

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYABETİK SIÇANLARDA DİYABET VE TAMOXİFEN
RETİNOPATİSİ ÜZERİNE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE
UYGULAMALARININ ETKİSİ

Hazırlayan
Sevil KESTANE

Danışman
Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM

Doktora Tezi

Ağustos 2020
KAYSERİ

T.C
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYABETİK SIÇANLARDA DİYABET VE TAMOXİFEN
RETİNOPATİSİ ÜZERİNE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE
UYGULAMALARININ ETKİSİ

(Doktora Tezi)

Hazırlayan
Sevil KESTANE

Danışman
Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM

Bu Çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TDK-2017-7751 kodu ile desteklenmiştir.

Ağustos 2020
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

ADI-SOYADI: Sevil KESTANE

İmza:



YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Diyabetik Sıçanlarda Diyabet ve Tamoxifen Retinopatisi Üzerine Mezenkimal Kök Hücre Uygulamalarının Etkisi” adlı **Doktora Tezi**, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Sevil KESTANE

Danışman

Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM

Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Nurcan DURSUN

KABUL VE ONAY

Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM danışmanlığında **Sevil KESTANE** tarafından hazırlanan **“Diyabetik Sıçanlarda Diyabet ve Tamoxifen Retinopatisi Üzerine Mezenkimal Kök Hücre Uygulamalarının Etkisi”** adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Fizyoloji** Anabilim Dalında **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

12/08/2020

JÜRİ:

Danışman: Prof.Dr. Bekir ÇOKSEVİM
(Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Ana Bilim Dalı)

Üye: Prof. Dr.Sami AYDOĞAN
(Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Ana Bilim Dalı)

Üye: Prof. Dr.Asuman GÖLGELİ
(Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Ana Bilim Dalı)

Üye: Prof.Dr.Harun ÜLGER
(Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anatomi Ana Bilim Dalı)

Üye: Dr.Öğr.Üye. Cihangir AÇIK
(Nuh Naci Yazgan Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Fizyoloji AbDalı)

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

..... / /

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Lisanüstü akademik çalışmalarımı yaptığım Yüksek Lisans(MSc) ve Doktora(PhD) eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren, beni en iyi şekilde yetiştirmek için büyük çaba harcayan, her türlü sıkıntımızda desteğini bizlerden esirgemeyen, bilimsel ve manevi desteğinden dolayı değerli tez danışmanım Değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Bekir Çoksevim'e, bilimsel anlamda tez süresince katkılarını esirgemeyen kıymetli Tez İnceleme Komitesi Jüri hocalarım Sayın Prof. Dr. Sami Aydoğan, Sayın Prof. Dr. Harun Ülger, Sayın Prof. Dr.Asuman Gölgeli hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca tez çalışmamdaki katkılarından dolayı Veterinerlik Fakültesi, Prof. Dr. Gültekin Atalan hocama, Gevher Nesibe Genom ve Kök Hücre Enstitüsü, Klinik Mühendisliği Araştırma ve Uygulama Merkezi ve Deneysel Klinik Araştırma Merkezi müdürlüğüne, çalışmamıza maddi destek sağlayan ERÜ Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimine sonsuz teşekkürimi ve saygılarımı sunuyorum.

Beni yetiştiren ve bugünlere ulaşmamı sağlayan çok değerli aileme; F. Rana kızıma, Ö.Faruk, F.Kayra oğullarıma ve sevgili eşim Ömer Kestane'ye bana verdikleri destek ve gösterdikleri sabır için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca çalışmamda kullandığım deneklerime sonsuz sevgilerimi iletiyorum.

Burada isimlerini sayamadığım ve bana her türlü destek veren herkese sonsuz sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Sevil Kestane, Ağustos 2020

“O, sizin için gözleri, kulakları, ve gönülleri inşa edendir; ne kadar az şükrediyorsunuz”;

Mü'minun Suresi, 78

DİYABETİK SIÇANLARDA DİYABET ve TAMOXİFEN RETİNOPATİSİ ÜZERİNE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE UYGULAMALARININ ETKİSİ

Sevil KESTANE

**Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı
Doktora Tezi, Sevil KESTANE, Ağustos 2020
Danışman: Prof.Dr.Bekir ÇOKSEVİM**

ÖZET

Diyabet ve tamoxifen uygulamaları sonucunda sıçanlarda oluşan retinal dejenerasyonlaraş intravitreal mezenkimal kök hücre uygulamalarının olumlu etkilerinin olabileceği amacıyla bu çalışma gerçekleştirildi.

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi DEKAM'dan temin edilen 2-3 aylık(200gr) ağırlığında 64 adet Spraque Dawley cinsi sıçanlar ile gerçekleştirildi. Deneklerden rastgele olarak sekiz grup oluşturuldu. Diyabetik sıçan eldesi yüksek tek doz intraperitoneal Streptozotozin (60mg/kg) ile tamoksifenik sıçan eldesi ise 26 gün gavajla tamoksifen(10mg/kg/gün) uygulamalarından sonra tüm gruplardan; fiziksel parametreler (vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi), fizyolojik parametreler (vücut sıcaklığı, oksijen satürasyonu, nabız düzeyi ve göz içi basıncı) ve elektrofizyolojik parametreler Elektrokardiografi, Görsel Uyarılma potansiyeli ve ElektroEnsefaloGrafik veriler elde edildi.

Deneklere mezenkimal kök hücre uygulamaları(1×10^6 canlı kök hücre/4 μ l) ile elektrofizyolojik veri eldeleri aynı saatlerde gerçekleştirildi.

Çalışma süresince elde edilen tüm veriler, bilgisayar ortamında SPSS programı kullanılarak değerlendirildi ve anlamlılık düzeyi olarak 0,05 alındı.

Deneklerin günlük su ve yem tüketimi ile vücut ağırlıkları ve beden kitle indeksi bulgularının tüm gruplarda anlamlı düzeyde değiştiği gözlemlendi($p < 0.05$).

Kan oksijen satürasyon düzeyleri, gruplar arasında yüksek düzeyde anlamlı salınımlar gösterdi ($p < 0,05$).

İntraoküler basınç sağ ve sol göz bulguları, kök hücre uygulanan sağ gözde tamoksifen grubunda göziçi basınç artarken diğer gruplarda azaldığı, sol göz de ise diyabet grubunda artarken diğer gruplarda azaldığı tespit edildi ($p \leq 0,05$).

Elektroensefalografi (EEG) verilerinden ortalama güç düzeyleri frontal bölge bulguları diyabetik gruplarda artış, pariyetal bölge diyabetik ve tamoksifenik grup verilerinde düşüş, oksipital bölge verilerinde ise tüm gruplarda anlamlı azalmalar tespit edilirken sadece tamoksifenik gruplarda anlamlı artışlar gözlendi($p<0,05$);

Retinal dejenerasyonun bir bulgusu olarak VEP verileri diyabetik ve tamoksifenik gruplarda 100ms, 200ms ve 300ms süreli kayıtlardan elde edilen ortalama değer düzeylerinde, azalan yönde etkili düzeyde değişiklik oluşturduğu tespit edildi($p<0,05$).

Sonuç olarak; diyabetik ve tamoksifenik sıçanlara mezenkimal kök hücre uygulamalarının, hem sunulan fizyolojik fonksiyonlar hem de EEG ve VEP gibi beyin fonksiyonları üzerine yararlı katkıları nedeniyle sunulan bulguların ilgili literatüre ve faaliyet alanına, kıymetli katkılar sağlayabileceği değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: Mezenkimal Kök Hücre, Diyabet, Tamoksifen, EEG, VEP Retinopati.

THE EFFECT OF MESENCHYMAL STEM CELL APPLICATIONS ON DIABETIC AND TAMOXIFEN RETINOPATHY IN DIABETIC RATS

Sevil KESTANE

**Erciyes University, Institute of Health Sciences Faculty of Medicine,
Department of Physiology Ph.D. Thesis, Sevil KESTANE, Ağustos 2020
Supervisor: Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM**

ABSTRACT

The effect of intravitreal mesenchymal stem cell applications on retinal degenerations occurring in rats caused by diabetes and tamoxifen applications was researched in this study.

There were used 64 Sprague Dawley rats, 2-3 months(200 g), obtained from Erciyes University Experimental and Clinical Research Center(DEKAM). Eight groups were formed randomly. Diabetic rats were obtained from high single dose intraperitoneal Streptozotocin(60mg/kg) and tamoxifenic rats were obtained after 26 days of gavage tamoxifen(10mg/kg/day); physical(body weight and body mass index), physiological (body temperature, oxygen saturation, pulse level and intraocular pressure) and electrophysiological parameters(Electrocardiography, Visual Evoked Potential and ElectroEncephalographic data) were obtained.

Mesenchymal stem cell applications(1×10^6 live stem cells /4 μ l) and electrophysiological data were performed at the same time.

It was observed that the subjects' daily water and feed consumption, body weights and body mass index findings changed significantly in all groups($p < 0.05$).

Blood oxygen saturation levels showed highly significant fluctuations between groups($p < 0.05$).

While the intraocular pressure increased in the tamoxifenic group in stem cells applied right eye, it decreased in the other groups, while it increased in diabetic group's left eyes, it decreased in the other groups($p < 0.05$).

Mean power levels from the electroencephalography(EEG) data showed increase in frontal region in diabetic groups, a decrease in diabetic and tamoxifenic groups in parietal region, and a significant decrease in occipital region data, while significant increases were observed only in tamoxifenic groups($p < 0.05$);

As a finding of retinal degeneration, VEP data were found to cause decreasing effect in the mean value levels obtained from 100ms, 200ms and 300ms records in diabetic and tamoxifenic groups($p < 0.05$).

As a result; it was evaluated that mesenchymal stem cell applications in diabetic and tamoxifenic rats could make valuable contributions to the literature and field of activity, due to their beneficial contribution to both physiological functions and brain functions such as EEG and VEP.

Keywords: Mesenchymal Stem Cell, Diabetes, Diabetes, Tamoxifen, EEG, VEP, Retinopathy.



İÇİNDEKİLER

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI	ii
KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	xvi
TABLolar LİSTESİ.....	xx
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xxiv
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	8
2.1.ÖZEL DUYULAR.....	9
2.2.GÖZ.....	10
2.2.1.Gözün Yapısı.....	11
2.2.1.1.Fibröz Tabaka	12
2.2.1.2.Uveal Tabaka.....	12
2.2.1.3. Sinir Tabakası	13
2.2.1.3.1. Nöral Retina	13
2.2.1.3.2. Retina Pigment Epiteli.....	13
2.2.1.3.3.Bruch Membranı	15
2.2.2. Gözün Anatomisi ve Fizyolojisi.....	16
2.2.3. Gözün Fonsiyonel Yapıları.....	16
2.2.3.1. Retina.....	17

2.2.3.1.1. Retinanın Anatomisi ve Fizyolojisi.....	18
2.2.3.1.2. Retinal Damar Sistemi Anatomisi ve Fizyolojisi.....	21
2.2.3.1.3. Retinal Damar Sisteminin Gelişimi.....	22
2.2.4. Görsel Sinir Sistemi	24
2.2.4.1. Optik Sinir ve Beyindeki Görsel Bağlantısı.....	24
2.2.4.1.1. Lateral Genikulus Çekirdek.....	26
2.2.4.1.2. Lateral Posterior Çekirdek.....	26
2.2.4.1.3. Gözün Şeffaf Ortamları	26
2.2.5. Gözün Vaskülarizasyonu.....	27
2.2.5.1. Fibröz ve Uveal Tabakanın Vasküler Ağı	28
2.2.5.2. Sinir Tabakasının Vasküler Ağı	29
2.2.6. Kan-Retina Bariyerleri.....	31
2.2.7. Retina Dejenerasyonları	32
2.2.8. Diyabetik Retinopati Çalışması İçin Hayvan Modelleri.....	34
2.2.9. Hipergliseminin indüklenmesi ile Retinal bozuklukların Oluşması	37
2.3. DİYABET	37
2.3.1. Diyabetin Tanımlanması	37
2.3.2. Diyabetin Sınıflandırılması	41
2.3.3. Diyabetik Nöronal Dejenerasyon	42
2.3.3.1. Streptozotosin (STZ) ve Alloxan Enjeksiyonu	
2.3.4. Diyabetik Retinopati	44
2.3.5. Diyabetik Retinopati ile İlişkili Aday Genler	47
2.3.6. Diyabetik Retinopatide Görülen Fonksiyonel Değişiklikler.....	48
2.3.6.1. Proliferatif Olmayan, Klinik Öncesi Aşama	48
2.3.6.2. Proliferatif Öncesi Aşama.....	48
2.3.6.3. Proliferatif Aşama:.....	49

2.3.7.Diyabetin Patofizyolojisi.....	50
2.3.8.Diyabetes Mellitusta Serebral Glikoz Metabolizması	50
2.4.TAMOKSİFEN	52
2.4.1.Tamoksifen ve Kullanım Alanı	52
2.4.2.Tamoksifenin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri	54
2.4.5.Tamoxifen Retinopatisi	56
2.4.6.Tamoksifen ve Kök Hücre.....	57
2.5. KÖK HÜCRELER.....	58
2.5.1.Kök Hücre Nedir	58
2.5.2.Kök Hücrenin Karakteristik özellikleri.....	59
2.5.3 Kök Hücre Tipleri ve Kaynakları	61
2.5.3.1.Embriyonik Kök Hücreler.....	61
2.5.3.2.Amniyotik Kök Hücreler	62
2.5.3.3.İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler (IPs);	62
2.5.3.4.Yetişkin Kök Hücreler	63
2.5.3.4.1.Kemik İliği Kaynaklı Kök Hücreler	64
2.5.3.4.1.1.Hematopoietik Kök Hücreler.....	66
2.5.3.4.1.2.Multipotent Stromal Mezenkimal Kök Hücreler (Mezenkimal Kök Hücreler).....	66
2.5.3.4.1.2.1.Lokalizasyonu.....	68
2.5.3.4.1.2.2.Fizyolojik Görevleri	68
2.5.3.4.1.2.3.Kök Hücre'nin Görevi	69
2.5.3.4.1.2.4.Kök Hücrenin Kemik İliğindeki Nişlerdeki Görevi	70
2.5.3.4.1.2.5. Bağışıklık Sistemi Üzerindeki Görevi.....	70
2.5.3.4.1.3.Mezenkimal Kök Hücrelerin Aksiyon Mekanizmaları	71
2.5.3.4.1.3.1.Transdiferansiyasyon	73

2.5.3.4.1.3.2. Parakrin Etki	73
2.5.3.4.1.3.2.1. Anjyogenezin Stimülasyonu	74
2.5.3.4.1.3.2.2. Proanjiyojenik Etki.....	74
2.5.3.4.1.3.2.3. Hücresel Füzyon	75
2.5.3.4.1.3.2.4. Anti-Apoptotik Etki	76
2.5.3.4.1.3.2.5. Nörokoruyucu Etki	76
2.5.3.4.1.3.2.6. Endojen Kök Hücrelerin Aktivasyonu.....	78
2.5.3.4.1.3.3. İmmünomodülasyon.....	80
2.5.4. Mezenkimal Kök Hücreler ve Retina Dejenerasyonları	81
2.5.5. Kök Hücre ve Göz	82
2.5.6. Oküler Patolojilerde Mezenkimal Kök Hücreler ve Uygulamaları	84
2.5.7. Kök Hücre Tedavilerinin Roller ve Etkileri	85
2.5.8. Kök Hücrenin Güvenliği	87
2.5.9. Hücre Tedavisinin Optimizasyon Yöntemleri	88
2.5.9.1. Hücre Tedavisinin Genel Parametreleri	88
2.5.9.1.1. Enjekte Edilecek Hücre Miktarı	88
2.5.9.1.2. MKH'lerin Uygulama Yolu.....	88
2.5.9.1. İntravitreal Enjeksiyon Uygulaması	89
3. GEREÇ VE YÖNTEM	91
3.1: DEMİRBAŞ CİHAZ ve DONANIMLAR	91
3.2: SARF MALZEMELER, KİMYASALLAR ve DENEY HAYVANLARI	92
3.3. YÖNTEM	92
3.3.1. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Çalışma Protokolünün Belirlenmesi.....	93
3.3.1.1. Çalışma Protokolünün Belirlenmesi.....	94
3.3.2. Mezenkimal Kök Hücre Eldesi	95
3.3.2.1. Hücrelerin Pasajlanması.....	98

3.3.2.2.Hücre Sayısının Belirlenmesi.....	99
3.3.2.4.Hücre Canlılığının Belirlenmesi	100
3.3.2.5.Dişi ve Erkek Sıçanlardan Elde Edilen Mezenkimal Kök Hücrelerin Mikroskopik Görüntüleri (20x, büyütme çizgisi 50µm)	101
3.3.3.Retinopati Modellerinin Oluşturulması.....	103
3.3.3.1.Diyabetik Retinopati (DR) Modelinin Oluşturulması.....	103
3.3.3.2.Tamoksifen Retinopati (TR) Modelinin Oluşturulması	103
3.3.3.3.Diyabetik Tamoksifen Retinopati (DTR) Modelinin Oluşturulması.....	104
3.3.4. Deneyde Kullanılan Hayvanların Fiziksel Özelliklerinin Belirlenmesi.....	104
3.3.4.1.Vücut Ağırlığının Belirlenmesi	104
3.3.4.2.Vücut Uzunluğunun Belirlenmesi.....	104
3.3.4.3.Beden Kitle İndeksinin Belirlenmesi (BKI).....	105
3.3.5.Sıçanların Fizyolojik Özelliklerinin Belirlenmesi.....	105
3.3.5.1.Vücut Sıcaklıklarının Belirlenmesi.....	105
3.3.5.2.Kan Glukoz Düzeylerinin Belirlenmesi	105
3.3.5.2.Oksijen Satürasyonu	106
3.3.5.3.Deneklerin Sağ ve Sol Göz İçi Basıncının (GİB) Belirlenmesi.....	106
3.3.6. Kök Hücre Gruplarına İntravitreal Mezenkimal Kök Hücre Uygulaması.....	107
3.3.7. Elektrofizyolojik Kayıtların Veri Eldesi.....	108
3.3.7.1.Elektroensefalogram Kayıtlarının Eldesi.....	108
3.3.7.2.ElektroEnsefaloGrafik Şekiller	109
3.3.7.3.Elektrokardiyogram Kayıtlarının Alınması:	118
3.3.7.3.Vizüel Uyarı Potansiyeli (VEP) Kayıtlarının Alınması:	119
3.3.7.4.VEP Kayıtları Şekilleri	120

3.3.8.Deneklerin Ötenazisini Gerçekleştirilmesi ve Tam Kan Sayımı:.....	125
3.3.9.Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizinin Yapılması.....	125
4.BULGULAR.....	126
4.1.DENEKLERİN BESLENME DURUMU.....	126
4.2.DENEKLERİN FİZİKSEL ÖZELLİK VERİLERİ.....	127
4.2.1.Deneklerin Vücut Ağırlığı Verileri	128
4.2.2.Deneklerin Beden Kitle İndeksi Verileri.....	129
4.3.DENEKLERİN FİZYOLOJİK ÖZELLİK VERİLERİ.....	131
4.3.1. Deneklerin Beden Derecesi Verileri	131
4.3.2.Deneklerin %Oksijen Satürasyon Düzeyi Verileri.....	133
4.3.3. Kan Glikoz Düzeyi Verileri	134
4.3.4. Tam Kan Sayım Verileri	137
4.3.5. Kalp Atım Sayısı (Nabız) Düzeyleri Verileri	142
4.3.6. Göz İçi Basıncı Verileri (İntraocular Pressure).....	143
4.4.ELEKTROFİZYOLOJİK VERİLER.....	149
4.4.1.Elektroensefalografi Bulguları.....	149
4.4.1.2. Diyabetik- Tamoksifen- Retinopati Modeli Verileri.....	150
4.4.2.Vizüel Evoked Potansiyel (VEP) Verileri	158
4.4.2.1. Diyabetik Retinopati Modeli VEP Verileri	158
4.4.2.2. Tamoksifen Retinopati Modeli VEP Verileri.....	165
4.4.2.3. Diyabetik Tamoxifen Retinopati Modeli VEP Verileri.....	171

5.TARTIŞMA VE SONUÇ..... 181

6.KAYNAKLAR..... 206

EKLER

ÖZGEÇMİŞ



KISALTMALAR ve SİMGELER

ACE	: Anjiyotensin-I Dönüştürücü Enzim
AGEs	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
AH	: Amakrin Hücreleri
AGT	: Anjiyotensinojen,
AGTR-1	: Anjiyotensin-II Tip 1 Resptörü
Akt	: Aktinin
AMD	: Yaşla bağlantılı Maküler Dejenerasyon
AR	: Aldoz Redüktaz
B	: Tampon
bFGF	: Temel Fibroblast Büyüme Faktörü
BA	: Bazofil
BDNF	: Beyin-türevli Nörotrofik Faktör
BU	: Beden Uzunluğu
Buffer	: Tampon
BKİ	: Beden Kitle İndeksinin
BPH	: Bipolar Hücreler
BS	: Beden Sıcaklığının
CCL2	: Kemokin Ligandı 2
CNTF	: Siliyer Nörotrofik Faktörleri
CYP	: Sitokrom P faktörü
CO²	: Karbondioksit
CXCL12	: Kemokin 12
D	: Diyabet
DEKAM	: Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi
DH	: Dentritik Hücre
DM	: Diyabetes Mellitus
DMEM	: Dulbecco's Modified Eagle's Medium
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit

EDTA	: EtilenDiamin Teteaasetik Asit
EPCs	: Endotelyal Projenitör Hücreler
EEG	: Elektroansefalogram
EKG	: Elektrokardiyogram
EÜHAYDEK	: Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktörler
GDNF	: Glial Hücre Türevi Nörotrofik Faktör
GFAP	: Glial Fibriler Asidik Protein
GİB	: Göz İçi Basıncının
GLUT-1	: Glükoz Taşıyıcı-1
HGB	: Hemoglobin
HGF	: Hepatosit Büyüme Faktörü
HCT	: Hematokrit
HKH	: Hematopoietik Kök Hücre
HRB	: Hemato Retina Bariyer
IGF	: İnsülin-benzeri Büyüme Faktörü
IL	: İnterLökin
İnterferon-γ	: İnterferon-gama
IUPAC	: International Union of Pure and Applied Chemistry
K	: Kontrol
Ki67	: Antijen Ki67
Kg	: Kilogram
K-MKH	: Kemik İliği Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücre
KNM	: Koroid Neovasküler Membran
KRB	: Kan Retina Bariyeri
LGÇ	: Lateral Genikulus Çekirdek
LY	: Lenfosit
MKH	: Mezenkimal Kök Hücre

mg	: Miligram
M-CSF	: Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MCH	: Kan hücresinde Ortalama Hemoglobin
MCHC	: Ortalama kan hücresi Hemoglobin Konsantrasyonu
MCV	:Ortalama kan Hücresi Hacmi
MGO	: Methylglyoxal
MO	: Monosit
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NADPH	:Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NE	: Nötrofil
NK	: Doğal Öldürücü Hücreler, Natural Killer
NPH	: Nöronal Projenitör Hücreler
NOS2A	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetazlar
NOS3	: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
NPD1	: D1 NöroKoruyucu
NF-Kb	: Nükleer Faktör Kappa B
OS	: Oksijen Satürasyonunun
PBS	: Fosfat Tuz Solüsyonu
PDGF	: Platelet kaynaklı Büyüme Faktörleri
PEH	: Projenitör Endotelial Hücreler
pH	: Power of Hydrogen
PLT	: Platelet
JNK	: c-Jun N-terminal kinazlar
PKC- β	: Protein Kinaz C- β
p38	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
p53	: Tümör Protein 53
RAGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü
RBC	: Kırmızı Kan Hücreleri
RGH	: Retina Gangliyon Hücreler

ROS	: Reaktif Oksijen Partiküllerini
RP	: Retinis Pigmentoza
RPE	: Retina Pigment Epiteli
SK	: Süperior Kollikulus
SpO²	: Oksijen Doygunluğu
STZ	: Streptozotozin
TAM	: Tamoksifen
TGF Beta	: Beta Büyüme Faktörü dönüştürücüsü
TIMPs	: Metalloproteaz Matriksin İnhibitör Dokusu
TKS	: Tam Kan Sayımının
TR	: Tamoksifen Retinopatisi
TURDEP	: Türkiye Diyabet ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans
UV	: Ultra Viyole
VA	: Vücut Ağırlığı
V1	: Primer Görsel Alan
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VEP	: Vizüel Uyarı Potansiyeli
WBC	: Beyaz Kan Hücreleri
Wnt	: Wingless Int-1

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 4.1. Deneklerin deney süresince günlük su ve yem tüketimi değişimleri....	126
Tablo 4.2. Tekli uygulama gruplarının vücut ağırlıklarında meydana gelen değişiklikler	128
Tablo4.3. Çoklu uygulama gruplarının vücut ağırlıklarında meydana gelen değişiklikler	129
Tablo 4.4. Tekli uygulama gruplarının beden kitle indeksi (BKİ) Verileri	130
Tablo 4.5. Çoklu uygulama gruplarının Beden Kitle İndeksi (BKİ) Verileri	130
Tablo 4.6: Tekli uygulama gruplarının vücut sıcaklıkları (VS)	131
Tablo4.7. Çoklu uygulama gruplarının vücut sıcaklıkları (VS).....	132
Tablo4.8. Tekli uygulama gruplarının % oksijen satürasyonu (%OS) düzeyleri bulguları	133
Tablo 4.9. Çoklu uygulama gruplarının %oksijen satürasyonu (%OS) düzeyleri verileri.....	134
Tablo 4.10. Tekli uygulama gruplarının kan glikoz düzeyleri (KGD) bulguları.....	135
Tablo 4.11. Çoklu uygulama gruplarının kan glikoz düzeyleri bulguları.....	136
Tablo 4.12. Tekli ve çoklu uygulama gruplarının eritrositer parametreleri	137
Tablo 4.13. Tekli ve çoklu uygulama gruplarının lökositler parametreleri.....	138
Tablo 4.14. Tekli ve çoklu uygulama gruplarının kan şekilli elemanları.....	140
Tablo 4.15. Tekli uygulama gruplarının nabız sayısı (bpm)bulguları	142
Tablo 4.16. Çoklu uygulama gruplarının nabız sayısı (bpm)verileri	143
Tablo 4.18. Çoklu uygulama gruplarının sağ göz içi basınç (GİB) verileri	144
Tablo 4.21: Tekli uygulama grupları diyabetik tamoksifen retinopati frontal bölge EEG bulguları.....	150
Tablo 4.22: Çoklu uygulama grupları diyabetik tamoksifen retinopati frontal bölge EEG bulguları.....	151
Tablo 4.23: Tekli Uygulama grupları diyabetik tamoksifen retinopati pariyetal bölge EEG bulguları	152

Tablo 4.24: Çoklu uygulama grupları diyabetik tamoksifen retinopati pariyetal bölge EEG bulguları	153
Tablo 4.25: Tekli uygulama grupları diyabetik tamoksifen retinopati oksipital bölge EEG bulguları.....	155
Tablo 4.26: Çoklu uygulama grupları diyabetik- tamoksifen retinopati oksipital bölge EEG bulguları.....	156
Tablo 4.27: Diyabetik retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz genlik verileri.....	159
Tablo 4.28: Diyabetik retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz genlik bulguları.....	160
Tablo 4.29 :Diyabetik retinopati 300msn'deki genlik verileri.....	161
Tablo 4.30: Diyabetik retinopati 100msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik bulguları	162
Tablo 4.31: Diyabetik retinopati 200msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri	162
Tablo 4.32: Diyabetik retinopati 300msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri.	163
Tablo 4.33: Diyabetik retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer bulguları.....	163
Tablo 4.34 :Diyabetik retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri.....	164
Tablo 4.35: Diyabetik retinopati 300msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri.....	164
Tablo 4.36 : Tamoksifen retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz genlik verileri ...	165
Tablo 4.37 :Tamoksifen retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz genlik verileri	166
Tablo 4.38: Tamoksifen retinopati 300msn'deki sağ ve sol göz genlik verileri ...	167
Tablo 4.39: Tamoksifen retinopati 100msn'deki pariyetal bölge P3P4 ortalama değer (OD) ve genlik (PtP) bulguları	167
Tablo 4.40 : Tamoksifen retinopati 200msn'deki pariyetal bölge P3P4 ortalama değer (OD) ve genlik (PtP) verileri	168
Tablo 4.41:Tamoksifen retinopati 300msn'deki pariyetal bölge P3P4 ortalama değer (OD) ve genlik (PtP) bulguları	169
Tablo 4.42: Tamoksifen retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer (OD) verileri.....	169

Tablo 4.43: Tamoksifen retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer (OD) verileri.....	170
Tablo 4.44: Tamoksifen retinopati 300msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer (OD) verileri.....	170
Tablo 4.46: Diyabetik tamoksifen retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz genlik verileri.....	171
Tablo 4.47: Diyabetik tamoksifen retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz genlik verileri.....	172
Tablo 4.48: Diyabetik tamoksifen retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz genlik verileri.....	173
Tablo 4.49: Diyabetik tamoksifen retinopati 300msn'deki sağ ve sol göz genlik bulguları.....	173
Tablo 4.50: Diyabetik tamoksifen retinopati 300msn'deki sağ ve sol göz genlik bulguları.....	174
Tablo 4.51: Diyabetik tamoksifen retinopati 100msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri	174
Tablo 4.52: Diyabetik tamoksifen retinopati 100msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri	175
Tablo 4.53: Diyabetik tamoksifen retinopati 200msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri	175
Tablo 4.54: Diyabetik tamoksifen retinopati 200msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri	176
Tablo 4.55: Diyabetik tamoksifen retinopati 300msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri	176
Tablo 4.56: Diyabetik tamoksifen retinopati 300msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik bulguları	177
Tablo 4.57: Diyabetik tamoksifen retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri.....	177
Tablo 4.58: Diyabetik tamoksifen retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri.....	178
Tablo 4.59: Diyabetik tamoksifen retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri.....	178

Tablo 4.60: Diyabetik tamoksifen retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri.....	179
Tablo 4.61: Diyabetik tamoksifen retinopati 300msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri.....	179
Tablo 4.62: Diyabetik tamoksifen retinopati 300msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri.....	180



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Beyindeki özel duyu alanların merkezleri	10
Şekil 2.2. Gözü oluşturan yapıların görüntüsü.....	12
Şekil 2.3. İnsan Retina Pigment Epitelinin ışık mikrofotografisi	13
Şekil 2.4. Retina homeostazisinde görev alan RPE'nin fonksiyonel özellikleri ..	14
Şekil 2.5. Bruch Membranı	15
Şekil 2.6. Gözün fonksiyonel yapılarının gösterimi	16
Şekil 2.7. Nöral tüpün gelişimi ve retinanın oluşumu	17
Şekil 2.8. Retinayı oluşturan tabakalar ve hücrelerin şematik görüntüsü	19
Şekil 2.9. Retina görüntüsünde damarların belirlendiği mikroskobik görüntüsü	22
Şekil 2.10. Bir retinal kılcal damar kesitinin şematik gösterimi.	23
Şekil 2.11. Görsel sinir sistemi ve görsel alan	24
Şekil 2.12. Görme alanı ve optik sinirlerin birleştiği optik kiazma.	25
Şekil 2.13. Gözün vasküler ağını oluşturan arter ve damarların şematik gösterimi.	28
Şekil 2.14. Gözdeki tabakaların vaskülarizasyonunu sağlayan yapıların şematik gösterimi	29
Şekil 2.15. Retinadaki mikrovasküler ağın organizasyonunda yer alan yapılar ve bulundukları bölümler.	30
Şekil 2.16. Makula bölgesinin vaskülarizasyonunun mikroskobik görüntüsü.	30
Şekil 2.17. Kan retina bariyeri, retina ve koroiddeki kapiller duvarın yapısı.	32
Şekil 2.18. Diyabetik retinopati evreleri	33
Şekil 2.19. Tamoksifen retinopatisi	34
Şekil 3.1. Diyabetin insan vücudunda oluşturduğu komplikasyonlar	39
Şekil 3.2. Diyabetik retinopati türlerinin şematik gösterimi.	48
Şekil 3.3. Diyabetik retinopati gelişiminin klinik aşamaları	49
Şekil 3.4. Glikoz dalgalanmasının akış şeması.	51

Şekil 4.1.Östrojen molekülü ve tamoksifenin kimyasal yapısı.	53
Şekil 4.2.Retinada östrojen üretiminin akış şeması görülmektedir.	57
Şekil 5.1.Dölllenmiş yumurta; totipotent	59
Şekil 5.2.Kök hücre tipleri ve farklılaşması	61
Şekil 5.3.Kök hücre çeşitleri	62
Şekil 5.4.Pluripotent kök hücre	63
Şekil 5.5.MKH'lerin multipotent özelliği görülmektedir.	68
Şekil 5.6.Kök hücre nişinin farklı bileşenleri ile gösterimi.....	71
Şekil 5.7. Mezenkimal kök hücreler (MKH) tarafından indüklenen doku rejenerasyon mekanizmaları.	72
Şekil 5.8. Kök hücre transplantasyonunda hücrelerel füzyon ve yeniden programlama	75
Şekil 5.9. Beynin farklı hücrelerinde MKH'lerin uyarıcı (+) veya inhibe edici (-) etkileri.....	77
Şekil 5.10.MKH'lerin nörotrofik etkisi	79
Şekil 6.1.Çalışma protokolünde belirlenen ölçüm ve enjeksiyon günleri.....	94
Şekil 6.2.Kontrol grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG ön/son test şekilleri...	110
Şekil 6.3. Diyabet grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG ön/son test şekilleri ..	111
Şekil 6.4. Tamoksifen grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG ön/son test şekilleri	112
Şekil 6.5. Buffer grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG ön/son test şekilleri	113
Şekil 6.6. K/MKH grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG ön/son test şekilleri ..	114
Şekil 6.7. D/MKH grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG ön/son test şekilleri...	115
Şekil 6.8. TAM/MKH grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG ön/son test şekilleri	116
Şekil 6.9. D+T/MKH grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG ön/son test şekilleri	117
Şekil 6.10. Kontrol grubu VEP ön/son test kayıt şekilleri	121
Şekil 6.11. K/MKH grubu VEP enjeksiyon öncesi ve sonrası test kayıt şekilleri .	121

Şekil 6.12. Diyabet grubu VEP ön/son test kayıt şekilleri	122
Şekil 6.13. D/MKH grubu VEP enjeksiyon öncesi ve sonrası kayıt şekilleri	122
Şekil 6.14. Tamoksifen grubu VEP ön/son test kayıt şekilleri.....	123
Şekil 6.15. TAM/MKH grubu VEP enjeksiyon öncesi ve sonrası test kayıt şekilleri	123
Şekil 6.16. D+T/MKH grubu VEP enjeksiyon öncesi ve sonrası test kayıt şekilleri	124
Şekil 6.17. Buffer grubu VEP ön/son test kayıt şekilleri	124



RESİM LİSTESİ

Resim 3.1.Sakrifiye edilen Sprague Dawley ratlar	95
Resim 3.2.MKH izolasyonu için femur ve tibiaların disseksiyonu.....	95
Resim 3.3.Laminar flow kabin	96
Resim 3.4.Kemik epifiz uçlarının kesilmesi; uçları kesilen kemikler; kesilen kemik uçları	96
Resim 3.5.İlik süspansiyonunun pipetaj edilmesi ve toplanması	97
Resim 3.6.Santrifüj sonrası elde edilen hücre pelleti.....	97
Resim 3.7.Hücrelerin flaska ekimi görülmektedir.....	97
Resim 3.8.Ekimi yapılan hücrelerin mikroskopta görünümü.....	98
Resim 3.9.Hücrelerin kaldırılması	99
Resim 3.10.Mikroskop görüntüsü.....	104
Resim 3.11.Thoma Lamı görüntüsü	104
Resim 3.12.Hücrelerin thoma lamı üzerinde mikroskoptaki görüntüsü.....	100
Resim 3.13.Trypan mavisi ile boyanan hücreler.....	101
Resim 3.14. Mezenkimal kök hücrelerin takibi	106
Resim 3.15. İntraperitoneal STZ uygulaması.....	107
Resim 3.16.Deneklere oral gavaj yolla gerçekleştirilen tamoksifen uygulaması ..	104
Resim 3.17.Sıçan ağırlığının belirlenmesi	166
Resim 3.18.Beden uzunluğunun belirlenmesi.	104
Resim 3.19.Sıçan beden sıcaklığının belirlenmesi.....	105
Resim 3.20.Kan glikoz düzeyinin belirlenmesi.	106
Resim 3.21.Deneklerin oksijen satürasyon düzeyinin belirlenmesi.....	106
Resim 3.22.Deneklerin göz içi basınçlarının belirlenmesi	106
Resim 3.23.İntravitreal MKH enjeksiyonu	108
Resim 3.24.Enjekte edilen MKH hücreleri	108
Resim 3.25.EEG kaydı için elektrotların yerleştirilmesi.	109

Resim 3.26.Elektrofizyolojik kayıt örneği.	109
Resim 3.27: Deneklerin ekstremitelerine elektrotlar yerleştirildikten sonra EKG kayıtlarının alınması	118
Resim 3.28: VEP kaydı için elektrotların yerleşiminin gösterimi.	119
Resim 3.29. VEP kaydının alınması.	120
Resim 3.30. VEP kayıt örneği.	120



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Gözle ilgili birçok hastalık bulunmaktadır. Bu organın her anatomik kısmı bir bozukluk gösterebilir ve bir göz bozukluğuna neden olabilir. Göz hem optik hem de nöronal bir aygıt olarak mükemmel bir yapıdır. Göze giren ışık saydam ortam olan kornea, aköz hüner, lens ve vitrozden geçerek retinaya ulaşmak zorundadır. Nöronal bir membran olan retinaya ulaşan ışık önce optik sinir lifleri ve sonra nöronal tabakaları geçerek fotoreseptörlere ulaşmaktadır. Retina, ışık enerjisi halinde gelen uyarıları, beynimize ulaşan anlamlı elektrik sinyallerine dönüştüren özel bir dokudur. Retinanın fizyolojisi ile ilgili pek çok çalışma yapılmasına rağmen, bilinmeyen birçok karanlık noktalar bulunmaktadır. Retinal bilgi sadece görme korteksine değil beynin birçok kısmına aktarılmaktadır. Gangliyon hücrelerinin aksonlarından oluşan optik sinir, mesajları lateral genikülat cisimdeki parvoselüler ve magnoselüler tabakalarda sinaps yaparak görme korteksine aktarılmaktadır. Optik sinirden bazı lifler mezensefalonda süperior kollikulus bölgesine ulaşmakta ve buradan serebellum, vestibüler sistem, işitme sistemi ve ekstraoküler adelelere mesajlar iletilmektedir. Pretektal sahaya ulaşan mesajlar, pupilla ve siliyer cisme giden uyarılar oluşmasını sağlamaktadır. Hipotalamusun suprakiazmatik nükleusuna ulaşan mesajlar sirkadian ritmin oluşmasını sağlamaktadır (Bayazıt ve Bora, 1998). Yani göz retinası önemli kimyasal ve fiziksel olayların merkezidir. Görme mekanizması bu olayların esasına dayanmaktadır.

Diyabetik retinopati dünyada 93 milyon kişiyi etkileyen, görme bozukluğunun önde gelen nedenlerindendir. Bu kişilerin 28 milyonu arasında körlük riski bulunmaktadır (Yau ve ark., 2012). Diyabetik Retinopatinin gelişimi ve ilerlemesindeki mekanizmalar çok faktörlü ve kompleks oldukları için henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Mikrovasküler bir komplikasyon olmasına karşın aynı zamanda nöronal ve gliyal fonksiyon bozuklukları ile de sonuçlanmaktadır. Retina dejenerasyonu, dünya çapında

her yıl milyonlarca insanı etkilemektedir ve hücre temelli tedaviler yaşa bağlı maküler dejenerasyon (AMD), Stargardt hastalığı ve retinitis pigmentosa tedavisi için test edilmesine karşın (Cramer ve MacLaren, 2013; Ramsden ve ark., 2013) diyabetik retinopati üzerindeki araştırmalar sınırlı olmakla beraber tamoxifen retinopatisi üzerindeki kök hücre uygulama çalışmalarına rastlanılmamaktadır. Retina pigmentli epitel (RPE) hücrelerine farklılaşan embriyonik kök hücre tabanlı tedaviler şu anda klinik çalışmalarda kullanılsa da (MacLaren ve ark., 2006; Pearson ve ark., 2012) bazı ülkelerde etik olmaması nedeniyle kullanılmamaktadır. Bu nedenle mezenkimal kök hücre tercih edilmektedir.

Tamoxifen Retinopatisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Tamoxifen (1mg/gün) tedavisi oligodentrositleri etkileyerek (%20 oranında artırarak) miyelin düzeyini (%20) artırmaktadır ayrıca reaktif astrositleri de etkilediği bilinmektedir (Guptarak ve ark., 2014). Endojen miyelinizasyon MSS’de sinirlerin rejenerasyonunda çok önemli bir etkidir (Duncan ve ark., 2018) bu da Tamoxifenin MSS ve retina üzerinde etkisinin olduğunu göstermektedir. 14 günlük Tamoxifen (1mg/gün/sıçan) uygulamasının spinal kord hasarı olan sıçanların motor düzeyinde toparlama sağladığı belirtilmektedir. Tian ve ark. tarafından, 5mg/kg dozundaki tamoksifen uygulamasının spinal kord hasarı olan sıçanlarda motor düzeyinde iyileşme sağladığı daha önce belirtilmiştir (Tian ve ark., 2009).

Büyük bir potansiyele sahip olan mezenkimal kök hücrelerin (MKH) kullanımının, göz dahil olmak üzere birçok dejeneratif bozukluğun tedavisi için umut verici olduğu bilinmektedir. Retina dejeneratif hastalıklarında, hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda MKH'lerin retina nöronlarını ve retinal pigmentli epitel hücrelerini iyileştirmiştir. MKH transplantasyonunun retinal morfolojiyi ve işlevini iyileştirdiği ayrıca retinal dejenerasyonu da geciktirdiği bilinmektedir.

Retinal hastalıklar için kök hücre terapileri uzun zamandan beri devam etmektedir. Şu an yapılan birkaç klinik çalışma iyileşme sağlamaktadır. Yaşla ilişkili maküler dejenerasyon, Stargardt’s ve retinis pigmentosa gibi görsel bozuklukları tedavi etmek için yapılan çalışmalarda embriyonik, umbilikal kordon ve fetal kaynaklı kök hücreler ile kemik iliği kaynaklı kök hücreler kullanılmaktadır. Retinal rejenerasyon ve kök hücre biyolojisi analiz çalışmaları sonucunda retinopatilerin tedavisi için farklı hücresel yaklaşımlar üretilecektir (Conor ve All, 2013).

Literatürde diyabetik retinopati olgularında gelişen retinal iskemi-reperfüzyon hasarlarında günümüzde etkili bir tedavinin bulunmamasına karşın sıçan modellerinde retinal projenitör hücrelerin subretinal enjeksiyonla uygulanması sonucunda retinal projenitör hücrelerin 8 hafta süreyle canlı kaldıkları ve elektroretinografi ile VEP bulgularında iyileşme gösterdiği tespit edilmiştir. Fakat uygulama sırasında deneğin fiziksel ve fizyolojik özellikleri üzerindeki etkisi gözardı edilmiştir.

Bu çalışmamızda diyabetin ve tamoksifen uygulamalarının oluşturduğu retinopati modellerinde intravitreal MKH enjeksiyonunun vücut ağırlığında, beden kitle indeksinde, beden sıcaklığında, oksijen saturasyonu seviyesinde, nabız düzeyinde ve MKH enjeksiyonu uygulanan ve uygulanmayan gözlerin iç basıncı gibi fiziksel ve fizyolojik özellikleri üzerindeki etkisinin yanısıra intravitreal uygulamanın beyin elektriksel faaliyetlerine etki edip etmediği ettiyse etki düzeyi ayrıca görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) üzerindeki etkisi de araştırılarak görsel yolda diyabetin erken evresinde oluşturduğu bozukluklar ve günlük 10mg/kg tamoksifen dozunun etki düzeyi ve iyileşme düzeyi araştırılmaya çalışıldı.

Bugüne kadar uzun süreli hiperglisemi sonucunda oluşan retinal damar sistemi hasarının rejenerasyonu için hiçbir tedavi geliştirilememiştir. Hem nörovasküler hasarı önlemek hem de hasarlı retinayı onarmak için hücre terapisi mümkün bir seçenek gibi görülmektedir (Andrei ve ark, 2016). Diyabetik hastaların klinik değerlendirmeleri ve retinal otopsileri Diyabetik Retinopatinin progresyonu ve özellikleri hakkında bilgi sağlamasına karşın patofizyolojik mekanizması henüz anlaşılamamıştır. Diyabetik Retinopatinin gelişiminin moleküler ve hücresel düzeyde daha iyi anlaşılabilmesi için hayvan modelleri üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (Angela ve Amy, 2013).

DR tedavisi için yeni geliştirilen yaklaşımlar, mezenkimal kök hücrenin nöroprotektif ve nörotrofik faktör oluşturabilme yeteneği, endotelial projenitör hücrelerin damar sistemini onarabilme potansiyeli veya adipoz stromal hücrelerin bunları başarabilme kabiliyetine dayanmaktadır (Ljubimov ve ark., 2010; Megaw ve ark., 2014).

Diyabetik retinopati tedavisinde kök hücrenin farklı kaynakları ve farklı doz miktarları ile çalışmalar devam etmektedir (Ezquer ve ark., 2016; Kong ve ark., 2015; Kim ve ark., 2016; Johnson ve ark., 2010). Literatürde Tamoksifen retinopatisi tedavisinde henüz kök hücre çalışmaları bulunmamaktadır. Bu nedenle daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır. Tamoksifenin bazı kanser tedavilerinde vazgeçilemez bir ilaç olduğu da

düşünüldüğünde yan etkilerinin ortadan kaldırılması veya hayatı etkileyebilecek minimum düzeye indirilmesi için kök hücre ile birlikte tedavisinin daha iyi olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışma ile literatürde belirtilen uygulama modellerine uygun olarak oluşturulan diyabetik ratlarda, diyabet ve tamoksifen ile etkilenen retinal dejenerasyonlara mezenkimal kök hücre uygulamalarının olumlu etkisinin tespiti amaçlanmıştır.

Kemik iliği mezenkimal kök hücresi (K-MKH) kendini yenileme ve mezenkimal ve non-mezenkimal hücrelere farklılaşabilme yetenekleri sayesinde bazı iyileştirilemeyen hastalıklar için tedavi edebilme potansiyeline sahiptir. Özellikle, K-MKH renal iskemi/reperfüzyon hasarlarını onarabilmektedir. Bunu tüpsü epitel hücrelere, mesangliyal hücrelere, endotelyal hücrelere ve podositlere farklılaşarak, renotrofik sitokinler ile büyüme faktörleri oluşturarak gerçekleştirdiği belirtilmektedir (Haibin ve ark., 2012).

Kök hücre terapileri nörodejeneratif hastalıklarda umut vaat etmektedir. Özellikle MKH'lar nöronlara farklılaşabilme yeteneklerinden dolayı retinal dejenerasyonlarda büyük ilgi görmektedir (Sevil ve Bekir, 2019). Retina; sinir sisteminde, kök hücrelerin fonksiyonlarını ve dağılımını incelemek için uygun bir ortam sağlamaktadır. İntravenöz uygulanan mezenkimal kök hücre transplantasyonunun retinal apoptotik hücreleri inhibe edebildiği, inflamatuvar cevapları azalttığı ve oluşan hasarın yayılmasını sınırladığı belirtilmektedir (Jiang ve ark., 2014). Retinal hücre apoptozisi nedeniyle oluşan retinal hastalıklar geri dönüşümü olmayan görme kaybıyla sonuçlanmaktadır. Bu tip çalışmalarda uygulanabilecek birkaç kök hücre kaynağı vardır. Birçok çalışma transplante edilen kök hücrenin retinanın farklı tabakalarına göç ettiğini ve ordaki hücrelerle ilişki kurabildiğini göstermiştir (Salehia ve ark., 2017).

Retina tedavilerinde kullanılan kök hücreler birçok dokudan elde edilebilmelerine rağmen genellikle kemik iliğinden izole edilen stromal multipotent hücrelerdir. Son günlerde mezenkimal kök hücrelerin (MKH) birçok hastalığın tedavisinde ve doku değişiminde kullanılmasının mümkün olduğu belirtilmiştir. MKH'ler fibroblast büyüme faktörü (FGF-2) gibi nöroprotektif büyüme faktörleri ve siliyer nörotrofik faktörleri (CNTF) salgılamaktadır. Ve insan çalışmalarında da güvenli olduğu kanıtlanmıştır. MKH'ların dejeneratif hastalıklarda nöral retina hasarlarını onarabilme yeteneği yaşla bağlantılı maküler dejenerasyonlarda (AMD) ve retinis pigmentoza

(RP)'da gösterilmiştir. Lokal veya sistemik olarak enjekte edildiğinde vizüel koruma sağladığı ve dejenerasyonu geciktirdiği belirtilmiştir. Bunun bölgedeki nöral projenitörleri nöroretinal dokuyunun rejenerasyonu için uyararak veya fotoreseptörlere ve retinal pigmentlere farklılaşarak olabileceği belirtilmektedir.

Dejeneratif retinal hayvan modellerinde MKH'ler intravitreal olarak uygulandığında apoptozisi önleyen, anjiogenezisi uyaran ve bölgedeki nöral projenitör hücrelerin nöroretinal doku rejenerasyonunu sağlayan nörotrofik faktörler salgılayarak nöroretinayı koruyabildiği belirtilmiştir. (Andrei ve ark., 2016). Retinanın dejeneratif hastalıkları tüm toplumlarda önde gelen körlük nedenidir. Günümüzde bu hastalıkların kökten tedavileri konusunda somut gelişmeler izlenmektedir. Bunlar arasında kök hücre tedavileri önde gelmektedir. Bu hücrelerin hemen her organda bulundukları ve doku yenilenmesinde görev aldıkları bilinmektedir. Multipotent olan bu hücre grubunun ortamdaki uygun uyaranlar ile pek çok işlevsel hücre tipine farklılaştırılabileceği gösterilmiştir. Gözdeki kök hücre miktarının azlığı ve teminindeki zorluklar bunların tedavi maksatlı uygulamalarını zorlaştırmaktadır. Mezenkimal kök hücrelerin (MKH) kas, cilt ve nöron hücrelerine de dönüşebildikleri gösterilmiştir. Ayrıca koroid neovasküler membran (KNM) gelişiminde kemik iliği kökenli kök hücrelerin katkıda bulunduğu gösterilmiştir. İnsanda bu hücrelerin temini kolaydır ve otojenik ya da allojenik uygulamalarının başarılı klinik uygulamaları da vardır. Bu hücreler, retina dejenerasyon ve distrofilerinin tedavisinde bir umut kaynağı gibi görünmektedir (Gökhan ve ark., 2008).

İnsan vücudu bir yaranın hemen iyileşmesini sağlayacak şekilde muhteşem bir şekilde organize edilmiştir. Vücudumuzda ciddi hasar görmüş ya da hastalanmış farklılaşmış hücreler doğal yollarla yenilenemezler. Bu hastalanmış ya da hasar görmüş hücrelerin yerine sağlıklı ve işlevsel hücreler oluşturmak için Kök Hücreler devreye girmektedir. Hastalıklı hücrenin sağlıklı hücre ile yer değiştirmesi işlemi "Hücre tedavisi" olarak adlandırılmaktadır (Kestane, 2015). Yetişkin pluripotent kök hücreler olarak bilinen MKH'ler günümüzde dejeneratif hastalıklarda yeni ve etkili bir araç haline gelmiştir. MKH'ler tüm doku ve organlarda bulunmakta ve in vitro ortamda çeşitli hücrelere farklılaşabilme yetenekleri ile tanınmaktadırlar (osteoblast, kondrosit, adiposit ve fibroblast gibi). MKH'ların etkinliği hücrelerin farklılaşabilme kapasiteleri ile hücrelerin yenileyebilmesini sağlayabilmesidir. Ayrıca MKH'lerin trofik (anjiyojenik,

anti-apoptotik, organ intrinsik prekürsör ve kök hücre proliferasyonu), bağışıklık sistemini düzenleyici ve kemoatraktant erkisinden sorumlu çok çeşitli biyoaktif faktörler de salgılayabilmektedirler. Nörodejeneratif hastalıklarda MKH'lar doğrudan hücre gelişimini ve nöral hücre sağkalımını teşvik ederek veya nöral dokunun mikroçevresine etki ederek nörotrofik faktörler de salgılamaktadırlar (beyin türevi nörotrofik faktör, sinir büyüme faktörü veya vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi). MKH'lar bu nedenle retinal hastalıkların tedavisi için potansiyel bir kaynak olarak görülmektedir (Roubeix ve ark., 2015).

Bu çalışmanın sonucunda Mezenkimal kök hücrenin, diyabetik ve tamoksifen retinopatisinde retinal aktivite üzerine etki düzeyinin tespiti amaçlandı. Son yıllarda belirtildiği gibi çeşitli retinal hastalıkların tedavisi için kök hücreleri hedef alan klinik çalışmalar halen devam etmektedir. Yapılan araştırmalar retina bozukluklarında kök hücre tedavilerinin gelecekte umut vaat ettiğini göstermektedir. Kadınlarda en sık rastlanılan meme kanseri gün geçtikçe ağırlığı artan bir sorun olmakla beraber bu alanda kullanılan Tamoksifen, erken ve ileri evre meme kanserinin tedavisinde kullanılan bir nonsteroid antiöstrojen bir ilaçtır. Tamoksifen ile metastatik göğüs kanseri tedavisinde etkili sonuçlar elde edilmektedir fakat uzun süre kullanımı oküler toksisite etkisi oluşturmaktadır. Tamoksifen Retinopatisi yüksek doz tamoksifen tedavilerinde görülen bir yan etki olmasına karşın düşük doz kullanımında da görüldüğü belirtilmektedir. Günümüzde hem Diyabetik Retinopatinin hem de tamoksifen retinopatisinin tam anlamıyla tedavisi olmamakla birlikte, kök hücre uygulamaları ile, belirtilen faktörlerle ortaya çıkabilecek görme kayıplarının mümkün olduğunca engellenmesi veya en aza indirgenmesine katkı sağlayabileceği düşüncesiyle bu proje planlanmıştır.

Elektroensefalografi (EEG) beyin aktivitesini ve değişik aydınlatma koşullarına göre değişimini kaydetmek için elektrofizyolojik bir yöntemdir. Diyabet ve Tamoksifen uygulamasının EEG üzerindeki etkisi ve intravitreal MKH uygulamasının beynin frontal, parietal ve oksipital aktivitesi üzerinde etki oluşturup oluşturmadığı deneklerin aydınlık ve karanlık olmak üzere iki ayrı safhadaki aktivite düzeyleri incelenerek açıklanmaya çalışıldı. Literatürde farklı ışıklandırma koşullarının ruh hali ve davranış üzerindeki etkileri üzerine önemli araştırmalar yapılmış olmasına karşın, önceki araştırmalar çoğunlukla kendi bildirdiği anketler gibi öznel önlemlere dayanmaktadır. Buna göre, beyin aktivitelerinin farklı aydınlatma koşullarıyla

değiştiğini objektif olarak gösteren nispeten az kanıt bulunmaktadır (Jun-Sang ve ark., 2017).

