

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİP 2 DİYABET MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA
ASETİLSALİSİLİK ASİT'İN BEYİN PROİNFLAMATUVAR
SİTOKİNLER, VAZOPRESSİN VE OKSİDATİF STRES
ÜZERİNE ETKİSİ**

Biyolog Serkan ŞEN

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Sefa ÇELİK

**Bu tez Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimi tarafından 10.TIP.18 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 2010-016

2010-AFYONKARAHİSAR

KABUL VE ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Programı

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 09/08/2010



Prof. Dr. Sefa ÇELİK

Jüri Başkanı



Doç. Dr. Kağan ÜÇOK

Üye



Doç. Dr. Gülcan AVCI

Üye

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Serkan ŞEN'in "Tip 2 diyabet modeli oluşturulan ratlarda asetilsalisilik asit'in beyin proinflatuvar sitokinler, vazopressin ve oksidatif stres üzerine etkisi" başlıklı tezi 11.08.2010 günü saat 11.00'de Lisans Üstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Doç. Dr. Esmâ KOZAN

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Organ nakli konusundaki çalışmalarıyla 1960 Nobel ödülünü kazanan P.B. Medawar “ *yaşı ne olursa olsun bir bilimciye vereceğin en iyi öğüt; bir hipotezin doğruluğuna duyulan inancın çok güçlü olması, onun doğruluğu hakkında bir gösterge değildir... demendir*” diyerek aslında ne kadar hipotez üretilirse üretilsin ortaya atılan hipotezlerin literatür verileriyle ve araştırmacının ortaya çıkardığı bulgularıyla desteklenmediği müddetçe bir anlam ifade etmeyeceğini anlatmaya çalışmıştır. Bunun yanında psikolojik olarak önemli bir husus ise genç bilim insanlarının orijinal olmasa bile bazı sonuçlar elde etmesidir. Genç bilimcinin yaptığı bazı çalışmalar, başkalarının yaptıklarının tekrarı bile olsa, neticeye ulaşılması durumunda, genç bilimciye kendine güveni beraberinde getirmektedir. Bu tez çalışması aracılığıyla bilimsel bir araştırmaya hazırlanma, başlama ve bitirmenin ne demek olduğunu öğrendim. Tez çalışmalarım esnasında benden bir an olsun maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, bilimselliğin ne olduğunu bana öğreten saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Sefa ÇELİK’e bana kattığı tüm kazanımlar için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmalarımı tamamlamamda olağanüstü yardımlarını gördüğüm AKÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı doktora öğrencisi çok sevdiğim ağabeyim Ömer HAZMAN’a, benimle ders aşamasında bilimsel birikimlerini paylaşan anabilim dalımızdan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Tülay KÖKEN ve Doç. Dr. Ahmet KAHRAMAN’a, anabilim dalı asistanları Arş. Gör. Dr. Funda KARABAĞ, Arş. Gör. Halit Buğra KOCA, Arş. Gör. Ayhan VURMAZ ve Arş. Gör. Dr. Bilal ÇALIŞ’a, AKÜ Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı’ndan Arş. Gör. Dr. Fatih FİDAN’a beni sevdikleri ve yardımlarını esirgemedikleri için çok teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde hiçbir zaman yanımdan ayrılmayan, onların varlığıyla varlık bulduğum, yaşama sarılmamdaki en büyük destekleyicilerim, yegane sığınağım olan ve beni her an maddi ve manevi destekleyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kabul ve Onay.....	II
Önsöz.....	III
İçindekiler.....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar.....	VIII
Şekiller.....	XIII
Tablolar.....	XIV
1.GİRİŞ.....	1
1.1. Diabetes Mellitus.....	1
1.2. Diabetes Mellitusun Etiyolojik Tipleri.....	2
1.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	2
1.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	3
1.2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	4
1.2.4. Diabetes Mellitusun Diğer Spesifik Tipleri.....	5
1.2.5. Sekonder Diyabet Formları.....	6
1.3. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi.....	8
1.4. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri.....	8
1.5. Diyabetik Komplikasyonlar.....	10
1.5.1. Diyabetik Ketoasidoz ve Hipoozmolar Hiperglisemik Durum.....	10
1.5.2. Diyabetik Retinopati.....	12
1.5.3. Diyabetik Nöropati.....	13
1.5.4. Diyabetik Nefropati.....	14
1.5.5. Diyabetik Kardiyovasküler Komplikasyonlar.....	15
1.6. İnflamasyon ve Diyabet.....	16
1.6.1. Obezite, İnflamasyon ve İnsülin Direnci.....	16
1.6.2. Salisilatların İnflamasyon ve İnsülin Direnci ile İlişkisi.....	17

1.6.3. Diyabetiklerde Antiplatelet Tedavi Açısından Kardiyovasküler Hastalıklar ve İnflamasyon.....	18
1.6.3.1 Proinflamatuvar Sitokinler ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	19
1.6.3.2. Ateroskleroz ve Proinflamatuvar Sitokinler.....	19
1.6.3.2.1. İnterlökin 6 (IL-6).....	20
1.6.3.2.2. Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α).....	21
1.6.3.2.3. İnterlökin 1- β (IL-1 β).....	21
1.7. İnsülin Sinyalizasyonu.....	21
1.7.1. İnsülin Reseptör Substrat (IRS) Aracılı İnsülin Sinyalizasyonu.....	22
1.7.2. İnflamasyon ve İnsülin Sinyalizasyonu.....	23
1.7.3. Obezitede İnflamasyonun Başlatılması.....	24
1.8. Vazopressin (Antidiüretik Hormon; Argino Vazopressin).....	25
1.8.1. Vazopressin Reseptörleri.....	26
1.8.2. Vazopressin ve Su-Elektrolit Dengesi.....	27
1.8.3. Kolektör Kanal ve Aquaporinler.....	29
1.8.3.1. Aquaporin 2 (AQP2).....	30
1.8.4. Diabetes İnsipidus.....	31
1.8.5. Proinflamatuvar Sitokinler ve Vazopressin.....	32
1.8.6. Prostaglandinler ve Vazopressin.....	33
1.9. Antiplatelet Terapi ve Nonsteroid Anti-inflamatuvar Olarak Asetilsalisilik Asit (ASA-Aspirin).....	34
1.9.1. Antiplatelet Terapi.....	35
1.9.2. Asetilsalisilik asit (ASA-Aspirin).....	35
1.9.3. Diyabetiklerde Aspirin Kullanımın Önemi.....	38
1.10. Diyabet ve Oksidatif Stres.....	39
1.10.1. Diyabette Serbest Oksijen Radikallerinin Üretimi.....	42
1.11. Tezin Amacı.....	45
1.11.1. Tez Hipotezleri.....	46
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	49
2.1. Gereç.....	49
2.1.1. Hayvan Materyali.....	49

2.1.2. Yüksek Yağlı Diyetin Hazırlanması.....	49
2.1.3. Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması.....	51
2.1.3.1. Homojenizasyon İşleminde Kullanılan PBS Tamponun Hazırlanması.....	51
2.1.3.1. Sitrat Tamponun Hazırlanması.....	51
2.1.3.2. Sitreptozotosin (STZ) Hazırlanması.....	51
2.1.3.3. Asetilsalisilik Asit Hazırlanması.....	52
2.1.3.4. İnsülin Çözeltilisinin Hazırlanması.....	52
2.2. Yöntem.....	52
2.2.1. Ratlarda İnsülin Direncinin Oluşturulması.....	52
2.2.2. Tip 2 Diyabet Modelinin Oluşturulması.....	53
2.2.3. Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	53
2.2.4. Canlı Ağırlık ve Açlık Kan Glukozu Ölçümleri.....	54
2.2.5. Deneysel Aşamanın Sonlandırılması.....	54
2.2.6. İnsülin Direncinin Belirlenmesi Çalışmaları.....	55
2.2.6.1. İnsülin Tolerans Testi (ITT).....	55
2.2.6.2. Beta Hücre Fonksiyonunun Belirlenmesi (HOMA-B).....	56
2.2.6.3. İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi (HOMA-IR).....	56
2.2.7. Biyokimyasal Parametrelerin Analizleri.....	56
2.2.8. Beyin Dokusu Homojenatlarının Hazırlanması.....	56
2.2.9. Doku Homojenatlarından Total Protein Analizi.....	57
2.2.10. ELISA Ölçümleri.....	58
2.2.11. Total Oksidan-Antioksidan Kapasite Analizleri.....	58
2.2.11.1. Total Oksidan Kapasite (TOC) Analizi.....	59
2.2.11.2. Total Antioksidan Kapasite (TAC) Analizi.....	59
2.2.12. Serum Protein Elektroforezi.....	60
2.2.13. İstatistiksel Analizler.....	62
3. BULGULAR.....	62
3.1. Biyokimyasal Parametreler.....	62
3.2. Serum Proinflamatuvar Sitokin Düzeyleri.....	65
3.3. Beyin Proinflamatuvar Sitokin Düzeyleri.....	66
3.4. Serum CRP Düzeyleri.....	67

3.5. Serum Vazopressin Düzeyleri.....	67
3.6. Serum İnsülin Düzeyleri.....	68
3.7. Serum Total Antioksaide Kapasite Düzeyleri.....	69
3.8. Serum Total Oksidan Kapasite Düzeyleri.....	70
3.9. Serum Protein Elektrofözezi Sonuçları.....	70
3.10. İnsülin Direnci ve Beta Hücre Fonksiyonu Verileri.....	72
4. TARTIŞMA.....	73
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	83
ÖZET.....	87
ABSTRACT.....	89
KAYNAKLAR.....	90
ÖZGEÇMİŞ.....	108

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABTS ⁺	2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit
ACTH	Adrenakortrokotropik Hormon
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
ADH	Anti Diüretik Hormon
ADP	Adenozin difosfat
AGEs	İleri düzeyde glikozile son ürünlerin
AKT	Protein Kinaz B
Ala	Alanin
AMI	Akut Miyokard İnfarktüs
AP-1	Activator Protein 1
AQP	Aquaporin
ASA	Asetil Salisilikasit
AVP	Argino Vazopressin
cAMP	Siklik Adenozin Mono fosfat
CAT	Katalaz
CD40L	CD40 Ligand
CDI	Santral Diabetes İnsipidus
COX	Siklooksijenaz
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CRP	C-Reaktif Protein
CVD	Kardiyovaskuler Hastalık
DM	Diabetes Mellitus
Ecs	Endotelial Hücreler
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FFA	Serbest Yağ Asidi
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
G _i	G protein inhibitörü

GLUT 4	Glukoz Taşıyıcı Protein 4
GP	Glikoprotein
GSH	Glutasyon
H ₂ O ₂	Hidrojen peroksit
HbA1c	Hemoglobin A1c - Glikozillenmiş Hemoglobin
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HDL	Yüksek Dnasiteli Lipoprotein
HETE:	Hydroxyeicosatetraenoic acid
HFD	Yüksek Yağlı Diyet
HHA	Hipotalamus Hipofiz Adrenal Aksı
HNF4 α	Hepatik Nükleer Faktör 4 alfa
HO	Hem Oksijenaz
HO \cdot	Hidroksit radikali
HOMA- β	Homeostasis Model Assesment Beta Cell Function
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment Insulin Resistans
HPETE	Hhydroperoxyeicosatetraenoic acid
IFN	İnterferon
IKKB	I Kappa B Kinaz Beta
IL	İnterlökin
IMCD	Inner Medullary Collecting Duct
IPF1	İnsülin Promoting Faktör 1
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
ITT	İnsülin Tolerans Testi
i.p.	İntraperitoneal – Periton içi
JNK	c-Jun N-terminal kinase
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MAPK	Mitogen Aktivated Protein Kinase
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein 1
MDA	Malondialdehit
MODY	Gençliğin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti
NDI	Nefrojenik Diabetes İnsipidus

NFκB	Nükleer Faktör Kappa B
NO	Nitrik Oksit
NPDR	Non proliferatif Diyabetik ratnopati
NSAİİ	Non-Steroid Anti İnflamatuvar
O ₂ ⁻	Süperoksit radikali,
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
OTR	Oksitosin Reseptör
P2	Tip 2 platelet pürinerjik reseptör
PAF	Platelet Activating Factor
PBS	Phosphate Buffer Saline
PCM 1	Trombosit hücre molekülü
PDR	Proliferatif Diyabetik Retinopati
PG	Prostaglandin
PGE ₂	Prostaglandin E2
PGH ₂	Prostaglandin H ₂
PI3K	Phosphotidylinositol-3-kinase
PKC	Protein Kinaz C
POEMS Sendromu:	Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, Monoklonal Gammopati, Cilt Değişiklikleri
ROS	Reaktik Oksijen Türleri
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SIADH	Uyumsuz Antidiüretik Hormon Salınımı Sendromu
SOD	Süperoksit Dismutaz
STZ	Streptozotosin
T1 DM	Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2 DM	Tip 2 Diabetes Mellitus
TAC	Total Antioksidan Kapasite
TBG	Tiroksin Bağlayıcı Globulin
TCA	Tri Cylic Acid
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması,
TNF	Tümör Nekrozis Faktör

TOC	Total Oksidan Kapasite
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
TX	Tromboksan
TXA ₂	Tromboksan A ₂
V2R	Vazopressin Tip 2 Reseptör
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER**Sayfa**

Şekil 1.1. İnsülin sinyalizasyonu ve proinflatuvar yolların direk etkileşimi.....	23
Şekil 1.2. Supraoptik nükleus ve paraventriküler nükleus.....	26
Şekil 1.3. Diyabette glukoz toksisitesine bağlı olarak gelişen oksidatif stresin beta hücrelerindeki moleküler mekanizması.....	41
Şekil 1.4. Hiperglisemide temel oksidatif stres kaynağı olan mekanizmalar.....	43
Şekil 1.5. Diyabetik komplikasyonların gelişiminde süperoksit ve peroksi nitritin rolü.....	44
Şekil 2.1. Normal bir bireyde protein elektroforezi sonucu oluşan bantlar.....	60
Şekil 3.1. Gruplar arası serum sodyum düzeyleri.....	63
Şekil 3.2. Gruplar arası serum potasyum düzeyleri.....	64
Şekil 3.3. Gruplar arası serum albumin ve total protein düzeyleri.....	64
Şekil 3.4. Gruplar arası serum IL-6 düzeyleri.....	66
Şekil 3.5. Gruplar arası serum vazopressin düzeyleri.....	68
Şekil 3.6. Gruplar arası serum total antioksidan kapasite düzeyleri.....	69
Şekil 3.7. Gruplar arası serum total oksidan kapasite düzeyleri.....	70
Şekil 3.8. Serum protein elektroforezi sonrası oluşan protein bantları.....	71
Şekil 3.9. Gruplar arası açlık kan glukoz düzeyleri.....	73
Şekil 4.1. NFκB aktivasyonu ve apoptozisin TNF-α ve IL-1 ile olan ilişkisi ve ASA'nın NFκB inhibisyonundaki yeri.....	80

TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1.1. Sekonder diyabet formları.....	6
Tablo 1.2. Ketogenez ve glikoz metabolizmasının regülasyonu.....	11
Tablo 1.3. Vazopressin reseptörleri.....	27
Tablo 2.1. Yüksek yağlı diyetin muhteviyatı.....	50
Tablo 3.1. Biyokimyasal değerler.....	62
Tablo 3.2. Serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri.....	65
Tablo 3.3. Beyin proinflamatuvar sitokin düzeyleri.....	66
Tablo 3.4. Serum CRP düzeyleri.....	67
Tablo 3.5. Serum vazopressin düzeyleri.....	68
Tablo 3.6. Serum insülin düzeyleri.....	68
Tablo 3.7. TAC ve TOC Düzeyleri.....	69
Tablo 3.8. Serum protein elektroforezi sonucunda elde edilen bandların yüzdeleri.....	71
Tablo 3.9. İnsülin direnci ve beta hücre fonksiyonu ile ilgili bulgular.....	72

1. GİRİŞ

1.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) insülinin tamamen veya kısmi eksikliğine bağlı olarak gelişerek, yüksek kan şekeri (hiperglisemi) ile ortaya çıkan ve yaklaşık olarak toplumun %5-10'unda görülen bir hastalıktır. İnsülin eksikliğinin yanı sıra insüline karşı gelişen direnç diabetes mellitus gelişiminde rol oynamakta ve karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını da etkilemektedir (Halefioglu ve ark. 2005). Kısacası diabetes mellitus, bozulmuş insülin sekresyonu veya insülin etkisine direnç veya her iki durumun bir arada bulunması sonucu hiperglisemiyle karakterize bir metabolik hastalıktır (Delibaş ve Kılınç 2003).

Diabetes mellitus insülin sekresyonunda, insülin etkisinde veya her ikisindeki bozukluklar sonucu karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarındaki bozukluğa bağlı olarak gelişen kronik hiperglisemi ile karakterizedir. Diyabet açlık hiperglisemisi ile karakterize olmasına rağmen; klinik olarak belirgin olmayan devrelerde, en yaygın olarak da glikoz intoleransının olduğu dönemde teşhis edilebilir. DM'un etkileri sonucu; uzun dönemli hasarlar, disfonksiyonlar, çeşitli organ yetmezlikleri, özellikle göz, böbrek, kalp ve damar hasarları oluşabilmektedir. Diyabet susama, çok idrara çıkma, görmede bulanıklık, kilo kaybı, çok yemek yeme gibi karakteristik olan semptomlar sergiler. Hatta bu hastalığın en ciddi formları tedavi edilmediğinde; stupor, koma ve ölüm ile sonuçlanabilen ketoasidoz ve non-ketotik hiperozmolarite ile de teşhis edilebilmektedir. Sıklıkla görülen semptomlar ciddi değildirler ve hatta kendilerini hissettirmeyebilirler (Kahn ve ark. 2008).

Bazı durumlarda ise diyabet sadece geçici olarak görülebilir. Örneğin gebelikteki glikoz intoleransı veya gestasyonel diyabet doğumdan sonra iyileşebilir. Bazı bireylerde ise diyabet gelişimi glikoz intoleransındaki herhangi bir anormallik

görülmeden de tanımlanabilir. Tip 1 diyabetin oluşumunda, örneğin adacık hücrelerine karşı antikor mevcudiyeti gibi immunolojik anormallikler görülebilir. Bu durum aylar ve yıllar içerisinde klinik olarak belirgin hale gelebilir (Rewers ve ark. 1996).

Diabetes Mellitus'un birçok sebebinin bilinmesine rağmen, en sık görülen tiplerinin etiyoloji ve patogenezi hala iyi anlaşılabilmiş değildir. Diyabetli vakaların çoğunluğunu etiyopatogenetik açıdan tip 1 ve tip 2 diyabetikler oluşturmaktadır (Gavin ve ark. 1997). Fakat bu tipler arasında geniş bir çeşitlilik mevcuttur. Spesifik etiyolojiye sahip diyabetin çeşitli formları, Amerikan Diyabet Birliği'nin (ADA) 1997'de ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 1999'da düzenlediği yeni sınıflandırma ile diyabetin klinik ve etiyolojik tipleri belirtilmiştir.

1.2. Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Tipleri

1.2.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 Diabetes Mellitus özellikle β -hücre yıkımına bağlı olan bir formdur. Bu, genellikle diyabetin hayatta kalmak için insülin tedavisi gerektiren tipidir. Tip 1 diyabetli kişiler klinik olarak hastalık belirgin hale gelmeden önce metabolik açıdan normaldirler. Fakat beta hücre yıkım süreci bazı antikorların varlığında erkenden tespit edilebilir. Tip 1 diyabette genellikle β -hücre yıkımına yol açan otoimmün süreci gösteren anti-GAD, anti-adacık antikor ve anti-insülin antikorları mevcuttur. Bu antikorlardan bir veya birden fazlasına sahip olan kişiler tip 1A (immün aracılı tip 1 diyabet), bu antikora sahip olmayan kişiler ise tip 1B (idiyopatik tip 1 diyabet) olarak sınıflandırılmaktadırlar (Tanaka ve ark. 2000).

Tip 1A diyabet insan lökosit antijen kompleksinin (HLA) DQ-A ve Dq-B lokusundaki alleller ve spesifik haplotipler ile kuvvetli asosiyasyon göstermektedir (Greenbaum ve ark. 2000). Beta hücre yıkım hızı değişkendir. Çocuk ve gençlerde yıkım hızlı iken erişkinlerde bu süreç yavaştır. Bazılarında hafif düzeyde açlık

hiperglisemisi varken ve bu durum hızla ciddi düzeyde hiperglisemiye veya ketoasidoza yol açabilirken, özellikle erişkinlerde rezidüel beta hücre fonksiyonlarının olması nedeniyle hastalığın belirgin hale gelmesi yıllar içinde olabilmektedir. Bu durum bazı zamanlar “latent otoimmün diyabet” olarak adlandırılmaktadır (Zimmet ve ark. 1994). Bu bireyler diyabetin tespitinden sonra bir kaç yıl insülin tedavisine gereksinim duymaksızın yaşamlarını idame ettirebilirler. Tip 1 diyabetli hastalarda insülin ve plazma C-peptid düzeyleri çok düşük ya da tespit edilemez düzeylerde dir. Tip1 A diyabetli hastalarda insülin ve plazma C-peptid düzeyleri çok düşük ya da tespit edilemez düzeylerde dir. Tip 1A diyabetli hastalarda ayrıca Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo ve pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklar da eşlik edebilir.

Tip 1B veya idiyopatik diyabet, tip 1A diyabette olduğu gibi düşük insülin ve C-peptid düzeyleriyle karakterizedir. Bu hastalar otoimmün antikorların klinik olarak belirtilerinin olmamasına rağmen ketoasidoza eğilimlidirler. Bu hastaların çoğunluğu Asya ve Afrika kökenlidir. Ayrıca bu hastalarda episotik ketoasidoz görülebilir ve insülinopeninin patogenezi hala net değildir.

1.2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabet diyabetin en yaygın formudur. Esas bozukluğun insülin sekresyonu ve etkinliğinde olmasıyla karakterizedir. Tip 2 diyabetli hastalarda genellikle insülin yetmezliğinden ziyade göreceli olarak insülin fazlalığı ve insülin direnci mevcuttur. Diyabet teşhisi konulduğunda ve sonrasında bu hastalarda glisemi kontrolü yapılması gerekse de hayatta kalmak için insülin tedavisine gereksinim duyulmayabilir. Diyabetin bu formu diyabetin süresiyle artış gösteren beta-hücre yetmezliği ile karakterizedir (Turner ve ark. 1999). Ketoasidoz sadece spontan olarak oluşur ve infeksiyon gibi diğer hastalıkların eşlik ettiği durumlarda görülebilir.

Tip 2 diyabetli hastaların çoğunluğu diyabet ortaya çıktığında obezdirler. Tip 2 diyabet sıklıkla yıllar boyunca teşhis edilemez, çünkü hiperglisemi kademeli olarak

ortaya çıkmaktadır ve yıllar boyunca klinik olarak bulgu vermez. Halbuki bu hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişim riski yüksektir. İnsülin direncinden dolayı bu kişilerde insülin seviyesi normal veya yüksek olmasına rağmen kan şekeri seviyeleri normal sınırlarda tutulamamaktadır. Böylece bu hastalar göreceli olarak insülinopeniktirler. İnsülin direnci kilo kaybı ve farmakolojik ajanlar yardımıyla düzelebilir ve bunun sonucu kan şekeri düzeyleri normal düzeylere gelebilir. Tip 2 diyabet daha önce gestasyonel diyabet anamnezi olan kadınlarda sıklıkla görülmektedir ve insülin rezistansı sendromunun hipertansiyon, dislipidemi gibi diğer bulguları bu kadınlarda görülebilmektedir (Kahn ve ark. 2008).

Tip 2 diyabet gelişme riski yaş, obezite ve fiziksel inaktivite ile artış gösterir. Tip 2 diyabette aile hikayesi önemlidir. Ailesinde diyabetik bireylerin olması, obezite, hipertansiyon ve kadınlarda gestasyonel diyabet mevcudiyeti tip 2 diyabet görülme riskini artırmaktadır (Kahn ve ark. 2008).

1.2.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) gebelik sırasında ilk olarak tespit edilen değişik düzeylerdeki hipergliseminin görüldüğü karbonhidrat intoleransıdır (Gavin, 1997). Gebeliğin ilk dönemlerinde açlık ve postprandial glikoz seviyeleri hamile olmayan kadınlarınkinden daha düşük düzeydedir. Açlık ve postprandiyal glikoz düzeyindeki herhangi bir yükselme tekrarlayan gebeliklerdeki diyabet varlığını yansıtmaktadır. Fakat gebeliğin bu dönemlerinde anormalliği belirleyecek spesifik kriterler henüz mevcut değildir. Bununla birlikte gebeliğin erken dönemlerindeki normal glikoz düzeyleri ileride GDM gelişeceği anlamına gelmemektedir.

Daha önce glikoz intoleransı olan ileri yaştaki kadınlar, daha önceki gebelikte makrozomik bebek doğurmuş olmak, tip 2 diyabetin sık görüldüğü etnik gruptan olmak ve açlık glikoz düzeyinin herhangi bir döneminde yüksek bulunduğu kadınlar GDM açısından yüksek risk altındadırlar.

Gestasyonel diyabet fetus ve anne için kötü sonuçlar doğurabilir. Gebelik öncesinde veya gebelik sırasındaki yükselmiş açlık glikozu gestasyondan 4 ila 8 hafta içerisinde konjenital anomalilere ve intrauterin fetal ölüme yol açabilir (Comess ve ark. 1969). Bu nedenden dolayı GDM'in tanı ve tedavisinin yapılması büyük önem arz etmektedir. Bunların yanında ciddi düzeyde açlık hiperglisemisi olmayan GDM'de perinatal mortalite yüksek değildir fakat GDM fetal makrozomi riskini artırmaktadır (Pettitt ve ark. 1980). Neonatal hipoglisemi, sarılık, polisitemi, hipokalsemi GDM'de görülen diğer fetal komplikasyonlardır. Ailesinde GDM veya tip 2 DM bulunan kadınların gebelikleri obesite, glikoz intoleransı ve erişkin diyabeti açısından risk teşkil etmektedir (Pettitt ve ark. 1983).

1.2.4. Diabetes Mellitus'un Diğer Spesifik Tipleri

Diyabetin diğer spesifik tipleri farklı özelliklerine göre ve altta yatan sorumlu mekanizmalara göre tanımlanmaktadır. Bu kategoriyi farklı etiyojiye sahip sendromlar ve hastalıklarla birliktelik gösteren diyabetin değişik formları oluşturmaktadır (Kahn ve ark. 2008).

DM'in diğer spesifik tiplerini içeren bu grup; spesifik monogenik defektlerin oluşturduğu beta hücre fonksiyonlarındaki genetik bozuklukları içermektedir. Çoğunluğunda erken yaşlarda başlayan hiperglisemi ve dominant kalıtım özelliği görülmektedir. Bu hastalar genellikle gençliğin erişkin başlangıçlı diyabeti (MODY) olarak tanımlanırlar. Bu tip diyabette insülin etkisinde minimal ya da hiç bozukluk yokken insülin sekresyonunda bozukluk mevcuttur. Heterojen bir karakterde otozomal dominant paternde kalıtımla geçmektedir. Hepatik nükleer faktör 4 α (HNF4 α) (MODY1), glukokinaz (MODY2), HNF1 α (MODY3), insülin promoting faktör 1 (IPF1) (MODY4), ve HNF3 (MODY5) gibi genlerde çeşitli spesifik bozukluklar saptanmıştır (Almind ve ark. 2001).

Beta hücre fonksiyonundaki bir başka genetik defekt mitokondriyal DNA'daki mutasyona bağlıdır. Mitokondriyal DNA'daki 3243. kodondaki Leu-Ala değişikliği sağırlığın eşlik ettiği diyabete neden olmaktadır (Maassen, 2002).

1.2.5. Sekonder Diyabetik Formlar

Sekonder diyabet kavramı gestasyonel diyabet, tip1 veya tip2 diyabetten farklı olarak ortaya çıkan diyabet veya glikoz intoleransı olarak tanımlanır. Bir başka şekilde ise primitif hastalıkları ya da olguları izleyen hiperglisemik tablo oluşturma potansiyeli bulunan durum ya da glikoz intoleransı olarak da tanımlayabiliriz. Sekonder diyabet formları tablo 1.1'de verilmiştir.

Tablo 1.1. Sekonder diyabet formları (Kahn ve ark. 2008).

Sekonder Diyabet Formları	
Pankreatik Diyabetler	Pankreatektomi
	Pankreatit
	Kistik Fibroz
	Pankreas Maliniteleri
Hemokromatoz	
Endokrinopatiler	Büyüme Hormonu Salınım Bozuklukları
	Hiperprolaktinemi
	Cushing Sendromu (Glukokortikoid fazlalığı)
	Feokromositoma (Katekolamin fazlalığı)
	Primer Hiperaldosteronizm
	Hipertiroidizm
	Kalsiyum ve Fosfor Met. Bozuklukları
	POEMS Sendromu (Polinöropati, Organomegali, Endokrinopati, Monoklonal Gammopati, Cilt Değişiklikleri)
İlaçlar Kimyasal Ajanlar ve Toksinler	Diüretik ve β -Adrenerjik Antagonistler (Antihipertansif ilaçlar)

	Difenilhidantoin
	Glukokortikoidler
	Pentamidin ve Piriminil
	Nikotinik Asit
	İmmünsüpresanlar
	Opiyatlar
	Alkol
	Proteaz İnhibitörleri
	Psikoaktif Ajanlar (Lityum, morfin, etanol, fenotiyazin)
Genetik Sendromlar	Pankreas Yetersizlikleri
	Doğumsal Metabolizma Bozuklukları
	Ciddi İnsülin Direnci Sendromları (Ataksi telenjiektazi, Tip A ve Tip B sendromları)
	Obezite ile İlişkili İnsülin Direnci (Akondroplazi, Laurence-Moon Biedl Sendromu)
	Progeroid Sendromlar (Werner Sendromu, Cockayne Sendromu)
	Kromozomal Defektler
	Hereditör Nöromusküler Bozukluklar (Musküler distrofi, Huntington koresi)

1.3. Diabetes Mellitusun Epidemiyolojisi

Diyabet çok hızlı olarak global epidemik problem haline gelmiş bir hastalıktır. Yapılan projeksiyonlara göre 2030 yılında dünya üzerinde bu hastalıktan etkilenmiş yaklaşık 366 milyon kişi olacaktır. Diyabetik popülasyonun %90'ını Tip 2'ler oluşturmaktadır. Yani, diyabet epidemisi aslında Tip 2 epidemisidir (Ukinc ve ark. 2007; Jabbour ve Goldstein 2008; Doupis 2008; Baskal 2007... Aynı tarihli kaynaklar parantez içerisinde alfabetik olarak sıralanacak mı bak). Dünya üzerinde diyabet epidemiyolojisi bahsedilen şekilde iken; ülkemizde ise Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) tarafından yapılan

bir çalışmada 1990 ve 2000 yılları arasında diyabetik hasta sayısının iki misli arttığı tespit edilmiştir (Onat A. ve ark. 2001). Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TURDEP)'in yaptığı araştırmada da diyabetlilerin Türk toplumunun %7.2'sini oluşturduğu saptanmıştır (Satman ve ark. 2002).

1.4. Diabetes Mellitusun Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı, diyabete özgü semptomlar (Poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı) ve diyabetik komplikasyonlar (diyabetik nöropati, retinopati, nefropati vb.) var ise kolaylıkla konulabilmektedir.

Diyabet tanısı genel anlamda yukarıda açıklandığı şekilde konulabilir ancak diyabet tanısını optimize edebilmek adına literatürde ve klinik kullanımda diyabet tanı kriterleri geliştirilmiştir:

a) Semptomlar + rastgele plazma glikozu ≥ 200 mg/dl olması

b) Semptomlar + Açlık plazma glikozu ≥ 126 mg/dl olması

c) Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2. saat plazma glikoz konsantrasyonu ≥ 200 mg/dl olması

Diyabet tanısında OGTT'in genel olarak açlık kan glikozunun 110-126 mg/dl aralığında olduğu durumlarda yapılması önerilir.

OGTT sonuçlarının yorumlanması:

- Açlık kan glikozunun 110-126mg/dl ise **Bozulmuş Açlık Glikozu**
- 2. saat plazma glikozu < 140 mg/dl ise **Normal**

- 2. saat plazma glikozu 140-200 mg/dl arasında ise **Bozulmuş Glikoz Toleransı**
- 2. saat plazma glikozu ≥ 200 ise **Diyabet** olarak yorumlanmaktadır.

d) Tek başına tanısal bir değer taşımamakla birlikte idrarda glikoz ölçülmesi, diyabet tanısında sıklıkla kullanılan testlerdendir. Normalde 24 saatlik idrarda glikoz 40-70 mg iken, bu değerlerin aşılması patolojik olarak kabul edilmektedir. Rutinde idrar glikozu; genellikle glikoz oksidaz yöntemi ile çalışan stripler vasıtasıyla kolaylıkla ve hızlı bir biçimde ölçülebilmektedir.

e) Tanısal bir değer taşımamakla birlikte glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) ölçümleri geriye dönük glikoz kontrolünü izlemede oldukça değerli bir parametredir (Satman ve ark. 1997).

HbA1c sonuçlarının değerlendirilmesi:

- Normalde total hemoglobinin %4-6'sı glikozile durumdadır.
- HbA1c > % 6.5 ise makrovasküler komplikasyonların başladığı kabul edilir.
- HbA1c > % 7.5 ise mikrovasküler komplikasyonların başladığı kabul edilir (Kurt, 2003)

Normal bir eritrositin ömrü glikozillenmiş olsun ya da olmasın 3 ay kadar olduğu için, glikozile hemoglobin bize geriye dönük olarak 3 aylık kan glikozu hakkında bilgi sunmaktadır.

f) Son olarak yine tek başına tanısal bir değer taşımamakla birlikte glikozun plazma proteinlerine bağlanması sonucunda ortaya çıkan ketoaminler (fruktozamin)'in ölçülmesi de geriye dönük glikoz kontrolünü izlemede değerli bir parametredir. Ancak geriye dönük glikoz kontrolünü izlemede 3 aylık dönem için fikir veren

HbA1c, fruktozaminlerin sadece 3-4 hafta yüksek kalması nedeniyle daha çok tercih edilmektedir.

1.5. Diyabetik Komplikasyonlar

DM'nin komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Genel olarak mikrovasküler komplikasyonlar; retinopati, nefropati ve nöropati; makrovasküler komplikasyonlar ise koroner kalp hastalığı, periferik damar hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar olarak bilinmektedir.

1.5.1. Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperozmolar Hiperglisemik Durum

Diyabetik komplikasyonlara neden olan en önemli faktör; genel olarak artmış glikoz üretiminden (Glikojenoliz ve glukoneogenez) ve azalmış periferik kullanımdan (Glikoliz, lipogenez ve glikojenez) kaynaklanan hiperglisemidir. Diyabetiklerde gözlemlenen insülin eksikliği artmış lipolize ve hiperglisemiye neden olur (Tablo 1.2). Artan lipogenez neticesinde ketogenez artışı ve neticede ketoasidoz tablosu ortaya çıkarken; diğer yandan artan hiperglisemik tablo neticesinde ise ozmotik diürez ve hiperozmolarite ortaya çıkmaktadır.

