahane'nin kurulmasıyla birlikte ülkemizde de adli tıp başlamıştır.²⁰

Çok eski zamanlardan beri insanların neden öldüğünü araştıran Adli Tıp günümüzde çalışma alanları çok çeşitlenmekle birlikte hala ölüm nedenini belirtmek en önemli uğraşı alanlarında biridir.

Adli tıp uygulamalarında ölüm olgularının aydınlatılması en önemii sorunlardan birisidir. Otopside ölüm mekanizması ve nedeni ile ilgili yorum yapılabilmesi adli tıbbın en önemli uygulamasıdır. Ölüm nedeninin saptanmasında, histopatolojik incelemelere ek olarak, toksikolojik, biyokimyasal, moleküler genetik incelemeler gerekmektedir. Ancak bunlara rağmen bazı olgularda ölüm mekanizması ve nedeninin aydınlatılmasında otopsi sonuca ulaşmada her zaman yardımcı olamamaktadır. Özellikle ani-beklenmedik şüpheli ölümler ciddi bir sorun oluşturmaktadır.^{21, 22, 23}

2.2. Ani Beklenmedik Ölümler

Adli Tıp uygulamalarında ölümler ikiye ayrılır; bunlar doğal ve doğal olmayan ölümlerdir. Doğal ölümlerin sıklıkla ani beklenmedik ölümler olarak karşımıza çıktığı bilinmektedir. Doğal olmayan ölümlerin temelinde ise genellikle travmatik olaylar yatar. Bu tür ölümlerde orijin kaza, cinayet veya intihar olabilir.^{1, 22, 24-29}

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yapılan tanıma göre ani ölümler; semptomların ortaya çıkmasından sonraki 24 saat içerisinde meydana gelen ölümlerdir.^{1, 23, 26-29, 30}

Ani beklenmedik ölümlerle ilgili olarak çeşitli tanımlamalar yapılmıştır ve bu tanımlamalar hep iç içedir.

Ani ölüm (sudden death): Var olan hastalığı kendisi ve çevresi tarafından bilinmeyen bir kişinin, ölümüne neden olabilecek belirgin bir olay olmaksızın ani bir şekilde ölmesidir. Ani olarak ortaya çıkan semptomlar ile ölüm arasında çok kısa bir süre vardır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından bu süre 24 saat olarak kabul edilmektedir.

Beklenmedik ölüm (unexpected death): Çevredekiler tarafından herhangi bir hastalığı olduğu bilinmeyen ve sağlıklı görünen bir kişinin belirgin bir olay olmaksızın birdenbire hastalanarak tanı konulmadan ölmesidir. Bu süre birkaç saatten birkaç güne kadar uzayabilir.¹⁵

Şüpheli ölüm (Suspected Death): Bilinen bir hastalığı olmayan veya olup da bu hastalığı öldürücü bir komplikasyon çıkaracak durumda olmayan kişinin ölü bulunmasıdır.^{1, 23, 24, 26}

Bu tür ölümlerde ölümün gerçek sebebi kişiye, kişinin sosyoekonomik ve sosyokültürel yapısına, yaşadığı ülkenin sağlık hizmetlerinin seviyesine ve yaygınlığına bağlıdır.

Doğal kökenli ani ölümler, ölüm orjini sınıflamasında, cinayet, kaza ve intihar orijinleri yanında dördüncü grubu oluşturmakta olup akut ve kronik bir hastalık sonucu oluşan ölümlerdir. Bilinen bir hastalığı olmayan kişinin ölü bulunması veya kısa bir süre içinde nedeni anlaşılamadan ölmesi, bilinen bir hastalığı olan ancak bu hastalığı ölüme neden olacak bir klinik göstermeyen kişinin ölmesi genellikle yakınları tarafından beklenmedik ölüm olarak değerlendirilir. Bu olgularda ölüm sebebinin açıklanabilmesi için otopsi yapılması gereklidir.

ABÖ'ler sağlık sistemi, sunum ve yararlanılmasına bağlı değişkenlik göstermekte, buna bağlı her tür ölüm ani beklenmedik olarak karşımıza çıkabilmektedir. Çocukluk çağında, ilk 4 yaşta enfeksiyon hastalıkları ve saptanamayan nedenler, 14-21 yaşta ise kardiovasküler ve santral sinir sistemi hastalıkları ana nedenler olarak karşımıza çıkmaktadır.^{31, 32}

Ani beklenmedik ölümlerde sebepler; Sistemik bir hastalığın akut-ciddi komplikasyonu, geçirilmiş bir travmanın akut ya da geç komplikasyonu, unutulmuş veya önemsenmeyen bir travmanın akut ya da geç komplikasyonu, intoksikasyonlar olabilir.^{1, 28, 29, 33, 34}

Bazı ölümlerde, otopsi de dahil yapılan her tür ayrıntılı adli ve tıbbi incelemelere karşın, ölüm nedeni ortaya konulamamaktadır. Bu tür ölümlere “nedeni açıklanamayan ölüm” ve bu şekilde sonuçlanan otopsiye de “negatif otopsi” denir. İleri derecede çürümüş olgular, bazı entoksikasyonlar, kalp ileti sistemi patolojileri ve bazı sistemik hastalıkların komplikasyonları gibi her hangi bir makroskopik, mikroskopik veya laboratuvar bulgusuna yol açmayan hastalıklar bu kapsamda yer alırlar. Adli otopsilerin

yapılan tüm incelemelere karşın en az %5-10'unun "negatif" sonuçlandığı bilinmektedir.³⁵

2.2.1. Kardiyovasküler Sistem (KVS) Hastalıklarına Bağlı Ani Beklenmedik Ölümler

ABÖ'nün en sık nedeni olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür. Ani kardiyak ölüm (AKÖ) "akut semptomların başlamasından sonraki bir saat içinde ani bilinç kaybı ile kendini gösteren kardiyak nedenlere bağlı doğal ölüm, varlığı biliniyor olsa da ne zaman ve ne şekilde ölüme yol açacağı öngörülemeyen, önceden mevcut olan kardiyak hastalık şeklinde tanımlanmıştır. AKÖ'nün nedenleri arasında;

- Koroner arter hastalıkları: Ani Kardiyak ölümlerin % 60-80'ini oluşturmaktadır.
- Koroner Arter Anomalileri:
- Kardiyomyopatiler: AKÖ lere 2.sıklıkta neden olmaktadır. Hipertrofik Kardiyomyopatiler, Dilate Kardiyomyopati, Aritmojenik sağ ventriküler kardiyomyopatisi
- Kapak Hastakıları: Mitral Kapak Prolapsusu
- Konjenital Kalp Hastalıkları: Fallot tetralojisi, Aort stenozu, Büyük damar transpozisyonu, pulmoner vasküler obstruksiyon,
- İleti Sistemi Hastakıları: Uzun QT sendromu, Kısa QT sendromu, Katekolaminerjik polimorfik ventriküler taşikardi, Wolff Parkinson White sendromu ani beklenmedik ölümlere neden olabilmektedir.^{30, 34, 36-40}

2.2.2. Santral Sinir Sistemi (SSS) Hastalıklarına Bağlı Ani Beklenmedik Ölümler

2.sıklıkta ani beklenmedik ölümlere neden olmaktadır. Ani beklenmedik ölümlerin içerisinde % 15-20 oranında görülmektedir. SSS hastalıkları arasında önemli olanları:

- Beyin tümörleri ve beyin abseleri: Kafa içinde yer kaplayan primer veya metastatik beyin tümörleri, kist, abse vb.

- Beyin Kanamaları: Anevrizmalar, hemorajik diatez, arterioskleroz, yüksek tansiyon, antikoagülan yüksek dozu vb.

- Beyin embolileri: Hava ve yağ embolileri, trombüsler, endokardit vb. hastalıkların embolik komplikasyonları

- Beyin trombozu: Sifiliz, Diyabet, Enfeksiyon hastalıklar vb. hastalıkları

- Meningeal Kanamalar: Leptomeningitlerde araknoid ve subaraknoid kanamalar oluşabilir.

-Epilepsi: Kişi doğrudan veya nöbet sırasında hastalığı nedeni ile ya da bilinç kaybı sırasında oluşabilecek nedenlerden dolayı ölebilir.

2.2.3. Solunum Sistemi Hastalıklarına Bağlı Ani Beklenmedik Ölümler

Ani beklenmedik ölümlerin % 15-18'ini oluşturur. ABÖ ölüme neden olan solunum sistemi hastalıklarına arasında önemli olanları;

- Pnömoni: Yaşlılarda, alkolik kişilerde, çocuklarda, predispozan hastalığı olanlarda ABÖ'e neden olabilir.

- Akciğer ödemi: Kalp ve böbrek hastalıkları, alerjik hastalıkların seyri sırasında oluşabilir.

- Gribal Enfeksiyon: Genellikle çocuklarda ve yaşlılarda görülür.

- Glottis ödemi

- Akciğer tüberkülozu

- Akciğer embolisi: Yanıklar, doğum, ameliyat sonrası, uzun kemik kırıkları, yanıklar sonrası oluşabilmektedir.

- Plevra Hastalıkları

- Difteri

2.2.4. Gastrointestinal sistem hastalıklarına bağlı ani beklenmedik ölümler

Mide ve duodenum ülseri, Özafagus varisleri, akut pankreatitler, siroz, tifo ve dizanteri gibi enfeksiyöz hastalıkların GIS tutulumları, barsak torsiyonu, peritonit, hastalık nedeni ile büyümüş bir dalak kendiliğinden ve küçük travma ile yırtılması,

mezenter trombozu veya embolizmi, travmalar ani beklenmedik ölümlere neden olabilir.

2.2.5. Diğer Ani Beklenmedik Ölüm Nedenleri

Diyabet ve komplikasyonlarına sonucu (akut komplikasyonları; Diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar koma, hipoglisemi, laktik asidoz, kronik komplikasyonları sonucu), Jinekolojik hastalıklara bağlı, böbrek ve böbreküstü bezi hastalıklarına bağlı, hematopoetik sistem hastalıklarına bağlı ani beklenmedik ölümler olabilir. Bu tür ölümler, çoğunlukla daha önce saptanmamış patolojik kökenlidirler. Bu olgularda çok kısa süre içerisinde ölüm gerçekleştiğinden ölüm sebebi ve mekanizması açıklanamamakta, bu nedenle otopsi yapılması gerekmektedir. Daha az sıklıkla olmakla beraber sistemik bir hastalık akut-ciddi komplikasyonu da ani beklenmedik ölümlere neden olabilir. ^{1, 24, 41}

2.3. Diyabet

2.3.1. Diyabetin Tarihçesi

Diyabetes Mellitus'un Ebers papiruslerinde milattan önce 1500 yıllarında ilk tarifine rastlanmaktadır. Bu kaynaklarda bol su içme ve bol idrara çıkmadan bahsedilmektedir. Ebers papiruslerinin, Mısır'da daha önceki tarihlerde mevcut tıp eserlerinin bir derlemesi olduğu, bu nedenle burada mevcut bilgilerin daha eski yılların bilgilerini yansıttığı düşünülmektedir. Hint uygarlığındaki kaynaklarda diyabetin bir semptom olan poliüriden bahsedilmektedir. "Charak Samhita" isimli tıp kitabında Hipokrates ve ünlü hekimlerin milattan önce 600 yıllarında toplanmıştır. Burada bugünkü diyabet tanımına uyan bir hastalıktan bahsedilmektedir.