Sonuç olarak bu çalışmada kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrenin intravitreal uygulamasının diyabetin erken evresinde retinada oluşabilecek komplikasyonlar ile tamoksifen kullanımının ve diyabetiklerde tamoksifen kullanımının görme fonksiyonunda, elektroensefalogram ve elektrokardiyogram parametreleri üzerinde ayrıca bazı fiziksel ve fizyolojik parametreler üzerindeki etkisi belirlenmiş olacaktır.



2.GENEL BİLGİLER

Bizler karmaşık, çelişkili, sürekli değişen bir dünyada karmaşık canlılarız. Vücudumuz olmadan bir hiçiz. Bir kişi beden olmadan, beden de sistemler olmadan var olamaz. İnsan vücudu her şeyin düzgün çalışmasını sağlamak için birlikte çalışan farklı sistemlerin inanılmaz bir koalisyonudur. İnsanın vücudunda, homeostaz adı verilen bir süreç olan dış koşullara uyum sağlamak için sinir sistemi, endokrin sistem, kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, boşaltım sistemi, integümenter sistem, kas sistemi, iskelet sistemi, bağışıklık sistemi ve üreme sistemi birlikte çalışmaktadır. Vücudun sağlığı için bu sistemler birlikte çalışırlar. Bu sistemlerin belirli işlevleri vardır ve bağımsız olarak çalışamazlar, düzgün çalışmak için diğer tüm sistemlere güvenirlir. Her sistem çok önemlidir ve herkes buna sahiptir. Bu nedenle sistemin bütün olarak ele alınması gerekmektedir. İnsanların iki tür iletişim sistemi vardır. Bunlar sinir sistemi ve endokrin (hormon) sistemidir. Bu sistemler vücut süreçlerini hücreler arasındaki kimyasal ve elektrik sinyalleri aracılığıyla düzenlemektedir. Bu iletişim süreçleri her sistem için farklıdır (Evans ve ark., 2007). Görsel sistem, birçok faktörün etkileşiminden kaynaklanan karmaşık bir psikosensör süreçtir (Adrien ve ark., 2014). Vizyonun beyin ile olağanüstü ilişkisi düşünüldüğünde “Göz dünyayı nasıl görüyor?” sorusu yerini “Beyin dünyayı nasıl görüyor ?” sorusuna bırakmaktadır (James, 2012). Gözle değil beyinle görüyoruz. Pupillerimizden geçen görüntüler retinanın ötesine geçmez. Oradan görüntü bilgisi beynin geri kalanına gider ve beyin bunları görsel terimlerle yorumlamaya çalışır (Bach-y-Rita, 1972).

Görsel sistem, etrafımızdaki nesnelerle ve dünya ile ilişki kurmamızı kolaylaştıran çok güçlü bir bilgi işleme merkezidir. Serebral korteksimizin neredeyse yarısı görsel bilgileri işlemekle meşguldür (D.Milner ve M.Goodale, 1998).

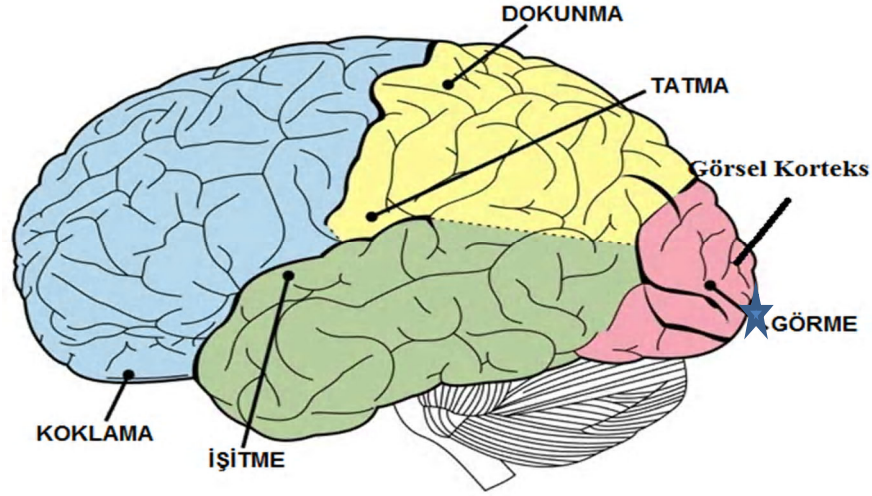
Görme fonksiyonunun azalması veya körlük, ışık yolunun retinaya ulaşamamasından ya da retinanın optik sinir yoluyla beyine geçmeden önce ışığı yakalayıp elektrokimyasal sinyale dönüştürmemesinden veya dönüştürememesinden kaynaklanmaktadır (Shichida ve Matsuyama, 2009).

Cerrahi yöntem, iyonlaştırıcı radyasyon, lazer veya ilaç tedavileri gibi farklı müdahale yöntemleri kullanılarak uygulanan güncel tedaviler ile erken tanı görme bozukluğunun önlenmesi amaçlamaktadır fakat bu tedavi yöntemlerinin verimliliğine rağmen, körlüğe ilerlemeyi durdurmak için tam bir çözüm sağlamamaktadır (Jonas ve ark., 2006; Hou ve ark., 2010; Stahl ve ark., 2010). Diyabetin oftalmik komplikasyonları en çok kornea ve retinada görülür ve körlükle sonuçlanabilmektedir (Gerard, 2013).

Tamoksifen ilerlemiş meme kanserinde adjuvan tedavi olarak kullanılan oral antiöstrojendir (Engelke ve ark., 2002). Kök hücre transplantasyonunun bazı beyin ve spinal korddaki nörodejeneratif bozuklukları kısmen nörotrofik faktör salgısı ile iyileştirdiği bilinmektedir. Genellikle deneysel glokom ile ilgili çalışmalar yapılmıştır ve intravitreal mezenkimal kök hücre transplantasyonunun nöroprotektif etkisi olduğu gösterilmiştir (Johnson ve ark., 2010). Bu çalışmada Diyabet ve tamoksifen kullanımının oluşturduğu retinal bozukluklar üzerinde sıçan kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücrenin intravitreal uygulamasının bazı fizyolojik ve elektrofizyolojik parametreler üzerindeki etkisi tespit edilmeye çalışıldı.

2.1.ÖZEL DUYULAR

Dünyayı nasıl algıladığımız sorusuyla karşı karşıya kaldığımızda, duyuusal yöntemlere göre yapılandırılmış ve vücudumuza dağıtılmış bir dizi sisteme sahip olduğumuz akla gelmektedir. Her canlı organizma çevresi ile sürekli etkileşim içinde bulunmaktadır. Neredeyse tüm dünya anlayışımız duyularımızla sağlanmaktadır. Duyularımız beynimizin dünya ile iletişimidir diyebiliriz. En yaygın olarak kabul edilen tanımı ise *duyular* çeşitli enerji formlarını (uyaranları) yakalayıp çevirebilen ve bunları sinir impulsları şeklinde merkezi sinir sistemine iletebilen reseptörler veya hücreler sistemidir. Bu sinir uyarıları beyin tarafından yorumlanmaktadır. Sinir impulsu daha sonra aksiyon potansiyelleri ve beynin özel bölgelerine (Şekil 2.1) iletilen bilgiler şeklinde kodlanmaktadır. Stimülasyon tipine bağlı olarak, beynin işleme merkezleri farklılık göstermektedir (Neil ve ark., 2007).



Şekil 2.1. Beyindeki özel duyuların merkezleri görülmektedir (*parts-of-the-brain-illustrated-clipart-7117.jpg adresinden değiştirilerek alınmıştır*)

Görme, koku, tat, dokunma ve işitme olmak üzere 5 duyumuz bulunmaktadır. 5 duyunun her biri spesifik uyaranlar için reseptörlere sahip farklı organlardan oluşmaktadır. Göz görme organı, kulak işitme organı, burun koklama organı, dil tatma organı ve deri dokunma organıdır. Görme duyumlarından en gelişmiş olanıdır (<https://www.scientificpsychic.com/workbook/chapter2.html>, Erişim tarihi:16 Ocak 2020). İnsanlar için görme hayati önem taşıyan bir duyumdur. Tüm duyularımız çevremiz hakkında hayati bilgiler veriyor, ama en önemlisi vizyondur yani görsel sistemdir. Görme duyu organı, ışığı beynin elektrik sinyallerinin diline dönüştürmek için zarif bir Şekil de geliştirilmiş biyolojik bir araçtır (Carl, 2019).

2.2.GÖZ

Gözler dünyaya açılan penceredir; ışığı yakalayıp, sadece beynin anlamlandırabileceği bir kimyasal şifreye dönüştürebilmektedir. Gözün her bir yapısı; kısılması, genişlemesi ve ışığın kimyasal sinyale dönüşümünün sağlanması için uyum içinde çalışmaktadır (Zhu ve ark., 2012).

Görme, gözde bulunan önemli ve karmaşık bir eylemdir. Retinada oluşan görüntü, çoklu elementlerin entegrasyonundan önceki ilk adımdır. Göz, ışığın optik iletimini sağlayan bir optik sistemin ve fotonların nörolojik bir mesaja dönüşümü, yani nörolojik

bir mesaja dönüşümü sağlayan bir ışığa duyarlı sistemin işlevsel seviyesinde oluşur (Jean-François, 2012). Sadece nöronları inceleyerek vizyonu anlamak, sadece tüyleri inceleyerek kuş uçuşunu anlamaya çalışmak gibidir (John, 2010).

Görsel işleme mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, maymunlardaki anatomik ve fizyolojik çalışmalardan elde edilen son bulgulara göre, görsel sinyallerin en az üç ayrı işleme sisteminden beslendiği bilinmektedir. Birincisi esas olarak Şekil hakkındaki bilgileri işlemektedir; ikincisi, esas olarak renk; ve üçüncü sistem, hareket, yer ve mekansal organizasyon hakkındaki bilgileri işlemektedir.

İnsan fizyolojik çalışmaları hayvan araştırmalarıyla elde edilen bulguları desteklemektedir. Bu çalışmalar, hareket algısı, derinlik, perspektif, nesnelerin göreceli boyutu, nesnelerin göreceli hareketi, gölgeleme ve dokudaki geçişlerin hepsinin öncelikle renkten ziyade ışık yoğunluğundaki kontrastlara bağlı olduğunu göstermektedir.

Algı, ilgili öğelerin birlikte gruplandırılması için çeşitli öğelerin düzenlenmesini gerektirir. Bu, beynin bir görüntünün bölümlerini bir araya getirme ve ayrıca görüntüleri birbirinden ve bireysel geçmişlerinden ayırma yeteneğinden kaynaklanmaktadır.

Tüm bu sistemler algıladığımız katı nesnelerin canlı görüntülerini üretmek için nasıl bir araya gelmektedir? Beyin her aşamada biyolojik olarak, ilgili bilgileri çıkararak, nöronal popülasyonların tüm desenlerini geçmiş deneyimlerle ilişkilendirmektedir.

(<https://www.brainfacts.org/thinking-sensing-and-behaving/vision/2012/vision-processing-information>, Erişim tarihi: 16.01.2020). Çünkü her gözün gördüğü nesne aynı değildir. Beyin dünyayı nasıl görüyor?

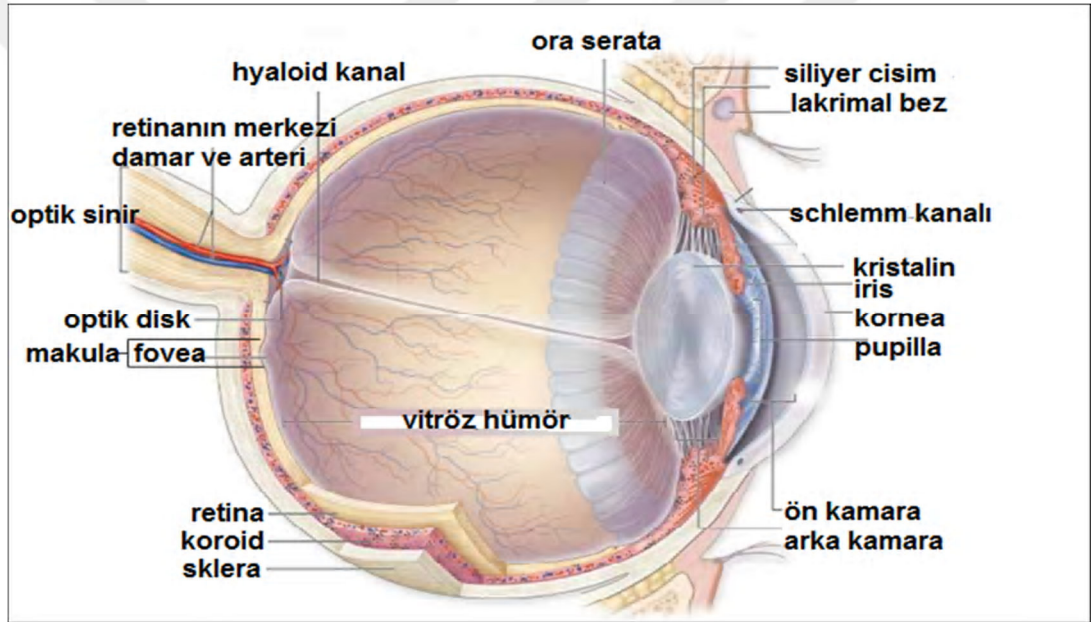
2.2.1.Gözün Yapısı

Göz, görme olayından sorumlu organımızdır. Küresel bir yapıda olan insan gözü 2.5 cm çapında ve yaklaşık 7 gram ağırlığındadır. Üç tabakadan oluşmaktadır; fibröz tabaka, uveal tabaka ve sinir tabakası ayrıca üç saydam ortam bulunmaktadır; vitröz hümör, kristalin ve aköz hümör (Şekil 2.2).

2.2.1.1.Fibröz Tabaka

Fibröz tabaka sklera ve korneadan oluşur. Kornea yoğun bağ dokusundan oluşan şeffaf yapıdan oluşmaktadır. Kalınlığı 0,5 mm'dir. Işık ışınlarının retinaya doğru yakınsamasına izin verdiği için vizyonda temel bir rol üstlenmektedir (Nishida, 2005).

Sklera proteoglikanlarla kesişen kollajen fibril lamellerinden oluşmaktadır (Şekil 2.2). Gözün en güçlü ve en sağlam katmanlarından biri olması ona koruyuculuk görevini atfetmiştir. Skleranın arka tarafı, retinanın ve optik sinirin merkezi damarlarının geçiş yeri olan skleral kanaldan oluşmaktadır, skleranın ön kenarı kornea ve skleranın birleştiği yerdir (Rada ve Johnson, 2005).



Şekil 2.2. Gözü oluşturan yapıların görüntüsü (www.docteurclic.com/encyclopedie/maladies-de-l-oeil.aspx adresinden değiştirilerek alınmıştır).

2.2.1.2.Uveal Tabaka

Uveal tabaka iris, siliyer cisim ve koroidden oluşur (Şekil 2.2). İris, kristalin ve kornea arasında bulunmaktadır. Bir halka şeklinde organize olmuş, dilatör ve sfinkter kaslardan oluşan pigmentli bir yapıdan oluşmaktadır. Merkezinde bulunan deliğe pupilla denilmektedir. İris, dilatasyondan ve pupiller daralmadan sorumlu kasları aktive eden otonom sinir sisteminin lifleri tarafından innerve edilmektedir (Cherwek ve ark., 2006).

Siliyer cisim sillerden ve kas dokusundan oluşan halkasal bir yapıdır. Siliyer kaslar gözün odaklama yani odaklanma hareketini kontrol etmektedir. Kan damarlarından ve

melanositlerden zengin bir tabakadan oluşan Koroid tabakası, gözü besleyen doku olmakla birlikte retina hücreleri için gerekli oksijeni sağlamaktadır.

2.2.1.3. Sinir Tabakası

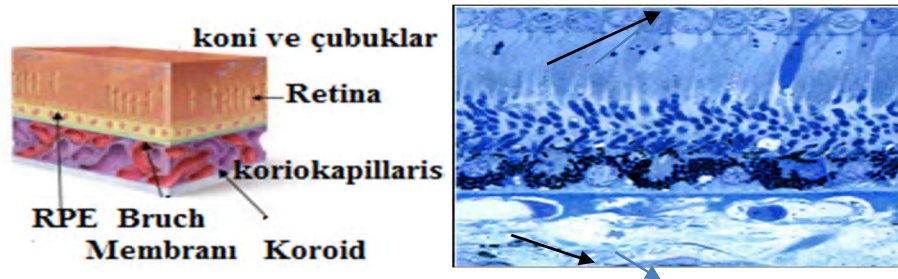
Sinir tabakası nöral retina ve retina pigment epiteli olmak üzere iki tabakadan oluşmaktadır.

2.2.1.3.1. Nöral Retina

Nöral retina ışık ışınlarının sinir sinyaline dönüştürülmesinden sorumlu gözün kısmını oluşturmaktadır. Kalınlığı yaklaşık 0,25 mm'dir ve üç tabaka şeklinde bulunan farklı tipteki hücrelerden oluşmaktadır; fotoreseptörlerden oluşan dış nükleer tabaka, bipolar, amakrin ve horizontal hücrelerden oluşan iç nükleer tabaka ve gangliyon hücre tabakası (Şekil 2.7).

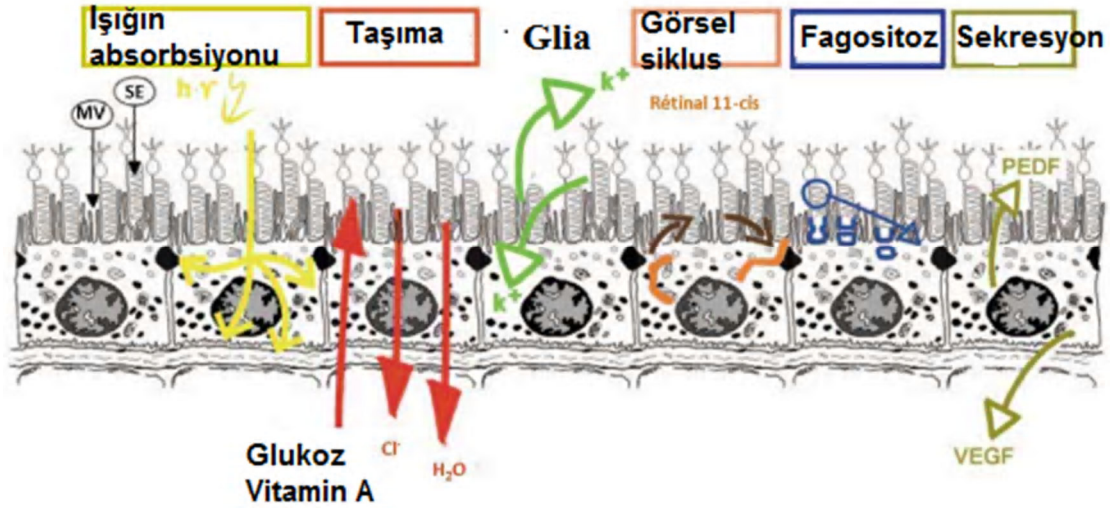
2.2.1.3.2. Retina Pigment Epiteli

Retina Pigment epiteli (RPE) nöral retina ve koroid arasında yer alan, postmitotik ve epitel hücrelerden oluşan 10 - 20 μ m kalınlığındaki tek tabakadan oluşmaktadır (Şekil 2.3). Retina ve koroid arasında dış hemato-retinal bariyere katılan, RPE tabakasının hücreleri zonula okludens bağlantıları ile birbirine bağlı bulunmaktadır. RPE, retina homeostazisi için büyük önem taşımaktadır (Marmor ve Wolfensberger 1998; Strauss 2005) ayrıca fotoreseptörlerin canlılığı ve işleyişi için gereklidir (Şekil 2.4). Koroidden fotoreseptörlere besin maddesi ve oksijenin, fotoreseptörlerden koroide doğru metabolik atıkların taşınmasında, fotoreseptörlerin bağlantılarında ve dış segmentlerin fagositoz ile yenilenmesinde RPE üzerinde yer alan yaklaşık 3 μ uzunluğunda mikrovilluslar görev yapmaktadır (Young, 1976).



Şekil 2.3. İnsan Retina Pigment Epitelinin ışık mikrofrafisi (sağda), RPE'nin karikatürü (solda) bulunmaktadır. (Guymer R, Luthert P, Bird A. *Changes in Bruch's membrane and related structures with age*, kaynağından değiştirilerek alınmıştır)

RPE’i dış segmentlerin pigmentle örtülmesini sağlamakta, apikal çıkıntılarda melanin granülleri bulunmaktadır bunlar serbest fotonları absorbe etmektedir ve mitokondriler tarafından oluşturulan reaktif oksijen türlerini yakalamaktadır (Sarna 1992; Boulton ve ark., 2001). Ayrıca fotoreseptörlerin işleyişi için, A vitaminini depolamaktadır. RPE’i retina yapısı ve işleyişi için gerekli faktörleri salgılamaktadır; FGF (Fibroblast Büyüme Faktörü), IGF (İnsülin-benzeri Büyüme Faktörü), interlökinler, NPD1 (D1 NöroKoruyucu), VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) ve PDGF (Platelet kaynaklı Büyüme Faktörleri), TIMPs (Metalloproteaz Matriksin İnhibitör Dokusu) gibi (Tanihara ve ark., 1997; Witmer ve ark., 2003; Bazan, 2006).



Şekil 2.4. Retina homeostazisinde görev alan RPE’nin fonksiyonel özellikleri özet olarak resimlendirilerek gösterilmiştir. PEDF: Pigment Epitel Türevi Büyüme Faktörü, VEGF: Vasküler Epitel Büyüme Faktörü, MV: mikrovillus, SE : (fotoreseptör) dış segment. (*The Organization of the Retina and Visual System, 2011, kaynağından değiştirilerek alınmıştır*)

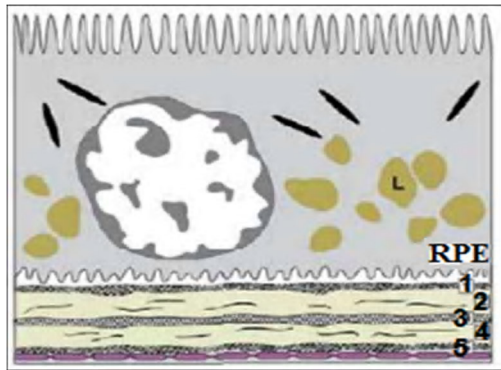
RPE, pigmentler aracılığıyla (örn. Melanin, lipofuscin), farklı dalga boylarındaki ışığı absorbe ederek görüntü kalitesini artırır. Görme siklusunda da rolü vardır. Fotoreseptörlerdeki ışık emilimi 11-cis retinali all-trans retinal olarak değiştirir. Fotoreseptörlerde cis-trans izomeraz eksikliği nedeniyle, all-transretinal all-transretinole dönüştürülür ve RPE'ye taşınır. Burada, cis-trans izomeraz retinolü 11-cis retinaya yeniden izomerize eder ve bu fotoreseptöre geri taşınır. Su, iyonlar ve metabolik atık maddeler, epitelyum boyunca subretinal boşluktan koriokapillaris

taşınırken, glikoz ve diğer besinler kandan epitel boyunca ve fotoreseptörlere taşınır. Epitelyal taşıma, sadece subretinal boşluktaki iyon homeostazından sorumlu değildir. Potasyum tamponlamadaki glial hücreler gibi, RPE'nin bir başka işlevi de subretinal boşluğun iyon bileşimindeki hızlı değişikliklere yanıt vererek fotoreseptörlerin uyarılabilirliğini sağlamaktır. Fotoreseptörlerin uyarılabilirliği, fotoreseptör dış segmentlerinin (SE) fagositozu yoluyla da korunmaktadır. SE bileşenlerinin birikmesinin zararlı etkilerinden kaçınmak için, mitotik RPE bunları günlük olarak yok etmektedir.

Fotoreseptörlerde ve koryokapillaris'in endotelinde destekleyici bir rol oynayan RPE, büyüme faktörlerini salgılamaktadır. Nöroektodermden türetilen, RPE'nin, beyin gibi, immünoşüpresif faktörlerin salgılanması yoluyla bağışıklıkta da rol oynadığı düşünülmektedir. RPE'nin apikal yüzeyi fotoreseptörlerin dış segmentini saran mikrovilluslar oluştururken, bazal yüzeyi, RPE'i koryokapillaris'ten ayıran Bruch membranı ile temas halindedir. Bununla birlikte, RPE'nin temel rolü retina ve koroid kan akımı arasında bir bariyer sağlayarak retinal homeostazı korumaktır.

2.2.1.3.3.Bruch Membranı

RPE'i, bağ dokusu olan Bruch membranı üzerinde konumlanmıştır. Bruch membranı (Şekil 2.5) 5 tabakadan oluşmaktadır (Şekil 2.5); RPE bazal lamina, iç kollajen tabaka, elastik tabaka, dış kollajen tabaka ve karyokapillaris bazal lamina (Booij ve ark., 2010).



1. RPE bazal lamina
- 2.İç kollajen tabaka
- 3.Elastik tabaka
- 4.Dış kollajen tabaka
- 5.Karyokapillaris bazal lamina

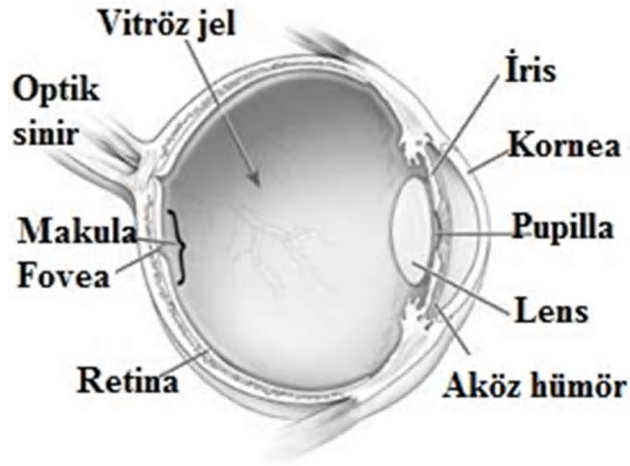
Şekil 2.5. Bruch Membranını normal bir gözde 5 tabakaya sahiptir. L: Lipofuzin, RPE: Retina Pigment Epiteli (Curcio et al. 2009, kaynağından değiştirilerek alınmıştır).

2.2.2. Gözün Anatomisi ve Fizyolojisi

Göz insan vücudundaki en sofistike organlardan biridir. Göz özelleşmiş karmaşık bir organdır ve foton adı verilen küçük bilgi biriminden oluşan uyumlu bir görüntü oluşturmamızı sağlamaktadır. Görüntüdeki foton transdüksiyonunun tüm adımlarını gerçekleştirmek için göz birkaç yapı içermektedir. Fotonlar önce koruyucu bir yüzey olan ve ışığı kıran korneadan geçmektedir. Işık daha sonra, yüzey alanı iris tarafından düzenlenen, ışığın parlaklık seviyesine göre küçülen dinamik bir doku olan kristalin içinden geçmektedir. Kristalin, net bir görüntü oluşturmak için fotonların retina ile doğru derinlikte karşılaşmasını sağlayan ve hassaslığı ayarlayan bir refraktördür. Bu yapılar gözün ön segmentini oluşturmaktadır. Işık daha sonra şokları absorbe eden ve retinayı koruyan viskoelastik yapıdaki vitröz hümörden geçmektedir. Vitröz hümör esas olarak su, kollajen ve hiyalüronik asitten oluşmaktadır. Fotonlar birçok fonksiyona sahip, hipervaskülerize bir doku olan retinada sonlanmaktadır. Retina ve vitröz hümör gözün arka segmentini oluşturmaktadır (Friedlander, 2007). Göz ayrıca sklera, siliyer cisim, optik sinir, lakrimal bez ve oküler kaslar gibi yardımcı yapılar da bulundurmaktadır ancak retina görme için en temel dokudur (Kolb ve Whishaw, 2002).

2.2.3. Gözün Fonsiyonel Yapıları

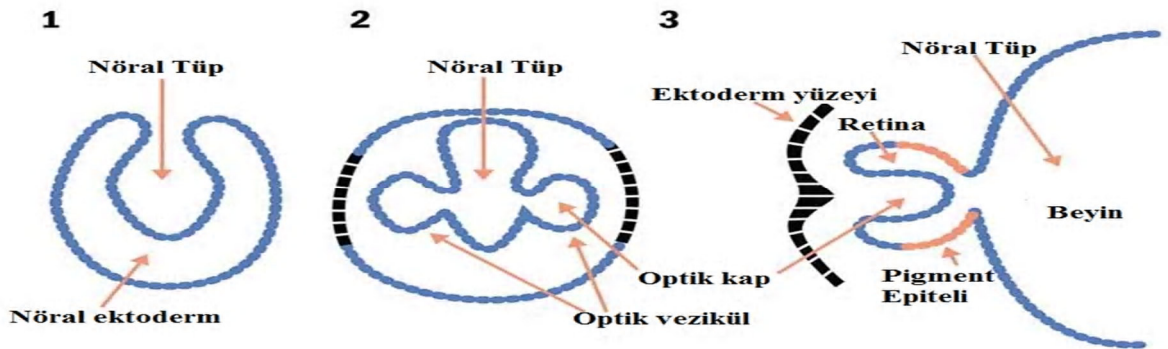
Göz, net bir görüntü oluşturabilmek için birlikte çalışan birçok kısımdan oluşmaktadır (Şekil 2.6). Sklera; gözün beyaz kısmını oluşturan, orbiti koruyan yapıdır. Pupilla; gözün merkezinde bulunan siyah noktadır. İris; gözün renkli kısmıdır, pupillanın boyutunu değiştirerek, göze giren ışık miktarını ayarlamakla görevlidir. Kornea; iris ve pupillayı çevreleyen gözün dışarı açılan penceresidir. Lens; iris ve pupillanın arkasında bulunan, şeffaf ve esnek bir dokudan oluşmaktadır. Işık ve görüntülerin retinaya odaklanmasına yardımcı olmaktadır. Vitröz jel; gözün arka kısmını dolduran jelimsi kısımdır. Aköz jel; göz dokusuna besin maddeleri getirmeye yardımcı olan berrak, sulu bir sıvıdır. Retina; gözün arkasındaki ışığa duyarlı bir iç astardır.



Şekil 2.6. Gözün fonksiyonel yapılarının gösterimi. (Maureen A. Duffy, M.S., CVRT adresinden değiştirilerek alınmıştır)

2.2.3.1. Retina

Retina, gelişim mekanizmaları nedeniyle merkezi sinir sisteminin (MSS) bir parçası olarak kabul edilmektedir. Embriyonik gelişimde (Şekil 2.7), nöral plaka nöral tüp ve nöral kret farklılaşmaktadır. Optik vezikül, nöral tüpün ön kısmını temsil eden diensefalondan kaynaklanarak, kendi üzerine katlanıp optik kabı oluşturmaktadır. Retina bu kabın iç tabakası iken RPE dış tabakadır.



Şekil 2.7. Nöral tüpün (1) gelişimi, her gözün (2) optik veziküllerinin oluşumu ve retinanın (3) oluşumu. (Ogden, T.E. 1989; kaynağından değiştirilerek alınmıştır)

2.2.3.1.1. Retinanın Anatomisi ve Fizyolojisi

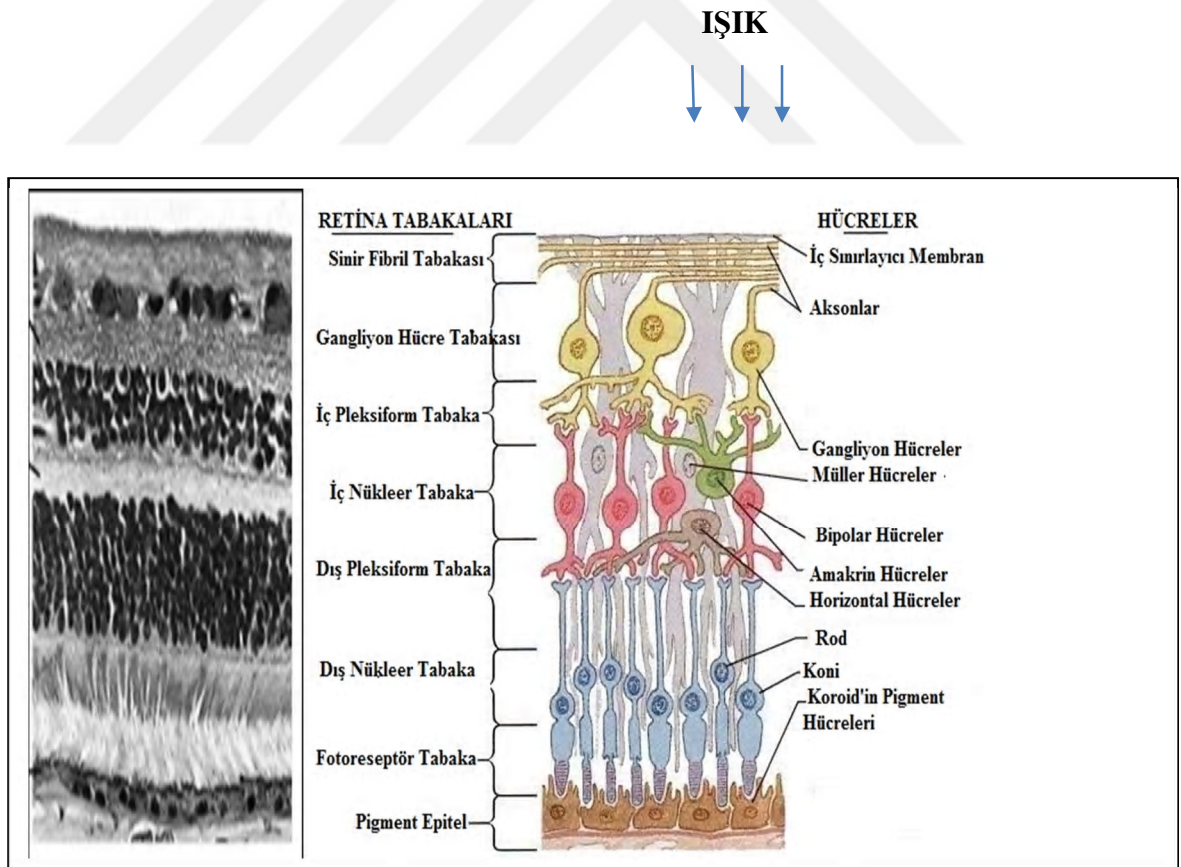
Spesifik olarak retina farklı hücrelerden oluşan tabakalardan ve vaskülarizasyon tabakalarından oluşmaktadır (Şekil 2.8). Retina, iç retina ve dış retina olmak üzere iki bölüme ayrılmaktadır. İç retina bir sinir lifi tabakası, bir gangliyon hücre tabakası, bir pleksiform tabaka ve bir nükleer tabakadan oluşmaktadır. Dış retina bir pleksiform tabaka, bir nükleer tabaka ve fotoreseptörlerin iç ve dış segmentlerinden oluşmaktadır. Retina, fotonları emen ve yansımısını önleme görevi gören siyah bir perde görevi gören pigmentli retinal epitel üzerinde bulunmaktadır (Kolb ve Whishaw, 2002). Bu çoklu katmanlar nöronal, gliyal ve vasküler katmanlardan oluşmakta ve retinanın uzantısı olduğu merkezi sinir sistemi organizasyonuna benzemektedir (Otani ve Friedlander, 2005).

Göz dibinin iç kısmını kapsayan sinirsel retina, ışık sinyalini yakalayıp onu elektriksel sinyale dönüştüren, dıştan içe doğru 10 tabakadan oluşmaktadır (Şekil 2.8). Bunlar: Koroid ile nöral retina arasında bulunan Retina Pigment Epitel tabakası (RPE), konileri ve basilleri içeren fotoreseptör tabaka. Komşu fotoreseptörlerin yapışıklıkları ve Müller destek hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından oluşan, gerçek olmayan Dış Sınır membran. Koni ve basil çekirdeklerini içeren Dış Nükleer tabaka. Bir sonraki tabaka retinanın 1. sinaptik tabakası olan dış pleksiform tabakasıdır; burada, fotoreseptörlerden retinada daha derinde bulunan gangliyon hücrelerine (RGH) mesaj iletilmesini sağlayan bipolar hücrelerin (BPH) dendritlerin ve fotoreseptörlerin terminal segmentleri arasındaki sinapslar bulunmaktadır. Makula bölgesindeki basil ve konilerin aksonları daha uzun olmakla birlikte foveada oblik seyrettikleri için dış pleksiform tabakası daha kalın ve daha fibröz olmaktadır. Bu bölgeye Henle tabakası denilmektedir. Sistemik hipertansiyon gibi durumlarda lipid ve diğer kan ürünlerinin yıldız paterninde birikmesi Henle tabakasının bu özelliğinden kaynaklanmaktadır. Devamında horizontal hücrelerin gövdelerini, fotoreseptör hücrelerden BPH'e sinyal iletimini düzenleyen internöronları, Amakrin Hücreleri (AH), BPH'leri ve GH'lerindeki sinyalleri düzenleyen internöronlar içeren İç Nükleer tabaka bulunmaktadır. Sonraki tabaka, BPH, AH ve RGH 'lerin arasındaki sinapsları içeren Pleksiform İç tabakadır. Bunu da retina Gangliyon Hücre tabakası takip etmektedir, bu hücrelerin aksonları gözün iç kısmına kadar uzanarak Sinir Lif tabakasını oluşturmaktadırlar. Son tabaka astrositleri, müller hücrelerin uzantılarını

içeren ve retina tabakası ile vitröz hümörü ayıran İç Sınır Membran'dır. İç sınır membran gerçek bir membran değildir (Dales, 2008; İnan, 2014).

RGH'lerinin aksonları optik disk denilen bir noktada birleşmektedirler. Bu nokta baş kısmındaki optik sinire denk gelen RGH'lerin aksonlarının beyin spesifik bölgeleriyle bağlantı kurmak için göz küresini terkettikleri yerdir (Dacey ve ark., 2003; Coombs ve ark., 2007).

Koniler, çubuklar, bipolar hücreler, gangliyon hücreler, amakrin hücreler ve horizontal hücreler gibi nöronal hücreler vizyonu oluşturan sinir uyarılarının transdüksiyonunu ve modülasyonunu sağlamaktadır. Bir foton, fotoreseptörlerde kimyasal bir reaksiyon ile iletilerek daha sonra elektrokimyasal mesajla bipolar hücrelere iletilmektedir. Bu sinir impulsu, gangliyon hücrelerine gönderilerek optik sinir yoluyla iletilen mesaj, merkezi sinir sistemine iletilmektedir. Amakrin ve yatay hücreler daha çok bu mesajların modülasyonunda rol almaktadırlar (Kolb ve Whishaw, 2002).



Şekil 2.8. Retinayı oluşturan tabakalar ve hücrelerin şematik görüntüsü. (Mecklenburg L. and Schraermeyer U.2007 kaynağından değiştirilerek alınmıştır)

Retina, gliyal hücreleri de içermektedir. Retinaya özgü olan astrositler ve müller hücreler retinada bulunan makrogliya hücreleridir (Friedlander, 2007). Müller hücreler nörotransmitterlerin ve iyonik homeostazisinin korunmasından sorumlu hücrelerdir (Newman ve Reichenbach, 1996). Homeostazi düzeyinde rol oynayan Astrositlerin asıl işlevi gelişim sırasında vasküler yatağın oluşumunu sağlamaktır (Fruttiger, 2002). Mikroglial hücreler de retinanın gliyal hücrelerindendir. Bunlar retinanın immün hücreleridir. Mikroglialar işlevsel olarak makrofajlara benzeyen, sitokin, serbest radikal ve enzim bırakan fagosit hücrelerdir (Colton ve Gilbert, 1987). Retinanın bir parçası olan vasküler hücreler de bulunmaktadır (Lutty ve ark., 2006). Retinadaki hücrelerin çeşitliliği çok büyüktür. Hücrelerin alt tiplerini de düşünürsek retinada elliden fazla farklı türde hücre bulunmaktadır (Klassen ve ark., 2004).

Retina görmeden sorumlu hassas bir organdır. Papilla'dan Ora Serrata'ya kadar göz küresinin iç kısmının %75'ini kaplamaktadır ve vitröz hümör ile koroid tabakasının arasında bulunmaktadır. Nöronal hücreler, gliyal hücreler ve vasküler hücreler olmak üzere 3 farklı tipte hücre bulundurmaktadır. Merkezi sinir sisteminin ayrılmaz parçası olan retina, görsel duyumu oluşturmak için ışığı sinirsel sinyale dönüştürmektedir. İnsanda beyne gönderilen duyuşsal bilgilerin %80'den fazlası retina tarafından gönderilmektedir ve beynin üçte biri görsel bilgilerin işlenmesinden sorumludur. Retinanın yüksek düzeyde organize edilmiş olması ve bu nöronal dokunun beyin ile birçok benzerliğinin bulunması ayrıca arteriyel kan damarlarının kolayca görülebileceği tek yer olması nedeniyle bilim insanları için önemli bulunmaktadır.

Retina sinir ve kardiyovasküler sistemin bir kısmının gözlemlenmesini sağlamaktadır. Makroskopide retina kalınlığı homojen olmayan damarlı, ince saydam bir zardır. Işığa duyarlı fotoreseptörleri bulunduran nöroduyuşsal bir organdır. Retinanın uzunluğu 14 mm, yüzeyi 883 mm² dir ve kalınlığı değişmekle birlikte foveoada 130 µ, klivusta 410 µ olmakla beraber papilladan ora serrataya doğru gittikçe incelmektedir. Retinanın iç tarafı ora serrata seviyesinde yapışmalar olan vitröz hümör ile birleşmiştir. Dış tabakası olan RPE, koroid ile yan yana bulunmaktadır (Kaufman ve Alm, 2003).

Topografik olarak bakıldığında retina iki kısımdan oluşmaktadır; merkezi retina ve periferik retina. Retinanın merkezi kısmı görsel fonksiyonlar bakımından en önemli kısımdır bu nedenle bazı yapısal değişiklikler içermektedir. İnsanda merkezi retinanın çapı 5-6 mm'dir ve fovea ile maküler bölgeyi içermektedir. Makula yoğun pigment

içeren ve kan damarı bulunmayan (veya çok az bulunan) bölgedir. Merkezinde bulunan *fovea* görmenin ayrıntılı detaylarından sorumlu 1,5 mm çapında olan bir bölgedir. Özelleşmiş olan bu bölge sadece konileri içeren, en iyi görme keskinliğini sağlayan retinanın bölgesidir (Yamada ,1969; Provis ve ark., 2005). Fovea makulanın ortasında bulunmaktadır. Fakat sıçan fare gibi bazı hayvan türlerinde makula bulunmamaktadır (Huber ve ark., 2010). Renkli görmeden sorumlu olan koniler ve karanlıkta görmeden sorumlu olan basiller uyarıldığında sinyaller retinadaki ardışık nöronlara ve sonuçta optik sinir liflerine ve buradan beyin korteksine iletilmektedir (Guyton ve Hall, ,2001). Retina objelerin görüntülerinin odaklandığı sinir tabakası olup buradaki nöronlar beynin görme tabakası olan oksipital kortekse kadar gitmektedir. Retina ışığı bir elektrokimyasal sinyale çevirip bu sinyali beyne iletmek ile görevlidir. Retina nörosensöriyel tabaka ve retina pigment epitelinden oluşmaktadır. Retina pigment epiteli koryokapillaris tabakasının üstünde bulunan Bruch membranı üzerinde olup, rejenere olma kapasitesi zayıftır ve retinanın fonksiyonel işleyişi için çok önemli görevleri bulunmaktadır (İnan, 2014). Bu bakımdan retina tabakası görmemizi sağlayan, milyonlarca sinir hücresinden oluşan ve gözün içine giren ışığı algılayarak beyindeki görme merkezine kadar ulaştırmaktadır.

2.2.3.1.2. Retinal Damar Sistemi Anatomisi ve Fizyolojisi

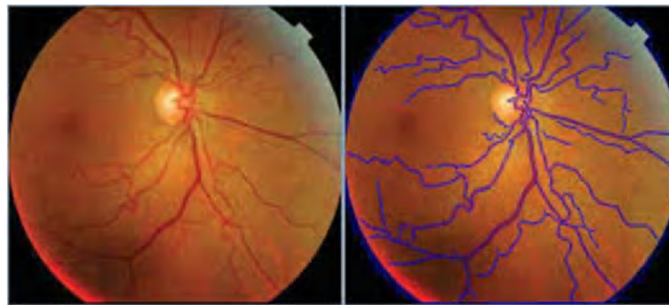
Yüksek seviyedeki oksijen ihtiyacı nedeniyle retina, insan vücudunun en çok vaskülarize dokusudur (Otani ve Friedlander, 2005). Retina iki farklı vasküler kaynaktan beslenmektedir. Dış retina koroid damarlar tarafından beslenirken iç retina optik sinirden giren oftalmik arterin vasküler ağından beslenmektedir (Friedlander, 2007). Retina damar sistemi endotel ve perisit hücreleri içermektedir. Mikro damar sisteminde mevcut olmayan düz kas hücreleri bulundurmamaktadırlar. Damarın iç tabakasını oluşturan endotel hücreleri, sızdırmazlığı sağlamaktadır (Alm ve ark., 1999). Perisitler endotel hücrelerinin bazal membranında düzenlenmiştir, böylece bu iki tip hücre arasında iletişim ve ilişki sağlamaktadır. Bu etkileşim perisitlerin kan akışının düzenlenmesini, stabiliteyi, geçirgenliği ve endotel hücrelerinin farklılaşmasını sağlamaktadır (Ball ve ark., 2010).

Göz dokusu immün ayrıcalıklı bir dokuya dönüşmüştür. Hemato Retina Bariyer (HRB) ve antiinflamatuvar göz iç ortamı sayesinde retina, gözdeki bağışıklık yanıtlarını minimize ederek retinanın yapısına verilen hasarı azaltabilmektedir (Caspi, 2010). HRB,

merkezi sinir sistemi düzeyinde olan hemato-ensefalik bariyer ile homologdur. Bu iki bariyer kontaminantlar, ilaçlar ve toksinler gibi periferik dolaşımdaki moleküllerin girişini önlemektedir (Mendes-Jorge, 2009). Gliyal hücreler HRB'nin ayrılmaz bir parçasıdır. Daha spesifik olarak, müller hücrelerin uzantıları dış pleksusun damarları üzerindeki bariyeri oluştururken, astrositlerin uzantıları iç pleksusta damarların etrafını çevrelemektedir (Lutty ve ark.,2006). Bu homeostazisi ve hücreler arasındaki iletişimi sağlayan çeşitli hücre tipleri ve retina katmanları arasındaki bağlantıların derecesini göstermektedir (Friedlander, 2007). Bu sıkı organizasyondaki küçük değişiklikler görme keskinliğinde kayba hatta körlüğe de neden olabilmektedir (Otani ve Friedlander, 2005).

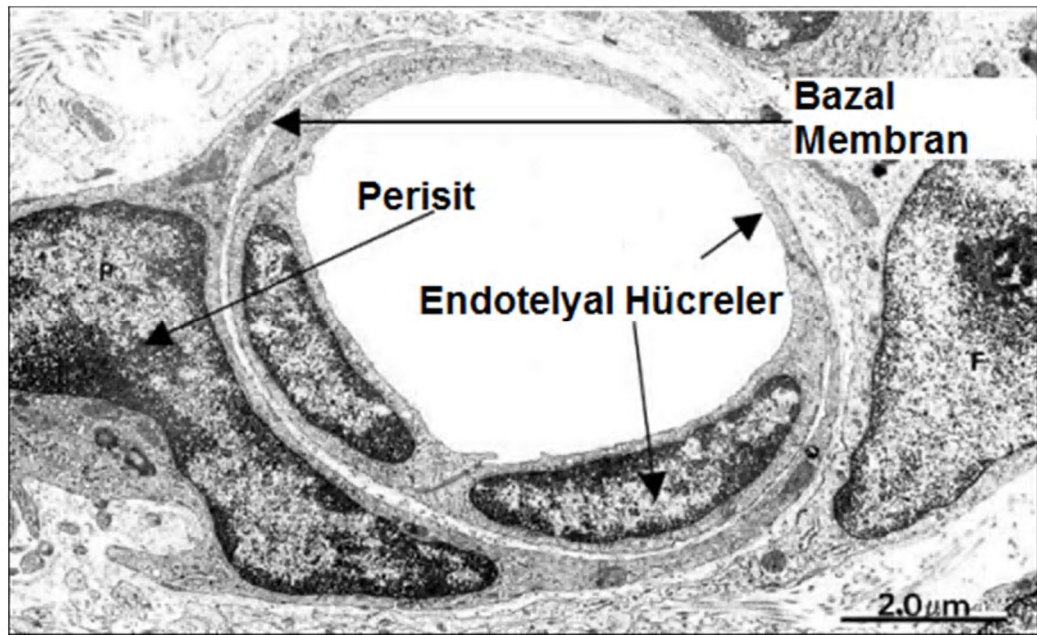
2.2.3.1.3. Retinal Damar Sisteminin Gelişimi

Osiyene ve besinlere erişime izin veren ve metabolik atıkların uzaklaştırılmasını sağlayan dokuların vaskülarizasyonu gelişim için büyük önem taşımaktadır (Şekil 2.9). Bu nedenle retinal gelişim vasküler gelişim ile çok yakın ilişkilidir. Metabolik ihtiyaç özellikle oksijen ihtiyacı yeni damarların oluşumunu düzenlemektedir (Ashton, 1963). Vaskülogenez ve anjiyogenez yeni damar oluşumunu sağlayan mekanizmalardır (Şekil 2.10). Vaskülogenez sırasında yeni damarlar endotel tüp oluşturmak için farklılaşan vasküler progenitor hücrelerden oluşmaktadır. Buna karşılık anjiyogenez mevcut endotel hücrelerin göçü yoluyla olgun damarlardan oluşmaktadır. Bu iki işlem gelişim sırasında olduğu gibi patolojik koşullarda da oluşabilmektedir (Lutty ve ark., 2006).



Şekil 2.9. Retina görüntüsünde damarların belirlendiği mikroskopik görüntüsü. (Tanyıldızı ve Okur, 2016, kaynağından değiştirilerek alınmıştır)

Fetüsün gelişimi sırasında nöronal hücreler optik sinirden perifere doğru göç etmektedirler. Metabolik aktiviteleri besin gerektirmektedir. Bu yüzden aktive olan astrositler, damar ağı oluşumunu sağlayacak olan üzerinde endotelial hücrelerin geçeceği bir ağ oluşturmaktadır (Friedlander, 2007). İnsanlarda gebeliğin 16. haftasında vaskülarizasyon optik sinirin bulunduğu retinanın merkezinden başlayarak perifere doğru uzanmaktadır. Vasküler ağın olgunlaşması 40. haftayı bulmaktadır (Mintz-Hittner ve ark., 2011). Birinci etap vaskülogenez tarafından yapılmaktadır ve retinanın merkezinde iç pleksusu oluşturmaktadır. Sonra anjiyogenez periferik retinanın damarlarını oluşturmaktadır. Böylece merkezi vasküler yoğunluğu artarak dış pleksus gelişmektedir. Vaskülogenezin aksine anjiyogenezi farklılaşarak fonksiyonel hale gelen retina nöronlarının metabolik aktivitelerinin artması ile geçici bir fizyolojik hipoksiyi indüklemektedir (Lutty ve ark., 2006). Bu lokal oksijen eksikliği, iç retinanın astrositleri ve dış retinanın müller hücreleri tarafından vasküler endotelial büyüme faktöründe (VEGF) artışa neden olacak hipoksi ile uyarılmış faktör-1'in üretiminin artmasına neden olmaktadır (HIF-1). Vaskülogenez HIF-1 ve VEGF'den bağımsızdır. Yeni damarların gelişimi ile oksijen kaynağı ilavesiyle gliyal hücreleri tarafından VEGF ekspresyonunda azalma görülmektedir. Vasküler sistemin nöronal gelişimi etkilemesi ve nöronal gelişimin damar gelişimini etkilemesi gelişim sırasında çok karmaşık bir hücrel iletişim olduğunu göstermektedir (Dorrell ve ark., 2007).

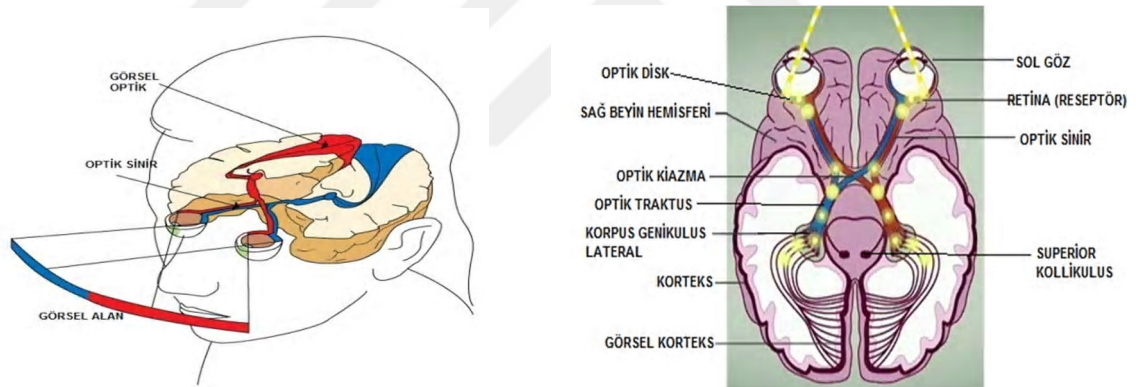


Şekil 2.10. Bir retinal kılcal damar kesitinin şematik gösterimi. (Trapani I, 2014, kaynağından değiştirilerek alınmıştır)

Retina ve vitröz kendi yapılarını paylaşırlar; proliferatif ve/veya ödemli olsun, vitreoretinopati kelimesinin de kullanıldığı, diyabetik retinopati, retinal arayüzeyinin bir bozukluğu olarak bilinmektedir. Oküler boşluğun merkezini kaplayan jelatinimsi, saydam bir kütle olan Vitre, daha yoğun olan hiyaloid membran ile çevrilidir (100 µm). Hiyaloid membran genç yetişkinlerde retinanın iç sınırına güçlü bir şekilde yapışmıştır. VEGF düzeyinde biriken büyüme faktörleri konsantrasyonunun indüklediği inflamatuvar, biyoşimik ve mekanik nedenlerden dolayı diyabet sırasında vireoretinal bağlantı değişerek yoğunlaşmaktadır (Guyot-Argenton, 2003) .