Tablo 1.2. Ketogenez ve glikoz metabolizmasının regülasyonu (Kreisberg, 1990)

Ketogenez ve Glikoz Metabolizmasının Regülasyonu					
	Ketogenez	Glukoneogenez	Glikojenoliz	Glikoliz	Glikojenez
İnsülin	↓	↓	↓	↑	↑

Glukagon	↑	↑	↑	↓	↓
Kortizol	↑	↑	↑	↓	↓
Büyüme Horm.	↑	↑	↑	↓	↓
Katekolaminler	↑	↑	↑	↓	↓

Hem hiperozmolar-hiperglisemik durum hem de diyabetik ketoasidozdaki hiperglisemi ozmotik diürece, dolayısıyla dehidratasyona yol açar. İdrar kısmen hipo-ozmolar olduğundan hiperozmolarite gerçekleşir. Başlangıçtaki glikozüri glomerüler filtrasyon hızında bir artışa neden olur. Hipovolemi belirgin olduğunda ise glomeruler filtrasyon hızı (GFR) düşer ve renal glikoz kaybı da azalabilir. Glikozun renal atılımı azaldıkça hiperglisemi ve hiperozmolarite daha da kötüleşir.

Yağ asidlerinin beta oksidasyonu esnasında, asetil-CoA'dan ketogenez sonucunda oluşan asit tabiatındaki moleküllere keton cisimcikleri denilmektedir. Karaciğerde sentez edilen keton cisimcikleri ekstrahepatik dokular tarafından enerji kaynağı olarak kullanılabilir. Yani karaciğerde asetil-CoA'dan sentez edilen keton cisimcikleri örneğin kas hücrelerinde tekrar asetil-CoA'ya dönüşüp üç karboksilli asit (TCA) döngüsüne katılabilir. Keton cisimcikleri de tıpkı yağ asitleri gibi hem asetil CoA'ya oksitlenip hem de asetil-CoA'dan sentezlenebilirler. Yağ asidlerinin beta oksidasyonu sonucu oluşan asetil-CoA, sitrat döngüsünde okside olmakta veya keton cisimlerine çevrilir. Ketogenezden sorumlu enzimler ise hücrelerin mitokondrilerinde bulunmaktadır. Doğrudan beta oksidasyon sonucu veya tiolaz etkisi ile iki asetil-CoA molekülünün birleşmesinden oluşan asetoasetil-CoA, 3-hidroksi 3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sentazın katalizlediği tepkimede bir molekül daha asetil-CoA ile birleşerek HMG CoA oluşmaktadır. Liyaz ile parçalanmış HMG-CoA molekülünden asetoasetat elde edilmektedir. Bu işlemler neticesinde oluşturulan keton cisimciklerinin üretimi esasen açlık durumlarında önem kazanmaktadır. Çünkü açlık esnasında periferik dokulara enerji sağlamak amacıyla keton cisimciklerinin kullanımı büyük önem arz etmektedir. Bahsedilen bu periferik dokular arasında; mitokondrisi bulunmayan eritrositler ve ketogeneze katılan fakat keton kullanımına tiyoforaz enzimi bulunmadığı için katılmayan karaciğer istisna yapılarıdır.

Normalde keton cisimcikleri pankreastan insülin salınımını artırır; insülin ise sonuçta ketogenezi; anti-lipolitik etki, esterleşmenin stimülasyonu ve hepatik yağ asit oksidasyonunun inhibisyonu yolları ile baskılar. İnsülin eksikliğinin olduğu durumlarda pankreas beta hücreleri buna cevap veremez ve ketogenez kontrolsüz bir şekilde ilerler.

1.5.2. Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati tip1 ve tip2 diyabetin spesifik damar komplikasyonudur. Diyabetik retinopati gelişiminde diyabetin süresi belirgin risk faktörüdür (Rand ve ark. 1985). 20 yıllık diyabetik hastalardan tip 1 olanların hemen hepsinde, tip2 olanların ise %60'ından fazlasında değişik derecelerde retinopati gözlemlenmektedir. Ancak bu bilginin yanında gebelik (Serup 1986), kronik hiperglisemi (Kohber ve ark. 1998), hipertansiyon (Krolewski ve ark. 1988), böbrek hastalıkları (Chase ve ark. 1989) ve hiperlipidemi (Stern ve ark. 1989) gibi sistemik diğer problemlerin varlığından diyabetik retinopati gelişim hızı anlamlı düzeyde etkilenmektedir.

Diyabetik retinopati genel olarak; *proliferatif diyabetik retinopati* (PDR) ve *nonproliferatif diyabetik retinopati* (NPDR) olmak üzere iki kısımda sınıflandırılmaktadır. Diyabetik retinopatinin teşhisinde klinisyene yön veren bulguları; retinal lezyonlar, kanamalar ve/veya mikroanevrizmalar, venöz çap anormallikleri, intraretinal mikrovasküler anomaliler ve retina neovaskülarizasyonu olarak sıralayabiliriz.

Diyabetik retinopati; sonuç olarak erken evrelerde genellikle belirti vermez. Diyabetik retinopatinin erken dönemlerinde görme keskinliği çok iyi olabilir ancak hastalık ilerledikçe; maküler ödem, vitre içi hemoraji, maküler perfüzyon bozukluğu veya traksiyon retina dekolmanı nedeniyle görme keskinliği azalır (Kahn ve ark. 2008).

1.5.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, diabetes mellitus seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur (Fıçıcıoğlu ve ark. 1994). Diyabetik nöropatinin gelişimindeki majör pathogenetik hipotezler poliyol yolunun aktivasyonu, nonenzimatik glikolizasyondaki artış, vasküler disfonksiyon, lipit metabolizmasının hasarı ve bozulmuş nörotrofizmdir. Nöronları ve aksonları etkileyen yeni nörotrofinler ve büyüme faktörleri veya inflamatuvar mediatörler son zamanlarda aydınlatılabilmektedir. Diyabetik nöropatinin tanısı, nörofizyolojik ve kantitatif sensoriyal testler ile desteklenen nörolojik hikaye ve muayene ile etkili ve güvenilirdir. Ada hücreleri veya tüm pankreas transplantasyonu, aldoz redüktaz inhibitörleri, myoinositol ve trofik maddeler gibi diyabetik nöropati için ek tedavilerin ulaşılabilirliğinin artması hastanın tedaviden faydalanmasının gösterilmesi için ek araştırmalar ihtiyacını hızlandırmıştır (Terzi ve ark. 2004). Diyabet tanısı konulan hastaların %10'unda nöropati bulunurken, tanı konulan 20 yıllık diyabetiklerde bu oran %50 olmaktadır. Tip 2 diyabet tanısı alan hastalarda 9 yıl sonunda diyabetik nöropati başladığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Said, 1996).

Onsekiz yaş ve üzeri insanlarda; diabet süresi, HbA1C, sigara içme ve HDL kolestrol düşüklüğünün nöropati ile ilişkili olduğu saptanmış olup 30 yaş ve üstünde daha fazla oranda ilişki bulunmuştur. Boy uzunluğu, maksimal vücut kitle indeksi, etanol kullanımı, sigara içme, sistolik ve diastolik kan basıncı, estradiol, kolestrol düzeyleri nöropatili olan ve olmayanlarda farklı bulunmamıştır. Açlık plazma glikoz düzeyi nöropatiyi belirleyen en önemli faktördür (Younger ve ark. 1996).

DM'deki nöropati prevalansını % 5 ile % 60 arasında bildiren çalışmalar mevcuttur (Said, 1996). Nöropati bulgu ve semptomları olmaksızın sinir ileti anormallikleri katıldığında bu oran % 100'e çıkmaktadır (Younger ve ark. 1996). Yıllık insidans, diyabetin bilinen süresi ile ilgilidir ve plato yapmaya eğilim göstermez. En sık görülen nöropati formu distal duyuşal ve otonomik polinöropatidir. Mononöropatilerin ise en sık görüleni karpal tünel sendromudur

(Younger ve ark. 1996). 20 yıldan uzun süreli diyabetiklerde ve diyabet kontrolü kötü olan hastalarda ise risk iki kat artmaktadır (Said, 1996).

1.5.4. Diyabetik Nefropati

Diyabetik nefropati; idrarda patolojik miktarda albumin (mikroalbuminüri, ≥ 30 mg/gün veya ≥ 20 μ g/dakika veya ≥ 30 μ g/mg kreatinin) görülmesi ile karakterize diyabetik komplikasyonlardan biridir. Mikroalbuminüri prevalansı; yaş, DM süresi, glisemi düzeyi, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunması (hipertansiyon, sigara içimi, hiperlipidemi, cinsiyetin erkek olması ve kısa boylu olmak gibi), etnik köken (siyah ırk, hispanik ve yerli Amerikalılar), böbrek hastalığı, ailede hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık varlığı ile ilişkili olarak artar. Mikroalbuminüriden diyabetik nefropatiye ilerleme hızı tip 1 DM için yılda % 4, tip 2 DM için yılda % 4.7'dir. Tip 1 DM'de mikroalbuminüriden diyabetik nefropatiye ilerleme süresi ortalama sekiz yıldır (Warram ve ark. 1996). Nefropatinin kümülatif insidansı, DM'nin 25-30. yıllarında % 20-30 arasındadır (Kurt ve ark. 2004).

Geçmişte bazı seçilmiş etnik popülasyonlar haricinde, diyabetik nefropati insidansı ve prevalansı tip 2 diyabetiklerde tip 1 diyabetiklerden daha düşüktü. Son yıllarda diyabetik nefropati insidansı ve prevalansı giderek artmakta ve nefropatisi olan tip 2 diyabetik hasta oranı tip 1 diyabet hastalarında görülen orana yaklaşmaktadır (Ritz ve Orth, 1999). Hipertansiyon ve glomerulonefrite bağlı *son dönem böbrek yetmezliği* (SDBY) rölâtif olarak değişmez iken diyabetik nefropatiye bağlı SDBY hastalarının yaklaşık % 50'sinin nedeni diyabettir. Tip 2 diyabet hastalarda diyabetik nefropatinin artmasının temelinde tip 2 diyabete bağlı mortalite hızının başarılı bir şekilde azaltılması vardır. Daha iyi lipid kontrolü, iyileştirilmiş ve daha sıkı kontrol edilmiş kan basıncı ile tip 2 diyabetik hastaların kardiyovasküler komplikasyonlarının yönetiminin iyileştirilmesi, ve diğer komplikasyonların gelişimi için gerekli olan zamanı kazandırmıştır.

Bütün bunlara ek olarak; tip 2 diyabette böbrek yapısı ve fonksiyonlar arasındaki ilişki tip 1 diyabetik nefropatide olduğundan daha az güvenlidir. Yakın zamandaki veriler mikroalbüminüri olan tip 2 diyabetik hastaların büyük bir bölümünün biyopsi örneklerinde özellikli olmayan bulgulara ve hatta normal görünümlü glomerüllere sahip olduklarını ortaya çıkarmıştır (Fioretto ve ark. 1996).

1.5.5. Diyabetik Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Geçmişte yapılan bir çok çalışma göstermiştir ki; insülin sensitivitesi ve ateroskleroz arasında ters bir korelasyon vardır (Howard ve ark. 1996; Laakso ve ark. 1991). Bozulmuş glikoz toleransı ve yeni teşhis edilmiş tip 2 diyabeti olan hastalarda Koroner Arter Hastalığı (KAH) prevalansı belirgin bir biçimde artmıştır (Fuller ve ark. 1980). Her ne kadar hiperglisemik bireylerdeki insülin rezistansı süresi ateroskleroz gelişimine muhtemel bir katkı yapsa da, mikrovasküler komplikasyonların ciddiyeti veya yaygınlığı ile tip 2 diyabetin süresi ve ciddiyeti arasında insülin rezistansının süresi belli olmadığından dolayı açık bir birliktelik saptanamamıştır (Donahue ve Orchard, 1992; Head ve Fuller, 1990).

Despres ve ark. (1996) klinik olarak belirgin KAH olmayan 2000 erkek hastayı 5 yıl boyunca takip etmiş ve kardiyovasküler olay geçiren hastaların serum insülin seviyelerinin kontrole oranla % 18 daha fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu da serum insülin seviyelerinin direk kardiyovasküler etkilerinin olduğunu gösteren bir çalışma olması açısından literatürde önemli bir yer teşkil etmektedir. Diyabetiklerde ayrıca glikoz seviyesi ile kardiyovasküler hastalık arasında da bir bağlantı göze çarpmaktadır. HbA1c seviyelerindeki %1'lik bir artış, kardiyovasküler hastalık oranını iki kat artırmaktadır (Singer ve ark. 1992; Kuusisto ve ark. 1994).

1.6. İnflamasyon ve Diyabet

1.6.1. Obezite, İnflamasyon ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve inflamasyon arasındaki ilişkinin birbiriyle bağlantılı olmakla beraber bu ilişkinin gerçekte nedensel olduğu ile ilgili giderek artan kanıtlar mevcuttur (Pickup ve Crook 1998). Epidemiyolojik çalışmalarda hem tip 2 diyabet hem de diyabeti olmayan populasyonlarda insülin direnci ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişki gösterilmiştir (Grimble RF. 2002; Pickup ve ark. 1997). Yağ dokusu; TNF- α , IL-6, trasforme edici büyüme faktörü β , C-reaktif protein, monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1)'i de içeren çok sayıda proinflamatuvar molekülleri üretir ve ayrıca bu adipokinlerin dolaşımdaki düzeyleri ise obezitede artmaktadır (Sartipy ve Loskutoff 2003).

Yağ dokusu kaynaklı moleküllerin, sistemik insülin direnci yaptığına ve tip 2 diabetes mellitus, aterosklerozis ve obezitenin çoğu metabolik komplikasyonların patogenezinde katkıda bulunulduğuna inanılmaktadır (Festa ve ark. 2000).

İnsülin dirençli farelerde TNF- α 'nın nötralize edilmesi, insüline cevabı artırmış ve periferik glikoz kullanımında önemli derecede artışa sebep olmuştur (Hotamisligil ve ark. 1993; Borst ve Bagby 2002). Dahası hem TNF- α ligandının hem de onun reseptörlerinden birinin olmadığı fareler insülin direnci aracılı obeziteden kısmen korunmuşlardır (Uysal ve ark. 1997; Uysal ve ark. 1998). TNF- α direk olarak insülin duyarlılığını azaltır ve adipositlerde lipolizi artırır (Hotamisligil ve ark. 1994; Zhang ve ark. 2002). Obezitede ve insüline dirençli durumlarda beyaz yağ dokusunda TNF- α ekspresyonu artmaktadır (Uysal ve ark. 1998). TNF- α 'nın metabolik etkilerini meydana getiren çeşitli mekanizmalar gösterilmiştir. Bunlar; insülin sinyalizasyonu üzerine direkt etkisi, normal insülin etkisi için gereken genlerin down regulasyonu, lipolizin uyarılması yoluyla dolaşımda serbest yağ asitlerinin artırılması ve PPAR α 'nın negatif regulasyonudur (Moller 2000). TNF- α 'nın dolaşan antikorlar ile nötralize edilmesi, tip 2 diabetes mellituslu insanlarda metabolik iyileşmeye neden olmasına rağmen, bu sitokinin yağ dokusunda muhtemel önemli parakrin etkilerini göz ardı edemez. TNF- α ve insülin direnci arasındaki ilişki değişik çalışmalarda

gösterilmesine rağmen TNF- α 'nın iskelet kasında direkt olarak insülin direncine sebep olduğuna dair kanıt yoktur. Aslında TNF- α çoğu inflamatuvar molekülün ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörü NF- κ B'yi aktif hale getirir (Zandi E ve ark. 1997). TNF- α 'nın predominant etkilerini yapan diğer sitokinlerin üretimini uyarması muhtemelen bu yolla olmakta ve bu sitokinlerin bir kısmı kas üzerine direkt etki göstermektedir. TNF- α 'ya ek olarak diğer sitokinlerin de metabolik etkiye sahip olduğu bilinmektedir. IL-6 da lipolizi artırmakta, obeziteyle ilişkili serum serbest yağ asidi ve trigliserid düzeylerini artırmaktadır (Nanogaki ve ark. 1997). Ek olarak IL-6 hepatositlerde hücrel insülin direncine neden olur (Senn ve ark. 2002). Son zamanlarda kemokinlerden MCP-1'in de adiposit insülin duyarlılığında azalma yaptığı gösterilmiştir (Sartipy ve Loskutoff 2003).

1.6.2. Salisilatların İnflamasyon ve İnsülin Direnci ile İlişkisi

Geçmişten beri salisilatların yüksek dozlarının kan glikoz konsantrasyonlarında düşme yapabileceği bilinmektedir. Nitekim Baron (1982) "hipoglisemik ajan olarak salisilat" başlıklı makalesinde bu konuya detaylı bir biçimde değinmiş ve salisilatların yüksek dozlarının anti-hiperglisemik özellikte olduğunu ortaya koymuştur. Aslında TNF- α , NF- κ B'yi inhibitör kappa kinaz kompleks (IKK) aktivitesini uyararak aktif hale getirir (Yin ve ark. 1998). Salisilatların TNF- α 'nın IKK aktivitesini uyarmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Doku inflamasyonunda anahtar rolü olan IKK- β yolunun ya salisilat kaynaklı inhibisyon ile ya da azaltılmış IKK- β ekspresyonu ile sinyalizasyonunun azaltılmasının artmış hücre içi insülin duyarlılığı ile birlikte olduğu son zamanlarda ortaya çıkmıştır (Yuan ve ark. 2001). Sonuç olarak çok sayıda serin kinazın hedeflenmesi yoluyla TNF- α ile tedavi edilmiş hücrelerde IRS-1'in serin fosforilasyonunu aspirin tedavisi engellemektedir (Gao ve ark. 2003; Hundal ve ark. 2002). Hundal ve ark. (2002) yaptıkları çalışmada, 2 hafta boyunca yüksek doz aspirin tedavisi uygulaması ile tip 2 diabetes mellituslu 9 hastada önemli derecede açlık glikozunda azalma olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu hastalarda bazal hepatik glikoz üretimi azalmış ve insülin aracılı periferik glikoz kullanımında iyileşme meydana gelmiştir (Hundal ve ark. 2002).

Son zamanlarda yapılan bağımsız çalışmalarda insanlarda ve kemirgenlerde obezitenin yağ dokusu içerisine artmış makrofaj infiltrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Xu ve ark. 2003; Weisberg ve ark. 2003; Moraes ve ark. 2003). Bu bulgular obezitede yağ dokusu tarafından artmış proinflamatuvar peptidlerin üretimi mekanizmalarını ilgi çekici kılmaktadır. Obezitenin başlamasıyla beraber adipositler tarafından TNF- α 'nın düşük düzeylerde sekresyonunun preadipositler tarafından monosit ve makrofaj infiltrasyonunu artıran MCP-1 üretimini uyardığına inanılır (Weisberg ve ark. 2003). Adipositler tarafından artmış leptin salınımı da yağ dokusu (Sierra- Honigmann ve ark. 1998) içerisine artan makrofaj infiltrasyonuna ve makrofajların endotel hücrelerine ilerlemesine katkıda bulunabilmektedir (Maeda ve ark. 2002).

1.6.3. Diyabetiklerde Antiplatelet Tedavi Açısından Kardiyovasküler Hastalıklar ve İnflamasyon

İnflamasyon ateroskleroz gelişiminde anahtar rol oynamaktadır (Ross 1999). Aterosklerozun erken döneminde endotelial disfonksiyon gözlenmekte ve bu endotelial hasar neticesinde lökosit ve plateletlerin adezyonu ortaya çıkmaktadır. İnflamatuvar cevapta düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu uyarılarak inflamasyon alanı ile karışık bir ara lezyon oluşturulmakta bu kronik inflamasyon sonucunda da makrofaj ve lenfositlerin sayısı artmaktadır. Bu hücrelerin aktivasyonu; hidrolitik enzimlerin, sitokinlerin, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımı yolu ile daha fazla hasar ve sonuç olarak fokal nekroza neden olmaktadır (Ross 1999, Selzman ve ark. 2001). Hayden ve Tyagi (2003) tip 2 diyabetin NOS, NO, redoks stresi ve inflamasyon komponentleri ile ateroskleroza neden olmada etken bir rol oynadığını öne sürmüşlerdir.

Tip 2 diyabette inflamasyonun arttığı bildirilmiştir. Esposito ve ark. (2002) hiperglisemi ile akut olarak IL-6 ve TNF- α sirkülasyonunun arttığını rapor

etmişlerdir. Pradhan ve ark. (2001) ise tip 2 DM gelişimi sonrasında kadınlarda bazal IL-6 seviyelerinin arttığını gözlemlemişlerdir. Diyabet gelişiminde inflamasyonun oynadığı rolü gösteren çalışmalar mevcuttur (Pradhan ve ark.2001). Tip 2 DM ve onun komplikasyonlarının klinik ve biyokimyasal gelişimini akut faz reaktanları açıklayabilir. Diyabette sitokinlerin artışı, bunun nonsirküler hücrelerden orijinlendiğini gösterir. Bu iş için adipositler ve endotel hücreleri olası adaylardır (Pickup ve ark. 2000). Eğer diyabetik hastalarda sitokinler kronik olarak sirküle oluyorsa aterosklerozun da şiddetlenmesi muhtemeldir.

1.6.3.1. Proinflamatuvar Sitokinler ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Organ nakli reddi, myokarditis, konjestif kalp yetmezliği, akut miyokard infarktüs (AMI) ve ateroskleroz dahil kardiyovasküler hastalıklarda, sitokin aktivitesi hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır (Oyama ve ark. 2001). Kardiyovasküler hastalıklar; dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve TNF- α gibi) konsantrasyonlarının artması ile ve düşük seviyede kronik inflamatuvar prosesle karakterizedir (Huber ve ark. 1999).

1.6.3.2. Ateroskleroz ve Proinflamatuvar sitokinler

Literatür verileri hem kardiyovasküler hastalıklı hem de diyabetli olan kişilerde IL-6 ve TNF- α 'nın arttığını ve aterosklerozun patogenezinde çok farklı sitokinlerin rol oynadığını göstermektedir. Huber ve ark. (1999) çalışmalarında IL-6'nın kardiyvasküler hastalıklarda aktif rol oynadığını göstermişlerdir.

1.6.3.2.1. İnterlökin-6

Literatürde yer alan birkaç çalışmada, anstabil angina ve AMI sonrasında IL-6 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Kanda ve ark. 2000; Pannitteri ve ark. 1997; Yazdani ve ark. 1998). Roing ve ark. (1998) ile Tsumata ve ark. (2000) yaptıkları çalışmalarda konjestif kalp yetmezliği olanlarda normal hastalara nazaran IL-6 artışının olduğunu rapor etmişlerdir. Suzuki ve ark. (2000) elektif anjioplasti geçirmiş stabil angina pektorisli hastalarda IL-6 seviyelerinin 1 ila 6 saat içinde anlamlı olarak yükseldiğini rapor etmişlerdir.

Yine literatürde; kapak cerrahisi ve koroner arter bypass cerrahisi (CABG) dahil çeşitli kardiyak cerrahilerin sonrasında ve öncesinde IL-6 seviyelerinin arttığı rapor edilmiştir (Berendes ve ark. 1997; Corbi ve ark. 2000; Liebold ve ark. 1999; Whitten ve ark. 1998; Yamada ve ark. 1998).

Yine başka bir çalışmada ise Tuttle ve ark. (2004) kardiyovasküler hastalıklı tip 2 DM kadınlarda, sağlıklı kontrollere göre anlamlı şekilde IL-6 seviyelerinin arttığını gözlemlemişler ve kardiyovasküler hastalıklı tip 2 DM kadınlarda bu IL-6 seviyesindeki artışın, diyabetogenezin bir yansıması olabileceğini ve hatta bu durumun ateroskleroz için ek bir risk faktörü olacağını rapor etmişlerdir. Bütün bu çalışmalarda açık delillerle gösterilmiştir ki; IL-6 seviyesi çeşitli kardiyak hastalıklara cevapta artmaktadır.

1.6.3.2.2. Tümör Nekrozis Faktör- α (TNF- α)

Literatürde, çeşitli farklı kardiyak hastalık durumlarında TNF- α üzerine çelişkiler mevcuttur. TNF- α ve IL-6 her ikisi de miyokardiyal disfonksiyon patogenezi, iskemi reperfüzyon hasarı ve kronik kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmektedir (Tuttle ve ark. 2004). Cain ve ark. (1999) yaptıkları çalışmada

TNF- α ve IL-1 β 'nin ayrı ayrı ve sinerjistik olarak insan miyokardiyal fonksiyonlarını doz bağımlı bir biçimde azalttığını göstermişlerdir. TNF- α 1,25 pg/ml gibi düşük konsantrasyonlarda miyokardiyal gelişimin gücünü azaltmıştır. Roing ve ark. (1998) ile Tsutamoto ve ark. (2000) konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda sağlıklı kontrollere nazaran artmış TNF- α gözlemlemişlerdir. Ancak buna zıt olarak Pannitteri ve ark. (1997) AMI sonrası hastalarda TNF- α 'nın yükselişinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını; Nomura ve ark. (2000) da vasküler cerrahi öncesi bir grup hastada TNF- α yükselişi olmadığını rapor etmişlerdir.

Yine aynı şekilde kardiyovasküler hastalık (CVD), tip2 DM , hem CVD hem de tip 2 DM olan hastalarda TNF- α düzeylerini araştıran Tuttle ve ark. (2004) sadece CVD'li, sadece tip 2 DM ve hem CVD'li hem de tip 2 DM hastalarda TNF- α 'nın yükselişinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir.

1.6.3.2.3. Interlökin 1- β (IL-1 β)

Literatürde, çeşitli farklı kardiyak hastalık durumlarında IL-1 β üzerine çelişkiler mevcuttur. Doz bağımlı olarak IL-1 β 'nin insan miyokardiyal trabekül fonksiyonlarında artışa neden olduğu gösterilmiştir (Cain ve ark. 1999).

1.7. İnsülin Sinyalizasyonu

İnsülin pleotropik bir hormondur ve hücrelerin içine nutrient transportu, gen ekspresyonunun regulasyonu, enzimatik aktivitenin modifikasyonu ve enerji homeostazisinin regulasyonu gibi bir çok fonksiyonu bulunur. İnsülin birkaç hücre içi sinyal kaskadı aracılığıyla bu fonksiyonlarını yerine getirir (de Luca ve Olefsky 2006).

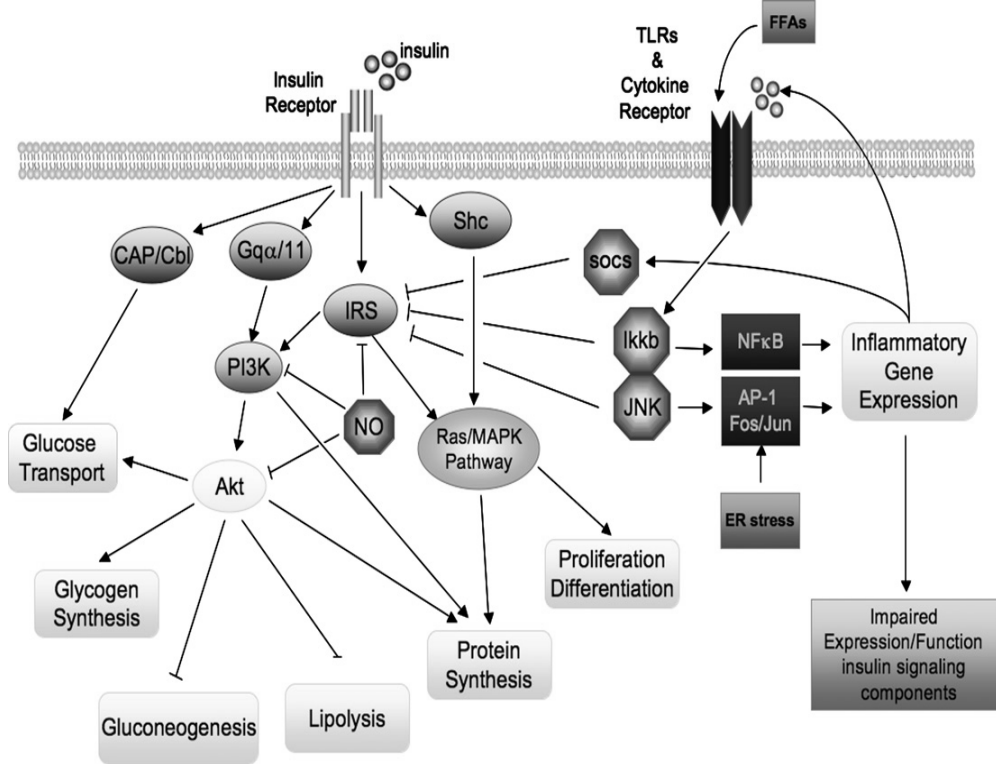
İskelet kaslarında insülin; plasma membranına glukoz taşıyıcı protein-4 (GLUT4) traslasyonunun uyarmak suretiyle glukoz alımını teşvik eder. İnsülin

karaciğerde; anahtar glukoneogenetik enzimlerin ekspresyonunu inhibe eder; dolayısıyla karaciğerde insülin direnci hepatik glukoz üretiminin yükselmesine yol açar. Adipoz dokuda insülin sinyali sonucu hormon duyarlı lipaz aktivitesi düşer ve bu antilipolitik etki serbest yağ asitlerinin (FFA) adipozitlerden dışarı çıkışını engeller. Artan FFA sirkulasyonu sonucu iskelet kaslarında insülin duyarlılığı azalabilir, dolayısıyla yağ asiti açıl CoA ve seramid dahil hücre içi lipid ürünleri artar. Bu lipid ara ürünleri serin/threonin kinase ve protein kinase C'yi aktive eder ki bu da insülin sinyal kaskadını inhibe eder. Glukoz metabolizmasındaki karışıklıktan dolayı insülin rezistansı daha da şiddetlenir ve T2DM hastalarındaki gibi insülin üretimi tehlikeye düşer (Yu ve ark. 2002; Pickersgill ve ark. 2007 ; Lee ve ark. 2006).

1.7.1. İnsülin Reseptör Substrat (IRS) Aracılı İnsülin Sinyalizasyonu

İnsülin sinyalizasyonu insülin reseptörlerinden aşağı doğru kompleks bir sinyal yolu içermektedir ve bu sinyal kaskadının dalları iki ana yoldan oluşmaktadır. Birincisi Phosphotidylinositol-3-kinase (PI3K)–AKT (protein kinase B)'dir ki başlıca glukoz alınımında insülin aktivasyonundan sorumludur. Ek olarak ikinci yolak ise Ras-Mitogen aktivated protein kinase (MAPK) yolağıdır. Bu yolak gen ekspresyonlarına aracılık eder ve PI3K-AKT yolağı ile etkileşime girerek hücre büyüme ve farklılaşmasını kontrol eder. Bu yolakların ortak ara molekülü 4 farklı aileye dahil olan IRS'dir (Taniguchi ve ark. 2006) (Şekil 1.1).

İnsülin reseptörünün aktifleşmesi IRS1 sinyal transdüksiyonunu başlatmak suretiyle tirozin fosforilasyonuna yol açmaktadır (Aguirre ve ark. 2002). Serin kinazlar, NF_κB yolağında I kappa B kinaz beta (IKKB) ve c-Jun N-terminal kinase / activator protein 1 (JNK/ AP-1) yolağında JNK1'i fosforilemektedirler (Rui ve ark. 2002).



Şekil 1.1. İnsülin sinyalizasyonu ve proinflamatuvar yolların direk etkileşimi (de Luca ve Olefsky, 2007)

1.7.2. İnflamasyon ve İnsülin Sinyalizasyonu

1950'lerden önce inflamasyon ve insülin direnci arasındaki ilişki obezite için epidemiyolojik kanıt olarak ileri sürülüyordu fakat mekanistik bağlantı bilinmiyordu. Halbuki son 10 yılda; gittikçe açık belirginleşecek bir biçimde, obezite ve obeziteye eşlik eden inflamasyon gelişiminin insülin direncinin esas komponenti olduğu ileri sürülmüştür (de Luca ve Olefsky 2007).

İnsan çalışmaları; obezite ve insülin direncinin; proinflamatuvar sinyal yollarının kronik aktivasyonu ve azalmış insülin duyarlılığı arasındaki net bir ilişkiye sahip olduğunu gösterilmiştir. Örneğin TNF- α , IL-6 ve IL-8'in yükseltilmiş seviyeleri çeşitli diyabetik ve insülin direnci durumlarında rapor edilmiştir (Roytblat ve ark. 2000; Straczowski ve ark. 2002; Hotamisligil ve Spiegelman; 1994; Sartipy ve Loskutoff, 2003; Hotamisligil ve ark. 1995). Ek olarak bir non-spesifik akut faz

reaktanı ve inflamatuvar bir marker olarak CRP insan insülin direnci durumlarında yükselmiştir (Visser ve ark. 1999).

1.7.3. Obezitede İnflamasyonun Başlatılması

Obezitede inflamatuvar cevabın başlatılmasının fizyolojik mekanizmasının aydınlatılması günümüzde de bazı noktaları ile halen bilinmezliğini korumaktadır. Bu durumla alakalı olarak literatürde aşağıda anlatılmaya çalışılan mekanizmalar sunulmuştur.

Adipozit hipertrofisi ve hiperplazisi genişlemiş adipoz dokuları doğurur ve bu lokal oksijen temininde daha başarılı olan büyük adipozitler hücre hipoksisi ile hücresel stres yollarının aktivasyonunu doğururlar. Bu olay ise hücre otonom inflamasyonuna ve sitokinler ve diğer proinflamatuvar sinyallerin salınımına sebep olmaktadır (de Luca ve Olefsky 2007). Obezitede inflamasyonun başlatılması konusundaki bir diğer görüşe göre ise adipokinez (yağların serbest hale gelmesi) ile resistin, leptin ve adiponektin adipozitlerden sekrete edilmekte ve bu moleküller de insülin duyarlılığına etki yapabilmektedirler (de Luca ve Olefsky 2007).