Milattan sonra 2. yüzyılda Kapadokyalı Arateus bu hastalığın etin, kolların ve bacakların eriyerek kana geçmesine yol açtığını belirterek akıp boşalma anlamına gelen "diabetes" kelimesini kullanmıştır. Bu terim, dia- yani "ayrı" ya da "boydan boya" ön eki ve bainein yani "yürümek" ya da "ayakta durmak" fiilinin birleştirilmesiyle oluşturulmuş eski Yunanca diabaínein kelimesinden türetilmiştir. Diabaínein "bacakları ayırarak yürümek" ya da "bacakları ayırarak oturmak" anlamına gelir. Diyabet 1425

yılında yazılan bir tıbbi belge ile İngilizceye “diabete” şeklinde geçmiştir. 1625 yılında Thomas Willis tatlı ya da bal anlamına gelen Latince “mellis” kelimesini, bu hastaların idrarlarının tatlı olduğunu belirtmek için “mellitus” şeklinde eklemiştir.⁴²

İbni Sina da şeker hastalığını tarif etmiş, tanı ve tedavi hakkındaki “İbn El-Ise Hezzar” adlı kitap 900 yıllarından 1500 yıllarına kadar ders kitabı olarak tıp okullarında okutulmuştur.⁴³

Her ne kadar diyabet eski çağlardan beri biliniyor olsa da hastalığın patogenezi ancak 1900’lü yıllarda deneysel olarak anlaşılabilmiştir.⁴⁴ 1869’da Langerhans memelilerde pankreas adacıklarını tanımlanmıştır. Diyabetli bir çocuğa 1922’de enjekte edilerek verilen pankreas ekstresinin, yüksek kan glukoz düzeyini düşürdüğü, glukozüri ve ketonüriyi kontrol altına aldığı gösterilmiştir.⁴⁵ Langerhans adacıklarından salgılanan ve kan glukozunu düşüren bu maddeye “insülin” adını vermiştir. İnsülinin moleküler yapısı 1955’te Sanger tarafından gösterilmiş ve kendisine Nobel ödülü kazandırmıştır.⁴⁶

2.3.2. Diyabetin Tanımı

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat (KH), yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır.⁴⁷

Bu hastalarda en özgün klinik bulgular polidipsi, polifaji ve poliüridir. Bazı hastalarda kilo kaybı, kronik komplikasyonlara bağlı santral sinir sistemi, kardiyovasküler, göz ve ürogenital sistemle ilgili komplikasyonlar oluşabilmektedir.

Diyabet yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan, insanların yaşam şartlarından dolayı tüm dünyada hızla yayılan bir hastalıktır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle de bu ülkelerden gelişmiş ülkelere göç eden topluluklarda diyabet epidemisinden bahsedilmektedir. Diabetes mellitus insulin ve antibiyotikler keşfedilmeden önce koma ve enfeksiyonlar ile ölüme sebebiyet veren sinsi bir hastalıktır. Diyabetli hastalarda organlarda ve dokularda biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel birçok değişiklikler oluşur. Diyabetin akut komplikasyonları tedavi edilmezse yaşamı tehdit edecek düzeyde

olabilir. Kronik komplikasyonlarda uzun sürede oluşan küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı oluşan organ disfonksiyonlarıdır.^{48,49} Diabetes mellitus kayıtların en iyi tutulduğu ülkelerde bile sinsi seyirli olması nedeni ile prevalansının saptanması zordur. Prevalansında bölgesel ve ırksal farklılıklar vardır. USA’da kızıl derililerinde prevalansı % 55 ile saptanmıştır.⁴⁸⁻⁵¹ Her yıl yaklaşık yüzbin kişide 7-17 kişide tip 1 diyabet gelişmektedir. Başlangıç tanı yaşı 2. dekatta pik yapmaktadır. 6. ve 7. dekatta da küçük bir 2. pik vardır. İnsidans hızı Asya, Karayipler ve Latin Americada oldukça düşükken (0.1-3.5/100.000), kuzey ülkeleri, İngiltere, Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, Yeni Zellanda, Portekiz, Sardinya gibi ülkelerde yüksektir (21.2-36.8/100.000). Uluslararası Diyabet Federasyonunun (UDF) yaptığı hesaplara göre Uluslararası Diyabet Federasyonu (UDF), dünya genelinde 382 milyon yetişkinin diyabet hastası olduğunu tahmin etmektedir. Diyabet görülme prevalansı epidemik oranlara ulaşmıştır ve 2035 yılına kadar bu rakamın 592 milyona ulaşması beklenmektedir. Yaşlanan nüfusla beraber, kentleşme ve değişen yaşam tarzları diğer kronik hastalıklarla birlikte diyabet epidemisini de hızla artırmaktadır.⁵²

Yine UDF verilerine göre (0-14) yaş grubu Tip 1 diyabet insidansı % 0,02’dir. Yine aynı yaş grubunda insidans artışı yıllık olarak ortalama % 3’tür. Her yıl yeni tanı konan vaka sayısı 65.000 olarak tahmin edilmektedir. Dünyada prevalansı bölgesel olarak en yüksek olduğu yer Güneydoğu Asya, en düşük olduğu yer Batı Pasifik’tir. Genetik faktörler kadar çevresel faktörlerde etiyojide oldukça önemlidir.⁵³

Birçok ülkede ölüme neden olan hastalıklar içinde diyabet beşinci sırada yer almaktadır. Yetişkin diyabetlilerde, diyabetli olmayan yaşlılarına kıyasla kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir.

Ülkemizde diyabet sıklığını belirlemeye yönelik ilk çalışmalar 1940’lı yıllarda başlatılmış olmasına rağmen, yakın zamana kadar diyabet epidemiyolojisi alanında toplum genelini yansıtacak şekilde planlanmış ve uluslararası standartlarda gerçekleştirilmiş araştırma bulunmamaktaydı. 1997-98 yıllarında ülke genelinde gerçekleştirilen ve randomize olarak seçilmiş 20 yaş üstünü kapsayan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)’nin sonuçlarına göre ülkemizde tip 2 diyabet prevalansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı ise %6,7 bulunmuştur. TURDEP sonuçları ülkemizde diyabet prevalansının artmakta olduğunu göstermektedir.

Ülkemizde tip 1 diyabet insidansı ile ilgili ulusal ölçekte yayınlanmış bir çalışma bulunmamasına rağmen, 1994 yılında yapılan bir çalışmada çocukluk çağı tip 1 diyabet insidansı 2,8/100000/yıl olarak bulunmuştur.⁵⁴⁻⁵⁸

Şu anda Türkiye’de 7 milyonu aşkın diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Tüm diyabet hastalarının yaklaşık sadece %55’ine teşhis konmuştur (3,9 milyon kişi).⁵⁹

Toplam diyabet hastalarının sadece %11’i (0,8 milyon kişi) hedeflenen tedavi sonuçlarına ulaşarak komplikasyonsuz bir hayat sürmektedir.⁶⁰

2.3.3.Diyabetin Akut Komplikasyonları

2.3.3.1. Diyabetik Ketoasidoz

İnsülin ile kontra insüliner hormonlar glukagon, katekolaminler (adrenalin, noradrenalin), kortizol ve büyüme hormone (GH) arasındaki oranın, insülin aleyhine değişmesi sonucu oluşan, klinikte hiperglisemi, ketonemi, asidoz, hipovolemi, dehidrasyon semptom ve bulguları ile seyreden, normalden komaya kadar değişik bilinç bozukluğu gösteren, diyabetin akut ve metabolik bir komplikasyonudur. Diyabetin en ciddi komplikasyonları arasındadır. Yanlış tanı konulursa veya tedavi eksik yapılırsa yüksek mortalitesi bulunur. Diyabetik ketoasidozun mortalitesi çeşitli ülkelerin çeşitli hastanelerinde %1-19 arasındadır. Diyabetik ketoasidozun asıl nedeni insülin eksikliğidir. Diyabetik ketosaidozun oluşmasına yardımcı presipitan faktörler rol oynar. Bunlar;

- 1.İnsülinin azaltılması veya bırakılmasına bağlı nedenler,
- 2.Stres faktörleri (fiziksel ve ruhsal)
- 3-Hipoptasemi(diüetik kullanımı) olabilir.

Diyabetik ketoasidozda semptomlar, poliüri, polidipsi, zayıflama, halsizlik gibi diyabet bulguları şiddetlenir, iştah azalır, bulantı ve kusma eklenebilir, nefes darlığı ortaya çıkar, solunum derinleşip hızlanır, nefesinde aseton kokusu alır, sıvı kaybına bağlı, tansiyon düşer ve taşikardi oluşur, deri ve dil kurur, turgor ve tonus azalmıştır. Göz basıncı düşer, hastanın gözleri kapalı iken parmağınızı bastırdığınızda kolayca derinlere kadar iner. DKA’lı hastaların %10 unda bilinç koma derecesinde kapalı, %40 unda bilinç açıktır. DKA gençlerde bir gün içinde hatta insülin kullananlarda 12 saat

içinde gelişebilir. DKA'da plazma şekeri 300 mg üstündedir. serum ketonu 7 Mm üzerindedir, idrarda ketonüri vardır. Serum bikarbonat düzeyi 15 meq/L altında, ph 7.3'ün altındadır.⁶¹

2.3.3.2. Hiperglisemik Hiperosmolar Koma

İleri derece hiperglisemi, hiperosmolarite, dehidrasyon ve mental değişikliklerle birlikte seyreden ketonüri minimal düzeyde olan veya olmayan diyabetin akut komplikasyonudur. Hafif insülin eksikliğinde ortaya çıkar. Diyabettten haberi olmayan tip 2 diyabetlilerde ilk kez hiperglisemik hiperosmolar koma ortaya çıkabilir, geniş yanıklarda, akut pankreatitte, hemodiyalizde, diüretik kullanımı, glukortikoid kullanımında esnasında da ortaya çıkabilir. Plazma şekeri olayı başlatan ne olursa olsun müşterek özellik glukozun ekstrasellüler alana girdiği kadar hızlı atılamamasıdır. Hiperglisemi çok yüksektir, yüksek hiperglisemi (800-1000 mg gibi) osmotik diürece neden olur. Serbest su kaybı daha fazla olur. Serum sodium düzeyi artar, hiperglisemi, hipovelemi, hipernatremi hiperosmolariteyi artırır. 340 mOsm/L üzerinde bilinç kaybı oluşur. Hiperglisemi ve hiperosmolarite, hücre içi dehidrasyon ve santral sinir sistemi disfonksiyonuna yol açar. Poliüri, polidipsi ve halsizlik vardır. DKA'ya göre daha yavaş ortaya çıkar. Belirgin sıvı kaybı vardır. Dil kurur, turgor basıncı azalır, göz küreleri yumuşar, hipotansiyon ve taşikardi oluşur. Nörolojik belirtiler arasında konfüzyondn komaya kadar değişen bilinç kaybı vardır. Hiperosmolarite ne kadar fazla ise o kadar bilinç kaybı vardır. Hiperosmolariten dolayı kan viskozitesi artar, trombüsler görülebilir. Laboratuvarıda; plazma glukozu DKA'ya göre daha fazladır, 600 mg üzerindedir. Genellikle 1000 mg seviyelerindedir. Serum osmolaritesi 360 mOsm/L üzerindedir, ph 7.2 den fazladır. Bikarbonat 17 meq/L civarındadır. idrarda glukoz fazladır, kazda keton yoktur veya çok azdır. Serum sodyum ve potasyum düşük, normal, yüksek olabilir, asidoz yoktur.^{46,61}