2.2.4.Görsel Sinir Sistemi

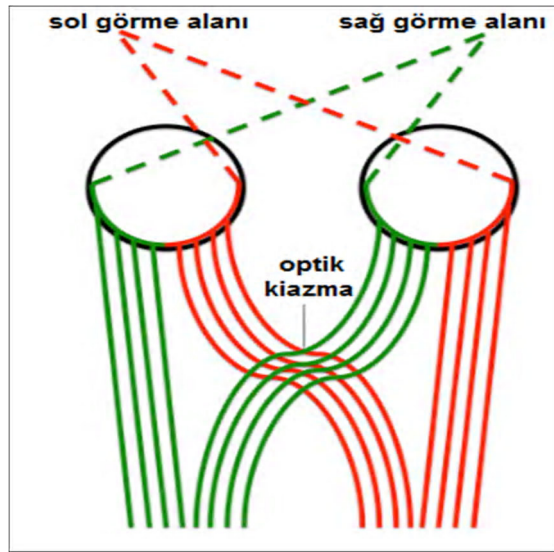
Görsel sinir sistemi, canlıları çevreleyen ışık dalgalarının algılanmasını ve yorumlanmasını sağlayan her şeyi içermektedir. Bunlar memelilerde gözler, optik sinirler, optik traktus ve beynin arkasında yer alan görsel sistemi; süperior kollikulus, görsel talamus (korpus genikulus lateral) ve görsel korteksi içermektedir (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Görsel sinir sistemi ve görsel alan. (*Visual Pathway,2012;kaynağından değiştirilerek alınmıştır*)

2.2.4.1. Optik Sinir ve Beyindeki Görsel Bağlantısı

Görsel yol retina ile başlamaktadır. Retinal gangliyon hücreleri, aksonlarından oluşan optik sinir bilgileri gözden beyne bağlar ve iletir. Retinanın en dış tabakası fotoreseptörlerden, çubuk ve koni nöronlarının dendritlerinden oluşmaktadır. Işıktan etkilenen fotoreseptörler görsel yolun ikinci nöronları olan bipolar hücrelerle sinaptik ilişkilidir. Bipolar nöronlar görsel yolun üçüncü nöronları olan gangliyon nöronları ile etkileşime geçmektedir. Retina ganglion nöronları aksonları da optik sinire geçmeden önce optik diskte toplanmaktadır. Her gözün optik sinirleri optik kiazmada (Şekil 2.12) buluşmakta ve optik kanallara geçmektedir.



Şekil 2.12. Görme alanı ve optik sinirlerin birleştiği optik kiazma.(*Albinism and the Eye*,2018; kaynağından değiştirilerek alınmıştır).

Her optik yolun sonunda retinal sinir lifleri orta beyinde bulunan lateral genikulus çekirdek (LGÇ) adı verilen yapıdaki diğer görsel yol sinirlerine bağlanmaktadır. Bilgiler buradan görsel algının oluştuğu oksipital lobun arka kısmında yer alan görsel kortekse iletilmektedir (Lee, 2012). Yani beyindeki optik sinir görme sinyallerini beyin görsel korteksine iletilen lateral genikulus çekirdeğe iletmektedir. Optik sinirin fibrilleri direkt, kontralateral gözün fibrilleriyle karşılaştıkları yer olan optik kiazmaya kadar gitmektedir. Bu noktadan sonra fibrillerin yönleri kaynaklandıkları RGH'lerinin tipine ve retinada bulundukları yere göre değişmektedir. Binoküler görüş alanının önemi liflerin alacağı yönü belirlemede önemli bir unsurdur. Mesela lateral olarak yer alan gözlerin, bu nedenle binoküler alanın azaldığı farelerde ipsilateral aksonların oranı yaklaşık %3 ila %5'tir (Jeffery ve Erskine, 2005). Oradan da aksonlar optik traktusları takip ederek görsel çekirdeklere yani göz hareketlerinde ve odaklanmada büyük bir rol oynayan Lateral Genikulus Çekirdeklere (LGÇ) ve Superior Kollikulus'a (SK) kadar gitmektedirler (McPeck ve Keller, 2002). Bazı memelilerde LGÇ tabakası RGH'lerinin aksonlarının temel hedefleriyken bazı kemirgenlerde bu aksonların büyük bir kısmı SK'a gelmektedir (Erskine ve Herrera, 2014). İki talamik hedef belirlenmiştir; çapraz bağlı talamik çekirdek ve pulvinar (Saalmann and Kastner, 2011). İkincisi farelerde bulunmamaktadır. Lateral posterior çekirdek kemirgenlerdeki pulvinar'a homolog olan yapıdır (Roth ve ark., 2016).

2.2.4.1.1. Lateral Genikulus Çekirdek

Farklı hücrelerin oluşturduğu katmanlardan oluşan karmaşık bir yapıdır. Retinadan aldığı görsel bilgiyi görsel kortekse gönderen talamusta bulunan çekirdektir. Öncelikle sağ veya sol gözden gelen sinyalleri alan 6 tabaka bulunmaktadır. Dorsal 4 tabaka parvohücreler olarak adlandırılan nöronlardan oluşmaktadır. Bunlar magnohücrelere göre daha küçüktür ve uzamsal çözünürlük, görme keskinliği Şekil , boyut ve rengin ayrıntılı analizi için önemlidirler (Wiesel ve Hubel, 1966; Derrington ve ark., 1984). Diğer ventral iki tabaka magnohücreler nöronlardan oluşmaktadır. Bunlar hareketli bir nesnenin konumunu, hızını ve yönünü tespit etmede görev alan hücrelerdir. Böylece ventral katmanlar hareket ve mesafeleri ayırtedebilmede önemli rol oynamaktadır (Wiesel ve Hubel, 1966; Derrington ve Lennie, 1984). Bu ana katmanların arasında çok küçük olan koniohücreler nöronlardan oluşan ince bir ventral alt tabaka bulunmaktadır (Kaas ve ark., 1978). Fonksiyonları tam olarak bilinmeyen bu küçük nöronlar, kısa dalga boylarına tepki veren konilerden bilgi alır ve iletirler (Roy ve ark., 2009). Her bir magnoselüler ve parvoselüler tabaka arasında iki magnoselüler tabaka, dört parvoselüler tabaka ve konioselüler tabaka vardır. LGN'dan ayrılan aksonlar primer görsel alanda birleşmektedir (Blasdel ve Lund, 1983).

2.2.4.1.2. Lateral Posterior Çekirdek

Retina, süperiör kollikulus ve görsel korteksten aferentler alan Lateral Posterior Çekirdek (LPÇ) duysal sinyallerin entegrasyonu için önemli bir yapıdır (Morin ve Studholme, 2014; Allen ve ark., 2016; Roth ve ark., 2016). Lateral Posterior nöronlarının fonksiyonel özellikleri hakkındaki bilgiler hala sınırlıdır (Annette ve ark., 2016). Retinadan kortekse kadar giden yoldaki bir hasar körlüğe neden olabilmektedir.

2.2.4.1.3. Gözün Şeffaf Ortamları

Gözün aköz humör, kristalin ve vitröz humör olmak üzere üç farklı şeffaf ortamı bulunmaktadır.

Aköz humör kornea ile kristalin arasını doldurmaktadır. Esasen sudan oluşur, siliyer cisim tarafından üretilir ve schlemm kanalı tarafından emilerek koroid damarlarında sürekli yenilenmektedir.

Bikonveks ve şeffaf olan Kristalin gözün merceğini oluşturmaktadır. İç kısmı aköz humör, dış kısmı vitröz humör ile temas halindedir. Siliyer cisme tutturulmuş bir dizi lif

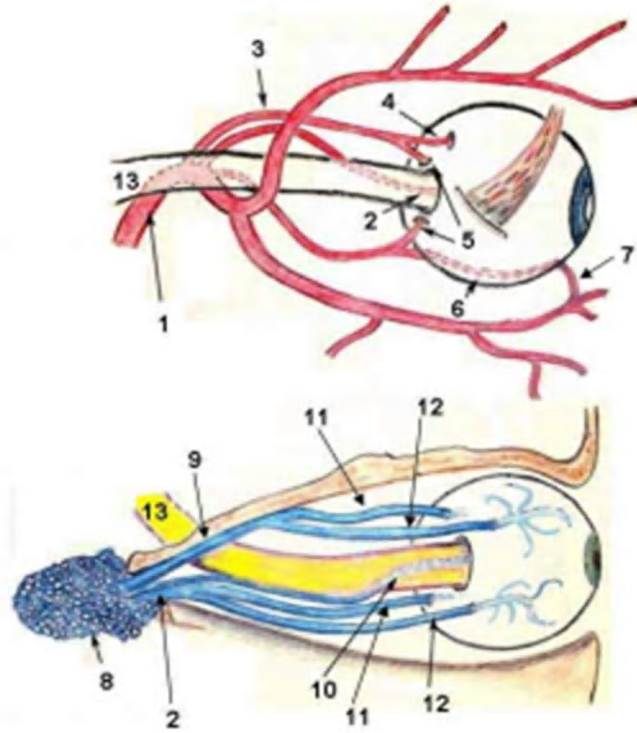
ile bağlanmaktadır. Plastisite özelliği onun kırılma indisini değiştirmesini sağlamaktadır (Bassnett ve ark., 2011).

Vitröz humör, insanda oküler hacmin %60'ını oluşturan şeffaf ve jelatinimsi bir yapıdan oluşmaktadır. %99'luk kısmı sudan oluşur aynı zamanda glikozaminoglikanlar (hiyalüronik asit, kondroitin ve heparan sülfat) ve çeşitli kollajenler gibi makromoleküller de içermektedir (Bishop, 2000). Mekanik travma sırasında gözü korumak, retinayı göz duvarlarına karşı korumak (Foulds, 1987), kristaline doğru moleküllerin taşınması gibi birçok fizyolojik görevleri olan vitröz humör hiyaloid adı verilen şeffaf bir zar içinde bulunmaktadır (Fatt, 1977).

2.2.5.Gözün Vaskülarizasyonu

İnsan gözünün vasküler sistemi gözün üç tabakası ile bağlantı halinde olan iki vasküler ağdan oluşmaktadır. Bunlar sinir tabakası vasküler ağı, uveal ve fibröz tabakasının vasküler ağıdır (Ducasse ve ark., 2008). Yapıları birbirinden farklı olsa da, iç karotidden kaynaklanan oftalmik arterden oluşmaktadırlar. Orbital boşlukta oftalmik arter sekonder arterlere dallanmaktadır ki bazıları -merkezi retinal arterler ve siliyer arterler- vasküler ağı oluşturumundan sorumludur. Merkezi retinal arterler sinir tabakasının vasküler ağını oluşturmaktadır. Siliyer arterler de fibröz ve uveal tabakanın vasküler ağını oluşturmaktadır. Venöz dönüş, santral retina damarları, posteriyör siliyer damarlar ve vortikoz damarları yoluyla arteriyel dolaşım ile aynı şekilde düzenlenmektedir (Şekil 2.13).

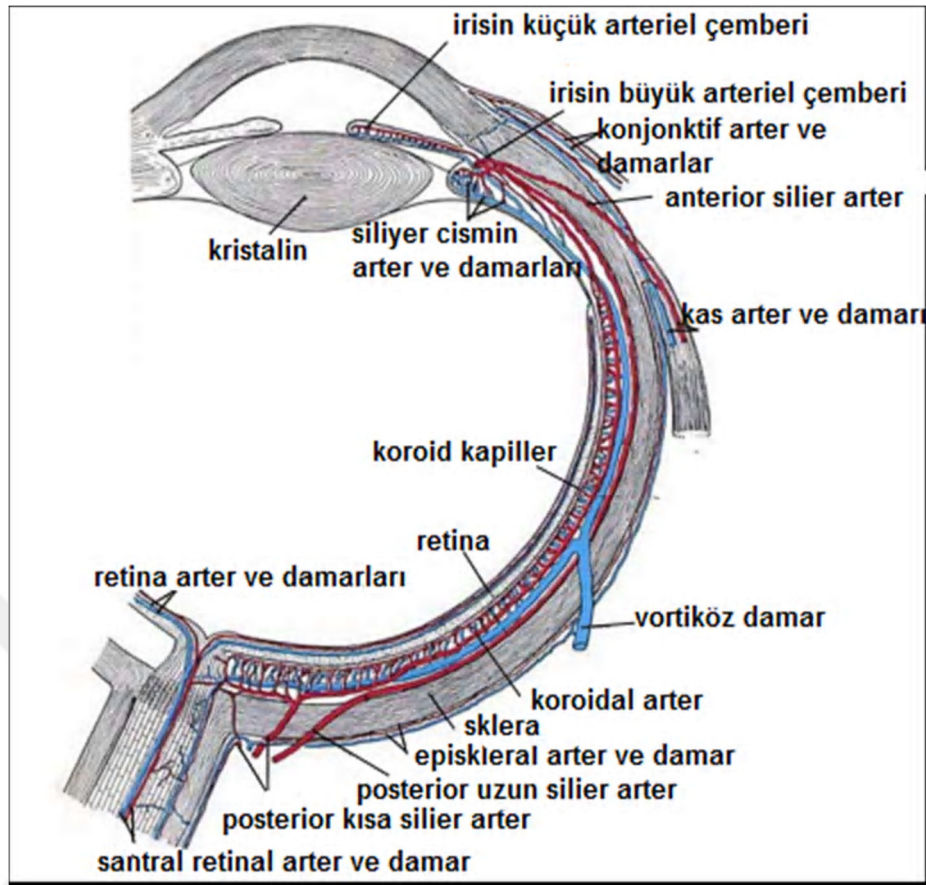
1. Oftalmik arter
2. Merkezi retinal arter
3. Silier arter
4. Uzun posterior silier arter
5. Kısa posterior silier arter
6. Episkleral arter
7. Anterior silier arter
8. Kavernöz sinüs
9. Oftalmik damar
10. Merkezi retinal damar
11. Posterior silier damar
12. Vortiköz damar
13. Optik sinir



Şekil 2.13. Gözün vasküler ağını oluşturan arter ve damarların şematik gösterimi. (Tortora and Grabowski 2002, kaynağından değiştirilerek alınmıştır)

2.2.5.1. Fibröz ve Uveal Tabakanın Vasküler Ağı

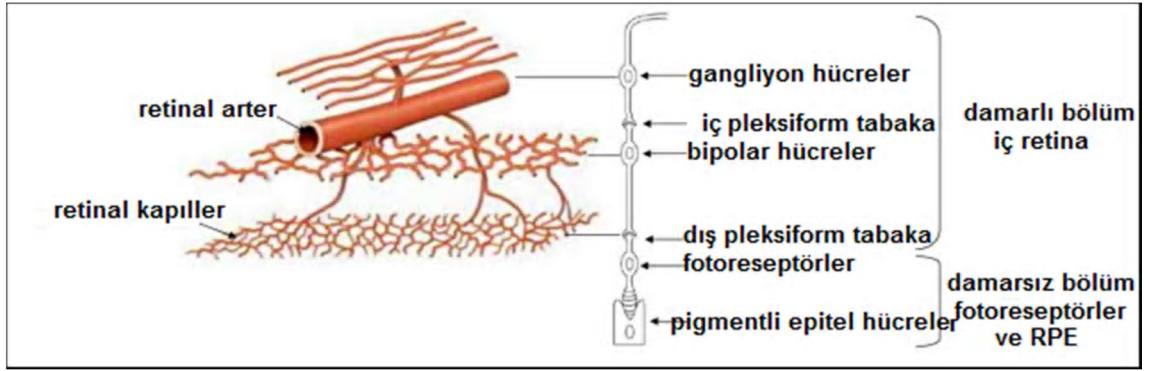
Fibröz ve uveal tabakanın vasküler ağı anterior ve posterior silier arterlerden (kısa ve uzun) gelmektedir. Anterior silier arterler sklerayı geçerek korneanın 2-3 mm önünde irisin büyük arteriyel çemberinin ve konjonktival ile episkleral arteriel ağların oluşumuna katılmaktadır. Uzun posterior silier arterler optik sinirin her iki tarafından sklerayı geçerek, dallanmadan koroidde irise kadar uzanmaktadırlar. Burada frontal düzlemde silier arterleri, irisin büyük arteriel çemberi oluşturacak olan iki dala ayrılmaktadır. Kısa posterior silier arterler öncekilerin önünde sklerayı geçerek ve mükemmel şekilde organize olmuş koroidal vasküler ağ sistemini oluşturdukları optik sinir ve koroidin vaskülarizasyonuna katılmaktadırlar. Koroidin venöz drenajı posterior silier damarlar ve vortiköz damarlar tarafından (Şekil 2.14) gerçekleşmektedir (Cerulli ve ark., 2008).



Şekil 2.14. Gözdeki tabakaların vaskülarizasyonunu sağlayan yapıların şematik gösterimi (Leber T.,1903 kaynağından değiştirilerek alınmıştır).

2.2.5.2.Sinir Tabakasının Vasküler Ağı

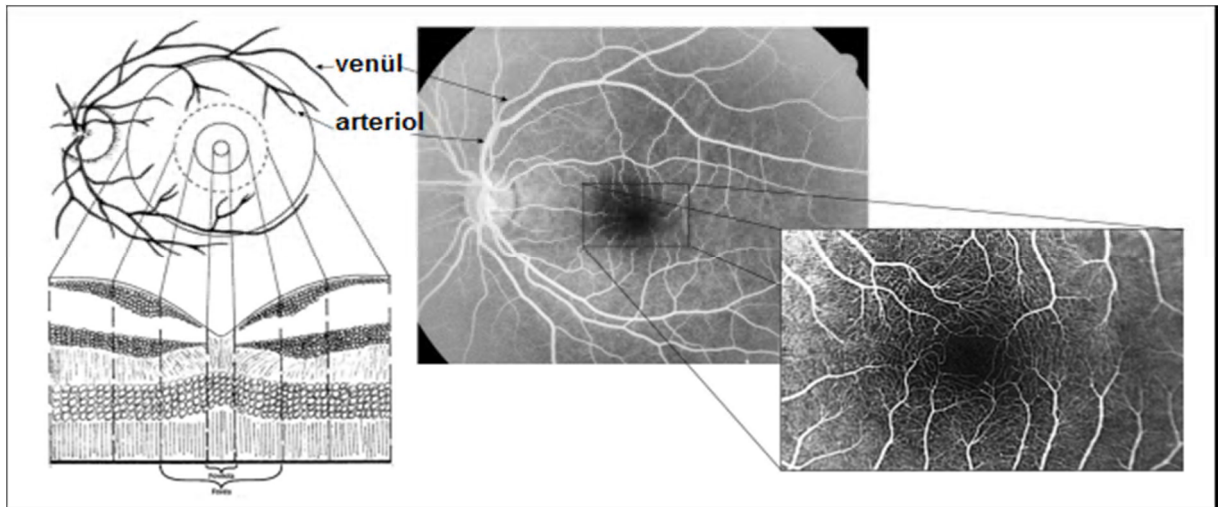
Retinanın vasküler ağı retinanın merkezi damarlarından oluşmaktadır. Bunlar optik sinirin her iki tarafından retinaya nüfuz etmekte ve birbirine bağlı üç tabaka halinde organize edilmiş bir kılcal ağa dallanmaktadır (Pournaras ve ark., 2008). İlk damar düzeyi gangliyoner hücre tabakasının bulunduğu retinanın iç yüzeyinde bulunmaktadır, ikinci damar düzeyi iç nükleer tabakada ve üçüncü damar düzeyi de dış pleksiform tabakada (Şekil 2.15) bulunmaktadır (Henkind, 1967; Bek ve Jensen, 1993). Böylece fotoreseptörler tabakası tamamen damarsızdır. Venöz ağı arterioller düzenlemeyi takip etmektedir. Gerçekten retina damarları retina arterlerini takip etmekte ve iç retinada arteriyoller ve damarlar retinal kapillerleri oluşturmaktadırlar (Pournaras ve ark., 2008).



Şekil 2.15. Retinadaki mikrovasküler ağın organizasyonunda yer alan yapılar ve bulundukları bölümler.(*Bek T. and Jensen P. K., 1993, kaynağından değiştirilerek alınmıştır*)

Fovea ve çevresi bu organizasyon için bir istisnadır çünkü makula vasküler ağı tek bir tabaka halinde düzenlenmiştir ve foveal bölge tamamen avaskülerdir (Şekil 2.16). Bu nedenle foveanın besin ve oksijen ihtiyacı tamamen koroidal damar ağı tarafından karşılanmaktadır.

Retina ve koroid damarları iyi bir Şekil de ayrılmış olsalar da işlevlerinde birbirlerini tamamlamaktadırlar. Retina ihtiyaçlarını bazen retina damar ağından bazen de koroidal damar ağından karşılamaktadır. Retinal vasküler ağı iç retinanın üçte ikisini beslerken koroidal vasküler ağ dış retinanın üçte birini beslemektedir yani damarsız olan RPE ve fotoreseptörler bölgesini beslemektedir.



Şekil 2.16. Makula bölgesinin vaskülarizasyonunun mikroskopik görüntüsü. (*Kolb H.1995 kaynağından değiştirilerek alınmıştır*)

2.2.6.Kan-Retina Bariyerleri

Retina hücreleri vasküler iletim sisteminden iki Kan-Retina Bariyeri (KRB) ile izole olmuştur (Şekil 2.17) . Bunlar retinal vasküler ağ tarafından oluşturulan iç kan-retina bariyeri ve koroidal vasküler ağ tarafından oluşturulan dış kan-retina bariyerleridir (RunggerBrandle ve Leuenberger, 2008).

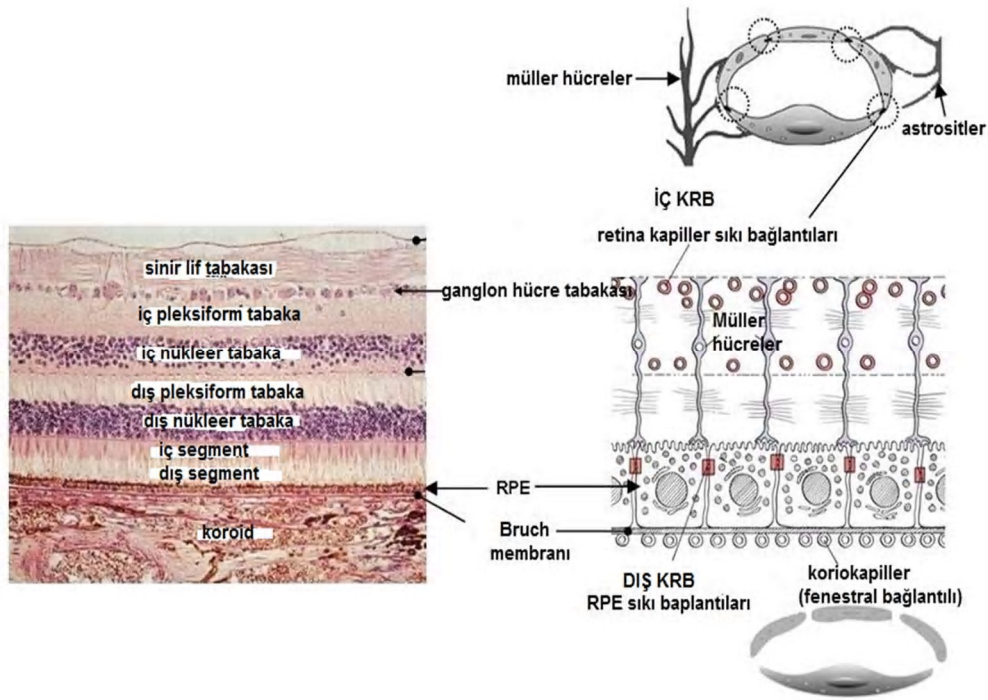
İç kan-retina bariyeri retina damarlarının endotel hücreleri, endotel hücrelerinin bazal tabakası ve endotelyal hücreleri çevreleyen perisitler olarak adlandırılan düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Moleküllerin ilk geçtikleri bölge, endotelyal hücreleri arasında bulunan sıkı bağlantılardan oluşmaktadır ve moleküllerin kandan retinaya yüksek derecede seçici difüzyonuna aracılık ederek homeostazın korunmasında görev almaktadır (Campbell ve Humphries, 2012). Ayrıca bu hücrelerin kalın bir bazal lamina üzerinde bulunmaları, büyük moleküllerin pasif difüzyonunu sınırlandırmaktadır.

Perisitler damar çevresinde süreksiz bir tabaka şeklinde sıralanmıştır ve kan akışı üzerinde lokal kontrol sağlayan kasılma özellikleri bulunmaktadır (Chakravarthy ve Gardiner, 1999). Perisitler farklı işlevleri ile iç kan-retina bariyerinin homeostazisini sağlamaktadır. Retinal kılcal damarların duvarları gliyal hücreler, astrositler ve müller hücrelerle de bağlantı halinde bulunmaktadır. Bu gliyal kılıf, vasküler damarlar için yapısal ve trofik bir destek rolü oynamaktadır. Böylece damarların vazomotrisitesine katkıda bulunmaktadırlar.

Dış kan-retina bariyeri; koroidal damarların, Bruch membranının ve RPE'in endotelyal hücrelerinden oluşmaktadır. Burada da iç kan-retina bariyerinde olduğu gibi epitelyal hücreler birbirleriyle sıkı bağlantılarla bağlıdır ve burası ilk seçilimin gerçekleştiği yerdir. Bununla birlikte endotelyal hücreler arasında bulunan fenestrasyonlar iç kan-retina bariyerine kıyasla dış kan-retina bariyerinin geçirgenliğini artırmaktadır.

Glikozaminoglikanların ve proteoglikanların varlığı nedeniyle negatif yüklü olan Bruch membranı retinaya ulaşabilecek moleküller için ikinci bir seçici zar gibi rol oynamaktadır.

Son olarak pigmentli epitelin hücrelerinin birbirleriyle sıkı bağlantılar oluşturması da üçüncü bir seçicilik bölgesi olan retina ve koroid arasındaki geçişleri düzenlemektedir (Emilie, 2012).



Şekil 2.17. Kan retina bariyeri, retina ve koroiddeki kapiller duvarın yapısı.(*Noriyuki Kuno and Shinobu Fujii, 2010 yayınından değiştirilerek alınmıştır*)

2.2.7. Retina Dejenerasyonları

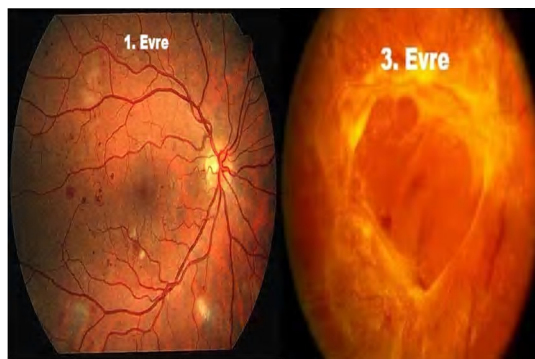
Retinal dejenerasyonlar, hücrelerin progresif ölümünün neden olduğu retinanın bozulmasından kaynaklanan bir retinopatidir. Arter veya ven tıkanıklığı, diyabetik retinopati, prematüre retinopatisi veya hastalık gibi durumlar retina dejenerasyonuna neden olabilmektedir.

Retina aynı zamanda ilaçlar nedeniyle de en çok hasar oluşan gözün bölgesidir. Bugünlerde, retinada oksidatif strese neden olarak hasar oluşturan tamoksifenin mekanizması bilim insanlarının araştırma konularındandır (Kim ve ark., 2008). Tamoksifen ilerlemiş meme kanserinde adjuvan tedavi olarak kullanılan oral antiöstrojendir (Maria ve ark., 2002). Düşük dozda uzun süreli kullanımı retinopati ile sonuçlanmaktadır (Kaiser-Kupfer ve Lippman, 1978). Tamoksifen ciddi yan etkileri olmayan kemoterapetik bir ajan olarak kullanılırken, bir yıldan fazla sürede, yüksek dozda tamoksifen kullanan hastalarda benzer retinal değişiklikler olduğu belirtilmiştir. Bazılarında ise retinopati sonucunda görme keskinliğinde belirgin bir azalma olduğu ve bazılarında korneada olağandışı değişiklikler olduğu belirtilmiştir.

Retinopatinin en sık nedeni diyabet hastalığıdır. Tansiyon yüksekliği ve damar tıkanıklıkları rahatsızlıklarında da retinopati gelişebilmektedir. Sigara kullanımı, kolesterol yüksekliği ve hamilelik de retinopati için risk oluşturmaktadır. Hatta bazı kanser hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar da retinopatiye neden olmaktadır. Diyabet hastalığında yüksek olan kan şekeri gözün çevresel sinirlerini besleyen küçük damarlara hasar vermektedir. Damar hasarı retinadaki sinirlerin yeterince oksijen almamasına, işlevini yitirmesine, zamanla kaybolmasına ve görme kaybı geliştirebilecek daha ciddi hasarlara neden olmaktadır (Engelke ve ark., 2002; Kaiser-Kupfer ve Lippman, 1978; Jatabo ve ark., 2008). Östrojen reseptör inhibitörü olan tamoksifen ile metastatik göğüs kanseri tedavisinde etkili sonuçlar elde edilmektedir fakat uzun süre kullanımı ve yüksek doz uygulamasının oküler toksisite etkisi bulunmaktadır (Nayfield ve Gorin, 1996). Tamoksifen retinopatisi yüksek doz tamoksifen tedavilerinde görülen bir yan etkidir (Lazzaroni ve ark., 1998).

Diyabetik durum nedeniyle oluşan veya ilaç kullanımı sonucu oluşan retinopatiler, yaşa bağlı oluşan (AMD) ve retinis pigmentoza da dahil olmak üzere retinal dejenerasyonlar dünyada çok yaygın olarak görülen retinal dejenerasyonlar arasında bulunmaktadır (Wert ve ark., 2014).

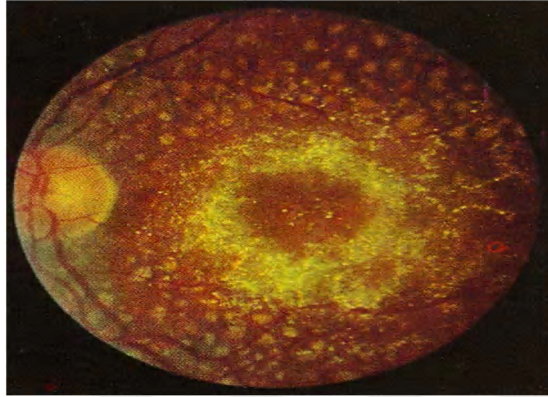
Diyabetik retinopati, hemodinamik değişikliklerin yol açtığı, progresyon gösteren (Şekil 2.18), körlüğe kadar giden komplikasyonları olan retinal dejenerasyondur (Dilek Güven, 1995).



Şekil 2.18. Diyabetik Retinopati evreleri. (<https://gozdoktor.net/diyabetik-retinopati/> adresinden değiştirilerek alınmıştır)

Tamoksifen Retinopatisi meme kanserine karşı kullanılan tamoksifen ilacının yan etkilerinden birini oluşturmaktadır. RPE seviyesinde lezyonlar ve sistoid maküler

ödemler (Şekil 2.19) gelişmektedir (Craig ve ark., 1981). Özellikle makula çevresinde ve tüm arka kutupta iç retina yerleşimli küçük sarı, beyaz kristalin depozitler ile birlikte retina pigment epitel düzensizliği gözlenmektedir (Aslan ve ark., 2007).



Şekil 2.19. Tamoksifen Retinopatisi. (Craig A. Mckeown, Mano Swartz, Johannes Blom, And John M. Maggiano. *Tamoxifen retinopathy* kaynağından değiştirilerek alınmıştır)

2.2.8. Diyabetik Retinopati Çalışması İçin Hayvan Modelleri

Fare Modeli: Tip 1 diyabet, farelerde streptozotosin (STZ) ve alloxan gibi kimyasalların enjeksiyonu ile indüklenebilir, hiperglisemi, farelerde galaktoz ile besleme ile de indüklenebilir. STZ'nin diyabet oluşturduğu fareler, birçok mekanik çalışmada ve terapötik ilaç testinde kullanımlarıyla ilgili uzun zamandır bol miktarda rapor bulunması nedeniyle rutin olarak Diyabetik Retinopati modeli olarak kullanılmıştır. Fakat hayvanlar STZ'ye karşı dirençli olabileceği için hiperglisemi indüksiyonunda başarısızlık göstermektedir (Angela ve Amy, 2013).

Sıçan Modeli: Sıçanlar farelerden daha büyük bir boyuta sahip olmalarına karşın, düşük bakım maliyeti ile idare edilmeleri daha kolaydır, bu da onları *in vivo* çalışmalarda sıklıkla kullanılan başka bir popüler hayvan haline getirmektedir. Diyabetik Retinopati çalışmasında sıçanların kullanımı, fonksiyonel değerlendirme ile morfolojik ve moleküler analizlerin yapılabilmesi nispeten daha büyük bir doku boyutu nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Farelere kıyasla, sıçanların STZ'nin toksisitesine daha duyarlı olmaları nedeniyle genellikle çok daha düşük bir STZ dozu kullanılabilir. Mortaliteyi en aza indirmek için, insülin tamamlaması da uygulanabilmektedir. Yöntemler arasında, en popüler olanı 60-65 mg /

kg ağırlığında tek bir dozdur. Bu çalışmada 60mg/kg tek doz STZ kullanılmıştır ve insülin tamamlamasına gerek duyulmayarak besin ve su ihtiyaçlarının dikkatlice düzenlenmesiyle mortalitenin önüne geçilmiştir.

Kemirgenler patogenezi incelemelerde ve laboratuvarlarda DR'nin terapötik ilaçlarının etkinliğini incelemek için çok popüler modellerdir. Küçük boyutlu olmaları onları kullanım açısından kolaylık sağlamaktadır; ancak küçük olmaları onların *in vivo* fundus fotoğrafçılığı, fundus floresin anjiyografi ve optik koherens tomografi gibi muayenelerde kullanılmasını zorlamaktadır (Angela ve Amy, 2013).

Tavşan Modeli: DR'yi indüklemek için tavşanlara benzer yaklaşımlar uygulanmıştır; bunlar arasında farmakolojik olarak indüklenen ve diyetle indüklenen diyabetik modeller ve ayrıca kan glukoz seviyesini etkilemeden retinada VEGF ile indüklenen anjiyogenez bulunmaktadır. Hiperglisemi tavşanlarda da STZ ile indüklenebilmektedir. Bir çalışma, tavşanlara intravenöz STZ enjeksiyonunun (100 mg/kg) kan şekeri seviyelerini yükseltebildiğini göstermiştir. 19 haftalık hiperglisemiden sonra yapılan bir fundus muayenesinde tüm gözlerde belirli derecede retinopati görülmüştür (Drago ve ark., 1998).

Tavşan modellerinde vasküler retinopatinin gözlenebileceği açıktır; ancak tavşandaki retinal vaskülatür diğer türlerden farklılık göstermektedir. Tavşanlarda optik arter çift yönlü yatay bir Şekil de büyük kan damarlarına ayrılır; ayrıca kılcal damarlar arasına geçerek halka benzeri bir ağ oluştururlar. Ayrıca, tavşanın görsel çizgisi bu bölgenin altında kalmaktadır; lezyon bölgesi kan damarlarının bulunduğu medüller ışın içindeyse fonksiyonel bozukluklar tespit edilemeyebilir. Diğer hayvanlarla karşılaştırıldığında, vasküler sistem tavşandaki retinanın sadece küçük bir bölgesinde bulunmaktadır; bu nedenle, damarların küresel zararlı etkileri anlaşılamayabilmektedir. Buna karşın, damar-hücre etkileşimini moleküler düzeyde incelemek için bu model, kemirgenlerden daha büyük bir göz küresi boyutunun ek avantajıyla alternatif bir seçenek olarak görülmektedir (Drago ve ark., 1998; Angela ve Amy, 2013).

Kedi Modeli: Kedilerdeki Diyabetik Retinopati çalışmalarının büyük bir kısmı, alloksan enjeksiyonu ile veya pankreatektomi ile indüklenebilmektedir. Ameliyatın ardından hayvan 1-2 hafta sonra hiperglisemik hale gelmektedir. Bununla birlikte, kedilerde Diyabetik Retinopati çalışmaları çok sınırlıdır ve tarif edilen fenotipler daha az tutarlıdır. Retinal patolojinin gelişimi için uzun bir takip süresi ve moleküler

çalışmalarda reaktif eksikliği bu hayvan modelini kullanmanın dezavantajlarını göstermektedir (Hatchell ve ark.,1995; Linsenmeier ve ark., 1998; Mansour, 1990).

Köpek Modeli: Diyabetik Retinopatiyi incelemek için köpekleri kullanma girişimleri de bulunmaktadır, bunların çoğunda hiperglisemi, STZ veya alloksan enjeksiyonu ile veya hayvanları galaktoz ile besleyerek indüklenmiştir. Galaktoz ile beslenen köpeğin, retinal lezyonları insan diyabetik hastalardaki ile benzer morfolojik ve klinik bulguları göstermiştir. Köpekleri model olarak kullanmanın en büyük avantajı, insanlarla karşılaştırıldığında benzer retinal morfolojik lezyonlar geliştirmeleridir. Bununla birlikte, rutin *in vivo* vaskülatür değerlendirmeleri spontan diyabetik katarakt oluşumu nedeniyle, özellikle galaktoz ile beslenen modellerde engellenmiştir; buna ek olarak lensektomi gerek olmaktadır. Ayrıca, yüksek bakım maliyeti, uzun süreli takip süresi ve antikorlar gibi moleküler reaktiflerin eksikliği, bu modeli Diyabetik Retinopatiyi incelemek için daha az kullanılır hale getirmektedir (Kador ve ark., 2007; Kobayashi ve ark.,1998; Cusick ve ark., 2003).

Domuz Modeli: Domuz gözü, hem boyutsal olarak hem de temel retina yapısı ve vaskülatürünün insaninkine yakın benzerliklerinin nedeniyle göz araştırmalarında faydalı bir araç haline gelmiştir (Sanchez ve ark., 2011). Diyabet üzerine domuzlarda retinopatiyi incelemek için, alloksan ve STZ ile indüklenen tip 1 diyabetik modelleri içeren bir dizi model oluşturulmuştur. Aynı zamanda, cerrahi prosedürler ve RPE hücrelerinin intravitreal enjeksiyonunu içeren proliferatif vitreoretinopati modeli de oluşturulmuştur. Buna karşın kimyasal ile oluşturulan diyabetik domuzlarda retina morfolojisi ile ilgili sınırlı sayıda bilgi bulunmaktadır (King ve ark., 2011; King ve ark., 2012). Domuz insanlarda hastalık çalışmaları için değerli bir model olmasına rağmen, yüksek bakım maliyeti, özel konut tesislerinin gereksinimi ve biyokimyasal reaktiflerin eksikliği bu modelin daha az kullanılmasına neden olmuştur.

Maymun Modeli: Maymun, insanla yapısal benzerliği ve özellikle makula varlığı nedeniyle göz araştırmalarında potansiyel bir model olarak kabul edilmektedir fakat Diyabetik Retinopati çalışmalarında birçok sınırlama bulunmaktadır mesela STZ kullanımından 5 yıl sonra bile Diyabetik Retinopati görölmediği çalışmalar bulunmaktadır (Tso ve ark., 1988; Kim ve ark., 2004). Morfolojik anormalliklerin başlangıcındaki değişiklikler ve ileri retinopatilerin olmaması, düşük doğum oranı, yüksek maliyet ve uzun çalışma süresi bu modelin kullanılmasını sınırlandırmaktadır.

Zebra Balığı Modeli: Zebra balığı, görsel gelişim ve bozuklukların insanlarınkine benzerliği nedeniyle Diyabetik Retinopati incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Kuyumcu ve Harris, 2003). Zebra balığı boyutu çok küçüktür; bu nedenle bakımı basit, kullanışlı ve ucuzdur. Kısa bir ömre ve daha büyük bir deneysel devir süresine izin veren büyük bir üreme boyutuna sahiptirler. Dahası, bir dizi çalışma ilgili genlerin zebra balığı içinde spesifik olarak indüklenebileceğini, silinebileceğini veya aşırı eksprese edilebileceğini ve hastalıkların mekanik çalışmalarına izin verdiğini göstermiştir (Collery, 2006). Bu nedenle Diyabetik Retinopatiji incelemek için glikoza bağlı diyabetik model ve özellikle anjiyogenez modelleri de dahil olmak üzere bazı zebra balığı modelleri geliştirilmiştir. Buna karşın, retinal hücre katmanları kalınlık bakımından farklılık göstermektedir. Zebra balığı vaskülatürü ve venöz sistemi insandakilerden farklılık göstermektedir. Bu nedenle, zebra balığı kullanmanın hücresel ve vasküler açılardan potansiyel tutarsızlığa yol açabileceğini ve hastalarda Diyabetik Retinopatinin patolojik gelişimini gerçekten yansıtmayacağı için tercih edilmektedir.

2.3. DİYABET

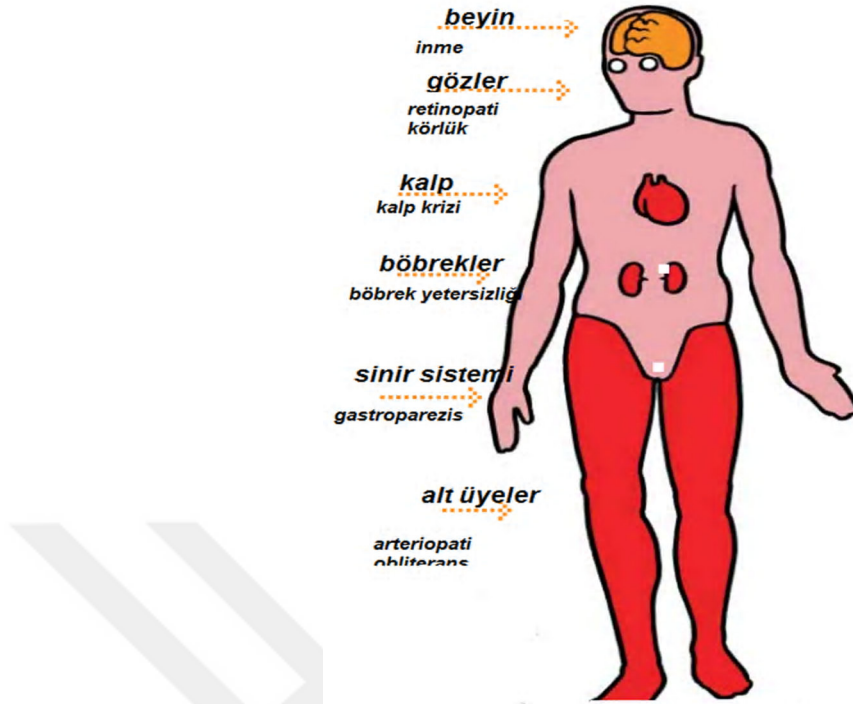
2.3.1. Diyabetin Tanımlanması

Modern hayatın gelişmesi, beraberinde hareketsiz bir yaşamı getirmiştir (Sevinç, 2018). İnsan nüfusu sürekli artmaktadır bununla birlikte hastalıklar da artmaktadır. Ayrıca yaşamın uzatılması beklentisi, yaşam tarzı ve obeziteyi destekleyen beslenme alışkanlıkları diyabetin gelişmesi için muhtemel koşulları oluşturmaktadır. Sanayileşmiş ülkelerde Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanserden sonra üçüncü ölüm nedeni olarak gösterilmektedir. Küresel ölçeğe göre yaklaşık 110 milyon insanın şeker hastalığı (diyabet) ile muzdarip olduğu belirtilmektedir. Bu tip diyabet *diabetes mellitus* olarak da adlandırılmaktadır. Yunancada diabetes “içinden geçmek” ve Latince de melitus “bal kadar tatlı” anlamında kullanılmaktadır. Bu hastalığın ana semptomunu: idrarda şeker varlığı oluşturmaktadır. Bir sağlık kurumunun araştırmasına göre her 8 dk’da bir diyabetik hasta oluşmaktadır.

Diyabet hastalığı (Diabetes Mellitus), pankreas insülin sekresyonunun yetersizliği veya insülin etkisizliği veya insülin molekülündeki yapısal bozukluklar nedeniyle insülinin görevini yapamaması sonucu şekerin hücre içine girip fonksiyonunu gerçekleştirememesidir. Pankreasta üretilen insülin, kan glukozunun hücrelere

geçişinden sorumludur. İnsülin eksik olduğunda kandaki glukoz düzeyi artmaktadır. Damar dokusunda damarın iç yüzey ve dış duvarında bozukluğa neden olarak damarın geçirgenliğini artırmaktadır. Diyabet gözde en çok retinaya zarar vermektedir. Diyabetin en yaygın mikrovasküler komplikasyonu Diyabetik Retinopatidir ve bu global bir sorundur, şu an yaklaşık olarak dünyada 100 milyon kişiyi etkilemektedir.

Gelecek onyıda diabetes mellitus'un aniden yükseleceği öngörülmektedir. 2035'te 592 milyona kadar artacağı tahmin edilmektedir. Diyabetli hastalar hayatlarını sınırlayan ve hayatlarını tehdit eden komplikasyonlar ile acı çekmektedirler hatta makrodolaşımla bağlantılı inmeler, iskemik kalp hastalıkları, periferel arter hastalıkları ve mikrodolaşımla ilişkili retinopati, nöropati ve nefropati gibi hastalıklara da neden olabilmektedir (Elia ve ark., 2017; Diabetes Care, 2012). Diabetes mellitus (DM), insülin salınımının mutlak ve göreceli olarak eksikliği ya da insülin direnci ile ortaya çıkan, hiperglisemi ile seyreden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. Dünyada % 5-8 sıklığında görülen Tip 2 diyabet, 2010 yılında tamamlanan TURDEP çalışmasına göre Türkiye'de % 13,7 sıklığında görülmektedir (Yasemin, 2008). Dünya nüfusunun % 6'sında DM hastalığı bulunmaktadır ve dünya üzerinde 150 milyondan fazla diyabetik hasta bulunmaktadır. Diyabetik retinopati, DM hastalığının en sık rastlanan mikrovasküler komplikasyonu olup dünyada her yıl yaklaşık 10.000 kişide körlükle sonuçlanmaktadır. Körlük diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre 25 kat daha fazla görülmektedir. DR gelişmiş ülkelerde 20- 64 yaş arası olgularda en sık görülen körlük sebebidir. Hastalığın prevelansı olguların yaşı ve hastalık süresi ile ilişkilidir. Tip 1 DM'da 20 yılda %99, tip 2 DM'da ise 20 yılda %60 oranında değişik derecelerde retinopati saptanmıştır. Diyabetik retinopatide saptanan biyokimyasal değişiklikler; artmış oksidatif stres, protein kinaz-C aktivasyonu, enzimatik olmayan glikolizasyon, polyol yolu ve artmış nitrik oksit olarak özetlenmektedir (Berkit, 2008).



Şekil 3.1. Diyabetin insan vücudunda oluşturduğu komplikasyonlar. (<http://lifeinsurancediabetes.ca/fr/complications-liees-au-diabete/kaynagından> değiştirilerek alınmıştır)

DR kontrol altına alınmadığı takdirde görmeyi tehdit eden en yaygın komplikasyonlardan birini oluşturmaktadır. 2030 yılına kadar diyabet prevölansının 438 milyona ulaşabileceği öngörüldüğüne göre büyük bir halk sorununu oluşturmaktadır (Daniel , 2010).

Diyabetin kronik hiperglisemisi uzun vadede farklı organların (Şekil 3.1) özellikle gözler, böbrekler, sinirler, kalp ve kan damarlarında yetersizlikler, işlevsel bozukluklar ve komplikasyonlarla ilişkilidir (Lecleire-Collet ve ark., 2011) . Diabetes Mellitus hastalığının akut komplikasyonlarının yanı sıra makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara da neden olarak ölüm riskini artırmaktadır. Dünya genelinde görülme sıklığı artmakta ve insidansı farklılık göstermektedir (Nermin, 2019). Türkiye de bu hastalığın hızla arttığı ülkeler arasında yer almaktadır.

Diabetes mellitus, diyabetik retinopati de dahil olmak üzere kronik komplikasyonları nedeniyle hastalarda yüksek oranda morbidite ile ilişkili metabolik bir hastalıktır. Görsel fonksiyonların, retinadan görsel kortekse işlevsel bütünlüğünü

değerlendiren görsel uyarılmış potansiyeller (VEP'ler), diyabetin görsel sistem üzerindeki olası etkilerini araştırmak için hassas bir araç olmaktadır. Klinik olarak belirgin retinopatisi olmayan hastalarda, görsel disfonksiyonun elektrofizyolojik kanıtları, görsel tutulumun erken saptanmasında yardımcı olmaktadır. Retinal nöronlar normal görme fonksiyonunu sağlamaktadır. Diyabetteki görme kaybı nöronların fonksiyonundaki bir bozukluk olarak açıklanmalıdır. Bugüne kadar çoğu araştırmalar diyabetin nöral retina üzerindeki etkisi yerine genellikle retina vasküler değişiklikleri üzerine odaklanmıştır. Nöronal fonksiyon ve canlılığındaki değişikliklerin diyabetin erken evresinde başlayan diyabetik retinopatinin patolojik mekanizmasında etkili olduğu birçok araştırma sonucunda belirlenmiştir. 1962 yılında Bloodworth bir hipotezinde Diyabetik Retinopatinin retinadaki bütün elementlerin kompleks dejeneratif bir hastalık olduğunu belirtmiştir. Muhtemelen hücrelerin temel metabolik veya enzimatik bozukluğundan kaynaklandığını ve vasküler dolaşım ile ilgili olmadığını ileri sürmüştür. Yine de kılcal değişikliklerin de büyük bir önemi olduğunu belirtse de halen kılcal değişikliklerin bu durumu başlattığına dair somut kanıt bulunamamıştır. 50 yıl geçmiş olmasına rağmen diyabetik retinopatide primer kapiller yetersizliğinin veya proliferasyonunun nöropatiden önce geldiğine dair hiçbir kanıt bulunamamıştır. Fakat gerçekten hem insanlarda hem de deney hayvanlarında diyabetin başlamasından hemen sonra nörofizyolojik değişikliklerin olduğu gözlenmiştir (Erich ve ark., 2000).

Diyabetik retinopati, diyabetik mikroanjyopatinin bir sonucudur ve iki patolojik süreç gözlenmektedir: vasküler hiperpermeabilite ve tıkaçıcı fenomenler. Diyabetik Retinopatinin erken aşaması retinal oklüzyonlar ve vasküler dilatasyonlarla karakterizedir. Sonra yeni damarların ortaya çıkmasıyla proliferatif retinopati gelişmektedir (www.who.int/blindness/causes/priority. Erişim tarihi: 23 Ocak 2020).

Diyabetik retinopati, son aşamasında körlüğe yol açabilen diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından olmakla beraber genellikle 50 yaşından önceki körlük sebeplerinden biridir. Oftalmoloji ve diyabetoloji alanındaki bilginin gelişimi, son yıllarda, özellikle kronik hiperglisemi ile ilişkisi açısından, diyabetik retinopatinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (Pogorzalek ve ark., 2006). Diyabetik Retinopati dünya genelinde majör körlük nedenlerinden biridir. Primer korumaya yönelik etkin bir önlem olmamasına karşın periyodik izlemler ile erken tanı ve zamanında uygun tedavi ile diyabetik retinopatiye bağlı körlüklerin anlamlı ölçüde azaltılabileceği bilinmektedir.

Retinopatinin kesin tedavisi olmamakla birlikte riskleri azaltıcı yaşam tarzı değişiklikleri yapılabilmektedir.

2.3.2. Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabet, etyolojisi ve fizyopatolojisine göre 4 gruba ayrılmaktadır.

-Tip I diyabet, insüline bağımlı olarak da tanımlanmaktadır. Diyabetik bireylerin %5-10'unu içermekte ve pankreasın Langerhans adacıkları β hücrelerinin otoimmün yıkımıyla sonuçlanmaktadır. Bu yıkım mutlak bir insülin eksikliğine yol açmakta ve keto- asidoza neden olmaktadır.

-Tip II Diyabet, insüline bağımlı olmayan diyabet tipi olarak da tanımlanmaktadır. Diyabetik bireylerin %90-95'ini içermekte ve insülin salınım bozukluğu veya insülin direnci ile karakterizedir. Bu tip bazen obezite ile ilişkilendirilmekte ve ileri yaşlarda görülmektedir.

-Bir diğer diyabet tipi; insülin reseptörlerinde veya β hücrelerinin genetiğinde bir bozukluk ile karakterizedir, ekzokrin pankreas hastalığı, endokrinopati, ilaçlar tarafından indüklenen diyabet gibi.

-Gestasyonel Diyabet, şışmanlık sırasında oluşan ve doğumdan sonra kaybolan bir diyabet türüdür.

Hiperglisemi birkaç sinyal yolunun aktivasyonunu uyaran ve hücrelerin nekroptoz, apoptoz veya nekroza duyarlı hale gelmesini sağlayan bir süreçtir. Hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetes mellitus (T1D ve T2D), görünüşte farklı mekanizmalarla oluşan metabolik bozukluklardır, ancak ikisinde de insülin üreten β hücrelerinin önemli bir kaybı bulunmaktadır. Diyabette hücresel ölüm (apoptoz), kaspaz içeren inflamatuvar sitokinler tarafından aktive edilerek pankreatik β -hücrelerin ölümüyle sonuçlanmaktadır. Glikozun reaktif bir dikarbonil metaboliti olan metilglükoksalin (MGO), ROS ile birlikte, insan göbek ven endotelyal hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir. Ayrıca, diyabetik retinopatide, yaşa bağlı maküler dejenerasyonda ve enflamatuvar hücrelerin programlanmış nekrozunda, hepsinde AGE, ROS ve MGO'nun etkisinden kaynaklanan hücresel ölüm tanımlanmıştır (Volpe ve ark., 2018).

2.3.3. Diyabetik Nöronal Dejenerasyon

Diyabetik Retinopati görme kayıpları ile sonuçlanan gözde bulunan retinada oluşan hasardır. Retinopati görme kayıplarının ve çocuklarda körlüğün yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Retinopatinin en sık nedeni diyabettir. Diyabetik Retinopatinin başlangıcı olan mikroanövrizmalar, perfüzyon olmayan kılcıl damarlar, kanamalar ve/veya lipoprotein eksüdarı Diyabetik Retinopatinin öncelikle mikrovasküler bir hastalık olduğunu göstermektedir (Lecleire-Collet ve ark., 2011). Diyabette erken retinal nörodejenerasyonlarla ilgili birçok kanıt bulunmaktadır. Diyabetik vaskülopatinin başlangıcından önce bazı hayvan modellerinde ve insanlarda yapılan çalışmalarda nöronal dejenerasyonlar ve erken retinal bozukluklar görülmüştür (Lasta ve ark., 2013). Hayvan çalışmalarında retina tabakasının incelmesine neden olan nörodejenerasyonun sadece hücre ölümü ve doku kaybı ile sınırlı kalmamakta aynı zamanda nörotransmitterlerde de fonksiyonel bozukluklara sebep olmaktadır (Alistair ve Basma, 2017). Nörodejeneratif hastalıkların en belirgin özelliği apoptoz ile artan nöron kaybıdır. Artan nöron frekansı Diyabetik Retinopatide patolojinin önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. İlk çalışmalar insan retinalarının postmortem örneklerindeki vasküler lezyonları karakterize etmiştir (Bloodworth, 1963; Bloodworth ve Molitor, 1965; Cunha-Vaz, 1978).