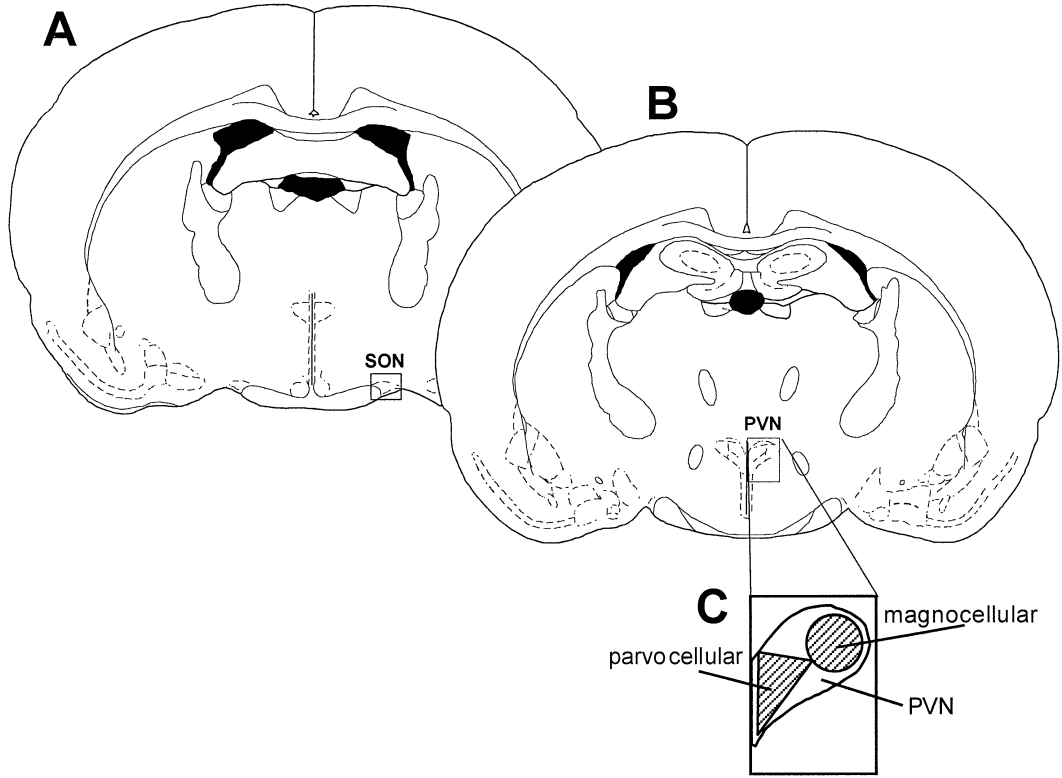
Doku makrofajlarından salınan sitokinler adipozit dokularında da inflamatuvar programı aktive ederek insülin direnci ve inflamasyonu ilerletmektedirler. Hepatik inflamasyon da obezite aracılığıyla inflamatuvar yolların aktivasyonunu meydana getirerek hepatosit stres cevap yollarını şiddetlendirir veya steatoza neden olur. Ayrıca kupfer hücreleri aktifleştirilmiş de olabilir. Bu yolla lokal olarak salınan sitokinler, ilaveten hepatik insülin direncini ve inflamasyonu alevlendirebilmektedirler. Ek olarak aşırı beslenme ve obezite ile birlikte sık sık FFA konsantrasyonları yükselir ve doymuş yağ asitleri direk olarak vasküler endotelial hücreler, adipozitler ve myeloid hücrelerde proinflamatuvar cevaba neden olur. Sistemik inflamasyonun ilerlemesi obezite ile indüklenen fizyolojik olaylar sonucudur (Kim ve ark. 2005).

1.8. Vazopressin (Antidiüretik Hormon- ADH; Argino Vazopressin-AVP)

Geçtiğimiz yüzyılın başlarında posterior hipofizden elde edilen maddelerin kan basıncını artırıcı ve idrar çıkışını azaltıcı etkileri gösterilmiştir. Ancak 50 yıl sonra Vincent du Vigneaud tarafından kan basıncını artırıcı ve antidiüretik etkiye sahip bu madde kimyasal olarak izole edilerek tanımlanmış ve vazopressin olarak adlandırılmıştır (Bulut B. ve ark. 1992).

Vazopressin hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler nükleuslarında sentezlenip; nörohipofizden oksitosin ile beraber dolaşıma salınmaktadır. Bu hormonlardan oksitosin esas olarak paraventricüler nükleusta sentezlenirken, vazopressin ise hipotalamusun supraoptik nükleusunda sentezlenmektedir (Şekil 1.2). Ancak her iki hormon aynı zamanda eser miktarda da olsa her iki nükleusta da sentez edilebilmektedir (Jakson ve ark. 1996).

Vazopressin, plasmada nanomolar konsantrasyonlarda bulunur ve etkisini esas olarak böbrekte ve damarlarda olmak üzere iki yerde gösterir ve bu sebeptendir ki; antidiüretik hormon (ADH) ve vazopressin olmak üzere, etkinlik bölgesine göre anılan iki ismi mevcuttur. (Jakson ve ark. 1996)



Şekil 1.2. A.Supraoptik Nükleus B.Paraventriküler Nükleus C. Parvoselüler ve Magnoselüler hücrelerin rat beynindeki anatomik yerleri (Wotjak ve ark. 2001).

Vazopressinin çok düşük konsantrasyonlarda; barsakların kontraksiyonu, hepatik glikojenolizis, trombosit agregasyonu, faktör VIII salınımı ve kortikotropin salgılatıcı hormonun pituitier etkilerinin artırılması gibi başka bir çok etkileri de vardır (Bulut ve ark. 1992).

1.8.1.Vazopressin Reseptörleri

Vazopresin, posterior hipofizden salınan, antidiüretik ve vazopresör etkilere sahip peptid yapıda bir hormondur. V1 reseptörleri vasküler düz kas hücrelerinde bulunur ve vazokonstrüksiyona aracılık eder. Vazopressinin V1 reseptörleri aracılığı ile olan vazokonstrüktör etkisinin spesifik antagonistleri mevcuttur (Katzung, BG 1995).

Vazopresin plazma tonisitesinde artma veya kan basıncında düşmeye cevap olarak posterior hipofizden salınır. Vazopresinin yarılanma ömrü yaklaşık 20 dakikadır (Katzung BG 1995). Biyolojik etkilerini, V1a (vasküler), V1b (V3 pitüiter), V2 (renal) ve oksitosin reseptörleri üzerinden gösterir (Lemmens-Gruber R., 2006) (Tablo 1.3). V1 reseptörleri vasküler düz kas hücrelerinde bulunur ve vazokonstrüksiyona aracılık eder. V2 reseptörleri renal tübül hücrelerinde bulunur ve artmış su permeabilitesi ve toplayıcı tübüllerde su geri emilimi aracılığıyla antidiürezise aracılık eder (Katzung, 1995). V1 reseptör antagonistleri kardiyak yetmezlik, Raynaud hastalığı, miyokard enfarktüsü, serebral vazospazm, inme, dismenore, erken travay, oküler hipertansiyon tedavisinde etkili iken; V2 reseptör antagonistleri hiponatremi, renal hastalıklar, uygunsuz ADH sendromu, siroz ve oküler hipertansiyonun tedavisinde etkilidir (Lemmens-Gruber, 2006).

Tablo 1.3. Vazopressin reseptörleri (Holmes ve ark. 2001).

Reseptör	Doku	Başlıca Etkileri	Hücre İçi Sinyal Yolağı
V1R	Vasküler düz kas hücreleri, böbrek, mesane, adipositler, trombositler, testisler ve dalak.	Direkt ve indirekt vazodilatasyon	Fosfoinozitol yolağı
V2R	Renal kolektör kanallar	Su geçirgenliğini artırır	cAMP yolağı
V3R	Endotelyum ve hipofiz	Vazodilatasyon, nörotransmitter ve ACTH salınımını	NO aracılı cAMP artışı ile
OTR	Uterus, meme bezleri ve endotelyum	Vazokonstriksiyon ve Vazodilatasyon	Fosfolipaz C yolağı

1.8.2. Vazopressin ve Su-Elektrolit Dengesi

Böbrekte vazopressin bir G protein reseptörü olan Vazopressin tip 2 reseptörüne (V2R) bağlanır. V2R reseptörü toplama kanalı ana hücrelerinin bazolateral membranı üzerinde bulunur ve adenilat siklazın aktivitesini uyarır.

Böylelikle intraselüler cAMP seviyesi artarak PKA'nın aktivasyonuna yol gösterilmiş olur (Cheng ve ark. 2009).

Ekstraselüler osmolaritede bir artış olduğunda hipotalamustaki osmoreseptör hücrelerdeki su osmotik dengeyi sağlamak üzere ekstraselüler alana geçiş yapar. Böylelikle ortaya çıkan hücre volümündeki azalma veya intraselüler osmolaritede artış ya da her ikisinin de birlikte olması AVP sentez ve salımının artışı ile sonuçlanan bir dizi olaya neden olur. İnsanlarda AVP salınımı için eşik osmotik değer yaklaşık 280-290 mOsm/kg (280-290 mmol/kg)'dır. Bunun yanında serum osmolalitesinde her %1'lik artış AVP seviyesinde 2-4 katlık bir artışa yol açar (Dunn ve ark. 1997).

AVP sentez ve salınımı sadece ozmotik modülasyon ile regüle edilmemektedir, aynı zamanda hipovolemi, hipotansiyon, çeşitli hipotalamik nörotransmitterler, nöropeptitler ve birçok farmakolojik ajanlar gibi farklı non-osmotik stimulantlarla da arttırılabilmektedir. Hatta AVP sentez ve salınımında asetil kolin, anjiotensin II, histamin, bradikinin ve nöropeptit-Y gibi endojen ajanlar, morfin, nikotin, kemoterapötik ajanlar, trisiklik antidepresanlar, antikonvülzanlar, klofibrat ve klorpropamid gibi farmakolojik ajanlar ile bulantı, kusma, ağrı ve hipoglisemi gibi klinik durumların da rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.

Hücresele düzeyde su ve elektrolit dengesinden bahsediliyorsa bu durumdan ozmotik aktif bileşikler sorumlu iken, vücudun tamamı için su dengesinden bahsedildiği durumlardan ise susama merkezi ve renal su atılımı sorumludur (Verbalis 2003).

Glomerüllerden süzölen ve sırasıyla proksimal tübölüs, henle kulpu ve distal tübölüsten geçerek kolektör kanalla gelen serbest su, idrar akımıyla dışarı atılabilir ya da reabsorbe edilebilir. Vazopressin varlığında V2 reseptörleri aracılığı ile toplayıcı kanalların luminal yüzeyine aquaporin 2 (AQP2)'nin taşınmasını ve AQP2 gen ekspresyonunu arttırarak suyun aktif ve etkin biçimde hipertonic interstisyuma

emilimini sağlar. Kolektör kanallardaki AVP aracılı serbest su reabsorpsiyonu nihai idrar hacmini azaltır ve böylelikle idrarı konsantre eder. AVP'nin olmaması halinde dilüe edici segmentte üretilen serbest su atılmakta ve klinik olarak düşük osmolariteli yüksek idrar çıkışlı bir tablo karşımıza çıkmaktadır (Verbalis 2003).

Hipoosmolarite ile ilişkisiz olarak AVP'nin aşırı yapım ve salınımının söz konusu olduğu küçük hücreli akciğer kanseri, bazı merkezi sinir sistemi hastalıkları (kafa travmaları, subkranoid hemoraji vb.), tüberküloz, pnömoni, apse gibi patolojik durumlarda uygunsuz ADH sendromuna bağlı olarak ciddi su retansiyonu ve hiponatremi görülebilmektedir (Baylis 2003; Owecki ve ark. 2005).

Büyük çaplı volüm kaybı veya arteryal tansiyon düşüklüğünün söz konusu olduğu hipovolemik durumlarda beklendiği üzere AVP sekresyonu artarak hem susamayı hem de renal su tutulumunu arttırmak yolu ile volüm ve arteryal tansiyonu düzeltme yönünde etki göstermektedir. Bu yolla aşırı su tutulması ise kolaylıkla hiponatremiye yol açabilmektedir (Hew-Butler ve ark. 2005). Böyle durumlarda hastalarda serbest su alınımları kısıtlanmazsa hipervolemi ve hiponatremi, yüksek vazopressine bağlı renal serbest su reabsorpsiyonunun bir sonucu olarak kolaylıkla gelişebilmektedir (Cardenas ve Arroya 2003).

1.8.3. Kolektör Kanal ve Aquaporinler

Renal tubulus su absorpsiyonu için toplama kanallarında yüksek su geçirgenliği gereklidir. Transepitelial su transportunun kolektör kanallardan epitelyuma geçişinin basolateral ve apikal hücre membranlarından seri pasajlar ile meydana gelen transselular bir rota tarafından olduğuna genellikle inanılır. On yılı aşkın bir süredir yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir ki; osmotik su transportunun tubul epitelyumuna geçişi AQP su kanallarına bağlı olarak geliştiği net bir şekilde gösterilmiştir ve bu AQP su kanallarının apikal hücrelerde AQP2 (Nielsen ve ark. 1993), bazolateral plasma membranında ise AQP3 ve AQP4 (Ishibashi ve ark.

1994) olduğu gösterilmiştir. İnsanda ve fare modellerinin her ikisinde de üriner konsantrasyonun mekanizmasında esansiyel olduğu gösterilmiştir (Deen ve ark. 1994).

1.8.3.1. Aquaporin 2 (AQP2)

AQP2 tüm renal tubuler sistemde yaygın olarak eksprese edilir. AQP2 toplayıcı kanal ana hücrelerinde oldukça boldur (Loffing ve ark. 2000). Az çok toplayıcı kanal tübül hücrelerinde veya iç medullar toplama kanalı hücrelerinde AQP2 öncelikli olarak apikal plasma membranına gömülü olarak bulunur ve aynı zamanda bazolateral plasma membranında partiküler olarak IMCD (Inner Medullary Collecting Duct) hücrelerinde mevcuttur (Coleman ve ark. 2006; Breton S & Brown D 1998).

Vazopressinin genellikle toplama kanalındaki su geçirgenliğini regüle ettiği kabul edilir (Brown 2003). AQP2'nin idrar konsantrasyonundaki rolünü daha da netleştirmek için son zamanlarda birkaç fare modeli geliştirilmiştir. AQP2'nin idrar konsantrasyonundaki rolünü daha netleştirmek için son zamanlarda birkaç fare modeli geliştirilmiştir. Bunlardan birinde; AQP2 bağımlı Nefrojenik Diabetes İnsipitus (NDI) modeli olarak, Cre-loxP yöntemi aracılığıyla AQP2 geninde T126M mutasyonu ile olgun AQP2 proteini bloklanmış knockout fareler geliştirilmiştir (Yang ve ark. 2001). Yang ve ark. (2001)'nin gözlemlerine göre bu fareler normal görülmelerine rağmen doğumlarından bir hafta sonra ölüyorlardı. Olgun farelerde aquaporinlerin rolünü incelemek için başka tip transgenik fare modelleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Rojek ve ark. (2006) geliştirdikleri bir modelde ise yine gen kesimi için Cre-loxP yöntemini kullanılarak AQP2'nin toplayıcı kanal spesifik delesyonu sonucunda göreceli olarak toplama tübülünde AQP2'nin normal düzeylerde eksprese olduğunu gözlemlenmişlerdir. Yang ve ark. (2006) diğer bir modeli böbrek hücrelerinde AQP2 gen delesyonlu model olarak geliştirmişlerdir. Bu tür hücre spesifik mutant canlılarda gözlenen ortak fenotipte ise ağır poliüri ve düşük idrar osmolaritesi gözlemlenmiştir. Ancak poliüriye rağmen knockout farelerdeki

plasma üre, kreatinin ve elektrolit konsantrasyonları kontrollerle karşılaştırılabilir. Transgenik farelerin renal fonksiyonları normal fakat idrar konsantre edebilme yetenekleri zayıftı. Bu durum böbreklerden suyun geri emiliminde **vazopressinden bağımsız bir mekanizmanın varlığını göstermektedir**. Örneğin ağır dehidratasyon altında 10 pM konsantrasyonda vazopressinin maksimal plasma düzeyinde, ozmotik su permeabilitesi maksimum %44 düzeyinde olmuştur (Star ve ark. 1988). İleriki yıllarda yapılan çalışmalarda ise vazopressin eksik Brattleboro ratlarında AQP2 ekspresyonunun olduğu ve hem de idrar konsantre edilmesinin gerçekleştiği gözlemlenmiştir (Li ve ark. 2006). Bu yapılan son çalışmalara göre sekretin ve oksitosin böbrekte vazopressinden bağımsız su reabsorpsiyonunun esansiyel komponentleridir. Sekretin klasik gastrointestinal bir hormondur ve major fonksiyonu pankreas, karaciğer ve bağırsaktan su ve elektrolit salgılanmasını stimüle etmektir. Oksitosin ise posterior hipofizden sentezlenir ve major fonksiyonları laktasyonda meme bezi düz kas hücrelerinin kasılmasını sağlamak ve doğum esnasında uterusun kasılmasını uyarmaktır. Her iki hormon için de daha önce yapılan çalışmalarla ya diüretik veya antidiüretik ve AQP2 translokasyonunu uyardığı sonucuna varılmıştır. Bu sebepten vazopressinden bağımsız su tutulumunda görevli oldukları varsayılmaktadır (Cheng ve ark. 2009).

1.8.4. Diabetes İnsipidus

Diabetes İnsipidus, poliüri ve polidipsi nedeniyle idrarı konsantre etme bozukluğu ile karakterize bir sendromdur. Diabetes insipidus, Central Diabetes İnsipidus (CDI) ve Nefrogenik Diabetes İnsipidus (NDI) olarak sınıflandırılır ve vazopressin sekresyonunun azalması ve vazopressine böbreğin cevabının bozulması ile karakterizedir. Genel olarak NDI V2R veya AQP2 geninde mutasyon neticesinde ortaya çıkar. NDI'li hastalar içerisinde ise %90 oranında V2R geninde (Xq28 rezidüsü) bir mutasyon neticesinde ortaya çıkar ve X kromozomu ile taşındığı için erkeklerde görülme sıklığı daha yüksektir. Kalan %10'luk NDI hastası ise 12p13 üzerinde lokalize olan AQP2 geninde mutasyonla ortaya çıkmaktadır (Deen ve ark. 1994, Saito ve ark 1995).

1.8.5. Proinflamatuvar Sitokinler ve Vazopressin

IL-6, insan hipotalamik-hipofiz-adrenal (HHA) aksının potent stimulatörüdür (Raber ve ark, 1997). Aynı zamanda IL-6, parvoselüler ve magnoselüler AVP sekretagogudur. Hatta literatürde daha da ileri gidilerek; inflamasyon durumunda uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromunun (SIADH-syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) kökeninin, IL-6 ile uyarılan AVP salınımı olduğu dahi rapor edilmiştir (Raber ve ark, 1997; Gionis ve ark. 2003). Yine literatürde kronik artropati (eklem hastalığı) gibi inflamatuvar birçok hastalıkta artan IL-6 seviyeleri nedeni ile AVP salınımının arttığı ve buna bağlı olarak SIADH'ın geliştiği rapor edilmiştir (Murakami ve ark. 1998). SIADH'ya bağlı olarak ise su retansiyonu, ekstrasellüler sıvı hacminde artma ve ikincil olarak plasma sodyum seviyesinde dilüsyon ve aynı zamanda böbrekten sodyum kaybı gelişmektedir (Cilli ve Algun 2001). Bu sebeptendir ki; bu sendroma sahip hastalar hiponatremi ve yüksek AVP seviyeleri ile karakterizedir.

Diyabetiklerde yapılan çalışmalarda proinflamatuvar sitokinler olarak TNF- α , IL-6 ve IL-8'in yükseltilmiş seviyeleri rapor edilmiştir (Hotamisligil ve Spiegelman, 1994; Hotamisligil ve ark. 1995; Roytblat ve ark. 2000; Straczowski ve ark. 2002). Ek olarak bir non-spesifik akut faz reaktanı ve inflamatuvar bir marker olarak CRP insan insülin direnci ve çeşitli diyabetik durumlarda yükselmiştir (Visser ve ark. 1999).

IL-1, IL-6 ve TNF- α ratlarda direkt olarak vazopressin ve CRH sekresyon ve sentezini uyarmaktadır (Naito ve ark. 1991; Kimura ve ark., 1993).

İnsanlarda serum IL-6 normal değeri 4 pg/ml'den küçük iken; serum TNF- α normal değeri 5 pg/ml den küçük iken normal kabul edilmektedir (Murakami ve ark. 1998).

Adiposit ve makrofajların hem proinflamatuvar sitokinleri (TNF- α , IL-6 ve CRP dahil) ve hem de serbest yağ asitlerini sekrete ettiği bilinmektedir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinler inflamasyon kaskatında oynadıkları önemli rolleri ile sistemik insülin direnci, beta hücrelerinden insülin sekresyonunun azalması ve dolayısıyla tip 2 DM oluşumu ile ilişkilendirilmektedir (Bastard ve ark. 2000; Lobner ve ark. 2004; Pankow ve ark. 2004). Ayrıca bu inflamatuvar markerlar tip 2 diyabetli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar için de risk faktörü olarak ileri sürülmüştür (Haffner ve ark. 2002).

1.8.6. Prostaglandinler ve Vazopressin

Araşidonik asit metabolitlerinin, ACTH dahil ön hipofiz hormonları sekresyonunun regülasyonunda oynadığı rol gittikçe belirgin hale gelmiştir (Bernardini ve ark. 1989; Won ve Orth, 1994; Abou-Samra ve ark. 1986). Membran fosfolipitlerinden sentezlenen araşidonik asit, biyolojik olarak aktif eikozonoidlere üç enzim yolağı ile metabolize olur. Prostaglandinler ve tromboksanlar *siklooksijenaz yolu* ile, hidroksitetra enoik asit ve lökotrienler *lipooksijenaz yolu* ile ve epoksieikosantriolik asit ise *epoksijenaz yolu* ile oluşurlar (Won ve Orth, 1994; Smith, 1992; Shimizu ve Wolfe, 1990).

Prostaglandinler, spesifik reseptörleri aracılığıyla çeşitli hormonlara hücrel cevapları modüle etmektedirler (Bernardini ve ark. 1989; Shimizu ve Wolfe, 1990). Rat hipofiz hücrelerinden CRH ve AVP'e cevap olarak ACTH serbestlenmesini PGE₂ inhibe etmektedir (Vlaskovska ve ark. 1984; Sobel 1987). Buna paralel olarak siklooksijenaz inhibitörleri (indomethacin, diclofenac ve flurbiprofen) rat hipofizinde CRH veya AVP ile stimulasyonu sonrası immunoreaktif ACTH artırır (Vlaskovska ve ark. 1984).

Aspirin PG sentezi ile siklooksijenaz yolağındaki ilk iki reaksiyonun enzimlerini inhibe etmektedir (Metz 1981). Aspirinin, kortizol veya ACTH'nin bazal sekresyonuna veya insan adrenal steroidogenezi üzerine direkt etkileri yoktur (Hockings ve ark. 1993). CRH ve AVP farklı kortikotrop reseptörler yolu ile ACTH sekresyonunu regüle eden iki major hipotalamik hormondur (Antoni 1993; Whitnall 1993). Watabe ve ark. (1987) yaptıkları çalışmada, hipoglisemide hipotalomik nöronlardan AVP ve CRH'nin eş zamanlı serbestlenmesi ve katekolamin sekresyonunu stimüle edildiğini göstermişlerdir. Ancak buna zıt olarak insülin ile indüklenen hipoglisemide indomethacin ve sodyum veya asetilsalisilat kullanılan insan deneylerinden tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (Beirne ve Jubiz 1978; Halter ve Jubiz 1982; Cavagnini ve ark. 1979). Nye ve ark. (1997) yaptıkları çalışma ile eksojen AVP ile Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal aksının aktivasyonunun azaltılmasında aspirinin akut etkinliğini göstermişlerdir.

1.9. Antiplatelet Terapi ve Nonsteroid Anti-inflamatuvar Olarak Asetilsalisilik Asit (ASA-Aspirin)

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) tıpta antiinflamatuvar, antipiretik, analjezik ve antiagregan özellikleri ile kullanılmaktadırlar. NSAİİ'ler genellikle semptomatik ve tedavi edicidirler. NSAİİ'lerin tarihte ilk kullanılanı ve diğer NSAİİ ilaçları açısından bir prototip olarak kabul edileni asetilsalisilik asit (ASA)'dir. Aspirinin güçlü antiinflamatuvar etkisinin gösterilmesinden sonra karşımıza çıkan ilk NSAİİ ise fenilbutazondur. NSAİİ'ler esas olarak etkilerini prostaglandin sentezini inhibe ederek göstermelerine rağmen şu ana kadar bulunan etkinlikleri şu şekilde sıralanabilir: Siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu ile prostoglandinlerin sentezini inhibe etmek, lizozomal enzim salınımını azaltmak, kompleman aktivasyonunun inhibisyonu, serbest oksijen radikallerinin inhibisyonu, kininlerin aktivitesini baskılamak, lipooksijenaz inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezini azaltmak, enflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarını ve çoğalmalarını baskılamak.

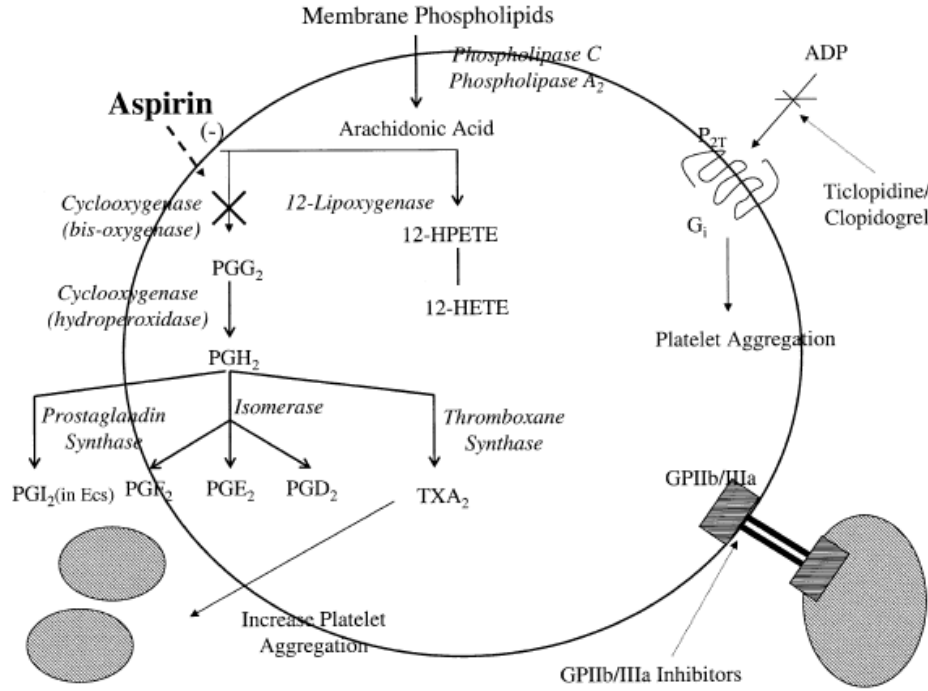
1.9.1. Antiplatelet Terapi

Günümüzde inflamasyon, ateroskleroz ve tromboz arasında yakın bir ilişki olduğu aşikâr durumdadır (Muhlestein, 2010). Bu konuyla alakalı olarak antiinflamatuvar ajanların potansiyel antiinflamatuvar etkilerini ortaya koyan in-vivo ve in-vitro prelinik çalışmalar mevcuttur. İnsan trombositleri ve endotelial hücrelerin kullanıldığı in-vitro deneysel çalışmalarda, antiplatelet ajanların clopidogrel ve prasugrel tromboz agregasyonunu azalttığı ve CD40L (CD40 Ligand) ve P-selektin'in ekspresyonlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (Judge ve ark. 2008; Frelinger ve ark. 2007; Storey ve ark. 2002; Hermann ve ark. 2001; Evangelista ve ark. 2005).

Deneysel hayvan modellerinde ise antiplatelet terapi ile inflamatuvar belirteçlerin ekspresyonlarının azalışı da dahil P-selektin, CD40L, doku faktörü ve CRP düzeylerinin azalışı ile gelişmiş endotelial hücre fonksiyonları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Viles-Gonzalez ve ark. 2005; Egan ve ark. 2005; Helbert ve ark. 2005). Bu bakımdan anti-inflamatuvar etkileri tescillenmiş olan antiplatelet ajanlar; aspirin, clopidogrel, prasugrel ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri inflamasyon, ateroskleroz ve tromboz arasındaki ilişkinin hastalıklar aleyhine dönüşümü açısından umut verici terapötiklerdir (Muhlestein, 2010).

1.9.2. Asetilsalisilik Asit (ASA-Aspirin)

Aspirin genel olarak araşidonat metabolizmasında anahtar enzim olan siklooksijenaz (COX)'ı inhibe etmek yolu ile platelet agregasyonuna müdahale ederek antitrombotik etki göstermektedir. Daha ayrıntılı olarak ise; aspirin prostaglandin (PG) H sentazın COX ile aktive olmasını inhibe ederek, tromboksan A₂ (TXA₂) ve diğer siklik prostanooidlerin (prostasiklin ve diğer prostaglandinler) prokürsörü olan PGH₂'e araşidonik asitin metabolize olmasını geri dönüşümsüz olarak bloklamaktadır (Mason ve ark. 2005) (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Trombosit fonksiyonları ve antiplatelet terapi mekanizması. ADP: adenozin difosfat; Ecs: endotelial hücreler; Gi: G protein inhibitörü; GP: glikoprotein; PG= Prostaglandin; P2= tip 2 platelet pürinerjik reseptör; TX: tromboksan; HETE: hydroxyeicosatetraenoic acid; HPETE: hydroperoxyeicosatetraenoic acid (Mason ve ark. 2005).

Siklooksijenaz enziminin COX 1 ve COX 2 olmak üzere iki farklı izoformu bulunmaktadır. Bunlardan COX 1 olgun trombositlerde eksprese edilirken, COX 2 ise çoğunlukla yeni (genç) trombositler (dolaşımdaki trombositlerin yaklaşık%8-10'u) tarafından eksprese edilmektedir. İnsan trombositleri çeşitli uyarılara (kollojen, ADP, trombin, PAF-Platelet Activating Factor) karşı cevapta TXA₂ sentez etmekte ve dolaşıma salmaktadır. Aspirin ise serin rezidülerinin asetilasyonu ile COX aktivitelerini inhibe etmektedir. Dolayısıyla COX 1 aspirin tarafından aspirinin etki etmiş olduğu trombositlerin yaşamları süresince (8-10 gün) geri dönüşümsüz olarak inaktive edilmiş olmaktadır (Cipollone ve ark. 2004).

Trombosit adhezyon ve agregasyonu PGI₂, NO ve PCM 1 (Trombosit hücre molekülü)'nde dahil olduğu birkaç endojen mekanizma ile inhibe edilmektedir. Aspirin endotelyumdan türetilmiş PGI₂ ürünlerini doz bağımlı bir şekilde inhibe

etmek suretiyle PGI₂'nin antiplatelet etkilerini antagonize etmektedir (Jneid ve ark. 2003).

Yeni yapılan bazı çalışmalar; aspirinin PG ürünlerinden bağımsız bir mekanizma ile de kardiyovasküler hastalıklar ve homeostazi üzerine etkileri olabileceğini gündeme getirmiştir. Henüz net olarak tanımlanmamış olsa da aspirinin PG aracılı olmayan etkilerinin COX 1 aktivitesinden ilişkisiz ve doza bağımlı olduğu düşünülmektedir. Aspirinin PG'lerden bağımsız olarak bu etkinliğini; bir veya daha fazla pıhtılaşma faktörünün asetilasyonu, trombositlerden trombin üretiminin azaltılması ve vitamin K antagonizmi ile gerçekleştirdiği öne sürülmektedir (Patrono ve ark. 2001). Aynı zamanda aspirinin nötrofil aracılı trombosit agregasyonunun inhibisyonu ile de trombosit fonksiyon bozukluklarına neden olarak antiplatelet aktivite gösteriyor olduğu da öne sürülmüştür (Awtry ve Loscalzo, 2000).

Ek olarak aspirin bir antioksidan olarak hareket ederek inflamatuvar yanıtı azaltarak, LDL (düşük dansiteli lipoprotein)'i oksidatif modifikasyondan koruma yolu ile potansiyel olarak kardiyovasküler hastalıkların patogenezini değiştirmek suretiyle aterosklerotik hastalarda endotelial disfonksiyonların iyileştirilmesini de sağlayabilmektedir (Awtry ve Loscalzo, 2000).

Yine yapılan çalışmalarda CRP (C-Reaktif Protein) düzeylerinde azalma ile aspirin kullanımı arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilememiştir. Fakat sağlıklı bireylere düşük doz aspirin terapisi sonucunda trombositlerden IL-7 salınımının azaltıldığı tespit edilmiştir (Ikonomidis ve ark. 1990; Feldman ve ark. 2001; Feng ve ark. 2000; Damas ve ark. 2003).

Aspirinin farmakokinetik ürünleri gastrointestinal kanaldan hızla emilip 30-40 dakika içinde plazmada pik seviyeye ulaşmaktadır. Aspirin normal şartlar altında sağlıklı bireylerde trombosit inhibitör etkisini yaklaşık olarak 60 dakika içinde göstermektedir. Tek doz 100 mg aspirin kullanımında ise TXA₂ üretimi tamamen

engellenmiş olmaktadır (Patriginani ve ark. 1982; Weksler ve ark. 1983). Plazma yarılanma ömrü ise yaklaşık olarak 20 dakikadır (Patrono 1994).

1.9.3. Diyabetiklerde Aspirin Kullanımının Önemi

Çeşitli çalışmalarda diyabetik hastalarda iskemik olayların azaltılmasında antiplatelet ajanların klinik faydası gösterilmiştir. Antiplatelet ajanlarla başarılı klinik faydaya karşın, diyabetik hastalarda nondiyabetiklere kıyasla artmış iskemik olay riski devam etmektedir. Son araştırmalar; bunun kısmen nondiyabetiklere kıyasla diyabetiklerde yetersiz platelet inhibisyonu başarısından dolayı olabileceğini göstermiştir. Bu da diyabetikleri artan iskemik riske maruz bırakmaktadır (Angiolillo, 2007).

Diyabetik olanlarda diyabetik olmayanlara göre koroner ateroskleroz yaygınlığının daha fazla olduğu bilinmektedir. Ayrıca aterosklerozda klinik olayları başlatan trombositlerin aktivitesinin arttığına ilişkin çeşitli kanıtlar da vardır. Diyabetiklerde kan akımına genç trombosit girişinin fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kana salınan trombositlerin foksiyonel kapasiteleri artmış olan iri trombositlerden oluştuğu daha fazla tromboksan üretme kapasitesine sahip olduğu ve megakaryositlerde sentez edilen glikoprotein (GP)Ib ve GPIIa reseptörlerinin artmış olduğu gösterilmiştir (Turkoglu ve Abacı, 2007).

Tip 2 diyabetik hastaların ölüm nedenlerinin %80'nini trombotik ölümler oluşturmaktadır. Bu ölümlerin %75'in kardiyovasküler olaylar, geri kalanı da periferik damar ve serebrovasküler olayların komplikasyonları sonucu oluşmaktadır. Genel olarak kardiyovasküler risk diyabetiklerde diyabetik olmayanlara nazaran 2-4 kat artmıştır (Turkoglu ve Abacı, 2007). Yapılan çalışmalar diyabetin koroner arter hastalığı yanında serebrovasküler olayların hem sıklığını hem de ölüm oranını arttırdığını göstermektedir.