2.3.3.3. Hipoglisemi

Plazma glukoz seviyesi gün içinde geniş dalgalanmalar gösterebilir dar sınırlar içinde tutulur. Plazma glukoz seviyesi 45 mg/dl altında olması hipoglisemi olarak

yorumlanır. 1938 yılında ilk kez Whipple klinik hipoglisemiye üç temel bulgu ile açıkladı. Bunlar plazma glukoz konsantrasyonunun 40 mg/dl nin altında olması, konfüzyon, anormal davranışlar ve koma gibi SSS ne ait semptom ve bulgular, glukoz kullanımı ile bu semptomların gerilemesi.⁶² Erişkinlerde ve çocuklarda birçok hipoglisemi nedeni vardır. Erişkinlerde; pankreatik nedenler, neoplazmlar, otoimmün hipoglisemiler, toksik nedenler, esansiyel reaktif hipoglisemiler, karaciğer, böbrek hastalıkları, metabolizma hastalıkları, endokrin hastalıklar, diğer nedenler ve hipoglisemiye neden olabilir, Çocuklarda; hormonal regülasyon bozuklukları, yağ asidi oksidasyon bozuklukları, ketoliz bozuklukları, glukojen sentez bozuklukları, glukoneogenez bozuklukları, organik asidemiler, galaktoz intoleransı, fruktoz intoleransı gibi nedenler hipoglisemiye neden olabilir. İnsüline bağımlı diyabette de hipoglisemi nedenleri vardır. Bunlar, insüline ait nedenler (uygunsuz insulim rejimi, emilim bozukluğu, uygunsuz enjeksiyon yeri), besinsel nedenler (besin alımında gecikme, besin alımında azalma), enerji gereksiniminde artma olabilir.⁶³

2.3.3.4. Laktik asidoz

Serum hidrojen iyonları ve laktatın artmasına bağlı gelişen metabolik asidoz tablosudur. Diyabetik ketoasidozda vakaların yaklaşık % 10-15'inde kan laktat düzeyi 5 mmol/l'yi aşabilmektedir. Genellikle ağır doku hipoksisi olan vakalarda ortaya çıkar. Bazan salisilat, sodyum nitroprussid, biguanid türevi ilaçlar, etanol kullanımı da laktik asidoza yol açabilir. Vakaların % 50'sinden fazlası nedeni ne olursa olsun mortalite ile sonlanmaktadır .

2.4. Deneysel Diyabet Oluşturma Modelleri

2.4.1. Kimyasal Ajanlarla Diyabet Oluşturma

Yüksek mortalite ve morbitiye sahip, yaşam kalitesini olumsuz etkileri bulunan diyabet hastalığı ve komplikasyonlarını araştırmak için yapılan çalışmalarda hayvan modelleri sık olarak kullanılmaktadır. Bu modeller hastalıkların patolojilerin araştırılmasında, hastalıklardan korunma ve tedavi olanaklarının incelenmesine yardımcı

olmaktadır. Anlamalı istatistiksel değerlendirme yapmaya izin verecek sayıda örnekte çalışabilmesi, çevresel faktörlerin etkilerini belirlemek için patolojiye uygun hayvan türlerinin genetik olarak seçilebilmesi, araştırıcının deneysel değişkenleri kolayca kontrol altında tutabilmesi, hayvan modelleri ile çalışmayı rasyonel hale getirmektedir. Bununla birlikte hayvanlarda oluşturulan diyabet modellerinin hiçbirinin insan modellerine tam olarak eş tutulamayacağı da belirtilmektedir.⁸ İlk olarak 1880 lerde Von Mering, daha sonra Moinkowski köpek üzerinde, daha sonra Hence sıçan ve fare gibi kemir genlerde çalışmalar yapılmıştır. Banting ve Best 1921 yılında insülinin pankreasın Langerhans adacıklarından salgılandığı bulması ile kimyasal ajanlarla (alloxan, streptozisin, çinkoselatorleri, hidrosikinolin, dithizone gibi) diyabetojenik etkisi bulunan toksinler deneysel diyabet oluşturma modellerinde kullanılmaya başlanmıştır. Tarihsel süreçte denenmiş olan bu toksinlerden günümüzde en sık kullanılanlar streptozisin (STZ) ile alloksandır.^{64,65}

2.4.2. Streptozisin

STZ neoplastik, antineoplastik ve diyabetojenik özellikleri olan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir.⁶⁶ STZ nitrozüre analogudur, ancak nitrozürelere göre daha az lipofiliktir. Nötral pH da hızla dekompanse olur, pH 4-4,5 da stabildir. Çözeltisi uygulanmadan önce sitrat tampon içinde hazırlanmalı, ışıktan korunarak hemen kullanılmalıdır. STZ -20 derecede ışıktan korunarak saklanmalıdır.⁸

Etki Mekanizması: Pankreatik beta hücreleri içine GLUT 2 aracılığı ile alınır. İlk etkisinin beta hücrelerine glukoz yanıtını ortadan kaldırmaktadır. Bunu kalıcı beta hücre hasarı izler. İnsulin düzeyinde azalmaya bağlı gelişen hiperglisemi ile STZ'nin diyabetojenik etkileri kendini gösterir.

Kullanım Şekli ve Dozu: Tip 1 diyabet oluşturmak için genellikle yetişkin sıçanlara intravenöz (i.v.) yoldan 40-60 mg/kg arasında tek doz kullanımı tercih edilmektedir. STZ'nin intraperitenoal (i.p.) ve subkutan (s.c.) kullanımı içinde benzer dozlardan bahsedilmektedir. Ancak 40 mg/kg altındaki i.p uygulamalarının diyabetojenik etkisi olmadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁶⁷ Tip 2 diyabet

oluşturmada yenidoğan hayvanlara doğumdan sonraki ilk hafta özellikle 1 ve 2. günlerde 100 mg/kg i.p. veya s.c. kullanımını en çok tercih edilen yöntemdir. Aynı zamanda kimyasal diyabet modelleri arasında tip 2 diyabet kliniğini yansıtan en iyi model olduğu belirtilmektedir. Tavşanlar STZ'ye dirençli olduğu için deneysel hayvan modellerinde tavşanlara diyabet oluşturmak için STZ kullanılmamaktadır.⁶⁵

2.4.3. Alloksan

Allloksan (2,4,5,6-tetraokipirimidine; 2,4,5,6-pirimidinetetrone) monohidrat yapısında ürik asit türevi, antineoplastik bir ajandır. Genellikle monohidrat tuzu şeklinde bulunur. Hidrofilik yapısı vardır ve nötral pH stabil değildir ancak pH 3-4 de stabil yapıdadır.^{65,66,68} Solüsyon hali 4 derecede saklanmalıdır. Kolayca suda erir.^{8,66}

Etki Mekanizması: Moleküler yapısı bakımından glukoza benzer özellikler göstermektedir. Pankreas beta hücrelerine özgü toksik etkisi mevcuttur. Bu benzer özellikten dolayı pankreas beta hücre membranında bulunan glukoz transport protein 2, alloksanın pankreas beta hücrelerine girmesine neden olur. Beta hücrelerine spesifitesi GLUT 2 tarafından alloksana sağlanan girişten kaynaklanır. Beta hücrelerine serbest girişi diyabetojenik etkisinin temelini oluşturmaktadır.⁶⁵ Alloksanın diyabetojenik etkisinin ortaya çıkmasında 2 temel etki mekanizmasından bahsedilmektedir. Birinci etki mekanizması alloksanın glukokinaz (hekzokinaz 4) enzimini selektif olarak inhibe ederek, glukozun neden olduğu insulin salınımı inhibe etmesidir.^{65,69,70} İnsuline bağımlı diyabet oluşturmadaki ikinci mekanizma pankreas beta hücrelerine selektif nekroz yapmasıdır. Bu selektif nekrozu içerdiği oksijen radikalleri nedeni ile olur. Alloksanın son ürününe dönüşümü sırasında ortaya çıkan bu radikallerin hedefi pankreatik hücre DNA'larıdır. Alloksan intrasellüler kalsiyum dengesini bozması, beta hücre nekrozunu hızlandırır ve diyabetojenik etkisini artırır.

Kullanım Şekli ve Dozu: Alloksanın sitrat tamponu içerisinde hazırlanabilmekle beraber çalışmalarda daha sık olarak distile su veya serum fizyolojik ile çözülerek kullanılmaktadır. Etkisi için intavenöz, intraperitoneal veya subkutan uygulanabilir.

Alloksan ve STZ'nin diyabetojenik dozu deney hayvanının türüne, cinsine, yaşına, kilosuna, beslenme özelliklerine değişkenlik göstermektedir, sabit bir değeri

yoktur. Çeşitli hayvanlarda Alloksan ve STZ'nin diyabetojenik etkilerinin ortaya çıktığı doz aralıkları tabloda verilmiştir.^{8,65}

Tablo 1: Farklı hayvan türlerinde deneysel diyabet oluşturmak için kullanılan Alloksan ve STZ'nin doz aralıkları

Tür	Alloksan Doz Aralığı	STZ Doz aralığı
Sıçan	30-65 mg/kg i.v.	40-80 mg/kg i.v.
	75-200 mg/kg i.p.	35-150 mg/kg i.p.
	100-200 mg/kg s.c.	60-100 mg/kg s.c.
Fare	40-100 mg/kg i.v.	60-200 mg/kg i.v.
	50-200 mg/kg i.p.	50-180 mg/kg i.p.
	150-200 mg/kg s.c.	
Tavşan	80-150 mg/kg i.v.	Dirençli

Alloksan genellikle tip 1 diyabet modelinde kullanılmaktadır. Yarılanma ömrünün kısa olması ve düşük stabilitesi nedeni ile i.v. kullanımı tercih edilmektedir.^{65,71} Sıçan ve farelerde kulak veninden bolus şeklinde enjekte edilerek uygulanır. Tavşanlarda da kulak veninden enjekte edilerek uygulanır.^{72,73}

2.5. Postmortem Biyokimya

Son yıllarda sıklıkla üzerinde durulan “Postmortem Biyokimya” ile ilgili ilk çalışmalar 1993’de yapılmıştır.⁷⁴ Postmortem kimya Adli Tıp için otopsiye ek önemli işlemlerden biridir. Vitroz sıvıda sadece glukoz, elektrolit ve üre azotu tayin edilerek vakaların % 5’inden fazlasında ölüm zamanının belirlenebileceğini ve daha da önemlisi adli soruşturmaların çözümüne % 10 katkı sağlayabileceğini belirtmiştir. Daha sonra birçok araştırmacı bu konuya değişik açılardan yaklaşarak doğru örnekleme, uygun analiz tekniğinin seçimi ve ölçüm doğruluğu gibi konularda çalışmalar yapmışlardır. Günümüze kadar birçok biyolojik örnekte çok çeşitli maddelerin postmortem tespiti yapılabilir hale gelmiştir.

Postmortem biyokimyasal belirteçleri aşağıdaki ana başlıklar altında ele alınabilir;

1. Karbonhidrat metabolizması ile ilgili belirteçler
2. Böbrek fonksiyonu ile ilgili belirteçler
3. Karaciğer fonksiyonu ile ilgili belirteçler

4. Kalp fonksiyonu ile ilgili belirteçler
5. Sepsis, enflamasyon ve enfeksiyon belirteçleri
6. Anafaksi ile ilgili belirteçler
7. Hormonlar
8. Diğer testler ⁷⁵

2.5.1. Karbonhidrat Metabolizması İle İlgili Belirteçler

Glukoz (vitröz sıvıda, beyin omurilik sıvısında), glikolize hemoglobin (Hb) (kan), laktat (kan ve vitröz sıvı), keton cisimleri (kan ve vitröz sıvı), izopropil alkol (IPA) (biyolojik sıvılar), insülin ve C peptid seviyelerine postmortem bakılabilir.