Retinal nöronlar normal görme fonksiyonunu sağlamaktadır. Diyabetteki görme kaybı nöronların fonksiyonundaki bir bozukluk olarak açıklanmalıdır. Bugüne kadar çoğu araştırmalar diyabetin nöral retina üzerindeki etkisi yerine genellikle retina vasküler değişiklikleri üzerine odaklanmıştır. Nöronal fonksiyon ve canlılığındaki değişikliklerin diyabetin erken evresinde başlayan diyabetik retinopatinin patolojik mekanizmasında etkili olduğu birçok araştırma sonucunda belirlenmiştir. 1962 yılında Bloodworth bir hipotezinde DR'nin retinadaki bütün elementlerin kompleks dejeneratif bir hastalık olduğunu belirtmiştir. Muhtemelen hücrelerin temel metabolik veya enzimatik bozukluğundan kaynaklandığını ve vasküler dolaşımla ilgili olmadığını ileri sürmüştür. Yine de kılcıl değişikliklerin de büyük bir önemi olduğunu belirtse de halen kılcıl değişikliklerin bu durumu başlattığına dair somut kanıt bulunamamıştır. 50 yıl geçmiş olmasına rağmen diyabetik retinopatide primer kapiller yetersizliğinin veya proliferasyonunun nöropatiden önce geldiğine dair hiçbir somut kanıt bulunamamıştır. Fakat gerçekten hem insanlarda hem de deney hayvanlarında diyabetin başlamasından

hemen sonra nörofizyolojik değişikliklerin olduğu gözlenmiştir. Sıçanlarda; diyabet sırasında geçirgenlik değişikliği gibi vasküler değişikliklerin diyabetin başlangıcından itibaren 8 gün sonra gerçekleştiği bildirilmiştir. Hem insan hem de hayvanlarda kapiller dilatasyon ve artan kan akımı diyabetin en erken işaretleri olduğu belirtilmiştir. Sıçanlarda diyabetin yaklaşık 1 yılında köpeklerde birkaç yılda kapillerler kapanmaya başlar. İnsanda 5-10 yılda tipik retinopati mikroanörizma, hemoraj, maküler ödem ve neovaskülarizasyon ile birlikte gelişmeye başlar. Nöral retina saydam ve görünmezdir bu nedenle klinik incelemede görünmez. Vasküler değişiklikler hastalığın seyrini ve körlük olasılığı hakkında bilgi vermektedir. İnsülin tedavisi dışında kanıtlamış tek tedavi açık vasküler bozukluklar içeren retinal bölgelerin yıkımını sağlayan lazer fotokoagülasyon yöntemidir. Bu manipülasyon maküler ödemayı azaltır ve görme keskinliğini iyileştirebilmekte fakat normal görüşü sağlayamamakla beraber nöron kaybını önleyememektedir. Diyabetin başlamasından kısa bir sonra nörodejenerasyon başlamışsa lazer tedavisi sırasında geridönüşümü olmayan nöron hasarı olmaktadır. Erken nörofizyolojik ve nörodejeneratif değişiklikler mevcut Diyabetik Retinopati tedavileri için hedef olarak düşünülmelidir. Psikofiziksel ölçümler de diyabetin başlangıcının erken evresinde görüşte değişiklikler olduğunu göstermiştir. Kontrast hassasiyeti özellikle orta ve düşük uzamsal frekanslarda azalmaktadır. Bu bulgular bize kötüleşen nörolojik fonksiyonunun henüz bilinmeyen bir mekanizma ile mikrovasküler bozukluklara yol açtığını göstermektedir. Optik sinirler ve retinadan görsel yolların da diyabetin erken evresinde etkilendiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada özellikle diyabetin başlangıcının ilk 6 yılında diyabetli hastaların VEP'inde kademeli gecikmeler olduğu gösterilmiştir. (Chihara ve ark., 1993) red-free photography ile mikroanevrizisi olmayan hastaların %20'sinde ve mikroanevrizisi olan hastaların %57'sinde sinir lifi tabakası defekti tespit edilmiştir. Red-free photography nispeten duyarsız bir yöntemdir çünkü gerçek sinir lifi dejenerasyonunun miktarını tam olarak belirleyemez. Bu çalışmalar diyabetik insan çalışmalarında gangliyon hücrelerinin ve aksonlarının erken dejenerasyonları ile ilişkilidir. Gangliyon hücre liflerindeki klinik bulgular kemirgenlerle yapılan çalışmalarda onaylanmıştır. Kendiliğinden diyabetik sıçanların optik sinirleri retinanın sinir lif tabakasında artan atrofi ve distrofik değişiklikler ile belirgin daha küçük sinir liflerine sahiptir. Bu hayvanların optik sinirleri kalınlaşmış bazal laminalı kan damarları içermektedir. Bununla birlikte VEP'ler tüm piklerin gecikmelerinde önemli artışlar olduğunu

göstermitir Streptozotocin enjeksiyonu ile diyabet modeli oluşturulan sıçanlarda optik sinirdeki yapısal değişiklikler araştırılmıştır. Optik sinirlerin kesit alanları diyabette değişmediği zaman gliyal hücrelerin kapladığı alanın önemli ölçüde arttığı ve aksonal bileşenin azaldığı görülmüştür. Nöronal akson veya gliyalardaki fonksiyonel ve patolojik değişikliklerin cevabında oluşan optik sinirdeki kan damarlarının proliferasyonunun işaret ettiği yapısal kan damarları yoğunluğundaki artış ile birliktedir.

Normal görme, retinal nöronların normal işlevine bağlıdır, bu nedenle diyabetteki görme kaybı, nihayetinde değişmiş nöronal işlev açısından açıklanmalıdır. Bununla birlikte, bugüne kadar diyabetin nöral retina üzerindeki etkisine nispeten az dikkat gösterilmiştir. Bunun yerine, çoğu araştırmanın odağı, nöronal fonksiyonlarda değişikliğe ve dolayısıyla görme kaybına neden oldukları varsayımıyla, öncelikle retina vasküler değişikliklerine odaklanmıştır. Artan sayıda kanıt, nöronal fonksiyon ve canlılıktaki değişikliklerin, diyabetin başlamasından kısa bir süre sonra başlayan diyabetik retinopatinin patojenik mekanizmalarına katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Bu görüş, insanlarda ve deney hayvanlarında nörofizyolojik, psikometrik, histopatolojik ve biyokimyasal gözlemlerden kaynaklanmaktadır. Geçmiş ve son çalışmalardan elde edilen toplu kanıt, nörodejenerasyonun vaskülatürdeki fonksiyonel değişikliklerle birlikte diyabetik retinopatinin önemli bir bileşeni olduğu hipotezini desteklemektedir. Araştırmacılar, diğer araştırmacıları, nöral retinayı çalışmalarının bir parçası olarak dahil etmeye davet eder, böylece diyabetik retinopatinin patogenezi daha net bir şekilde anlaşılacaktır (Lieth ve ark., 2000).

2.3.3.1.Streptozotosin (STZ) ve Alloxan Enjeksiyonu

Streptozotosin (STZ), insülin bağımlı olan tip I ve insülin bağımlı olmayan tip II diyabet modelleri oluşturmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. STZ, alloxana göre daha uzun yarı-ömür (15dk) ve daha geniş doz ile daha spesifik ve güvenilirdir. Daha uzun süreli hiperglisemiye neden olması ve ölüm oranının azalması karakteristik özelliğidir (Saleem ve ark., 2015). Bu çalışmamızda sıçanların 100 gün sonra yapılan GKŞ ölçümleri ile diyabet oldukları tespit edilmiştir.Yapılan bir çalışmada 60mg/kg intravenöz uygulanan STZ ‘den üç gün sonra diyabet olduğu belirtilmiştir (Akbarzadeh ve ark., 2007). STZ uygulamasından üç gün sonra hiperglisemi olduğu ve retinal hasarlar olduğu belirtilmektedir (Cai ve McGinnis, 2016). Streptozotosin (STZ) enjeksiyonu diyabetik sıçan modelinde Diyabetik Retinopatinin erken belirtilerini

göstermektedir, ancak farklı genetik yatkınlığın bir sonucu olarak sıçan suşları arasında Diyabetik Retinopati gelişiminde belirgin farklılıklar görülebilmektedir. Hipergliseminin 1-2 haftasında retinal apoptozun ve retina incelmesinin geliştiği belirtilmiştir. 4 haftalık hiperglisemiden itibaren artmış glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonu ile oluşan Müller hücre gliozisi, görülmektedir. 4-6 haftalık hiperglisemiden sonra astrosit sayısında azalma (Ly ve ark., 2011; Zeng ve ark., 2000; Ly ve ark., 2002; Rungger-Brandle ve ark., 2000). Gangliyon hücre tabakasında hücre sayısında azalma ve mikrogliya sayısında artış olduğu belirtilmiştir (Kern ve ark., 2010; Zeng ve ark., 2000). Hiperglisemiden 2 hafta sonra kan-retina bariyerinde bozulmalar olduğu gibi kılcıl damarlarda hasar ve lökostazis gibi diğer vasküler değişiklikler de görülmektedir. Ancak arteriyel ve venöz kılcıl bazal membran kalınlaşması gibi diğer vasküler değişiklikler daha uzun bir hiperglisemiden sonra görülmüştür. Perisit hücre kaybı 4 ile 8 ay hiperglisemiden sonra belirgin bir Şekil de görülmüştür (Anderson ve ark., 1995; Kern ve ark., 2010; Si ve ark., 2013). Retina fonksiyon bozuklukları, azalmış b-dalgası ve OP genliği ve azalmış a-dalgası genliği (Ly ve ark., 2002; Hancock ve Kraft, 2004; Si ve ark., 2013). Gecikmeli salınım potansiyeli (OP) 2 hafta ve 10 hafta gibi erken bir zamanda görülmüştür (Hancock ve Kraft, 2004).

2.3.4.Diyabetik Retinopati

Diyabetik retinopati Tip I ve Tip II diyabetin en sık rastlanan komplikasyonlarından biridir. Dünya çapında körlüğün ana nedenlerinden biri diyabetik retinopatidir. Glükoz kontrolleri diğer diyabetik komplikasyonlar için yardımcı olsa da retinopatinin gelişimini önleyememektedir. Retinopati patolojisi diyabet hastalarında çeşitli metabolik bozukluklara bağlı olarak oluşan gözün damarlarındaki bozulmalardan kaynaklanmaktadır. Bu metabolik bozukluklar vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) düzeyi ile glikolizasyonunun son ürünlerinin birikimi arasında değişmektedir. Günümüzdeki tedaviler lazer fotokoagülasyonu ve vitreotomiye içermektedir fakat bu tedaviler iyileştirici olmamakla birlikte hastalığın patolojik mekanizmasını da hedeflememektedir. Diyabetik sıçan ve insan modellerinde çeşitli araştırmalar yapılmıştır. İmmünohistokimya kullanarak, çalışmalar intravitreal olarak injekte edilen kök hücrelerin iç retina yerleştiklerini gösterebilmiştir; bunun da görsel fonksiyonu arttırdığı belirtilmiştir. Retinal vasküler hastalıkları tedavi etmede Hematopoietik Kök

Hücre (HKH) enjeksiyonunun güvenliği, başarısı ve kullanımını değerlendirmek için insan klinik çalışmaları devam etmektedir. HKH ile enjekte edilen diyabetik retinopatisi olan iki hastanın tedaviden 12 hafta sonrasında bile görme düzeyinde ve oftalmik ölçümlerde iyileşme olduğu gösterilmiştir. HKH'lerin davranışının mekanizması belirsiz olmakla beraber parakrin sinyalleşmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Hayvan modellerinde de intravitreal uygulanan HKH'lerin ışık, iskemik ve diyabet sonucu oluşan retina hasarını iyileştirdiği gösterilmiştir. HKH'lerin dışında Mezenkimal Kök Hücreler (MKH), endotelial progenitor hücreler (EPCs) ve adipoz stromal hücreler gibi diğer kök hücreler de diyabetik retinopatinin tedavisindeki kullanımı araştırılmaktadır. Dokunun korunmasını sağlamak ve hasarlı dokunun yeniden yapılandırılmasını sağlamak için çeşitli hücre tipleri parakrin sinyalleşme yoluyla benzer şekilde davranmaktadır. HKH'ler diğer diyabetik komplikasyonlarda olduğu gibi hasarlı bölgeyi iyileştirmek için oraya yönlendirilmektedirler. Adipoz stromal hücrelerin damarlar etrafındaki apoptozu ve damar sızıntısını azaltmasının damarlarda sıkı bağlantılar (tight junction) oluşturan perisitler vasıtasıyla olabileceği düşünülmektedir (Mogher ve Sarit, 2017). Diyabetin iç retina oksillatori potansiyelde değişiklikler oluşturan, retina fonksiyonunu değiştirdiği bilinmektedir. Diyabet retinadaki nöronlara, glial hücrelere ve vasküler dokulara hasar verebilmektedir. Diyabetik hayvanlarda iç retina katmanlarında ve fotoreseptörlerdeki apoptozun varlığı nöronal değişikliklerin kanıtıdır. Diyabetin hücre kaybı ile ilişkisi retina katmanının incelmeye neden olmaktadır. İç retinadaki histolojik değişiklikler daha çok görülmektedir. Görüş keskinliği, görsel alandaki hassasiyet, kontrast duyarlılığı, renkli görme ve titreme duyarlılığı diyabetik hastalardaki nöronal hasarlara kliniksel kanıt olarak gösterilmektedir. Diyabetik retinopati, diyabetik mikroanjyopatinin bir belirtisidir. Büyük oranda vasküler geçirgenlik ve tıkaçıcı fenomenler gibi patolojik durumlar gözlenmektedir. Retinadaki dejenerasyonların izlediği aşamalar bellidir. Erken dönemler retina tıkanıklıkları ve vasküler dilatasyonlarla karakterizedir. Sonra yeni damarların ortaya çıkmasıyla proliferatif retinopati görülmektedir (Meng ve ark., 2007; Reinish ve ark., 2009; Humphries ve ark., 2011).

Diyabetes mellitus hem periferik hem de merkezi sinir sistemini etkileyerek hem fonksiyonel hem de yapısal eksikliklere neden olmaktadır. Periferik bozukluklar diyabetin başlatılmasından sonraki birkaç hafta içinde gelişirken, merkezi bozuklukların gelişmesi aylar almaktadır (Biessels ve ark., 1999). Diyabetik retinopati kan-retina

bariyerinin geçirgenliğinin artması, retinanın nöral bileşenlerinde değişiklikler ve düşük dereceli kronik enflamasyon ile karakterize nörovasküler bir hastalıktır. Diyabetik retinopati diyabetin majör bir komplikasyonudur. Ancak prediyabetik bir durumun retina üzerindeki etkisi açıklığa kavuşturulamamıştır. Prediyabet, diyabetten düşük fakat normoglisemiden daha yüksek olan glisemik değişkenler tarafından tanımlanan ve diyabet gelişimi için yüksek riskli bir durum olarak kabul edilen metabolik bir bozukluğu belirtmektedir. Prediyabetik hastaların çoğunluğunun sonuçta diyabet geliştireceği belirtilmiştir (Alves ve ark., 2018).

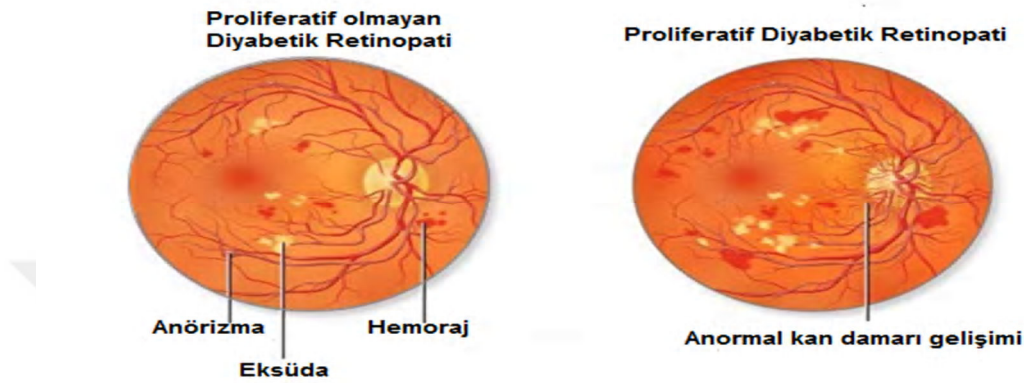
2.3.5.Diyabetik Retinopati ile İlişkili Aday Genler

Aday gen yaklaşımı Diyabetik Retinopati ile ilişkili patojenik mekanizmaları anlayabilme ve bu alandaki uzun yıllara dayanan araştırmalara dayanmaktadır (Daniel, 2010). Renin-anjiyotensin sistemi, polyol yolu, endotelyal disfonksiyonu, enzimatik olmayan glikasyon, vasküler ton koruması , hücre dışı matrisin yeniden tasarlanması ve anjiyogenez de dahil olmak üzere çeşitli yollar ve süreçler güçlü bir Şekil de Diyabetik Retinopati ile ilişkilendirilmiştir (Lorenzi ve Gerhardinger, 2001; Warpeha, 2003). Bu yollara ve süreçlere dahil olan bir dizi gen potansiyel aday gen olarak görülmüştür. Bu genler arasında Anjiyotensin-I dönüştürücü enzim (ACE), Anjiyotensin-II Tip 1 Resptörü (AGTR-1), Anjiyotensinojen (AGT), Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF), Aldoz Redüktaz (AR2), İleri Glikasyon Son Ürünleri Reseptörü (RAGE), Glükoz Taşıyıcı-1 (GLUT-1), İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetazlar (NOS2A), Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz (NOS3), Beta Büyüme Faktörü dönüştürücüsü (TGF Beta), protein kinaz C-β (PKC- β), Endotelin izoformları ve hücrel reseptörleri Diyabetik Retinopati patogenezinde rol oynamaktadır (Daniel, 2010) .

Genetik analizlerin yanısıra birçok klinik ve patofizyolojik çalışma Diyabetik Retinopatinin çevresel faktörler, hiperglisemi ve genetik faktörler arasındaki etkileşimlerin bir sonucu olduğunu göstermektedir (Taverna, 2004).

2.3.6. Diyabetik Retinopatide Görülen Fonksiyonel Değişiklikler

Diyabetik retinopatinin klinik ekspresyonu hastalar arasında farklılık gösterse de (Şekil 3.2), genel olarak üç farklı tutulum aşaması tanımlanmıştır (Şekil 3.3).



Şekil 3.2. Diyabetik Retinopati türlerinin şematik gösterimi. (<https://www.isotineeyedrops.com/eye-care/types-of-diabetic-retinopathy/> kaynağından değiştirilerek alınmıştır).

2.3.6.1. Proliferatif Olmayan, Klinik Öncesi Aşama

Kan retina bariyerinde (KRB) bir hasar oluşarak KRB'nin geçirgenliği artmaktadır bu da transüdayona neden olmaktadır.

Duvarın yapısal kusurları ile ilişkili kan akışındaki ve vasküler basıncındaki artış, büyük ölçüde mikroanevrizma oluşumuna ve küçük kanamaların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Kan bileşenlerinin viskozitesi de artarak, hücresel kılcal damarlarda mikrotrombi oluşumunu sağlamaktadır. Bu fenomenler kılcal damarların tıkanmasına ve retina bölgelerinin perfüzyonuna neden olmaktadır.

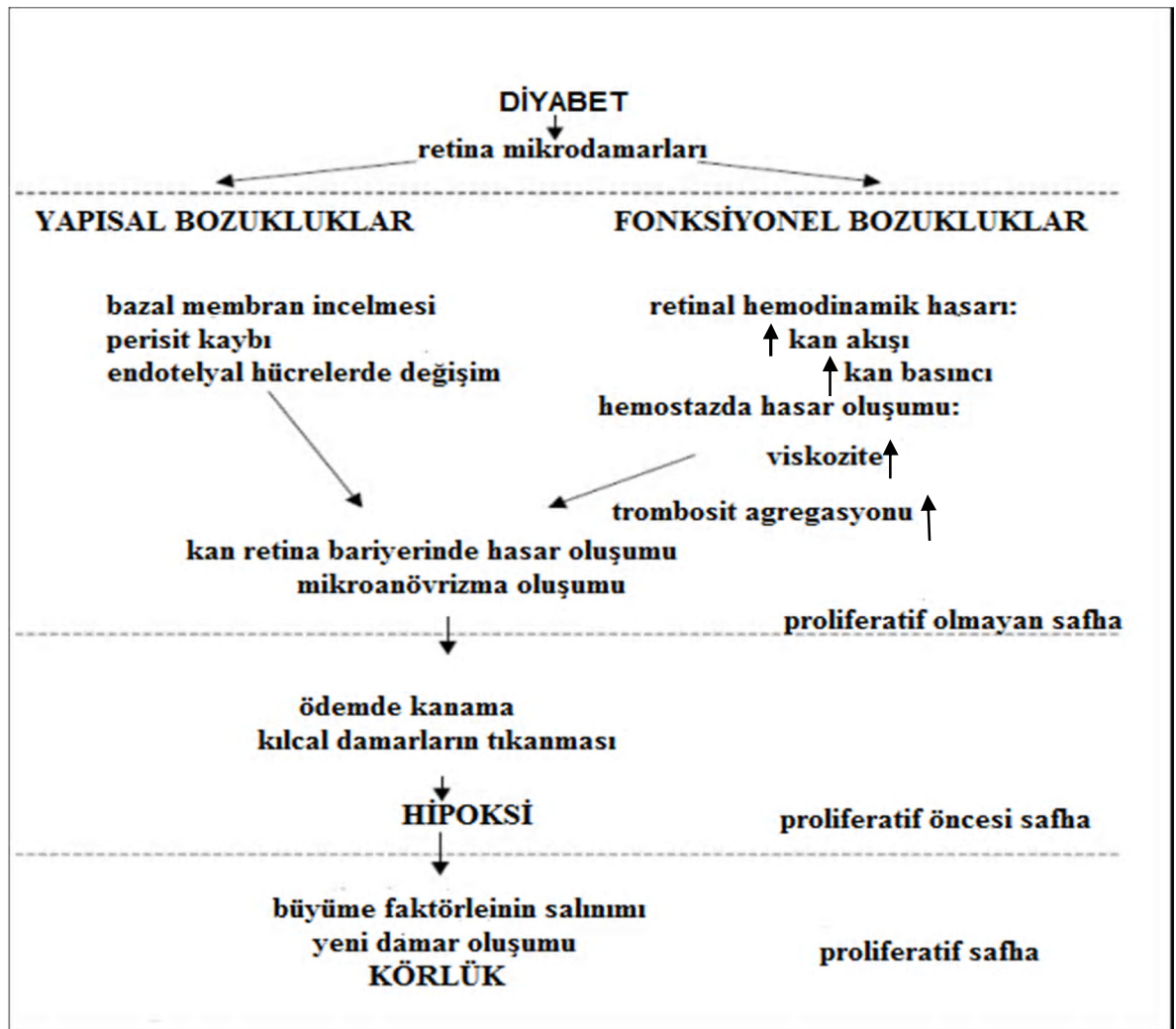
2.3.6.2. Proliferatif Öncesi Aşama

Yapısal ve fonksiyonel değişiklikler retinal kılcal damarların tıkanmasına ve/veya retina ödemine yol açan eksüda oluşumuna yol açmaktadır. Tüm bu modifikasyonlar, iskemiyle sonuçlanmaktadır.

2.3.6.3.Proliferatif Aşama:

Ortaya çıkan iskemi, iskemik bölgelerde büyüme faktörlerinin lokal üretimini sağlamaktadır, özellikle retinada yeni damar oluşumunu sağlayan VEGF (Vasküler Endotelial Faktör) üretimi artmaktadır ve iskemik bölgelerdeki büyüme faktörlerinin lokal üretimi ile endotel hücrelerinin ekstrasvazasyonunu ve proliferasyonunu uyarmaktadır. Kırılgan yeni damarlar ile proliferatif neovaskülarizasyon gelişimi, retina dekolmanı ve vitrözde kanamalara neden olarak körlüğe yol açabilecek en ciddi sonuçlara neden olmaktadır.

Makula düzeyinde ödemler baskın fenomenlerdir. Genellikle retinanın hücre dışı bölmesinde sıvı birikmesi, kistoid olmayan bir maküler ödem oluşumuna neden olmaktadır.



Şekil 3.3. Diyabetik retinopati gelişiminin klinik aşamaları. (Fatiha ,2007. La Retinopathie Diabetique,2007 kaynağından değiştirilerek alınmıştır)

2.3.7. Diyabetin Patofizyolojisi

Uzun süreli diyabetin komplikasyonları ve patofizyolojisi arasında şunlar bulunmaktadır:

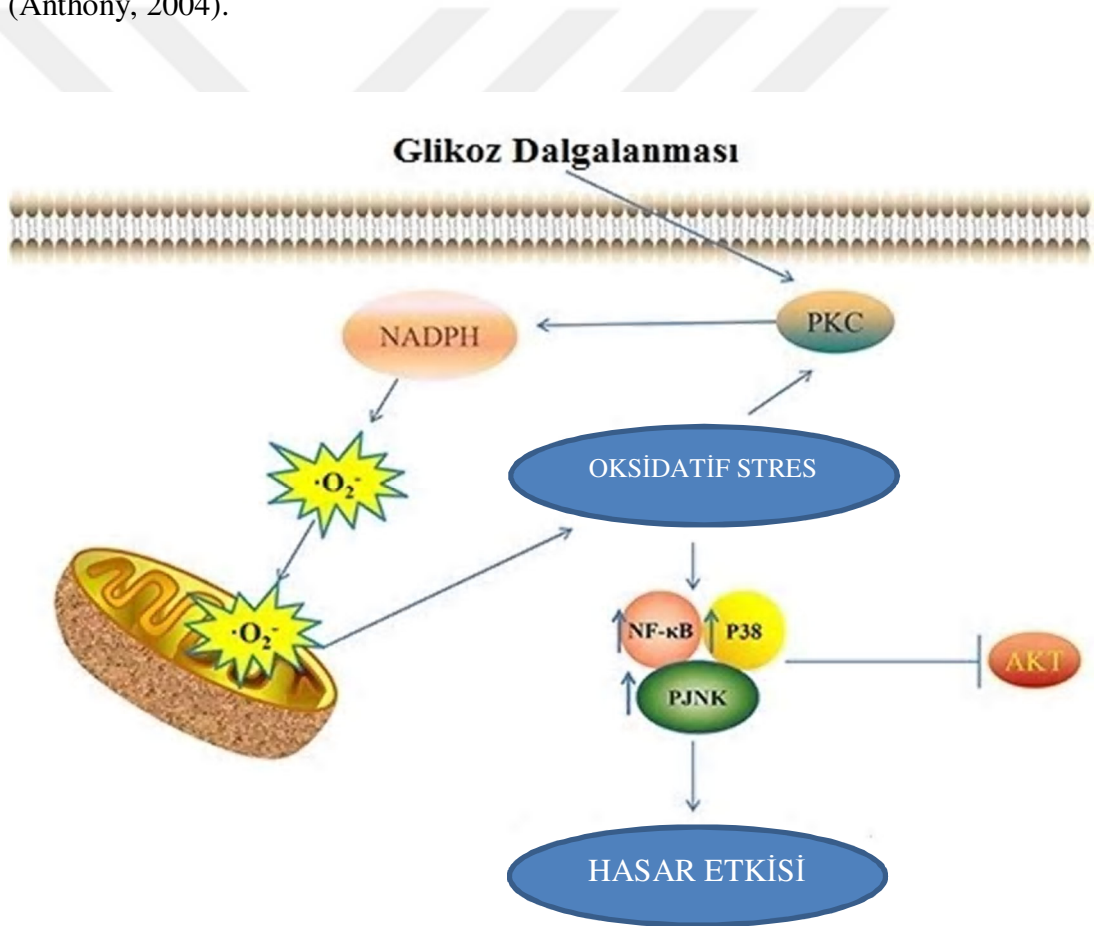
- Kilo kaybı, idrardaki glikoz ve kalorilerin doğrudan görünürlüğünden kaynaklanır.
- Yavaş iyileşme, enfeksiyonlar ve mikroplar için iyi bir besin kaynağı sağlayan artan kan şekeri ve bağışıklığın azalması nedeniyle oluşur.
- Kardiyopati, büyük kan damarlarında oluşan değişikliklerden, makrovasküler hasarlardan kaynaklanan koroner, serebral ve arteriyel hastalıklar, ateroskleroz, dislipidemiden kaynaklanan periferik hasar vb. kardiyopatiye neden olmaktadır.
- Diyabetik retinopati hasarı, yüksek kan şekeri uzun süreli maruz kalma nedeniyle gözdeki retinanın ince kan damarlarına verilen hasar nedeniyle oluşur.
- Böbrek hasarı, böbreklerin küçük ve büyük kan damarlarındaki hasar ile ilişkilidir. Başlangıçta proteinüri veya daha fazla protein çıkışı vardır ve son dönem böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir.
- Sinir hasarı, kolları ve bacakları etkileyebilir ve şiddetli uyuşma / karıncalanma olarak adlandırılmakta ayrıca iktidarsızlığa yol açan otonom işlevi de etkileyebilmektedir.
- Diyabetik ayak, uzun süreli diyabet nedeniyle kan damarının yanı sıra sinir hasarının periferik rahatsızlığı nedeniyle oluşmaktadır. Periferik vasküler hastalık iyileşmeyi zorlaştırmakta ve enfeksiyona neden olmaktadır.
- Diyabetik ensefalopati, aşırı uzun süreli kan şekeri nedeniyle beyine zarar vermektedir. Demans ve bilişsel gerileme riski oluşturmaktadır (Ananya, 2019).

2.3.8. Diyabetes Mellitusta Serebral Glikoz Metabolizması

Serebral metabolizma oldukça aktiftir ve bir kişinin toplam vücut ağırlığının sadece % 2'sini temsil ederken vücudun oksijeninin % 20'sini gerektirmektedir (Vakharia ve ark., 2018). Beyin birincil enerji kaynağı olarak glikoz kullanır. Glikozdan yoksun bırakıldığında, beyin işlevsiz hale gelir veya kalıcı olarak zarar görebilmektedir (Şekil 3.4). Diyabetik komplikasyonların gelişiminde yer alan glukoz dalgalanmaları ile ilgili sinyal yolları NADPH, ROS ve oksidatif stres üretimini artırmaktadır. ROS'un aşırı

üretimi, aşağı akım sinyal yollarını aktive etmek için hayati tetikleyici faktördür, hücre ve dokularda çeşitli zararlı etkilere neden olmaktadır.

Glikoz, hipoglisemi toleransı için potansiyel önemi olan astrositler içinde glikojen olarak depolanır. Glikojen, somatosensoriyel stimülasyona metabolik yanıt olarak da büyük önem taşımaktadır. Kontrolsüz diyabetin beyin metabolizması ve fonksiyonu üzerinde çeşitli olumsuz etkileri vardır. Beyni etkileyen fonksiyonun birçok yönü dolaylı olarak serebral glikoz metabolizması ile bağlantılı olmaktadır. Nörotransmitter metabolizması, serebral kan akışı, kan-beyin bariyeri ve mikrovasküler fonksiyon, hipoglisemi veya diyabetes mellitus tarafından farklı derecelerde etkilenmektedir (Anthony, 2004).



Şekil 3.4. Glikoz Dalgalanmasının akış şeması. (Zhen-Ye Zhang makalesinden değiştirilerek alınmıştır).

2.4.TAMOKSİFEN

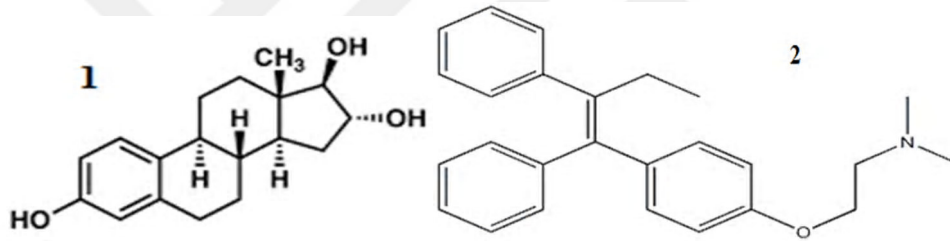
2.4.1.Tamoksifen ve Kullanım Alanı

Tamoksifen, seçici östrojen reseptörü modülatörü olup, kimyasal formülü; $C_{26}H_{29}NO$ şeklindedir. IUPAC'a göre sistematik adı (Z)-2-[4-(1,2-diphenylbut-1-enyl) phenoxy]-N,N-dimethyl-ethamine'dir. İlk kez AstraZeneca (UK) tarafından üretilmiştir. Genellikle kliniklerde meme kanserinde hormonal tedavi amacıyla reçete edilmektedir ve özellikle meme kanseri tedavisinde dünya genelinde en çok kullanılan bir ilaçtır.

Östrojen yumurtalıklarda üretilen karbon açısından zengin küçük steroid bir moleküldür. Vücuttaki hücrelere kan dolaşımındaki serum proteinleri ile iletilir. Östrojen, reseptörü olan kompleks bir proteine bağlanır ve daha sonra büyümede anahtar rol oynayan proteinlerin sentezini kontrol etmektedir. Birçok meme kanserinde östrojen varlığı kanser hücrelerinin büyümesini sağlamaktadır. Tamoksifen ilacı östrojenin ilettiği mesajının alınmasını engelleyerek büyümeyi engellemektedir. Tamoksifen östrojen reseptörüne bağlanarak östrojen kaynaklı büyümeyi tamamen durdurarak etki etmemektedir. Östrojen vücutta birçok etkiye sahip olduğu için onun tamamen engellenmesi tehlikeli olabilmektedir. Örneğin kemik büyümesinden sorumlu olan östrojenin bloke edilmesi osteoporoza neden olabilmektedir. Kimyasal olarak östrojene çok benzeyen *tamoksifen* (Şekil 4.1) östrojen reseptörü üzerinde normal hormonla aynı bölgeye bağlanmaktadır.

Tamoksifen, östrojen reseptörlerine ($ER\alpha$, $ER\beta$) spesifik olarak bağlanmakta, östradiolün bu reseptörlere bağlanmasını inhibe etmeye çalışarak hareket etmekle birlikte, agonist (östrojenin etkilerini taklit etme) veya antagonist (anti-östrojen) cevap oluşturmaktadır. Ancak etkiyi tamamen engelleyen bir inhibitör gibi davranmamaktadır. Bu farkın reseptör ve DNA ile etkileşime giren birçok proteinden kaynaklandığı belirtilmektedir. Her durumda tamoksifen klinik etkilerin birçok çekici kombinasyonlarını göstermektedir. İlaç kanser hücrelerinin büyümesini engelleyerek koruma sağlarken aynı zamanda kemik hücrelerinde östrojen gibi davranarak kemik bakımını da sağlamaktadır (Goodsell, 2002). Tamoksifen beyin ve memede antagonist olarak etki gösterirken, akciğer, karaciğer, kemik ve uterusu agonist olarak etki etmektedir. Bu ilaç, endometrium, kemik (Menopozdan sonra azalmış kemik kaybı) ve kan lipidlerinde azalma (LDL kolesterol) olduğu gibi birçok dokuda agonist etki oluşturmaktadır.

Rinofima ve idiyopatik erkek infertilitesi gibi çeşitli patolojilerde de kullanılmıştır. Pubertal jinekomasti ve kısa boylu tüylü erkek çocuklarda da Tamoksifen kullanımı başarı göstermiştir. Sağlık alanından spor alanına kadar birçok alanda insanlar tarafından kullanımı yaygındır. Hatta Tamoksifen bayan sporcular arasında ergojenik bir destek olarak da kullanılmaktadır. Östrojen resptörlerini bloke eden Tamoxifen testesteron düzeyini artırmaktadır. Erkek vücudunda, aslında Tamoksifen kullanımı, doğal testesteron miktarını artırmaktadır. Teorik olarak bu durum, bayanlarda maskülinizasyona neden olmaktadır. Tamoksifen kullanan bayanlarda sıcaklık basması gibi menopoz belirtileri %5-20 oranında görülmektedir. Menopoz öncesi Tamoksifen kullanımı kadınlarda kemik mineral kaybı ve osteoropoza neden olmaktadır. (Seehusen ve ark., 2002).



Şekil 4.1. Östrojen Molekülü (1) ve Tamoksifenin kimyasal yapısı (2). (David, 2002 kaynağından değiştirilerek alınmıştır).

Tamoksifen'in metabolik etkileri olduğu da bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, tamoksifenin gıda alımında önemli bir azalmaya bağlı olan kilo alımını önlediğini göstermiştir. Tamoksifen ile tedavi edilen farelerin, glikoz intoleransının, insülin direncinin ve karaciğerde yağ birikintileri geliştirmesinin daha az olduğu belirlenmiştir. Tamoksifenin metabolik bozukluklara karşı koruma sağladığı tespit edilerek, Tamoksifen kullanımının, obezite ile ilgili tedavi için yeni perspektifler sunduğu görülmektedir (Maeva ve ark., 2017).

1998'in sonlarında, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından tamoksifen, meme kanserini önlemek için onaylanan ilk ilaç olarak kabul edildi. Araştırma, yüksek risk altındaki kadınlarda meme kanseri gelişme riskini % 50 oranında azalttığını gösterdi (<https://www.imaginis.com/breast-cancer-treatment/basic-information-on-tamoxifen-1>. Erişim tarihi 26.07.2020). Meme kanseri kadınlar arasında görülen en yaygın olan kanser tiplerindendir. Diyabet ve meme kanseri arasındaki ilişki üzerine geniş ölçüde

alışmalar yapılmıştır. Fakat çoğu çalışma diyabet hastalarında meme kanseri riski üzerinde yoğunlaşmıştır ve çalışmalar diabetik hastalarda meme kanseri riskinin arttığını göstermiştir. Tersine meme kanserinin diyabeti tetiklediği ile ilişkili çalışmalar sınırlıdır. Bazı alışmalar yaşlı meme kanseri hastaları arasında kullanılan tamoksifen tedavisinin diyabet insidansındaki artışla ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Tamoksifen östrojen reseptörüne kısmi agonist veya antagonist olarak bağlanmaktadır (Sun, 2014).

Tamoksifenin oküler yan etkileri ilk kez Kaiser Kupfer ve Libbmann tarafından 1978 yılında tespit edilmiştir. Yüksek doz (320 mg/gün) alan hastaların korneasında beyaz refraktif retina opasiteleri ve sübepitelyal opasiteleri de belirlenmiştir. Ayrıca Tamoksifen kullanımına bağlı olarak oküler toksisite ve optik nöritisi de belirlenmiştir. Tamoksifenin kullanımının 20 mg/gün dozunda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Tang ve ark.,1997).

Yapılan alışmalar göstermiştir ki, 3-14 günlük oral tamoksifen kullanımı sonrası, ilaç ve metabolit konsantrasyonları çeşitli dokularda; beyin, yağ, karaciğer, kalp, akciğer, böbrek, rahim ve testislerde tespit edilmiştir (Ernst A. ve ark., 1991).

2.4.2.Tamoksifenin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Tamoksifen, sitokrom P450 (CYP) sistemi tarafından, birçoğu tamoksifenin kendisinden daha fazla antiöstrojenik etki sergileyen çeşitli birincil ve ikincil metabolitlere metabolize edilir. Tamoksifen metabolizması, her ikisi de çok güçlü ikincil metabolit olan endoksifen ile sonuçlanan iki farklı yolla gerçekleşmektedir; 4-hidroksilasyon ve N-demetilasyon. Hemen ortaya çıkan metabolit olan 4-hidroksi-tamoksifenin, bir antiöstrojen olarak yaklaşık 30 ila 100 kat daha güçlüdür ve tamoksifen metabolizmasının sadece yaklaşık % 7'sine katkıda bulunmaktadır. Esas olarak CYP3A4 ve CYP3A5 tarafından katalize edilen N-desmetiltamoksifen'e N-demetilasyon, tamoksifen metabolizmasının yaklaşık% 92'sine katkıda bulunmaktadır. N-desmetiltamoksifen ayrıca tamoksifen aktivitesi için önemli görünen bir takım metabolitlere oksitlenir, en önemlisi endoksifendir. İlk olarak insan safrasında tanımlanan endoksifen, CYP2D6 ile hidroksilasyon yoluyla N-desmetiltamoksifen ve CYP3A4 ile demetilasyon yoluyla 4-hidroksi-tamoksifen'den oluşur. 4-hidroksitamoksifen ve endoksifen, antiöstrojenik aktivite açısından benzer potansiyele sahip olsa da, tamoksifen tedavisi alanlarda endoksifen plazma konsantrasyonları, 4-hidroksitamoksifeninkinden ortalama on kat daha fazladır.

Tamoksifenin etki mekanizması karmaşıktır, toksisite mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ana etki mekanizmasına östrojen reseptörüne bağlanması ve östrojenin meme epitelindeki proliferatif etkilerinin bloke edilmesi aracılık eder.

Bu çoğalmaya karşı etki için önerilen bir mekanizma, tamoksifenin, negatif otokrin düzenleyici molekül olarak işlev gören sitokin dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) sentezini indüklenmesidir. Aynı zamanda, tamoksifenin fetal fibroblastlar gibi östrojen reseptöründe, TGF-P sentezini uyurabildiği gösterilmiştir. Ayrıca immünohistokimyasal çalışmalar, tamoksifenin meme kanserlerinin stromal (mezenkimal) hücrelerinde TGF-y sentezini indüklediğini ve östrojen reseptörü ile etkileşimden bağımsız olarak bir parakrin ve otokrin etki mekanizması olduğunu göstermiştir. Tamoksifenin östrojen reseptörü negatif meme karsinomlu kadınların tedavisinde bazı klinik etkililiğine dair raporlar bu sonuçlara uygun görünmektedir. Bu gözlemlerle uyum içinde olan başka çalışmalar tamoksifen meme kanseri hastalarında, büyüme insülin benzeri faktör I (IGF-I) seviyelerini düşürdüğü görülmüştür. IGF-I, meme kanseri hücreleri için güçlü bir mitojendir ve büyümelerini uyarmak için endokrin, parakrin ve otokrin yollarıyla etki etmektedirler (Michael ve Scott, 2003).

Yine de, öyle görünüyor ki polar lipitlere geri dönüşümlü bağlar sağlayan katyonik amfifilik özellikleri paylaşırlar. Bu bağlar normal lipit katabolizmasını inhibe etmekte ve lizozomlarda polar lipit ilaçları kompleksi birikmesine neden olmaktadır (Drenckhahn ve Lüllmann-Rauch, 1978; Lüllman ve ark., 1975; Lüllmann ve Lüllmann-Rauch, 1981). Bu lizozomal lipidoz, retina pigment epitel hücrelerinde 2 enzimin, N-asetil-p-glukozaminidaz ve katepsin-D'nin aktivitesini azaltır (Toimela ve ark., 1998).

Retinanın elektron mikroskopisi ile analizinde, aksonların üzerinde ve etrafında aksonların dejenerasyonunu ifade eden küçük hücre içi lezyonlar ve daha büyük hücre dışı lezyonlar da tespit edilmiştir (Kaİser-Kupfer ve ark., 1981).

Tamoksifenin Absorbsiyonu

Tamoksifenin oral konsantrasyonundan 4-7 saat sonra pik konsantrasyonlar meydana gelir. Zirve konsantrasyonlar, 20 mg'lık tekli oral dozlardan sonra yaklaşık 40 μ g/l olarak belirlenmiştir. 20 mg'lık tek bir doz uygulandıktan sonra, Tamoksifen serum pik

konsantrasyonları 42 ng/ml, metabolit olanlar 12 ng/ml idi. İlacın ve metabolitin yarı ömürleri, tek bir dozdan sonra, sırasıyla yaklaşık 4 ve 9 gündü (Shahbaz, 2017).

Biyolojik yarı-ömür

Tamoksifenin eliminasyonu bifaziktir ve başlangıç yarı ömrü 7 saat civarında iken terminal yarı ömrü 7-11 günlüktür (Shahbaz, 2017).

2.4.5.Tamoksifen Retinopatisi

Kanser ilaçları hücre büyümesine veya çoğalmasına müdahale ettiğinden, normal dokular için özellikle toksik olma eğilimindedirler. Östrojenik aktivitenin üreme ve cinsel işlevi yanında fizyolojik fonksiyonları doğrudan etkilediğini gösteren birçok bilgi de mevcuttur. Östrojenler merkezi sinir sistemi boyunca mevcuttur, retinada da bulunmaktadır (Şekil 4.2), bu nedenle östrojenik aktivitedeki değişiklikler, oküler görsel işleve ek olarak merkezi görsel işlevi etkileme potansiyeline sahiptir. Ayrıca, östrojenler vücutta lokal olarak sentezlendiği için, östrojenik aktivitenin çoğu endokrin yerine otokrin veya parakrindir. Tamoksifen 1970'lerin sonlarında ileri meme kanseri tedavisi için reçete edildiğinde, dozlar çok daha yüksekti ve 1980'lerin başında tamoksifen retinopatisi ile ilgili birkaç vaka çalışması yayınlanmıştı. Klasik olarak tamoksifen retinopatisi, ödemin eşlik ettiği, fovea yakınındaki sinir lifi ve iç pleksiform tabakalarında oluşan küçük kristalli birikintilerin varlığı ile karakterizedir (Eisner ve Luoh, 2011). Diyabetin oftalmolojik komplikasyonları diyabetik retinopatinin önemli bir problemidir ve sanayileşmiş ülkelerde körlüğün en yaygın nedenlerinden biridir (Kahn ve Moorhead, 1973). Retinopati bu durumun temel nedenidir (Kahn ve Hiller, 1974).

Tamoksifen kan beyin bariyerini kolaylıkla geçebildiği için sistematik olarak uygulanabilmektedir. Tamoksifen meme kanseri olan hastalarda kullanıldığı gibi meme kanseri riski olan bayanlarda da kullanılmaktadır. Tamoksifenin yan etkileri kullanım süresi ile ilişkilidir (Guptarak ve ark., 2014). Meme kanserine karşı kemoterapötik bir ajan olarak kullanılan tamoksifenin (TAM) görme kaybı riskini oluşturabilecek, retinopatiye neden olduğu belirtilmektedir. Tamoksifenin birincil hedefi Retina Pigment Epitel hücreleri olarak kabul edilirken yapılan son klinik çalışmalar TAM'ın fotoreseptörleri de etkilediğini göstermektedir. Bu nedenle TAM kullanımının giderek yaygınlaşması Tamoksifen Retinopatisinin yaygınlığı ve klinik önemi artmaktadır. Bununla birlikte, TAM'ın kan-retinal bariyerine nüfuz ettiği ve oksidatif stresi

düzeyde artışa neden olmuştur. Vücut ağırlıklarında MKH uygulanmayan sıçanlara göre 6-7 kat daha fazla artış olmuştur. Beden derecelerinde ise artışa neden olmuştur. MKH uygulamasının tamoksifen uygulanan sıçanlarda oksijen saturasyonu düzeylerini azalttığı belirlenmiştir. İkinci MKH uygulamasının nabız düzeyini azalttığı görülmüştür. Tamoksifenin (10mg/kg) 26 gün kullanımı sonucunda kan glükoz düzeyini düşürdüğü görülürken MKH uygulaması kan glükoz düzeyini artırmıştır. Tamoksifen 22 günlük kullanımdan sonra kan glükoz düzeyini düşürmüştür. MKH uygulaması sağ ve sol göz içi basıncını artırmıştır. MKH uygulamasının; Tamoksifenik sıçanlarda eritrositer kan parametrelerinden hemoglobin düzeyinde hafif azalmaya ve MCV, MCH, MCHC değerlerinde de hafif artmaya neden olduğu tespit edildi, Lökositler parametrelerinden nötrofil değerlerinde hafif azalmaya neden olurken, bazofil, lenfosit ve monosit değerlerinde artmaya neden olmuştur. Kan şekilli elemanlarından RBC, HTC ve PLT değerlerinde azalmaya neden olmuştur.

MKH uygulaması frontal bölge aydınlık safhada genlik bulgularını artırırken, karanlık safhada azalttığı belirlendi; parietal bölgede hem aydınlık hem de karanlık safhada genlik değerlerini artırmıştır. Oksipital bölgede ise karanlık safhada ortalama güç düzeyini artırdığı tespit edilmiştir.

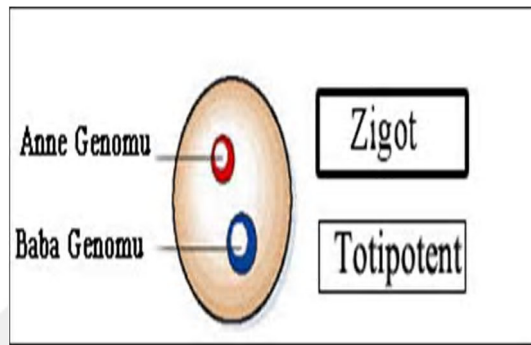
2.5. KÖK HÜCRELER

2.5.1. Kök Hücre Nedir?

Organizma bir hücreden (Şekil 5.1) oluşmaya başlamakta ve sonra 200'den fazla hücre tipiyle tam bir organizmaya dönüşmektedir. Bu filogenetik eğilim; plüripotent hücrelerden olgun hücrelere geçme eğilimi insan gelişiminin ayrılmaz bir parçasıdır. Hücrelerin farklılaştığı ve plastisitesi olmayan hücreye dönüştüğü bu süreç insanın tüm özel dokularını oluşturmak ve tümör proliferasyon riskini minimize etmek için gereklidir. Bu da yaşlanma ile rejenerasyon yeteneğinde azalma olduğunu göstermektedir (Klassen ve ark., 2004). Temel olarak bir hücrenin kök hücre olarak kabul edilebilmesi için; bu hücre ilk önce plastisitesini kaybetmeden kendini yenileyebilmelidir (simetrik bölünebilme), sonra plastisitesini kaybederek farklı alt hücre tiplerine farklılaşabilmelidir (Dominici ve ark., 2006). Kök hücre, hücresel düzeyde farklılaşma kapasitesine sahip, *farklılaşmamış hücredir*. Kök hücreler

embriyodan, fetüsten ve erişkin bireyden elde edilebilen *in vitro*da belli şartlar altında uzun süre, erişkinde bir yaşam boyu kendini yenileyebilen hücrelerdir.

Bu hücreler dokuları ve organları oluşturan özel hücrelere de dönüşebilme kapasitesine sahiptir. Bir kök hücre yüksek düzeyde çekirdek/stoplazma oranına sahiptir; yani az miktarda stoplazma, az miktarda organel ve belirgin küresel bir çekirdek.



Şekil 5.1. Döllenmiş yumurta; totipotent. (<http://www.kemikiligi.org.tr>, adresinden değiştirilerek alınmıştır)

2.5.2. Kök Hücrenin Karakteristik özellikleri

Kendini yenileyebilme; hücre için kendi farklılaşmamış durumunu koruyarak süresizce çoğalabilme kapasitesidir. Kök hücreler simetrik veya asimetrik bölünmeyle çoğalabilirler. Simetrik homoplastik bölünme, ana hücreye benzer iki yavru hücre meydana getiren hücresel bölünmedir, aslında bu tip hücresel bölünme embriyonik kök hücreler tarafından kullanılmaktadır hatta hasar durumunda kök hücre stokunu korumak için de kullanılmaktadır. Kök hücreler heteroplastik simetrik bölünme de yapmaktadır: Oluşan iki yavru hücre birbirine benzer fakat ana hücreden farklıdır. Kök hücrelerin asimetrik bölünmeyle ana hücreye benzer ve ana hücreden farklı hücre oluşturabilme kapasiteleri de vardır.

Farklılaşma potansiyeli, hücre için bir veya birden fazla türdeki olgun hücreye farklılaşabilme kapasitesidir (Şekil 5.2):

Totipotent kök hücreler; bu hücreler **embriyonik** ve **extra-embriyonik** hücre tiplerinin hepsini oluştururlar. Farklılaşma kapasitelerine göre birden fazla kök hücre tipleri bulunur.

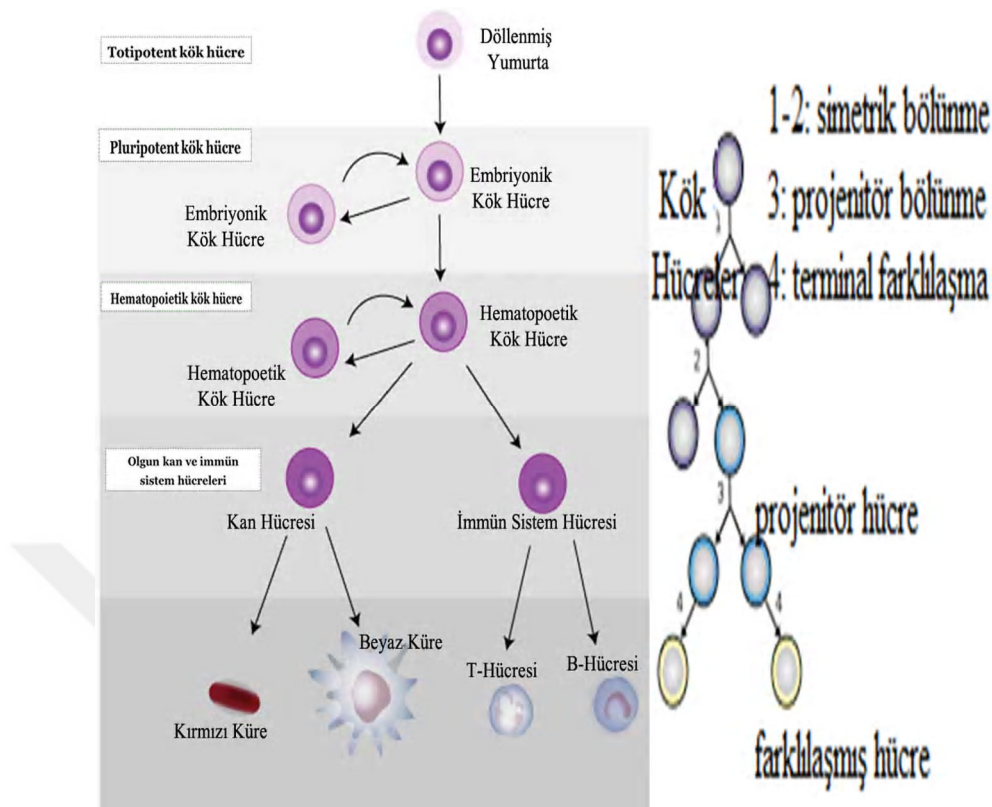
o Pluripotent kök hücreler; embriyo gelişimi sırasında blastositin iç kütlesini oluşturan hücrelerdir. *İn vitro*.ve *in vivo*, bütün organizmayı oluşturabilecek embriyonik üç tabakayı oluştutabilme kapasitesine sahiptir

o Multipotent kök hücreler; bir dokuyu oluşturabilecek özelleşmiş hücre gruplarına farklılaşabilen kök hücrelerdir.

oUnipotent kök hücreler; kendini yenileyebilen ve tek tip özelleşmiş hücreye farklılaşabilen kök hücrelerdir.

oProjenitör kök hücreler; kendini yenileme kapasitesi sınırlı olan ve tek tip hücreye farklılaşabilen kök hücrelerdir.

Ayrıca kendini yenileyebilme ve farklılaşabilme kapasiteleri dışında kök hücreler belirli bir sakin-durgun durumu koruyabilme ile de karakterizedir. Bu sakin-durgun evre hücre siklusunda, mitotik faktörlerin eksikliğinde hücrelerin girdiği **Go** evresidir. Uyku durumu da denilmektedir. Bu sakin evre ile kök hücreler oluşabilecek <<saldırıllara>> karşı kendini koruyabilmekte ve canlılığını sürdürebilmektedir. Ancak bu özelliklerin hiçbiri hücrenin <<kök>> karakterini tanımlayabilmek için yeterli değildir. Aslında uzun vadede dokunun mükemmel görevini yeniden inşa edebilme potansiyeline sahip olmalıdır. Bu da *in vivo* olarak çok sayıda hücrese bölünmeyi ve farklılaşabilmeyi ifade etmektedir. Bu özellikler organogenezde ve yetişkin doku rejenerasyonunda da hayati rol oynamaktadır.



Şekil 5.2.Kök hücre tipleri ve farklılaşması. (<http://www.kemikiligi.org.tr>, adresinden değiştirilerek alınmıştır)

2.5.3 Kök Hücre Tipleri ve Kaynakları

Araştırmalarda kullanılan ve incelenen birçok kök hücre bulunmaktadır. Özellikle bazı araştırmacılar günümüzde de yeni kök hücre kaynakları bulabilmektedirler (Meng ve ark., 2007; Reinish ve ark., 2009; Humphries ve ark., 2011).