1.10. Diyabet ve Oksidatif Stres

Diyabette süperoksit (O_2^-) radikali, hidroksit radikali (HO \cdot), hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) yüksek düzeyde üretimi ve/veya antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliği nedeniyle oksidatif stres gelişebilir (Kesavulu MM, ve ark. 2001). ROS üretimindeki artış protein glikolizasyonu ve/veya hiperglisemik ortamda glukozun otooksidasyonu ile ilişkilendirilmektedir. Serbest radikallerin nötralizasyonundaki yetersizliğin sebebi enzimatik ve enzimatik olmayan radikal yakalayıcıların yetersizliği ile ilişkilidir (Hunt ve ark. 1990).

Diyabette, antioksidan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT)'ın mRNA ekspresyon düzeyleri ve aktiviteleri artmaktadır. Bunun temelinde glukozun oto-oksidasyonu ve enzimatik olmayan glikolizasyon olayları sonucu H_2O_2 ve O_2^- radikallerinin artış göstermesinin yer aldığı düşünülmektedir (Bhor ve ark. 2004).

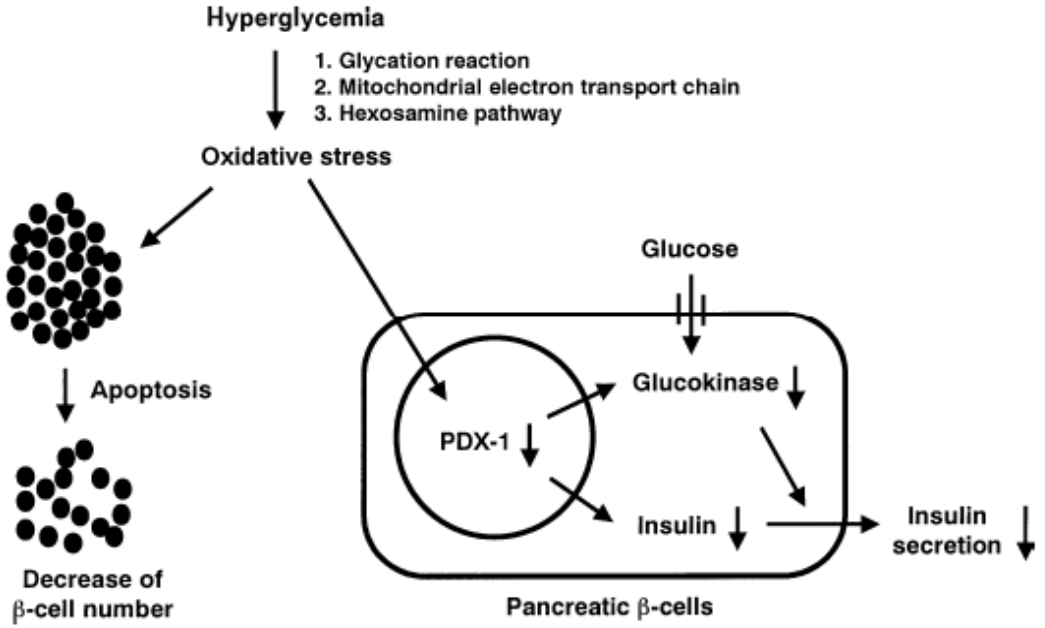
Diabetes mellitus hastalığının erken ve geç dönem komplikasyonlarının patogeneğinde oksidatif stres önemli bir rol oynamaktadır. Diyabette glukoz oksidasyonu, nonenzimatik protein glikasyonu ve bunu izleyen glikozile proteinlerin oksidatif degradasyonu aşırı serbest radikal oluşumuna neden olmaktadır. Genellikle antioksidan savunma mekanizmalarının verimliliğinde düşüşle eş zamanlı meydana gelen yüksek düzeydeki serbest radikaller, hücrel organellere ve enzimlere hasar vererek lipid peroksidasyonu ve insülin direncinin artmasına neden olmaktadır. Böylelikle oksidatif stresin bu sonuçları diyabetin komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Maritim ve ark. 2003).

Diyabette reaktif oksijen türlerinin rolü 1980'li yıllardan beri geniş çapta tartışılan bir konu olmuştur. Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının reaktif oksijen türleri ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda, nonenzimatik glikasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest

radikal üretimini artırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır (Baynes ve ark. 1999; Altan ve ark. 2006).

Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonlarının ve antioksidan kapasitenin pankreas adacık hücrelerinde, karaciğer, böbrek, iskelet kası ve adipoz doku gibi diğer dokularla kıyaslandığında en düşük düzeyde olduğu bilinmektedir. Pankreas adacık hücrelerinde yüksek glukoz konsantrasyonu hücresel strese neden olurken, antioksidan enzimlerin aktivitelerinin yeterince yüksek olmaması oksidatif strese en duyarlı dokular arasında beta hücrelerini de katmaktadır (Altan ve ark. 2006, Robertson ve ark. 2004). Bu nedenle beta hücre disfonksiyonunun ilerlemesine oksidatif stresin neden olduğu belirtilmektedir (Kajimoto ve Kaneto, 2004).

Buna bağlı olarak oksidatif strese maruz kalan beta hücrelerinde insülin gen ekspresyonunun düştüğü belirtilmektedir. Bunun nedeni ise oluşan oksidatif stres sonucu insülin ve glikokinaz gibi karbonhidrat metabolizması için çok önemli olan enzim ve hormonların gen ekspresyonlarını uyaran transkripsiyon faktörü PDX-1'in DNA'ya bağlanma potansiyelindeki azalma olduğu belirtilmektedir. Şekil 1.3'de görüldüğü gibi PDX-1'in aktivitesinin değişmesine bağlı olarak c-Jun N-terminal kinaz yolunun aktive olması ile insülin gen ekspresyonunun baskılandığı ifade edilmektedir (Kajimoto ve Kaneto, 2004). İnsülin ekspresyonunun azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan lipotoksisitenin ise beta hücre disfonksiyonunun birincil nedeni olabileceği bilim dünyasında halen tartışılmaktadır (Robertson ve ark. 2004).



Şekil 1.3. Diyabette glukoz toksisitesine bağlı olarak gelişen oksidatif stresin beta hücrelerindeki moleküler mekanizması (Kajimoto ve Kaneto, 2004)

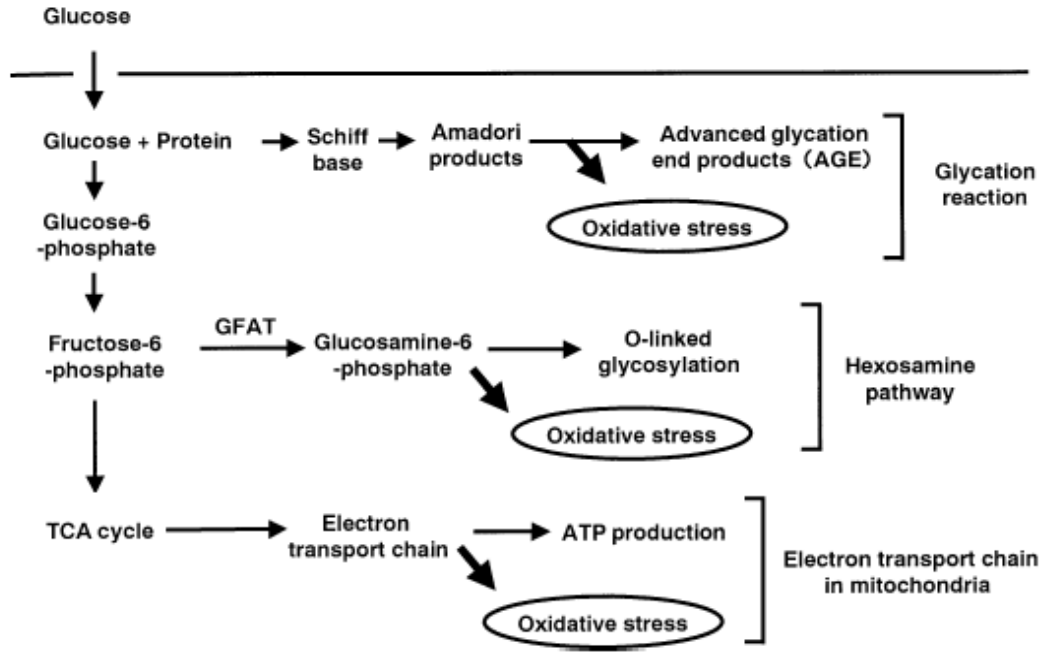
Oksidatif stres reseptör substrat etkileşimlerini de etkileyerek çeşitli komplikasyonlara da neden olabilmektedir. Antioksidan savunma mekanizması yetersiz kalmaya başladığında, hidrojen peroksidin, yüksek reaktiviteye sahip OH radikaline ileri düzeyde dönüşmesi sonucu insülin reseptör sinyal sistemi etkilenmekte olup, bu durumun insülin tarafından reseptör aracılığı ile düzenlenen sinyal transdüksiyon yollarında anahtar bir rol oynayabileceği görüşü bilim adamları tarafından araştırılmaktadır (Houslay 1991). Glikasyon aracılı serbest radikal üretiminin insülinin gen transkripsiyonunu azalttığını ve beta hücre apoptozuna yol açtığını gösteren çalışmaların bulguları bu görüşü destekler niteliktedir (Kajimoto ve Kaneto, 2004).

Deneyisel hayvan çalışmalarında insanlardakine benzer diyabet oluşturmak için kullanılan N-nitroso türevi D-glukozamin yapısındaki streptozotosin oksidan maddeler meydana getirerek langerhans adacıklarını selektif olarak tahrip etmekte ve uygun olmayan NO cevapları vererek diyabeti başlattığı düşünülmektedir (Altan ve ark. 2006; Davidoff ve Rodgers, 1990; Das ve Chainy, 2001).

Diyabetik olguların plazma lipoproteinlerinde, eritrosit membran lipitlerinde ve çeşitli dokularında lipid peroksidasyonunun arttığı yapılan çalışmalar sonucu görülmüştür. Bu artışın esas olarak enzimatik (araşidonik asit yolu) ya da nonenzimatik lipid peroksidasyonundan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Lipid peroksidasyonu, hem yaygın vasküler inflamasyon sonucu aktifleşen lipooksijenaz yolu ile prostoglandinlerden, hem de serbest radikaller ve geçiş metallerinin etkisi ile endotelial ve fagositik hücrelerin membranlarında bulunan lipidlerden nonenzimatik yolla oluşmaktadır. Daha sonra her iki yola ait ürünlerin, karşılıklı olarak birbirlerini aktive ederek lipid peroksidasyonunu artırdıkları bildirilmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, plazma lipid peroksidlerindeki artışın, diyabetten çok, vasküler hastalığın kendisi ve hipertrigliseridemi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hidroperoksit, malondialdehit (MDA) gibi lipid peroksidasyonu ürünlerinin SOD, CAT ve glutatyon (GSH) gibi antioksidanların hücre içi miktarlarını düşürdüğü, buna bağlı olarak da oksidatif stresin etkilerinin daha fazla ortaya çıktığı belirtilmektedir (Altan ve ark. 2006, Dean ve ark. 1997; Abou-Seif ve Youssef, 2004).

1.10.1. Diyabette Serbest Oksijen Radikallerinin Üretimi

Oksidatif stresin artmasına bağlı olarak diyabetik komplikasyonlar, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, ileri düzeyde glikozile son ürünlerin (AGEs=Advanced glycated end products) oluşumu ve protein kinaz C yolundaki mekanizmaların etkilenmesi ile ortaya çıktığı bilinmektedir (Maritim ve ark. 2003). Söz konusu bu mekanizmaları etkileyen serbest oksijen metabolitlerinin kaynakları arasında diyabetik komplikasyonlarla en çok ilişkisi olan kaynağın glikasyon reaksiyonları olduğu ifade edilmektedir (Kajimoto ve Kaneto, 2004). Şekil 1.4'de görüldüğü gibi serbest radikaller, protein glikasyonunun dışında, elektron transport sisteminde ve hekzoamin yolunda da oluşabilmektedir.



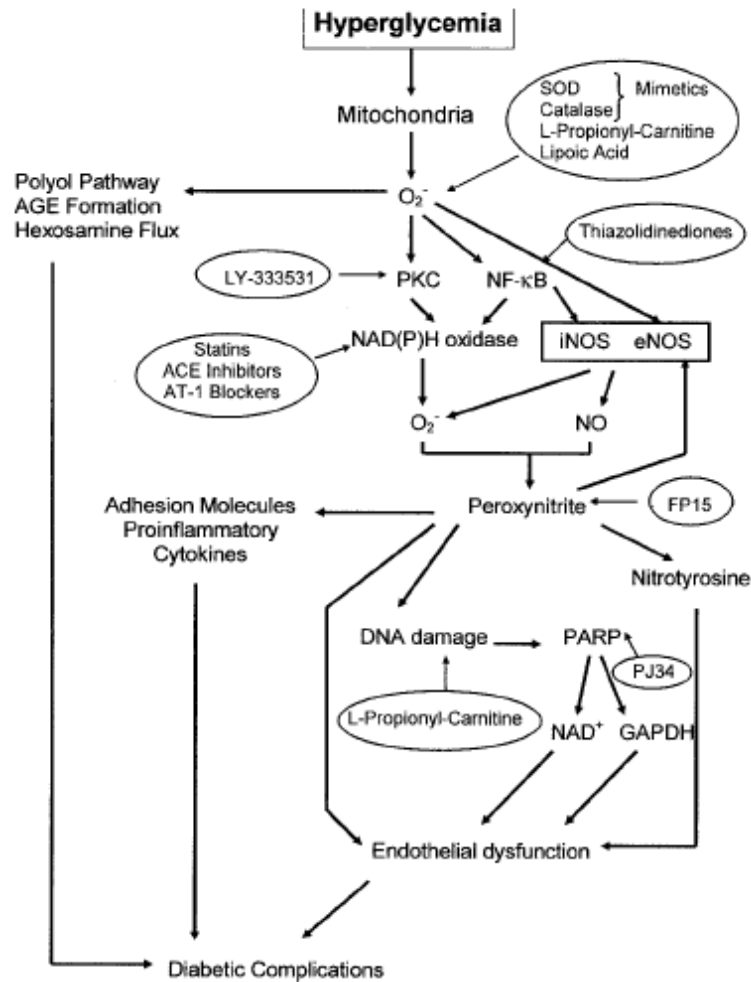
Şekil 1.4. Hiperglisemide temel oksidatif stres kaynağı olan mekanizmalar (Kajimoto ve Kaneto, 2004)

Proteinler yüksek glukoz konsantrasyonları ile karşılaştıklarında, glukoz bir enzimin aracılığına gereksinim duymadan proteine bağlanarak kontrolsüz glikasyon reaksiyonlarına neden olur. Kontrolsüz glikasyona uğramış protein (ileri glikolizasyon son ürünleri, AGEs), moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşumuna, enzimlerin inaktive olmasına ve transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin aktivasyonunu artırarak nitrik oksit (NO) seviyelerinin yükselmesine neden olduğu belirtilmektedir. Pankreasta NO seviyelerinin normalin üzerine çıkması durumunda beta hücre hasarının geliştiğine inanılmaktadır (Maritim ve ark. 2003).

Bir geçiş elementinin varlığında glukoz, reaktif ketoaldehitlere ve süperoksit anyonuna çevrilir. Hücre içi glukoz oksidasyonu NADH'ın açığa çıkmasına yol açar. NADH solunum zincirinde oksidatif fosforilasyon yolu ile ATP üretimi için gerekli enerjiyi sağlamak üzere kullanılır. Solunum zincirindeki bu reaksiyon sırasında süperoksit radikali açığa çıkar. Yüksek glukoz konsantrasyonu varlığında bu yolla süperoksit radikal üretimi artar. Mitokondri solunum zinciri başlıca hücre içi ROS üretim kaynağıdır. Normal solunum zinciri olayları sırasında sürekli olarak süperoksit radikali oluştuğu düşünülmektedir. SOD ve CAT'ın oluşan aşırı süperoksit

radikallerini tolere edememesi durumunda ise, süperoksit radikali aracılığı ile daha reaktif metabolitler oluşabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, diyabetteki patolojilerin birçoğunun artmış mitokondriyal ROS üretimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Maritim ve ark. 2003, Green ve ark. 2004; Cereillo, 2003).

Diyabet hastalarında oksidatif stresin artmasına paralel olarak, artan O_2^- radikalleri ile birleşen NO daha reaktif olan peroksinitrit radikalinin oluşumuna neden olmaktadır. Şekil 1.5'den de anlaşılacağı gibi hem süperoksit hem de peroksinitrit radikallerinin diyabetin komplikasyonlarının ortaya çıkmasında önemli roller üstlendikleri görülmektedir (Cereillo, 2003).



Şekil 1.5. Diyabetik komplikasyonların gelişiminde süperoksit ve peroksi nitritin rolü (Cereillo, 2003)

1.11. Tezin Amacı

Diyabet prevalansı ve insidansı günümüz dünyasında her geçen gün artmakta olan bir sağlık sorunudur. Diyabetin humoral ve dokusal bulguları zengin olmasına rağmen komplikasyonlarının oldukça fazla olması diyabet tanı ve tedavisini önemli kılmaktadır.

Tip 2 diyabetik hastaların ölüm nedenlerinin %80'nini trombotik ölümler oluşturur. Bu ölümlerin %75'i kardiyovasküler olaylar, geri kalanı da periferik damar ve serebrovasküler olayların komplikasyonları sonucu oluşur. Genel olarak kardiyovasküler risk diyabetiklerde diyabetik olmayanlara nazaran 2-4 kat artmıştır (Turkoglu S. ve Abacı A., 2007). Yapılan çalışmalar diyabetin koroner arter hastalığı yanında serebrovasküler olayların hem sıklığını hem de ölüm oranını arttırdığını göstermektedir. Bu bağlamda diyabetiklerin aspirin kullanmaları kaçınılmazdır.

İnsana çok az miktarda (2 ng) vazopressin enjekte edildiğinde böbrekten su atılımının azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir. Kısaca vasopressin (ADH-Antidiüretik Hormon) yokluğunda önemli miktarda suyun geri emilimi engellenmekte ve idrarla aşırı su kaybı oluşmaktadır. Sonuçta ADH eksikliğinde ya da fazlalığında osmotik denge bozulacağı için bir çok fizyolojik olaylar ve vücut homeostazisinde bozukluklar ortaya çıkmaktadır (Guyton-Hall., 2001).

Vazopressin, plasmada nanomolar konsantrasyonlarda bulunmakta ve etkinliğini esas olarak böbrek ve damarlar olmak üzere iki farklı bölgede göstermektedir ve bu sebeptendir ki; etkinlik bölgesine göre anılan, antidiüretik hormon ve vazopressin olmak üzere iki ismi mevcuttur (Jakson EK., 1996).

Antiplatelet tedavi almaları kaçınılmaz olan tip 2 diyabet hastalarının, osmoregulasyonlarında büyük rol sahibi olan vazopressin düzeylerinin antiplatelet tedaviden nasıl etkilendiklerinin ortaya konulması ile bu alanda literatürde mevcut olan boşluğun doldurulması hedeflenmiştir. Yapılan bu tezin konusunun belirlenmesi

aşamalarında; ASA, obezite, inflamasyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve ADH sekresyonu arasındaki bağlantılar göz önünde bulundurularak aşağıda sıralanan hipotezler öne sürülmüştür.

1.11.1. Tez Hipotezleri

Hipotez 1: IL-6, insan hipotalamik-hipofiz-adrenal (HHA) aksının potent stimülatörüdür (Raber ve ark, 1997). Aynı zamanda IL-6, parvoselüler ve magnoselüler AVP'nin sekretagogudur. Hatta literatürde inflamasyon durumunda uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromunun (SIADH- syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) altında yatan faktörün IL-6 ile uyarılan AVP olduğu dahi rapor edilmiştir (Raber ve ark, 1997; Gionis ve ark. 2003). Yine literatürde kronik artropati (eklem hastalığı) gibi inflamatuvar birçok hastalıkta artan IL-6 seviyeleri nedeni ile AVP salınımının arttığı bildirilmiştir (Murakami ve ark. 1998). Günümüzde bir inflamatuvar hastalık olarak değerlendirilmeye başlanan diyabetiklerde yapılan çalışmalarda ise proinflamatuvar sitokinler olarak TNF- α , IL-6 ve IL-8'in yükseltilmiş seviyeleri rapor edilmiştir (Hotamisligil ve Spiegelman, 1994; Hotamisligil ve ark. 1995; Roytblat ve ark. 2000; Straczowski ve ark. 2002). Ek olarak bir non-spesifik akut faz reaktanı ve inflamatuvar bir marker olarak CRP'nin insan insülin direnci ve çeşitli diyabetik durumlarda yükseltildiği gözlemlenmiştir (Visser ve ark. 1999). Bütün bu literatür verileri ışığında; antiplatelet tedavi almaları kaçınılmaz olan tip 2 diyabetikler açısından aspirin kullanımı ile IL-6 seviyelerinin yükselmesi durumunda AVP seviyeleri artırıyor veyahutta IL-6 seviyelerinin azalması ile AVP seviyeleri azalıyor olabilir.

Hedef 1: Aspirin terapisi sonrası serum proinflamatuvar sitokinlerinin düşürülüp/yükseltildikleri ortaya konulacak ve plazma AVP konsantrasyonu ELISA yöntemiyle çalışılıp proinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonlarından nasıl etkilendiği tespit edilecektir.

Hipotez 2: PGE₂ üretiminin artması AVP aktivitesinin potent inhibisyonuna neden olduğundan NDI (Nefrojenik Diabetes Insipitus) ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca indomethasin gibi NSAİ ilaçlar ile PGE₂ sentezinin inhibisyonu sonucunda NDI'nın neden olduğu poliürinin azaldığı tespit edilmiştir (Sands ve Bichet 2006; Bell 1994). Aspirin ise antiinflamatuvar etkisini; prostaglandinlerin sentez yolağında, siklooksijenazı inhibe ederek göstermektedir (Metz, 1981). *Bu bilgiler ışığında aspirin uygulaması sonucunda PGE₂ seviyelerinin düşmesi sonucu plasma AVP konsantrasyonu artıyor olabilir.*

Hedef 2: Aspirin uygulaması sonrasında plasma AVP düzeylerindeki değişim belirlenecektir.

Hipotez 3: Hiperglisemik dolaşıma sahip olan ve bu sebepten böbrek tubuluslarından normalden fazla su kaçıışı gözlemlenen poliürik tip2 diyabet hastaları açısından AVP konsantrasyonunun önemi ortadadır. Aspirin açısından 2. hipotez doğrulanırsa; bu doğrulama, tip 2 diyabetiklerin aspirin terapisi almaları ile plasma AVP düzeylerinin artırılacağı anlamına gelmektedir. *Tip 2 diyabetiklerde bu bahsedilen AVP artışı; tip 2 diyabetiklerde aynı zamanda uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromunu (SIADH)'da geliştiriyor ya da tip 2 diyabetikleri bu sendroma yaklaştırıyor olabilir. Eğer 1. hipotezin araştırılması esnasında aspirin kullanımı ile IL-6 seviyelerinin arttığı da tespit edilirse bu tespit 3. hipotezin doğruluk katsayısını artırıcı yönde etki yapacaktır*

Hedef 3: İlk etapta aspirin terapisinden plasma AVP düzeylerinin ne derece etkilendikleri ortaya konulacak ve sonrasında ise serum Na konsantrasyonlarının çalışılması ile kontrol grubuna nazaran aspirin uygulanan gruplarda hiponatreminin gelişip gelişmediği kontrol edilerek tip 2 diyabetikler açısından aspirin kullanımı ile SIADH'a yakalanma ya da yaklaşma oranı ortaya konulacaktır.

Hipotez 4: Diyabet sonucu oluşan hiperglisemi; glukozun oksidasyonuna ve proteinlerin glikolizasyonuna bağlı olarak, serbest radikallerin oluşmasına neden

olur. Oluşan serbest radikallerin aşırı üretilmeleri hücredeki lipidleri, proteinleri ve DNA'yı oksitleyerek peroksidasyonlara ve modifikasyonlara neden olur. Bu prooksidanların birikmesi sonucu ise oksidatif stres meydana gelir. Son yıllarda oksidatif stresin, başta diyabet olmak üzere koroner kalp rahatsızlıkları, kanser, katarakt gibi daha bir çok hastalığın patogenezinin nedeni olduğu saptanmıştır (Basu TK., 1999). Literatürdeki bir çok çalışmada aspirinin antioksidan özellikte olduğu (Dragomir E., ve ark. 2004) ve hatta antioksidan savunma sistemlerinin anahtar bir oyuncusu olan hemoksijenaz (HO) düzeylerini artırdığı saptanmıştır (Grosser N., ve ark. 2003). *Bu özellikleri bilinen aspirin, antioksidan savunma sistemlerinin ifade bulmalarını arttırmak yolu ile serbest radikallerin etkilerini baskılayarak, diyabetik komplikasyonlar açısından yararlı işlevler görüyor ve bazı genlerin ifade bulmaları üzerine etkinlik sergiliyor olabilir.*

Hedef 4: Aspirin tedavisi sonrasında, aspirin uygulanmayan gruplar ile aspirin uygulanan gruplar arasında total antioksidan kapasite analizi neticesinde bir farklılığın olup olmadığı ortaya konulacak ve bu çalışmanın gelecekte planlanacak uzantılarına yol göstermesi açısından kendi deney ortamımızda literatür verileri teyit edilmiş olacaktır.

Hipotez 5: Geçmişten günümüze kadar uzanan bir çok literatür verisinde, aspirinin glisemik kontrolde işlevsel bir ajan olduğu ve kan glukozunu düşürücü yönde etki yaptığı vurgulanmıştır (Goldfine ve ark. 2010; Rumore ve Kim, 2010; de Luca ve Olefsky, 2007; Williamson ve Lond, 1901). Fakat yapılan çalışmalar incelendiğinde glisemik tabloları incelenen deneklerin hipervolemik mi, hipovolemik mi ya da övolemik mi oldukları araştırılmamıştır. İlgili çalışmalarda aspirinin diyabetiklerde oluşmuş olan insülin direncinin bertarafını sağlayarak glisemik kontrolde rol alabileceği vurgulanmıştır fakat bu oynadığı rolün mekanistik bağlantısının ne olduğunun anlaşılmadığı belirtilmiştir. *Eğer aspirin vazopressin üzerine salgılatıcı bir etkiye sahip ise kolektör kanallardan su tutulumunun artmasına neden olarak hiperglisemik olan kan tablosunun normalize edilmesine neden olabilir. Aslında aspirinin glisemik kontroldeki rolünde dilüsyonel bir faktör*

olarak davranmasının ve neticede göreceli olarak kan glukozunu düşük gibi göstermesinin de etkili olabileceği söylenebilir.

Hedef 5: Aspirin tedavisi öncesinde ve sonrasında kan glukoz değerlerinin karşılaştırılması ve vazopressinin bu değişimdeki rolünün araştırılması

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Gereç

2.1.1 Hayvan Materyali

Çalışmada kullanılan 24 adet Wistar cinsi, 6–8 haftalık, erkek (140–200 g) ratlar Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinden temin edilmiştir. Ratların bakımı ve beslenmeleri çalışma boyunca 21 ± 2 °C çevre sıcaklığı, %55–60 nem ve 12:12 saatlik aydınlık-karanlık döngüsü şartlarında gerçekleştirilmiştir. Gruplara göre yüksek enerjili ve normal yemle besleme ve günlük taze su temini sürekli olarak sağlanmıştır. Çalışma boyunca hayvanlara yapılacak tüm müdahaleler AKÜ Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu tarafından bildirilen kurallar doğrultusunda, AKÜ Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir.

2.1.2. Yüksek Yağlı Diyet (HFD)'in Hazırlanması

DeneySEL tip 2 diyabetin oluşturulabilmesi için öncelikli olarak ratlarda insülin direnci gelişmesi gerekmektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda yüksek enerji içerikli diyetler kullanılmaktadır. Ancak bu amaçla kullanılan yüksek enerji içerikli yem, ülkemizdeki üretici firmalarda bulunamamıştır. Bunun üzerine yüksek enerji içerikli beslenme sonrasında streptozotosin (STZ) enjeksiyonu ile tip 2 diyabet

oluşturulan çalışmalar taranmış; kullanılan yemler, enerji içerikleri ve enerji içeriğini artıran besinler belirlenmiştir. Obezite veya insülin direnci oluşturmak amacıyla deney hayvanlarına uygulanan yüksek yağ içerikli diyet (HFD) muhteviyatları çalışmalarda farklı farklı olmakla birlikte, yağ oranının %22 ile % 60 arasında olabileceği anlaşılmıştır (Reed ve ark, 2000; Srinivasan ve ark, 2005; Zhou ve ark, 2009). Tablo 2.1’de standart diyet ve HFD kullanılan bazı çalışmalardaki ortalama yem içeriklerine uygun bir şekilde hazırlanan HFD’in içeriği verilmiştir.

Tablo 2.1. Yüksek yağlı diyetin muhteviyatı

	Standart Pelet Yem İçeriği	Yüksek Enerjili (yağlı) Yem İçeriği
Yağ oranı (%)	4,1	57,3
Protein oranı (%)	17	13,6
Karbonhidrat oranı (%)	76,4	30,1
Diğer maddeler (%)	2,5	1,5
Enerji düzeyi (kal/kg)	2600	4930

Afyon yem fabrikasından temin edilen standart pelet yemi, öğütülerek toz haline getirilmiş, içerisine protein kaynağı olarak %5 yağlı soya, %5 tavuk unu, enerji kaynağı olarak ise %50 iç yağı konularak karışım homojen hale getirilmiş, sonrasında da pelet haline getirilerek derin dondurucuda saklanmıştır. Metabolik enerji değeri 4930 kal/kg olduğu belirlenen ve yukarıda anlatıldığı şekilde her hafta yenisi hazırlanan yem, deney hayvanlarına besleme yapılmadan bir saat önce dondurucudan çıkarılarak tüketime sunulmuştur.

Literatür araştırmaları sonucunda rasyonu belirlenerek yapılan HFD önceden temin edilen ratlara verilerek denenmiştir. Ratların yeme alışabilmesi için yemdeki yağ oranları yavaş yavaş artırılmıştır. Ratların 10 gün sonunda %50 iç yağı katımıyla oluşturulan yeme tamamen uyum sağlandığı görülmüş, sonrasında önceden siparişi verilen ratlar AKÜ Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi’ne getirilmiştir.

2.1.3 Kullanılan Çözeltilerin Hazırlanması

2.1.3.1. Homojenizasyon İşleminde Kullanılan PBS Tamponun Hazırlanması

Beyin dokusundan ELISA ile proinflamatuvar sitokinlerin çalışmasından önce homojenizasyon işlemi yapılmıştır. Bu homojenizasyon işleminde PBS tamponu (pH: 7.4) kullanılmıştır (Yildirim ve Yurekli, 2010)

1000 ml'lik PBS tamponu hazırlamak için 8,0 gr NaCl (sodyum klorür), 0,2 gr KCl (potasyum klorür), 1,15 gr Na₂HPO₄ (disodyum hidrojen fosfat) ve 0,2 gr KH₂PO₄ (Potasyum dihidrojen fosfat) tartılmış ve 1000ml distile su içerisinde çözülerek hazırlanıp; Heidoph MR 3000 marka manyetik karıştırıcı üzerinde Thermo Orion 3 Star marka pH metre kullanılarak 2N NaOH ile pH 7,4'e titre edilmiştir.

2.1.3.2. Sitrata Tamponun Hazırlanması

2,1 g (10 mmol) sitrik asit monohidrat (C₆H₈O₇ · H₂O) bir miktar saf suda çözdürülüp üzerine 2,94 g (10 mmol) trisodyum sitrat dehidrat (C₆H₅Na₃O₇ · 2H₂O) eklenerek son hacim 1 litreye tamamlandıktan sonra pH 4,5'e ayarlanmıştır.

2.1.3.3. Streptozotosin (STZ) Hazırlanması

Her 2 ml sitrata tampon içerisinde 30 mg STZ olacak şekilde STZ tartılarak sitrata tampon içerisinde çözdürülmüştür. Tip 2 diyabet oluşturulacak ratlar tartıldıktan sonra, ratlara ağırlıklarına uygun olacak hacimlerde STZ 30 mg/kg dozunda i.p. olarak verilmiştir.

2.1.3.3. Asetilsalisilik Asit Hazırlanması

Deneylerde kullanılan asetilsalisilik asit (Aspirin) eczanelerden temin edilmiştir. Her bir tablette 500 mg asetilsalisilik asit bulunduran aspirin tabletleri havanda dövülerek toz haline getirildikten sonra distile suda çözülüp süspansiyon edilerek hazırlanıp, literatürde median doz olarak belirtilen 150 mg/kg olacak şekilde ratlara gavaj ile verilmiştir (Hirode ve ark. 2009; Moon ve ark. 2010).

2.1.3.4. İnsülin Çözeltisinin Hazırlanması

HFD ile beslenen ratlarda STZ enjeksiyonu öncesinde insülin direnci gelişip gelişmediğini anlamak üzere yapılan insülin tolerans testi (ITT) için kullanılmak üzere insülin çözeltisi hazırlanmıştır. Buna göre; hızlı etkili insülin (Humalog) 1 ml (100 IU) alınarak 199 ml serum fizyolojik içerisinde çözülerek her mililitresinde 0,5 IU insülin bulunan çözelti hazırlanmış ve her bir ratın o anki ağırlığı belirlendikten sonra ratlara intraperitoneal (i.p.) olarak 0,5 IU/kg dozunda uygulanmıştır.

2.2. Yöntem

2.2.1. Ratlarda İnsülin Direncinin Oluşturulması

HFD uygulanan çalışmalarda en hızlı ağırlık artışı, ratlar 5 haftalıkken başlayıp 20 haftalık oluncaya kadar gerçekleştiği için (Furnes ve ark., 2009) çalışmaya 6-8 haftalık genç ratlarla başlanılmıştır. AKÜ Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne getirilen ratlar 1 hafta boyunca standart rat pelet yemi ile beslenerek ortama uyum sağlamaları temin edilmiştir. Kontrol ve ASA Kontrol grubu dışındaki ratlara 6 hafta süreyle HFD uygulanması yapılmış ve kontrol grupları ile HFD uygulanan gruplardaki ratların ağırlık değişimleri haftalık olarak takip edilmiştir.

6 hafta HFD uygulaması sonunda tüm ratlara insülin tolerans testi (ITT) uygulanarak insülin direnci olan ratlar tespit edilmiştir. Literatürde belirtildiği gibi kontrol grubu ratlara göre, ağırlık artış farkı en az %5 olan, bununla birlikte insülin direnci oluşan HFD uygulanan ratlar obez olarak kabul edilerek (Fam ve ark., 2007), STZ enjeksiyonu ile T2DM modeli oluşturma aşamasına geçilmiştir.