Göz içi sıvısı ya da beyin omurilik sıvısı glukozunun 20 mmol/L (360 mg/dL) ve üzeri, 3-hidroksibütirat'ın (3HB) 1000µmol/L (10,4mg/dL) üzerinde olması yanında yükselmiş glikolize Hb, laktatın 23,4mmol/L (422 mg/dL)'den yüksek, aseton ve 3HB değerleri diyabet veya DKA (Diyabetik Ketoasidoz) lehinedir. ⁷⁶⁻⁷⁸

İnsülinle birlikte C peptid ölçümü hipoglisemi tanısı açısından önemlidir. İnsülin/C peptid oranı 1 in üzerinde ise eksojen insülin, insülin/C peptid oranı 1'in altında ise insulinoma veya sulfonilüre aşırı dozu söz konusudur. Analiz için periferik kan örneği daha uygun olduğu, çünkü kalp kanı yüksek değerler gösterdiği bilinmektedir. Perikard sıvısının da uygun bir örnek olabileceği belirtilmiştir. ⁷⁸

Biyokimyasal testlerle ilgili postmortem araştırmaların yetersizliği yanında test analizlerinin ölüm sonrası geçen zamana, test uygulanacak materyallerinin elde edilme yöntemine ve yerine, ölen kişinin fizyopatolojik durumuna, kullanılan analitik yöntemlere, normal değer ne olduğuna bağlı olarak değişkenlik göstermesi bu testlerin rutin kullanımını kısıtlamaktadır.

Postmortem biyokimyasal testler; postmortem teşhiste olayın hikayesi, radyolojik inceleme, makroskopik bulgular, histoloji ve toksikolojik araştırmalar olmadan tek başına yeterli olmayabilir. Ancak ölüm sebebini araştırma, ölüm anını belirleme ve ölümle ilişkili çevresel ve metabolik, genetik durumları aydınlatma konularında biyokimyasal incelemeler tartışmasız çok önemli bir yer tutmaktadır.

Klinik uygulamada henüz yaygın olarak rutin incelemeler arasında yer alamayan, ancak birçok vakada başvurulması ve tam otopsi içinde değerlendirilmesi önemli olan biyokimyasal testlerin bazı özellik arz eden durumlarda (diabetes mellitus, diyabetik ve alkolik ketoasidoz, elektrolit bozuklukları, insülin enjeksiyonu, hipo/hipertermi, anafeksi, sepsis, metabolik bozukluklar gibi) kullanılması ve rutin postmortem analizler içine alınması uygun olacaktır.

2.5.2. Vitröz Sıvı

Son yıllarda vitröz sıvı postmortem biyokimyasal araştırmalarda kullanılmıştır. Vitröz sıvının anatomik bölge olarak diğer akışkan bölmelere göre daha difüzyonunun yavaş olduğu, bu nedenle daha tutarlı olduğu açıklanmıştır. Dahası vitröz sıvının geç otopsi aralıklarında bile zor kontamine olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, vitröz sıvı - özellikle kanın aksine - postmortem biyokimyasal incelemeler için de uygundur.

Vitröz sıvıda adli konularda analizler yapılmıştır. Bunlar elektrolit ve klinik kimyasal parametrelerin konsantrasyonlarının değişiklik gösteren çeşitli hastalıkların tanısı ile ilgili olarak yapılmıştır. Ayrıca ölüm sonrası zaman aralığının tahmini üzerine yapılan çalışmalar vitröz sıvı üzerinde yapılmıştır.^{79,80}

Vitröz sıvıda incelenen otopsi analizleri potasyum, sodyum, klorür, kalsiyum, magnezyum, fosfat, üre, kreatinin, laktat ve glukoz vardır.

Postmortem çeşitli metabolik durumlar nedeniyle kandaki değişiklikler oluşmakta ve kan ve serumdan yapılan tetkiklerde tanı koymak çoğu zaman zordur. Özellikle hücre içi ve dışı bileşenlerin değişimi, hücre zarlarının parçalanması kan ve serumda gerçekleştirilen birçok testi engellemektedir. Ölümden önceki örnekler ile ölüm sonrası analiz sonuçları farklı olacaktır. Postmortem kana bakteri yayılması aynı zamanda çeşitli endojen bileşiklerin konsantrasyonlarında da değişikliklere neden olur.

Kanın aksine, camsı sıvı çok düşük hücre içeriğine sahiptir. İzole pozisyonu nedeni ile postmortem değişikliklerden daha az etkilenir. Ayrıca örnekleme için kolayca ulaşılabilir. Dolayısıyla, postmortem kimya çalışmalarında çeşitli tanılarla çok sayıda anahtarlarını sunmayı amaçlarken vitröz sıvısında yapılmıştır. Bu alanda yine bir çok bilgilendirici yorum 1993 yılında Coe tarafından yayınlanmış ve çalışmaların büyük bir kısmına vitröz sıvıda analizler dahil edilmiştir.⁷⁴

Adli çalışmalarda en kısa sürede sonuç elde etmek arzu edilen bir durumdur, bu nedenle otopsi uygulanmadan önce postmortem kimyadan yararlanmak gerekmektedir. Ceset morga geldikten sonra sonra en kısa zamanda numuneler toplanmalıdır. Bu sıvılar içinde vitröz sıvı da toplanmalıdır. Analizler için bir kan gazı cihazı kullanılabilir. Başucu analizler gerçekleştirilebilir.¹¹

Postmortem vitröz sıvı laktat düzeyleri, vitröz sıvı glukoz seviyelerinin postmortem hatasını telafi etmek için glukozu ek olarak belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır. Bu nedenle, hemen hemen her zaman, vitröz glukoz ve laktat toplamı değerinin kullanılması antemortem glukoz tahmin etmek kullanılması tavsiye edilmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları ve Etik Kurul İzni

Çalışma 2015 Şubat-Mayıs tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde (DETAUM) yapıldı. Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi bütçesinden TTU-2014-2703 no'lu proje ile destek sağlanmıştır. Çalışma için gerekli Yeni Zelanda türü 17 adet tavşan Çukurova Üniversitesi DETAUM'dan sağlandı ve tüm işlemler hayvan deneyleri sertifikası olan araştırmacı tarafından aynı ortamda gerçekleştirildi.

Hayvanlar, standart laboratuvar tavşan yemi ve su ile beslenmiştir. Ayrıca hayvanlar 18°C'lik sıcaklıkta, % 30-70 nem ve 12 saat karanlık/12 saat aydınlık döngüsü uygulanan ortamda barındırılmıştır.

Etik Kurul İzni: Çalışmamız için gerekli olan etik kurul izni Çukurova Üniversitesi Tıbbi Bilimler Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezi Etik Kurulundan alınmıştır. (28.04.2014 tarih ve 8 karar no, ekte sunulmuştur.)

3.2. Deney Protokolü ve Deney aşaması ve Deneysel Diyabet Oluşturma Modeli

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışma referans alınarak tavşan modellerinde deneysel diyabet oluşturmak için streptozisin ve allokson kullanılmaktadır. Çalışmamızda deneysel diyabet oluşturmak için allokson tercih edildi.

Hayvanlarda deneysel diyabet oluşturmak için, deney hayvanı olarak ortalama 2,2-2,7 kg ağırlığında olan Yeni Zelanda türü 17 adet tavşan kullanıldı. (Şekil 1) Bu tavşanlar 8 tanesi hiperglisemi grubu, 8 tanesi hipoglisemi grubu ve 1 kontrol grubu olarak üç gruba ayrıldı.



Şekil 1. Deneysel diyabet oluşturmak için kullanılan tavşan örneği

Literatür taraması yapılarak belirlenen deneysel diyabet oluşturmak için uygun dozda etken madde (alloksan) içeren çözeltiler hazırlandı. 1. ve 2. gruba 100 mg/kg alloksan ile pankreas hasarı oluşturuldu. Tavşanlara 5 gün boyunca sabah ve öğleden sonra tavşanların kulak veninden kanatılarak glukometre ile glukoz takibi yapıldı.

Tavşanları takip sırasında kan şekerleri seviyesine göre besinleri düzenlendi. Kan şekeri takibi sırasında kan şekeri yüksek olan tavşanların hiperosmolar komaya girmemeleri için 500 mg/dl nin üstünde kan şekeri olanlara 1 ü/kg kristalize insülin 600 mg/dl'nin üstünde kan şekeri olanlara 2 ü/kg kristalize regüler insülin uygulandı. (Şekil 2) Kan şekeri seviyesine göre dekstroz solüsyonları hazırlanıp besinlerine konuldu.



Şekil 2. Kan şekeri yüksek olan tavşanlara kristalize regüler insulin uygulaması

Deney hayvanlarına 5. gün sonunda 1 gr/kg ketamin maddesi verilerek dakapitasyondan hemen sonra kan ve vitröz sıvı örnekleri alındı. Tavşanlar 1 gün kendi yaşam alanlarında ölü olarak bırakıldı ve postmortem 1. gün tekrar kan ve diğer gözden vitröz sıvı örnekleri alınıp -20 derecede dolaba kondu.

Hiperglisemi ve hipoglisemi grubu kanlar tamamlandıktan sonra bütün örnekler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda bulunan glukoz oksidaz kiti kullanılarak kan ve vitröz sıvı glukoz ölçümleri yapılması için teslim edildi.

Alınan Doku Örnekleri Ve Saklama Koşulları: Bütün tavşanlardan postmortem ilk anda intrakardiyak kan ve sol gözden vitröz sıvı örnekleri alındı. Postmortem 1. gün intrakardiyak kan ve sağ gözden vitröz sıvı örnekleri alındı.

Kan örnekleri; tavşanlar öldükten sonra kalpten alınan 5'er cc intrakardiyak kan örneği plastik tüplere aktarıldı. Bu örnekler daha sonra 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı farklı bir tüpe alınarak ekstraksiyon aşamasına kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

3.3. Glukoz Tayini

Bütün örnekler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda bulunan glukoz oksidaz kiti kullanılarak kan ve vitröz sıvı glukoz ölçümleri yapıldı.

Bu analiz için glikoz oksidaz (GOD) ve peroksidaz (POD) enzimleri ile substratlardan oluşan "kolorimetrik" analiz kiti kullanıldı. Bu kit içerisinde bulunan glikoz oksidaz (GOD) enzimi çalışma yöntemi olarak, analiz edilecek serum içerisindeki glukozun glukonik asite yükseltgenmesini katalizler. Bu reaksiyon sırasında glukonik asit ile beraber hidrojenperoksit (H_2O_2) molekülü de oluşur. Oluşan H_2O_2 , fenol ile aminofenazonsubstratlarının peroksidaz enzimi tarafından quinoneimine melekülüne dönüştürülmesinde oksitleyici olarak görev alır. Oluşan bu quinoneimine molekülü, 500 nm'de absorbanası olan bu molekül pembemsi-kırmızı renkli kromofor bir bileşiktir. Spektrofotometre ile 500nm'de ölçülen absorbanas değeri quinoneimine miktarı ile direk olarak orantılıdır. Oluşan quinoneimine miktarı da glukozun oksitlenmesi sonucu ortaya çıkan H_2O_2 miktarıyla doğru orantılı olduğu için sonuç olarak quinoneimine miktarını ölçerek serum örneğindeki glukoz miktarını tayin etmiş oluruz.

Kan ve vitröz sıvı santrifüj edildikten sonra 10 mikrolitre supernatant 1 ml reagent 25 dakika 25 derecede bekletildikten sonra 546 nm civa basıncında 500 nm'de (laboratuvar koşulları) ölçülmüştür.

3.4. Deneylede Kullanılan Çözelti, İlaçlar ve Aletler

Deneylede Kullanılan Çözelti ve İlaçlar: Allloksan, kullanılan tavşanlarda deneysel diyabet oluşturmak için kullanıldı. Kristalize regüler İnsülin diyabetik hayvanların şeker düzeyini takip sırasında kullanıldı. Ketamin tavşanların yaşamının sonlandırılmasında kullanıldı.