Memelilerde kök hücrelerin en büyük iki çeşidi blastositin iç hücre kütesinden izole edilen embriyonik kök hücreler ve yetişkin dokuların çoğunda bulunan ergin kök hücrelerdir (Şekil 5.3).

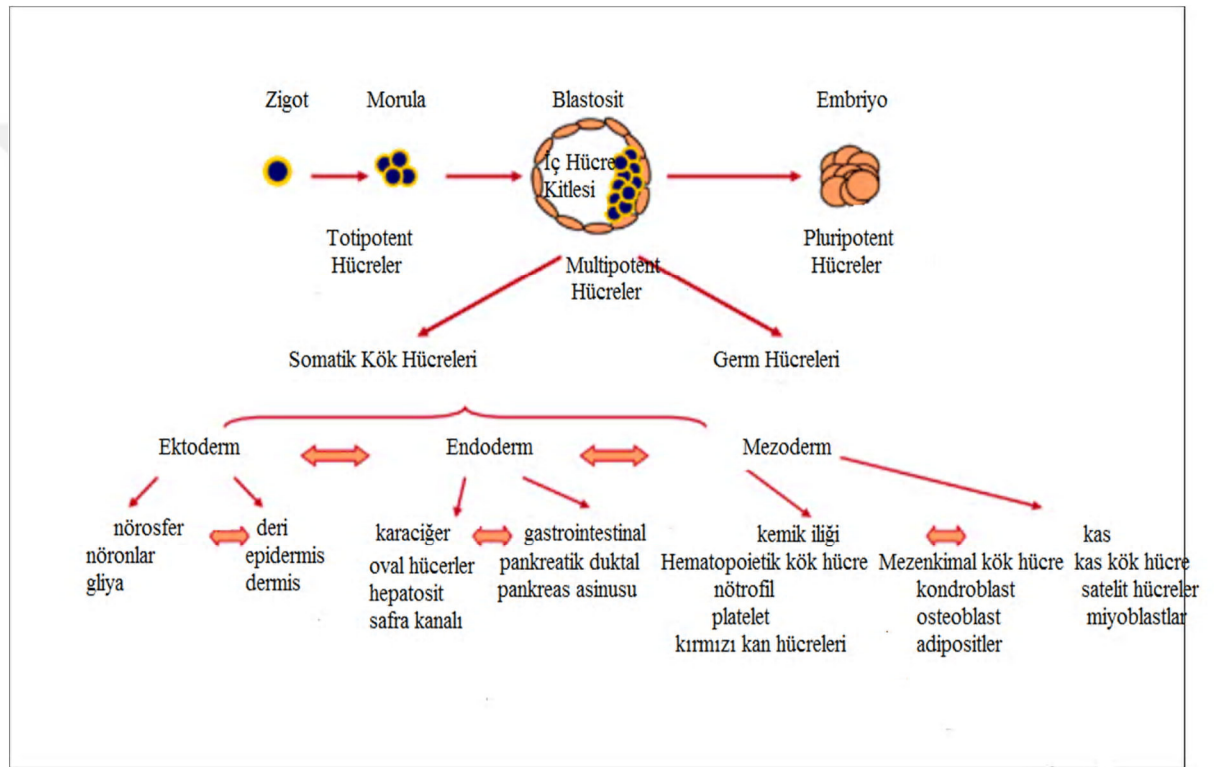
2.5.3.1. Embriyonik kök hücreler

Embriyonik Kök Hücreler (EKH); İlk keşfedilen ve çalışılan kök hücrelerdir. Kendini yenileyebilen ve bütün bir organizmayı oluşturabilecek tüm hücre tiplerine farklılaşabilme kapasitesine sahip hücrelerdir. EKH'ler, blastositin (döllenmeyi takiben 5. gün) iç hücre kütesinden türeyen ve sonrasında fetüsün gelişiminde tüm dokularını oluşturabilecek üç germ tabakasını (ektoderm, mezoderm ve endoderm) oluştururlar. Bu üç germ tabakası insan vücudunda bulunan bütün hücre tiplerinin kaynağıdır (Van Haaften ve Thebaud, 2006). Böylece büyük bir terapötik potansiyele sahip olan

embriyonik kök hücre teorik olarak herhangi bir hasarlı dokuya yardım edebilmektedir. Bununla birlikte bu hücrelerin elde edilmesi bir embriyonun yok edilmesini gerektirdiği için etik düzeyde engel bulundurmaktadır (LimbGA, 2006).

2.5.3.2. Amniyotik kök hücreler

Amniyotik sıvı farklı tipte hücre bulundurmaktadır. Bu hücreler amniosentez sırasında izole edilebilmekte ve kültür edilebilmektedir. EKH ve ergin kök hücreler arasında bir durum göstermektedirler. Multipotent kök hücrelere benzerdirler (Bertrand, 2008).



Şekil 5.3. Kök hücre çeşitleri görülmektedir.

2.5.3.3. Indüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler (IPs);

Endojen olmayan hücreler olup insan fabrikasyonudur. IPs'ler embriyonik kök hücrelere çok benzemektedirler, pluripotenttirler ve 3 germ tabakasını oluşturabilirler, herhangi bir hücre alt tipine farklılaşabilmektedirler. Pluripotensi indüksiyonu hücre transferi, hücre füzyonu, yeniden programlama gibi farklı tekniklerle gerçekleştirilebilmektedir. Bu hücrelerin embriyonik kök hücrelere göre bazı avantajları bulunsa da güvenliği ve kararlılığı halen çalışılmaktadır (Patel ve Yang, 2010). IPs'ler yetişkin bir somatik hücrenin bir pluripotensi fenotipine yeniden programlanmasıyla

üretilebilmektedir. Takahashi ve Yamanaka (Şekil 5.4) 2006 yılında yaptıkları bir çalışma ile farenin somatik hücrelerini tekrar programlayarak pluripotent (IPs hücreler) kök hücre elde ettiler (Takahashi ve Yamanaka, 2006) (Wernig ve ark., 2007). Hücrelerin pluripotent özelliğini Oct3/4, Sox2, c-Myc ve Klf4 faktörleri ile sağladığını ilk defa gösterdiler. Bu çalışma daha sonra insan epidermisinin fibroblastlarında da gösterildi (Takahashi ve ark., 2007; Yu ve ark., 2007; Park ve ark., 2008). IPs hücreleri EKH hücreleri ile proliferasyon, yüzey antijeni, gen ekspresyonu bakımından morfolojik olarak benzerdir. Son yıllarda pluripotent hücre oluşturabilmek için viral vektörler yerine plazmid veya adenovirüsler kullanarak bu hücrelerin geri programlanmasına çalışılmıştır (Okita ve ark.,2008; Stadtfeld ve ark., 2008).



Şekil 5.4. Pluripotent kök hücre

2.5.3.4. Yetişkin Kök Hücreler

Embriyonun gelişimiyle artık embriyonik pluripotent kök hücreler yerini organ ve doku oluşumunu sağlayacak, kapasitesi daha sınırlı olan kök hücrelere bırakmaktadır. Artık farklı dokuların hücreleri özelleşmiştir. Organların apoptoz veya lezyon ile kaybolan hücrelerin yerine yenilerini oluşturarak doku rejenerasyonunu sağlamak ve böylece homeostazilerini korumak için bir mekanizmaya ihtiyaçları vardır. Bir yetişkin bir günde yaklaşık 20 milyar hücre kaybetmektedir. Bu da kalıcı yeniden yapılandırma sistemini gerektirmektedir (Fuchs, 2009). Beyin, kalp (Bermann ve ark., 2009), böbrek gibi bazı organlar daha az yenilenmektedir. Diğer taraftan kemik iliği, deri ve bağırsak gibi dokular sürekli yenilenmektedir. Bu yenilenme sürecini sağlamak için organların hücre rezervuarı vardır, yaşam süresince hizmet eden ergin kök hücreler. Stokları ise kendini yenileme ve farklılaşabilme kapasiteleri arasındaki denge ile sağlanmaktadır. Yetişkin kök hücreler somatik kök hücre olarak da bilinir. Vücudun tüm organlarının

ergin kök hücreye sahip olduğu varsayılmakta ve çoğu organda bunlar yaşam boyu aktiftir. Dokunun yenilenmesini (deride, korneada, kemik iliğinde, bağırsakta) sağlamak için sürekli yeni hücreler oluşturmaktadırlar (Barker ve ark., 2007; Greco ve ark., 2009; Takizawa ve ark., 2011) . Bazı organlarda bu hücreler doğumdan sonra aktif olarak, daha sonra dormans hale geçmektedir. Bunları hücresel yenilenme düzeyi yavaş olan veya neredeyse hiç yenilenme görülmeyen organlarda görmekteyiz; kök hücrelerin sadece ciddi yaralanmalar sırasında veya nadiren bölündüğü, beyin ve karaciğer gibi organlarda görülmektedir (Lugert ve ark., 2010; Furuyama ve ark., 2011). Hematopoetik kök hücreler, stromal kök hücreler ve organlardaki kök hücreler erişkin kök hücreleridir.

2.5.3.4.1. Kemik iliği kaynaklı kök hücreler

Kemik iliği iki tip hücre bulundurmaktadır. Hematopoetik kök hücreler (HKH) ve stromal mezenkimal kök hücreler (MKH). HKH'ler miyeloid ve lenfoid gibi bütün olgun hematopoyetik hücrelerini oluşturabilmektedir. MKH'lar hematopoez için destekleyici bir rol oynamaktadır. Kemik iliği başka tipte hücreler de bulundurmaktadır. Projenitör Endotelial Hücreler (PEH), yetkin multipotent projenitör hücrelerinin yanı sıra ilikte bulunurlar (Van Haaften ve Thebaud, 2006). İlk defa Asahara ve ark., (1997) tarafından keşfedilen PEH'ler gerektiğinde dolaşıma girerek iskemi olan bölgeye yönelirler ve anjiyogenezde rol almaktadırlar. Ayrıca bazı çalışmalar heterojen bir kök hücre popülasyonunu temsil eden kemik iliği kök hücrelerini (K-MKH) ifade etmektedir. Bu tip hücreler hepatosit, endotelial hücreler, epitelyal hücreler, kalp veya iskelet kası hücreleri, nöronal hücre veya astrositler gibi birçok farklı tipteki hücrelere farklılaşabilmektedir. Bu, kemik iliği hücrelerinin kendilerinden başka bir dokuya ait hücreye farklılaşabilme potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Tomita ve ark., 2002).

Göbek bağı ve yağ dokusundan sonra başlıca mezenkimal kök hücre izolasyon kaynağı kemik iliğidir. Mezenkimal kök hücre elde etmede kemik iliği en iyi kaynak olmasına rağmen kullanımını sınırlandıran faktörler bulunmaktadır; sınırlı büyüme oranı, donörün yaşına göre farklılaşma kapasitesi ve ilik toplamada elde edilen riskler. Göbek bağından mezenkimal kök hücre elde edilmesi sürecinin 16 saatten daha az olması, başarılı bir kültür eldesi için 30 ml'den daha fazla örnek elde edilebilmesi gibi optimal düzeyde protokol gerektirmektedir. Adipoz kaynak ile kemik iliği kaynağından elde edilen

mezenkimal kök hücrelerin birbirine benzer morfolojik ve fenotipik özellikleri bulunmaktadır. Fakat bu hücrelerin proliferasyon kapasitesi daha yüksektir ve yağ doku örneklerinin elde edilmesi daha kolaydır (Sonia ve ark., 2016).

Bazı dokularda projenitör hücre nişleri bulunmaktadır. Bu hücreler dışardan bir uyarı veya gelişimsel bir sinyal gelene kadar nişleri içinde kalmaktadırlar (Van Haaften ve Thebaud, 2006). Kordon kanı, kemik iliğine çok benzeyen, kök hücre bulunduran bir niştir. Eritroid hücrelerin, lenfoidlerin ve lenfosit B hücrelerinin projenitör hücrelerini içermektedirler (Crisa ve ark., 1999). Kordon kanı aynı zamanda PEH, MKH ve HKH'lerin de önemli bir kaynağını oluşturmaktadırlar. Bu kaynağın multipotent hücreleri yetişkin iliğinde bulunanlardan daha iyi bir proliferasyon göstermektedirler (Murohara ve ark., 2000; Tocci ve ark., 2003). Menstrüasyon kanında da projenitör hücreler bulunmuştur ve Rejeneratif Endometriyum Hücre olarak adlandırılmıştır (Meng, 2007).

Göz iki hücre nişi bulundurmaktadır. Birincisi yetişkin gözün siliyer gövdesinde bulunmaktadır (Limb, 2006) , ikincisi kornea ve sklera arasında bulunmaktadır (Lord-Grignon ve ark., 2006). Dolaşım kanı başka bir projenitör hücre kaynağını oluşturmaktadır, özellikle PEH'lerin. Bu projenitör hematopoyetik hücreler “dolaşan angiyojenik hücreler” adını da almaktadırlar (Reinish ve ark., 2009). Normal koşullarda dolaşımda çok az PEH bulunmaktadır. Bir iskemi, bir uyarı veya diyabet ve tümör gibi patolojik durumlarda sayıları artmakta ve sonra neovaskülarizasyonda rol oynamaktadırlar (Ashton, 1963). Yetişkinlerde nöronal projenitör hücreler (NPH) de bulunmaktadır. NPH, sübventriküler bölgedeki lateral ventrikülde ve hipokampüsteki dante gyrusta sübgranüler bölgede tespit edilmiştir. NPH'lerin korteks, subkortikal beyaz madde, omurilik gibi beynin farklı bölgelerinde de olabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır (Nakano-Doi, 2010). NPH'lerin nöronlara, astrositlere ve oligodendrositlere farklılaşabilme kapasitesine sahiptirler fakat yaşlanmayla multipotensilerini kaybederek tercihen astrositlere farklılaşmaktadırlar (Klassen ve ark., 2004).

Kök hücreler her yerde bulunmaktadır. Hatta bazı nişleri henüz keşfedilmemiştir. Kemik iliği kaynaklı kök hücreler rejeneratif tedavi için potansiyel bir kaynak olarak gösterilse de Potansiyelleri ve kullanışlılıkları hala tartışmaya açıktır (Machalińska ve ark., 2009; Enzmann ve ark., 2009) . Kemik iliği, erişilebilirliği ve kemik iliğinden

üretileen kök hücrelerin proliferatif doz yanıtlarının kolayca araştırılabilmesi nedeniyle kök hücreleri incelemek açısından ideal bir dokudur. Kemik iliğı en az iki kök hücre popölasyonu barındırmaktadır: Hematopoietik kök hücreler ve multipotent stromal mezenkimal kök hücreler.

2.5.3.4.1.1.Hematopoietik kök hücreler

Hematopoietik kök hücreler, kemik iliğı veya kandan elde edilebilen ve kendini yenileyebilen hücrelerdir. Hemopoetik kök hücre kemik iliğı, periferik kan ve umbilikal kord kanından elde edilebilmektedir.

Hematopoetik kök hücreler (HKH'ler), miyeloid (monositler ve makrofajlar, nötrofiller, bazofiller, eozinofiller, eritrositler, megakaryositler / plateletler, dendritik hücreler) ve lenfoid soylar (T-hücreleri, B-hücreleri, NK-hücreleri) dahil olmak üzere tüm kan hücresi tiplerine dönüşebilen çok güçlü kök hücrelerdir.

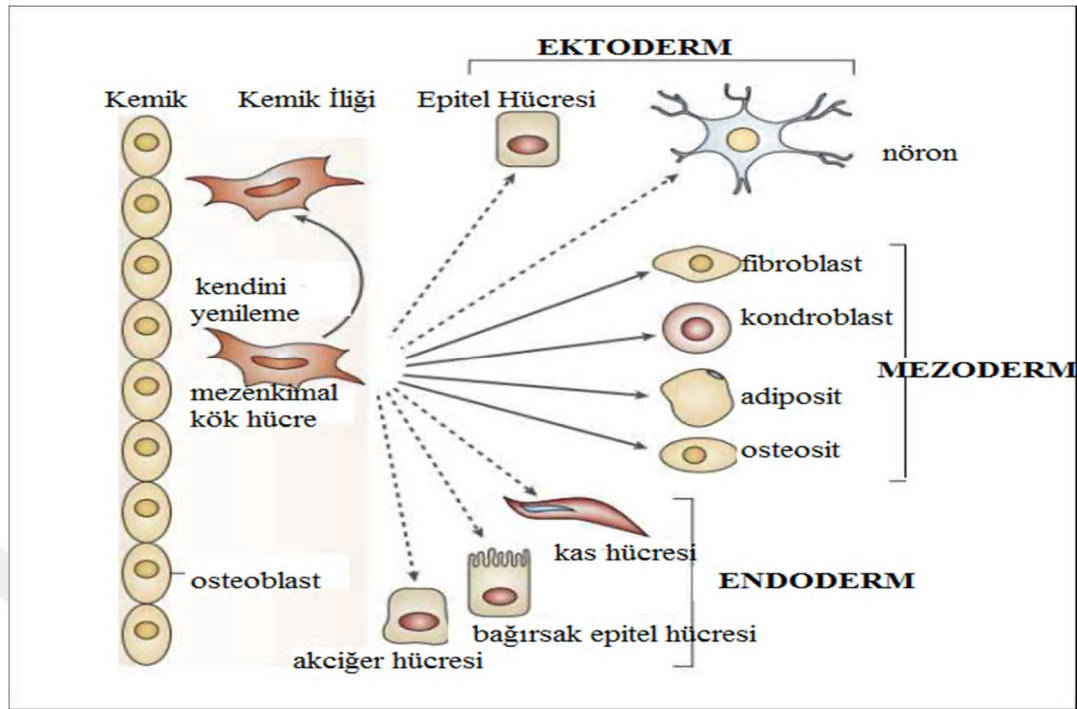
HKH'ler femur, kalça, kaburga, sternum ve diğerk kemikleri içeren yetişkinlerin kemik iliğinde bulunur. Hücreler, bir iğne ve şırınga kullanılarak kalçadan direkt alınabilir veya granölösit koloni uyarıcı faktörler (G-CSF) gibi sitokinlerle yapılan bir tedaviden sonra, kemik iliğinden salınacak hücreleri indükleyerek kandan doğrudan elde edilebilir. Klinik ve bilimsel uygulamalar için göbək kordon kanı ve plasenta da kaynak olarak kullanılmaktadır (Ratajczak ve ark., 2004; Müller-Sieburg ve ark., 2002).

2.5.3.4.1.2.Multipotent Stromal Mezenkimal Kök Hücreler (Mezenkimal Kök Hücreler)

MSC'ler, ilk kez, kemirgenlerde kemik iliğı stromal hücrelerden kaynaklanan, plastiğey yapışan fibroblastik morfolojiye sahip bir hücre kolonisinin varlığını fark eden Alexander Friedenstein tarafından kemik iliğinden tanımlanmış ve izole edilmiştir. Bu hücre tipinin *in vitro* olarak koloni oluşturabileceğini ve böbrek kapsülü, lifli doku, kemik ve kemik iliğı altına enjekte edildiğinde gelişebileceğini belirtmiştir (Friedenstein ve ark., 1970). 1988 yılında Owen, bu hücrelerin kendini yenileme ve kök hücrelerin farklılaşma özelliklerine sahip olduğunu belirtmiştir (Owen, 1988).

1991 yılında Caplan, özellikle kemik, kıkırdak ve fibroblast stromasından kaynaklanan bu popölasyonu karakterize etmek için mezenkimal kök hücre (MKH) adını kullanmıştır (Caplan, 1991). 1997'de Prockop kemik iliğı mezenkimal kök hücrelerini başarıyla izole etti ve osteoblastlara, kondrositlere, adipositlere, nöron benzeri

çekirdeklere ve miyoblastlara farklılaşabildiğini belirtmiştir (Romanov ve ark., 2017). Tüm kök hücreler gibi MKH'ler de kendi kendini yenileyebilen ve çeşitli tiplerde farklılaşmış olgun ve fonksiyonel hücrelere farklılaşabilen olgunlaşmamış hücrelerdir. Ayrıca farklılaşma yeteneklerini kaybetmeden birkaç kuşak boyunca *in vitro* olarak bölünebilme yetenekleri olduğu belirtilmiştir (Bruder ve ark., 1997). 2007 yılında *in vivo* çalışmalarda kendi kendini yenileyebilme yeteneği P.Bianco tarafından gösterilmiştir (Sacchetti ve ark., 2007). Diğer taraftan, hücre döngüsü çalışmaları, MKH'lerin sadece küçük bir kısmının proliferasyonda aktif olduğunu ortaya koymaktadır. Gerçekten de, hücrelerin çoğu G0 fazında gruplanmaktadır. MKH'lerin bu durgunluk durumu aynı zamanda iyi bilinen doku hasarı durumunda sadece çoğalan ve farklılaşan, yani aktive olan KH'lerin bilinen bir özelliğidir. MKH'ler klasik olarak mezoderm hücrelerine farklılaşırlar (Pittenger ve ark., 1999), ayrıca *in vitro* spesifik faktörlerin eklenmesiyle de üç embriyonik tabakadan olgun hücrelere de farklılaşabilmektedirler. Ektodermal (Qian ve ark., 2008) nöroektodermal (Khoo ve ark., 2008) ve endodermal (Campard ve ark., 2008) tabakaların hücrelerine de farklılaşabilmektedirler (Şekil 5.5). Her ne kadar *in vitro* kültürlenmiş MSC'ler benzersiz bir marköre sahip olmasalar ve muhtemelen heterojen bir popülasyon olsalar da, CD45, CD34 ve CD14 gibi hematopoietik markörleri ifade etmedikleri, ancak CD105, CD73 ve CD90 için pozitif oldukları konusunda fikir birliği vardır (Dominici ve ark., 2006). Bu belirteçlerin ekspresyon seviyeleri, kültür koşullarına bağlı olarak değişebilmektedir.



Şekil 5.5. MKH'lerin multipotant özelliği görülmektedir. (Uccelli A, 2008, kaynağından değiştirilerek alınmıştır)

2.5.3.4.1.2.1. Lokalizasyonu

MKH'ler ilk önce kemik dokusu ve kemik iliği gibi çeşitli vaskülarize iskelet dokularından izole edilmiştir (Pittenger ve ark, 1999). 100 ila 1000 kat daha fazla oldukları yağ dokusundan izole edilerek, kıkırdaktan daha sonra da kordon kanından, ayrıca vaskülarize edilmemiş kıkırdaktan da izole edilmiştir. Daha sonra göbek kordon kanı (Kern ve ark., 2006), menstrual kandan (Rossignoli ve ark., 2023), diş pulpasından (Davies ve ark., 2014) hatta oftalmolojik doku olan trabekülum (Tay ve ark., 2012) gibi farklı dokulardan da izole edilmiştir. Silva Meirelles ve ark. (2006) yılında ISCT tarafından belirlenen kriterleri karşılayan MKH'leri vücuttaki çeşitli dokulardan izole etmeyi başarmıştır (Dominici ve ark., 2006; Da Silva ve ark., 2006). Daha spesifik olarak, MKH'ler perivasküler nişlerde de bulunmaktadır.

2.5.3.4.1.2.2. Fiziyojik Görevleri

Her ne kadar da çalışmalar MKH'leri *in vitro* olarak karakterize ettiyse de *in vivo* gerçek fonksiyonları spesifik belirteçlerin bulunmaması nedeniyle tam olarak

belirlenememiştir. MKH'ler kendi kaynaklarına uygun biçimde ve içinde bulundukları ortama uygun fizyolojik özellikleri göstermektedirler.

Kemik iliğinde bulunan MKH, bağışıklık hücreleri ve progenitörleri ile fiziksel olarak etkileşime girebilen stromal hücreler olarak hematopoezin desteklenmesinde ve kemik iliği hücrelerinin düzenlenmesinde rol almaktadırlar. Bağışıklık hücrelerinin aktivitelerini modüle etmektedirler (Chao Shi, 2012).

Kemik iliği kaynaklı progenitör stromal hücreler (MKH) kemik, kıkırdak ve yağ hücreleri gibi mezenkimal soy hücrelerinin ortak öncüleridir. Ayrıca, ilişkili olmayan germ hattı soylarından (transdiferansiyasyon olarak bilinen bir süreç) hücreler halinde farklılaşabilmektedirler.

MKH'ler, dendritik hücreler (DH'ler) tarafından antijen sunumu, doğal öldürücü hücreler (NK) sitotoksitesi ve nötrofillerin aktivasyonu gibi doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin birçok efektör fonksiyonunu düzenlemektedirler. Bununla birlikte, aktive edilmiş NK hücreleri MKH'leri de öldürebilmektedir.

MKH'ler, aktive edilmiş T hücreleri tarafından salınan interferon- γ ile hücre bölünmesini durdurarak T hücresi proliferasyonunu inhibe etmektedir. MKH'ler ayrıca antikor üretimi gibi B hücresi fonksiyonlarını da bozabilmektedir.

İn vivo intravenöz uygulamadan sonra, MKH'ler, T-hücresi periferik toleransını indükleyebilir ve anti-inflamatuar, anti-apoptotik ve trofik moleküllerin salınması yoluyla güçlü bir doku koruyucu etkisi gösterebilir. İn vivo çalışmalar, hücre replasmanı yoluyla meydana gelen MKH'lerin terapötik etkisinin sınırlı olduğunu göstermektedir.

İn vitro MKH'lerin klinik olarak kullanımı bazı insan koşullarında güvenli bir Şekil de gerçekleştirilmiştir, bu da MKH'lerin bağışıklıkla ilgili hastalıkların tedavisi için yeni bir strateji olabileceğini göstermektedir (Uccelli ve ark., 2008).

2.5.3.4.1.2.3. Kök Hücre'nin Görevi

MKH'lerin birincil rolü, iskelet doku hücrelerinin fizyolojik yenilenmesini sağlamak ve ayrıca doku hasarı durumunda da hücrelerin fizyolojik yenilenmesini sağlamaktır. Günümüzde MKH'ler, etkilenen bölgeyi yeniden kolonize etmek için kemik veya eklem onarım protokollerinde klinik olarak kullanılmaktadır. Günümüzde MKH'ler, hasarlı bölgeyi yeniden kolonize etmek için kemik veya eklem onarım protokollerine göre klinikte kullanılmaktadır (Caplan, 1991).

2.5.3.4.1.2.4. Kök Hücrenin Kemik İliğindeki Nişlerdeki Görevi

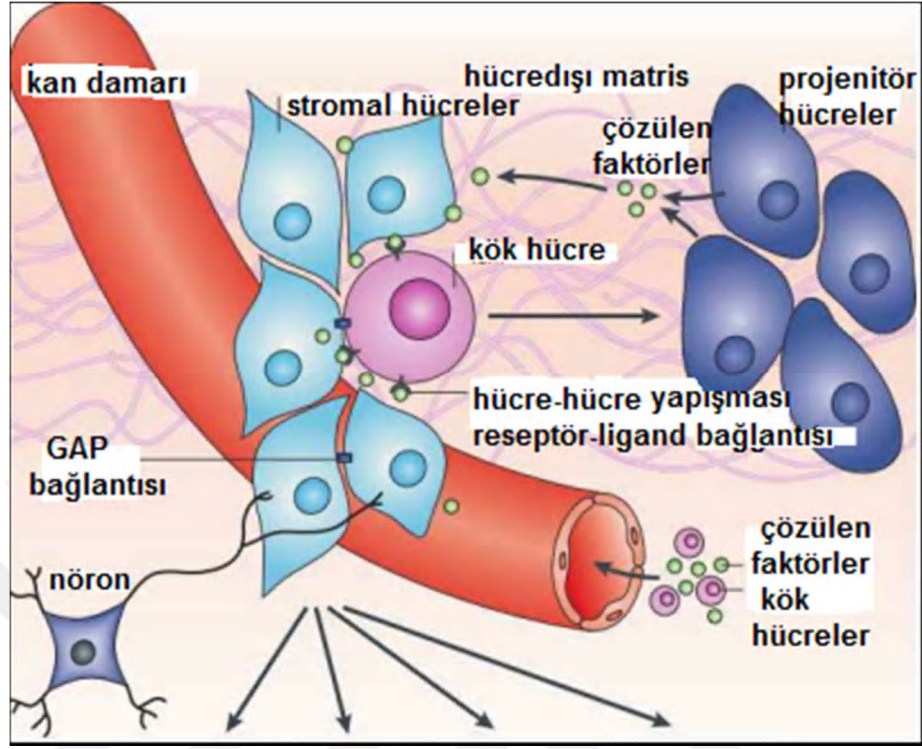
Kök hücreleri uyaranlardan koruyan mikroçevre niş olarak tanımlanmaktadır (Şekil 5.6). Bu nişler doku kök hücrelerinin farklılaşmasını, apoptozunu ve hatta gelişimini de kontrol etmektedir. Hücrenin davranışını kontrol eden lokal ve sistemik faktörleri ve özellikle de kök hücrelerin dormant durumunu, kendini yenileme, farklılaşma ve mobilizasyon arasındaki dengeyi birleştiren anatomik bir yapıdır. Hücresel ve hücresel olmayan kısımlardan oluşmaktadırlar. Hücresel kısmı, kök hücreler ve birbirleriyle doğrudan etkileşimini sağlayan stromal hücreler veya hücre dışı matris ile etkileşimini sağlamaktadır. Bu nişler aynı zamanda vaskülarizedirler. Kök hücrelerin nişlerinin merkezinde, onların mobilizasyonunu düzenleyen nöronların varlığı da tespit edilmiştir (Jones ve Wagers, 2008; Katayama ve ark., 2006).

HKH'ler kemik iliğinde nişlerde bulunmaktadır. Daha önce belirtildiği gibi, bu nişler özellikle lezyonlara veya enfeksiyonlara yanıt olarak sistemik faktörlerin bir fonksiyonu olarak KH'lerin aktivitesini düzenlemektedir aynı zamanda mikroçevreden kaynaklı lokal faktörler olarak fonksiyon göstermektedirler (Takizawa ve ark., 2012; Kiel ve Morrison, 2008).

Kemik iliğinde MKH'ler baskın bir rol oynuyor gibi görünmektedir. Gerçekten de, adrenerjik sinirlerin afferentlerini alarak medüllerinin MKH'lerinin nişlerinin en baskın bileşeni olarak tanımlanmaktadırlar (Katayama ve ark., 2006; York, 2010) ve bazen HKH'nin farklılaşmasının kontrolüne katılmaktadırlar (Schürch ve ark., 2014).

2.5.3.4.1.2.5. Bağışıklık sistemi üzerindeki görevi

MKH'ler, doğrudan ve dolaylı etkileşimler yoluyla doğuştan gelen bağışıklık hücreleriyle yakından etkileşmekte ve işlevlerinin çoğuna aracılık ettikleri belirtilmektedir. Son çalışmalar, bağışıklık hücrelerinin belirli işlevlerinin düzenlenmesinin ötesinde ve bunların vücuttaki tüm vasküler dokulardaki varlığından dolayı MKH'ler, organizmada patojenlerin varlığını tespit edebilen ve enfeksiyonun giderilmesine katılan, doğal bağışıklığın nöbetçi hücreleri gibi davranmaktadırlar (Shi ve ark., 2012; Chen ve ark., 2008). Bir enfeksiyon veya doku hasarından sonra ortaya çıkan inflamatuvar ortam sadece bağışıklık hücrelerini değil, aynı zamanda stromal hücreleri ve özellikle o bölgedeki MKH'leri de uyarmaktadırlar (Mantovani, 2012). Sonuç olarak MKH'lerinin bağışıklık hücreleri ile etkileşim içinde olduğu ve bu sistemin ayrılmaz bir parçası olduğu görülmektedir.



Yapısal destek trofik destek topografik bilgi fizyolojik uyarılar

Şekil 5.6. Kök hücre nişinin farklı bileşenleri ile gösterimi (Jones DL, 2008 kaynağından değiştirilerek alınmıştır).

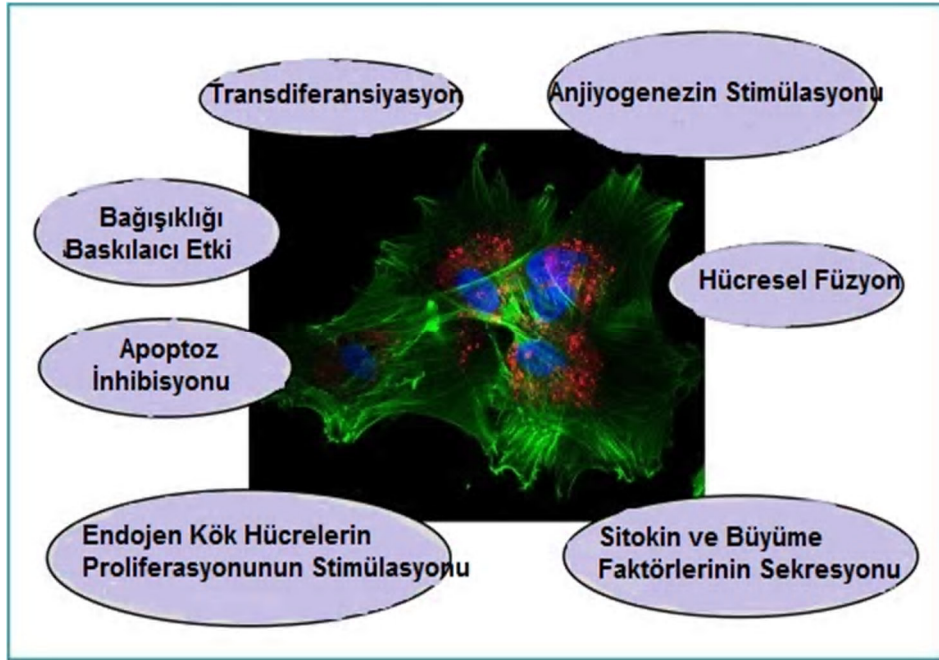
2.5.3.4.2.3. Mezenkimal Kök Hücrelerin Aksiyon Mekanizmaları

Herhangi bir sebeple dokulardaki veya organ fonksiyonlarındaki bozulmalar bir bireyin yaşam kalitesini ciddi bir Şekil de etkilemesi bakımından çok önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle rejeneratif tıp kök hücre tedavileri yoluyla ortaya çıkan hasarların giderilmesi ve normal vücut fonksiyonlarının yeniden sağlanması ile ilgilenmektedir. Kök Hücre araştırmalarındaki gelişmeler hücre temelli tedavinin tıbbi yollarla tedavi edilemeyen hastalıkları tedavi etmek için yararlı bir seçenek olarak göstermiştir (Seetharaman, 2019).

Kök hücreler, hasarlı dokuya göç edebilmektedir. Kök hücrenin etkisi ve hücresel mekanizmaları, bulundukları ortama göre değişmektedir (Şekil 5.7). Bu hücrelerin çevrelerine adapte olabilmeleri ve uygun Şekil de hareket etmelerini sağlayan mükemmel bir plastisiteye sahiptirler (Van Haften, 2009).

"Plastisite", bir kök hücrenin belirli mikroçevresel koşullar altında farklı farklılaşma programları edinme yeteneğidir, bir kök hücrenin elde edebileceği farklı programların sayısı ne kadar fazlaysa "plastisite" o kadar fazla olur. Endojen MKH'ler veya ekzojen yolla verilen MKH'ler yaralanan dokuya göç edebilir ve bu dokunun iyileşmesine katılabilir. MKH'lerin terapötik etkileri veya lokal mikroçevre veya niş ve bağışıklığın düzenlemesi, dokuya özgü hücreleri farklılaştırma ve transdiferansiyasyon, yerleşik hücrelerle kaynaşma, yerleşik hücrelerin hayatta kalmasını ve fonksiyonel iyileşmesini uyarmak için çok çeşitli parakrin faktörleri salgılama yeteneklerine atfedilebilir. Bu mekanizmalar muhtemelen bağımsızdır, ancak birlikte de etki edebilirler. Birçok durumda, bu koruyucu mekanizmaların bir kombinasyonu, hasarı iyileşmek için birlikte çalışabilir (Li ve Fu, 2012).

Bununla birlikte, kök hücrelerin terapötik etkisinin mekanizması hala tartışmaya açıktır. İki temel açıklama bulunmaktadır; bunlar hücre farklılaşması ve kök hücrelerin parakrin etkisidir. Bu iki mekanizmanın kombinasyonu üçüncü bir teori gibi görünmektedir (Marchetti, 2010).



Şekil 5.7. Mezenkimal kök hücreler (MKH) tarafından indüklenen doku rejenerasyon mekanizmaları.

2.5.3.4.2.3.1. Transdiferansiyasyon

Hücre farklılaşması ile hasarlı hücrelerin yerine yeni fonksiyonel hücrelerin geçmesiyle dokuların işlevine devam etmesi sağlanabilmektedir. Transdiferansiyasyon terimi aslında gelişimsel biyologlar tarafından belirli bir dokudan türetilen görünüşte tamamen farklılaşmış hücrelerin hücre kültürüne veya bitişik dokunun cerrahi olarak çıkarılmasına yanıt olarak farklı bir dokunun özelliklerine sahip hücrelere dönüşme yeteneğini tanımlamak için kullanılmıştır. Transdiferansiyasyon işlemine “kök hücre plastisitesi” de denilmektedir. Çeşitli dokularda bulunan mezenkimal kök hücreler, kemik iliği de dahil olmak üzere, kemik, kıkırdak, düz kas ve iskelet kasında farklılaşmanın yanı sıra deri, karaciğer ve beyin hücrelerine (nöronlar ve glia) transdiferansiye olduğu bildirilmiştir. Tersine, nöral kök hücrelerin kan hücrelerine farklılaştığı bildirilmiştir. Transdiferansiyasyonun gerçek oluşumu şu anda çok tartışmalıdır, ancak hücre replasman tedavisi ve rejeneratif tıpta büyük klinik potansiyele sahip olacaktır. Dolayısıyla, insan mezenkimal kök hücrelerinin kontrollü nöral farklılaşması, nörodejeneratif hastalıkların hücre tedavisi için önemli bir hücre kaynağı haline gelebilir (Krabbe ve ark., 2005). Uzun zamandır MKH transplantasyonunun faydalı etkisinin onun farklılaşabilme yeteneğinden kaynaklandığı düşünüüyordu ama bazı çalışmalar, MKH'lerin, konak organı oluşturan hücrelerin morfolojik ve fonksiyonel özelliklerini de gösterebileceğini göstermiştir. Bununla birlikte bazı yöntemler, özellikle konakçı dokuya etkili bir Şekil de dahil edilmiş MKH miktarının artırılmasını mümkün kılmıştır. (Quarto ve ark., 2001).

2.5.3.4.2.3.2. Parakrin Etki

MKH ile yapılan bazı araştırmalar MKH transplantasyonundan sonra görülen iyileşme etkisinin, kök hücrelerin rejenerasyonunun bir parakrin etkiden kaynaklandığını belirtmiştir. Bu hücrelerin, etkilenen dokunun çevresine bağlı olarak, ortama dokunun stabilitesini, onarımını ve sağ kalımını desteklemeye yardımcı olacak bazı faktörler salgıladığı yespit edilmiştir.

Parakrin etki proliferasyonu, antioksidan aktiviteyi ve farklılaşmayı düzenlemektedir (Halabianve ark., 2013). Sadece makrofajları ve endotel hücrelerini uyarmakla kalmıyor aynı zamanda dokunun onarılması için orada bulunan kök hücreleri de uyarmaktadır (Augustin ve ark., 2012; Chen, 2014). Buna göre rejenerasyon mekanizmaları farklılaşmış hücrelerin proliferasyonunu artıran veya yerleşik kök hücrelerin

aktifleşmesini sağlayan endojen onarım programlarının uyarılmasıyla tetiklenmektedir (Van Poll ve ark., 2008). MKH'ler sitokinler, kimokinler ve büyüme faktörleri gibi homeostazide ve doku onarımında çok ilginç özellikler veren çeşitli moleküller üretirler. Ve özellikle pro-anjiyojenik, anti-apoptotik hatta mitojenik büyüme faktörleri (VEGF, HGF, b-FGF et IGF-1), anti-fibrotik (MMP-1/2/9, plasminojen aktivatör) de üretirler. Ayrıca monositlerin göçü ve çoğalmasında rol oynayan faktörleri (M-CSF ve CCL2) salgırlar (Christophe, 2014).

2.5.3.4.2.3.2.1.Anjiyogenezin Stimülasyonu

MKH'ler önemli anjiyojenik yeteneğe sahiptirler (Planat-Benard ve ark., 2004). Bir vasküler ağın rejenerasyonu yoluyla dokuya oksijen verilmesi, bir organın işlevinin onarımı ve rejenerasyonunda önemli bir parametredir. MKH'ler tarafından üretilen ve salgılanan bazı faktörler bu etkiden esas olarak sorumlu görülmektedir. Sekretomlarında tanımlanmış bazı moleküllerin anjiyogenezde baskın bir rolü olduğu belirlenmiştir: VEGF, FGF-2, angiopoietin-1, CCL2, Il-6, plazenta büyüme faktörü veya system proteini, Cyr61, anjiyojenik indükleyici 61 (Chen ve ark., 2008; Kinnaird ve ark., 2004; Estrada, 2010). Yağ dokusu kaynaklı MKH'lerin anjiyojenik yetenekleri daha da güçlüdür ve bu yeteneklerini endotel hücrelerle paylaşmaktadırlar (Planat-Benard ve ark., 2004). Bazı in vitro çalışmalar MKH'lerin sekretomunun endotel hücrelerin proliferasyonu (Kinnaird ve ark., 2004) ve göç etme (Takahashi ve ark., 2010) yetenekleri üzerinde doğrudan etkileri olduğunu göstermiştir. Ayrıca bazı çalışmalar MKH'ler tarafından salınan bazı faktörlerin perisit gibi hareket ederek halihazırda oluşturulmuş damarları koruduğunu ve stabilize ettiğini göstermektedir (Caplan ve ark., 2012). MKH'lerin, endotel hücrelerden olgun damarların stabilizasyonuna kadar anjiyogenezin farklı aşamaları üzerinde etki ettiği görülmektedir.

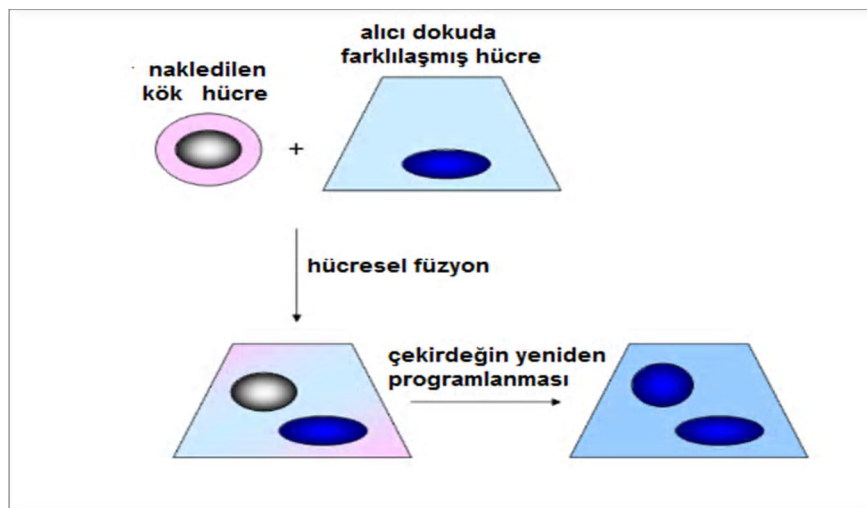
2.5.3.4.2.3.2.2.Proanjiyojenik Etki

MKH'lerin proanjiyojenik aktivitesi, iskemik kökenli patolojilerde gözlenen faydalı etkilerden sorumlu ana mekanizmalardan biridir. Özellikle kronik böbrek yetmezliği modellerinde glomerüler filtrasyonun fonksiyonel restorasyonu üzerinde büyük bir etki göstererek kalp ve böbrek iskemisinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Alfarano ve ark., 2012), diğer taraftan miyokard enfarktüsü modellerinde ventriküler enjeksiyon fraksiyonunda da kullanılmaktadır (Mias ve ark., 2009). Kemik iliği kaynaklı mononükleer hücrelerin (KMH'ler) veya progenitör endotel hücrelerinin

(PEH'ler) uygulanmasına dayanan proanjiyogenik hücre tedavisi şu anda insanlarda iskemik hastalıkların tedavisi için araştırılmaktadır. Bununla birlikte, KMKH'lerin ve PEH'lerin faydalı etkilerine yol açan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (Dong You ve ark.,2006). Yağ dokusundan türetilen MKH'lerin kullanımının çok etkili bir tedavisi olmayan bu ciddi iskemik ataklarda umut vaat ettiği görülmektedir.

2.5.3.4.2.3.2.3. Hücresel Füzyon

2002 yılında erişkin kök hücrelerin "plastisite" veya "trans-farklılaşması" lehine savunulan daha önceki bazı sonuçları reddedildi. Şimdi hücre füzyon olaylarının bu gözlemlerin en azından bir kısmından sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Hücre füzyon mekanizması vücutta yaygın olarak görülür. Örneğin miyoblastlar, çok sayıda çekirdeğe sahip kas lifleri oluşturmak için birbirleriyle kaynaşırlar. Farklılaşmış bir hücre farklılaşmamış bir hücre ile birleştiğinde, bu hücre farklılaşmış hücre tarafından "yeniden programlanır" (Şekil 5.8). Dolayısıyla, plastisite fenomeni ile gözlenen füzyon fenomeni arasında karışıklık ortaya çıkabilir. Aslında, nakledilen kök hücreler, parankim hücreleri ile yüksek düzeyde bir füzyon sunarken, ikincisinin fenotipini elde ederek, plastisite veya "trans-farklılaşma" yanılsamasını oluşturmaktadır (Ishikawa ve ark., 2006; Garbade ve ark., 2005; Spees ve ark., 2003; Terada ve ark., 2002; Ying ve ark., 2002). Bugün parankima ve kök hücreler arasındaki füzyon henüz tanımlanamamıştır.



Şekil 5.8. Kök Hücre Transplantasyonunda Hücresel füzyon ve yeniden programlama. (Ari Massoudi, 2010; kaynağından değiştirilerek alınmıştır)

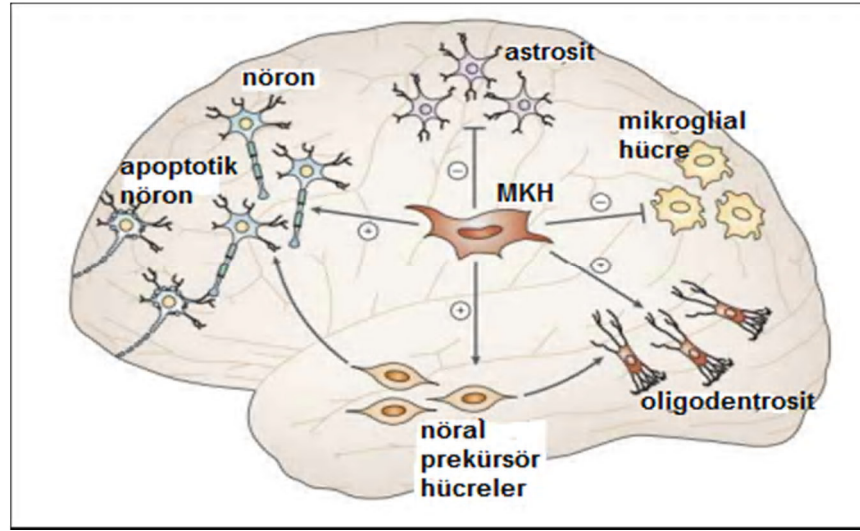
In vivo hücre füzyonu bazı iyi bilinen hücre tiplerinin farklılaşmasında rol oynayan "doğal" bir süreçtir. Memelilerde, hücre füzyonu ile sinsiyum oluşumu, miyositler (füzyon yoluyla bir miyotüp üretir), osteoklastlar ve makrofajlar "Dev hücreler" (Boyle ve ark., 2003) , gibi hücre tiplerinin farklılaşması için temel bir işlemdir. Memeli hücrelerinin füzyonunda yer alan mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir.

2.5.3.4.2.3.2.4. Anti-Apoptotik Etki

Bugüne kadar, kök hücrelerin anti-apoptotik özelliği, MKH'lerin en çok bilinen yararlı etkisi gibi görünmektedir (Shih ve ark., 2013; Humphreys ve ark., 2016; Rowart ve ark., 2015; Fleig ve Humphreys, 2014). Çoğu hayvan hücresi, programlanmış hücre ölümünün morfolojik olarak farklı bir formu olan apoptoz geçirerek kendini yok etme yeteneğine sahiptir (Steller, 1995). Apoptozun uygun Şekil de düzenlenmesi hem gelişim hem de doku homeostazı için kritik öneme sahiptir ve apoptozun inhibisyonu, kanserin gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunur (Thompson, 1995; Hanahan ve Weinberg, 2000). Apoptozun uygulanması için merkezi bir adım, hemen hemen tüm hücrelerde zayıf aktif zimojen olarak bulunan bir sistein proteaz ailesi olan kaspazların aktivasyonudur (Kumar, 2007). Apoptoz, fiziksel yaralanmaya yanıt olarak nekroz geçiren hücreler tarafından dolaylı olarak da indüklenebilir. Tüm bu durumlarda, apoptozun işlevsiz, istenmeyen ve potansiyel olarak tehlikeli hücreleri organizmadan uzaklaştıran etkili bir hücre kalite kontrol mekanizması olarak işlev gördüğü görülmektedir.

2.5.3.4.2.3.2.5. Nörokoruyucu Etki

MKH'ler son zamanlarda sinir dokusunda karakterize edilmiş ve beyinden izole edilmiştir. Perisitler gibi küçük damarların etrafında bulunmaktadırlar. Böylece, nöronal kök hücrelerden farklı olarak beyin kök hücrelerinin yeni bir popülasyonunu oluşturarak sinir dokularının homeostazında görev almaktadırlar (Şekil 5.9).



Şekil 5.9. Beynin farklı hücrelerinde MKH'lerin uyarıcı (+) veya inhibe edici (-) etkileri görülmektedir. (Uccelli A, 2008; kaynağından değiştirilerek alınmıştır)

Her ne kadar çalışmaların çoğunluğu MKH'lerin plastisitesi ve nöronlara veya glial hücrelere transdiferansiye olma yetenekleri üzerine odaklanmış olsa da (Kopen, 1999) farklı beyin hasarı modellerinde, MKH'lerin transplantasyonunun, yaralı bölgedeki nöronal hücrelerin yoğunluğunu koruduğu tespit edilmiştir (Stemberger ve ark., 2011; Mora-Lee ve ark., 2012).

MKH'lerin başlıca nöroprotektif etkileri esas olarak parakrin aktivitelerinden kaynaklanmaktadır (Şekil 5.9). Elektrofizyoloji veya kalsiyum görüntüleme çalışmaları MKH'lerin farklılaşmasından kaynaklanan dokuya dahil edilen nöronların işlevselliğinde bir kusur olduğunu göstermektedir (Liu ve ark., 2012).

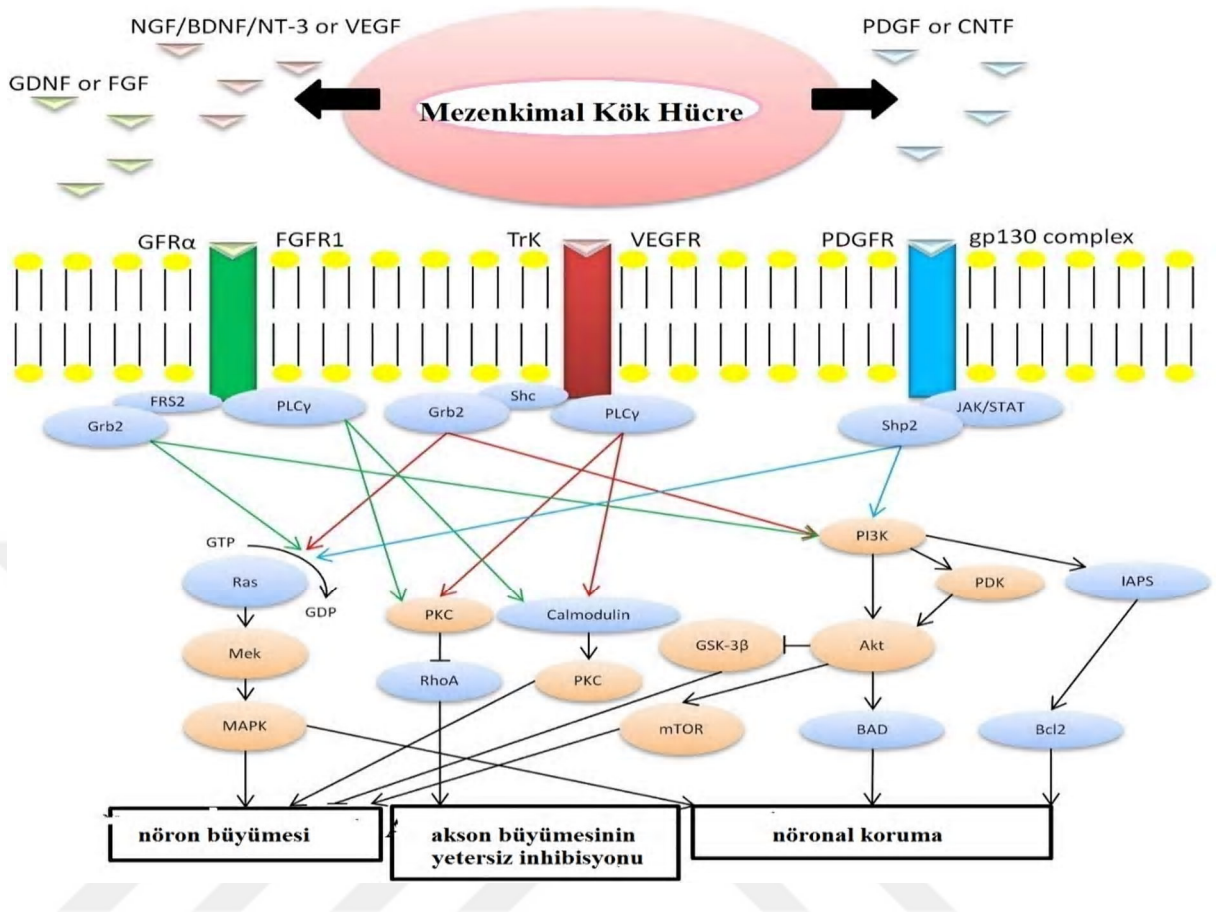
Sekretomun analizi, MKH'lerin nöron hücreleri üzerinde doğrudan etkileri olan çeşitli faktörleri sitokinler, kemokinler, özellikle büyüme faktörlerini ürettiğini göstermiştir: BDNF, CNTF, bFGF, FGF8, FGF20, GDNF, IGF1, HGF, IL6, NGF, CXCL12, G-CSF, TGF- β 1, TNF- α , TRKC ve VEGF. MKH'lerde nörotrofik faktörlerin üretimi mikroçevre tarafından alınan uyarılara göre değişmektedir. MKH'lerin belirli proinflamatuvar sitokinlere, apoptotik hücrelere, hipoksik bir ortama veya aktif mikrogliaya maruz kalması, nörotrofik faktörlerin salgılanma seviyesinde bir artışa neden olarak MKH'lerin nöroprotektif aktivitesini güçlendirmektedir (Giunti ve ark., 2012; Isele ve ark., 2007; Rosova ve ark., 2008).