2.2.2. Tip 2 Diyabet Modelinin Oluşturulması

Çalışmanın 8. haftasında obez ratlar 12 saat süreyle aç bırakıldıktan sonra STZ enjeksiyonu sonrası açlık kan şekerleriyle karşılaştırılmak üzere açlık kan glukoz değerleri ölçülmüştür (Accu-Check Go, Bayer). Ratlar ketamin (65 mg/kg) ve ksilazin (7 mg/kg) anestezisi altına alındıktan sonra, literatürde belirtildiği şekliyle sitrat tamponunda (pH:4,5) çözülen STZ, 30mg/kg dozda birer hafta arayla 2 defa olmak üzere i.p. olarak ratlara enjekte edilmiştir. Son enjeksiyondan bir hafta sonra ratların açlık kan glukozlarına bakılmış ve açlık kan glukozları 300 mg/dL ve üzerinde olan ratlar tip 2 diyabetik olarak kabul edilmiştir (Zhang ve ark., 2008). Obezite geliştikten sonra düşük doz (30mg/kg) çift STZ enjeksiyonu ile T2DM modeli oluşturulan ratlar çalışmanın bundan sonraki aşamaları için gruplara ayrılmıştır.

2.2.3. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Ratlar her grupta 6 adet olacak şekilde toplam 4 gruba ayrılmıştır.

- **Kontrol Grubu** : Sağlıklı ve normal diyetle beslenen ratlardan oluşturulmuştur.
- **Asatilsalisilik Asit Grubu (ASA)**: Sağlıklı ratlardan, 5 hafta boyunca gavaj ile aspirin verilmek üzere oluşturulmuştur.

- **Diyabet Grubu (DYB):** Yüksek enerjili diyet (HFD) ile beslenip insülin rezistansı gelişen ratlara düşük doz tekrarlayan enjeksiyon ile STZ enjeksiyonu sonrası açlık kan şekerleri 300mg/dl ve üzeri olan ratlardan oluşturulmuştur.
- **Aspirin-Diyabet Grubu (ASA-DYB):** Tip 2 diyabet modeli oluşturulan ratlardan 5 hafta boyunca gavaj ile aspirin verilmek üzere oluşturulmuştur.

2.2.4. Canlı Ağırlık ve Açlık Kan Glukozu Ölçümleri

Ratların canlı ağırlık ölçümleri deney hayvanları ünitesine gelmelerinden itibaren her hafta düzenli olarak elektronik terazi kullanılarak yapılmıştır. Deney grupları oluşturulmadan önce, ITT işleminde, diyabetik ratların tespitinde ve ASA uygulaması öncesi ve 5 haftalık ASA uygulaması sonunda her bir rat için açlık kan glukozu ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler öncesinde bir gece boyunca aç bırakılan ratların sağ veya sol femurları traşlandıktan sonra femoral venden alınan 1 damla kan ile Accu Check Go cihazında açlık glukozu ölçümleri yapılmıştır.

2.2.5. Deneysel Aşamanın Sonlandırılması

6 haftalık yüksek yağlı diyetle besleme ve 5 haftalık ASA uygulamaları sonunda; ketamin ve ksilazin ile anestezi altında ratlar sakrafiye edilmiştir. Sakrafiye işlemi esnasında çalışmamızın esas materyalini oluşturan beyin dokusu yanında ileriki dönemlerde kullanılması göz önünde bulundurularak karaciğer, dalak, böbrek ve pankreas dokuları da toplanıp -80 °C'ye götürülmek üzere buz içine gömülmüştür. Sakrafiye işlemi esnasında; periton zarı bistüri ile açılıp, kalbin ortaya çıkarılması için diyafram zarı kesilmiştir. Ortaya çıkan kalbin sol ventrikülünden 10ml'lik enjektör yardımıyla 8-10 ml kadar kalp içi kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri çeperlerinde pıhtı aktivatör bulunduran biyokimya tüplerine alınarak soğuk ortamda pıhtılaşmaya bırakılmıştır. Kan örnekleri pıhtılaştıktan sonra, soğutmalı santrifüj kullanılarak (4 °C) 4000 rpm de 5 dakika santrifüj edilip serum örnekleri

elde edilmiştir. Elde edilen serum örnekleri -20 °C'de dondurulmak üzere 3 epondorf godeye ayrı ayrı porsiyonlanmış ve üzerleri etiketlenmiştir. Serum örneklerini porsiyonlayarak dondurma; serum örneklerinden çok sayıda parametrenin incelenecek olmasından ötürü, dondurup çözme işlemi yapılmaması adına avantaj sağlayıcı bir işlem olmuştur.

2.2.6. İnsülin Direncinin Belirlenmesi Çalışmaları

2.2.6.1. İnsülin Tolerans Testi (ITT)

Deney hayvanlarına materyal kısmında bahsedildiği biçimde hazırlanan insülin çözeltisinden 0.50 IU/kg dozunda i.p. olarak verilmiş olup, insülin verilmeden (0. dk) ve verildikten sonraki 15, 30 ve 60. dakikalardaki plazma glukoz seviyeleri ölçülerek insülin direnci belirlenmiştir.

İnsülin tolerans testi sonucunda açlık kan glukoz seviyelerinde düşmenin çok az ya da hiç görülmemesi insülin direncinin oluştuğunu ve diyabet modelinin tip II olduğunu ortaya koymaktadır (Woods ve ark., 2003; Zhang ve ark., 2008). ITT uygulanan birçok çalışmada; insülinin glukoz düşürücü etkisinin 30. dakikaya kadar devam ettiği fakat 30. dakikadan sonra glukoneogenez ve hepatik glikojenolizin devreye girmesinden ötürü plazma glukozunda yükselişlerin başladığı rapor edilmiştir. Bu bağlamda insülinin antihiperglisemik etkinliğindeki pik noktası 30. dakika olarak kabul edilmekte ve ITT için 30. dakika verileri kullanılmaktadır (Durham ve Truett, 2005). Bu bağlamda ITT çalışmaları esnasında 30. dakika verileri kullanılarak istatistiksel analizlere gidilmiştir.

2.2.6.2. Beta Hücre Fonksiyonunun Değerlendirilmesi (HOMA-β = Homeostasis Model Assesment Beta Cell Function)

Çalışma sonunda belirlenen kan glukozu ve insülin seviyeleri aracılığıyla Matthews ve ark. (1985)'nin belirttiği şekilde aşağıda verilen formülasyon kullanılarak HOMA-β değerleri hesaplanmıştır.

$$HOMA-\beta = 20 \times \text{açlık insülin seviyesi (mU/l)} / \text{açlık glukoz seviyesi (mmol/L)} - 3.5$$

2.2.6.3. İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi (HOMA-IR = Homeostasis Model Assesment İnsülin Resistans)

Çalışma sonunda belirlenen plazma glukoz ve insülin seviyeleri kullanılarak Matthews ve ark. (1985)'nin belirttiği aşağıda verilen formüle göre hesaplanmıştır.

$$HOMA-IR = \text{Açlık insülin seviyesi (mU/l)} \times \text{açlık glukoz seviyesi (mmol/L)} / 22.5$$

2.2.7. Biyokimyasal Parametrelerin Analizi

Elde edilen serum örneklerinden biyokimyasal parametreler olarak sodyum, potasyum, klor, kreatinin, total protein ve albumin AKÜ Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, Roche Cobas C501 otoanalizörü kullanılarak analiz edilmiştir. Bir non-spesifik akut faz reaktanı olarak CRP düzeyleri ise AKÜ Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı oto analizörlerinde analiz edilmiştir.

2.2.8. Beyin Dokusu Homojenatlarının Hazırlanması

-80 °C'de muhafaza edilen beyin dokusu örnekleri ELISA çalışmaları öncesinde homojenize edilmek üzere çözdürülmüştür. Homojenizasyon işlemi

Yildirim ve Yurekli (2010)'nin belirttikleri homojenizasyon yönteminin modifiye edilmesi sonucunda optimize edilmiştir.

Homojenize edilmek üzere yaklaşık 0,5 gr beyin dokusu tartılıp 5ml pH 7,4 soğuk PBS tamponu içerisine alınmıştır. Beyin dokusundan alınan parçaların anatomik olarak standardize edilmesi adına her rat beyninin sağ hemisferi homojenize edilmek üzere tercih edilmiştir. Soğuk PBS tamponu içerisine alınan doku örneği, buz içerisinde IKA Ultra Turrax T18 Basic marka homojenizatör kullanılarak yaklaşık 1 dakika kadar homojenizasyona tabi tutulmuştur. Homojenizasyon işleminin ardından Geprüfte Sicherheit UP 50H Sonikatör cihazında 450 sonifierde 20'şer saniye, aralarda 10'ar sn bekletilmek üzere 3 tur sonikasyona tabi tutulmuştur. Homojenize edilen doku örnekleri 2 ml'lik ependorf godelere eşit miktarda ayrılıp soğutmalı ultrasantrifüjde (+4 °C) 15000 g'de 10 dakika santrifüj edilmiş ve süpernatantlar toplanarak yine 3 porsiyon halinde ELISA işlemlerinde kullanılmak üzere -20 °C de dondurulmuştur.

2.2.9. Doku Homojenatlarından Total Protein Analizi

Doku homojenatları siteril distile su ile iki kat dilüe edildikten sonra total protein analizleri yapılmak üzere kullanılmıştır. ELISA plağı kuyucuklarına 5 µl sulandırılmış doku homojenatı üzerine 100 µl Coomassie Brilliant Blue (CBB) reaktifi eklendikten sonra 630 nm dalga boyunda Trinity Biotech ELISA Reader cihazı kullanılarak total protein analizleri spektrofotometrik ölçüm ile gerçekleştirilmiştir. Elde edilen veriler; iki kat sulandırma katsayısı oranınca düzeltmeye tabi tutulmuştur

2.2.10. ELISA Ölçümleri:

Proinflamatuvar sitokinler IL-6, TNF- α ve IFN- γ hem doku homojenatlarında hem de serum örneklerinde Bender Medsystems Rat ELISA kitleri ile; insülin serum örneklerinde Millipore Rat İnsülin ELISA kiti ve vazopressin ise yine serum örneklerinde Bachem Rat (Arg8)-Vasopressin-EIA kiti ile Trinity Biotech ELISA Reader cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

2.2.11. Total Oksidan-Antioksidan Kapasite Analizleri:

Son yıllarda plazma (serum) veya doku örneklerinde oksidatif stresi belirleyebilmek amacıyla; total oksidan ve antioksidan düzeylerini, aktivitelerini ve kapasitelerini belirlemeye yönelik yöntemler geliştirilmiştir (Koracevic D. ve ark. 2001- Aycicek A. ve ark. 2006). Bu yöntemlerde, analizi yapılacak numunenin total oksidan kapasitesi (TOC) ve total antioksidan kapasitesi (TAC) belirlenmekte, böylelikle oksidatif stres ile ilgili bir yorum yapılabilmektedir (Erel Ö. 2004).

Total antioksidan kapasite (TAC) ve total oksidan kapasite (TOC) ölçüm kitleri ile yapılan çalışmalardan elde edilen bulgularla, analizi yapılan numunedeki GPx, GSH, CAT, SOD gibi antioksidanların ve MDA, NO gibi oksidanların düzeylerinin ölçümleri sonucu elde edilen bulguların korelasyon gösterdiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Nitekim oksidan ve antioksidan maddelerin ölçümleri ayrı ayrı yapılsa bile, oksidatif strese ilişkin bir yorum yapılırken, bu veriler bir araya getirilerek bir sonuca ulaşmaya çalışılmaktadır (Işık ve Koca 2006; Dordević ve ark. 2008; Song ve ark. 2007).

Bu nedenle, deneysel tip 2 diyabet modeli oluşturulan ratlardan elde edilecek olan serum örneklerinden; GPx, CAT, SOD enzimatik antioksidanlarının yerine total antioksidan kapasite (TAC) ölçümü, MDA ve NO düzeyleri yerine ise total oksidan kapasite (TOC) ölçümlerinin yapılması planlanmıştır.

2.2.11.1. Total Antioksidan Kapasite (TAC) Analizi:

Ölçüm Erel (2004)'in geliştirdiği metoda göre, Rel Assay Diagnostics Total Antioxidant Status kiti kullanılarak numune ve ayıraçlar karıştırıldıktan 10 dakika sonra spektrofotometrede kinetik okuma yapılarak gerçekleştirilmiştir. Metot; numunede bulunan antioksidanların, kullanılan ayıraçlardaki koyu yeşil renkli 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit (ABTS⁺)'in radikal katyonunu indirgeyerek ABTS molekülüne dönüştürmesi esasına dayanır. Numunede bulunan antioksidan miktarına bağlı olarak değişebilen, ABTS⁺ radikalinin ABTS'ye indirgenme oranı attıkça, koyu yeşil olan renk açılmaya, beyazlaşmaya başlamaktadır. Spektrofotometrede 660 nm'de okunan absorbans değerlerinin değişimi, numunede bulunan total antioksidan düzeylerine bağlıdır. Ölçüm genelde TAC analizlerinde kullanılan, bir vitamin E analogu olan ve Trolox Equivalent olarak adlandırılan standart antioksidan solüsyonu kullanılarak kalibre edilmiş ve ölçülen TAC düzeyleri mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edilmiştir.

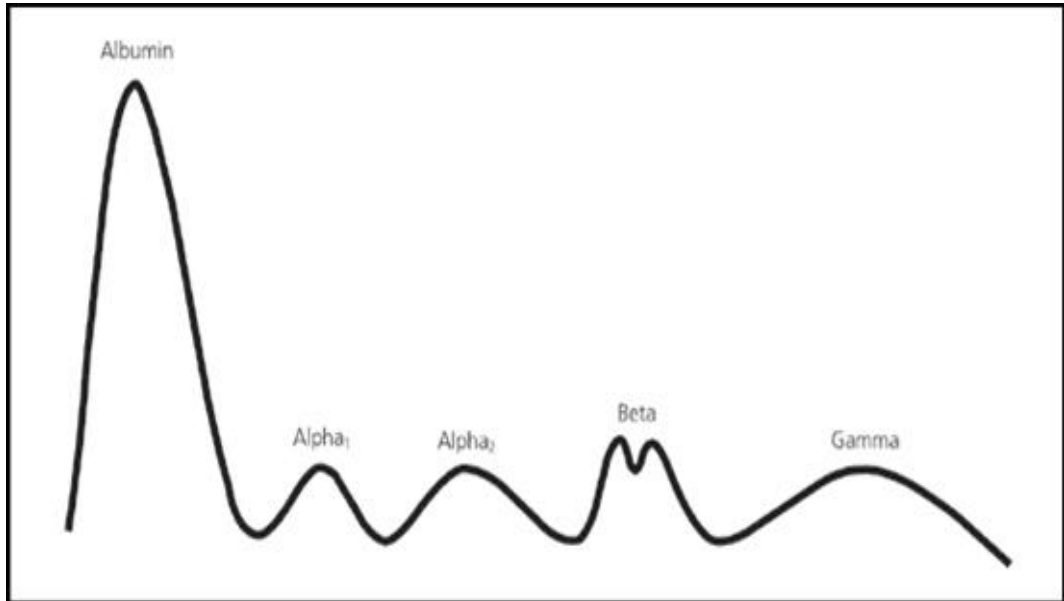
2.2.11.2. Total Oksidan Kapasite (TOC) Analizi:

Ölçüm yine Erel (2005)'in geliştirdiği metoda göre, Rel Assay Diagnostics Total Oxidant Status kiti kullanılarak numune ve ayıraçlar karıştırıldıktan 10 dakika sonra spektrofotometrede end-point okuma yapılarak gerçekleştirilmiştir. Metot; numunede bulunan oksidanların analizde kullanılan ayıraçtaki ferrous (Fe⁺²) iyon komplekslerini okside ederek ferrik (Fe⁺³) forma dönüştürme esasına dayanır. Oksidasyon reaksiyonu sonucu miktarı artan ferrik iyonlar, reaksiyonun asidik ortamında bulunan kromojen (kendisi renksiz fakat oksidasyon gibi etkilerle renkli bir bileşik oluşturan madde) ile renkli bir kompleks oluştururlar. Oluşan rengin yoğunluğu numunede bulunan oksidan maddelerin toplam miktarına bağlı olarak değişmektedir. Bu değişimler spektrofotometrede 560 nm'de okuma yapılarak belirlenmiştir. TOC analizi hidrojenperoksit (H₂O₂) ile kalibre edilmiş ve sonuçlar hidrojenperoksit equivalent litre (µmol H₂O₂ Equiv./L) olarak ifade edilmiştir.

2.2.12. Serum Protein Elektroforezi

Elektroforez genel olarak düzgün bir elektriksel alan içerisinde yüklü parçacıkların ayrılması olarak tanımlanabilmektedir (Jenkins, 2009). Elektroforezi A. Tiselius 1937 yılında ilk kez gündeme getirmiş ve elektroforezi ilk kez tanımlamış ve kullanmıştır (Tiselius, 1937). O günden bugüne değin protein elektroforezi kimi hastalıkların tanısında işlevsel olduğu için rutin laboratuvar testleri arasına girmiş durumdadır.

Serum protein elektroforezi sonucunda oluşan bantlar; albumin bandı, alfa 1 bandı, alfa 2 bandı, beta bandı ve gamma bandı olmak üzere 5 ana grup altında toplanmaktadır. Serum muhteviyatında yer alan proteinler kendi elektriksel yükleri ve moleküler ağırlıkları nispetince bu 5 banda yayılmaktadırlar (O'Connell ve ark. 2005).



Şekil 2.1. Normal bir bireyde protein elektroforezi sonucu oluşan bantlar (O'Connell ve ark. 2005).

- **Albumin Bandı:** Albumin insan serumunun en çok bulunan protein komponentidir. Karaciğer tarafından üretiminin azaldığı ya da degradasyonunun arttığı koşullarda serum albumin düzeyleri azalmaktadır. Yine yetersiz beslenme, önemli karaciğer hastalıkları, nefrotik sendrom gibi

renal kayıplar, hormon terapileri ve gebelikte düşük albumin seviyeleri görülebilmektedir. Serum suyunda bir azalma (dehidratasyon) ile serum albumin seviyelerinde göreceli bir yükselmeye rastlanabilmektedir (O'Connell ve ark. 2005).

- **Alfa-1 Bandı:** Genel olarak α -1 bandı α 1-antitripsin ve tiroksin bağlayıcı globulin (TBG)'den oluşmaktadır. Malignitelerde ve akut inflamasyon durumlarında α 1 protein bandı yükselebilmektedir. Karaciğer hastalıklarının bir sonucu olarak globulin üretiminin azalması veya yetersizliği ile azalmış α 1 protein bandı gözlemlenebilmektedir (O'Connell ve ark. 2005).
- **Alfa-2 Bandı:** Seruloplazmin, α 2-makroglobulin ve haptoglobulin ise α 2 protein bandında yer almaktadır. A2 proteinleri birer akut faz reaktanı olarak inflamasyon durumlarında artış gösterebilmektedir (O'Connell ve ark. 2005).
- **Beta Bandı:** İnsan serum protein elektroforezinde β bandı β 1 ve β 2 olmak üzere iki pik noktaya sahiptir. B1 bandını çoğunlukla transferin oluştururken, β 2 bandını ise çoğunlukla β -lipoproteinler oluşturmaktadır. IgA, IgM ve IgG kompleman proteinleri ile beraber bazen β bandında identifiye edilebilmektedirler (O'Connell ve ark. 2005).
- **Gamma Bandı:** Serum protein elektroforezi spektrumunda klinik ilginin çoğu, immünglobulinlerin bu bölgeye göç etmesinden dolayı gamma bandı üzerinde odaklanmıştır. Ayrıca C-Reaktif Protein (CRP), beta ve gamma bantları arasına lokalize olmaktadır (Jacoby ve ark. 2000).

Çalışmamızda serum protein elektroforezi; Helena Biosciences Protein Elektroforez kiti kullanılarak EPS600 protein elektroforezi cihazında analiz edilmiş ve elektroforez işlemi neticesinde oluşan bantlar Platinium Jel Analiz Programında analiz edilerek sonuçlar % protein olarak verilmiştir.

2.2.13. İstatiksel Analizler

Yukarıda belirtilen tüm yöntemler sonucunda elde edilen bulgulara; SPSS 15 istatistik programı kullanılarak öncelikli olarak normalite testi yapılmıştır. Tüm parametrelerde tüm verilerin normal dağılımlı oldukları tespit edilmiştir. Bu bağlamda normal dağılımlı oldukları anlaşılan verilere; ONE-WAY-ANOVA testlerinden Duncan testi uygulanmış ve $p < 0.05$ düzeyindeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

3.1. Biyokimyasal Parametreler

Serum sodyum, klor, potasyum, kreatinin, albumin ve total protein düzeyleri tablo 3.1’de gösterilmiştir. Bu verilere göre; ASA uygulanan diyabet grubu ile ASA uygulanmayan diyabet grubu arasında istatistiksel anlamlı olarak serum Na düzeyleri arasında farklılık olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3.1).

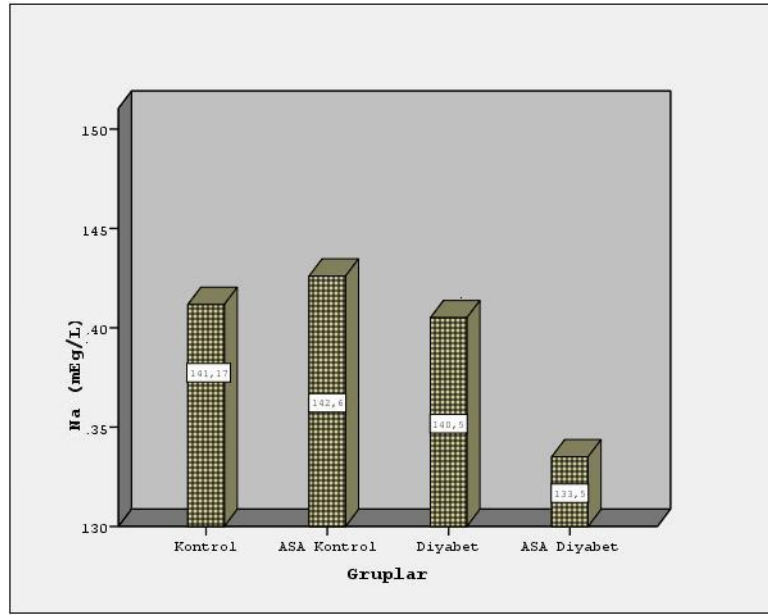
Tablo 3.1. Biyokimyasal değerler.

	<i>Kontrol</i>	<i>ASA Kontrol</i>	<i>Diyabet</i>	<i>ASA Diyabet</i>	<i>p</i>
<i>Sodyum (mEq/l)</i>	141,17±0,65 ^b	142,60±0,68 ^b	140,50±0,85 ^b	133,5±0,50 ^a	0,001
<i>Potasyum (mEq/l)</i>	5,18±0,24 ^a	5,46±0,29 ^a	5,28±0,15 ^a	6,28±0,03 ^b	0,003
<i>Klor (mEq/l)</i>	100,27±0,92 ^b	100,64±0,80 ^b	96,95±1,27 ^a	95,82±1,18 ^a	0,011
<i>Kreatinin (mg/dl)</i>	0,39±0,03 ^b	0,35±0,02 ^{a,b}	0,45±0,01 ^c	0,33±0,01 ^a	0,001
<i>Albumin (g/dl)</i>	3,45±0,01 ^b	3,47±0,06 ^b	3,77±0,06 ^c	3,18±0,09 ^a	0,001
<i>T.Protein (g/dl)</i>	6,22±0,043 ^b	5,47±0,15 ^a	5,63±0,06 ^a	5,46±0,07 ^a	0,001

^{a, b, c}: Aynı satırda farklı üstlü ifadeleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$).

ASA uygulaması sonrasında diyabetik bireylerde serum sodyum düzeylerinin düştüğü belirlenmiştir. Yine ASA uygulanan diyabet grubu ile diğer gruplar arasında serum potasyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmiş; ASA uygulanan diyabet grubunda serum potasyum düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiştir (Şekil 3.2.).

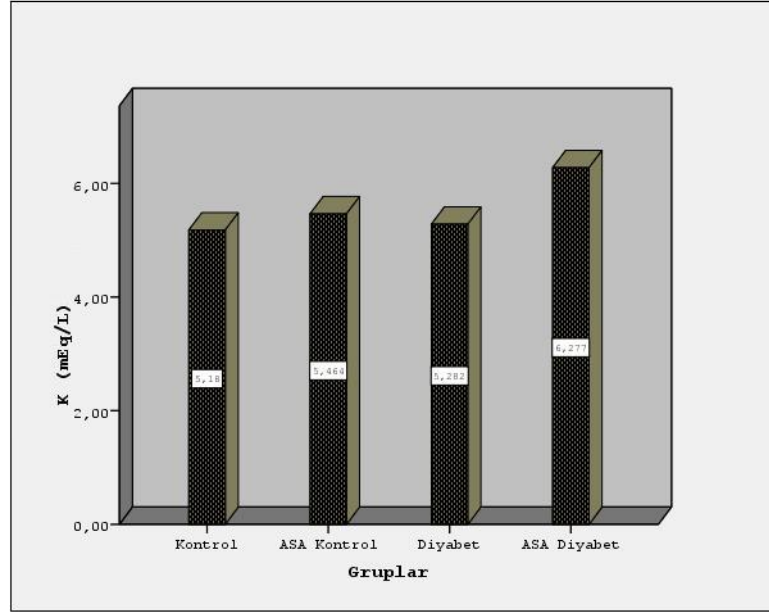
Serum klor düzeyleri bakımından Diyabet ile ASA Diyabet grupları arasında ve Kontrol ile ASA Kontrol grupları arasında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilememiştir. Fakat diyabet olmayan gruplar (Kontrol ve ASA Kontrol) ile diyabet olan gruplar (Diyabet ve ASA Diyabet) arasında serum klor düzeyleri bakımından diyabetik grupların daha düşük olduğu tespit edilmiş olup bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.



Şekil 3.1. Gruplar arası serum sodyum düzeyleri.

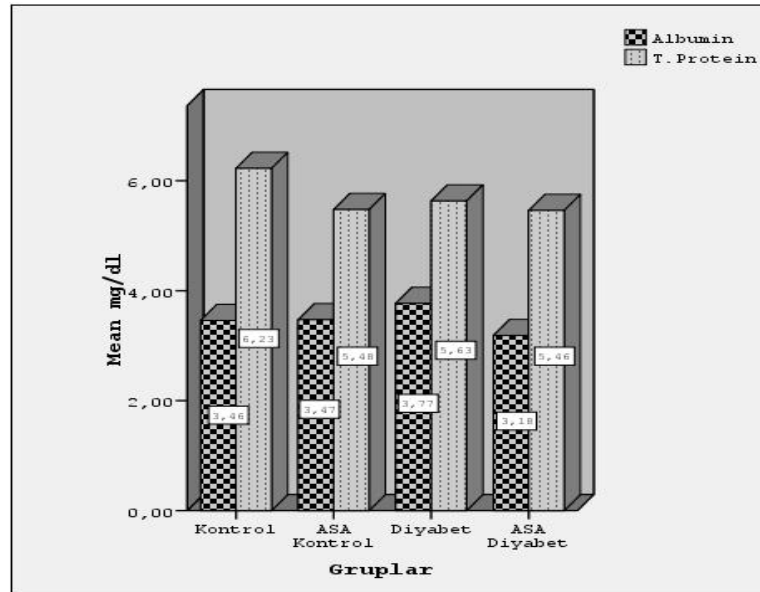
ASA uygulanan diyabet grubunun serum kreatinin düzeylerinin ASA uygulanmayan diyabet grubunun değerlerine göre daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Serum albumin düzeyleri de serum potasyum hariç diğer bütün biyokimyasal parametrelerde olduğu gibi istatistiksel anlamlı olacak şekilde ASA diyabet grubunda diğer gruplara nazaran daha düşük bulunmuştur (Şekil 3.3).



Şekil 3.2. Gruplar arası serum potasyum düzeyleri.

Serum total protein ölçümleri sonucunda ise kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel bir farklılık olacak şekilde daha yüksek bir total protein sonucu gösterilmiştir. Diğer gruplar arasında ise total protein düzeyleri arasında bir farklılık göze çarpmamaktadır.



Şekil 3.3. Gruplar arası serum albumin ve total protein düzeyleri.

3.2. Serum Proinflamatuvar Sitokin (IL-6, TNF- α , IFN- γ) Düzeyleri

Serum proinflamatuvar sitokinlerine ait bulgulara Tablo 3.2’de yer verilmiştir. Buna göre Kontrol, ASA Kontrol ve Diyabet grupları arasında serum IL-6 düzeyleri bakımından istatistiksel bir farklılığa rastlanılmamıştır. Ancak IL-6 seviyelerinin ASA Diyabet grubunda Kontrol ve ASA Kontrol gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı bir biçimde artmış olduğu tespit edilmiştir (Şekil 3.4).

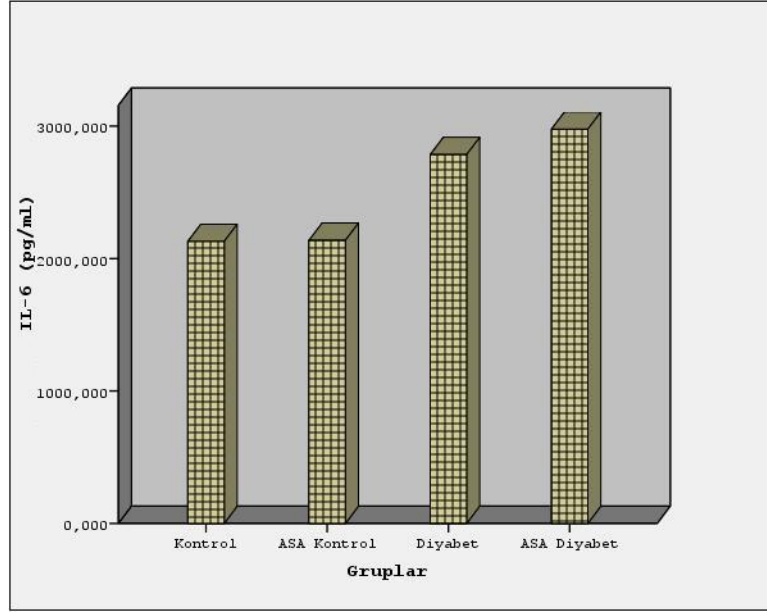
Tablo 3.2. Serum proinflamatuvar sitokin düzeyleri.

<i>Sitokin</i>	<i>Kontrol</i>	<i>ASA Kontrol</i>	<i>Diyabet</i>	<i>ASA Diyabet</i>	<i>p</i>
IL-6 (ng/ml)	2128±249 ^b	2137 ±333 ^b	2784±255 ^{a,b}	2976±117 ^a	0,045
TNF-α (ng/ml)	41,88±1,42 ^a	41,03±6,18 ^a	61,60±8,39 ^b	57,50±4,20 ^{a,b}	0,035
IFN-γ (ng/ml)	106±25 ^a	112±32 ^a	88±15 ^a	126±26 ^a	0,738

^{a, b}: Aynı satırda farklı üstlü ifadeleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$).

Serum TNF- α düzeylerinin diyabet gruplarında (Diyabet ve ASA Diyabet) kontrol gruplarına (Kontrol ve ASA Kontrol) göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Serum IFN- γ düzeyleri açısından ise gruplar arasından istatistiksel bir farklılığa rastlanılmamıştır.



Şekil 3.4. Gruplar arası serum IL-6 düzeyleri.

3.3. Beyin Proinflamatuvar Sitokin Düzeyleri

Beyin proinflamatuvar sitokinlerine ait bulgulara tablo 3.3'de yer verilmiştir. Buna göre ASA uygulaması sonrasında hem kontrol ile ASA kontrol arasında hem de diyabet ile ASA diyabet arasında beyin proinflamatuvar sitokinleri bakımından istatistiksel olarak bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir.

Tablo 3.3. Beyin proinflamatuvar sitokin düzeyleri.

Sitokin	<i>Kontrol</i>	<i>ASA Kontrol</i>	<i>Diyabet</i>	<i>ASA Diyabet</i>	<i>p</i>
IL-6 (pg/mg protein)	3, 28±0,42 ^b	3,04±0,56 ^{a,b}	2,02±0,06 ^a	2,32±0,26 ^{a,b}	0,066
TNF-α (pg/mg protein)	0,027±0,002 ^b	0,021±0,004 ^{a,b}	0,014±0,0006 ^a	0,016±0,001 ^a	0,015
IFN-γ (pg/mg protein)	0,061±0,007 ^b	0,050±0,009 ^{a,b}	0,036±0,001 ^a	0,057±0,005 ^b	0,056

^{a, b}: Aynı satırda farklı üstlü ifadeleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$).

Beyin IL-6 seviyelerinin kontrol grubunda diyabet grubuna nazaran istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Beyin TNF- α düzeylerinin ise kontrol grubunda diyabet ve ASA diyabet gruplarına göre istatistik anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Beyin IFN- γ düzeyleri de yine IL-6 ve TNF- α düzeylerine paralel olarak kontrol grubunda diyabet grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

3.4. Serum C-Reaktif Protein (CRP) Değerleri

Bir non-spesifik akut faz reaktanı olarak serum CRP düzeylerine ait verilere tablo 3.4'de yer verilmiştir. Buna göre serum CRP düzeyleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak bir farklılığa rastlanılmamıştır.

Tablo 3.4. Serum CRP düzeyleri.

<i>CRP</i> (<i>mg/dl</i>)	<i>Kontrol</i>	<i>ASA Kontrol</i>	<i>Diyabet</i>	<i>ASA Diyabet</i>	<i>p</i>
	0,20±0,02 ^a	0,21±0,02 ^a	0,18±0,01 ^a	0,19±0,02 ^a	0,683

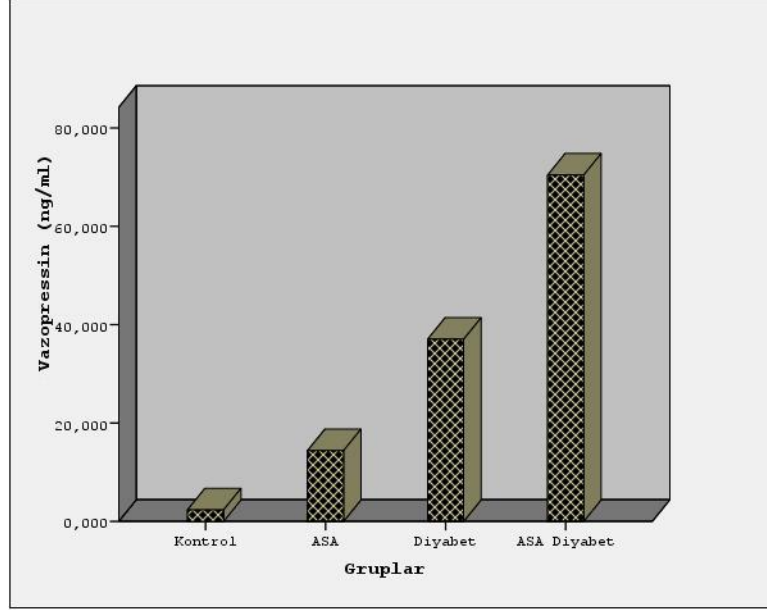
3.5. Serum Vazopressin Düzeyleri

Serum vazopressin düzeyleri açısından ASA Kontrol grubu ile Kontrol grubu arasında istatistik anlamlı fark olmadığı; buna nazaran ASA Diyabet grubu ile hem Diyabet grubu hem de diğer gruplar arasında anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3.5., Şekil 3.5).