Deneylede Kullanılan Aletler: Glukometre cihazı ve stick tavşanların günlük sabah ve öğleden sonra kan şeker takibi için kullanıldı. Hassas terazi kullanılacak kimyasalların ölçülmesi ve normal terazi kullanılan tavşanların ağırlığını belirlemek için kullanıldı. İnsülin enjektörü tavşanlara insülin uygulanması için kullanıldı. Biyokimya tüpü alınan örneklerin saklanması için kullanıldı. Glukoz

oksidaz kiti örneklerde glukoz tayini için kullanıldı.

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi

Bulgular aritmetik ortalama±standart hata (S.H.) olarak ifade edildi. Verilerin istatistiksel analizi, Studnt t testi kullanılarak yapıldı. $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hiperglisemik Tavşanların Kan Glukoz Takibi

İlk etapta 8 tavşan kullanıldı. 100 mg/kg 10 cc SF içinde yavaş infüzyon şeklinde alloksan verildi. 2 saat sonra glukometre ile kan şekerlerine bakıldı (Tablo 2).

Tablo 2. Hiperglisemik tavşanların günlük kan glukoz düzeyleri takipleri (mg/dl)

Tavşan no	Pazartesi 15:30	Salı 09:00	Salı 15:30	Çarşamba 09:00	Çarşamba 15:30	Perşembe 09:00	Perşembe 15:30	Cuma 09:00
1	412	75	137	329	533	469	510	549
2	69	113	209	334	412	421	540	433
3	314	74	305	449	541	553	159	High*
4	345	267	311	138	468	439	497	450
5	426	69	236	387	484	High	349	High
6	428	176	480	447	482	320	394	339
7	410	203	501	533	580	534	523	578
8	286	37	323	447	459	556	565	596

(Not: * Glukometre cihazında >600 mg/dl kan şekeri düzeyini ölçümde değer olarak High olarak göstermektedir.)

Hiperglisemik tavşanların kan glukoz düzey ortalamaları diyabetik düzeydeydi ve günler arasında belirgin bir fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 3. Hiperglisemik tavşanların kan glukoz düzey ortalamaları

	1. ölçüm	2. ölçüm	3. ölçüm	4. ölçüm	5. ölçüm	6. ölçüm	7. ölçüm	8. ölçüm
Ort.	336,3	126,8	312,8	390,0	506,7	495,9	428,1	530,3
S.H.	40,0	26,5	41,7	44,6	15,7	33,2	49,3	34,9
% 95 GA*	257,9- 414,6	74,8- 178,7	231,1- 394,4	302,5- 477,5	475,9- 537,6	430,8- 561	331,5- 524,7	461,9- 598,7

*Güvenirlilik aralığı

4.2. Hipoglisemik Tavşanların Kan Glukoz Takibi:

İkinci etapta 8 tavşan kullanıldı. 100 mg/kg 10 cc SF içinde yavaş infüzyon şeklinde alloksan verildi. 2 saat sonra glukometre ile kan şekerlerine bakıldı (Tablo 4).

Tablo 4. Hipoglisemik tavşanların günlük kan glukoz düzeyleri takipleri (mg/dl)

Tavşan no	Pazartesi 15:30	Salı 09:00	Salı 15:30	Çarşamba 09:00	Çarşamba 15:30	Perşembe 09:00	Perşembe 15:30	Cuma 09:00
1	362	291	231	375	412	461	396	424
2	328	349	430	383	580	464	538	428
3	418	117	175	295	309	426	325	241
4	383	144	138	434	535	348	436	340
5	439	137	385	385	571	395	570	400
6	386	287	429	297	345	391	560	495
7	421	315	390	405	388	424	492	520
8	447	381	363	472	512	441	466	423

Hipoglisemik tavşanların kan glukoz düzey ortalamaları diyabetik düzeydeydi ve günler arasında belirgin bir fark yoktu (Tablo 5).

Tablo 5. Hipoglisemik tavşanların kan glukoz düzey ortalamaları

	1. ölçüm	2. ölçüm	3. ölçüm	4. ölçüm	5. ölçüm	6. ölçüm	7. ölçüm	8. ölçüm
Ort	398,0	252,6	317,6	381,6	462,9	412,7	483,9	406,7
S.H.	13,4	34,4	38,9	23,1	39,4	13,3	30,0	33,0
% 95 GA	371,6- 424,4	185,1- 320,1	241,3- 393,9	336,3- 426,8	385,6- 540,2	386,6- 438,8	425,1- 542,6	342,1- 471,4

8 tavşana 50 ünite karından subkutan regüler insülin uygulandı, insülin yapıldıktan sonra tavşanların kan şekerlerine bakılarak hipoglisemi düzeyleri değerlendirildi.

Hipoglisemik tavşanların kan glukoz düzeyleri sırasıyla 49, 46, 17, 26, 45, 46, 40, 37 mg/dl olarak tespit edildi.

4.3. Postmortem Hiperglisemik Tavşanların Kan Ve Vitröz Glukoz Düzeyleri

Hiperglisemik tavşanların postmortem kan ve vitröz glukoz düzeyleri Glukoz oksidaz kiti ile değerlendirildi (Tablo 6).

Tablo 6. Postmortem hiperglisemik grubun kan ve vitröz glukoz düzeyleri.

Tavşan no	0.gün Kan glukoz düzeyi	0.gün Vitröz glukoz düzeyi	1. gün kan glukoz düzeyi	1. gün vitröz glukoz düzeyi
1	312	576	600	471
2	329	171	179	5
3	650	670	416	191
4	620	629	680	537
5	685	650	622	45
6	339	244	348	17
7	578	367	378	174
8	583	839	260	621

Hiperglisemik tavşanların kan glukoz düzeyi 0. gün $512 \pm 52,1$ mg/dl olarak ölçüldü. 0. gün vitröz glukoz düzeyi ise $518,3 \pm 76,8$ mg/dl olarak ölçüldü. Tavşanlar 1 gün ölü olarak bekletildikten sonra kan ve vitröz glukoz düzeyleri sırasıyla $433,9 \pm 59,3$ mg/dl ve $329,8 \pm 86,6$ mg/dl olarak ölçüldü (Tablo 7).

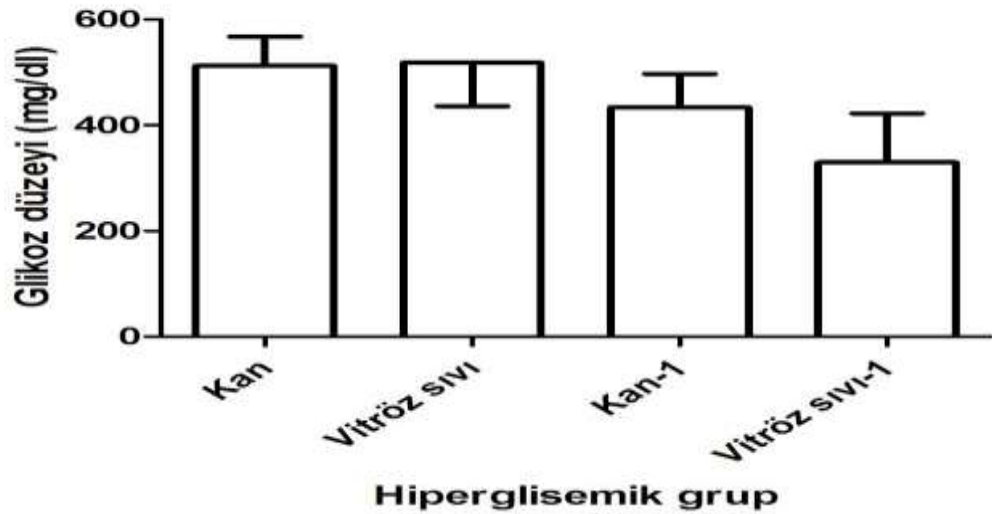
Tablo 7. Hiperglisemik tavşanların postmortem kan ve vitröz glukoz düzeyleri

	0.Gün kan	0.Gün vitröz	1.Gün kan	1.Gün vitröz
Ortalama	512,0	518,3	433,9	329,8
Standart Sapma	147,2	217,2	167,8	244,9
Standart Hata	52,1	76,8	59,3	86,6
%95 Güvenlik Aralığı	410-614	367,7-668,8	317,6-550,1	160-499,5

Hiperglisemik tavşanların postmortem olarak glukoz düzeyleri 0. günde kan ve vitröz değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.95$).

Ayrıca 1. günde kan ile vitröz sıvı değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.37$)

Kan değerleri kendi arasında değerlendirildiğinde 0. ve 1. gün değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.37$). Benzer şekilde vitröz 0. ve 1. gün değerleri arasında istatistiksel bir fark yoktu ($p=0.15$). Hiperglisemik tavşanların kan ve vitröz glukoz düzeyleri Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3- Hiperglisemik tavşanların postmortem kan ve vitröz glukoz düzeyleri.

4.4. Postmortem Hipoglisemik Tavşanların Kan Ve Vitröz Glukoz Düzeyleri:

Hipoglisemik tavşanların postmortem kan ve glukoz düzeyleri GOD kiti ile değerlendirildi (Tablo 8).

Tablo 8. Postmortem hipoglisemik grubun kan ve vitröz glukoz düzeyleri.

Tavşan no	0.gün Kan glukoz düzeyi	0.gün Vitröz glukoz düzeyi	1. gün kan glukoz düzeyi	1. gün vitröz glukoz düzeyi
1	49	39	34	3
2	46	17	22	4
3	17	35	21	3
4	26	115	37	0
5	45	125	62	0
6	46	22	35	3
7	40	36	42	0
8	43	38	35	0

Hipoglisemik tavşanların kan glukoz düzeyi 0. gün $39\pm 3,8$ mg/dl olarak ölçüldü. 0. gün vitröz glukoz düzeyi ise $53,4\pm 13,9$ mg/dl olarak ölçüldü. Tavşanlar 1 gün ölü olarak bekletildikten sonra kan ve vitröz glukoz düzeyleri sırasıyla $36\pm 4,2$ mg/dl ve $1,6\pm 0,6$ mg/dl olarak ölçüldü (Tablo 9).

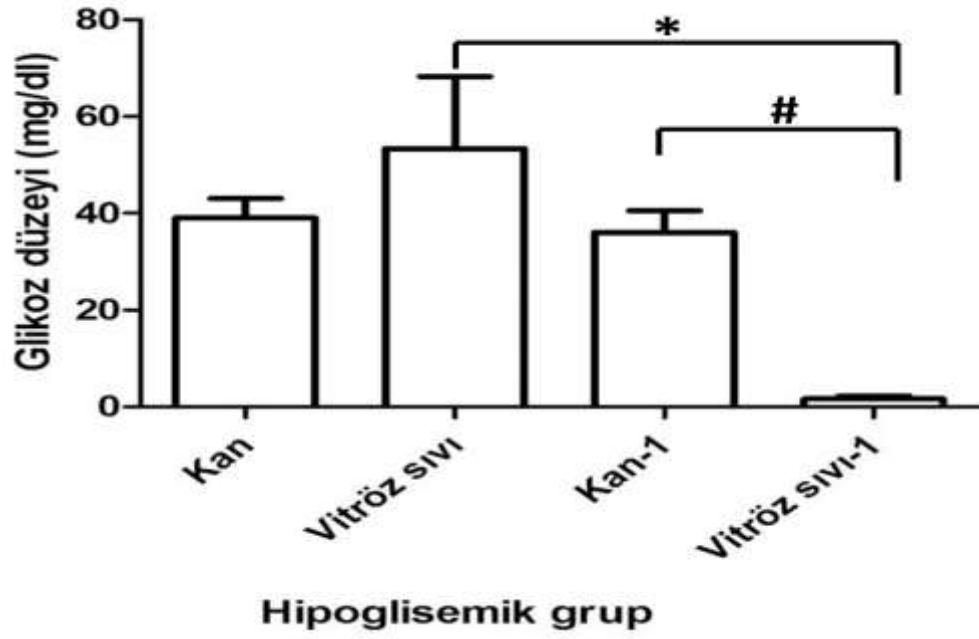
Tablo 9. Hipoglisemik tavşanların postmortem kan ve vitröz glukoz düzeyleri

	0.Gün kan	0.Gün vitröz	1.Gün kan	1.Gün vitröz
Ortalama	39,0	53,4	36,0	1,6
Standart Sapma	10,6	39,2	11,9	1,7
Standart Hata	3,8	13,9	4,2	0,6
%95 Güvenlik Aralığı	31,6-46,4	26,2-80,6	27,7-44,3	0,5-2,8

Hipoglisemik tavşanların postmortem olarak glukoz düzeyleri 0.günde kan ve vitröz değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.37$).