Kullanılan nöronal hasarın deneysel modellerine bağılı olarak, MKH'ler tarafından salgılanan bazı faktörlerin, sekretomun farklı molekülleri arasında baskın bir etkiye sahip olduğı tespit edilmiştir. örneğın Huntington hastalığı olan bir modelde MKH tarafından üretilen BDNF'nin çok baskın olduğı görölmüşür (Canals ve ark., 2004). Trofik faktörler nöronların apoptozunda bir azalma ile veya nörit oluşumu-sinaptik bağlantı oluşumunda artma şeklinde doğrudan etki göstermektedir. Omurilik yaralanması, multipl skleroz ve Parkinson hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalarda MKH uygulaması devam etmektedir.

2.5.3.4.2.3.2.6. Endojen Kök Hücrelerin Aktivasyonu

MKH'lerin doku rejenerasyonu ve onarımı üzerindeki olumlu etkilerine katkıda bulunan bir başka mekanizma yerleşik kök hücrelerin aktivasyonudur. Enjeksiyondan sonra, MKH'ler, hasarlı organın merkezinde bulunan endojen kök hücrelerinin proliferasyonunu aktive etmektedir. Manuguerra ve ark. immünohistokimyasal bir yaklaşımla, Göz ön kamerasına enjekte edilen MKH hücrelerinin dormant durumda olan endojen KH'lerin proliferasyonunu aktive ederek trabekulumu rejenere ettiğini proliferasyon markörü Ki67 kullanarak göstermiştir (Manuguerra-Gagné ve ark., 2013). Başka bir çalışma, sıçanlarda beyin iskemisi sonrası, MKH'lerin endojen nöral kök hücrelerin çoğalmasını önemli ölçüde arttırdığı görölmüşür (Yoo ve ark., 2008).

Kök hücre transplantasyonunun, beyin ve omurilikteki bazı nörodejeneratif durumları, kısmen nörotrofik faktör sekresyonuyla iyileştirdiğı bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada oküler hipertansiyon oluşturulduktan 1 hafta sonra kemik iliğı kaynaklı mezenkimal kök hücre transplantasyonu yapıldı ve intravitreal transplantasyondan sonra MKH hücrelerinin 5 hafta vitröz boşlukta kaldığı ve bir kısmının retina tabakasına gidip entegre olduğı görölmüşür. RGH'lerin aksonlarının sayılmasıyla MKH'lerin nörotrofik faktörlerin aktivasyonunu sağlayarak nöroprotektif etkisi olduğı sonucuna varılmışır (Johnson ve ark., 2010).



Şekil 5.10. MKH'lerin nörotrofik etkisi. (kısaltmalar: BAD, bcl-2 ile ilişkili ölüm promotörü; Bcl2, B-hücre lenfoma 2; FGFR1, fibroblast büyüme faktörü reseptörü 1; FRS2, fibroblast büyüme faktörü reseptör substratı 2; GFRα, GDNF ailesi reseptörü alfa; Grb2, büyüme faktörü reseptörüne bağlı protein 2; GSK-3p, glikojen sentaz kinaz-3p; IAPs, apoptoz inhibitörü; MAPK, mitojenle aktifleştirilen protein kinaz; Mek, mitojenle aktifleştirilen protein kinaz; PDK, fosfoinositide bağımlı kinaz; PKC, protein kinaz C; PLCγ, fosfolipaz C-gama). (Mead ve ark.,2015 kaynağından değiştirilerek alınmıştır)

Şekilde görüldüğü gibi; MKH'lerin TRK A, B ve C'yi bağlayan NGF, BDNF, NT-3, CNTF GDNF, VEGF, FGF ve PDGF salgılanması yoluyla retina dahil olmak üzere hasarlı MSS üzerindeki nörotrofik etkilerini gösterdiği mekanizmayı gösteren şematik bir diyagram, CNTFa, GFRa, VEGFR, FGFR1 ve PDGFR reseptörleri, sırasıyla, MSS / retinal yaralanma sonrası MKH transplantasyonları alan hayvanlarda görülen fonksiyonel iyileşmeyi hesaba katarak, akson büyümesi, akson büyüme disinhibisyonu ve nöroproteksiyonun aktivasyonuna yol açmaktadır. Bazı ligand reseptör etkileşimleri aynı sinyal yollarının aktivasyonuna yol açmaktadır.

2.5.3.4.2.4. İmmünomodülasyon

Mezenkimal kök hücrelerin bağışıklık fonksiyonunu modüle etme kabiliyeti ilk olarak 2000 yılında Lietchty ve arkadaşları tarafından keşfedilmiş olsa da immünomodülasyon mekanizmaları henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Amorin ve ark., 2014). MKH'lerin doğal ve adaptif bağışıklık hücreleri ile etkileşimleri yani onların eşsiz immünomodülatör özellikleri onları kronik enflamasyonun organ veya dokuda oluşturduğu hasarı onarmada mükemmel bir hücre tipi haline getirmektedir (Gao ve ark., 2016). Bu immün düzenleyici etkiler, in vitro ve in vivo olarak tanımlanmıştır ve salgıladıkları faktörler yoluyla bağışıklık hücreleriyle doğrudan ve dolaylı etkileşimlerde bulunmaktadır. Böylece immün bozukluklarında da MKH'ler tedavide etkili olmaktadır (tablo1). MKH'lerin immünosüpressif özellikleri nedeniyle T hücreleri, doğal öldürücü hücreler, dendritik hücreler ve B lenfositleri üzerine immünomodülatör etkileri bulunmaktadır. MKH'leri tarafından salınan bazı faktörler; İndoleamin 2,3-dioksijenaz (IDO) (Meisel ve ark., 2004) proteoglandin E2 (PGE2), TNF- α - uyarılmış gen / protein-6 (TSF-6) (Choi ve ark., 2011) veya transforming büyüme faktörü (TGF- β)(Di Nicola ve ark., 2002) T Lenfositlerin inhibisyonu üzerinde baskın rolleri olduğu, dendritik hücrelerin olgunlaşması, öldürücü hücrelerin (NK) proliferasyonunda veya lenfosit T düzenleyicileri tarafından IL-10 ekspresyonunu indükleyerek etki göstermektedir.

Krampera ve ark. bir kültür çalışmasında MKH'lerin T Lenfositleri kültürden üç gün sonra inhibe ettiğini gözlemledi. Bu gözlem MKH'lerin inhibitör etkisinden sorumlu hücreleri arasında karşılıklı iletişim olduğunu göstermektedir (Krampera ve ark., 2006). Gerçekten de, MKH'lerin kendiliğinden immüno-düzenleyici olmadığı, ancak uyarıcılar tarafından "eğitildikten" sonra bağışıklık hücreleri üzerinde engelleyici bir etki oluşturdukları açıkça tanımlanmıştır (Krampera, 2011).

Bir faz II klinik çalışmasında, allojenik HKH nakli yapılmış ve steroidlere dirençli hastalarda, MKH'lerin GvHD'nin akut reaksiyonunu inhibe Ettiği görülmüştür (Blanc ve ark., 2008).

Daha yakın zamanlarda, akut GvHD'li ve steroidlere dirençli 37 çocuktan oluşan bir kohort üzerinde yapılan başka bir klinik çalışmada, MKH enjeksiyonunun olumlu bir etkisi olduğu sonucuna varılmıştır (Ball ve Bernardo, 2013).

Tablo 1 : İmmün sistemi hücreleri üzerinde etkisi olan, MKH'lerin salgıladığı ana faktörler

İmmün Sistemin Hücreleri Üzerinde Etkili olan Faktörler	Hedef Hücreler
IL-10	Makrofajlar, Nötrofiller, CDs, Lenfosit Th1, Treg
IL-6	Nötrofiller, Monositler, CDs, B, Lenfosit Th2, Treg,Th17
TGF- β	Makrofajlar, NK, CDs,Lenfosit B, T, Treg
CCL2	Makrofajlar, Lenfosit Th2, Th17
CCL5	Nötrofiller, Monositler, CDs, Lenfosit Th1, Treg
IDO	Monositler, CDs, Lenfosit B, T,Treg
VEGF	CDs, Lenfosit Th1, Treg,Th17
PEGE2	Makrofajlar, Monositler, NK, CDs, Lenfosit T,

2.5.4. Mezenkimal Kök Hücreler ve Retina Dejenerasyonları

Retina dejenerasyonları retinanın ışığa duyarlı olan hücrelerini; fotoreseptörleri, konileri ve çubukları etkileyen patolojilerdir. Hücre tedavisi retinal dejenerasyonlar için ilginç bir alternatif olarak kabul edilmektedir. Bir retinal dejenerasyon fare modelinde fotoreseptörlerin transplantasyonundan sonra, görme fonksiyonunda iyileşme olduğu gösterilmiştir (Pearson, 2012). MKH'ler de dahil olmak üzere başka hücreler de parakrin etkileri nedeniyle fotoreseptörlerin değiştirilmesini sağlayarak veya dejenerasyonlara karşı koruma sağlayarak büyük bir potansiyel göstermektedir (Fortino ve ark., 2014). Bazı araştırmacılar da MKH'lerin retinal hücrelere ve fotoreseptörlere özgü markırlarının ekspresyonu (rodopsin çubuklar için, cone rod homeobox, fotoreseptörlerin transkripsiyon faktörleri veya recoverine) ile özellikle fotoreseptör benzeri hücrelere farklılaşabileceğini vurgulamaktadır. MKH'lerin bu plastisite özelliği in vitro olarak gözlenmiştir (Nadri ve ark., 2013). Retina dejenerasyonu olan sıçan modelinde subretinal enjeksiyon ile in vivo olarak da gözlenmiştir (Huo ve ark., 2010). Bu sonuçlar fotoreseptör kayıplarını içeren patolojilerde rejeneratif tedavi olasılığını ortaya koymaktadır. Genel olarak hücresel terapi iki şekilde işlemektedir: Hasarlı

dokunun işlevini eski haline getirmek için dokudaki ölü hücrelerin yerini almak veya enflamatuvar sızmayı azaltarak doku dejenerasyonunu önlemek/ hafifletmek/ yavaşlatmak veya apoptoz ve hücre ölümü fenomenlerini azaltmak.

Kedide pigmental retinopati modelinde sübretinal veya intravenöz kök hücre enjeksiyonunun retinadaki dejenerasyonu yavaşlattığı gösterilmiştir. Kalıtsal pigment retinopati modeli oluşturulan bir sıçanda, subretinal veya intravenöz uygulanan MKH enjeksiyonunun retina dejenerasyonunu yavaşlattığı tespit edilmiştir (Liu ve ark., 2010; Wang ve ark., 2010; Lu ve ark., 2010; Li, 2009; Inoue ve ark., 2007). Başka bir çalışmada nöroprotektif faktörler üretmek için genetiği değiştirilmiş MKH'lerin göz içi enjeksiyonları gerçekleştirdi, fotoreseptör kaybı gözlenen ve görme kayıpları ile sonuçlanan, henüz tedavisi olmayan oftalmolojik bir patoloji olan Retinis Pigmentosa oküler bozukluğunda yapılan çalışmada MKH transplantasyonundan sonra hücrelerin morfolojik olarak sadece retinal pigment epiteline değil, nöronal ve glial morfolojileri gösteren nöroretina katmanlarına da entegre olduğunu ve fotoreseptör hücrelerinin korunduğunu ortaya koydu (Arnhold ve ark., 2007).

2.5.5.Kök Hücre ve Göz

Göz küçük bir organdır; ve terapötik olarak gereken kök hücre sayısı teorik olarak daha büyük organlardan daha az olmaktadır. Diğer iç organlara kıyasla Retina ortamına, retina dejeneratif hastalıkların tedavisi için kök hücre bazlı tedavi potansiyelini büyük ölçüde artıran küçük gauge vitrektomi iğneleriyle kolayca erişilebilmektedir. Retina katmanlı ve ince bir yapıdadır. Vizyonu korumak için hücrelerin korunmasına, sinir anatomisine ve sinaptik ağlara bağlıdır. Retinanın ve fotoreseptörün orijinal sinirsel yapısının korunması veya restorasyonu, retina nöron bağlantısı dünya çapında milyonlarca insanda körlüğü hafifletmek için önemli bir terapötik hedeftir (Singh ve ark., 2018). Yetişkin merkezi sinir sisteminde hücre yenilenmesi olasılığını gösteren çalışmaların ortaya çıkması kök hücre veya projenitör hücrelerin implantasyonunun hücre tedavisine bir yaklaşım olarak öngörülmesini mümkün kılar. Restoratif yaklaşım gelişimin biyolojisi ile ilgili anahtar soruların keşfedilmesi gerektiği dikkate alınarak güçlü ve kırılgan bir umut vermektedir. Subretinal pozisyonda farklılaşmış veya farklılaşmamış retina dokusunun (embriyonik, yeni doğanların) transplantasyonu greftin yapısal ve dolayısıyla işlevsel organizasyonu sorununu ortaya koymaktadır. Transplantasyon çalışmalarına bakıldığında farklı türdeki kök hücrelerin kullanıldığı

araştırmalarda (retina projenitör hücre, nöral kök hücre, kemik iliği kaynaklı kök hücre ve embriyonik kök hücre) retinaya yerleşmesine karşın, retinaya özgü belirteçleri eksprese edememeleri ve sinaptik bağlantı kuramamaları gibi sorunlarla karşılaşılmaktadır (Goureau ve Sahel, 2006).

Kök hücrelerin keşfi, vizyonun geri kazanılması için bu tür tedavilerin kullanılması umuduyla büyük bir heyecanın oluşmasına neden oldu. Zaten gözün ön segmentinde kök hücrelerin klinikte dikkat edici etkisi bulunmaktadır. Kök hücre tedavisi, korneanın yeniden epitelizasyonunu sağlayarak görme iyileşmesini sağlamaktadır. Sklera ile korneanın birleşim yerinin iç tarafında bulunan trabeküler ağ da kök hücre ile rejenere olabilmektedir (Marchetti ve ark., 2010).

Buna karşın en ilginç araştırmalar gözün arka segmentinde yapılmıştır. Retinal dejenerasyonlarının büyük kısmı bir nöronun kaybı veya bir nöronda oluşan hasar ile başlamaktadır. Bu nedenle bu hücreler uygun ortamda farklılaştırılmış ve işlevsel olan bir hücre katmanı ile değiştirilmelidir. Bazen patoloji gelişerek birçok hücreyi etkileyebilmektedir. Bu durumda birkaç kattan oluşan greft gerekli olmaktadır. Körlüğe bir nakil tedavisi gerçekteştirmek için projenitör nöronal hücreler izole edilerek retinanın farklı hücrelerine farklılaşabilecek nöronal hücre kültürleri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde bu farklılaşma mekanizmalarından çok az bir kısmı tamamen aydınlatılabilmıştir. Bu yüzden retinada hücre nakli kullanımı uzak görölmektedir (Limb, 2006).

Retinal hastalıklarda kök hücre terapisinin umut vaad ettiği düşünölerek çalışmalara embriyonik kök hücre ile başlanmış ve indüklenmiş pluripotent kök hücre elde edilmiştir. İndüklenmiş pluripotent kök hücrelerinden retinal pigment epiteli, fotoreseptörler ve ganglion hücreleri gibi birçok retina hücreleri elde edilmiştir. Kan oküler bariyeri sübretilar aralığı humoral ve hücreyel immün sistemin spesifik antijen inhibisyonu ile koruduğu belirtilmiştir (Garg, 2017). Kök hücrenin birçok retinal hastalıkları tedavi etme potansiyeline sahip olduğu ve sağlığı kan damarlarına ve retinal pigment epitellerine (RPE) bağlı olan nöroretinanın karmaşık bir yapıya sahip olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle hücre terapisinde akla gelebilecek üç farklı hücre olduğu belirtilmiştir; nöroretina (fotoreseptörler, bipolar hücreler, gangliyon hücreler ve gliyal hücreler), RPE ve Vasküler Endotel Hücreler. Retina hastalıklarına bağlı olarak farklı hücreleri yerleştirebilme stratejilerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Retinadaki sinir

hücrelerinin dejenerasyonu retinis pigmentoza ve yaşa bağlı maküler dejenerasyonlar gibi yaygın oküler hastalıklarda çok belirgin bir özelliktir. Bu durumlarda, retinal pigment epitelinin kaybına neden olan fotoreseptörlerin kaybı körlükle sonuçlanmaktadır (Rubens, 2012). Retinadaki fotoreseptör hücreleri yüksek derecede özelleşmiş ışığı algılamaktan sorumlu duyuşal sillerle sahiptirler. Genlerle ilişkili sillerdeki mutasyonlar retinanın dejenerasyonu ile sonuçlanmaktadır. Her biri ışık sinyalinin yayılmasını sağlayacak farklı görevleri olan yaklaşık 55 alt tip nöron oluşmaktadır. Fotoreseptör dejenerasyonlarının körlüğe neden olduğu belirtilmiştir (David ve ark., 2016).

Yaşla bağlı makulada oluşan dejenerasyonda (DMLA), indüklenmiş pluripotent tipi kök hücreler (iPKH) retina pigment epitelinde kısmi fonksiyonel iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, retinaya enjekte edilen kök hücrelerin vizyonda bir iyileşme sağladığı aşıkardır. Fakat tam olarak spesifik bir retina fenotipine farklılaştıkları görülmemiştir. Bazı hücreler ex vivo farklılaşabilmekte fakat enjekte edildikten sonra retinaya fonksiyonel olarak entegre olamamaktadır (MacLaren ve Pearson, 2007).

Kök hücre araştırmalarının büyük bir kısmının vizyon ile ilgili nöronal patolojilerle ilgili olduğu görülmektedir. Bununla birlikte vasküler bozukluklar görme ile ilgili ortak göz problemlerini oluşturmaktadır. Retina vaskülarizasyonu ile ilgili kök hücre çalışmaları sınırlı sayıda bulunmaktadır. Bu çalışmalar damarlanma ve kök hücreler arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Bir retina dejenerasyonu modelinde spesifik olarak kemik iliğinden elde edilen hematopoietik kök hücrelerin retinaya entegre olabileceği ve retinal damarlanmayı stabilize edebileceği gösterilmiştir (Otani ve ark., 2002). Bir hayvan modelinde, kemik iliğinden elde edilen projenitör miyeloid CD44 hücrelerin patolojik neovaskülarizasyonu engelleyerek aynı zamanda retina revaskülarizasyonunu hızlandırabileceği gösterilmiştir. Enjekte edildikten sonra bu hücrelerin gliyal hücrelere farklılaştığı görülmüştür. Bu çalışmalar, kök hücre tiplerinin ve kaynaklarının en iyi kaynaklarının tanımlanmasına ve ayrıca koruyucu etkinin ardındaki etki mekanizmasının aydınlatılmasına olanak tanımaktadır.

2.5.6.Oküler patolojilerde Mezenkimal Kök Hücreler ve Uygulamaları

Göz, kısmi veya toplam görme kaybına veya hastaların yaşam kalitesinde büyük değişikliklere yol açabilen, geri dönüşümlü veya değil, çok sayıda akut veya kronik

fizyopatolojik rahatsızlığın yeridir. Bu bozuklukları düzeltmek için yenilikçi terapötik stratejilerin araştırılması önemli bir güncel konudur. Gen ve hücre terapileri güçlü terapötik araçlardır, ancak enjekte edilen maddenin özellikleri ve yayılmasını kontrol etmek, insanlarda uygulamasını sınırlayan bir parametredir. Gözün anatomik izolasyonu ve erişim kolaylığı ile diğer diğer taraftan dokularda daha önce geliştirilen ve klinik uygulaması karmaşık olan bu tür tedavilerin kullanımını mümkün kılar (Trapani ve ark., 2014).

CSM'leri kullanan ilk klinik çalışma 1995 (Lazarus ve ark., 1995) yılında yapıldı ve bunların kullanımı 2000'lerin başında yaygınlaştı. Bugün, inflamatuvar patolojiler gibi çok çeşitli klinik alanlarda veya immünolojik (Crohn hastalığı, konakçı greft reaksiyonu GvHD), fibrotik (kardiyak, hepatik veya renal fibroz) veya nörolojik bozukluklar (iskemi, multipl skleroz, alzheimer hastalığı) alanlarında 400'den fazla uygulama bulunmaktadır.

Oftalmoloji alanında, retina dejenerasyonu modellerinde ilk klinik öncesi çalışmalar 2007 yılında yapıldı, o zamandan beri, glokom, oküler yüzey patolojileri (kornea skarlanması, kornea nakli reddinin önlenmesi, oküler kuruluk) veya inflamatuvar ve immünolojik patolojiler gibi birçok oftalmolojik bozukluklarda çalışmalar yapılmıştır.

2.5.7. Kök Hücre Tedavilerinin Roller ve Etkileri

Hücre replasmanı ve rejenerasyonu iki bağlamda gerçekleşir: doku homeostazı sırasında (homeostatik büyüme) ve yaralanmaya veya amputasyona (epimorfik rejenerasyon) yanıt olarak kullanılmış hücrelerin yenilenmesi. Rejeneratif cevap karmaşık olmasına rağmen, tipik olarak bir blastema oluşumu, ardından hücre spesifikasyonu, farklılaşması ve paterni yoluyla yeni hücre proliferasyonunun indüksiyonunu içerir. Kök hücreler ve farklılaşmamış progenitor hücreler, hem doku homeostazı hem de doku yenilenmesinde önemli bir rol oynar. Kök hücreler tipik olarak yetişkin dokularda hücre döngüsünde sessiz veya yavaş geçer, ancak hücre kaybına ve yaralanmaya yanıt olarak aktive edilebilirler (Andreas ve Hermann, 2010).

Gelişim sırasında kök hücrelerin rolleri aydınlatılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte fizyolojik açıdan hatta terapötik açıdan da yetişkinlerdeki rolleri çok önemli görülmektedir. Son yıllar içerisinde bu alanda birçok keşif yapılmış olsa da keşfedilmesi

gereken çok şey bulunmaktadır. Şu anda, kök hücreler birçok patoloji için kesin bir terapi olarak gösterilmektedir.

Hematopoetik kök hücreler şu anda patoloji veya miyeloablasyonun neden olduğu immün yetmezliği olan kişilerde bağışıklık sistemini yeniden kurmak için kullanılmaktadır (Crisa, 1999). Son zamanlarda graft-versus-host hastalığının (GVHD) tedavisinde hematopoezde destekleyici rol oynayan MKH'ler de HKH tedavilerine eklenmiştir (Tocci, 2003).

MKH'ların benzersiz terapötik özellikleri nedeniyle onlara olan ilgi artmıştır. Kardiyovasküler, akciğer ve omurilik yaralanmaları, otoimmün hastalıklar, karaciğer, kemik ve kıkırdak hastalıklarının onarımında etkili oldukları tespit edilmiştir (Kim ve Cho, 2013).

Kalp düzeyinde, sistemik veya transendokardiyal olarak enjekte edilen kök hücrelerin, miyokard enfarktüsünün ardından kalp fonksiyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Perin ve ark., 2011).

Akciğer düzeyinde, MKH'lerin, iskemi kaynaklı kronik akciğer hastalıklarında alveoler yapıyı koruduğu görülmüştür. Bir hayvan modeline göre bu hücrelerin prematüre bebeklerde bronkopulmoner displazi gelişme riskini azaltabileceği belirtilmiştir (Van Haaften, 2009).

Ayrıca iskemi geçiren hayvanlarda stromal kök hücrelerin, bir nöronal enfarktüsün boyutunu azaltabildiği ve daha sonra serebral nöronal fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Nakano-Doi, 2010).

Kök hücreler, glioblastoma, nöroblastom, meme kanseri, omurilik tümörü veya diğer kanser türlerinde hastalara uygulanan sitotoksik ajanların dozunu arttırmak için kemoterapi ile birlikte kullanılmaktadır. Enfarktüs (kardiyak ve nöronal) ve diyabetik retinopati gibi iskemik patolojilerin gelişiminde endojen kök hücre kullanımını öneren makaleler de bulunmaktadır (Liu, 2010; Nakano-Doi, 2010).

Çeşitli çalışmalar, MKH'lerin transplantasyonunun, farklı retinal distrofi modellerinde fotoreseptörleri koruduğunu göstermiştir (Arnhold S, 2007; Wang S, 2010; Guan Y, 2013). Çok sayıda çalışma, özellikle hücrelerin salgıladığı nörotrofik büyüme faktörleri yoluyla CSM'lerin sekretomunun sinir dokusu üzerindeki yararlı etkilerinden sorumlu ana faktörleri belirlemeye çalışmıştır. Bununla birlikte, bu moleküllerin nöronal dokular

üzerindeki bilinen doğrudan etkileri, MKH'lerin sekretomunun diğer molekülleri ile ilişkili olduğu görülmektedir (Aizman, 2009; Kerever, 2007). MKH'lerin koruma ve onarma yeteneğinin, doğrudan nöronlara ve mikroçevrelerine etki eden faktörlerin birleşiminden kaynaklanması muhtemeldir.

2.5.8. Kök Hücrenin Güvenliği

Kök hücrelerin keşfi ve umut verici rolleri, iki karşıt görüş hareketi oluşturmuştur. Bir yandan, bazıları kök hücrelerin ahlaki ve tıbbi nedenlerden dolayı kullanılmasından korkmaktadır diğer taraftan, bazıları bu keşiflerin çok umut verici olduğuna ve kök hücrelerin yarının evrensel tedavisi olduğuna inanmaktadır. Sonuç olarak, bu iki görüş, keşifleri zorlamak ve böylece hastaların sağlığını riske atacak adımlar atılmasından kaçınmak için hücresel tedavideki araştırmaların ilerlemesi için gereklidir (Parekkadan ve Milwid, 2010).

Kök hücrelerin kullanımı çeşitli tartışmalara yol açmaktadır. Birincisi, hücrelerin kaynağı anlaşmazlık konusu olabilmektedir. Embriyonik hücreler en büyük rejeneratif potansiyele sahip olmasına karşın aynı zamanda çeşitli yasal tartışmaların merkezinde bulunmaktadır.

Kök hücre kullanım standartları, manipülasyona izin verildiyse, ülkeden ülkeye değişmekte ve genellikle sınırlı olmaktadır. Fenotip, fikir birliği olmayan başka bir konuyu oluşturmaktadır. Her bir kök hücre tipini tanımlama yöntemi hala belirsizliğini sürdürmektedir. Birkaç belirteç ve test önerilmiş olsa da, sürekli değişen kriterler bilim dünyasında değişkenlik oluşturmaktadır (Dominici ve ark., 2006). Kök hücre araştırmaları nispeten yenidir. Bunu yaparken, kök hücrelerin mekanizmaları ve hücresel farklılaşma yolları hakkında her zaman belirli bir bilgi eksiklik bulunmaktadır (Limb ve ark., 2006). Son olarak, tümör gelişimi, hayvan antijenine karşı reaksiyon, fibroz, transplant reddi ve sistemik inflamatuvar reaksiyon gibi kök hücre tedavisi ile ilişkili risklerden kaçınmak için bazı önlemler gerekli olmaktadır (Pierro ve ark., 2010). Ayrıca araştırmalarda kullanılan hücrelerin düzeyi, tedavinin uygulama şekli ve kullanılan hayvan modeli nedeniyle de elde edilen verilerde geçerlilik derecesini de değerlendirmek gerekmektedir (Limb ve ark., 2006).

Bu engeller kök hücre üzerindeki araştırmalarımızı derinleştirme ve genişletme ihtiyacını vurgulamaktadır. Bununla birlikte, zaten yapılmış önemli keşifler bulunmaktadır. Bazı kök hücre uygulamaları zaten klinikte kullanılmaktadır (Inoue ve

ark., 2007). Onaylanmış bu hücrel tedavilerin, uygun bir protokole göre kullanıldıklarında güvenli olduklarını göstermektedir. immün yetmezlik hastalıkları olan hastalarda veya kemoterapi miyeloid ablasyonundan sonra bağışıklık sistemini yeniden inşa etmek için kemik iliği nakli gibi (Crisa ve ark., 1999). Başka bir deyişle, titiz bir araştırmadan sonra, eğer tedavi parametreleri devlet kurumları tarafından onaylanmış ve izin verilmişse, hücre tedavisi güvenli olmaktadır.

2.5.9. Hücre Terapisinin Optimizasyon Yöntemleri

MKH'ler, güçlü bir güvenlik profiline sahip bir terapötik araçtır. Bununla birlikte, insanlara uygularken fayda/risk dengesini maksimum düzeye çıkarmaya çalışmak her zaman önemlidir.

2.5.9.1.Hücre tedavisinin genel parametreleri

2.5.9.1.1.Enjekte Edilecek Hücre Miktarı

Enjekte edilen hücre miktarı, hücre tedavisinin etkinliğini doğrudan etkileyen önemli bir parametredir. Klinik çalışmalar, enjekte edilen hücrelerin miktarına bağlı olarak klinik yanıtta bir fark olduğunu göstermiştir (Iwasaki, 2006). Rejeneratif tıpta ve özellikle iskemi patolojilerinde, nekrotik alanın büyüklüğü, gerekli hücre miktarını ayarlamak için dikkate alınması gereken bir parametredir. Örneğin gözün ön kamarası gibi bazı enjeksiyon bölmeleri enjeksiyon hacmi ile ilgili bir sorun oluşturmaktadır. Hücrelerin iyi dağılmasına izin veren hücre miktarı / enjeksiyon hacmi oranına uymak önemlidir.

Bir kemirgen ve bir insan arasındaki ekstrapolasyon karmaşık olduğundan dolayı insanlara herhangi bir transplantasyondan önce, enjekte edilecek hücrelerin miktarına göre klinik öncesi doz-yanıt çalışmaları yapmak gerekir.

2.5.9.1.2. MKH'lerin Uygulama Yolu

MKH'lerin uygulama yolu, hücrelerin biyoyararlanımını ve farmakokinetik çalışmaları koşullandıran önemli bir parametredir. MKH'ler genellikle iskemik, enflamatuvar veya diğer dejeneratif süreçlerde kullanılır.

MKH'lerin enjekte edile miktarı ile hasarlı bölgeye ulaşacak olan MKH miktarı aynı değildir. Bir kısmı uygulama sırasında canlılığını koruyamamaktadır. Bu nedenle sistemik enjeksiyon, aynı terapötik etkiyi elde etmek için daha fazla miktarda hücre enjekte edilmesini gerektirir (Christophe, 2014).

2.5.9.1.3. İntravitreal Enjeksiyon Uygulaması

İntravitreal tedavi tüm tıbbi ve cerrahi uzmanlık alanlarında en sık uygulanan prosedürlerden biri olmasının yanısıra kullanıldığı oftalmik durumların sayısı da artmıştır . Retina hastalığının intravitreal enjeksiyon ile tedavisi, oftalmoloji alanında devrim oluşturmuştur. Yaşlı insanların gözlerinde, vitrözün sıvılaşması kollajen ve hyalüronanın, özellikle daha düşük kollajen içeriğinin bulunduğu merkezi bölgede ayrılmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Vitröz sıvılaşması viskoelastik davranışlarda kayba neden olmaktadır. 70 yaşın üzerinde, sıvı fazda vitröz artışı ve hyalüronanda yaşa bağlı bir artış vardır. 90 yaşına geldiğinde, vitröz% 50’lik kısmı jel ve % 50’si sıvı fazdır. Vitröz sıvının viskozitesini anlamak, vitröz boşluğunda uygulanan maddenin dağılımını tahmin etmede önemlidir. Uygulanan maddenin difüzyon yoluyla dağıldığı düşünülmektedir. Göz hareketleri vitröz içinde etkili bir sıvı karışımı üretebilir, bu durumda vitröz boşluk içinde kütle taşınması için konveksiyon önemli olmaktadır.

İğne derinliği, boyutu ve açısı, enjeksiyon zamanı (çıkış hızları ile enjeksiyon hızı) ve doz miktarı gibi diğer değişkenler enjekte edilen maddenin dağılımı, enjeksiyonun etkililiği bakımından önemlidir. İğneden enjekte edilen sıvının reflü miktarı, pars plana yoluyla vitröz içine sıvı enjeksiyon yöntemleri değiştirilerek değiştirilebilir. Bir enjeksiyon bölgesinden geri akışının, enjeksiyon bölgesinden enjekte edilen madde kaybına bağlı olarak biyoyararlanımı azalttığı bildirilmiştir. İntravitreal enjeksiyonlar için, viskoz olmayan ilaçlar için 30G iğne ve daha viskoz intravitreal ilaçlar için daha geniş çaplı iğne (27G) kullanılmasını önerilmektedir. Ayrıca 13-18 mm arasındaki uzunluktaki bir iğnenin kullanılması ve vitröz reflü ve hapsedilmeyi (vitrözün enjeksiyon bölgesinde sıkıştığı yerde) azaltmak için merkezi vitreus boşluğuna doğru derin yerleşimin uygulanması tavsiye edilmektedir. İntravitreal tedavide kullanılan iğnenin, iğnenin uygulama açısı, derinliği ve hızı ve bu değişkenlerin ilaç reflüsü, vitröz enkarserasyonu, iğne kontaminasyonu, ağrı, oluşturduğu skleral hasar ve ilacı nasıl etkilediği bakımından önemlidir.

İntravitreal enjeksiyondan sonra ilaç transplantasyonunu modellemek ve ilaç dağılımını simüle etmek için modeller geliştirilmiştir. İlk modeller öncelikle difüzyon olarak kabul edilirken, daha yeni modeller sulu mizah akışı tarafından üretilen difüzyon ve konveksiyonu dikkate alır. İntravitreal ilaçlar, vitröz boşluğa 27 veya 30G iğneleri

kullanılarak pars plana yoluyla süspansiyonlar veya çözeltiler halinde enjekte edilir. Biyo-nanoteknolojideki ilerlemeler, arka segmente enjekte edilebilir bir formda ilaç dağıtımı için ortaya çıkan kontrollü salım sistemlerinin olduğu anlamına gelir. Başlangıç bolusunun konveksiyonunun yanı sıra difüzyon ve kaldırma kuvveti de, ilaç gelişiminin klinik öncesi aşamalarında ilaç biyo-dağılımını tahmin etmek için önemlidir. Enjekte edilen bolusun dağılımı viskoz kuvvetler ve enjeksiyon sırasında bolusu geren başlangıç sıvı momentumu tarafından tahrik edilir. Enjekte edilen bolusun dağılımı viskoz kuvvetler ve enjeksiyon sırasında bolusu geren başlangıç sıvı momentumu tarafından tahrik edilir. Hızlı enjeksiyon hızlarında, hava / vitröz ikamesi ve hava / su arasındaki yüzey gerilimindeki büyük bir fark sıvının yutulmasını engeller ve karıştırma ve difüzyon için mevcut yüzeyi azaltır (Christin ve ark., 2019).

Intravitreal enjeksiyonları takiben, göz içi basıncı (GİB) geçici olarak yükselir, çünkü göz küresi dokusu elastik özellikler sergiler. Göz içi basıncındaki yükselme mekanizmasının muhtemelen göz içi içeriğin hacmindeki artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (Lorraine ve ark., 2015; Christin ve ark., 2019). Gismondi ve ark. yaptıkları çalışmada GİB'da beş saniye ile 30 dakika sonra anlamlı bir fark bulmuş, ancak bir saat veya bir gün sonra anlamlı derecede fark bulmamıştır (Gismondi ve ark., 2009). Diğer çalışmalar da benzer bulgular rapor etmektedir, 30. dakikadaki başlangıç değere kıyasla artmış GİB ve ardından bir hafta sonra GİB'nin normal değere geldiği tespit edilmiştir (SooHoo ve ark., 2014). Bevacizumab'un intravitreal enjeksiyonundan bir ve 15 dakika sonra daha yüksek GİB olduğu görülmüştür (Cacciamani ve ark., 2013). İlginç bir şekilde, enjekte edilen madde için GİB'da, genellikle hacim olarak değişen bir fark görülmemiştir (Bakri ve ark., 2009). GİB'da eksenel uzunluk ile intravitreal enjeksiyon sonrası çok geçici ani artış arasındaki ilişkiyle ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır (Gismondi ve ark., 2009). Goktas ve ark. eksenel uzunluk veya ön kamara derinliği ile ranibizumab sonrası GİB arasında bir ilişki bulamamışlardır (Goktas ve ark., 2013).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Bilimler Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora programı kapsamında bu araştırma doktora bitirme tezi olarak gerçekleştirildi. Deney hayvanları ile yapılan bu çalışmanın tüm safhalarında Avrupa Birliği'nin hayvanları koruma yasasına uyuldu. Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TDK-2017-7751 numaralı proje kodu ile desteklendi. Araştırma, Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun (EÜHAYDEK) 12.04.2017 tarih ve 17/039 no'lu kararı ile onaylanmıştır.

Araştırma için gerekli demirbaş ve sarf malzemeler ile Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Kök Hücre, Anatomi Anabilim Dallarının ve Klinik Mühendisliği Uygulama ve Araştırma Merkezi'nin imkan ve kabiliyetleri kullanılarak gerçekleştirildi. Üzerinde çalışma yapılan deney hayvanları ise Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nden elde edildi.

3.1.DEMİRBAŞ CİHAZLAR ve DONANIMLAR:

Doktora Bitirme Tezi olarak yapılan bu çalışmada kullanılan demirbaş ve sarf malzeme listesi aşağıda sunulmuştur.

	KULLANILAN CİHAZLAR	MARKALARI
1	İnkübatör	Panasonic. KM-CC17RU2E
2	Laminar flow kabin	Telstar Bio Vanguard Green Line
3	Santrifüj	Rotina 380 hettich
4	Işık Mikroskop	Leica DFC450
7	Buzdolabı	Siemens 248-B1
9	Etüv	Memmert UN110
10	Metabolatör	Biopac- MP35
11	Soğutucu (-20 C ^o), (-80 C ^o)	Arçelik, Sanyo MDF-U700VX
12	Cerrahi Set	Jensen JP-1C

3.2.SARF MALZEMELER, KİMYASALLAR ve DENEY HAYVANLARI

	SARF MALZEMELER	MARKALARI
1	Flask (25, 75 ve 175 cm ²)	Corning
2	Santrifüj Tüpü	BMLabosis
3	Eppendorf Tüpler	Lp Italiana
4	Thoma Lamı	Neubauer
5	Lam, Lamel	Leica IPS
6	Enjektör 26G, (5ml)	Hayat, Ayset
7	Filtre (70 µm)	BD Bioscience
8	EDTA'lı tüp	BD Bioscience
9	pipet (5-10 ml)	Corning
10	kan şekeri ölçüm cihazı	Accu-Chek Performa
11	BD Ultra-Fine™ Insulin Syringes 3/10ml 12.7mm (1/2") 30G	BD Microlance
	KİMYASALLAR	MARKALARI
12	Tamoksifen Teva 10mg	Teva
13	Penicilin-Streptomycin	BD Bioscience
14	Antibiyotik-Antimikotik	BD Bioscience
15	DMEM, FBS, PBS	BD Bioscience
16	Trypsin-EDTA	BD Bioscience
17	Serum Fizyolojik	Medifleks Baxter
18	Trypan Blue	Sigma- Aldric
19	Formaldehit-ksilen	Merck
20	Alkol, Etil Alkol, Methanol	Merck
21	Gentamicin 0.3% Ophthalmic Solution	İ.E.Ulagay
22	Xylazine Injection 100mg/ml, 50 ml Vial	AtaFen
	Kullanılan Deney Hayvanları	
23	Sprague Dawley cinsi sıçan	DEKAM

3.3.YÖNTEM

Çalışmaya alınan tüm gruplardan fiziksel nitelikleri (Cinsiyet, Ağırlık, Uzunluk, Vücut Kitle İndeksi), bazı fizyolojik özellikleri (Beden derecesi, Oksijen Satürasyonu, Tam Kan Sayımı, Göz İçi Basıncı) ve elektrofizyolojik parametrelerden Elektroansefalogram (EEG), Elektrokardiyogram (EKG) ve Vizüel Uyarı Potansiyeli (VEP) veri eldesi sağlandı. Bu proje ile gerçekleştirilen çalışmalar şöyledir:

3.3.1.Deney Gruplarının Oluşturulması ve Çalışma Protokolünün Belirlenmesi

Çalışmada materyal olarak Erciyes Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkez'inden (DEKAM) temin edilen sağlıklı, 2-3 aylık ortalama 200 gr 64 adet Spraque Dawley cinsi sıçandan yararlanıldı. Hayvanlar; Kontrol grubu (K=6), Mezenkimal Kök Hücre grubu (MKH=6), Diyabetik grup (D=10), Tamoksifen grubu (TAM=8), Diyabetik ve Mezenkimal Kök Hücre grubu (D/MKH=10), Tamoksifen ve Mezenkimal Kök Hücre grubu (TAM/MKH=8), Diyabetik Tamoksifen ve Mezenkimal Kök Hücre grubu (D+T/MKH=10) ve Buffer (B=2) olmak üzere gruplara ayrıldı.

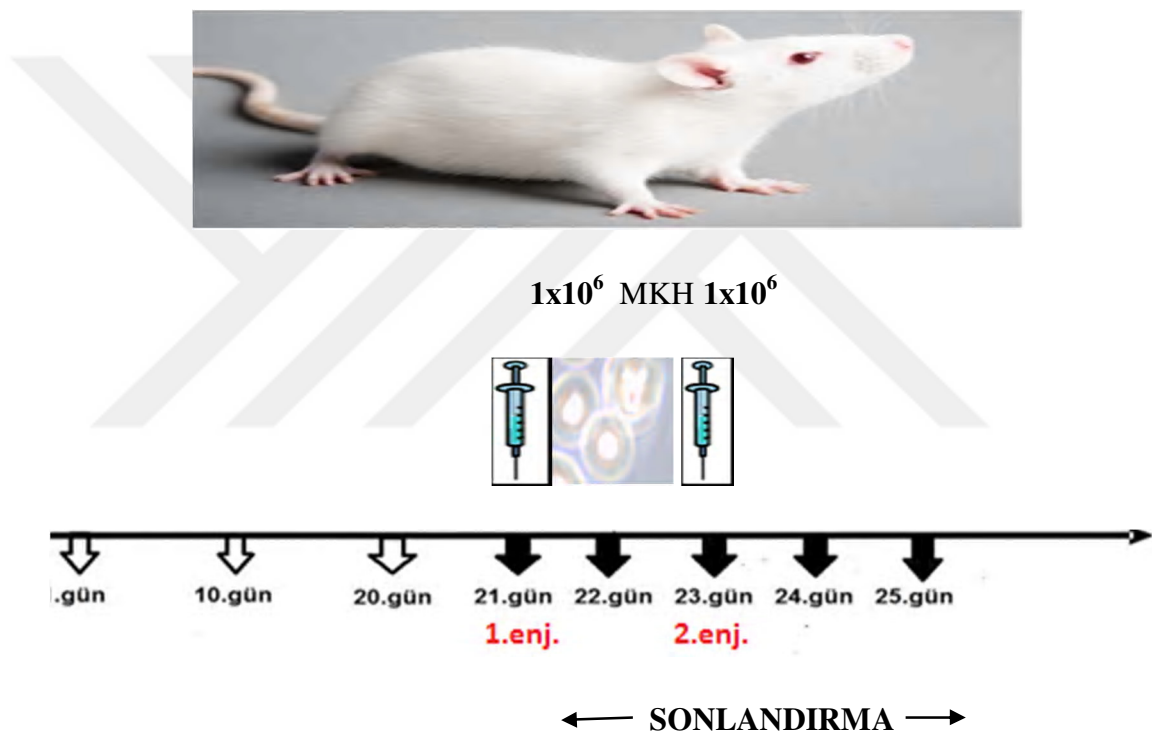
Sıçanlar plastik kafeslerde $23\pm2^{\circ}\text{C}$ oda sıcaklığında, $50\pm10\%$ nem ortamında, 12/12 gece/gündüz ışık peryodunda ve standart sıçan yemi ($20\text{-}22\%$ ham protein, 2600-2650 kcal/kg enerji, $4\text{-}5\%$ ham yağ, $5\text{-}7\%$ ham selüloz) ile ad libitum beslenerek barındırıldı. Hayvanların suları ad libitum verildi ve günlük olarak değiştirildi.

Bu çalışmada rastgele seçimle aşağıda özellikleri belirtilen 8 grup oluşturuldu.

- 1.Grup: Kontrol Grubu (K=6 adet); çalışma sırasında hiçbir uygulama (kök hücre ve tamoksifen uygulaması ile diyabet oluşturulması) yapılmayan gruptur.
- 2.Grup: Mezenkimal Kök Hücre Grubu (MKH=6 adet); intravitreal kök hücre uygulaması yapılan gruptur.
3. Grup: Diyabetik Grup (D=10 adet); tek doz (ip) Streptozotosin (STZ) ile diyabet modeli oluşturulan gruptur.
- 4.Grup: Tamoksifen Grubu (TAM=8 adet); oral gavaj yolu ile 26 gün süresince Tamoksifen uygulaması yapılan gruptur.
5. Grup: Diyabet + Kök Hücre Grubu (D/MKH=10 adet); Diyabetik modellere intravitreal mezenkimal kök hücre uygulanan gruptur.
6. Grup: Tamoksifen + Kök Hücre Grubu (TAM/MKH=8 adet); Dört Hafta süresince Tamoksifen uygulandıktan sonra intravitreal kök hücre uygulaması yapılan gruptur.
- 7.Grup: Diyabet +Tamoksifen+ Kök Hücre Grubu (D+T/MKH=10 adet); STZ ile Diyabet oluşturulan ve 26 gün süresince oral yolla Tamoksifen uygulanan deneklere kök hücre uygulaması yapılan gruptur.
- 8.Grup: Buffer Grubu (B=2 adet) : İntraperitoneal olarak sitrat buffer uygulanan gruptur.

3.3.1.1.Çalışma Protokolünün Belirlenmesi

Deneklerin günlük yem ve su tüketimi belirlendikten sonra Tamoksifen grubu deneklerine her her gün aynı saatte Tamoksifen oral yoldan verildi ve Diyabet grupların KŞD her gün takip edildi ve kaydedildi. Deney süresince 1., 10., 20., gün ve sonlandırma peryodu süresince her gün deneklerin fiziksel, fizyolojik ve elektrofizyolojik özellikleri belirlendi ve kaydedildi. Kök hücre enjeksiyonu, sonlandırma safhasında 2 kez (1×10^6) uygulandı (Şekil 6.1).



Şekil 6.1: Çalışma protokolünde belirlenen ölçüm ve enjeksiyon günleri

Sonlandırma Peryodu; sonlandırma peryodu MKH uygulamasının yapıldığı 20. ile 25. günler arasını kapsamaktadır. 1. MKH enjeksiyonu 21. gün ve 2. MKH enjeksiyonu 23. gün uygulandı. Sonlandırma peryodunun her gününde fiziksel, fizyolojik ve elektrofizyolojik ölçümler yapıldı ve kaydedildi. Böylece enjeksiyon öncesi ve sonrası MKH enjeksiyonunun fizyolojik parametreler üzerindeki etkisi 24 saat ara ile takip edildi.

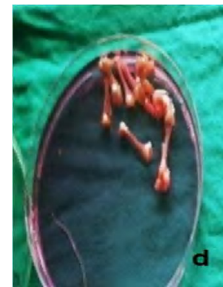
3.3.2. Mezenkimal Kök Hücre Eldesi

Mezenkimal kök hücre 14 günlük sıçanların (Resim 3.1) kemik iliğinden literatürde belirtildiği gibi elde edildi (Fafián ve ark., 2015). Sıçanlar anestezi uygulandıktan sonra sakrifiye edildi.



Resim 3.1. Sakrifiye edilen Sprague Dawley ratlar

- Çalışma laminar akışlı kabin (Telstar Bio Vanguard Green Line) içerisinde gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce UV ışını ile kabin sterilizasyonu yapıldı.
- Çalışma sırasında kullanılacak ekipman kabin içerisine, yüzeyleri %70'lik alkolle temizlenerek alındı.
- Ketamin/ksilazin bileşimi ile bayıltılan sıçanlar servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi.
- Sıçanların dış yüzey sterilizasyonu için %70'lik alkol kullanıldı.
- Sırt üstü yatırılan sıçanların arka ekstremitelerinin iç kısmından üst deri ayrıldı (Resim 3.2a).
- Arka bacaklar vücuda bağlandığı bölgeden kesilerek femur ve tibiaları dissekte edildi (Resim 3.2b).



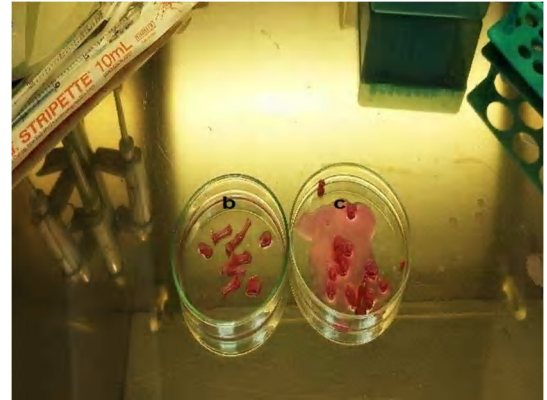
Resim 3.2. MKH izolasyonu için femur ve tibiaların disseksiyonu

g. Kesilen bacaklar PBS (Fosfat tuz solüsyonu), içeren petri kabına alındı. Sonra femur ve tibiaları da ayrılarak ayrı ayrı üç petri kabına aktarıldı. Önce 1 dk alkol içeren petri kabına sonra 2 dk PBS içeren petri kabına aktarıldı ve en sonunda kemikler kas tabakasından iyice temizlenerek hücre medyumuna (DMEM) içeren petri kabına aktarıldı (Resim 3.2c,d). Bundan sonraki işlemler Laminar flow kabinde gerçekleştirildi (Resim 3.3).



Resim 3.3. Laminar flow kabin

a. Kemiklerin epifiz uçları sırasıyla kesildi (Resim 3.4a,b,c).



Resim 3.4: a.Kemik epifiz uçlarının kesilmesi; b.Uçları kesilen kemikler; c. Kesilen kemik uçları.

- b. Bir flakon içerisinde hücre kültür medyumuna (DMEM) hazırlandı ve epifiz uçları kesilen kemiklerin iç boşluğundan enjektör yardımıyla hücre kültür medyumuna basınçla geçirildi (Resim 3.5).
- c. İlik süspansiyonu bir flakon tüpe alınarak birkaç kere pipetaj edildi.

- d. Tüm kemik iliğinin alındığından emin oluncaya kadar bu işleme devam edildi.



Resim 3.5. a. İlik Süspansiyonunun Pipetaj Edilmesi; b. Kemik iliğinin toplanması

- e. Tüm kemik ilikleri aynı tüpte toplanarak (Resim 3.5.b) üzerine hücre kültürü medyumunu ilave edildi, 2000g'de 5 dk'da santrifüj (Rotina 380 Hettich) edildi (Resim 3.6).
- f. Santrifüj işlemi sonrası süpernatant ayrılarak hücre pelleti elde edildi (Resim 3.6b).



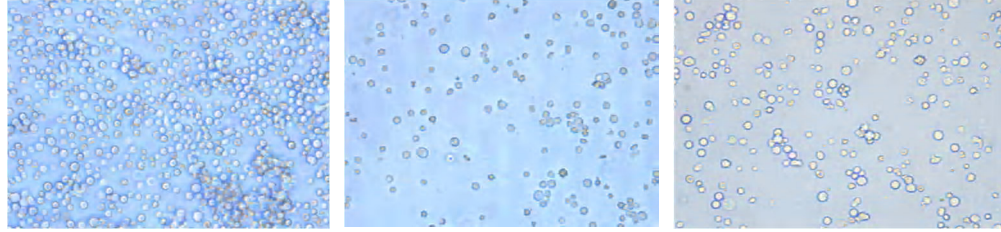
Resim 3.6. Santrifüj sonrası toplanan elde edilen hücre pelleti

- g. Hücre pelletinin üzerine medyum ilave edildi ve 75 cm²'lik flakslara ekimi yapıldı (Resim 3.7) (yaklaşık 124 milyon hücre ekildi).



Resim 3.7. Hücrelerin flaska ekimi görülmektedir

- h. Hücreler önce ışık mikroskopunda (Leica DFC 450) bakılarak (Resim 3.8) 37 °C’de %5 CO₂ ‘li ortamda inkübe (inkübatör; Panasonic. KMCC17RU2E) edildi.

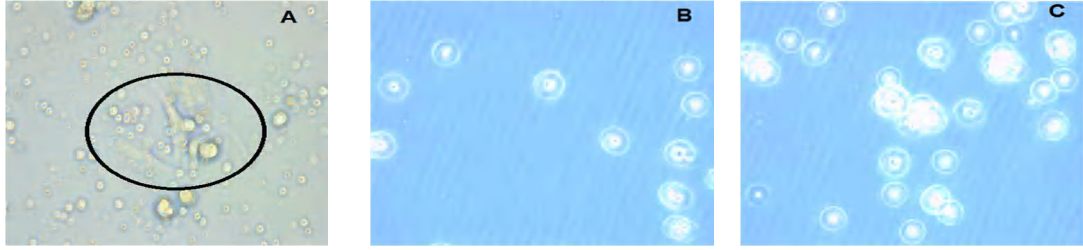


Resim 3.8. Ekimi yapılan hücrelerin mikroskopta görünümü

- i. Üçüncü gün hücre kültürleri inkübatörden alınarak, flaksın tabanına yapışmayan hücreler atıldı (pipet yardımıyla) ve taze medyum ilavesiyle yeniden aynı ortamda inkübe edildi. Medyum 3 veya 4 gün aralıklarla bu şekilde yenilendi. %70 hücre yoğunluğuna ulaşıldığında sıfırıncı pasaj hücreleri olarak kabul edilerek beşinci pasajlamada hücreler tripsin ile kaldırılarak sayıldı ve yaklaşık 80 milyon hücre elde edildi.
- j. Flowcytometrik analiz (Akış Sitometrisi) yöntemiyle mezenkimal kök hücrelerin karakterizasyonu tanımlandı. Bunun için CD90, CD44 ve CD45 ekspresyon düzeylerine bakıldı. CD90 %84,8(pozitif); CD44 %98,6 (pozitif); CD45 %1,6 (negatif) olarak belirlendi.

3.3.2.1.Hücrelerin Ppasajlanması

1. Pasajlama işlemi için öncelikle pipet ile hücre besiyeri uzaklaştırıldı.
2. Flaskın tabanında bulunan MKH’lar 1XPBS (Phosphate Buffer Saline) ile yıkandı.
3. Yapışan hücreleri yüzeyden kaldırabilmek için 5 ml %0,25 Trypsin-EDTA solüsyonu ilave edildi ve 3dk süresince 37C°’de inkübatörde bekletildi.
4. 3 dk sonra hücre kültürleri inkübatörden alınarak mikroskopta (Resim 3.10) hücrelerin kalktığı gözlemlendikten sonra (Resim 3.9) 10ml FBS ilave edildi böylece Trypsinin aktivitesi durduruldu. Bu işlem 1dk süresince hızlıca gerçekleştirildi (hücrelerin canlılığını korumak için önemlidir). Resim 3.9A’da bazı hücrelerin kalkmadığı görüldü bunun için kültür tekrar inkübatörde 1-2 dk bekletildi ve aynı işlemler gerçekleştirildi.



Resim 3.9. Hücrelerin kaldırılması: A. Daire içinde yüzeye yapışık hücreler görülmektedir. B ve C.flask içinde yüzen hücreler görülmektedir.

5. Hücreler pipet yardımıyla 50 ml'lik falkon tüplere alınarak 2000 g'de 5 dk santrifüj edildi .
6. Santrifüj sonrası süpernatant dikkatlice uzaklaştırıldı.
7. Hücre pelleti üzerine 5 ml DMEM medyum ilave edilerek resüspanse edildi ve Trypan blue ile boyanarak mikroskopta hücre sayısı belirlendi.
8. Hücre sayımından sonra hücreler 175 cm²'lik flaska kültüre alınıp 37C° nemli atmosfer içeren %5 CO²'li inkübatörde inkübe edildi.
9. 2-3 gün arayla hücre besiyeri değiştirilerek istenilen sayıya 5.pasajlamada ulaşıldı.