Tablo 3.5. Serum vazopressin düzeyleri.

<i>Vazopressin (ng/ml)</i>	<i>Kontrol</i>	<i>ASA Kontrol</i>	<i>Diyabet</i>	<i>ASA Diyabet</i>	<i>p</i>
	2,33±0,44 ^a	14,38±2,95 ^a	37,03±7,11 ^b	70,40±3,86 ^c	0.001

^{a, b, c}: Aynı satırda farklı üstlü ifadeleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$).

**Şekil 3.5.** Gruplar arası serum vazopressin düzeyleri.

3.6. Serum İnsülin Düzeyleri

Serum insülin düzeylerine ait bulgulara Tablo 3.6'da yer verilmiştir. Bu bulgulara göre serum insülin düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel bir farklılık oluşmamıştır.

Tablo 3.6. Serum insülin düzeyleri

<i>İnsülin (ng/ml)</i>	<i>Kontrol</i>	<i>ASA Kontrol</i>	<i>Diyabet</i>	<i>ASA Diyabet</i>	<i>P</i>
	0,328±0,059 ^a	0,242±0,022 ^a	0,369±0,048 ^a	0,253±0,024 ^a	0.157

3.7. Serum Total Antioksidan Kapasite Düzeyleri

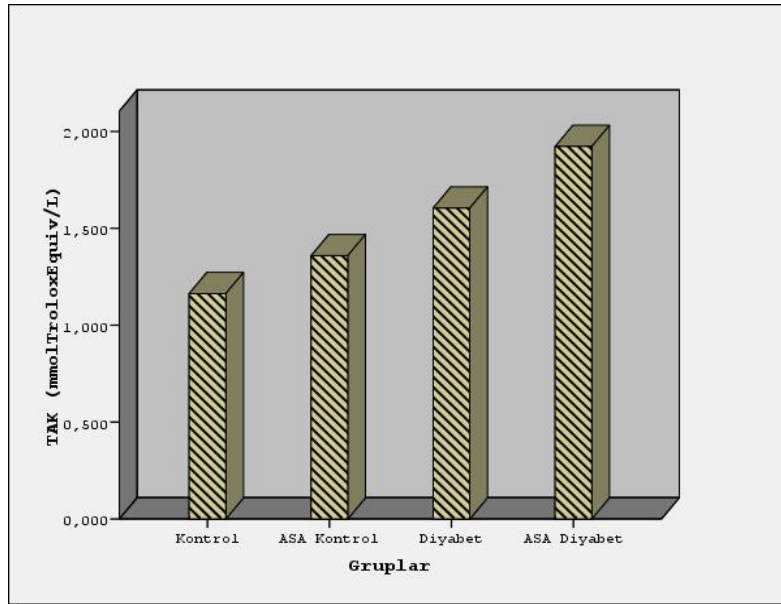
Serum total antioksidan kapasite düzeyleri (TAC) açısından kontrol ile ASA kontrol arasında, ASA kontrol ile diyabet arasında ve diyabet ile ASA diyabet grupları arasında istatistiksel anlamlı bir farklılığa rastlanılmamıştır (Tablo 3.7.).

Tablo 3.7. Serum Total Antioksidan Kapasite (TAC) ve Total Oksidan Kapasite (TOC) Düzeyleri

	<i>Kontrol</i>	<i>ASA Kontrol</i>	<i>Diyabet</i>	<i>ASA Diyabet</i>
TAC (mmol Trolox Equivalent/L)	1,163±0,094 ^a	1,358±0,145 ^{a,b}	1,604±0,142 ^{b,c}	1,922±0,103 ^c
TOC (µmol H ₂ O ₂ Equiv/L)	8,876±0,954 ^b	6,803±0,941 ^{a,b}	5,891±0,087 ^a	5,941±0,374 ^a

^{a, b, c}: Aynı satırda farklı üstlü ifadeleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

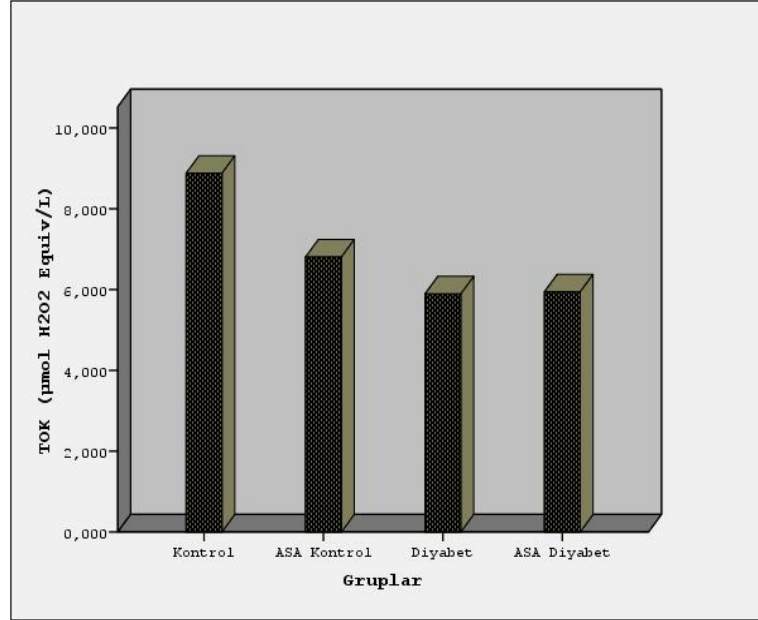
Ancak istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde, diyabet ve ASA diyabet grubunda kontrol grubuna nazaran artmış TAC düzeyleri tespit edilmiştir (Şekil 3.6). Yine istatistik anlamlı düzeyde, ASA diyabet grubunda ASA kontrol grubuna göre daha yüksek TAC düzeyleri belirlenmiştir.



Şekil 3.6. Gruplar arası serum total antioksidan kapasite düzeyleri.

3.8. Serum Total Oksidan Kapasite (TOC) Düzeyleri

Serum TOC verilerinin serum TAC verileriyle ters ilişki gösterdiği; TAC sonuçları yüksek çıkan gruplarda TOC sonuçlarının düşük çıktığı ve yine aynı şekilde TAC sonuçları düşük çıkan gruplarda TOC sonuçlarının yüksek çıktığı tespit edilmiştir. ASA kontrol, diyabet ve ASA diyabet grupları arasında istatistiksel farklılığın oluşmadığı gözlemlenmiştir. Ancak kontrol grubunda diyabetik gruplara göre istatistik anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3.7., Şekil 3.7.).



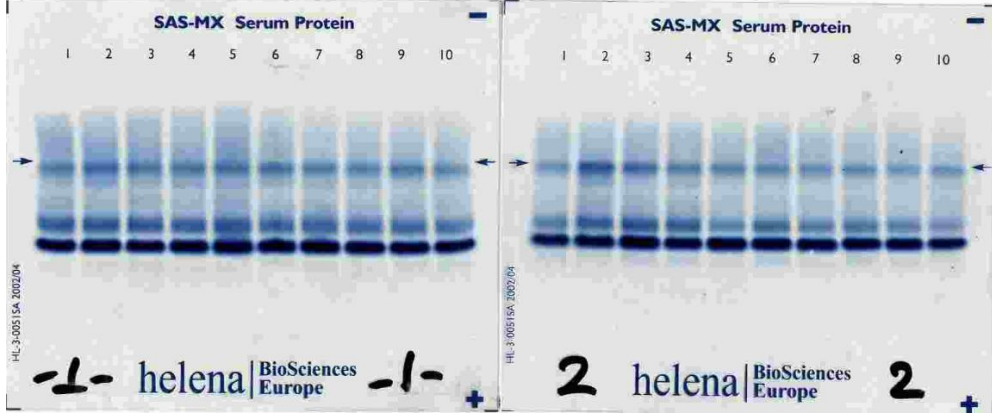
Şekil 3.7. Gruplar arası serum total oksidan kapasite düzeyleri

3.9. Serum Protein Elektrofrezisi Sonuçları

Serum protein elektrofrezisi sonucu oluşan bantlar şekil 3.8’de verilmiştir. Bu bantlara ait yüzde değerler Tablo 3.8’de sunulmuştur.

Alfa 2 ve beta bantları açısından gruplar arasında istatistiki bir farklılığa rastlanılmamıştır. Gamma bandının da ise ASA kontrol, diyabet ve ASA diyabet

gruplarında kontrol grubuna göre istatistik anlamlı olacak şekilde düşmüş olduğu belirlendi (Tablo 3.8.).



Şekil 3.8. Serum protein elektroforezi sonrası oluşan protein bantları (1. jel: İlk 5 kuyucuk kontrol grubu son 5 kuyucuk ASA grubu; 2.jel: İlk 5 kuyucuk diyabet son beş kuyucuk ASA diyabet grubu).

ASA uygulaması sonucunda diyabetik gruplarda alfa 1 bandı açısından istatistiki bir değişim olduğu ve ASA diyabet grubunda diyabet grubuna nazaran yüzdesinin azaldığı tespit edilmiştir.

Tablo 3.8. Serum protein elektroforezi sonucunda elde edilen bandların yüzdeleri.

<i>Protein bandı (%)</i>	<i>Kontrol</i>	<i>ASA Kontrol</i>	<i>Diyabet</i>	<i>ASA Diyabet</i>	<i>p</i>
<i>Albumin</i>	40,90±0,78 ^a	46,82±0,78 ^b	45,50±2,00 ^b	51,72±1,05 ^c	0,001
<i>Alfa 1</i>	19,25±0,84 ^c	17,98±0,19 ^{b,c}	16,80±0,35 ^b	14,10±0,64 ^a	0,001
<i>Alfa 2</i>	6,89±0,58 ^a	7,53±0,36 ^a	7,92±0,21 ^a	6,73±0,27 ^a	0,170
<i>Beta</i>	18,37±0,74 ^a	17,00±0,40 ^a	18,51±2,23 ^a	16,25±0,39 ^a	0,327
<i>Gamma</i>	14,56±0,49 ^b	10,66±0,50 ^a	11,23±0,51 ^a	11,17±0,88 ^a	0,001

^{a, b, c}: Aynı satırda farklı üstlü ifadeleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($p < 0.05$).

Albumin bandları açısından ise ASA kontrol ve diyabet grupları arasında istatistiki bir farklılığa rastlanılmazken; ASA diyabet, diyabet ve ASA kontrol gruplarında kontrol grubuna göre istatistiki açıdan anlamlı olacak şekilde yüksek albumin bandlarına rastlanılmıştır.

3.10. İnsülin Direnci ve β Hücre Fonksiyonu Verileri

Beta hücre fonksiyonaltitesini gösteren HOMA- β verilerine göre kontrol gruplar ile diyabetik gruplarda istatistiki açıdan anlamlılık teşkil eden farklılıklara rastlanılmıştır. Bu bağlamda diyabetik grupların beta hücre fonksiyonaltitesi kontrol gruplarına nazaran düşük bulunmuştur. Ek olarak; hem kontrol gruplarında hem de diyabetik gruplarda ASA uygulamaları ile birlikte beta hücre fonksiyonaltitesinde istatistiki olarak anlamlı bulunmayan düşüşler de gözlemlenmiştir (Tablo 3.9.).

Tablo 3.9. İnsülin direnci ve beta hücre fonksiyonu ile ilgili bulgular.

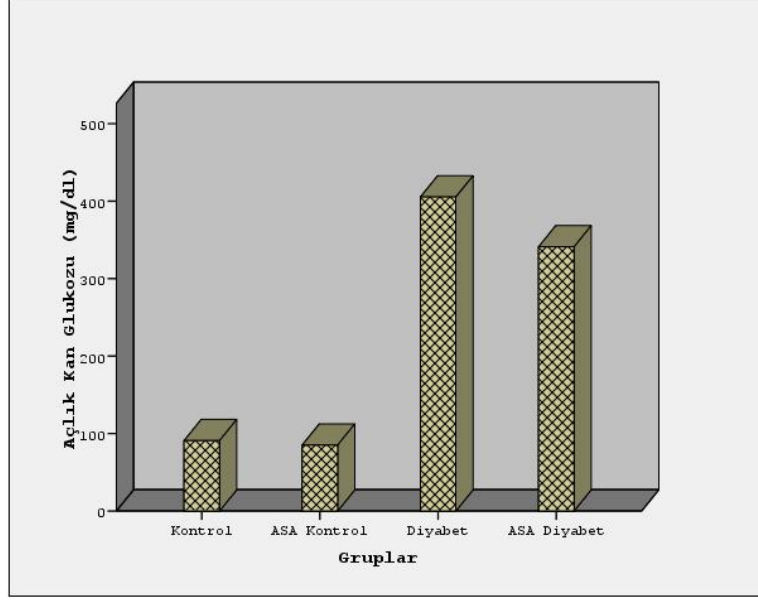
	<i>Kontrol</i>	<i>ASA Kontrol</i>	<i>Diyabet</i>	<i>ASA Diyabet</i>	<i>P</i>
<i>HOMA-β</i>	0,075 \pm 0,014 ^a	0,060 \pm 0,004 ^a	0,023 \pm 0,002 ^b	0,017 \pm 0,002 ^b	0,001
<i>HOMA-IR</i>	1,333 \pm 0,245 ^a	0,929 \pm 0,144 ^a	5,323 \pm 0,778 ^b	4,113 \pm 0,437 ^b	0,001
<i>Açlık Kan Glukozu (mg/dl)</i>	90,83 \pm 2,86 ^a	85,00 \pm 6,70 ^a	405,33 \pm 17,25 ^b	341,00 \pm 27,22 ^c	0,001

^{a, b, c}: Aynı satırda farklı üstlü ifadeleri taşıyan ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir (p<0.05).

Diğer yandan bir nevi insülin direnci katsayısını gösteren HOMA-IR verileri bakımından da yine HOMA- β sonuçlarına benzer şekilde kontrol grupları ile diyabetik gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı olacak biçimde farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Başka bir ifade ile insülin direnci katsayısı diyabetik gruplarda kontrol gruplarına nazaran istatistiki olarak anlamlı olacak biçimde daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak hem kontrol gruplarında hem de diyabetik gruplarda ASA uygulaması neticesinde insülin direnci katsayılarının düştüğü fakat bu düşüşün istatistiki olarak anlamlı olmadığı da gözlemlenmiştir.

Açlık kan glukozlarına ait bulgulara baktığımız zaman ise diyabetik gruplar ile non-diyabetik gruplar arasındaki afaki farklılık farklılık belirlenmiştir (Şekil 3.9). ASA uygulaması neticesinde açlık kan glukozlarında diyabet grubuna göre istatistik

anlamlı bir düşme gözlemlenmiştir. Ek olarak; açlık kan glukozu düzeylerinin insülin direnci katsayılarıyla doğru orantılı olarak düşüşe geçtiği de tespit edilmiştir.



Şekil 3.9. Gruplar arası açlık kan glukoz düzeyleri.

4. TARTIŞMA

Ülkemizde TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması) tarafından yapılan bir çalışmada 1990 ve 2000 yılları arasında diyabetik hasta sayısının iki misli arttığı tespit edilmiştir (Onat A. ve ark. 2001). TURDEP'in (Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması) yaptığı araştırmada da diyabetlilerin türk toplumun %7.2'sini oluşturduğu saptanmıştır (Satman ve ark. 2002). Literatürde yer alan bu verilerden de anlaşılacağı üzere diyabet tüm dünya toplumlarında olduğu gibi ülkemizde de görülme sıklığı açısından ilk sıralarda yer alan hastalıklardan biri durumuna gelmiştir. Diyabet esas itibariyle toplumdaki görülme sıklıkları ile değil komplikasyonlarının toplumlarda oluşturduğu problemlerle gündeme gelmekte ve bilim insanlarını bu doğrultuda çalışmalara sürüklemektedir.

Diyabet tedavisinin temel amacı, normal kan glukoz düzeylerine yaklaşmak, semptomların giderilmesi ve komplikasyonların ortaya çıkmasını önlemek veya geciktirmektir. Bu bağlamda bu çalışma kapsamında ASA, obezite, inflamasyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve ADH sekresyonu arasındaki bağlantılar göz önünde bulundurularak, diyabetikler açısından ozmoregülasyon ve glisemik kontrol üzerine ASA'nın etkisi ve bu etkinlik üzerindeki ADH'nin rolü, inflamatuvar belirteçler üzerine ASA'nın rolü, ADH üzerine inflamatuvar belirteçlerin rolü ve genel olarak ifade etmek gerekirse kardiyovasküler komplikasyonlar açısından diyabetikler ele alınmıştır.

Jneid ve ark. (2003) trombosit adhezyon ve agregasyonunun PGI₂, NO ve PCM 1 (Trombosit hücre molekülü)'nde dahil olduğu birkaç endojen mekanizma ile inhibe edildiğini ortaya koymuşlardır. Aspirin endotelyumdan türetilmiş PGI₂ ürünlerini doz bağımlı bir şekilde inhibe etmek suretiyle PGI₂'nin antiplatelet etkilerini antagonize etmektedir. Metz (1981) ise aspirinin siklooksijenaz yolağını inhibe etmek suretiyle PG'lerin sentezini inhibe ettiğini bu bağlamda aspirinin en iyi bilinen antiplatelet ajanlardan biri olduğunu vurgulamıştır.

Yibchok-anun ve ark. (2004) AVP'nin diyabetik ratlarda diyabetik olmayanlara nazaran %70'den daha fazla sentez edildiğini göstermişlerdir. Yine Dheen ve ark. (1994) ise yaptıkları çalışmada paralel bir sonuç olarak plazma AVP düzeylerinin diyabetiklerde diyabetik olmayanlara nazaran daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bu bağlamda sunulan bu çalışmada AVP'e dair elde edilen veriler literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Diyabetiklerde neden diyabetik olmayanlara nazaran daha fazla AVP salgılandığı ise henüz bilinmezliğini korumaktadır. Ancak bu konuyla alakalı görüşlerde bu yükselişin osmotik dengenin yeniden düzenlenmesiyle alakalı olabileceği öne sürülmüştür (Bankir ve ark. 1991). Yibchok-anun ve ark. (2004) yaptıkları çalışmada Amico ve ark. (1988)'nin sonuçlarına paralel olarak elde ettikleri bulgular sonucunda AVP'nin rat pankreaslarında da salgılanıyor

olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu çalışmada kontrol ve ASA kontrol ile diyabet ve ASA diyabet gruplarına bakıldığında ASA uygulamasının AVP artışına katkı yaptığı ve bu artışın ASA diyabet ve diyabet grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olduğu tespit edilmiştir.

Abdin ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada tip 2 diyabet modeli oluşturulan ratlarda aspirinin serum proinflatuvar sitokinler üzerine etkilerine baktıklarında; diyabet grubu ile kontrol grubu arasında proinflatuvar sitokinler bakımından istatistiksel anlamlı farklılık gözlemlenmişler ve aspirin uygulaması ile hemen hemen kontrole yakın olacak şekilde TNF- α ve IL-6 seviyelerinin diyabetiklerde düşürüldüğünü rapor etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada ise proinflatuvar sitokinlerle ilgili bulgular ile literatürde yer alan bazı bulgular arasında çelişkiler olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmada ASA uygulanan diyabetik ratlarda serum IL-6 seviyelerinin etkilenmediği (istatistik anlamlı olmayan bir yükseliş) tespit edilmiştir. Bu bulgu literatür verisiyle çelişmekte fakat ASA diyabet grubunda diyabet grubuna nazaran AVP'de görülen yükselişi açıklaması bakımından önemli bir sonuç olarak değerlendirilmiştir. Nitekim Raber ve ark. (1997), IL-6'nın insan hipotalamik-hipofiz-adrenal (HHA) aksının potent stimülatörü olduğunu aynı zamanda IL-6'nın parvoselüler ve magnoselüler AVP'nin sekretagogu olduğunu bildirmişlerdir.

Daha sonraki çalışmalarda ise Gionis ve ark. (2003) daha da ileri giderek; inflamasyon durumunda uygunsuz antidiüretik hormon salınımı sendromunun (SIADH) oluşumunda, IL-6 ile uyarılan AVP salınımının etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Bu bağlamda ASA diyabet grubunda diyabet grubuna nazaran istatistiki anlamlı olmayan IL-6 yükselişinin tespit edilmiş olması aynı grupta meydana gelen AVP artışını kısmen de olsa açıklamaktadır.

Diğer yandan Sands ve Bichet (2006), PGE₂ üretiminin artması ile AVP aktivitesinin potent inhibisyonun ortaya çıktığına ve hatta bu yol ile Nefrojenik Diabetes Insipitus (NDI)'un ortaya çıktığını göstermişlerdir. Ayrıca Bell (1994) yaptığı çalışmalarında indomethasin gibi NSAİ ilaçlar ile PGE₂ sentezinin

inhibisyonu sonucunda NDI'nın neden olduğu poliürinin azaldığını tespit etmiştir. Bu birbirini destekleyen iki çalışma ışığında PGE₂'nin AVP'nin inhibitörü olduğu anlaşılmaktadır. Bu bağlamda Metz ve ark. (1981)'nin ortaya koyduğu; COX yolağını inhibe etmek yoluyla PG'lerin sentezinin ASA tarafından inhibe edilmesi bilgisi de dikkate alındığı zaman, ASA'nın AVP'nin inhibitörü olan PGE₂'yi inhibe etmek yoluyla AVP salınımı üzerine pozitif etki yapabildiği sonucuna varılabilir.

Bu çalışmada elde edilen veriler doğrultusunda diyabetiklerde şu ana kadar açıklanamamış olan AVP düzeylerindeki artış durumu; diyabetiklerde hem IL-6 seviyelerinin kontrol grubuna nazaran yüksek bulunması hem de ASA'nın AVP'nin inhibitörü olan PGE₂'yi COX yolağı vasıtasıyla inhibe etmesi yoluyla birbirleri üzerine sinerjistik etki göstermeleri ile açıklanabilir.

Hiponatremi hastanede yatan hastalarda en sık gözlemlenen ve serum sodyumunun 136 mEq/l'nin altında seyretmesi ile karakterize bir sıvı elektrolit bozukluğudur (Kennedy ve ark. 1978). Serum sodyumunun 128 mEq/l ve altında olduğu 78 hastada mortalite ile hiponatremi arasında %27'lik bir ilişki olduğu rapor edilmiştir ve bu sebepten hiponatreminin ölüm ya da mortaliteye katkıda bulunabilen bir faktör olabileceği öne sürülmüştür (Baran ve Hutchinson, 1984). Bu bakımdan hastalar açısından özellikle de kalp yetmezliği olan hastalar açısından hiponatremiye uğramanın önemi ortadadır.

Bu çalışmada ele alınan önemli hususlardan biri de ileride koroner arter hastalığına yakalanma riskleri yüksek olarak tanımlanan (Stamler ve ark. 1993) diyabetikler açısından aspirin kullanımının sıvı elektrolit dengesi üzerine etkilerinin araştırılması olmuştur. Bu bağlamda aspirin tedavisi alan diyabet grubu ratlarda literatür verileriyle uyumlu olarak AVP konsantrasyonlarının yüksek bulunması ve bu ratlarda hiponatreminin gelişmiş olması kardiyak risk altında olan diyabetikler açısından aspirin kullanımının getirdiği bir olumsuzluk olarak değerlendirilmiştir. Klein ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada AVP yüksekliği olan hastalarda hiponatremi geliştiğini rapor etmişlerdir. Bu bağlamda bu çalışma sonucunda elde

edilen veriler literatürle uyumlu bulunmuştur. Serum sodyum düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde AVP seviyeleri yüksek bulunan gruplar (Diyabet ve ASA diyabet) ile AVP seviyeleri düşük bulunan gruplar (Kontrol, ASA Kontrol) arasında fark tespit edilmiştir. Lee ve Packer (1986) 203 şiddetli kalp yetmezliği olan hastada hemodinamik ve biyokimyasal değişkenler ile sağkalım arasındaki ilişkiyi analiz etmişler ve hiponatremik hastaların sağkalımlarının normonatremik hastalardan daha düşük olduğunu gözlemlemişler ve kardiyovasküler mortalitenin en güçlü belirleyicisinin tedavi öncesi serum sodyum düzeyleri olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca Oren (2005) hiponatremili hastaların patofizyolojik profilleri ile normonatremik hastaların patofizyolojik profilleri arasında farklılık olduğunu bildirmiştir. Bunların dışında hiponatreminin en önemli hasarı merkezi sinir sisteminde ortaya çıkmaktadır. Yeates ve Morton (2006) hiponatremiyi ensefalopatiye bağlı ölüm veya kalıcı beyin hasarı için önemli bir risk faktörü olarak değerlendirmişlerdir. Bu bağlamda hiponatreminin önemi ortaya konulmuş olup, ASA uygulanan diyabet grubunda hiponatreminin gözlemlenmesi, toplum sağlığına katkı yapıcı bilgiler barındırması açısından bu çalışmanın en dikkat çekici bulgularından birisi olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde sıkça yer alan ASA'nın antihiperglisemik etkinlikte olduğu ya da hipoglisemik bir ajan olduğuna yönelik bulgulara da yine bu çalışma neticesinde yeni bir bakış açısı kazandırılmaya çalışılmıştır. Baron (1982) yaptığı çalışmada PG sentezinin inhibisyonu aracılığıyla insülin sekresyonunda gelişmelerin gözlenebileceğini ve salisilatların diğer sekretagoglar aracılığıyla insülin sekresyonu üzerine kesin olmayan bir biçimde etkisinin olduğunu rapor etmiştir. Salisilatların bu yolu kullanarak glukoz düşürücü etki gösterdiklerini, bu etkilerinin dışında serbest yağ asitleri, trigliserid ve kolesterolü de düşürdüğünü bildirmiş ve salisilatların nedeni bilinmese de hipoglisemik ve hipolipidemik ajanlar olduğunu vurgulamıştır.

Yakın tarihli bir çalışma olarak Fleischman ve ark. (2007), plesebo grubuyla karşılaştırıldığında salisilatların açlık kan glukozunu %13 ($p<0,002$), glikolize albumini ise %17 azalttığını bildirmişlerdir. Bu durumla alakalı en yeni araştırmalardan birini ise Goldfine ve ark. (2010) gerçekleştirmiştir. Yaptıkları

çalışma neticesinde, salisilatların HbA1c seviyelerini düşürdüğünü ve bu nedenle tip 2 diyabetiklerde glisemik kontrol için yeni bir tedavi yolu oluşturabileceğini ancak böbrek ve kardiyak güvenlik açısından daha ileri çalışmalara gereksinim duyulduğunu vurgulamışlardır. Sunulan bu çalışma neticesinde de yukarıda sayılan literatür verileriyle uyumlu olacak biçimde ASA uygulaması ile diyabet ve ASA diyabet grupları arasında açlık kan şekerleri bakımından istatistiki anlamlılık teşkil edecek biçimde, ASA diyabetiklerde glisemik tablonun baskılandığı tespit edilmiştir. Ayrıca bu çalışma ile konuyla alakalı olarak yeni bir yaklaşım sergilenmeye çalışılmıştır. Çalışma sonucunda ASA uygulaması neticesinde diyabetik gruplarda AVP'nin 2 kat arttığı gözlemlenmesi, ASA'nın hipoglisemik etkinliğinin yüksek AVP konsantrasyonu neticesinde artan kan hacmi nedeniyle göreceli bir düşüş olduğu yönünde bir yoruma sevk etmiştir. Ayrıca ek olarak analizleri yapılan diğer biyokimyasal parametrelerden klor, albumin, total protein ve kreatin sonuçlarının da yine ASA uygulanan diyabet grubunda düşük tespit edilmesi AVP yüksekliğinin dilisyonel bir faktör olabileceğini gündeme getirmektedir. Bu konuyla alakalı literatür verileri taranmış olup genel olarak yayımlanan makalelerde; kan hacmi değerlendirmesi yapılmaksızın ASA'nın hipoglisemik etkinlik sergilemesi ve bu yolla glisemik kontrolü sağlaması konu edinilmiştir. Bu bağlamda sunulan bulgular bu konuyla alakalı olarak literatüre yeni bir bakış açısı kazandırma potansiyeli taşımaktadır.

Kim ve ark. (2001) yaptıkları çalışmada, deneysel insülin direnci oluşturmak için lipid infüzyonu methodunu kullandıklarını ve buna göre hiperinsülinemik ve öglisemik durumlarda ASA uygulamaları sonrasında iskelet kaslarında insülin direncinin gerilediğini ve glukoz kullanımının arttığını rapor etmişlerdir. Araştırmacılar bu olayın altında yatan nedeni araştırmaları esnasında ise IKKB heterozigot knock-out fareleri (IKKB^{+/-}) kullanmışlar ve ilginç olarak IKKB'nin aktive olmadığı bu farelerde de lipid infüzyonu neticesinde oluşturulan insülin direnci bakımından iyileşmelerin görüldüğünü rapor etmişlerdir.

Yuan ve ark. (2001) ise TNF uygulaması ile (IKKB aktivasyonu sağlayan bir uyarıcı olarak) deneysel insülin rezistansı oluşturdukları çalışmalarında, 3T3-L1

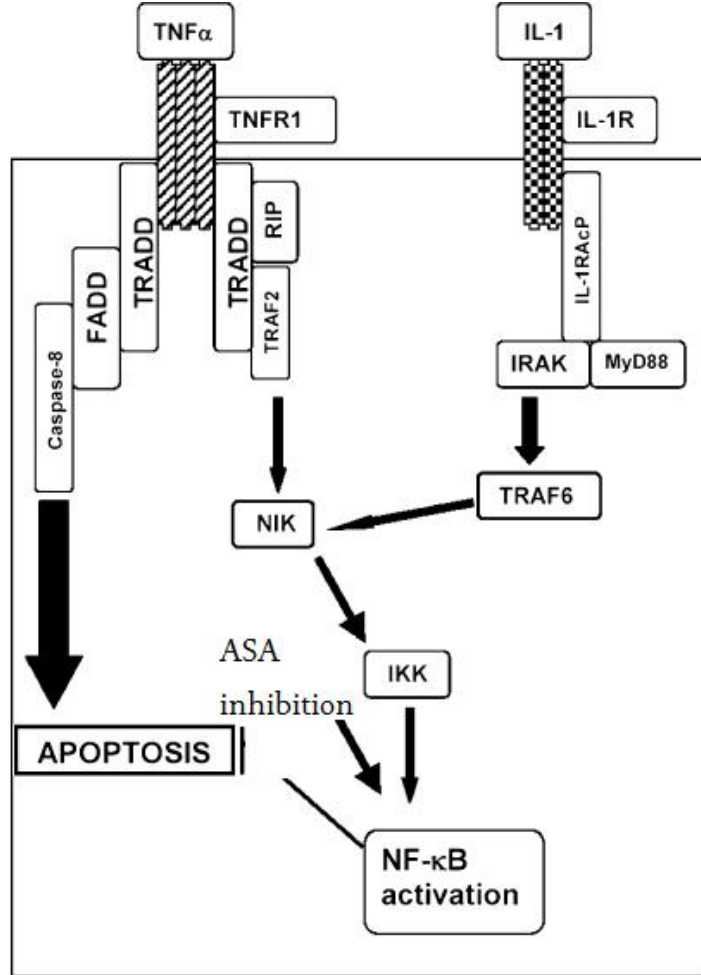
adiposit hücrelerini kullanmışlar ve neticede aspirin uygulamaları sonrasında insülin direncinde iyileşmelerin olduğunu rapor etmişlerdir. Araştırmacılar ilk deneylerine paralel olarak gerçekleştirdikleri bir başka deneylerinde ise TNF stimülasyonundan bağımsız IKKB aktivasyonu sağlayabilmek için okadoik asit kullanmışlar ve yine aspirinin okadoik asit ile oluşturulan insülin direncini geriletmediğini rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada insülin direnci oluşturabilmek adına; Kim ve ark (2001) ve Yuan ve ark. (2001) gibi TNF uygulaması, lipid infüzyonu veya okadoik asit uygulaması kullanmak yerine Zhou ve ark. (2009)'nın tarif ettiği yüksek yağlı diyet uygulaması tercih edilmiştir. İnsülin direnci oluşumunun gerçekleştiği ise ITT ile teyit edilmiş ve ayrıca HOMA-IR bulgularının diyabetik gruplarda kontrollere nazaran istatistiki anlamlılık teşkil edecek biçimde daha yüksek bulunması ile de desteklenmiştir. Bu bakımdan HOMA-IR bulguları değerlendirildiğinde yukarıda verilen literatür bilgilerine paralel olarak ASA uygulamaları sonrasında diyabetik ratlarda istatistiksel anlamlılık taşımayacak şekilde de olsa düşüş olduğu tespit edilmiştir. İnsülin direncinde gözlemlenen bu düşüşün literatürden farklı olarak istatistiki anlamlılık sergileyememesinin nedeni olarak ise literatürde yüksek doz ASA kullanılması fakat çalışmamızda median doz (150mg/kg) ASA uygulamasının tercih edilmiş olması olarak görülmüştür.

Yin ve ark. (1998) salisilatların göreceli olarak IKKB- β 'nin zayıf inhibitörleri olduğunu göstermişlerdir. Aljada ve ark. (2002) ve Ghanim ve ark. (2004) yaptıkları çalışmalarda; mononükleer hücrelerin dolaşımında görülen azalma ile NF- κ B arasında bir ilişkinin olduğu ve salisilatların etkileri sistemik olduğundan ASA uygulaması sonrasında mononükleer hücrelerin dolaşımında azalmalarının altında yatan nedenin ise NF- κ B'nin azalması olduğunu ifade etmişlerdir.

Kutuk ve Basaga (2003), HeLa hücrelerinde yapmış oldukları bir çalışmada çeşitli aspirin konsantrasyonlarına (0.1, 1.5, ve 10 mM) iki saat süreyle maruz bıraktıkları HeLa hücrelerine sırasıyla 15 dakika ve 30 dakika TNF- α (100U/ml) ve

IL-1 (100U/ml) uygulamışlar ve aspirinin, TNF- α ve IL-1'in etkilerini inhibe ettiğini gözlemlemişlerdir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. NF κ B aktivasyonu ve apoptozisin TNF- α ve IL-1 ile olan ilişkisi ve ASA'nın NF κ B inhibisyonundaki yeri (Kutuk ve Basaga, 2004).