Ayrıca 1. günde kan ile vitröz değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0,0001$).

Kan değerleri kendi arasında değerlendirildiğinde 0.ve 1. gün değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.62$). Benzer şekilde vitröz 0.ve 1. gün değerleri değerlendirildiğinde ise iki değer arasında istatistiksel bir fark vardı ($p=0.0036$). Hipoglisemik tavşanların kan ve vitröz glukoz düzeyleri Şekil 4’de gösterilmiştir.



Şekil 4. Hipoglisemik tavşanların postmortem kan ve vitröz glukoz düzeyleri (* işareti $p=0.0036$ anlamına gelmektedir ve # ise $p<0,0001$ anlamına gelmektedir).

5. TARTIŞMA

Adli Tıp uygulamalarında ölümler; doğal ve doğal olmayan ölümler olarak ikiye ayrılır. Doğal ölümlerin bir kısmı endokrin sistem hastalıkları oluşturmaktadır. Endokrin sistem hastalıkları içerisinde de dünyada ve ülkemizde çok sık görülen diyabet hastalığının komplikasyonları yer almaktadır. ¹

Şu anda Türkiye’de 7 milyonu aşkın diyabet hastası olduğu tahmin edilmektedir. Tüm diyabet hastalarının sadece % 55’ine tanı konabilmiştir. Tanı konamayan veya tanı konulduğu halde tedavisi düzenlenemeyen hastalar diyabetin akut ve geç komplikasyonları nedeni ile ölebilmektedir. Diyabet hastası olduğu bilinmeyen ve bu hastalığın akut komplikasyonlarına bağlı oluşan ölüm olguları ani-şüpheli ölümler olarak karşımıza çıkmakta ve adli vaka olarak kabul edilerek, adli otopsi yapılması ölüm orijini ve nedeninin ortaya konması gerekmektedir.

Postmortem biyokimyasal testler; postmortem tanıda olayın hikayesi, radyolojik inceleme, makroskopik bulgular, histoloji ve toksikolojik araştırmalar olmadan tek başına yeterli olmayabilir. Ölüm sebebini araştırma, ölüm anını belirleme ve ölümle ilişkili çevresel ve metabolik, genetik durumları aydınlatma konularında biyokimyasal incelemeler tartışmasız çok önemli bir yer tutmaktadır.

Ülkemizde yapılan adli otopsilerde genellikle postmortem biyokimyasal analizlerin kullanılmaması diyabetin akut komplikasyonları gibi ani beklenmeik ölümlerin nedenini saptamada yetersizliğe neden olmakta bu da negatif otopsilerin sayısını arttırmaktadır. Adli otopsilerde postmortem biyokimyanın çalışılması birçok olguda ölüm nedeninin ortaya konmasına yardımcı olacaktır.

Adli otopsilerde henüz yaygın olarak rutin incelemeler arasında yer alamayan, ancak birçok vakada başvurulması ve otopside ölüm nedenini belirlemede önemli olan biyokimyasal testlerin bazı özellik arz eden durumlarda (diabetes mellitus, diyabetik ve alkolik ketoasidoz, elektrolit bozuklukları, insülin enjeksiyonu, hipo/hipertermi, anafoksi, sepsis, metabolik bozukluklar gibi) kullanılması ve rutin postmortem analizler içine alınmasının uygun olacağı belirtilmektedir.

Postmortem biyokimya çalışmaları çeşitli vücut sıvılarında (kan, vitröz sıvı, beyin omurilik sıvısı, perikard sıvısı vb.) yapılmaktadır. Ölüm sonrası geçen süre, çevre koşulları, kokuşmanın derecesi vücut sıvılarında değişikliklere neden olmaktadır.

Yapılan çalışmalarda; postmortem vitröz sıvının diğer vücut sıvılarına göre daha korunaklı olduğu bu nedenle de bakteri kontaminasyonuna az uğradığı ve beklemiş cesetler de dahi az değişkenlik gösterdiği belirtilmektedir. Çalışmamızda diyabet oluşturulmuş tavşanlarda postmortem 0. gün alınan kan ve vitröz sıvı ile postmortem 1. gün alınan kan ve vitröz sıvı glukoz düzeyleri karşılaştırılarak vitröz sıvının kana göre postmortem daha az değişkenlik gösterdiği ortaya konulmaya çalışılmıştır.¹¹

Hipogliseminin nedenleri arasında kronik açlık, anormal fiziksel aktivite, adacık hücre tümörleri vs. olabilir, ancak % 3-26 ile en önemli nedeninin diyabetik hastalarda insülin ve antidiyabetik ilaçların yanlış kullanımınıdır. Postmortem hipoglisemi varlığı araştırılırken hastanın ilaç kullanım öyküsünün de sorgulanmasının faydalı olacağı, postmortem insülin ve antidiyabetik ilaç seviyelerine bakmanın yarar sağlayacağı düşünülmektedir.

Vivero ve arkadaşlarının yaptığı 453 olguluk çalışmada, diyabetik olgularda nondiyabetik gruba göre B-hidroksibütirat değerlerinin daha yüksek olduğu ($p<000.1$), diyabetik ketosidoz tanısı koymada glukozu ek olarak destekleyici bir belirteç olduğu belirtilmektedir. Çalışmamızda da benzer şekilde korunaklı yapısı nedeni vitröz sıvı örnekleri alınmış ve burada glukoz miktarı bakılmıştır. Ancak bu çalışmadan farklı olarak beta hidroksibütirat seviyelerine bakılmamıştır. Diyabetik ketoasidoz tanısını koymada anlamlı olduğu için yeni yapılacak çalışmalarda beta hidroksibütirat değerlerine bakılması tanı koymada faydalı olacaktır.⁸¹

Vivero ve arkadaşlarının çalışmasında postmortem vitröz glukoz seviyeleri diyabetik grupta ($n=111$) 100.3 ± 116 mg/dl, nondiyabetik grupta ($n=342$) 21.7 ± 27.5 mg/dl olarak saptandığı, çalışmamızda hiperglisemi grubunda postmortem 0. gün vitröz glukoz düzeyi ise $518,3\pm 76,8$ mg/dl, postmortem 1. gün vitröz glukoz düzeyleri $329,8\pm 86,6$ mg/dl olarak saptandığı, ortalama değerlerin bu çalışmaya göre daha yüksekte olduğu, bunun nedeninin ise deney hayvanlarının daha yüksek kan şekeri seviyeleri ile takip edilmiş olması gerektiği düşünüldü.⁸¹

Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplamda 32 tane genç erkek, Yeni Zelanda tavşanına uzun dönem diyabetik tavşan modeli oluşturmak için 100 mg/kg alloksan uygulayarak deneysel diyabet oluşturmuştur. Çalışmamızda da tavşanlara deneysel diyabet oluşturmak için 100 mg/kg alloksan verilmiştir. Literatür ile uyumlu olarak tavşanların hepsinde alloksan uygulamasında sonra diyabet oluşmuştur.⁸²

Palmiere ve arkadaşlarının yaptığı 500 olguluk bir çalışmada postmortem 3-51 saat aralığında kan ve vitröz sıvı örnekleri toplanarak diyabetik ketoasidoz tanısı koymaya çalışmışlardır. 500 olgudan 16'sına diyabetik ketoasidoz tanısı konmuş, 13'ünün daha önceden diyabet tanısı olduğu, 3 olgunun diyabet tanısı olmadığı belirlenmiştir. Postmortem vitröz glukoz konsantrasyonunun 10 mmol/L (104 mg/dl) nin üstünde ve beta hidroksibütirat seviyesinin 26 mg/dl üzerindeki olgularda diyabetik ketoasidoz tanısı konmuştur. Zilg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3076 olgu kullandığı, postmortem çok erken dönemde alınan vitröz glukoz oranlarının stabil kaldığı, otopside 1-3 gün sonra toplanan ikinci numunelerde benzer sonuçlar elde edildiği belirtilmektedir. Bu çalışmada da glukoz konsantrasyonunun 10 mmol/L üstünde olması diyabetik koma tanısında iyi bir özgülüğü olduğunu belirtilmektedir. Gürler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitröz sıvıdan postmortem 3-72 saat süre aralığında bakılan glukoz değerinin 13 mmol/L üzerinde olmasının antemortem hiperglisemi gösterdiği belirtilmektedir. Ali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise postmortem vitröz glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dl üstünde olmasının antemortem hiperglisemi gösterdiği belirtilmektedir. Literatürde 104 mg - 200 mg/dl arası değerlerin üstünün antemortem hiperglisemi gösterdiği görülmektedir. Çalışmamızda da hiperglisemik grupta ölüm anında bakılan kan şekerlerinin 8 olgunun 7'sinde 200 mg/dl nin üstünde olduğu, postmortem 1. gün vitröz sıvıda bakılan kan şekerlerinde 8 tavşanın 4'ünde 200 mg/dl nin üstünde olduğu saptandı (Tablo 6). Ancak çalışmamızda hiperglisemik grupta bakılan glukoz değişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir (p=0,14).
11,75,78, 83

Khuu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tanı konmamış diyabet olgularında vitröz glukozun 502 mg/dL (27.9 mmol/L) olmasının diyabetik durumun göstergesi olduğunu belirtmektedir. Sipple ve Mottonen'in yaptığı çalışmada antemortem hipergliseminin erken tanısı için vitröz sıvı glukoz ve laktat değerlerinin birlikte değerlendirilmesinin daha değerli olduğu belirtilmiş, kombine vitröz glukoz ve laktat için gözlenen ortalama değerin 277 mg/dL (15.4 mmol/L) tespit etmişler. Peclat ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptığı çalışmada 328 otopsi olgusu değerlendirilmiş, Sipple ve Mottonen bulgularını doğrulamıştır, ancak daha düşük bir ortalama değerleri gözlenmiş (149 mg/dl veya 8.27 mmol/) ve çalışmanın büyüklüğü kullanılan farklı metoda bağlanmıştır. Osuna ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı benzer bir çalışmada

da birleştirilen vitröz glukoz ve laktat değerlerinin ortalama olarak 289,5 mg/dl (16.07 mg/l), glukoz ve laktat değerleri gözleendiği belirtilmektedir. Bu çalışmalarda antemortem hiperglisemiye göstermek için vitröz glukoz ve laktatın dışında kan aseton düzeylerine de bakılmıştır. Çalışmamızda ise sadece glukoz düzeylerine bakılarak hiperglisemik ketoasidoz ve hipoglisemik ölümlerde vitröz sıvıda glukoz düzeyinin anlamlı olup olmadığına bakılmış özellikle hipoglisemide anlamlı olduğu görülmüştür.^{84,85,86}

Schöning ve Strafuss'un yaptığı çalışmada postmortem hipoglisemi tanısında vitröz glukoz düzeylerinin güvenilir olmadığı, hiperglisemik durumları daha doğru yansıttığı belirtilmektedir. Çalışmamızda ise farklı olarak hipoglisemik grupta hiperglisemiye göre postmortem vitröz sıvı glukoz değişiminde anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,0036$).⁸⁷