3.3.2.2.Hücre Sayısının Belirlenmesi

1. Santrifüj sonrası elde edilen pellet DMEM ile seyreltildi .
2. Örnekten 1ml alınarak thoma lamı üzerine damlatıldı (resim 3.11) ve bütün hücreler sayıldı (Resim 3.12).
3. Sayım sonucu aşağıdaki formülle hesaplandı (A:16 birim karelik alan (Resim 3.12); SF: seyreltme Faktörü).

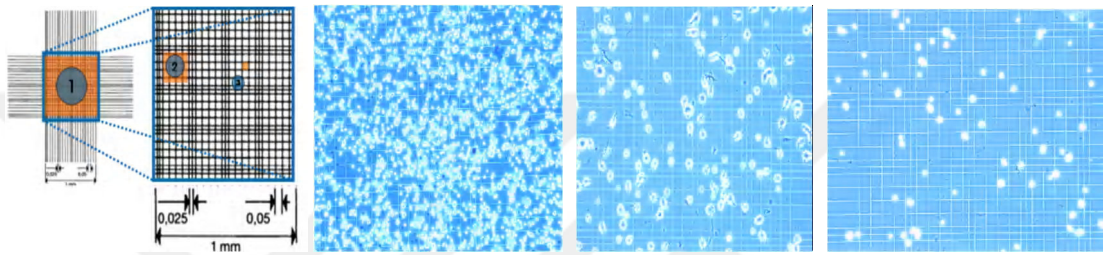
$$\text{Hücre Sayısı} = A \times SF \times 10.000$$



Resim 3.10. Mikroskop görüntüsü



Resim 3.11. Thoma Lamı görüntüsü



Resim 3.12. Hücrelerin Thoma Lamı üzerinde mikroskoptaki görüntüsü.

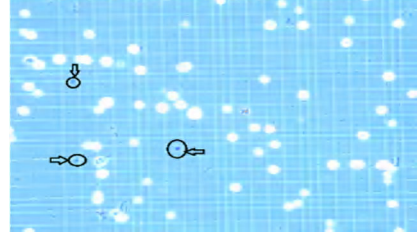
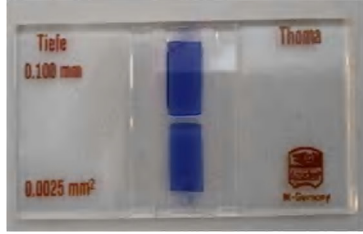
Tıpta kan sayımında kullanılan ve Thoma adı verilen özel bir lam ile yapılan sayımın esası $0,1\text{mm}^3$ hacimde sayım yapılmasıdır. Thoma lamında 16 büyük kare ve her büyük karede 25 küçük kare olmak üzere toplam 400 küçük kare vardır. Sayım bu karelerde yapılır. Thoma lamında bir görüş sahası içinde en az 1 büyük kareyi sığdırmak amacıyla 10 ya da 20 büyütme güçlü objektif kullanılır. Sayım büyük kare esasından yapılır. Genellikle çaprazlama 8 büyük kare sayılıp sonuç 2 ile çarpılarak 1mm^3 'teki değer bulunur.

3.3.2.4. Hücre Canlılığının Belirlenmesi

Hücrelerle çalışırken hücrelerin canlılığı çok önemlidir. Bunun için trypan mavisi boyası kullanıldı. Bu boya negatif yüklüdür. Eğer hücre membranı zarar görmemiş ve canlı ise boya hücre içine girmez. Eğer canlı değilse hücre boyayı absorbe eder (Resim 3.13) ve mikroskop altında mavi renkte görülür.

1. Ependorf tüpüne hücre süspansiyonundan $500\mu\text{l}$ hücre süspansiyonu ilave edildi
2. Hücre süspansiyonu üzerine $100\mu\text{l}$ %0,4'lük trypan mavisi solüsyonu eklendi.
3. 5 dk bekletildi.
4. Canlı hücre yüzdesi aşağıdaki formülle hesaplandı.

Örnek thoma lamına alındı ve mikroskop altında boyalı ve boyanmamış hücreler sayıldı (Resim 3.13).



Resim 3.13. Trypan mavisi ile boyanan hücreler; daire içine alınan hücreler ölü hücrelerdir, beyaz hücreler canlı hücrelerdir.

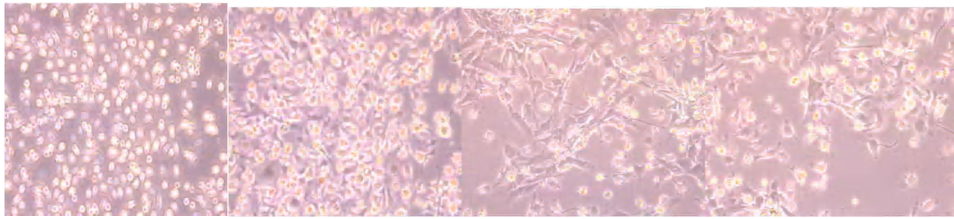
Boya almamış hücre sayısı= 75 (A alanındaki toplam sayı)

Toplam hücre sayısı= 78; resimde oklarla belirtilen 3 adet boyanmış hücre bulunmaktadır ve hesaplama sonucunda çalışmadaki MKH hücrelerinin canlılık oranı %96 olarak hesaplandı.

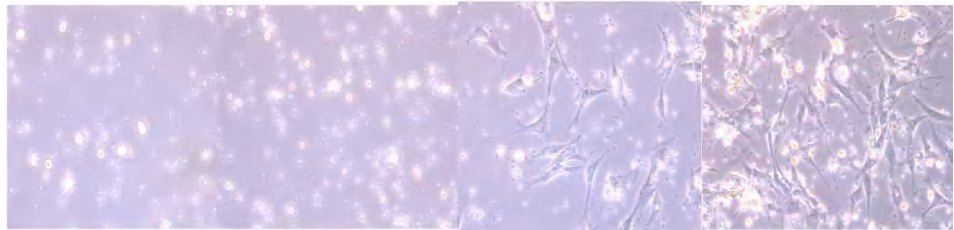
3.3.2.5. Dişi ve Erkek Sıçanlardan Elde Edilen Mezenkimal Kök Hücrelerin Mikroskopik Görüntüleri

Mezenkimal kök hücrelerin takibi mikroskop altında (20x, büyütme çizgisi 50µm) gerçekleştirildi (Resim 3.14).

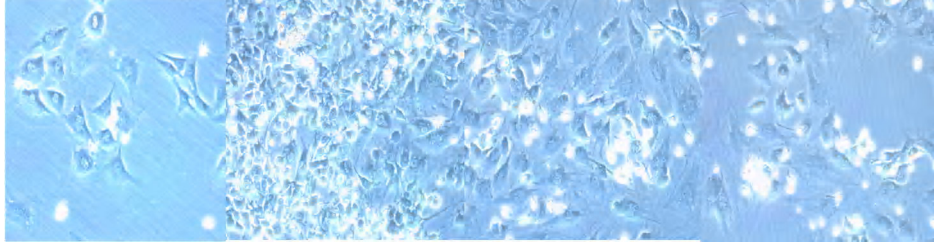
Hücre ekiminden 5 gün sonra MKH görüntüleri:



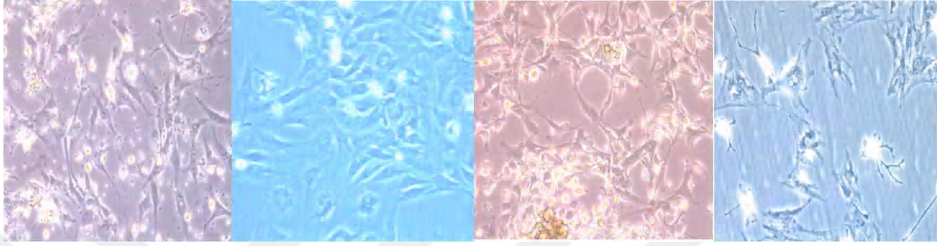
Hücre ekiminden 5 gün sonra MKH görüntüleri:



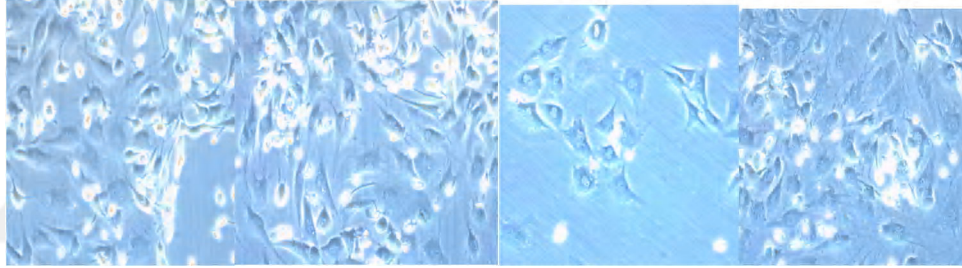
Hücre ekiminden 10 gün sonra MKH görüntüleri:



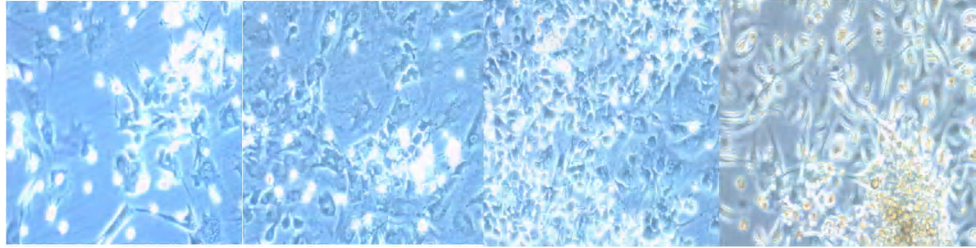
Hücre ekiminden 15 gün sonra MKH görüntüleri:



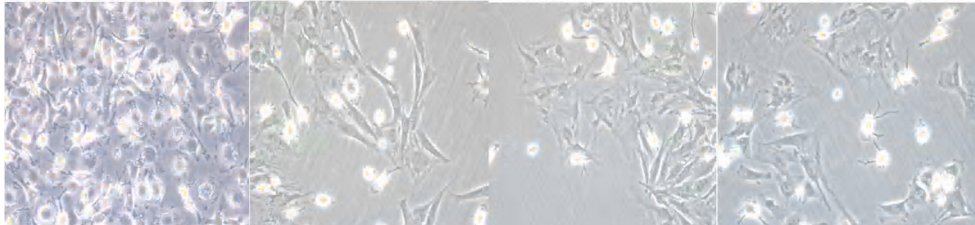
Hücre ekiminden 30 gün sonra MKH görüntüleri:



Hücre ekiminden 35 gün sonra MKH görüntüleri:



Hücre ekiminden 36 gün sonra MKH görüntüleri:



Resim 3.14. Mezenkimal kök hücrelerin takibi

3.3.3.Retinopati Modellerinin Oluşturulması

3.3.3.1. Diyabetik Retinopati (DR) Modelinin Oluşturulması; İntraperitoneal tek doz Streptozotosin (STZ) uygulaması ile DR modeli literatürde belirtildiği gibi oluşturuldu (Oytun, 2015).

Fiziksel özellikleri kaydedilmiş deneklerde diyabet oluşturmak için 1 doz Streptozotozin (STZ) sitrat buffer ile intraperitoneal olarak insülin enjektörü ile uygulandı. Diyabet oluşturmak için gerekli solüsyon aşağıda belirtildiği gibi hazırlandı.

- 1- Uygulamadan önce kan şeker düzeyleri ölçülen sıçanlar 12 saat aç bırakıldı.
- 2- 20 mM sodyum sitrat tamponu (pH: 4.5) içerisinde taze olarak hazırlanmış STZ çözeltisi (buzlu ortamda saklanmak koşuluyla) 60 mg/kg dozunda kullanıldı.

Her hayvan için hesaplanan doz 0.5ml sitrat buffer pH 4.5 (100 mM citric acid and 100 mM mono sodium citrate) Enjeksiyondan 24 saat sonra kan glikoz seviyesi 450-600 mg/dl olarak ölçüldü ve diyabetik sıçan olarak kabul edildi.

- 3- Çalışma sonlanana kadar kan glikoz seviyeleri glükometre ile takip edildi.
- 4- STZ uygulaması solüsyonunda kullanımdan hemen önce hazırlandı ve intraperitoneal olarak uygulandı (Resim 3.15).

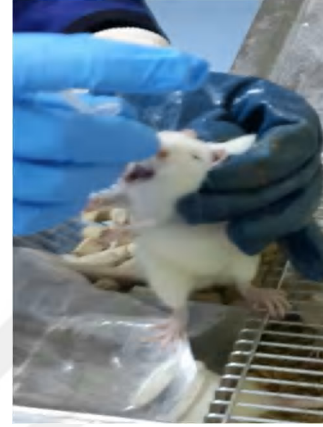


Resim 3.15. İntraperitoneal STZ uygulaması

3.3.3.2. Tamoksifen Retinopati (TR) Modelinin Oluşturulması; Tamoksifen gruplarına oral gavaj yolu ile tamoksifen uygulaması ile TR modeli oluşturuldu.

Tamoksifen uygulanacak olan T ve T/MKH gruplarına Tamoksifen 10 mg/kg/0.5 ml/gün (Tocris Bioscience) dozunda suda çözödürölerek 30 gün 24 saat ara ile oral gavaj yoluyla (Resim3.16) literatürde belirtildiği gibi uygulandı (Choi ve Kang, 2008).

3.3.3.3.Diyabetik Tamoksifen Retinopati (DTR) Modelinin Oluşturulması; Tek doz STZ uygulaması ile diyabet oluşturulan D+T/MKH grubuna Tamoksifen 10 mg/kg/0.5 ml/gün (Tocris Bioscience) dozunda suda çözülürerek 30 gün 24 saat ara ile oral gavaj yoluyla verildi.

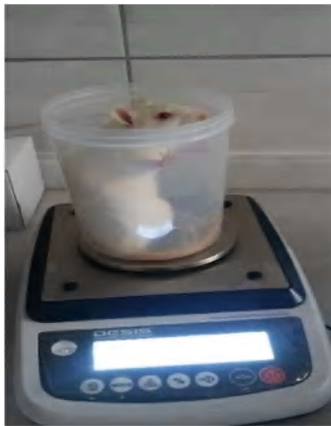


Resim 3.16. Deneklere oral gavaj yolla gerçekleştirilen Tamoksifen Uygulaması

3.3.4. Deneyde Kullanılan Hayvanların Fiziksel Özelliklerinin Belirlenmesi:

3.3.4.1.Vücut Ağırlığının Belirlenmesi: Her sıçan tartı üzerine (Sartorius LA1200S) konularak Şekil deki gibi tartıldı ve kaydedildi (Resim 3.17).

3.3.4.2.Beden Uzunluğunun Belirlenmesi: Her sıçanın baş-kuyruk başı kısmı arası resimdeki gibi cetvelle ölçülerek kaydedildi (Resim 3.18).



Resim 3.17: Sıçan ağırlığının belirlenmesi

Resim 3.18: Beden uzunluğunun belirlenmesi

3.3.4.3.Beden Kitle İndeksinin Belirlenmesi (BKİ)

Sıçanların her birinin beden kitle indeksi vücut ağırlığının vücut uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplandı ve kaydedildi.

$$\text{BKİ (BMİ)} = \text{Vücut Ağırlığı (gr)} / \text{Vücut Uzunluğu}^2 (\text{cm}^2)$$

3.3.5.Sıçanların Fizyolojik Özelliklerinin Belirlenmesi

Deneklerin vücut sıcaklıkları, kan glikoz ve oksijen saturasyon düzeyleri ile göz içi basınçları aşağıda belirtildiği şekilde elde edilmiştir.

3.3.5.1.Vücut Sıcaklıklarının Belirlenmesi

Sıcaklık ölçer (Microlife MT3001) (Resim 3.19) ile her bir sıçanın anüs kısmından santigrad cinsinden ölçülerek belirlendi.



Resim 3.19: Sıçan beden sıcaklığının belirlenmesi

3.3.5.2.Kan Glikoz Düzeylerinin Belirlenmesi

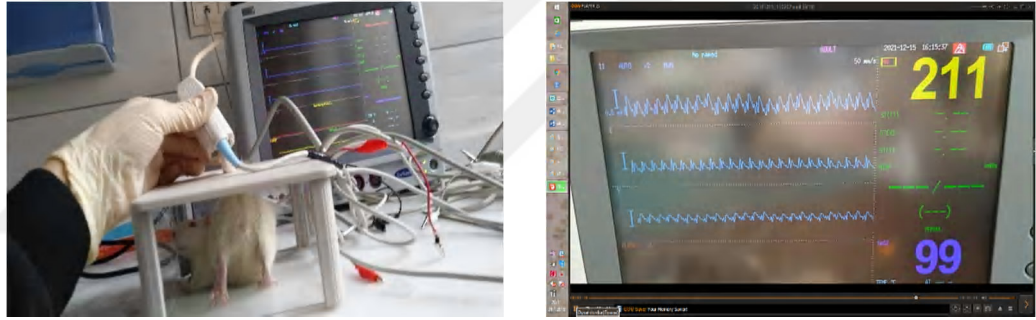
Deneklerin kuyrukları alkolle temizlendikten sonra kuyruk uçları iğne ile delinerek ilk kan damlası silindikten sonraki kan damlası kan şekeri ölçüm cihazının (Accu-Chek Performa) stripine emdirildi ve 15-20 sn sonra kan glukoz düzeyi mg/dl cinsinden cihazın ekranından okundu ve kaydedildi (Resim 3.20).



Resim 3.20: Kan glukoz düzeyinin belirlenmesi

3.3.5.2. % Oksijen Satürasyonu Düzeyinin Belirlenmesi

Deneklerin % oksijen satürasyonu (SpO_2) monitör (Üzümcü Patient Monitor Model: VISIO) yardımıyla kuyruktan ölçülerek belirlendi (Resim 3.21).



Resim 3.21: Deneklerin % Oksijen Satürasyon düzeyinin belirlenmesi ($SpO_2 = 99$).

3.3.5.3. Deneklerin Sağ ve Sol Göz İçi Basıncının (GİB) Belirlenmesi.

Deneklerim (60 sıçan) tüm uygulamaların öncesinde ve sonrasında göz içi basıncı (GİB) portable tonometre (İcare) ile literatürde belirtildiği gibi (Balwantray ve ark., 2002) ölçülerek kaydedildi (480 ölçüm yapıldı). Aletin ucu göze yaklaştırılarak 6 ölçüm yapıldı ve ortalaması alındı. Gerekli basınç milimetre cıva (mmHg) cinsinden okundu ve kaydedildi (Resim 3.22).



Resim 3.22. Deneklerin göz içi basınçlarının belirlenmesi

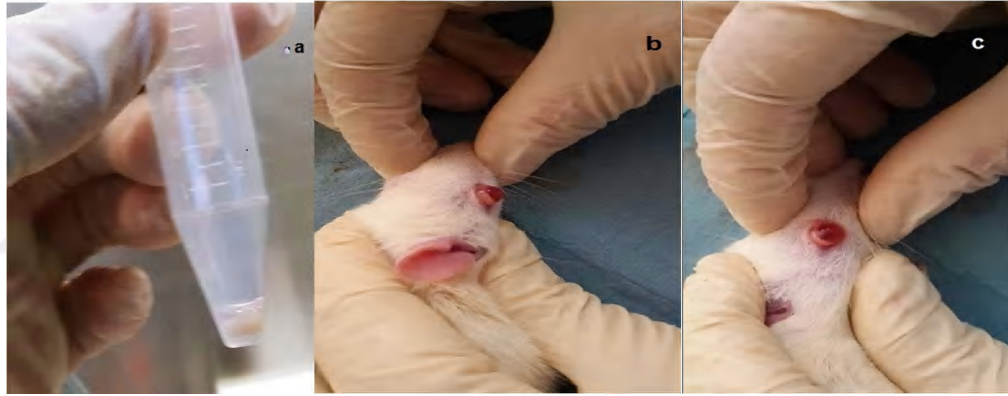
3.3.6. Kök Hücre Gruplarına İntravitreal Mezenkimal Kök Hücre Uygulaması

İstenilen sayıda hücre (toplam 68 milyon) enjektör yardımıyla MKH, D/MKH, T/MKH ve D+T/MKH gruplarındaki toplam 34 sıçanın sağ gözüne intravitreal olarak (Resim 3.23) her defasında 1×10^6 adet MKH iki kez literatürde belirtildiği gibi uygulandı (Çerman ve ark., 2016; Kong ve ark., 2015).

Kemik iliği kaynaklı MKH uygulanacak olan sağ göz dezenfekte edildikten sonra steril eldiven ve steril enjeksiyon kullanarak 1×10^6 MKH hücresi PBS içinde 4 μ l dozunda (Resim 3.22a) intravitreal olarak uygulandı ve günde iki kez o göze Genta damlası damlatıldı. İntravitreal enjeksiyon 48 saat ara ile sıçanlara iki kez uygulandı (Resim 3.24b,c).



Resim 3.23. İntravitreal MKH enjeksiyonu



Resim 3.24 a.Enjekte edilen MKH hücreleri; b ve c. Enjeksiyon sonrası sağ göz

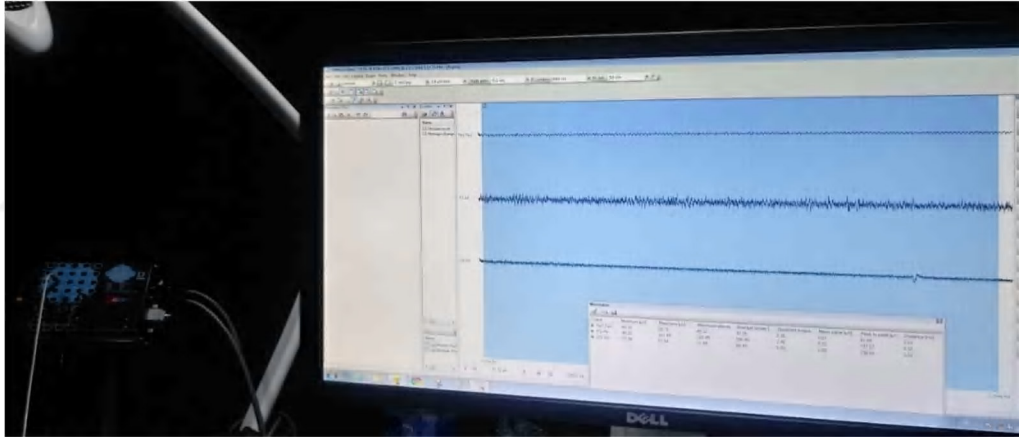
3.3.7. Elektrofizyolojik Kayıtların Veri Eldesi

3.3.7.1.Elektroensefalogram Kayıtlarının Eldesi: Sıçanların baş bölgesinde literatürde belirtildiği gibi, kafa derisinin alt kısmına 6 iğne elektrot yerleştirildi (Ferrari ve ark., 2013). 2 tanesi frontal loba, 2 tanesi parietal loba ve 2 tanesi oksipital loba yerleştirilerek kayıtlar alındı. Deney süresince tüm deneklerden birinci gün, onuncu gün ve yirminci ile sonlandırma peryodunda kayıtlar EBNeuro (Galileo System) cihazında alındı (Resim 3.25). Kayıtlar aydınlık ve karanlık olmak üzere iki peryodda alındı. 3 dakikalık süre ile alınan kayıtların bu süre içindeki minimum değer, maksimum değer, genlik ve ortalama güç potansiyelleri belirlendi (Resim 3.26). Minimum değer; kaydedilen aralıktaki minimum değeri ifade etmektedir. Maksimum

değer; kaydedilen aralıktaki maksimum değeri ifade etmektedir. Amplitüd; belirtilen aralıktaki peak to peak değerini ifade etmektedir. Tepeden tepeye ölçülen, iki nokta arasındaki en yüksek potansiyel farkı belirtmektedir. Ortalama Güç Potansiyeli belirtilen aralıktaki ortalama değeri ifade etmektedir. Birimi mikrovolt olarak alınmıştır.

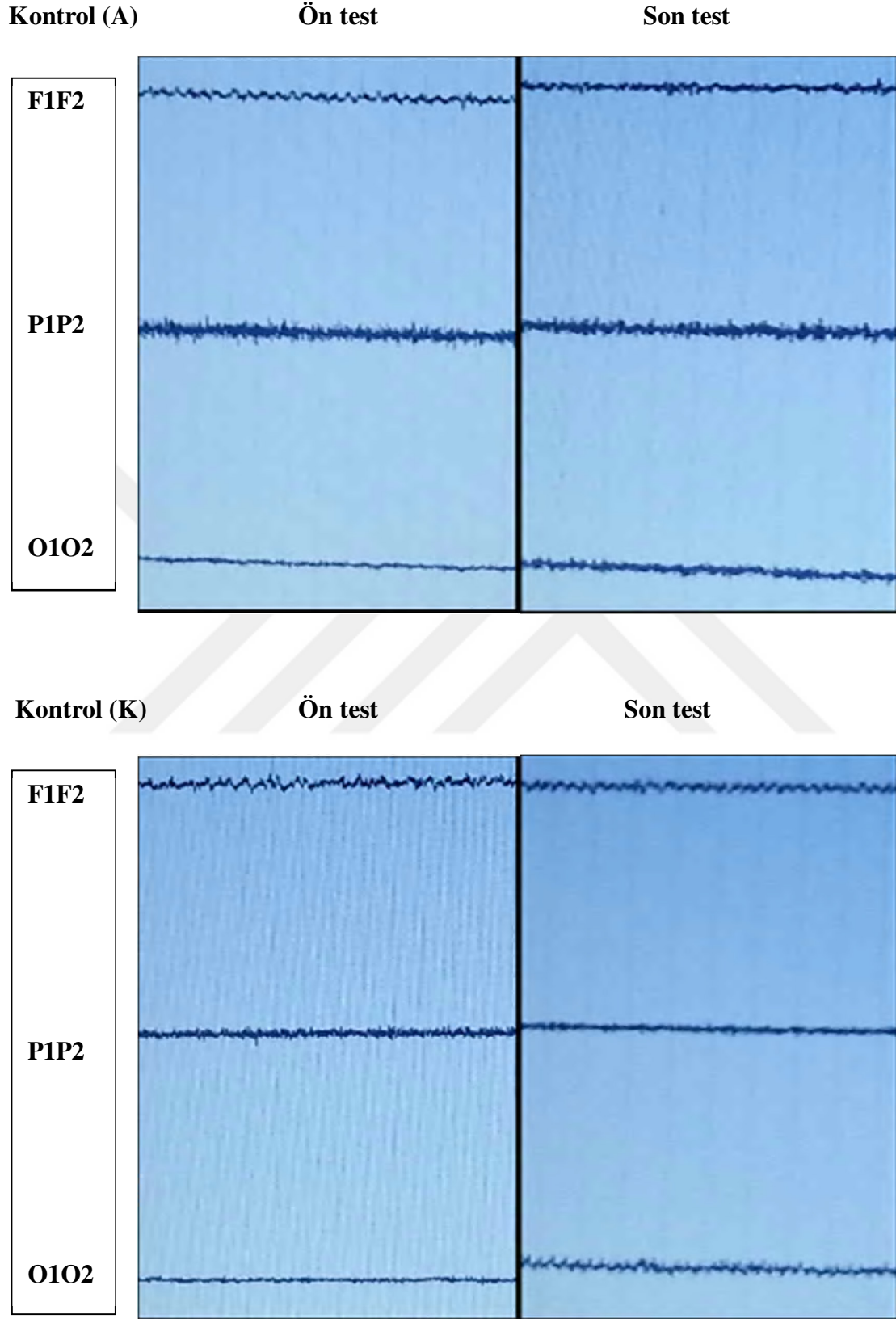


Resim 3.25: EEG kaydı için elektrotların yerleştirilmesi

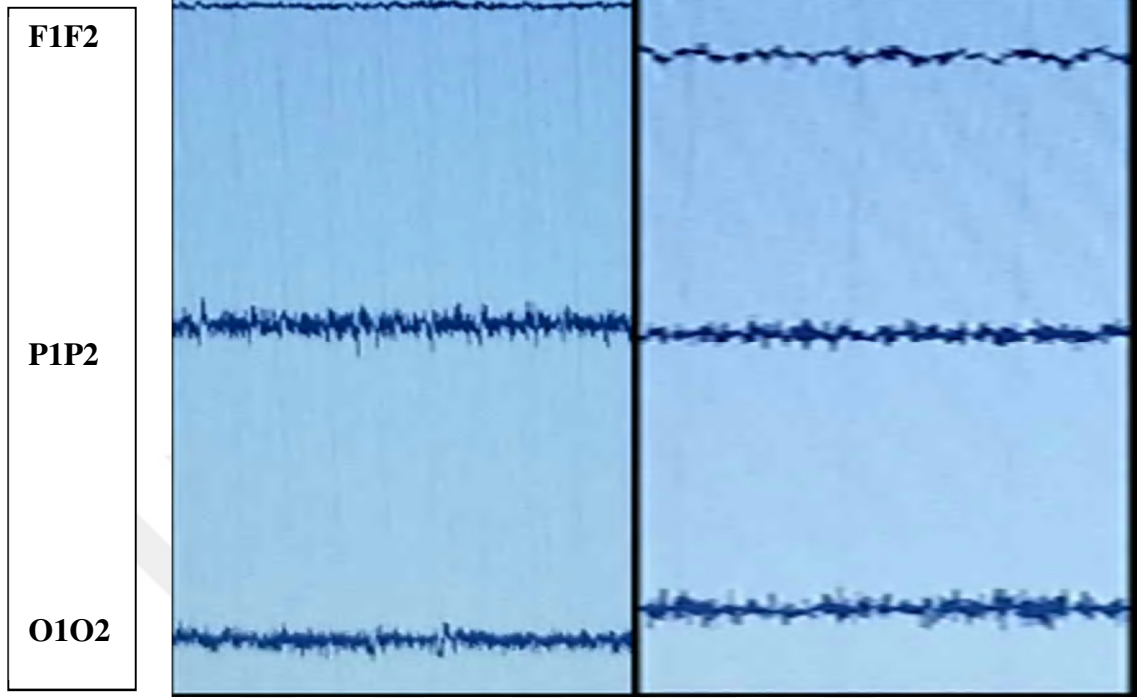
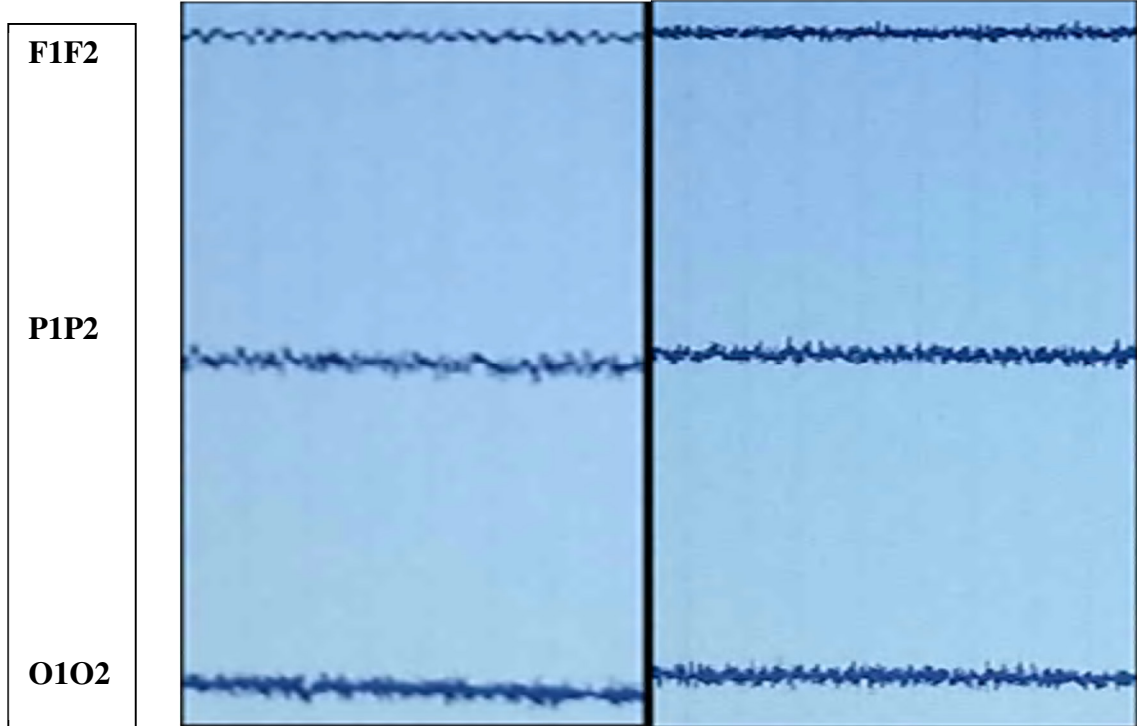


Resim 3.26. Elektrofizyolojik kayıt örneği

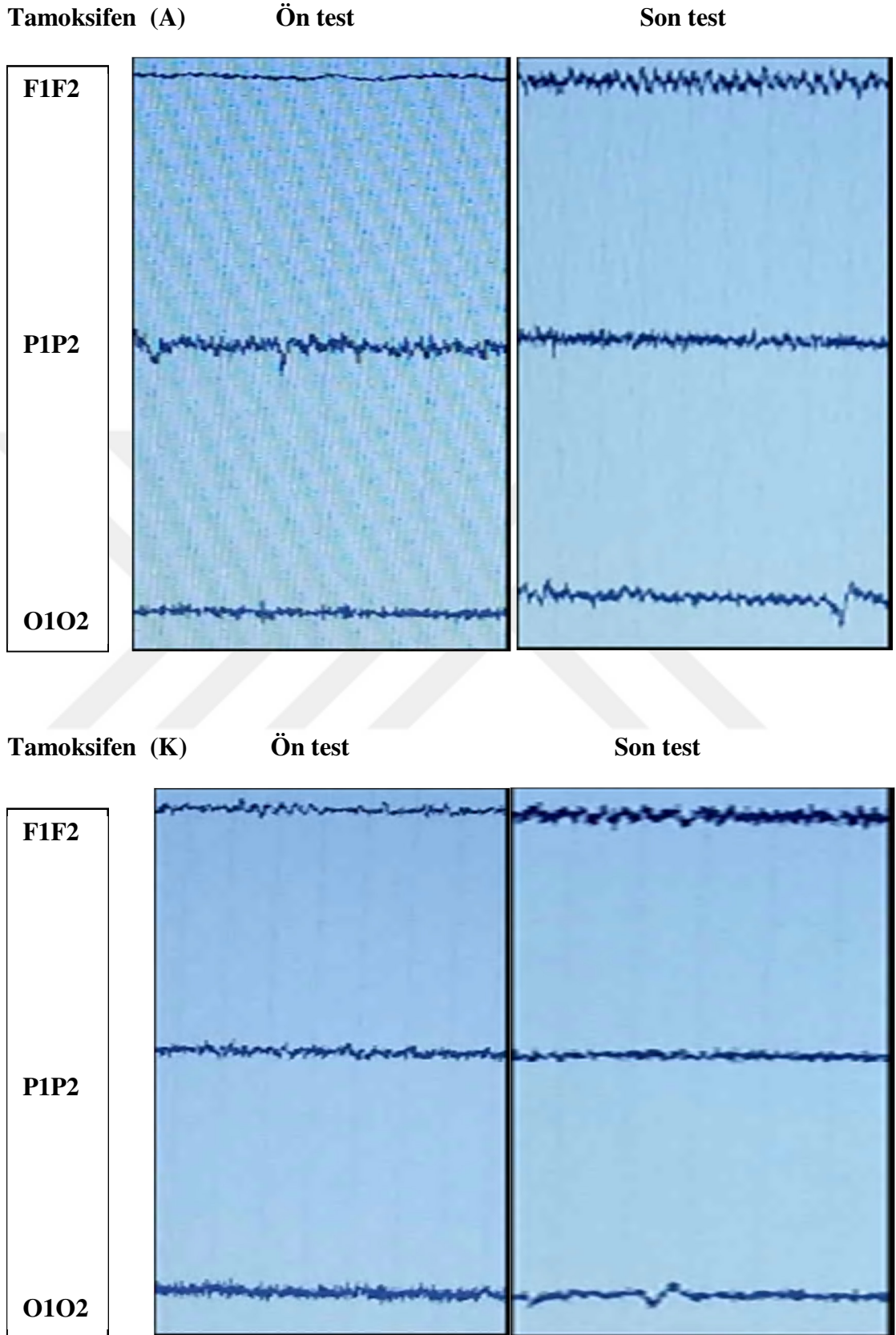
3.3.7.2.ElektroEnsefaloGrafik Traseler: Kayıt alınırken yüksek geçiş 0,1/sec. ; düşük geçiş 100hz; ve notch 50hz olarak belirlenmiştir. Tüm gruplardan örnek EEG şekilleri aşağıda gösterilmiştir.



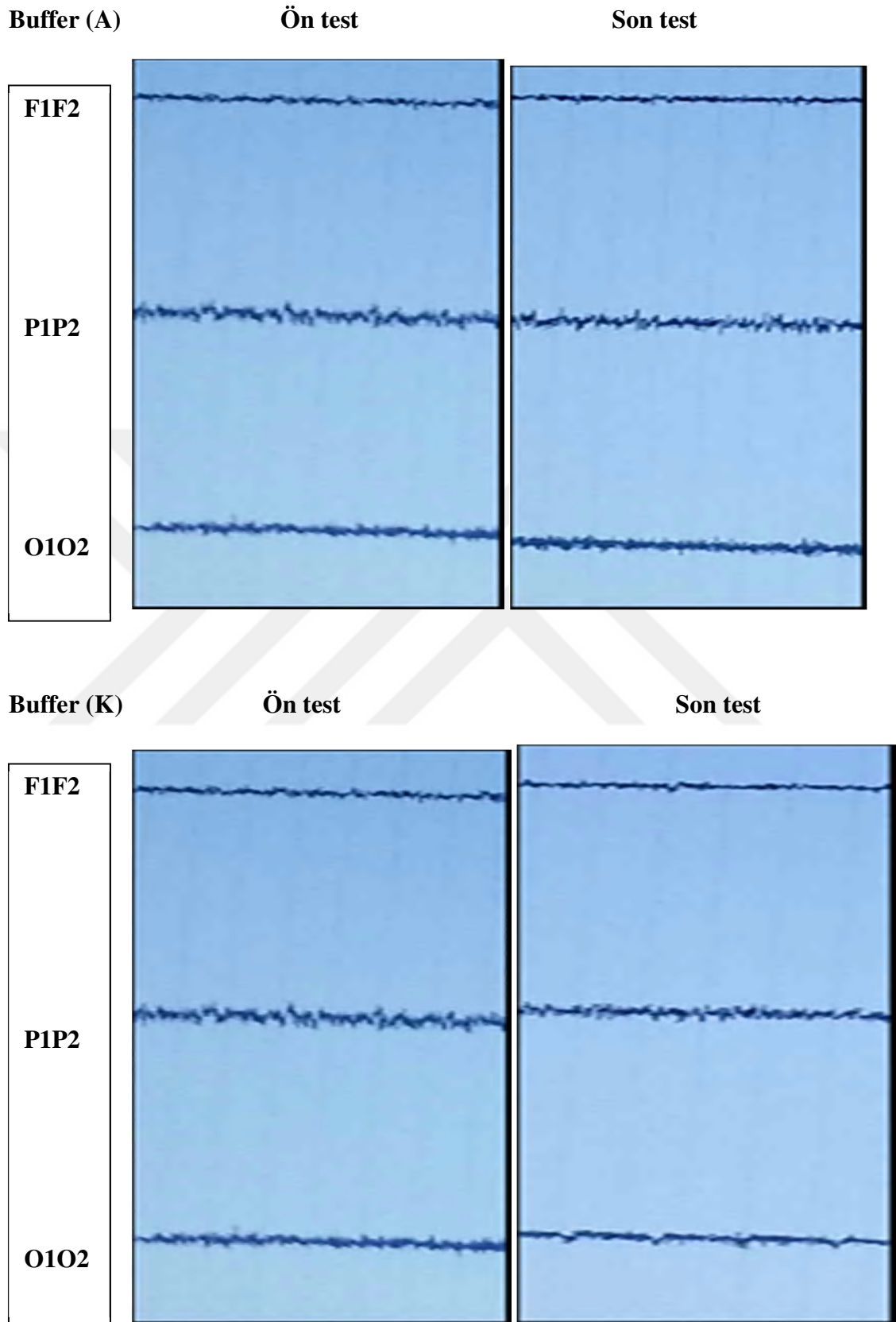
Şekil 6.2. Kontrol grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG ön/son test şekilleri

Diyabet (A)**Ön test****Son test****Diyabet (K)****Ön test****Son test**

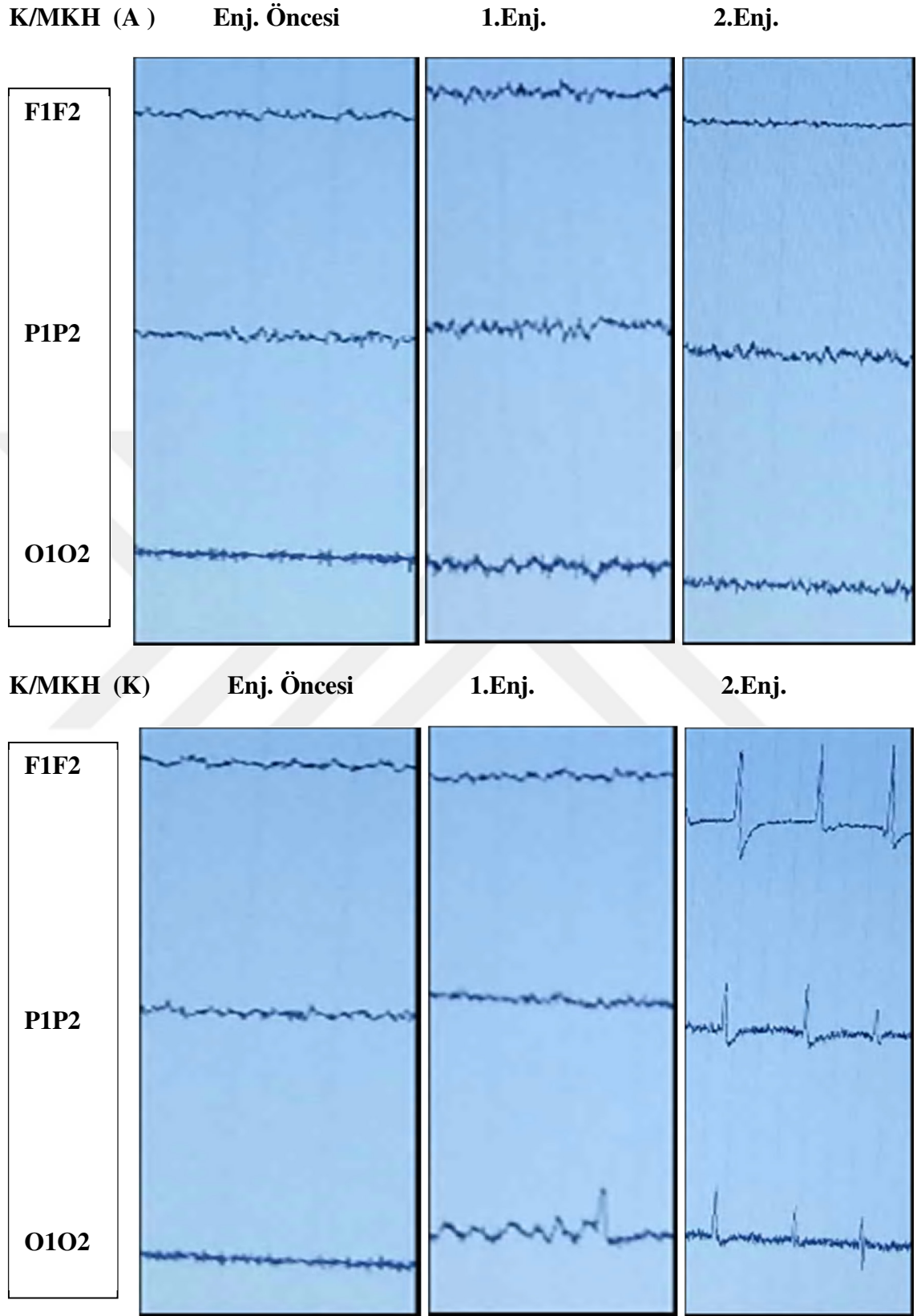
Şekil 6.3. Diyabet grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG ön/son test şekilleri



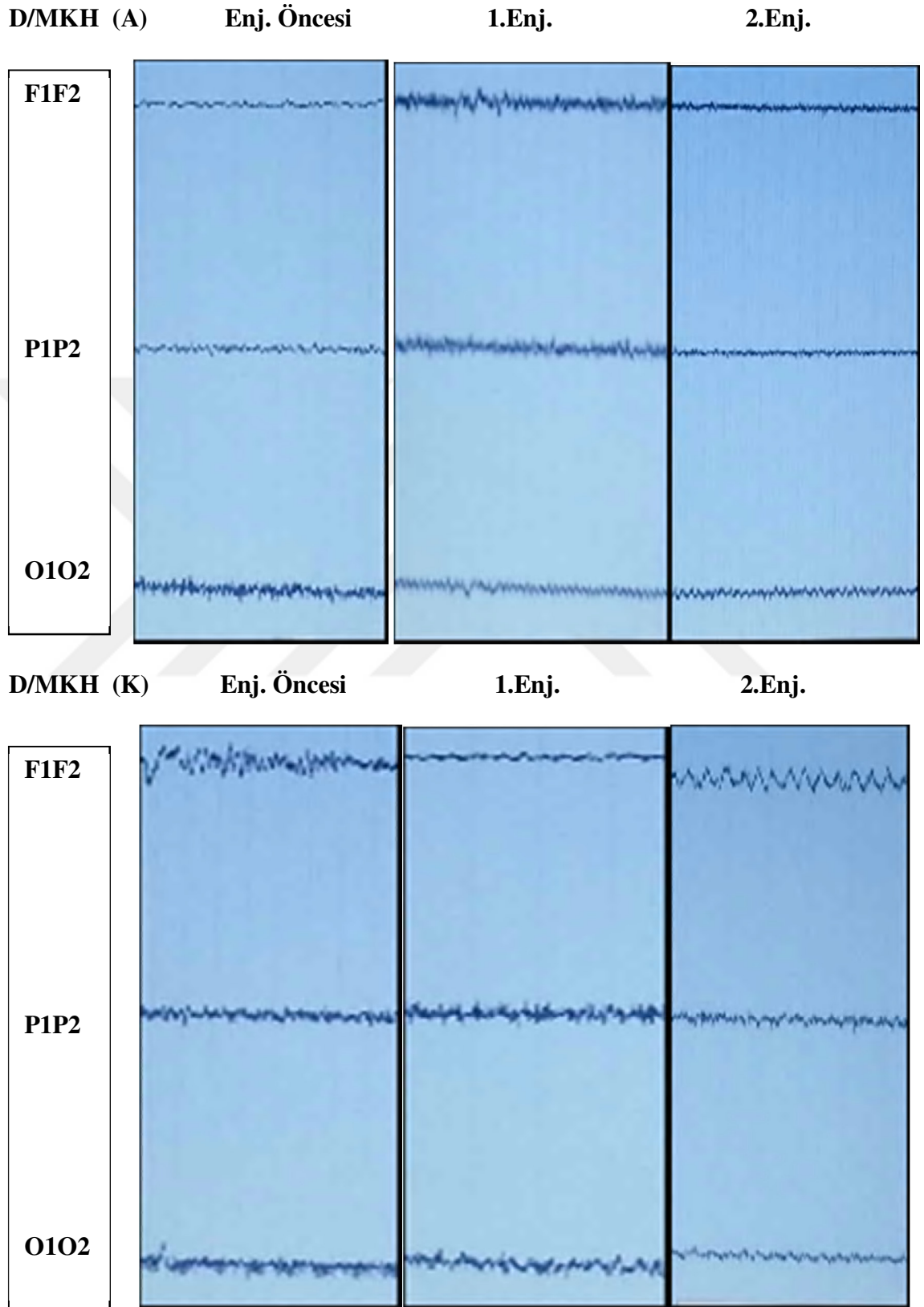
Şekil 6.4. Tamoksifen grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG ön/son test şekilleri



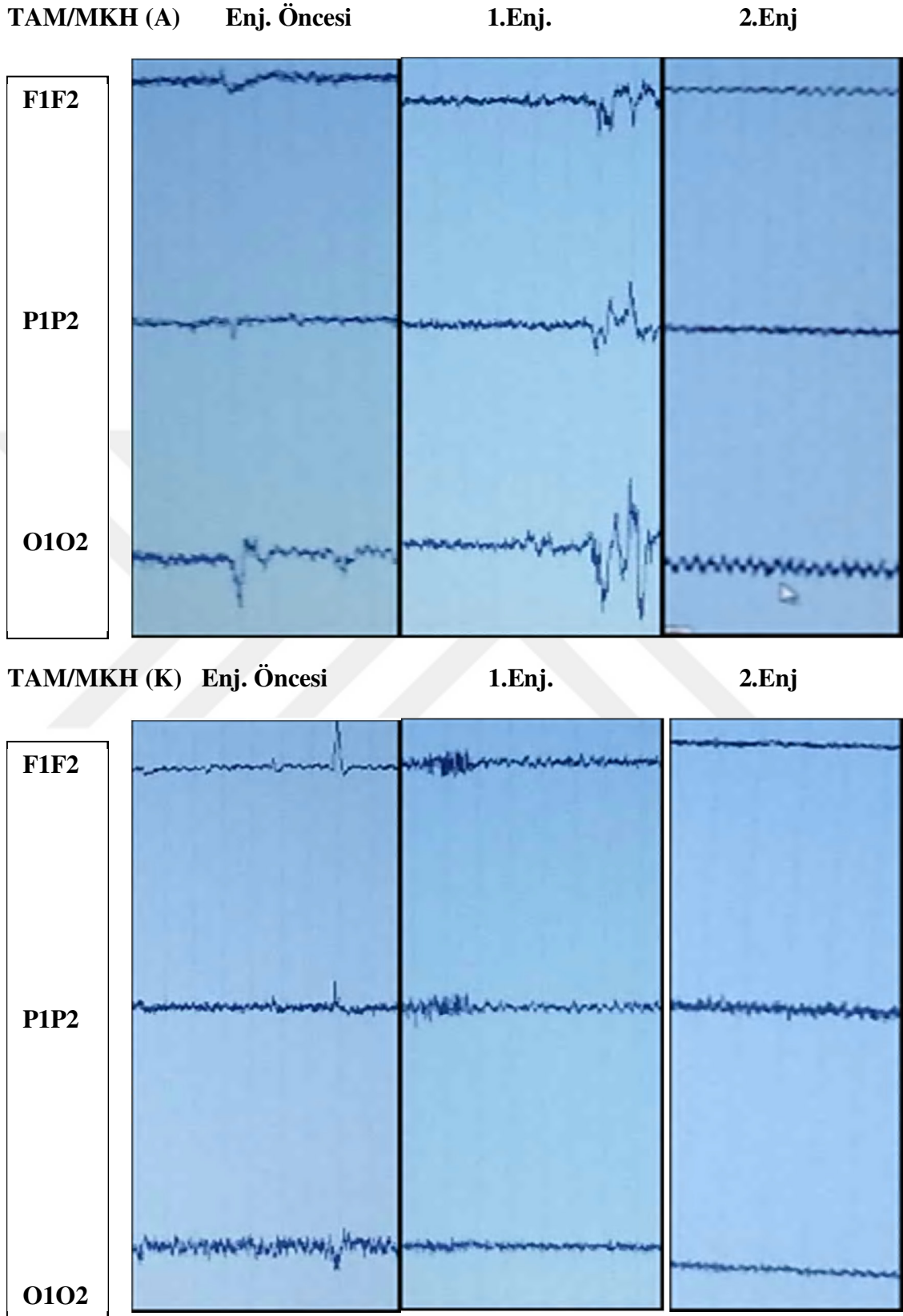
Şekil 6.5. Buffer grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG ön/son test şekilleri



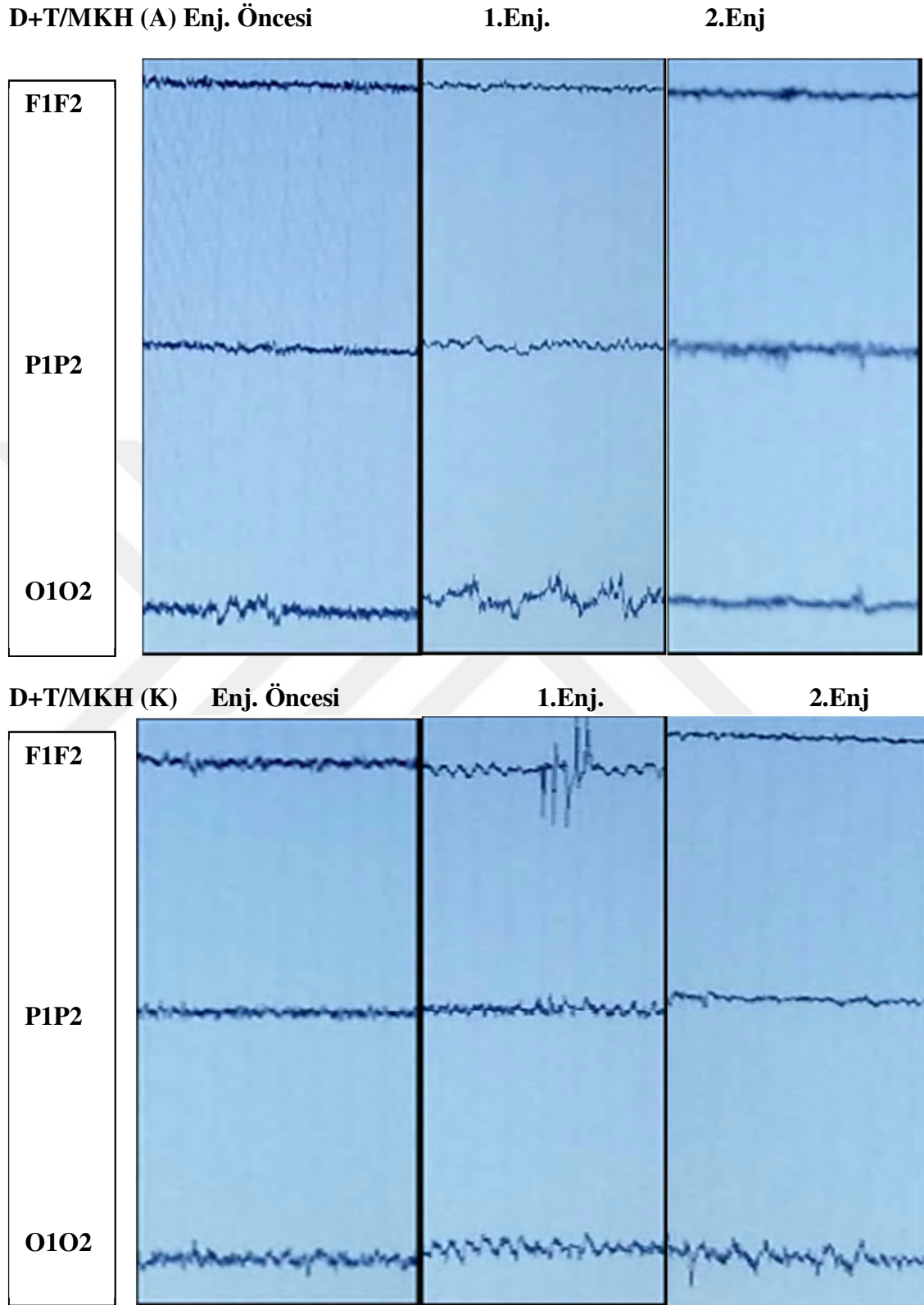
Şekil 6.6. K/MKH grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG Enjeksiyon öncesi ve sonrası test şekilleri



Şekil 6.7. D/MKH grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG Enjeksiyon öncesi ve sonrası test şekilleri



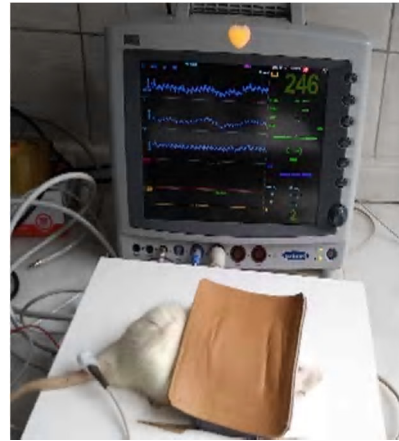
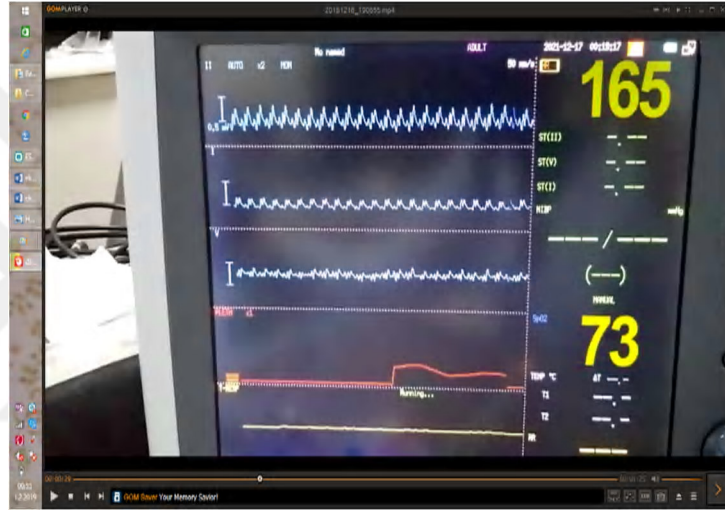
Şekil 6.8. TAM/MKH grubu aydınlık(A) ve karanlık(K) EEG Enjeksiyon öncesi ve sonrası test şekilleri



Şekil 6.9. D+T/MKH grubu Aydınlık(A) ve Karanlık(K) EEG Enjeksiyon öncesi ve sonrası test şekilleri

3.3.7.3. Elektrokardiyogram Kayıtlarının Alınması

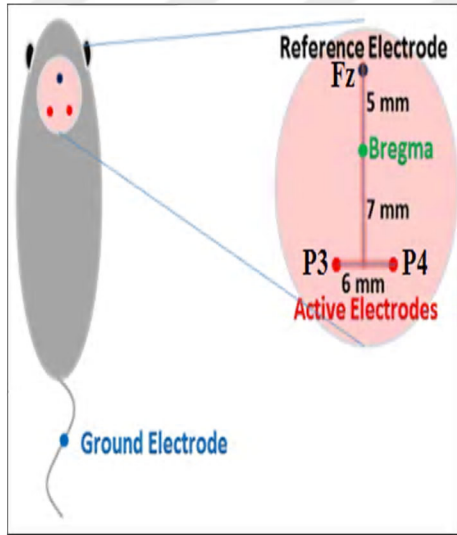
Elektrokardiyografik (EKG) kayıtlar literatürde belirtildiği gibi elde edildi (Konopelski ve Ufnal, 2016). EKG kaydı için 4 adet iğne elektrot kullanıldı. Ekstremiteler alkolle temizlendikten sonra Elektrotlar deneklerin sağ ve sol ön ekstremitelerine ve bir adet de arka ekstremiteye yerleştirildi, kuyruğa toprak elektrodu takılarak 5 dakikalık süreyle kayıtlar monitörden (Üzümcü Patient Monitor Model: VISIO), denek uyanık durumda iken takip edildi ve nabız sayıları kaydedildi (Resim 3.27).