Aspirinin bu etkisi, Kopp ve Ghosh (1994) tarafından sunulan bir çalışmada, aspirin ve onun metaboliti olan asetil salisilatın NF- κ B yolunun invitro ve invivo inhibisyonunda IKK β 'nin ATP bağlanma bölgesine bağlanarak NF- κ B'nin yarışmalı inhibisyonuna neden olması ile de ortaya konulmuştur.

Darnell (1982) yaptığı çalışmada bazı transkripsiyon faktörlerinin hücre içi redoks dengesinde meydana gelen değişikliklere duyarlı olduğunu ortaya koymuş ve bu yolla serbest oksijen radikallerinin patofizyolojisinde yeni bir dönemi

başlatmıştır. Araştırmacının elde ettiği veriler ile sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin reseptör düzeyinde tetikledikleri hücre içi sinyalizasyon yollarının DNA transkripsiyonunu düzenlediği ve bu sinyalizasyon yollarının direkt ya da dolaylı olarak hücrenin redoks dengesi tarafından regüle edilebildiği rapor edilmiştir. Schoonbroodt ve Piette (2000) ise reaktif oksijen bileşenleri tarafından aktivasyonu regüle edilen önemli transkripsiyon faktörlerinden birisinin ise NF- κ B olduğunu bildirmişlerdir.

Dragomir ve ark. (2004) yaptıkları araştırmada aspirinin antioksidan özellikte olduğunu ortaya koymuşlardır. Yine benzer şekilde Grosser ve ark. (2003) ise antioksidan savunma sistemlerinin anahtar bir oyuncusu olan hem oksijenaz (HO) düzeylerinin ASA etkisiyle artırıldığını tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Grosser ve Schröder (2003) aspirinin siklik guanozin monofosfat (cGMP)-Nitrik Oksit (NO) yolağı vasıtasıyla endotel hücrelerini oksidan hasardan koruduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmada elde edilen TAC verilerimiz literatür verileriyle kısmen uyumlu bulunmuştur. Aspirin uygulaması sonucunda; süper oksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimatik antioksidan savunma sistemlerindeki değişimleri temsil eden total antioksidan kapasite bulguları ASA uygulanan gruplarda uygulanmayanlara nazaran istatistikî anlamlılık teşkil etmeyecek biçimde yüksek bulunmuştur. Farkın bu düzeyde oluşmasında ASA için belirlenen doz miktarı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışma sonucunda; ASA'nın NF- κ B inhibisyonundaki rolünü değerlendirirken yukarıda sayılan özellikleri bilinen aspirinin serbest radikallerin etkilerini baskılamak yoluyla da NF- κ B ifadesinde rol sahibi olabileceği söylenebilir.

Çalışmadan elde edilen total oksidan kapasite ve total antioksidan kapasite ile ilgili sonuçlar literatür verileri ile karşılaştırıldığında çelişkili sonuçların olduğu görülmektedir. Örneğin, Aslan ve ark. (2006) tip 2 diyabetiklerde, diyabetik

nefropati ve total oksidan kapasite arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında TAC verilerinin diyabetik gruplarda kontrol grubuna nazaran düşük, TOC verilerinin ise diyabetik gruplarda kontrol gruplarına nazaran yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Okada ve ark. (2010); tip 2 diyabet gelişimi araştırmalarına proteomik yaklaşımların sergilenmesi ile protein hedefleme ve/veya tanılama yolu ile tip 2 diyabet hakkında bilinmeyenlerin ortaya çıkarılabileceğini bildirmişler ve bu yolla diyabette proteom karakterizasyonlarının önemine dikkat çekmişlerdir

Hawkins ve ark. (1969) aspirinin, albumin lizin rezidülerinin ϵ -amino grubuna asetillenmek ile taşındığını in-vivo ve in-vitro olarak göstermişlerdir. Dolayısıyla aspirin dolaşımında serum albuminine asetillenerek taşınmaktadır. Bu çalışmadan eldedilen serum protein elektroforezi bulguları da bu görüşü desteklemektedir. Kontrol ve diyabetik grupların kendi içlerinde ASA uygulaması sonrasında istatistiksel anlamlılık teşkil edecek biçimde ASA uygulanan gruplarda albumin bantlarının daha yüksek dansitede çıktığı tespit edilmiştir. Bu durum, gerek diyabetiklerde gerekse non-diyabetiklerde, ASA uygulaması ile serum albumininin artırıldığını ortaya koymaktadır.

Serum protein elektroforezinde gamma bandında O'Connell ve ark. (2005)'nin bildirdikleri üzere daha çok CRP ve inflamasyonla ilişkili olan immunglobulinler toplanmaktadır. Bu çalışmada serum protein elektroforezi verileri irdelendiği zaman, kontrol grubu dışındaki gruplarda kontrol grubuna göre gamma bandı açısından istatistiki anlamlılık teşkil edecek şekilde gamma bandının düşük olduğu görülmüştür. Bir non-spesifik akut faz reaktanı olarak CRP düzeylerine bakıldığında ise gruplar arasında istatistiki anlamlı bir farklılığa rastlanılmamıştır. Aradaki bu fark kuvvetle muhtemel diğer immunglobulinlerden kaynaklanmaktadır.

Visser ve ark. (1999) yaptıkları çalışmalarda insülin direnci durumlarında serum CRP düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir. Bu noktada, bu çalışmadaki CRP düzeyleri ile literatür verileri çelişmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Gerek tartışma gerekse giriş kısımlarında bahsedilen literatür verilerinden anlaşılmalıdır ki; ASA glisemik kontrolde bir yere kadar efektiftir. Yapılan çalışmalar da ASA'nın bu etkinliğini nasıl oluşturduğu henüz bilinmezliğini korumaktadır fakat yapılan yorumlarda genel olarak insülin direncini azaltılması yoluyla bu işi başardığına değinilmektedir.

Yaptığımız çalışma sonucunda; ASA uygulaması neticesinde diyabetik gruplarda AVP'nin 2 kat arttığı gözlemlenmesi, bizi ASA'nın hipoglisemik etkinliğinin yüksek AVP konsantrasyonu neticesinde artan kan hacmi nedeniyle göreceli bir düşüş olduğu yönünde bir yoruma sevk etmiştir. Ayrıca ek olarak analizleri yapılan diğer biyokimyasal parametrelerden klor, albumin, total protein ve kreatin sonuçlarının da yine ASA uygulanan diyabet grubunda düşük tespit edilmesi AVP yüksekliğinin dilisyonel bir faktör olabileceğini gündeme getirmektedir. Bu konuyla alakalı literatür verileri taranmış olup genel olarak yayımlanan makalelerde; kan hacmi değerlendirmesi yapılmaksızın ASA'nın hipoglisemik etkinlik sergilemesi ve bu yolla glisemik kontrolü sağlaması konu edinilmiştir. Bu bağlamda sunulan bulgular bu konuyla alakalı olarak literatüre yeni bir bakış açısı kazandırma potansiyeli taşımaktadır.

Tartışma kısmında hiponatreminin önemi ortaya konulmuş olup, ASA uygulanan diyabet grubunda hiponatreminin gözlemlenmesi, toplum sağlığına katkı yapıcı bilgiler barındırması açısından bu çalışmanın en dikkat çekici bulgularından birisi olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmanın bir başka literatüre yeni bilgi kazandırma potansiyeli bulunan sonucu ise elde edilen veriler doğrultusunda diyabetiklerde şu ana kadar açıklanamamış olan AVP düzeylerindeki artış durumunun çalışma sonucunda elde

edilen veriler ve literatür bilgi yardımıyla açıklanmaya çalışılması olmuştur. Bu bağlamda bu çalışma ile “diyabetiklerde hem IL-6 seviyelerinin kontrol grubuna nazaran yüksek bulunması hem de ASA'nın AVP'nin inhibitörü olan PGE₂'yi COX yoluyla vasıtasıyla inhibe etmesi yoluyla birbirleri üzerine sinerjistik etki göstermeleri ile diyabetiklerdeki yüksek AVP düzeyleri ortaya çıkmaktadır” yorumu tutulmuştur.

Bu çalışma sonucunda; ASA'nın NF-κB inhibisyonundaki rolünü değerlendirirken tartışma ve giriş kısımlarında sayılan özellikleri bilinen aspirinin serbest radikallerin etkilerini baskılamak yoluyla da NF-κB ifadesinde rol sahibi olabileceği söylenebilir. Bu bağlamda ileriki çalışmalarda NF-κB gen ekspresyon düzeylerinin bilinen iyi bir antioksidan madde (örn. Quarcetin veya α-lipoik asit)'den nasıl etkilendiğinin ve aspirinden nasıl etkilendiğinin karşılaştırmalı olarak çalışılması planlanabilir. Böylelikle aspirinin hem NF-κB gen ifadesinde söz sahibi olup olmadığı değerlendirilip hemde NF-κB inhibisyonunda aspirinin anti-oksidan özelliğinin ne kadar söz sahibi olduğu değerlendirilebilecektir.

Tartışma kısmında literatür verileriyle karşılaştırılan bulgular doğrultusunda hiponatremik hastaların, SIADH'li hastaların, ve genel olarak hipervolemik bir tablo sergileyen hastaların aspirin kullanırken, uzun süren terapilerle ve yüksek dozda aspirin kullanmalarında dikkatli olmaları önerilmiştir.

ASA kullanımı ya da antiplatelet tedavi yukarıda bahsedilen nedenlerden ötürü ileride KAH geçirme olasılıkları yüksek olan diyabetikler açısından son derece önemlidir. Literatür bilgilerinde sunulan ASA'nın glisemik kontroldeki rolünün moleküler mekanizması henüz bilinmezliğini korumaktadır. Bu çalışma ile elde edilen veriler doğrultusunda ise AVP konsantrasyonlarının göz ardı edilmemesi neticesinde literatüre yeni bir bakış açısı kazandırılmıştır. Bu bakımdan ASA'nın glisemik kontrolde kullanılması için daha ileri boyutta çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca, de Luca ve Olefsyk (2007)'nin belirttiği üzere; aspirin yaygın kullanımda ise gastrointestinal kanamalar ve tinnitus (kulak çınlaması) gibi yan etkilere neden olmaktadır.

Tartışma ve giriş kısmında sunulan literatür verileri ışığında ASA'nın diyabetikler açısından elzem olması aşıkardır ancak ne var ki; ASA kullanmaları kaçınılmaz olan diyabetikler açısından ASA'nın diyabetik komplikasyonlar üzerine ve hipoglisemik etkinliği üzerine yapılan çalışmalar yetersizdir. Bu konuyla alakalı moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik çalışmaların planlanması yerinde olacaktır. Nitekim ASA yapmış olduğu COX inhibisyonu ile PG'lerin sentezlerini inhibe etmektedir ve bu yolla PG'ler ile ilişkisi olan tüm biyomoleküller üzerinde söz sahibi olmaktadır.

Bu çalışma ile genel olarak; ASA, obezite, inflamasyon, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve ADH sekresyonu arasındaki bağlantılar göz önünde bulundurularak, diyabetikler açısından ozmoregülasyon ve glisemik kontrol üzerine ASA'nın etkisi ve bu etkinlik üzerindeki ADH'nin rolü, inflamatuvar belirteçler üzerine ASA'nın rolü, ADH üzerine inflamatuvar belirteçlerin rolü ve genel olarak ifade etmek gerekirse kardiyovasküler komplikasyonlar açısından diyabetikler ele alınmıştır. Bu bağlamda çalışma öncesinde ortaya atılan tez hipotezleri bakımından elde edilen veriler irdelendiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır.

- Antiplatelet tedavi almaları kaçınılmaz olan tip 2 diyabetikler açısından aspirin kullanımı ile IL-6 seviyelerinin yükseldiği ve durumundan AVP seviyeleri etkilenerek arttığı tespit edilmiştir. Bu sonuca göre birinci hipotez doğrulanmıştır.
- ASA kullanımı ile hem IL-6 seviyelerinin artışı hemde PGE₂ azalışı neticesinde serum AVP konsantrasyonlarının literatürde bahsedilen verilerden çok daha fazla bir artışa neden olduğu saptanmıştır. Bu bakımdan ortaya atılan ikinci hipotez de doğrulanmıştır.
- Zaten poliürik olan diyabetikler açısından ozmoregülasyon ve su tutulumun önemi ortadadır. Diyabetiklerin ASA kullanımları neticesinde AVP artışı ile su tutulumun artması bu sebepten bir yere kadar olumlu bir etki olarak değerlendirilmiştir. Fakat ASA'nın sürekli ve yüksek dozlarda kullanımları

ile serum Na konsantrasyonlarının düşmesi ve AVP konsantrasyonlarının artması sonucunda diyabetiklerin SIADH'a yakalanma olasılıkları artmaktadır. Başka bir deyişle serum Na konsantrasyonlarının regülasyonu bakımından ASA kullanımının önemi ortaya konulmuştur. Bu bakımdan ortaya atılan 3. hipotez ekseninde ASA kullanan diyabetiklerin SIADH sendromuna yaklaştıkları gözlemlenmiştir.

- 4. Hipotez ekseninde çalışmalarımız kapsamında; ASA'nın TOC'u azaltıp TAC'ı artırmasından ötürü antioksidan özellikte olduğu teyit edilmiştir. Bu bağlamda ilgili hipotezin doğrulanabilmesi adına yeni çalışmaların planlanması gerekmektedir. ASA redoks dengeyi etkilemek suretiyle başta NFκB olmak üzere bir çok genin ifade bulması üzerine etkili olabilmektedir.

ÖZET

Gerek diyabette trombositlerin hiperaktif olması ve gerekse aterosklerozun diyabetik hastalarda çok sık görülmesi sebebi ile diyabetik hastalarda aspirin kullanımının önemi büyüktür. Yapılan çalışmalar da göstermektedir ki; diyabet koroner arter hastalığını artırdığı gibi serebrovasküler olayların hem sıklığını hem de ölüm oranını artırmaktadır. Bu çalışma ile deneysel tip 2 diyabet modeli oluşturulan ratlarda Asetilsalisilik asit (ASA)'in ozmoregülasyon, glisemik kontrol, oksidatif stress ve inflamasyon üzerene etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada 24 adet Wistar cinsi erkek rat Kontrol (I), ASA Kontrol (II), Diyabet (III) ve ASA Diyabet (IV) olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Diyabet modeli obez ratlara STZ enjeksiyonu (30mg/kg, çift enjeksiyon) ile oluşturulmuştur. ASA ise ASA Kontrol ve ASA Diyabet gruplarına gavaj ile 150 mg/kg dozda 5 hafta boyunca oral olarak verilmiştir.

Serum elektrolitleri (Na, K, Cl), kreatinin, albumin, total protein analizleri biyokimya otoanalizörü aracılığıyla; proinflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α , IFN- γ), arjino vazopressin (AVP) ve insülin ölçümleri ELISA kitleri aracılığıyla; total antioksidan kapasite (TAC) ve total oksidan kapasite (TOC) analizleri spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Serum proteinleri elektroforez tekniği ile analiz edilmiştir.

Çalışma sonunda ASA uygulamaları ile diyabetik ratlarda açlık kan glikozlarının düşürüldüğü ve serum AVP seviyelerinin yükseltildiği gözlemlenmiştir. Yine serum IL-6 seviyeleri ratlara ASA uygulanması neticesinde ilginç olarak yükseltilmiş bunun yanında serum sodyum düzeyleri ise düşürülmüştür.

Bu çalışmada, diyabetik ratlarda ASA uygulamasının ozmoregülasyon ve glisemik kontroldeki önemi ortaya konulmuştur. Ayrıca diyabetik gruplarda ASA

uygulaması AVP düzeylerini 2 kat arttırmıştır. İlk defa bu çalışmada ASA'nın hipoglisemik etkisi, AVP'ye bağı olarak artan kan hacmi ile ilişkilendirilmiştir. Bu yorumun konu ile ilgili olarak literatürde yeni bir yaklaşım sergileyebileceğı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Vazopressin, Asetilsalisilik Asit, , Proinflamatuvar sitokinler
Oksidatif Stres

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid (ASA) treatment in diabetic patients is very important owing to increasingly hyperactivity thrombocytes and atherosclerosis. In several investigations, it was reported that diabetes caused to increased coronary artery disease cerebrovascular disease and death. In this study it was aimed to investigated the effect of ASA on osmoregulation, glysemic control, oxidative stres and inflammation in rats induced with experimantal diabetes type 2.

24 rats were randomly divided in four groups: Control (I), ASA Control (II), Diabetic (III) and ASA Diabetic (IV) diabetes was induced by STZ treatment (30 mg/kg, twice injection) in obese rats. ASA (150mg/kg, bw,orally) was treated for five weeks in ASA Control and ASA Diabetic groups.

Serum electrolytes (Na, K, Cl), creatinine, albumin, total protein levels were analyzed by an autoanalyzer. Proinflammatuary cytokines (IL-6, TNF- α , IFN- γ), Argino Vasopressin (AVP) and insulin were analyzed by ELISA technics. Total Antioxidant Capacity (TOC) and Total Oxidant Capacity (TAC) levels were detected spectrophotometricaly. Serum proteins were analyzed by electrophoresis technique.

At the end of the study ASA treatments decreased the fasting blood glucose levels in diabetic rats. ASA treatments interestingly increased the serum AVP levels in diabetics rats. Serum IL-6 levels were interestingly increased by ASA treatmets rats, but serum sodium levels were also decreased by ASA.

In this study it was showed that important at ASA on osmoregulation and glysemic control in diabetic rats. Also, AVP levels were increased 2-fold by ASA treatment in diabetic rats. Firstly in this study, hypoglysemic effect of ASA was attributed to increase in blood volume by AVP levels. This explanation may be a new approach to literature in this topic.

Key Words: Vazopressin, Acetylsalicylic acid, Proinflammatuary Cytokines, Oxidative Stress

KAYNAKLAR

- ABDIN AA, BAALASH AA, HAMOODA HE. (2010) Effects of rosiglitazone and aspirin on experimental model of induced type 2 diabetes in rats: focus on insulin resistance and inflammatory markers. *J Diabetes Complications*. May-Jun; **24(3)**:168-78.
- ABOU-SEIF MA., YOUSSEF AA., (2004) Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients, *Clinica Chimica Acta*, **346**, 161–170
- AGUIRRE, V., WERNER, E.D., GIRAUD, J., LEE, Y.H., SHOELSON, S.E. AND WHITE, M.F. (2002) Phosphorylation of Ser307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J. Biol. Chem.* **277**, 1531–1537.
- ALJADA A, GHANIM H, DANDONA P. (2002). Activation of nuclear factor-kappa B (NF-kappa B) in mononuclear cells (MNC). *Methods Mol Biol* **196**:105–110.
- ALMIND K. DORIA, A., KAHN, CR. (2001). Putting the genes for type 2 diabetes en the map. *Nat Med*, **7**:277-279.
- ALTAN N, DİNÇEL AS, KOCA C., (2006). Diabetes Mellitus and Oxidative Stres, *Türk Biyokimya Dergisi*, **31(2)**, 51–56
- AMICO JA, FINN FM, HALDAR J. (1988)Oxytocin and vasopressin are present in human and rat pancreas. *Am J Med Sci* **296**:303–7.
- ANGIOLILLO DJ. (2007). Antiplatelet Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* **14(2)**:124-31. Review.
- ASLAN M, SABUNCU T, KOCYİĞİT A, CELİK H, SELEK S. (2007). Relationship between total oxidant status and severity of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* **17(10)**:734-40.
- AWTRY EH, LOSCALZO J. (2000). Aspirin. *Circulation* **101**:1206 –18.
- AYCICEK A, ISCAN A, EREL O, AKCALI M, SELEK S, (2006). Total antioxidant/oxidant status in meningism and meningitis, *Pediatr Neurol*, **35(6)**, 382-386
- BANKIR L, BARDOUX P, AHLLOULAY M. (1991). Vasopressin and diabetes mellitus. *Nephron* **87**:8-18.
- BARAN D, (1984). Hutchinson TA: The outcome of hyponatremia in a general hospital population. *Clin Nephrol* **22**: 72–76.
- BARON SH. (1982). Salicylates as hypoglycemic agents. *Diabetes Care*, **5**:64-71.

- BAŞKAL N. (2007) Diyabet Tedavisinde Yeni Açılımlar. *Endokrinolojide Diyalog*, **4** (Özel Sayı), 215-222
- BASTARD JP, JARDEL C, BRUCKERT E, BLONDY P, CAPEAU J, LAVILLE M, VIDAL H, HAINQUE B. (2000). Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **85(9)**, 3338–3342.
- BASU TK (1999), Potential Role of Antioxidant Vitamins. Kitap: Basu TK, Temple NJ, Garg ML, Antioxidant in Human Health and Disease. *New York CABI Publishing*, 2. Bölüm, 15- 27.
- BAYLIS PH. (2003). The sendrom of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol* **35**:195-9.
- BAYNES JW, THORPE SR. (1999). Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* **48(1)**, 1-9
- BELL TN. Diabetes insipidus. (1994). *Crit Care Nurs Clin North Am*. Dec;**6(4)**:675-85.
- BERENDES E, MO`LLHOFF T, VAN ARKEN H, ERREN M., DENG MC, LOICK HM. (1997). Increased plasma concentrations of serum amyloid A: an indicator of the acute-phase response after cardiopulmonary bypass. *Critical Care Medicine*, **25**:1527–1533.
- BHOR VM, RAGHURAM N, SIVAKAMI S. (2004) Oxidative damage and altered antioxidant enzyme activities in the small intestine of streptozotocin-induced diabetic rats. *Int J Biochem Cell Biol*. Jan; **36(1)**:89-97.
- BORST SE, BAGBY GJ. (2002). Neutralization of tumor necrosis factor reverses age-induced impairment of insulin responsiveness in skeletal muscle of Sprague-Dawley rats. *Metabolism*. Aug;**51(8)**:1061-4.
- BRETON S, BROWN D (1998) Cold-induced microtubule disruption and relocalization of membrane proteins in kidney epithelial cells. *Journal of the American Society of Nephrology* **9**:155–166.
- BROWN D (2003). The ins and outs of aquaporin-2 trafficking. *American Journal of Physiology. Renal Physiology* **284**:893–901.
- BULUT B., KEMAHLI S., (1992). Kanamalı hastaların tedavisinde desmopressin kullanımı., *Tklin Tip Bilimleri*: 162-171
- CAIN BS, MELDRUM DR, DINARELLO CA, MENG X, JOO KS, BANERJEE A, HARKEN AH. (1999). Tumor necrosis factor- α and interleukin- 1β synergistically depress human myocardial function. *Critical Care Medicine*, **27**:1309– 1318.
- CARDENAS A, ARROYA V. (2003). Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **7**:607-22.
- CEREILLO A. (2003). New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes Care*. May **26(5)**:1589-96.

- CHASE HP, JACKSON WE, HOOPS SL, COCKERHAM RS, ARCHER PG, O'BRIEN D. (1989). Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA*. Feb **24**;261(8):1155-60.
- CHENG CY, CHU JY, CHOW BK. (2009). Vasopressin-independent mechanisms in controlling water homeostasis. *J Mol Endocrinol. Sep*; **43(3)**:81-92.
- CILLI AS, VE ALGUN A. (2001). Okskarbazepin Tedavisine Bağlı Uygunsuz Antidiüretik Hormon Saliverilmesi: Olgu Sunumu, *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*; **11**:262-265
- CIPOLLONE F, ROCCA B, PATRONO C. (2004). Cyclooxygenase-2 expression and inhibition in atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; **24**:246–55.
- COLEMAN RA, WU DC, LIU J & WADE JB (2000). Expression of aquaporins in the renal connecting tubule. *American Journal of Physiology. Renal Physiology* **279**:874–883.
- COMESS LJ, BENNET PH, BURCH TA, MILLER M. (1969). Congenital anomalies and diabetes in the Pima Indians of Arizona. *Diabetes*, **18**:471-477
- CORBI P, RAHMATI M, DELWAIL A, POTREAU D, MENU P, WIJDENES J, LECRON JC. (2000). Circulating soluble gp130, soluble IL-6R, and IL-6 in patients undergoing cardiac surgery, with or without extracorporeal circulation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, **18**:98– 103.
- DAMAS JK, WAEHRE T, YNDESTAD A, OTTERDAL K, HOGNESTAD A, SOLUM NO, GULLESTAD L, FRØLAND SS, AUKRUST P. (2003). Interleukin-7-mediated inflammation in unstable angina: possible role of chemokines and platelets. *Circulation* **107**:2670–6.
- DARNELL JR, (1982). Variety in the level of gene control in eukaryotic cells. *Nature* **297**: 365–371.
- DAS K, CHAINY GBN (2001) Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* **1537(1)**: 1-13
- DAVIDOFF AJ, RODGERS RL (1990) Insulin, thyroid hormone, and heart function of diabetic spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* **15(6)**:633-642
- DE LUCA C, OLEFSKY JM. (2007) Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters* **582**:97-105.
- DE LUCA C, OLEFSKY JM. (2006) Stressed out about obesity and insulin resistance. *Nat. Med.* **12**, 41–42
- DEAN RT, FU S, STOCKER R, DAVIES MJ (1997) Biochemistry and Pathology of Radical-mediated Protein Oxidation. *Biochemical Journal* **324(1)**, 1-18
- DEEN PM, VERDIJK MA, KNOERS NV, WIERINGA B, MONNENS LA, VAN OS CH, VAN OOST BA (1994). Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science* **264**:92–95.

- DELİBAŞ N., KILINÇ İ., (2003) İnsulin ve Gliklazid Tedavisinin Streptozotosin Diabetik Rat Hipokampuslarında Lipid Peroksidasyonuna Etkisi. *Türk Biyokimya Klinik Dergisi*, **1(1)**:33-39
- DESPRÉS JP, LAMARCHE B, MAURIÈGE P, CANTIN B, DAGENAI GR, MOORJANI S, LUPIEN PJ. (1996). Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med. Apr 11*; **334(15)**:952-7.
- DHEEN ST, TAY SS, WONG WC. (1994). Arginine vasopressin- and oxytocin-like immunoreactive neurons in the hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei of streptozotocin-induced diabetic rats. *Arch Histol Cytol. Dec*; **57(5)**:461-72.
- DONAHUE RP, ORCHARD TJ. (1992). Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care. Sep*; **15(9)**:1141-55.
- DORDEVIĆ G, DURİĆ S, APOSTOLSKIT S, DORDEVIĆ V, ZIVKOVIĆ M, 2008, Total antioxidant blood capacity in patients with type 2 diabetes mellitus and distal symmetrical polyneuropathy, *Vojnosanit Pregl*, **65(9)**, 663-669
- DOUPIS J. (2008) DPP4 İnhibitors: a New Approach in Diabetes Treatment. *Adv. Ther*, **25(7)**:627-643
- DRAGOMIR E., MANDUTEANU I., VOINEA M., COSTACHE G., MANEA A., SIMIONESCU M., (2004). Aspirin rectifies calcium homeostasis, decreases reactive oxygen species, and increases NO production in high glucose-exposed human endothelial cells. *Journal of Diabetes and Its Complications* **18**:289-299.
- DUNN FL, BRENNANT J, NELSON AE, ROBERTSON GL. (1973). The role of blood osmolarity and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. *J Clin Invest* **52**:3212-9.
- EGAN KM, WANG M, FRIES S, LUCITT MB, ZUKAS AM, PURÉ E, LAWSON JA, FITZGERALD GA. (2005). Cyclooxygenases, thromboxane, and atherosclerosis: plaque de - stabilization by cyclooxygenase-2 inhibition combined with thromboxane receptor antagonism. *Circulation* **111**: 334–342
- EREL Ö, (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions *Clin Biochem*, **37(2)**, 112-119
- EREL Ö, (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status”, *Clin Biochem*, **38(12)**, 1103-1111.
- ESPOSITO K, NAPPO F, MARFELLA R, GIUGLIANO G, GIUGLIANO F, CIOTOLA, M, QUAGLIARO L, CERIELLO A, GIUGLIANO D. (2002). Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*, **106**: 2067– 2072.
- EVANGELISTA V, MANARINI S, DELL'ELBA G, MARTELLI N, NAPOLEONE E, DI SANTO A, LORENZET PS. (2005). Clopidogrel inhibits platelet-leukocyte adhesion and plateletdependent leukocyte activation. *Thromb Haemost*; **94**: 568–577.

- EVANS, J. L., GOLDFINE, I. D., MADDUX, B. A., & GRODSKY, G. M. (2003). Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? *Diabetes*, **52**, 1–8.
- FAM BC., MORRIS MJ., HANSEN MJ., KEBEDE M., ANDRIKOPOULOS S., PROIETTO J., THORBURN AW. (2007), “Modulation of central leptin sensitivity and energy balance in a rat model of diet-induced obesity”, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **9**:840–852
- FELDMAN M, JIALAL I, DEVARAJ S, CRYER B. (2001). Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol* **37**:2036–41.
- FENG D, TRACY RP, LIPINSKA I, MURILLO J, MCKENNA C, TOFLER GH. (2000). Effect of short-term aspirin use on C-reactive protein. *J Thromb Thrombol* **9**:37– 41.
- FESTA A, D'AGOSTINO R JR, HOWARD G, MYKKÄNEN L, TRACY RP, HAFFNER SM. (2000). Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. Jul 4;**102**(1):42-7.
- FIÇICIOĞLU C, AYDIN A, HAKAN M, KIZILTAN M. (1994). Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Türk J. Pediatr*; **36**: 97–104.
- FIORETTO P, MAUER M, BROCCO E, VELUSSI M, FRIGATO F, MUOLLO B, SAMBATARO M, ABATERUSSO C, BAGGIO B, CREPALDI G, NOSADINI R. (1996). Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*. Dec;**39**(12):1569-76.
- FLEISCHMAN A, SHOELSON SE, BERNIER R, GOLDFINE AB (2008). Salsalate improves glycemia and inflammatory parameters in obese young adults. *Diabetes Care*. Feb;**31**(2):289-94.
- FRELINGER AL 3rd, JAKUBOWSKI JA, LI Y, BARNARD MR, FOX ML, LINDEN MD, SUGIDACHI A, WINTERS KJ, FURMAN MI, MICHELSON AD. (2007). The active metabolite of prasugrel inhibits ADP-stimulated thrombo-inflammatory markers of platelet activation: Influence of other blood cells, calcium, and aspirin. *Thromb Haemost* **98**: 192–200
- FULLER JH, SHIPLEY MJ, ROSE G, JARRETT RJ, KEEN H.(1980). Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall study. *Lancet*. Jun 28;**1**(8183):1373-6.
- Furnes MW., Zhao CM., Chen D., (2009), “Development of Obesity is Associated with Increased Calories per Meal Rather than per Day. A Study of High-Fat Diet-Induced Obesity in Young Rats”, *Obes Surg.*, **19**, 1430–1438
- GAO Z, ZUBERI A, QUON MJ, DONG Z, YE J. (2003). Aspirin inhibits serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 in tumor necrosis factor-treated cells through targeting multiple serine kinases. *J Biol Chem*. Jul 4;**278**(27):24944-50. Epub 2003 Apr 24.

- GAVIN JR. (1998). New classification and diagnostic criteria for diabetes mellitus. *Clin Cornerstone*; **1(3)**:1-12.
- GHANIM H, ALJADA A, HOFMEYER D, SYED T, MOHANTY P, DANDONA P. (2004). Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation* **110(12)**:1564–1571
- GIONIS D, ILIAS I, MOUSTAKI M, MANTZOS E, PAPADATOS I, KOUTRAS DA, MASTORAKOS G. (2003). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and interleukin-6 activity in children with head trauma and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab*. Jan; **16(1)**:49-54.
- GOLDFINE AB, FONSECA V, JABLONSKI KA, PYLE L, STATEN MA, SHOELSON SE; TINSAL-T2D (Targeting Inflammation Using Salsalate in Type 2 Diabetes) STUDY TEAM. (2010). The effects of salsalate on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*. Mar 16; **152(6)**:346-57.
- GREEN K, BRAND MD, MURPHY MP, (2004). Prevention of mitochondrial oxidative damage as a therapeutic strategy in diabetes. *Diabetes*. Feb; **53** Suppl 1:S110-8.
- GREENBAUM CJ, SCHATZ DA, CUTHBERTSON D, ZEIDLER A, EISENBARTH GS, KRISCHER JP. (2000). Islet cell antibody-positive relatives with human leukocyte antigen DQA1*0102, DQB1*0602: identification by the Diabetes Prevention Trial-type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. Mar; **85(3)**:1255-60.
- GRIMBLE RF. (2002). Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **5**:551-559.
- GROSSER N, ABATE A, OBERLE S, VREMAN HJ, DENNERY PA, BECKER JC, POHLE T, SEIDMAN DS, SCHRÖDER H. (2003). Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of aspirin. *Biochem Biophys Res Commun*. Sep 5; **308(4)**:956-60.
- GROSSER N, SCHRÖDER H (2003). Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Aug 1; **23(8)**:1345-51
- HAFFNER, S. M., GREENBERG, A. S., WESTON, W. M., CHEN, H., WILLIAMS, K., & FREED, M. I. (2002). Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, **106**, 679–684.
- HALİFEOĞLU İ., KARATAŞ F., ÇOLAK R., CANATAN H., TELO S., (2005) Tip 2 Diyabetik Hastalarda tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Oksidan ve Antioksidan Durum. *Firat Tıp Dergisi*, **10(3)**:117-12
- HAWKINS D, PINCKARD RN, FARR RS. (1968). Acetylation of human serum albumin by acetylsalicylic acid. *Science* **160**:780–1.
- HAYDEN RM, TYAGI SC. (2003). Is type 2 diabetes mellitus a vascular disease (atheroscleropathy) with hyperglycemia a late manifestation? The role of NOS, NO, and redox stress. *Cardiovascular Diabetology*, (<http://www.cardiab.com/content/2/1/2>).