Hiperglisemik olgularda kan ve vitröz sıvı örneklerinde değişim karşılaştırıldığında değişimin hem kan ve hem de vitröz sıvıda istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Literatürle uyumsuz olan vitröz sıvıda anlamlı değişiklikler olmamasının nedeninin tam olarak saptanamadığı, çevresel faktörler ile deney aşamasında ve biyokimya analizi sırasındaki hatalar nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Hipoglisemi grubu tavşanlarda postmortem 0. gün ve postmortem 1. günde bakılan kan glukoz değerlerinin ($p<0,62$) olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Vitröz sıvı glukoz değerlerinin ($p<0,0036$) olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Teyin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postmortem göz içi sıvısında elektrolitler, glukoz, ürik asit ve amilaz oranlarına bakılarak ölüm zamanı ile elektrolit konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı değişimlerinden bahsedildiği, potasyum konsantrasyonunun ölüm zamanı ile direk ilişkili olduğu, glukoz konsantrasyonlarına ölüm zamanı ile ilgili olarak anlamlı değişiklikler olmadığı belirtilmektedir. Çalışmamızda ölüm zamanı ile ilgili değerlendirme yapılmayacağı için elektrolit değerlerine bakılmamıştır.⁸⁸

Tumram ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitröz sıvı ve sinoviyal sıvıda ölüm zamanı ile elektrolit ve glukoz kontrastasyonları arasında ilişki araştırılmış ve vitröz sıvı ile sinoviyal sıvıda glukoz değerlerinin azaldığı belirtilmiştir. Çalışmamızda ölüm

zamanı ile değerlendirme yapılmamasına ragmen geçen sreye bağlı olarak vitröz sıvıda ki gulukoz düzeyinin azaldığı saptanmıştır.⁸⁹

Ali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yıllık periodda 20436 otopside 7039 olgunun ani doğal ölüm olduğu, 92 olguya diyabetik ketoasidoz tanısı konuğu, bunlardan 32 tanesinin daha önceden diyabet tanısının olmadığı belirtilmektedir. Çalışmamızda da benzer olarak postmortem vitröz sıvı ve kan glukoz değerlerine bakılmış ve postmortem glukoz ölümünün tanı konmamış diyabet olgularını tespit etmeye yardımcı olacağı ve adli olayların üzülmesine fayda sağlayacağı saptanmıştır.

83

Yaptığımız literatür taramasında ülkemizde daha önce bu konuda çalışma yapılmadığı yapılan bu deneysel hayvan çalışmasının ülkemizde ilk olduğu görüldü. Bu çalışmaların genişletilmesinin faydalı olacağı, daha fazla elektrolit ve metabolit madde çalışılmasının ölüm nedenlerinin ortaya konmasında fayda sağlayacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Bu çalışmada, 17 adet Yeni Zelanda türü tavşan deneyde kullanılmak üzere 8-8-1 olarak üç gruba ayrıldı. Sekiz tavşandan oluşan birinci grup alloxan ile diyabet oluşturarak 5 gün takip edildikten sonra 8 tavşan hiperglisemi, 8 tavşanda hipoglisemi sonrası ketamin ile öldürüldü. Öldürüldükten hemen sonra intrakardiyak kan ve vitröz sıvı örnekleri alındı ve doğal yaşam ortamında bekletildi. Postmortem 1. gün tekrar intrakardiyak kan ve diğer gözden vitröz sıvı örnekleri alındı.
- 2- Hiperglisemik ve hipoglisemik grubu tavşanların takipleri sırasında kan glukoz düzey ortalamaları diyabetik düzeydeydi ve günler arasında belirgin bir fark yoktu.
- 3- Hiperglisemik grubun kan değerleri kendi arasında değerlendirildiğinde postmortem 0.ve 1. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.37$). Benzer şekilde vitröz sıvı 0. ve 1. gün değerleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı ($p=0.15$).
- 4- Hipoglisemik grubun vitröz sıvı postmortem 0. ve 1. gün değerleri değerlendirildiğinde ise iki değer arasında istatistiksel bir fark vardı ($p=0.0036$). Benzer şekilde kan değerleri kendi arasında değerlendirildiğinde 0. ve 1. gün değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.62$).
- 5- Antemortem hipoglisemi tayininde vitröz sıvıda bakılan glukoz düzeyinin tanısal değeri olduğu düşünüldü.
- 6- Hipergliseminin tanısal olarak değerli olmadığı ancak yol gösterici olabileceği düşünüldü.
- 7- Adli tıp uygulamalarında, biyokimya analizi için bakteriyel kontaminasyondan daha az etkilenen, korunaklı yapısı nedeni ile vitröz sıvı örneklerinin çalışılmasının daha uygun olacağı görüldü.
- 8- Özellikle makroskopik patoloji saptanamayan ölümlerde postmortem biyokimyadan yararlanılması gerektiği düşünüldü.
- 9- Ani beklenmedik ölüm nedeni getirilen adli vaka etiketi olan tüm olgularda biyokimyasal analizlerin yapılması, tüm olgularda biyokimyasal belirteçlerin çalışması gerektiği, bu olgularda mutlaka vitröz sıvı örneklerinin alınması gerekliliği ortaya çıktığı, uygun yöntem kullanılarak yapılan biyokimyasal analiz ile ölüm nedeninin saptanmasına yardımcı olabileceği anlaşılmaktadır.

- 10- Bu çalışma ile ani beklenmedik ölüm olgularında antemortem hipoglisemi tayininde vitröz sıvıda glukoz düzeylerinin değerli olduğu ortaya konmuştur. Çalışmamızda Ancak, postmortem 0 ve postmortem 1. gün vitröz sıvı karşılaştırma yapıldığından ölümden sonraki ne zamana kadar saptanabileceğinin anlaşılması için, postmortem sürelerinin daha uzun olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alper B, Çekin N, Gülmen MK, Hilal A.(Ed) Adli Tıp Ders Kitabı.Adana:Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, No:14, 2005:67.
2. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği İzlem Kılavuzu- 2013.
3. T.C.Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı 2011-2014.
4. Diabetes diagnosis and autopsy. Diabet Med.2012; 29: 1470-1471.
5. G.H.Tesch and T.J.Allen,"Rodent models of streptozotocin induced diabeticnephropaty(methods in renal research),"Nephrology, 2007, vol 12, no 3:261-266 .
6. S.Lenzen,"The mechanisms of alloxan and streptozotocin induced diabetes,"Diabetologia, 2008 vol.51, no.2:216-226.
7. S.H.Mir and M.M.Darzi, " Histopathological abnormalities pf prolonged alloxan induced diabetes mellitus in rabbits, "İnternational Journal of Experimental Pathology, 2009; vol. 90, no.1:66-73.
8. İrer SV, Alper G. Deneysel diyabet modelleri. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2004; 2:127-36.
9. Sirinvasan K, Ramarao P, Animal models of type 2 diabetes mellitus research: an overview. Indian J Med Res 2007;125:451-72
10. Bell RH, Hye RJ. Animal models of diabetes mellitus physiology and pathology. J Surg Res 1983;35:433-60
11. Zilg B, Alkass K, Berg S, Druid H. Postmortem identification of hyperglycemia.Forensic Science International 2009;185: 89-95
12. Curran WJ. History and Development, In Curan WJ, McGarry AL, Petty, CS (eds.) Modern Legal Medicine, Psychiatry, and Forensic Science, F. A. Davis Company, Philadelphia, 1980, 1-26.
13. Gök Ş. Adli Tıp Beşinci Baskı, Filiz Kitabevi, İstanbul, 1983, 1-3.
14. Soysal Z, Eke M. Dünyada Adli Tıbbın Tarihçesi ve Gelişimi/Gök Ş. Adli Tıbbın Türkiye’de Geçirdiği Tarihi Evreler, Adli Tıp Cilt I. (Ed. Soysal Z, Çakalır C), İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi, İstanbul, 1999, 1-44.

15. Alper B, Çekin N, Gülmen MK, Hilal A. Adli Tıp Ders Notları. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi, 2007.
16. Eckert WG. Introduction to Forensic Sciences. Eckert W G. Introduction to Forensic Sciences. 2nd Ed., New York: CRC Press, 1997: 1-11.
17. Field KS. History of the American Academy of Forensic Sciences, 50 Years of Progress 1948-1998. 1st Ed., Düsseldorf, Germany: 100 Barr Harbor Drive, 1998.
18. Gök Ş, Özen C. Adli Tıbbın Tarihi ve Teşkilatlanması. İstanbul: Nazım Terzioğlu Matematik Araştırma Merkezi Baskı Atölyesi, 1982.
19. Gök Ş, Dün,Bugün ve Yarın, 1.Baskı, İstanbul: Temel Matbaacılık, 1995.
20. Adli Tıbbın Tarihsel Gelişimi, Türkiye'deki Yapılanması ve Sorunları Sermet KOÇ , Ümit BİÇER 1 İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İstanbul 2 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Kocaeli sayfa 1-5
21. DiMaio DJ, DiMaio VJM. Forensic Pathology. Boca Raton, Ann Arbor, London, Tokyo: CRC Press, 1993.
22. Gök Ş.AdliTıp.4.Baskı,İstanbul:FilizKitabevi,1980:63-72.
23. Knight B. Simpson Adli Tıp. 10. Baskı, İstanbul: Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı Basım ve Ciltevi, 1995: 187-201.
24. Salaçin S. Adli Tıp Ders Notları.Adana.Çukurova Üniversitesi Basımevi, 1998:86-87
25. Gordon I, Shapiro HA, Berson SD, Forensic Medicine. A Guide to Principles. Churchill, Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1988: 164-193
26. Koponen MA, Lantz PE, Sudden Unexpectes Adult Deaths. In:Froede RC ed. Handbook of Forensic Pathology. 2nd Ed CAP, 2003: 83-92
27. Di Maio DJ, Di Maio VJM. Forensic Pathology. 2nd Ed USA: CRC Press, 2001:57-67
28. Gülmen MK. Medikolegal Otopsielerde Sağ Ventrikül Yağlanması'nın Histokimyasal ve İmmunohistokimyasal Yöntemlerle Değerlendirilmesi. Doktora Tezi. Çukurova Üniversitesi, Adana:1997
29. Hilal A.Rasgele Seçilmiş Adli Otopsi Olgularında Ateroskleroz Zemininde Chlamydia Pneumonia'nın Histokimyasal ve İmmunhistokimyasal Yöntemlerle Araştırılması. Tıpta Uzmanlık

Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana:1998

30. Virmani R, Burke AP, Farb A. Sudden Cardiac Death. *Cardiovascular Pathology* 2001; 10:275-282
31. Çekin N, Hilal A, Gülmen MK, Kar H, Aslan M, Özdemir MH. Medicolegal childhood deaths in Adana, Turkey. *Tohoku J Exp Med.* 2005 May; 206 (1): 73-80.
32. Salaçin S, Çekin N, Gülmen MK, Hilal A, Savran B. Retrospective Analysis of the Medicolegal deaths in Adana city. XVIIth Congress of the International Academy of Legal Medicine, 20-23.09.1997, Dublin.
33. Bilgin N. Medikolegal Otopsilerde Erken Myokard İnfarktüsünün; Triphenyl Tetrazolium Chloride, İmmunhistokimya ve Histokimya Yöntemleri ile Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi, Adana: 2000.
34. Karanfil R. Ani Beklenmedik Ölüm Olgularında Kardiyak İleti Sistemi Patolojisinin Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi , Çukurova Üniversitesi, Adana: 2004
35. Kolusayın Ö, Koç S. Ölüm; "Adli Tıp, Cilt I, Ed. Soysal Z, Çakalır C. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, No: 4165-224, İstanbul, 1999, 93-152.
36. Cinemre H, Yıldız Ö. Ani Kardiyak Ölüm. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi.*2003; 3:35-44.
37. Zipes DP, Wellens HJ. Sudden Cardiac Death. *Circulation. Review.* 1998; 98(21):2334-51.
38. Lee Keane K, Al-Ahmad Amin, Wang Paul J, Myerburg Robert J. Epidemiology and Etiologies of Sudden Cardiac Death. in Wang Paul J, Al-Ahmad A, Hsia Henry H, Zei Paul C Eds. *Ventricular Arrhythmias and Sudden Cardiac Death.* 2008 Blackwell Publishing:199-212.
39. Burns DK, Kumar V. Kalp. In: Kumar V, Cotran VS, Robbins SL Eds. *Robbins Temel Patoloji.* 7. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2003.
40. Benton Ng, Maginot KR. Sudden Cardiac Death in Young Athletes: Trying to Find the Needle in the Haystack. *WMJ* 2007 Sep;106 (6):335-42.
41. <http://adlitip.blogspot.com.tr/2006/10/9-ani-doal-imler-html/>Son erişim tarihli:10.05.2015
42. Dobson, M. (1776). "Nature of the urine in diabetes". *Medical Observations and Inquiries* 5: 298–310.
43. Nabipour, I. "Clinical Endocrinology in the Islamic Civilization in Iran", *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2003; 1: 43–45.

44. Patlak M "New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes". *Faseb J* 2002; 16 (14): 1853. doi:10.1096/fj.02-0974bkt. PMID 12468446.
45. "Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group". *Lancet* 352 (9131): 854–65. 1998. doi:10.1016/S0140-6736(98)07037-8. PMID 9742977.
46. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Diyabet> Son erişim tarihi: 10.07.2015
47. Yenigün M, Altuntaş Y, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, 2. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2001: 51-67
48. Yenigun M. Kardiyovaskuler Diyabet. İ.U basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997
49. Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to the Coquest of Coronary Artery Disease. *Am. J. Cardiol.* 1988;62: 1109-1112
50. Satman I, Yılmaz T, Bostar I et all. Diabetes Epidemiology Study in Turkey : First Step Data results. *Diabetes* 1998; 47:A384,1480
51. İlicin G, Biberoglu K, Suleymanlar G, Unal S. İç Hastalıkları 2. Baskı Guneş Kitabevi 2003
52. International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas, 6th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
53. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology 9th edition WB. Saunders Company
54. Satman İ, Yılmaz MT, Şengül A. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP).*Diabetes Care* 25:1551-1556,2002.
55. Satman İ, Yılmaz T, Bostar I et all. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First Step Data Results. *Diabetes* 1998; 47:A 384, 1480.
56. Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, Williams Textbooks of Endokrinology 9th edition WB. Saunders Company.
57. Skordis N, Hadjiloizou S. Incidence of insulin dependent diabetes mellitus in Grek Cypriot children and adolescents, 1990-1994.*Journal of pediatric endokrinology & Metabolizm* 10:203-207,1997.

58. Keleştimur F, Çetin M, Paşaoğlu H, Çoksevrim B, Ünlühizarcı K. The prevalence and identification of risk factors for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Kayseri, central Anatolia, Turkey. *Acta Diabetologica* 36:85-91, 1999, Erhan Demirel
59. Satman, I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B & Tuomilehto J (2013). Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and pre-diabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 28:169-180.)
60. Satman I, Imamoglu S, Yilmaz C & ADMIRE Study Group (2012) A patient-based study on the adherence of physicians to guidelines for the management of type 2 diabetes in Turkey. *Diabetes Res Clin Pract* 98: 75-82..
61. Kabalak Taylan, İç Hastalıkları Endokrinoloji, MN mediakl&Nobel Tıp Kitapevi, Ankara, 2011; 143-171
62. Sermez Y. Hipoglisemiler. İn:Kabalak T.yılmaz C.tüzün M.(eds) Endokrinoloji El Kitabı, Meta Basım, İzmir, 2001; 645-659
63. Kabalak Taylan. İç Hastalıkları Endokrinoloji, MN mediakl&Nobel Tıp Kitapevi, Ankara, 2011; 133-180
64. Rees DA, Alcoladı JC. Animal models of diabetes mellitus.*Diabet Med* 2005;22:359-70
65. Szhudelsky T. The mechanism of alloxan and STZ action in beta cells of rat pancreas.*Physiol Res* 2001; 50: 536-46
66. Bell RH.Hye RJ. Animal models of diyabetes mellitus physiology and pathology. *J Surg Res* 1983;35:433-60
67. Katsumata K, Katsumata K Jr, Katsumata Y. Protective effect of diltiazem hydrochloride on the occurrence of alloxan-or streptozotocin- induced diabetes in rats. *HormMetab Res* 1992; 24:508-510
68. Srinivasan K. Ramarao P. Animal models in type 2 diayebetes research; an overview.*Indian J Med Res* 2007;125:451-72
69. Lenzen S. The mechanism of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes.*Diabetologia* 2008; 51:216-26.
70. Leznzen S. Mirzae-Peri M. Inhibition of glucokinase and hezkokinase from pancreatic B-cells and liver by alloxan, alloxantin, dialuric acid, and t-butylhydroperoxide. *Biomed Res* 1991; 12:297-307

71. Srinivasan K, Ramarao P. Animal models of diabetes mellitus physiology and pathology. *J Surg Res* 1983; 35:433-60
72. Sharma SB, Nasir A, Prabhu KM, murthy PS. Antihyperglisemic effect of the fruit-pulp of *Eugenia jambolana* in experimental diabetes mellitus. *J ethnopharmacol* 2006; 104:367-73
73. Kiersztan A, Winiarska K, Drozak J, et al. Differential effects of vanadium, tungsten and molybdenum on inhibition of glucose formation in renal tubules and hepatocytes of control and diabetic rabbits: beneficial action of melatonin and N-acetylcysteine. *Mol Cell Biochem* 2004; 261:9-21
74. Coe JI. Postmortem chemistry update: emphasis on forensic application. *Am J Forensic Med Pathol* 1993;14:91–117.
75. Gürler M, Altuntaş A, Postmortem Biyokimya. *Dicle Tıp Dergisi*, 2014; 41(4):773-780
76. Traub F. [method for the detection of lethal glucose metabolism disorders in the corpse (diabetes mellitus and hypoglycemia)]. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie* 1969;112:390-399.
77. Karlovsek MZ. Diagnostic values of combined glucose and lactate values in cerebrospinal fluid and vitreous humour- our experiences. *Forensic Sci Int* 2004;146 Suppl:S19-23.
78. Palmiere C, Mangin P. Postmortem chemistry update part i. *Int J Legal Med* 2012;126:187-198.
79. D.R. Harper, A comparative study of the microbiological contamination of postmortem blood and vitreous humour samples taken for ethanol determination, *Forensic Sci. Int.* 43 (1989) 37-44.
80. J.I. Coe, Postmortem chemistry: practical considerations and a review of the literature, *J. Forensic Sci.* 19 (1974) 13-32
81. Vivero G, Vivero Salmeron G, Carceles MD, Bedate A, Luna A, Osuna E, Combined Determination of Glucose and Fructosamine in Vitreous Humor as a Post-Mortem Tool to Identify Antemortem Hyperglycemia *Rev Diabet Stud.* 2008 Winter; 5(4): 220–224.) Mulla A, Role of Vitreous Humor Biochemistry in Forensic Pathology
82. Wang J, Wan R, Mo R, Zhang Q, Sherwood LC, Chien S, Creating a long-term Diabetic Rabbit Model, Hindawi Publishing Corporation *Experimental Diabetes Research*, Volume 2010, 10 pages
83. Ali Z, Levine, B, Ripple M, Fowler D, Diabetic Ketocidosis A Silent Death. *Am J Forensic Med Pathol*, Volume 33, Number 3, September 2012:189-193

84. Khuu HM, Robinson CA, Brissie RM, Konrad RJ. Postmortem diagnosis of unsuspected diabetes mellitus established by determination of decedent's hemoglobin A1c level. *J Forensic Sci* 1999; 44:643-6.
85. Sippel H, Mottonen M. Combined glucose and lactate values in vitreous humour for postmortem diagnosis of diabetes mellitus. *Forensic Sci Int* 1982;19:217-22
86. Pecelet C, Picotte P, Jobin F. The use of vitreous humor levels of glucose, lactic acid and blood levels of acetone to establish antemortem hyperglycemia in diabetics. *Forensic Sci Int* 1994;65:1-6.
87. Schoning P, Strafuss AC. Postmortem biochemical changes in canine vitreous humor. *J Forensic Sci* 1980;25:53-9.
88. Teyin M, Balcı Y, Uslu S, Karbeyaz K, Özdamar K, Ölüm zamanı ve Ölüm nedeni ile ilişkili olarak Postmortem Göz içi Sıvısında Biyokimyasal İncelemelerin Önemi, *Adli Tıp Bülteni*, 2015, Cilt 20, Sayı 1, 7-13
89. Tumram NK, Bardale RV, Dongre AP, Postmortem analysis of synovial fluid and vitreous humour for determination of death interval: A comparative study, *Forensic Science Int*, 2011 Jan 30; 204(1-3): 189-90

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Ebubekir Burak Çelik

Doğum Tarihi ve yeri: 01.07.1986 Adana

Medeni Durumu: Bekar

Adres: Belediye Evleri Mah. 82406 SK. Tibet Apt. Kat:12 No:24 Çukurova/Adana

Telefon: 05433282354

E posta: dr.ebubekirburakcelik@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri: Erzurum Oltu Devlet Hastanesi, Oltu/Erzurum

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, Adana

Dernek Üyelikleri: Adana Tabip Odası
Adli Tıp Uzmanları Derneği

Yabancı Dil: İngilizce

**T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL
ETİK KURULU**

Toplantı Sayısı	Toplantı Tarihi	Toplantı Yeri	Oturum Başkanı
3	28.04.2014	ÇÜ.T.F.-DETAUM	Prof. Dr. Ergin ŞİNGİRİK

KARAR NO 8- Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı'ndan Araştırma Görevlisi Dr.Ebubekir Burak ÇELİK'in sorumlu araştırmacı olarak yürütmesi öngörülen, "Diyabet Oluşturulmuş Tavşan Modellerinde Postmortem Vitröz Sıvı ve Kan Glukoz Düzeylerinin Karşılaştırılması" başlıklı proje, araştırma etiği yönünden değerlendirildi, toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN Prof. Dr. Ergin ŞİNGİRİK
Araştırmacı Uzman Üye
Farmakoloji A.B.D. Öğretim Üyesi

ÜYELER Doç. Dr. Yusuf Kenan DAĞLIOĞLU
Veteriner Hekim
ÇÜTF-DETAUM Müdürü

Prof. Dr. Fatih KÖKSAL
Araştırmacı Uzman Üye
Mikrobiyoloji A.B.D. Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Mustafa EMRE
Araştırmacı Uzman Üye
Biyofizik A.B.D. Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU
Araştırmacı Uzman Üye
Biyostatistik A.B.D. Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Selim KADIOĞLU
Tıp Etiği Uzmanı Üye
Deontoloji ve Tıp Tarihi A.B.D. Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Bertan YILMAZ
Araştırmacı Uzman Üye
Tıbbi Biyoloji A.B.D. Öğretim Üyesi

Av. Mehmet Ali AKGÜL
Sivil Toplum Kuruluşu Üyesi
[Meslek Dışı ve Kurum Dışı Üye]

Sezgin KERTMEN
Sivil Üye
[Meslek Dışı ve Kurum Dışı Üye]