- HEAD J, FULLER JH. (1990). International variations in mortality among diabetic patients: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia*. Aug;**33(8)**:477-81
- HERBERT JM, BERNAT A, MAFFRAND JP (1992). Importance of platelets in experimental venous thrombosis in the rat. *Blood* **80**: 2281–2286.
- HERMANN A, RAUCH BH, BRAUN M, SCHRÖR K, WEBER AA. (2001). Platelet CD40 ligand (CD40L)--subcellular localization, regulation of expression, and inhibition by clopidogrel. *Platelets*; **12**: 74–82.
- HEW-BUTLER T, ALMOND C, AYUS JC, DUGAS J, MEEUWISSE W, NOAKES T, REID S, SIEGEL A, SPEEDY D, STUEMPFLE K, VERBALIS J, WESCHLER L. (2005). Exercise-Associated Hyponatremia (EAH) Consensus Panel. Consensus statement of the 1st International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, Cape Town, South Africa 2005. *Clin J Sport Med* Jul **15(4)**:208-13.
- HIRODE M, OMURA K, KIYOSAWA N, UEHARA T, SHIMUZU T, ONO A, MIYAGISHIMA T, NAGAO T, OHNO Y, URUSHIDANI T. (2009). Gene expression profiling in rat liver treated with various hepatotoxic-compounds inducing coagulopathy. *J Toxicol Sci*. Jun;**34(3)**:281-93.
- HOLMES CL, PATEL BM, RUSSELL JA, WALLEY KR. (2001) Physiology of Vasopressin Relevant to Management of Septic Shock. *CHEST*. **120**:989–1002
- HOTAMISLIGIL GS, MURAY DL, CHOY LN SPIEGELMAN BM. (1994). Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc. Natl Acad Sci USA*;**91**:4854-4858.
- HOTAMISLIGIL GS, SHARGILL NS, SPIEGELMAN BM. (1993) Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. Jan 1;**259(5091)**:87-91.
- HOTAMISLIGIL, GS, SPIEGELMAN, B.M. (1994) Tumor necrosis factor-alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* **43**, 1271–1278.
- HOTAMISLIGIL, GS, ARNER, P., CARO, J.F., ATKINSON, R.L. AND SPIEGELMAN, B.M. (1995). Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* **95**, 2409–2415.
- HOUSLAY MD. (1991) ‘Crosstalks’: a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *European Journal of Biochemistry* **195(1)**, 9-27
- HOWARD G, O’LEARY DH, ZACCARO D, HAFFNER S, REWERS M, HAMMAN R, SELBY JV, SAAD MF, SAVAGE P, BERGMAN R. (1996). Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation*. May 15;**93(10)**:1809-17.

- HUBER SA, SAKKINEN P, CONZE D, HARDIN N, TRACY R. (1999). Interleukin-6 exacerbates early atherosclerosis in mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, **19**:2364– 2367.
- HUNDAL RS, PETERSEN KF, MAYERSON AB, RANDHAWA PS, INZUCCHI S, SHOELSON SE, SHULMAN GI. (2002). Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest*. May; **109**(10):1321-6.
- HUNT JV, SMITH CC, WOLFF SP. (1990). Autoxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes*. **39**(11):1420-4.
- IKONOMIDIS I, ANDREOTTI F, ECONOMOU E, STEFANADIS C, TOUTOUZAS P, NIHOYANNOPOULOS P (1990). Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* **100**:793– 8.
- ISHIBASHI K, SASAKI S, FUSHIMI K, UCHIDA S, KUWAHARA M, SAITO H, FURUKAWA T, NAKAJIMA K, YAMAGUCHI Y & GOJOBORI T (1994). Molecular cloning and expression of a member of the aquaporin family with permeability to glycerol and urea in addition to water expressed at the basolateral membrane of kidney collecting duct cells. *PNAS* **91**:6269–6273.
- İŞİK A, KOCA SS, (2006). Total Antioxidant Response and Oxidative Stress in Patients with Behçet's Disease. *F.Ü. Sağ.Bil.Derg*, **20** (6), 415 – 421
- JABBOUR SA, GOLDSTEIN BJ. (2008). Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. *Int J Clin Pract*, 62(8):1279–1284
- JACOBY RF, COLE CE. (2000).Molecular diagnostic methods in cancer genetics. In: Abeloff MD, et al., eds. *Clinical oncology. 2d ed. New York: Churchill Livingstone*,:119-21.
- JAKSON EK. (1996). Vasopressin and other agents affecting the renal conservation of water. In te *Pharmacological Basis of Therapeutics Ninth Edition*. Edited by Hardman JG, Goodman Gilman A, Limbird LE. New York: Mcgraw Hill 715-730.
- JENKINS MA. (2009). Serum and urine electrophoresis for detection and identification of monoclonal proteins. *Clin Biochem Rev*. Aug;**30**(3):119-22.
- JNEID H, BHATT DL, CORTI R, BADIMON JJ, FUSTER V, FRANCIS GS. (2003). Aspirin and clopidogrel in acute coronary syndromes: therapeutic insights from the CURE study. *Arch Intern Med* **163**:1145–53.
- JUDGE HM, BUCKLAND RJ, SUGİDACHİ A, JAKUBOWSKI JA, STOREY RF.(2008). The active metabolite of prasugrel effectively blocks the platelet P2Y12 receptor and inhibits procoagulant and pro-inflammatory platelet responses. *Platelets* **19**: 125–133.
- KAHN CR, WEIR GC, KING GL, JACOBSON AM, MOSES AC, SMITH RJ, (2008). *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Çeviri editörü: Prof. Dr. Volkan Yumuk
- KAJIMOTO Y., KANETO H., (2004). Role of Oxidative Stress in Pancreatic-Cell Dysfunction, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1011**, 168–176

- KANDA T, INOUE M, KOTAJIMA N, FUJIMAKI S, HOSHINO Y, KURABAYASHI, M, KOBAYASHI I, TAMURA J. (2000). Circulating interleukin-6 and interleukin-6 receptors in patients with acute and recent myocardial infarction. *Cardiology*, **93**:191–196.
- KATZUNG BG. (1995). *Temel ve Klinik Farmakoloji*. 6. Baskı, Cerrahpaşa, İstanbul: Barış Kitabevi,
- KENNEDY PG, MITCHELL DM, (1978). Hoffbrand BI: Severe hyponatraemia in hospital inpatients. *Br Med J*; **2**: 1251–1253.
- KIM F, TYSSELING KA, RICE J, PHAM M, HAJI L, GALLIS BM, BAAS AS, PARAMSOTHY P, GIACHELLI CM, CORSON MA, RAINES EW. (2005). Free fatty acid impairment of nitric oxide production in endothelial cells is mediated by IKKbeta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. May;**25(5)**:989-94.
- KIM F, TYSSELING KA, RICE J, PHAM M, HAJI L, GALLIS BM, BAAS AS, PARAMSOTHY P, GIACHELLI CM, CORSON MA, RAINES EW. (2005) Free fatty acid impairment of nitric oxide production in endothelial cells is mediated by IKKbeta. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. **25**, 989–994.
- KIM JK, KIM YJ, FILLMORE JJ, CHEN Y, MOORE I, LEE J, YUAN M, LI ZW, KARIN M, PERRET P, SHOELSON SE, SHULMAN GI. (2001). Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J. Clin. Invest*. **108**, 437–446.
- KIMURA T, YAMAMOTO T, OTA K, SHOJI M, INOUE M, SATO K, OHTA M, FUNYU T, YOSHINAGA K. (1993). Central effects of interleukin-1 on blood pressure, thermogenesis, and the release of vasopressin, ACTH , and atrial natriuretic peptide. *Ann N Y Acad Sci* **689**: 330-345,.
- KLEIN L, MASSIE BM, LEIMBERGER JD, O'CONNOR CM, PIÑA IL, ADAMS KF JR, CALIFF RM, GHEORGHIADE M; OPTIME-CHF Investigators. (2005). Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation*. **111**:2454–60.
- KOHNER EM, ALDINGTON SJ, STRATTON IM, MANLEY SE, HOLMAN RR, MATTHEWS DR, TURNER RC. (1998). United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol*. Mar;**116(3)**:297-303.
- KORACEVIC D, KORACEVIC G, DJORDJEVIC V, ANDREJEVIC S, COSIC V, (2001). Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids, *J Clin Pathol*, **54(5)**, 356 –61.
- KREISBERG R. DIABETIC KETOACIDOSIS. IN: RIFKIN H, PORTE D, (1990). *Diabetes Mellitus: theory and practice*, 4th ed. New York: Elsevier Science, :591-603
- KROLEWSKI AS, CANESSA M, WARRAM JH, LAFFEL LM, CHRISTLIEB AR, KNOWLER WC, RAND LI. (1988). Predisposition to hypertension and susceptibility

- to renal disease in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* Jan 21;**318(3)**:140-5.
- KURT İ. (2003) Glikozile hemoglobin(HbA_{1c}) ölçümü ve diabetes mellitusun uzun dönem glisemik kontrolünde kullanılması. *Gülhane Tıp Dergisi*, **45 (4)**:387-395
- KURT M, ATMACA A, GÜRLEK A. (2004). Diyabetik Nefropati. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **35**:12-17
- KUTUK O, BASAGA H. (2004). Aspirin inhibits TNF α and IL-1 induced NF κ B activation and sensitizes HeLa cells to apoptosis, *Cytokine* **25** 229-237
- KUTUK O, BASAGA H, (2003). Aspirin prevents apoptosis and NF-kappaB activation induced by H₂O₂ in hela cells. *Free Radic Res.* Dec;**37(12)**:1267-76
- KUUSISTO J, MYKKÄNEN L, PYÖRÄLÄ K, LAAKSO M. NIDDM (1994). and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes.* Aug;**43(8)**:960-7.
- LAAKSO M, SARLUND H, SALONEN R, SUHONEN M, PYÖRÄLÄ K, SALONEN JT, KARHAPÄÄ P. (1991). Asymptomatic atherosclerosis and insulin resistance. *Arterioscler Thromb.* Jul-Aug;**11(4)**:1068-76.
- LEE JS, PINNAMANENI SK, EO SJ, CHO IH, PYO JH, KIM CK, SINCLAIR AJ, FEBBRAIO MA, WATT MJ. (2006). Saturated, but not n₆ polyunsaturated, fatty acids induce insulin resistance: role of intramuscular accumulation of lipid metabolites. *J. Appl. Physiol.* **100**, 1467–1474.
- LEE WH, PACKER M. (1986). Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation.* **73(2)**:257–67.
- LEMMENS-GRUBER R, KAMYAR M. (2006). Drugs of the future: Review Vasopressin antagonists. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **63**: 1766-1779.
- LI C, WANG W, SUMMER SN, CADNAPAPHORNCHAI MA, FALK S, UMENISHI F, SCHRIER RW. (2006). Hyperosmolality in vivo upregulates aquaporin 2 water channel and Na–K–2Cl co-transporter in Brattleboro rats. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* **17** 1657–1664.
- LOBNER K., FUCHTENBUSCH M., (2004): Inflammation and diabetes. *MMW Fortschr Med.* **146(35-36)**:32–3, 35–6.
- LOFFING J, LOFFING-CUENI D, MACHER A, HEBERT SC, OLSON B, KNEPPER MA, ROSSIER BC & KAISLING B (2000). Localization of epithelial sodium channel and aquaporin-2 in rabbit kidney cortex. *American Journal of Physiology. Renal Physiology* **278** 530–539.
- MAEDA N, SHIMOMURA I, KISHIDA K, NISHIZAWA H, MATSUDA M, NAGARETANI H, FURUYAMA N, KONDO H, TAKAHASHI M, ARITA Y, KOMURO R, OUCHI N, KIHARA S, TOCHINO Y, OKUTOMI K, HORIE M, TAKEDA S, AOYAMA T, FUNAHASHI T, MATSUZAWA Y. (2002). Diet-induced

- insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med.* 2002 Jul;**8(7)**:731-7.
- MAESSAN JA. (2002). Mitochondrial diabetes: pathophysiology, clinical presentation, and genetic analysis. *Am J Med Genet* **115**:66-70.
- MARITIM AC, SANDERS RA, WATKINS III JB (2003). Diabetes, oxidative stress and antioxidants: Review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* **17(1)**, 4-38
- MASON PJ, JACOBS AK, FREEDMAN JE. (2005). Aspirin resistance and atherothrombotic disease. *J Am Coll Cardiol.* Sep **20;46(6)**:986-93.
- MATTHEWS DR, HOSKER JP, RUDENSKI AS, NAYLOR BA, TREACHER DF, TURNER RC. (1985). Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**:412-419.
- METZ SA. (1981). Anti-inflammatory agents as inhibitors of prostaglandin synthesis in man. *Med Clin North Am.* Jul;**65(4)**:713-57.
- MOLLER DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11:212-217
- MOON HG, KIM YS, CHOI JP, CHOI DS, YOON CM, JEON SG, GHO YS, KIM YK. (2010). Aspirin attenuates the anti-inflammatory effects of theophylline via inhibition of cAMP production in mice with non-eosinophilic asthma. *Exp Mol Med.* Jan 31;**42(1)**:47-60.
- MORAES RC, BLONDET A, BIRKENKAMP-DEMTROEDER K, TIRARD J, ORNTOFT TF, GERTLER A, DURAND P, NAVILLE D, BÉGEOT M. (2003) Study of the alteration of gene expression in adipose tissue of diet-induced obese mice by microarray and reverse transcription-polymerase chain reaction analyses. *Endocrinology.* Nov;**144(11)**:4773-82. Epub 2003 Aug 13
- MURAKAMI T, MATOBA H, KUGA Y, OZAWA S, KUBOTA K, YOSHIDA S. (1998). Hyponatremia in a patient with chronic inflammatory disease. *Intern Med.* Sep;**37(9)**:792-5.
- NAITO Y, FUKATA J, SHINDO K, EBISUI O, MURAKAMI N, TOMINAGA T, NAKAI Y, MORI K, KASTING NW, (1991). Imura H. Effect of interleukins on plasma arginine vasopressin and oxytocin levels in conscious, freely moving rats. *Biochem Biophys Res Commun* **174**: 1189-1195,
- NICHOLS GA, HILLIER TA, BROWN JB (2007). Progression From Newly Acquired Impaired Fasting Glucose to Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **30**: 228–233.
- NIELSEN S, DIGIOVANNI SR, CHRISTENSEN EI, KNEPPER MA, HARRIS HW (1993). Cellular and subcellular immunolocalization of vasopressin-regulated water channel in rat kidney. *PNAS* **90** 11663–11667.
- NOMURA, S., IMAMURA, A., OKUNO, M., KAMIYAMA, Y., FUJIMURA, Y., IKEDA, Y., FUKUHARA, S. (2000). Platelet-derived microparticles in patients with

arteriosclerosis obliterans: enhancement of high shear-induced microparticle generation by cytokines. *Thrombosis Research*, **98**:257–268.

- NONOGAKI K, FULLER GM, FUENTES NL, MOSER AH, STAPRANS I, GRUNFELD C, FEINGOLD KR. (1995). Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*. May;**136(5)**:2143-9.
- O'CONNELL TX, HORITA TJ, KASRAVI B. (2005). Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician*. **71(1)**:105-12.
- OKADA S, LIST EO, SANKARAN S, KOPCHICK JJ (2010). Plasma Protein Biomarkers Correlated with the Development of Diet-Induced Type 2 Diabetes in Mice. *Clin Proteomics*. Jun 1;**6(1-2)**:6-17.
- ONAT A, SANSOY V, ERER B, Başar Ö, Ceyhan K. (2001).TEKHARF çalışması 2001 yılı takibi kısmi sonuçları: Koroner ölüm ve olaylar. *Türk Kardiyol Dern Arş* **29**:633-636,
- OREN RM. (2005). Hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. **95**:2B–7B.
- OWECKI M, BASZKO-BŁASZYK D, WAŚKO R, SOWIŃSKI J. (2005). Non-small cell lung cancer presenting under the mask of a primary adrenal cancer--case report. *Pol Merkur Lekarski*. Feb;**18(104)**:216-8.
- OYAMA, J., SHIMOKAWA, H., MORITA, S., YASUI, H., TAKESHITA, A. (2001). Elevated interleukin-l[beta] in pericardial fluid of patients with ischemic heart disease. *Coronary Artery Disease*, **12**:567– 571.
- PANKOW J S, DUNCAN BB, SCHMIDT MI., BALLANTYNE CM, COUPER DJ, HOOGEVEEN RC, GOLDEN SH. (2004). Fasting plasma free fatty acids and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **27**, 77–82.
- PANNITTERI G, MARINO B, CAMPA PP, MARTUCCI R, TESTA U, PESCHLE C. (1997). Interleukin 6 and 8 as mediators of acute phase response in acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, **80**: 22– 625.
- PATRIGINANI P, FILABOZZI P, PATRONO C. (1982). Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* **69**:1366 –72.
- PATRONO C, COLLER B, DALEN JE, FITZGERALD GA, FUSTER V, GENT M, HIRSH J, ROTH G. (2001). Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*; **119**:39– 63.
- PATRONO C. (1994). Aspirin as an antiplatelet drug. *N Engl J Med* **330**: 1287–94.
- PETTIT DJ, BAIRD HR, ALECK KA, BENNETT PH, KNOWLER WC. (1983). Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *N Engl J Med*. Feb 3;**308(5)**:242-5.
- PETTITT DJ, KNOWLER WC, BAIRD HR, (1980). Bennett PH. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care*. May-Jun;**3(3)**:458-64.

- PICKERSGILL L, LITHERLAND GJ, GREENBERG AS, WALKER M, YEAMAN SJ. (2007). Key role for ceramides in mediating insulin resistance in human muscle cells. *J. Biol. Chem.* Apr 27;**282**(17):12583-9.
- PICKUP JC, CROOK MA. (1998). Is type II diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*. Oct;**41**(10):1241-8.
- PICKUP JC, MATTOCK MB, CHUSNEY GD, BURT D.(1997). NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. Nov;**40**(11):1286-92.
- PICKUP JC, CHUSNEY GD, THOMAS SM, BURT D. (2000). Plasma interleukin-6, tumor necrosis factor α and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Science*, **67**:291– 300.
- PRADHAN AD, MANSON JE, RIFAI N, BURING JE, RIDKER PM. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, **286**:327– 334.
- RABER J, O'SHEA RD, BLOOM FE, CAMPBELL IL (1997). Modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function by transgenic expression of interleukin-6 in the CNS of mice. *J Neurosci*. Dec 15;**17**(24):9473-80.
- RAND LI, KROLEWSKI AS, AIELLO LM, WARRAM JH, BAKER RS, MAKI T. (1985). Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. Dec 5;**313**(23):1433-8.
- REED MJ, MESZAROS K, ENTES LJ, CLAYPOOL MD, PINKETT JG, GADBOIS TM, REAVEN GM, (2000). A New Rat Model of Type 2 Diabetes: The Fat-Fed, Streptozotocin-Treated Rat, *Metabolism*, Vol **49**, No:**11**, 1390-1394
- REWERS M, NORRIS JM, EISENBARTH GS, ERLICH HA, BEATY B, KLINGENSMITH G, HOFFMAN M, YU L, BUGAWAN TL, BLAIR A, HAMMAN RF, GROSHEK M, MCDUFFIE RS JR. (1996). Beta-cell autoantibodies in infants and toddlers without IDDM relatives: diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *J Autoimmun.* Jun;**9**(3):405-10.
- RITZ E, ORTH SR. (1999). Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med*, **341**:1127-1133.
- ROBERTSON RP, HARMON J, TRAN PO, POITOUT V (2004). β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes* **53**(Supplement 1), 119-124
- ROIG E, ORU SJ, PARE C, AZQUETA M, FILELLA X, PEREZ-VILLA F, HERAS M, SANZ G. (1998). Serum interleukin-6 in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated cardiomyopathy. *American Journal of Cardiology*, **82**:688–690.
- ROJEK A, FUCHTBAUER EM, KWON TH, FROKIAER J, NIELSEN S. (2006). Severe urinary concentrating defect in renal collecting duct-selective AQP2 conditional-knockout mice. *PNAS* **103** 6037–6042.

- ROSS R. (1999). Atherosclerosis an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine*, **340**:115–126.
- ROYTBLAT L, RACHINSKY M, FISHER A, GREEMBERG L, SHAPIRA Y, DOUVDEVANI A, GELMAN S. (2000). Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes. Res.* **8**, 673–675
- RUI L, YUAN M, FRANTZ D, SHOELSON S, WHITE MF. (2002). SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitinmediated degradation of IRS1 and IRS2. *J. Biol. Chem.* **277**, 42394–42398.
- RUMORE MM, KIM KS (2010). Potential role of salicylates in type 2 diabetes. *Ann Pharmacother.* Jul-Aug;**44(7-8)**:1207-21.
- SAID G. (1996). Diabetic Neuropathy: on updata. *J Neurol*; **243**: 431–440.
- SAITO F, SASAKI S, CHEPELINSKY AB, FUSHIMI K, MARUMO F & IKEUCHI T (1995). Human AQP2 and MIP genes, two members of the MIP family, map within chromosome band 12q13 on the basis of two-color FISH. *Cytogenetics and Cell Genetics* **68** 45–48.
- SANDS JM, BICHET DG; (2006). American College of Physicians; American Physiological Society. Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med.* Feb 7;**144(3)**:186-94.
- SARTIPY P, LOSKUTOFF DJ. (2003). Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jun 10;**100(12)**:7265-70. Epub 2003 May 19.
- SATMAN I, YILMAZ MT, SENGUL A, SALMAN S, UYGUR S, BASTAR I, DINCCAG N, KARSIDAG K, OZCAN C. and the TURDEP Group (1999). *Obesity Prevalence in Turkey*. Turkish Congress on Endocrinology and Metabolism, Antalya, Turkey, 19–23 October,. Abstract book: S 20.
- SATMAN I, YILMAZ T, SENGÜL A, SALMAN S, SALMAN F, UYGUR S, BASTAR I, TÛTÛNCÛ Y, SARGIN M, DINÇÇAG N, KARSIDAG K, KALAÇA S, OZCAN C, KING H. (2002). Population based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* **25**:1551-1556.
- SCHOONBROODT S, PIETTE J. (2000). Oxidative stress interference with the nuclear factor-kappa B activation pathways. *Biochem Pharmacol.* Oct 15;**60(8)**:1075-83.
- SELZMAN, C. H., MILLER, S. A., HARKEN, A. H. (2001). Therapeutic implications of inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease. *Annals of Thoracic Surgery*, **71**:2066–2074.
- SENN JJ, KLOVER PJ, NOWAK IA, MOONEY RA. (2002). Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes.* Dec;**51(12)**:3391-9
- SERUP L. (1986). Influence of pregnancy on diabetic retinopathy. *Acta Endocrinol Suppl*, **277**:122-12

- SIERRA-HONIGMANN MR, NATH AK, MURAKAMI C, GARCÍA-CARDEÑA G, PAPAPETROPOULOS A, SESSA WC, MADGE LA, SCHECHNER JS, SCHWABB MB, POLVERINI PJ, FLORES-RIVEROS JR. (1998). Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*. Sep 11; **281(5383)**:1683-6
- SINGER DE, NATHAN DM, ANDERSON KM, WILSON PW, EVANS JC. (1992). Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes*. Feb; **41(2)**:202-8.
- SONG F, JIA W, YAO Y, HU Y, LEI L, LIN J, SUN X, LIU L, (2007) Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes, *Clinical Science*, **112**, 599–606
- SRINIVASAN K, VISWANAD B, ASRAT L, KAUL CL, RAMARAO P, (2005), Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: A model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological Research*, **52**, 313–320
- STAMLER J, VACCARO O, NEATON JD, WENTWORTH D (1993). Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. Feb; **16(2)**:434-44.
- STAR RA, NONOGUCHI H, BALABAN R, KNEPPER MA (1988). Calcium and cyclic adenosine monophosphate as second messengers for vasopressin in the rat inner medullary collecting duct. *Journal of Clinical Investigation* **81** 1879–1888.
- STERN MP, PATTERSON JK, HAFFNER SM, HAZUDA HP, MITCHELL BD. (1989). Lack of awareness and treatment of hyperlipidemia in type II diabetes in a community survey. *JAMA*. Jul 21; **262(3)**:360-4.
- STOREY RF, JUDGE HM, WILCOX RG, HEPTINSTALL S. (2002). Inhibition of ADP-induced P-selectin expression and platelet-leukocyte conjugate formation by clopidogrel and the P2Y12 receptor antagonist AR-C69931MX but not aspirin. *Thromb Haemost.* **88**: 488–494.
- STRACZKOWSKI, M., DZIENIS-STRACZKOWSKA, S., STEPIEN, A., KOWALSKA, I., SZELACHOWSKA, M. AND KINALSKA, I. (2002) Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor- α system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **87**, 4602–4606.
- SUZUKI T, ISHIWATA S, HASEGAWA K, YAMAMOTO K, YAMAZAKI T. (2000). Raised interleukin-6 concentrations as a predictor of postangioplasty restenosis. *Heart (British Cardiac Society)*, **83**:578.
- TANAKA S, KOBAYASHI T, TOMURA H, OKUBO M, NAKANISHI K, TAKEDA J, MURASE T. (2000). A novel dominant-negative mutation of the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in Japanese early-onset type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* Sep; **32(9)**:373-7.
- TANIGUCHI CM, EMANUELLI B, KAHN CR. (2006). Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **7**, 85–96.

- TERZİ M, CENGİZ N, ONAR MK, (2004). Diyabetik Nöropati. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* **21(1)**: 39–49,
- The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **26:5-20**, 2003.
- TISELIUS A. (1937). Electrophoresis of serum globulin. I. *Biochem J. Feb* **31(2)**:313-7.
- TSUTAMOTO T, WADA A, MAEDA K, MABUCHI N, HAYASHI M, TSUTSUI T, OHNISHI M, SAWAKI M, FUJII M, MATSUMOTO T. (2000). Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **35**:714– 721.
- TURKOGU S., ABACI A., (2007). Diyabetik hastalarda aspirin, *Anadol Kardiyol Derg*; 7 özel sayı2; 5-8
- TURNER RC, CULL CA, FRIGHI V, HOLMAN RR. (1999). Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. Jun 2; **281(21)**:2005-12.
- TUTTLE HA, GORMAN GD, GOLDMAN S, COPELAND JG, MCDONAGH PF, (2004). Proinflammatory cytokines are increased in type 2 diabetic women with cardiovascular disease. *Journal of Diabetes and Its Complications* **18**:343– 351.
- ÜKİNÇ K., GÜRLEK A. UMSAN A. (2007) Yeni Antidiyabetik İlaçlar. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **38(3)**:113-120
- UYSAL KT, WIESBROCK SM, (1997). Marino at all Protection from obesity-indusec insulin resistance in mice lacking TNF-alpha fuction. *Nature*, **389**:610-614.
- UYSAL KT, WIESBROCK SM, HOTAMILIGIL GS. (1998). Functional analysis of tumor necrosis factor (TNF) receptors in TNF-alpha-mediated insulin resistance denetic obesity. *Endocrinology*, **139**:4832-4838.
- VERBALIS JG. (2003). Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; **17**:471-503
- VILES-GONZALEZ JF, FUSTER V, CORTI R, VALDIVIEZO C, HUTTER R, CORDA S, ANAND SX, BADIMON JJ (2005). Atherosclerosis regression and TP receptor inhibition: effect of S18886 on plaque size and composition--a magnetic resonance imaging study. *Eur Heart J*; **26**: 1557–1561.
- VISSER M, BOUTER LM, MCQUILLAN GM, WENER MH, HARRIS TB. (1999). Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* **282**, 2131–2135.
- WARRAM JH, GEARIN G, LAFFEL L, KROLEWSKI AS. (1996). Effect of duration of Type 1 diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio. *J Am Soc Nephrol*, **7**:930-7.

- WEISBERG SP, MCCANN D, DESAI M, ROSENBAUM M, LEIBEL RL, FERRANTE AW JR. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest.* Dec; **112(12)**:1796-808.
- WEKSLER BB, PETT SB, ALONSO D, RICHTER RC, STELZER P, SUBRAMANIAN V, TACK-GOLDMAN K, GAY WA JR. (1983). Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* **308**:800–5.
- WHITTEN CW, HILL GE, IVY R, GREILICH PE, LIPTON JM. (1998). Does the duration of cardiopulmonary bypass or aortic crossclamp, in the absence of blood and/or blood product administration, influence the IL-6 response to cardiac surgery? *Anesthesia and Analgesia*, **86**:28–33.
- WILLIAMSON RT, LOND MD. (1901) On the treatment of glycosuria and diabetes mellitus with sodium salicylate. *Brit. Med. J.* **1**, 760–762.
- WOTJAK CT, NARUO T, MURAOKA S, SÌMCHEN R, LANDGRAF R, ENGELMANN M. (2001). Forced swimming stimulates the expression of vasopressin and oxytocin in magnocellular neurons of the rat hypothalamic paraventricular nucleus. *Eur J Neurosci.* Jun; **13(12)**:2273-81.
- XU H, BARNES GT, YANG Q, TAN G, YANG D, CHOU CJ, SOLE J, NICHOLS A, ROSS JS, TARTAGLIA LA, CHEN H. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest.* Dec; **112(12)**:1821-30.
- YAMADA T, HÌSANAGA M, NAKAJÌMA Y, KANEHÌRO H, WATANABE A, OHYAMA T, NÌSHÌO K, SHO M, NAGAO M, HARADA A. (1998). Serum interleukin-6, interleukin-8, hepatocyte growth factor, and nitric oxide changes during thoracic surgery. *World Journal of Surgery*, **22**:783–790.
- YANG B, ZHAO D, QIAN L, VERKMAN AS. (2006) Mouse model of inducible nephrogenic diabetes insipidus produced by floxed aquaporin-2 gene deletion. *American Journal of Physiology. Renal Physiology* **291** F465–F472.
- YAZDANI S, SIMON AD, VIDHUN R, GULOTTA C, SCHWARTZ A, RABBANI LE. (1998). Inflammatory profile in unstable angina versus stable angina in patients undergoing percutaneous interventions. *American Heart Journal*, **136**:357–361.
- YEATES KE, MORTON AR (2006). Vasopressin antagonists: role in the management of hyponatremia. *Am J Nephrol.* **26(4)**:348-55.
- YIBCHOK-ANUN S, ABU-BASHA EA, YAO CY, PANICKRIANGKRAI W, HSU WH. (2004). The role of arginine vasopressin in diabetes-associated increase in glucagon secretion. *Regul Pept.* Nov 15; **122(3)**:157-62.
- YİLDİRİM NC, YUREKLİ M. (2010). The effect of adrenomedullin and cold stress on interleukin-6 levels in somatotropic tissues. *Clin Exp Immunol.* **161(1)**:171-5.
- YIN MJ, YAMAMOTO Y, GAYNOR RB. (1998). The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta. *Nature.* Nov 5; **396(6706)**:77-80.

- YOUNGER DS, BRONFIN L. (1996). Overview of Diabetic Neuropathy. *Seminars in Neurology*, **16**: 107–113
- YU C, CHEN Y, CLINE GW, ZHANG D, ZONG H, WANG Y, BERGERON R, KIM JK, CUSHMAN SW, COONEY GJ, ATCHESON B, WHITE MF, KRAEGEN EW, SHULMAN GI. (2002) Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. *J. Biol. Chem.* **277**, 50230–50236.
- YUAN M, KONSTANTOPOULOS N, LEE J, HANSEN L, LI ZW, KARIN M. SHOELSON SE. (2001) Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science* **293**, 1673–1677
- ZANDI E, ROTHWART DM, DELHASE M, HAYAKAWA M, KARIN M. (1997). The IkkappaB kinase complex (IKK) contains two kinase subunits, IKKalpha and IKKbeta, necessary for IkkappaB phosphorylation and NF-kappaB activation. *Cell*. Oct 17; **91**(2):243-52.
- ZHANG HH, HALBLEIB M, AHMAD F, MANGANIELLO VC, GREENBERG AS., (2002). Tumor necrosis factor-alpha stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes* **51**:2929-2935.
- ZHANG M, LV MY, LI J, XU ZG, CHEN L, (2008), The Characterization of High-Fat Diet and Multiple Low-Dose Streptozotocin Induced Type 2 Diabetes Rat Model, *Experimental Diabetes Research*, Volume **2008**, Article ID 704045, 1-9
- ZHOU J, ZHOU S, TANG J, ZHANG K, GUANG L, HUANG Y, XU Y, YING Y, ZHANG L, LI D, (2009). Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats, *European Journal of Pharmacology*, **606**, 262–268
- ZIMMET PZ, TUOMI T, MACKAY IR, ROWLEY MJ, KNOWLES W, COHEN M, LANG DA. (1994). Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med.* Apr; **11**(3):299-303.

ÖZGEÇMİŞ

Ben doğduğumda babam askerde olduğu için; annemin babama yazdığı mektuptan öğrendiğim kadarıyla 24 Ekim 1985 Perşembe sabaha karşı 04:00 sularında dünyaya gözlerimi açmışım. Hayatımda en büyük isteklerimden biri biraz şövanist ruhlu olmamdan da kaynaklanıyor olabilir, adımının öldükten sonra da devam etmesi kısaca unutulmamak ya da tarihe geçmektir. Daha hala bu hayalimin peşinde koşmaktayım, hayatımda attığım her adım belki de kafamdaki bu hayale göre şekillenmekte; belki de bu hayal hiç bir zaman gerçekleşmeyecek ama uğrunda ilerliyor olmak bile bana haz veriyor.

Bu girizgâhın peşinden hayatıma dair dönemlerden bahsetmek gerekirse; hayat serüvenimin ilk 5 yılını Afyonkarahisar'da geçirdikten sonra lise mezuniyetine kadar olan kısmına ise Antalya'da devam ettim. İlköğretim eğitimimi Antalya Namık Kemal İlköğretim Okulunda 4,34'lük dereceyle tamamladıktan sonra lise eğitimimi Antalya Gazi Lisesi'nde 4,13'lük dereceyle tamamlayıp ÖSS de aldığım puan sonucunda Afyon Kocatepe Üniversitesi Biyoloji Bölümüne yerleştirildim. Böylelikle 15 sene süren Antalya maceramdan sonra tekrar Afyon'a dönmüş oldum.

Lisans eğitimimin ikinci yılında Anadolu Üniversite Laborant ve Veteriner Sağlık Bölümü' ne kaydımı yaptırıp 2007 yılında bu bölümü bitirerek önlisans diploması sahibi oldum. 2008 yılında ise 3,38'lik akademik ortalama ile lisans diplomamı aldım. Lisans eğitimim sırasında hocalarımla olan sıkı ilişkilerim sonucunda katıldığım laboratuvar çalışmalarında; Yatay Elektroforez Sistemi, SDS Page, Gaz Kromatografisi, Kağıt Kromatografisi, Kolon Kromatografisi, Q-PCR, PCR, Comet Assay (Basit Hücre Jel Elektroforezi) gibi konularda ve cihazlarında bilgi donanımına sahip oldum.

Lisans eğitimimin 3. yılında Afyon Zübeyde Hanım Doğum ve Çocuk Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda 20 iş günü, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp

Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Sitogenetik Laboratuvarı'nda 20 iş günü staj çalışmalarında bulundum.

Kısa süreli öğretmenlik tecrübem oldu. Lisans hayatımın son aylarında Afyon Tahmaz Dil Dershanesi'nde biyoloji öğretmenliğine başladım. Derslerine girdiğim 10 öğrencimden 4'ü Türkiye derecesi yaparak (Türkiye 5. 7. 62. ve 85.'si) beni ve dershanemizi gururlandırdılar.

Lisans eğitimimi tamamladıktan sonra ise Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D'nda yüksek lisans eğitimime başladım. Bu tezin neticelenmesi ile de yüksek lisans eğitimimi noktalamaktayım.

Bunların dışında halen AKÜ Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında burslu öğrenci olarak çalışmakta ve geleceğin bana ve ülkeme neler getireceğini dört gözler beklemekteyim.

Hepinizi seviyorum hepimiz tarafından sevilme istiyorum. Sevgilerimle/
Saygılarımla...

Biyolog Serkan ŞEN