Resim 3.27. Deneklerin ekstremitelerine elektrotlar yerleştirildikten sonra EKG kayıtlarının alınması

3.3.7.3. Vizüel Uyarı Potansiyeli (VEP) Kayıtlarının Alınması

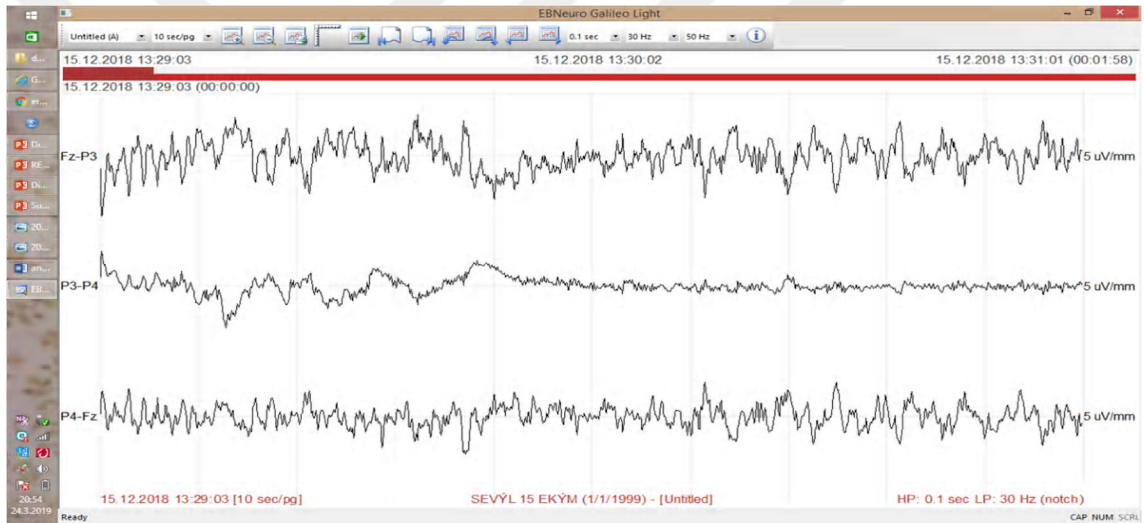
VEP için 3 iğne elektrodu deneklerin baş kısmına literatürde (You ve ark., 2012) belirtildiği gibi yerleştirildi (Fz, P3 ve P4) bir tane de kuyruk kısmına yerleştirildi (Resim 3.28). Referans (Fz) ve aktif elektrotlar (P3-P4), bregmanın sırasıyla 0,5 cm önüne ve arkaya yerleştirildi. iki aktif elektrot Sağ ve sol oksipital alanın üzerine yerleştirildi. Her hayvanın kuyruğuna bir toprak elektrodu yerleştirildi. 30 dakikalık bir karanlık adaptasyon periyodu ve ardından en düşük yoğunluk seviyesinde fotik uyarı 15 cm mesafede flaş uyarısı sağlamak için kullanıldı. Flaş uyarıcısının tekrarlayıcı frekansı 1 Hz, 12 Hz ve 24 Hz olarak ayarlandı, flaş enerjisi 0,1 J idi. Tepki süresi 100 ms, 200 ms ve 300 ms'dir (Resim 3.29). 100 yanıtın ortalaması, Biopac MP100 veri toplama ekipmanının (Galileo System, Inc.) ortalamasıyla gerçekleştirildi. Genlikler ardışık pikler arasındaki voltaj olarak belirlendi. Sağ ve sol göz amplitude değerlerinin ortalamaları Peak to Peak yöntemiyle belirlendi. Sağ ve sol göz ortalama değerleri ve oksipital bölge (P3P4) amplitude ve ortalama güç potansiyel bulguları belirlendi (Resim 3.28).



Resim 3.28: VEP kaydı için elektrotların yerleşiminin gösterimi



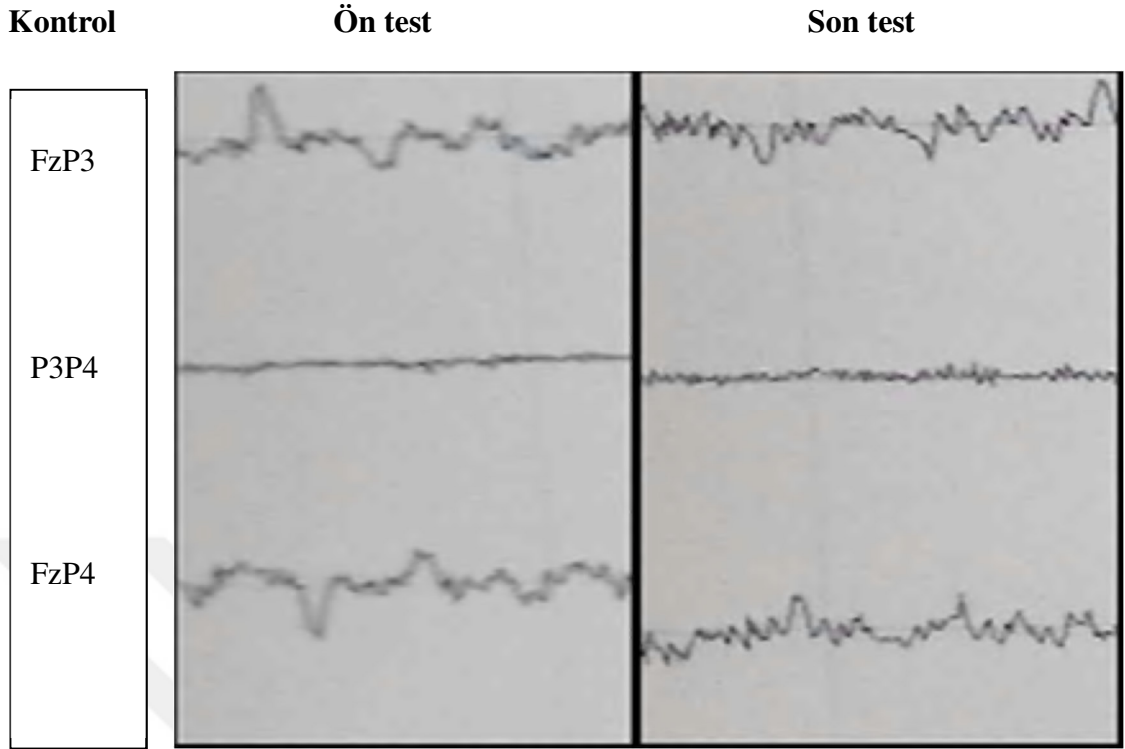
Resim 3.29. VEP kaydının alınması



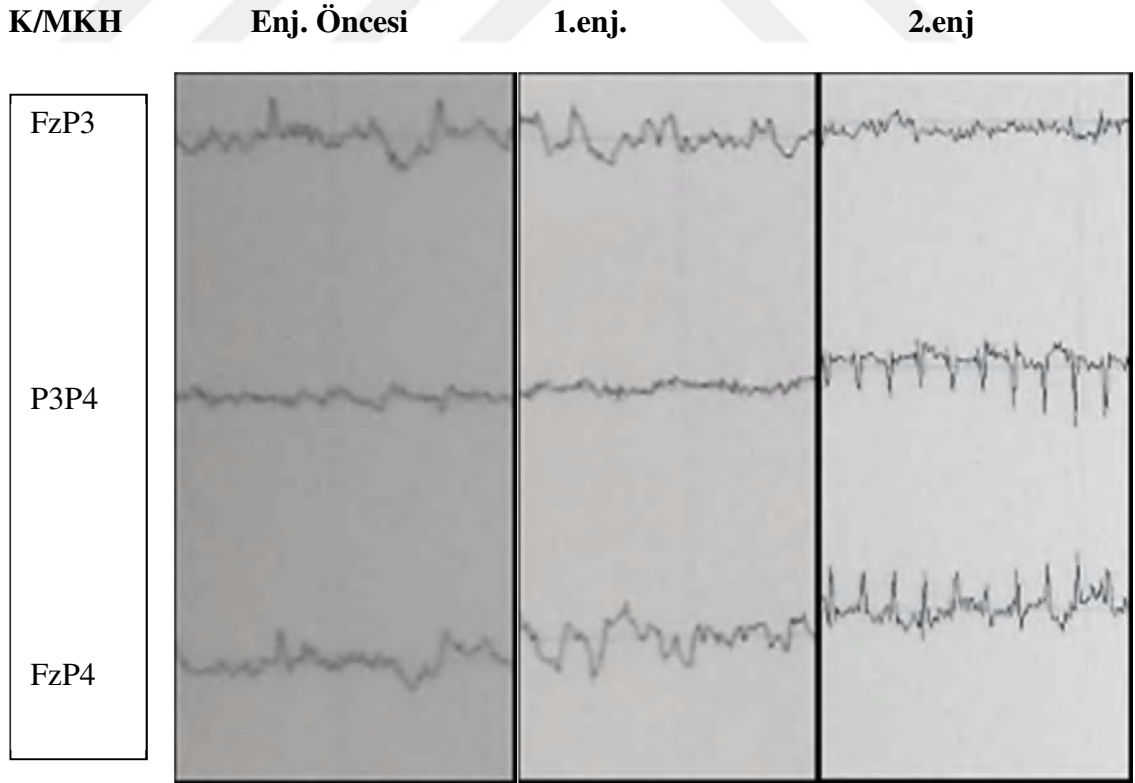
Resim3.30. VEP kayıt örneği

3.3.7.4.VEP Kayıtları Traseleri

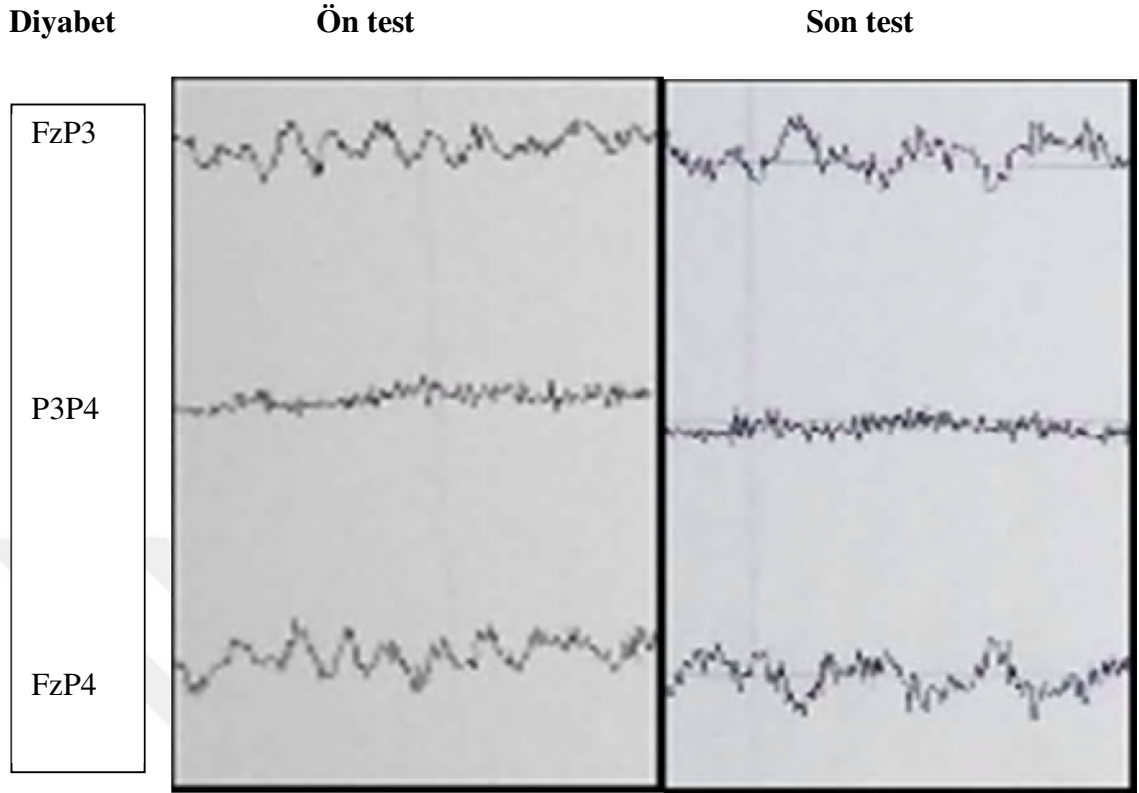
Kontrol, Diyabet,Tamoksifen gruplarından MKH uygulaması öncesi ve sonrası elde edilen VEP trase kayıtları aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir.



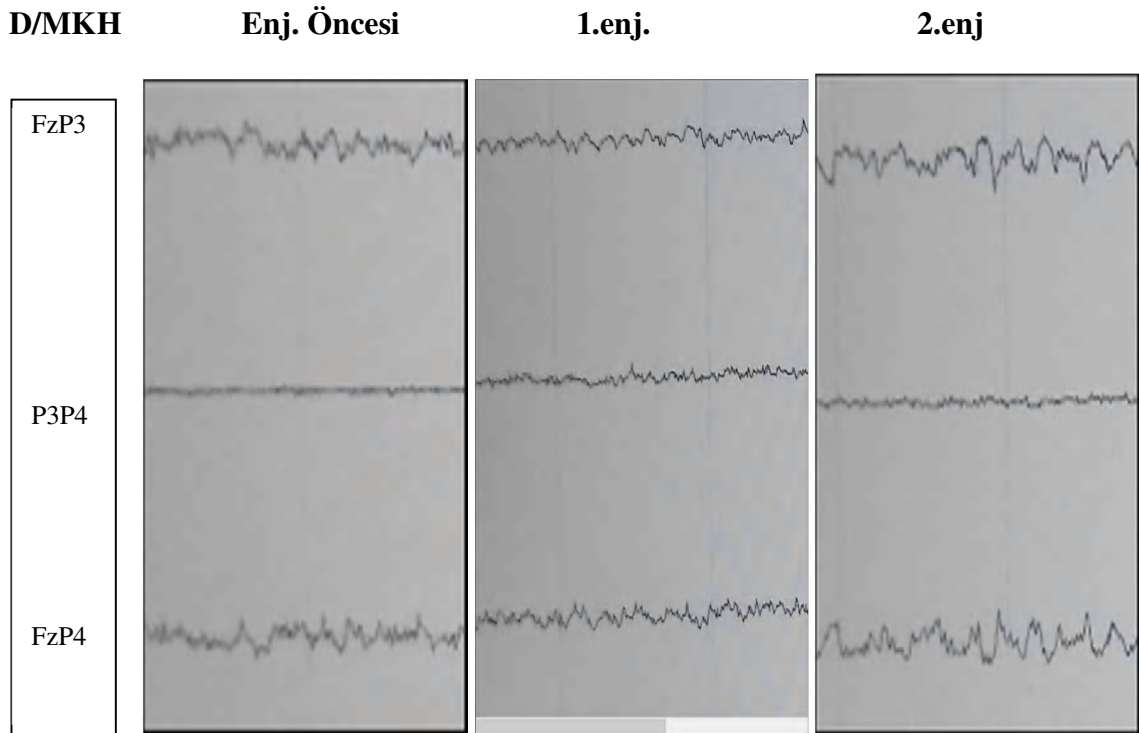
Şekil 6.10. Kontrol grubu VEP ön/son test kayıt şekilleri



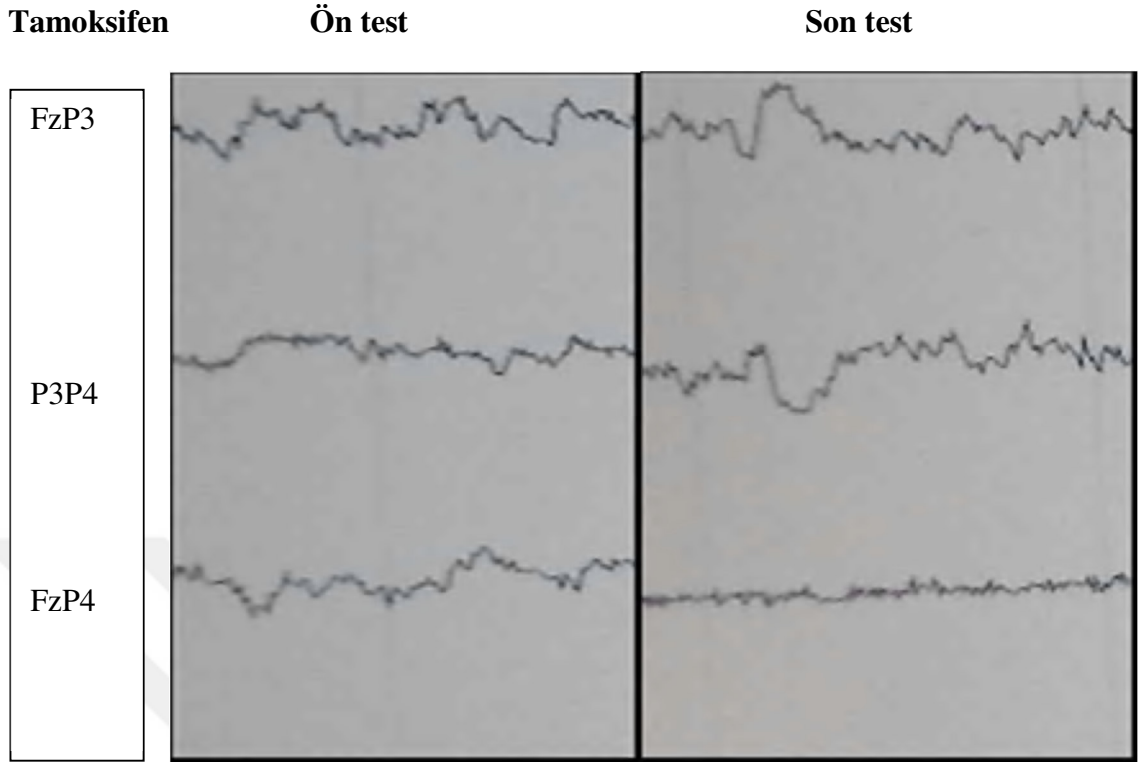
Şekil 6.11. K/MKH grubu VEP enjeksiyon öncesi ve sonrası test kayıt şekilleri



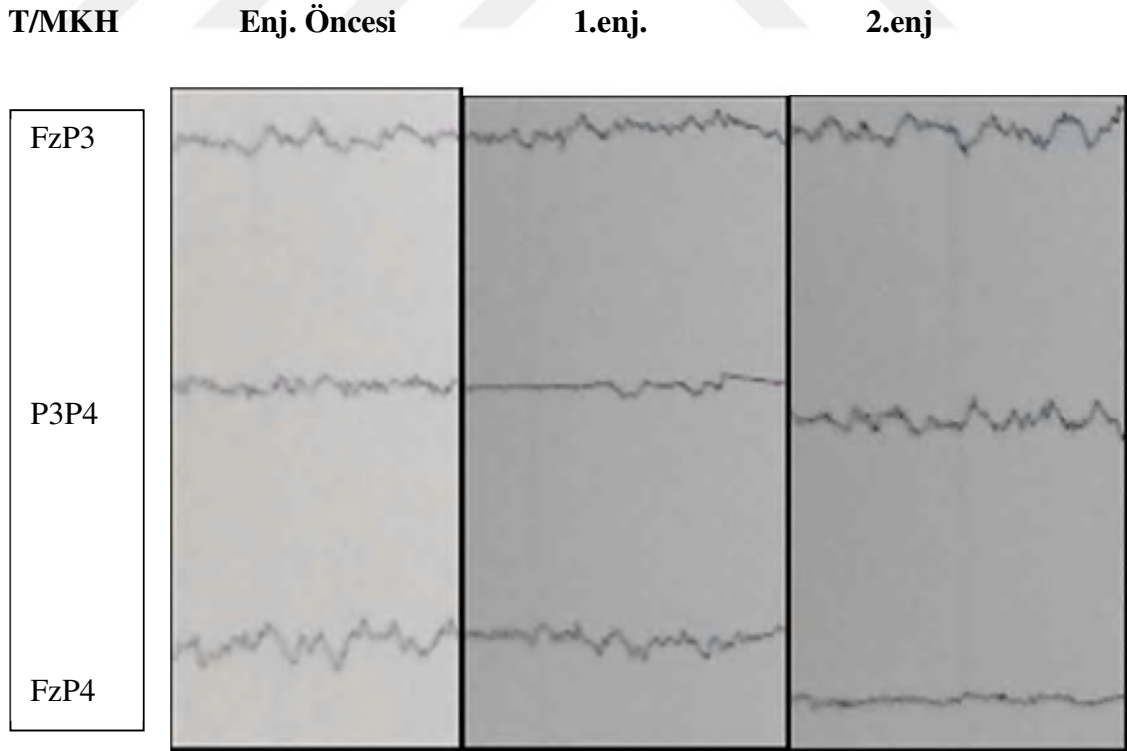
Şekil 6.12. Diyabet grubu VEP ön/son test kayıt şekilleri



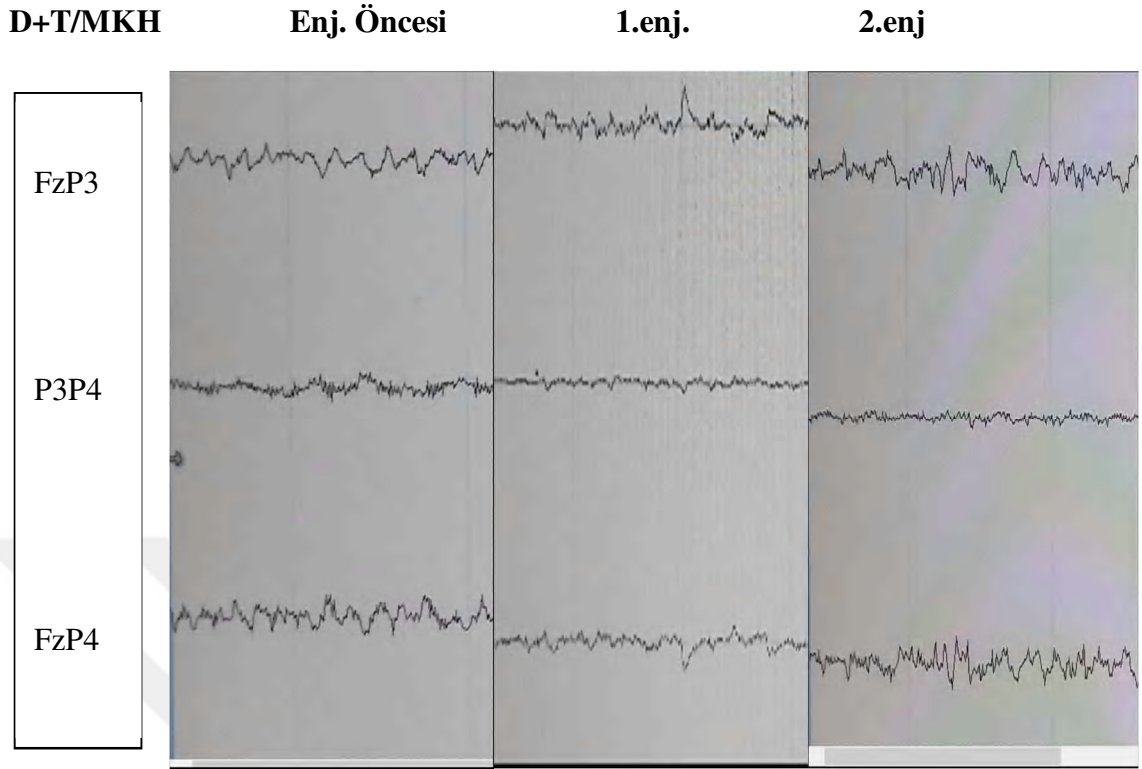
Şekil 6.13. D/MKH grubu VEP enjeksiyon öncesi ve sonrası test kayıt şekilleri



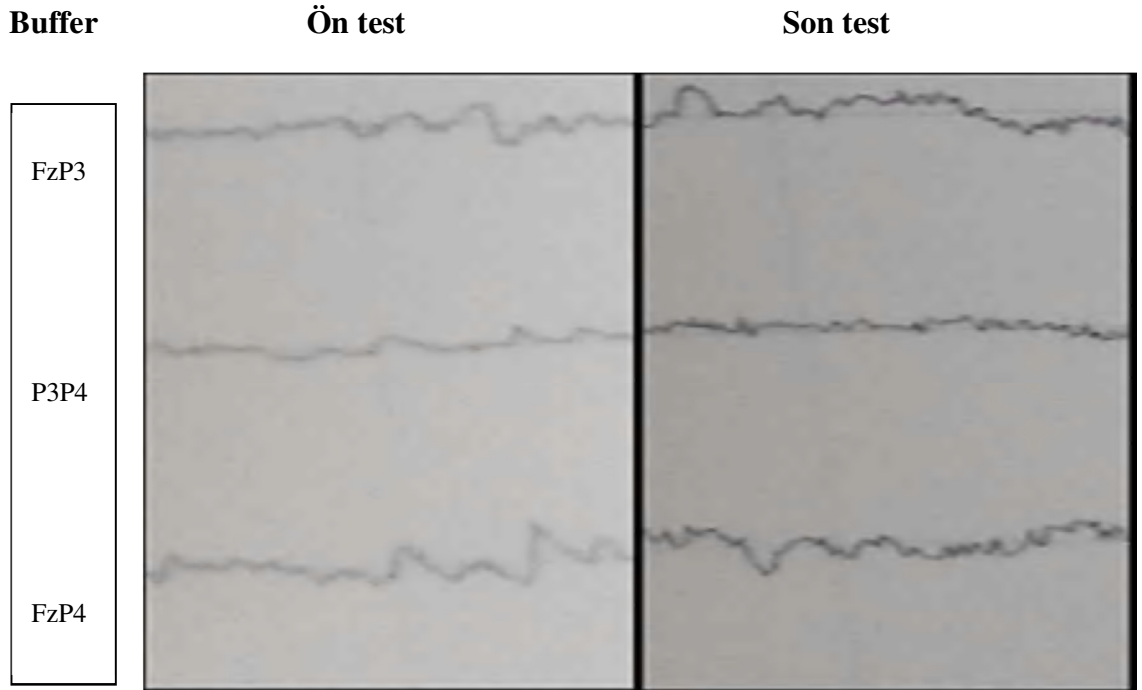
Şekil 6.14. Tamoksifen grubu VEP ön/son test kayıt şekilleri



Şekil 6.15. TAM/MKH grubu VEP enjeksiyon öncesi ve sonrası test kayıt şekilleri



Şekil 6.16. D+T/MKH grubu VEP enjeksiyon öncesi ve sonrası test kayıt şekilleri



Şekil 6.17. Buffer grubu VEP ön/son test kayıt şekilleri

3.3.8. Deneklerin Ötenazisini Gerçekleştirilmesi ve Tam Kan Sayımı

Deneyde kullanılan hayvanlara anestezi uygulandıktan sonra eksanguinasyon yöntemiyle ötenazi gerçekleştirildi, kan örnekleri EDTA'lı tüplere alınarak Erciyes Üniversitesi Merkez Laboratuvarında hemogram analizi için gönderildi ve Tam Kan Sayımı (TKS) testinde aşağıdaki testlerden elde edilen sonuçlar kontrol grubuna göre değerlendirildi.

- a.Hemoglobin içeriği (HGB)
- b.Ortalama kan hücresi hacmi (MCV)
- c.Kan hücresinde ortalama hemoglobin (MCH)
- d.Ortalama kan hücresi hemoglobin konsantrasyonu (MCHC)
- e._Nötrofiller (NE)
- f. Bazofiller (BA)
- g.Lenfositler (LY)
- h.Monositler (MO)
- i.Kırmızı Kan Hücreleri (RBC)
- j.Lökositlerin sayısı (WBC)
- k.Hematokrit (HCT)
- l.Trombosit (PLT)

3.3.9. Elde Edilen Verilerin İstatistiksel Analizinin Yapılması

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma ($X \pm sD$) şeklinde belirlendi. Değerlendirmeler 3 farklı retinopati modelleri üzerinden yapıldı; Diyabetik Retinopati Modeli, Tamoksifen Retinopati Modeli, Diyabetik Tamoksifen Retinopati Modeli. Veriler enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası şeklinde değerlendirildi. Gruplar arasındaki çoklu karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile yapıldı ve tüm ikili karşılaştırmalar posthoc-MannWhitney U testi, ile değerlendirildi, P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmada kullanılan deneklerin günlük yem ve su tüketimi belirlendikten sonra fiziksel, fizyolojik ve elektrofizyolojik değişiklikleri araştırılmış; elde edilen bulgular aşağıdaki tablolarda karşılaştırılmıştır.

Kontrol (K), Diyabet (D), Tamoksifen (T) ve Buffer(B) grupları (tekli uygulama grupları) ile kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre uygulanan grupların K/MKH, D/MKH, TAM/MKH ve D+TAM/MKH (çoklu uygulama gruplarının) enjeksiyon öncesi -ön test (20.gün) ve enjeksiyon sonrası-son test (23. gün) verilerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırılmalarındaki sonuçları aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir. Grup içi karşılaştırmalarda enjeksiyon öncesi ve sonrası verileri karşılaştırılmıştır. Gruplar arası karşılaştırma Kontrol grubuna ve MKH uygulanmış Kontrol grubuna göre değerlendirilmiştir.

4.1. Deneklerin Beslenme Durumu

Tüm gruplarda yer alan deney hayvanlarının günlük yem ve su tüketimini belirlemek amacıyla her gruptan birer hayvan saydam kafeslere alınarak bir hafta boyunca günlük yem ve su tüketimi kaydedilmiştir ve Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Deneklerin deney süresince günlük su ve yem tüketimi değişimleri

Gruplar	Su (ml/gün) X± SH/SS	Yem (gr/gün) X±SH/SS
Kontrol	28,3±6,2/12,4 ^{a*}	16,8±5,5/11,1
Diyabet	100,0±4,3/8,7 ^{a,b*}	25,0±2,1/4,1 ^b
TAM	22,3±3,5/6,9 ^{b,c}	12,3±1,6/3,2 ^{b,c}
K/MKH	32,8±7,5/14,9 ^{b,d}	15,0±3,2/6,5 ^{b,d}
D/MKH	105,5±12,9/25,8 ^{a,d,c,e}	32,3±3,9/7,8 ^{d,c,e}
TAM/MKH	29,0±3,1/6,3 ^{b,e,f}	12,3±3,2/6,4 ^{b,e}
D+TAM/MKH	60,5±7,2/14,4 ^{a,b,c,e,f}	19,8±3,1/6,2
Test İstatistiği	Z<-2,030	p<0,05

*Aynı harfler aralarında anlamlılık derecesini göstermektedir (p<0,05).

Diyabet, D/MKH ve D+TAM/MKH grubu deneklerin günlük su tüketimi kontrole göre artan yönde yüksek düzeyde anlamlı bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %253, D/MKH grubunda %278, D+TAM/MKH grubunda %118 oranında artan değişim ($p<0,05$) görülmesine karşın Diyabet grubuna göre D/MKH grubunda %6 oranında artan, D+TAM/MKH grubunda %39 oranında azalan değişim tespit edildi ($p<0,05$). Tamoksifen grubunun Kontrole göre %21 oranında azalan değişim görülürken ($p>0,05$); MKH uygulamasından sonra %3 oranında artan düzeyde farklılık görüldü ($p>0,05$). Tamoksifen grubuna göre TAM/MKH grubunda %32 oranında artan değişim görüldü ($p<0,05$). MKH uygulaması yapıldıktan sonra; Kontrol grubunun (K/MKH) günlük su ihtiyacı %18 oranında artan değişim gösterdi ($p>0,05$), Diyabetik Tamoksifen grubununki ise Tamoksifen grubuna göre %171 oranında artan değişim gösterdi ($p<0,05$). Diyabet grubuna göre Tamoksifen grubunda %78 oranında azalan değişim görülürken MKH uygulaması sonrası %73 oranında azalan değişim görüldü ($p<0,05$).

Yem tüketimi düzeylerinde, Kontrol grubuna göre; Diyabet grubunda %49 oranında artan düzeyde, Tamoksifen grubunda %26 oranında azalan düzeyde değişim görülürken, MKH uygulaması yapıldıktan sonra; Kontrol grubunda %10 oranında azalan, Diyabet grubunda %92 artan, Tamoksifen grubunda %26 azalan ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %18 oranında artan değişim tespit edildi ($p>0,05$). MKH uygulaması yapılan Diyabet grubunda, MKH uygulanmayan Diyabet grubuna göre, %30 oranında artan ($p>0,05$), Diyabetik Tamoksifen grubunda, MKH uygulanmayan Diyabet grubuna göre %21 oranında azalan ($p>0,05$), Tamoksifen grubuna göre %60 oranında artan değişim görüldü ($p>0,05$). Diyabet grubuna göre Tamoksifen grubunda %51 oranında azalan ve MKH uygulaması sonrası %51 oranında azalan değişim görüldü ($p<0,05$). MKH uygulaması yapılan Kontrol grubuna göre, MKH uygulanan Diyabet grubunda %115 oranında artan yönde değişim görülürken ($p<0,05$), Tamoksifen grubunda %18 oranında azalan ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %32 oranında ($p>0,05$) artan değişim tespit edildi.

4.2.Deneklerin Fiziksel Özellik Verileri:

Deneklerin fiziksel özelliklerinden vücut ağırlıkları ve beden kitle indeksi bulguları MKH uygulanmayan gruplarda (tekli uygulama grupları) ön test-son test değerlendirmeleri ile MKH uygulaması yapılan gruplarda (çoklu uygulama grupları) enjeksiyon öncesi ve enjeksiyon sonrası verileri değerlendirilmiştir.

4.2.1. Deneklerin Vücut Ağırlığı Bulguları

Tekli uygulama gruplarının çalışma süresince oluşan Vücut Ağırlıklarında (VA) meydana gelen değişiklikler ile istatistiksel olarak elde edilen anlamlılık düzeyleri Tablo 4.2’de sunulmuştur. Çoklu uygulama gruplarının deney süresince oluşan Vücut Ağırlıkları Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Tekli uygulama gruplarının vücut ağırlıklarında meydana gelen değişiklikler

vücut ağırlığı (gr)					
Gruplar	K (n=6) X±SH/SS	D (n=10) X±SH/SS	TAM (n=8) X±SH/SS	B (n=2) X±SH/SS	Test İstatistiği
1.gün	164,0±11,2/27,5 ^{a*}	209,7±9,8/30,6 ^a	184,5±13,2/37,4 ^c	135,5±5,1/7,2	Z<-3,5 p<0,05
10.gün	209,8±22,9/56,3 ^{a*}	214,6±11,6/36,6 ^b	180,0±12,9/36,5 ^c	134,9±6,7/9,4 ^a	
20.gün*	221,4±21,9/53,8 ^a	219,7±8,1/25,7 ^b	187,4±14,5/41,1 ^c	149,1±10,9/15,4 ^a	
21.gün	206,2±22,3/54,7 ^a	195,3±9,9/31,3 ^b	185,4±15,2/43,0 ^c	168,9±11,1/15,6	
22.gün	202,9±22,7/55,7 ^a	194,8±7,6/24,1	188,4±13,1/36,9	145,2±9,7/38,4	AD
23.gün*	207,3±22,9/56,1 ^a	196,2±8,4/26,6 ^b	183,4±13,1/37,1	149,3±6,9/9,8	
24.gün	206,1±21,9/53,8 ^a	202,3±6,8/21,04 ^b	189,5±13,2/37,4 ^c	154,6±3,8/5,3	
25.gün	210,3±22,9/56,1 ^a	200,8±9,2/28,9 ^b	187,2±7,8/22,0	159,4±1,2/1,6	
Ortalama	203,5±51,8 ^{a,b,c,d}	204,2±28,1 ^{a,b,c,d}	185,7±36,4 ^{a,b,c,d}	149,6±12,8 ^{a,b,c,d}	Z<-2,5 p<0,05
Test İstatistiği	AD	Z <-3,30	p<0,05		

Aynı harfler aralarında anlamlılık derecesini göstermektedir (K:a, D:b, TAM:c, B:d). AD: Anlamlı Değil. *20.gün ön test; 23.gün son testi belirtmektedir.

Diyabet ve Tamoksifen uygulamaları ilk günden itibaren uygulanarak, Diyabet grubu vücut ağırlıklarında ilk 10 gün süresince Kontrole göre artan düzeyde anlamlı fark görülürken 20. günden itibaren azalan düzeyde anlamlı fark görüldü (p<0,05).

Kontrol grubundan elde edilen verilerde ön/son ölçümleri arasında artan bir farkın ve bu farkın da anlamlı düzeyde olduğu görüldü(p<0,05); Kontrol grubu vücut ağırlıklarında yaklaşık %28 oranında artış gözlenirken MKH uygulaması sonrası %30 (p<0,05) oranında artan değişim tespit edildi. Tamoksifen grubunda %2 oranında artan (p>0,05) ve Diyabet grubunda %5 oranında azalan yönde fark görüldü (p<0,05). Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %0,4, Tamoksifen grubunda %9 ve MKH grubunda %14 oranında azalan fark tespit edildi (p<0,05). Diyabet grubuna göre Tamoksifen grubunda ise %9 oranında azalan değişim görüldü (p<0,05).

Tablo4.3. Çoklu uygulama gruplarının vücut ağırlıklarında meydana gelen değişiklikler

vücut ağırlığı (gr)						
Gruplar	K (n=6) X±SH/SS	D/MKH (n=10) X±SH/SS	TAM/MKH (n=8) X±SH/SS	K/MKH (n=6) X±SH/SS	D+TAM/MKH (n=10) X±SH/SS	Test İstatist iği
1.gün	164,0±11,2/27,5 ^a	161,9±6,1/19,1 ^b	143,8±6,2/17,6 ^c	139,5±17,4/42,6^{da}	155,9±9,9/31,5 ^c	AD
10.gün	209,8±22,9/56,3 ^a	160,4±5,3/16,8	153,1±6,4/18,1 ^{ca}	166,8±24,9/61,2^d	148,7±6,3/19,9 ^a	
20.gün*	221,4±21,9/53,8 ^a	161,6±7,6/23,9 ^a	160,4±7,3/20,7 ^{ca}	186,6±28,5/69,9^d	142,1±6,1/19,3 ^{ca}	
21.gün	206,2±22,3/54,7^a	170,4±6,1/19,4	158,9±7,6/21,4^c	184,6±27,7/67,8 ^d	137,2±5,3/16,9^{ca}	Z<-2,1 p<0,05
22.gün	202,9±22,7/55,7 ^a	167,1±5,2/16,5	157,6±7,1/20,1 ^c	184,5±28,1/68,8 ^d	145,6±6,4/20,1 ^a	
23.gün*	207,3±22,9/56,1^a	147,5±4,7/14,8^{ba}	156,7±7,1/20,0^c	177,3±26,2/64,2 ^d	137,2±5,6/17,8^{ca}	
24.gün	206,1±21,9/53,8 ^a	173,7±5,8/18,3 ^b	158,2±6,9/19,7 ^c	182,7±27,2/66,6 ^d	144,4±6,1/19,2 ^{ca}	
25.gün	210,3±22,9/56,1 ^a	160,9±5,9/18,7	162,7±7,2/20,4 ^c	182,3±26,3/64,6 ^d	137,4±5,6/17,7 ^{ca}	
Ortalama	203,5±51,8^{a,b,c,d,e}	162,9±18,4^{a,b,c,d,e}	156,4±19,7^{a,b,d,e}	175,5±63,2^{a,b,c,d,e}	143,6±20,3^{a,b,c,d,e}	
Test İstatistigi	Z <-2,300			p <0,05		

*Aynı harfler aralarında anlamlılık derecesini göstermektedir (K:a, , D/MKH:b, TAM/MKH:c K/MKH:d, D+TAM/MKH :e. (*20.gün 1.enjeksiyon öncesi; 23.gün 2.enjeksiyon sonrasıdır)

Deney süresince tüm grupların vücut ağırlıklarında grup içinde anlamlı derecede farklılıklar gözlemlendi (p<0,05). Ön/son test ölçümlerine göre, MKH uygulaması yapıldıktan sonra deney sonunda Kontrol grubu vücut ağırlıklarında yaklaşık %30 ve Tamoksifen grubunda %13, oranında artan değişim gözlenirken Diyabet grubunda %0,62, Diyabetik Tamoksifen grubunda ise %12 oranında azalan değişim ile yüksek düzeyde anlamlı fark gözlemlendi (p<0,05).

Grupların ortalamalarını karşılaştırdığımızda ise Kontrol grubuna göre Vücut Ağırlıklarında; Diyabet grubunda %20, Tamoksifen grubunda %23 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %30 oranında azalan fark belirlendi (p<0,05). Diyabete göre Tamoksifen grubunda ise %4 oranında azalan değişim görüldü (p<0,05).

K/MKH grubuna göre; Kontrol grubu Vücut Ağırlıklarında %16 oranında artan değişim görülmesine karşın MKH uygulaması yapılan Diyabet grubunda %7, Tamoksifen grubunda %10 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %18 oranında azalan fark tespit edildi (p<0,05).

4.2.2.Deneklerin Beden Kitle İndeksi Verileri

Tekli uygulama gruplarının deney süresince oluşan beden kitle indeksleri Tablo 4.4; çoklu uygulama gruplarının deney süresince oluşan Beden Kitle İndeksleri Tablo 4.5’de gösterildi.

Tablo 4.4. Tekli uygulama gruplarının beden kitle indeksi (BKİ) Verileri

beden kitle indeksi (BKİ) (gr/cm ²)					
Gruplar	K (n=6) X±SH/SS	D (n=10) X±SH/SS	TAM (n=8) X±SH/SS	B (n=2) X±SH/SS	Test İstatistiği
1.gün	7,7±0,1/0,2 ^a	7,0±0,1/0,1 ^b	6,0±0,1/0,1 ^c	4,0±0,1/0,1	Z<-2,3 p<0,05
10.gün	7,7±0,8/2,0 ^a	6,7±0,1/1,1	6,1±0,1/1,0 ^c	3,7±0,1/0,3	
20.gün*	7,5±0,6/1,6^a	6,6±0,1/1,1	5,1±0,1/1,0^{a,c}	3,7±0,1/0,4	
21.gün	6,9±0,1/1,5 ^a	5,8±0,1/1,1	5,0±0,1/1,1 ^c	4,2±0,1/0,4	
22.gün	6,8±0,1/1,5 ^a	5,9±0,1/1,0	5,1±0,1/1,0 ^c	3,6±0,1/0,3	
23.gün*	6,4±0,6/1,7	5,3±0,1/1,1^b	4,5±0,1/0,6^{a,c}	3,7±0,1/0,2	
24.gün	6,4±0,6/1,6	5,5±0,1/1,1 ^b	4,7±0,1/0,6 ^{a,c}	3,8±0,1/0,1	
25.gün	6,5±0,6/1,7	5,4±0,1/1,0 ^b	4,7±0,1/1,0 ^{a,c}	4,1±0,1/0,1	
Ortalama	6,8±0,6/1,7^{a,b,d}	5,9±0,1/1,1^{a,b,d}	5,2±0,1/0,9^{a,c,d}	3,8±0,1/0,3^{a,b,c,d}	
Test İstatistiği	Z<-1,99 t<-2,255 p<0,05	Z<-2,099	p<0,03	AD	

*20.gün ön test; 23.gün son testi belirtmektedir. AD: Anlamlı Değil

Deney sonunda ön/son test ölçümlerine göre Kontrol grubunda % 17 oranında artan değişim görülürken, Diyabet grubunda % 14 ve Tamoksifen grubunda % 17 oranında azalan değişim görüldü (p<0,05).

Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %14, Tamoksifen grubunda %29 ve MKH grubunda %18 oranında azalan değişim tespit edildi (p<0,05). Diyabet grubuna göre Tamoksifen grubunda ise %12 oranında azalan fark görüldü (p<0,05).

Tablo 4.5. Çoklu uygulama gruplarının Beden Kitle İndeksi (BKİ) Verileri

beden kitle indeksi (BKİ) (gr/cm ²)						
Gruplar	K (n=6) $\bar{X} \pm SH/SS$	D/MKH (n=10) $\bar{X} \pm SH/SS$	TAM/MKH (n=8) $\bar{X} \pm SH/SS$	K/MKH (n=6) $\bar{X} \pm SH/SS$	D+TAM/MK H (n=10) $\bar{X} \pm SH/SS$	Test İstatistiği
1.gün	7,7±0,6/1,7 ^a	5,2±0,1/1,1 ^{b,a}	4,9±0,1/0,5 ^{c,a}	5,6±0,1/0,2 ^{a,d}	4,6±0,1/1,0 ^{a,e}	Z<-2,066 p<0,05
10.gün	7,7±0,8/2,0 ^a	5,1±0,1/1,1 ^a	5,3±0,1/0,5 ^{c,a}	5,6±0,8/2,1 ^a	4,4±0,1/1,0 ^a	
20.gün*	7,5±0,6/1,6 ^a	4,8±0,1/1,1 ^a	5,3±0,1/1,0 ^a	5,8±0,8/2,1 ^{a,b,c,e}	3,9±0,1/1,0 ^{a,e}	
21.gün	6,9±0,1/1,5 ^a	5,1±0,1/1,0 ^a	5,2±0,2/0,7 ^a	5,8±0,8/2,0 ^{c,e}	3,8±0,1/0,5 ^{a,e}	
22.gün	6,8±0,1/1,5 ^a	5,1±0,1/0,4 ^a	5,2±0,1/1,0 ^a	5,8±0,8/2,1 ^{c,e}	4,1±0,1/0,5 ^{a,e}	
23.gün*	6,4±0,6/1,7	4,2±0,1/1,0 ^{b,a}	4,1±0,1/1,0 ^{c,a}	5,6±0,6/1,8 ^e	3,7±0,1/0,5 ^{a,e}	
24.gün	6,4±0,6/1,6	4,9±0,1/1,0 ^a	4,1±0,1/1,0 ^{c,a}	5,8±0,8/1,9 ^{c,e}	3,9±0,1/0,5 ^{a,e}	
25.gün	6,5±0,6/1,7	4,6±0,1/0,5 ^{b,a}	4,2±0,1/1,0 ^{c,a}	5,8±0,7/1,8 ^e	3,7±0,1/0,5 ^{a,e}	
Ortalama	6,8±0,6/1,7 ^{a,b,c,d}	4,9±0,3/0,9 ^{a,b,d}	4,8±0,8 ^{a,c,d}	5,6±0,8/1,9 ^{a,b,e}	4,0±0,2/0,7 ^{a,b,c,d}	
Test İstatistiği	t<6,344		Z<-1,991	p<0,05		

*20.gün 1.enjeksiyon öncesi; 23.gün 2.enjeksiyon sonrasında belirtmektedir.

Deney süresince tüm gruplarda grup içinde BKİ değerlerinde anlamlı farklar görüldü ($p<0,05$). BKİ değerleri MKH uygulanan Diyabet, Tamoksifen ve Diyabetik Tamoksifen gruplarında, K grubuna göre deney başlangıcından itibaren her gün azalan yönde anlamlıydı ($p<0,05$).

Deney sonunda ön/son test ölçümlerine göre MKH uygulaması yapılan Kontrol grubunda (K/MKH) %20 oranında artan yönde değişim görülürken Diyabet grubunda %12, Tamoksifen grubunda %14, Diyabetik Tamoksifen grubunda %20 oranında azalan yönde yüksek düzeyde anlamlı değişim görüldü ($p<0,05$).

Grupların ortalamalarını karşılaştırdığımızda ise Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %28, Tamoksifen grubunda %30 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %42 oranında azalan değişim tespit edildi ($p<0,05$). Diyabet grubuna göre Tamoksifen grubunda ise %2 oranında azalan fark görüldü ($p<0,05$). MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %13, Tamoksifen grubunda %14 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %29 oranında azalan değişim tespit edildi ($p<0,05$).

4.3.Deneklerin Fizyolojik Özellikleri Bulguları

4.3.1. Deneklerin Vücut Sıcaklıkları Verileri:

Tekli uygulama gruplarının deney süresince oluşan vücut sıcaklıkları (VS) verileri Tablo 4.6’da, Çoklu uygulama gruplarının deney süresince oluşan VS’leri da Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.6: Tekli uygulama gruplarının vücut sıcaklıkları (VS)

vücut sıcaklıkları (°C)					
Gruplar	K (n=6)X±SH/SS	D (n=10)X±SH/SS	TAM (n=8)X±SH/SS	B (n=2)X±SH/SS	Test İstatistiği
1.gün	36,4±0,1/0,3 ^a	36,9±0,3/0,9 ^{b,a}	37,4±0,2/0,7 ^{c,a}	37,5±0,1/0,1 ^a	Z<-3,500 p<0,05
10.gün	36,5±0,4/0,9	36,9±0,2/0,7	36,4±0,3/0,8 ^c	37,3±0,4/0,5	
20.gün*	37,1±0,1/0,3 ^a	36,7±0,2/0,7	37,5±0,2/0,6	36,9±0,1/0,4	
21.gün	36,2±0,2/0,4	35,9±0,5/1,5 ^{b,a}	35,6±0,5/1,3 ^c	36,8±0,0/0,0 ^a	
22.gün	36,4±0,4/1,0	35,7±0,5/1,6 ^b	35,6±0,2/0,6 ^c	36,7±0,6/0,8	
23.gün*	36,1±0,4/1,1	36,1±0,3/0,9 ^b	36,5±0,4/1,1 ^c	36,5±0,1/0,1 ^a	
24.gün	36,3±0,3/0,7	36,3±0,3/0,9	36,3±0,4/1,0 ^c	36,8±0,3/0,4	
25.gün	36,4±0,1/0,1	36,4±0,3/1,0	36,5±0,4/1,1	36,9±0,4/0,5	
Ortalama	36,4±0,3/0,6	36,4±0,3/1,1	36,5±0,3/0,9	36,9±0,3/0,4	
Test İstatistiği	AD	Z<-2,500	p<0,05		

*20.gün ön test; 23.gün son testi belirtmektedir.

Deney başlangıcında (1.gün) yapılan Diyabet, Tamoksifen ve Buffer uygulamalarından sonra VS'ı verilerinde Kontrole göre artan yönde yüksek düzeyde anlamlı fark görüldü ($p<0,05$). Deney süresince ön/son test ölçümlerine göre MKH grubunda %0,8 ($p>0,05$), Diyabet grubunda %1,4 ($p<0,05$); Tamoksifen grubunda %2,4 oranında azalan fark tespit edilirken Kontrol grubunda fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo4.7. Çoklu uygulama gruplarının vücut sıcaklıkları (VS).

Gruplar	vücut sıcaklıkları (°C)					Test İstatistiği
	K (n=6) X±SH/SS	D/MKH (n=10) X±SH/SS	TAM/MKH (n=8) X±SH/SS	K/MKH (n=6) X±SH/SS	D+TAM/MKH (n=10) X±SH/SS	
1.gün	36,4±0,1/0,3 ^a	37,4±0,3/0,8 ^{b,a}	36,9±0,2/0,5 ^{c,a}	36,8±0,2/0,5 ^a	36,8±0,2/0,5 ^{a,e}	Z<-2,0 p<0,05
10.gün	36,5±0,4/0,9	36,5±0,3/0,8 ^b	37,5±0,1/0,6 ^{c,a}	37,3±0,2/0,4 ^a	37,0±0,1/0,3	
20.gün*	37,1±0,1/0,3 ^a	37,3±0,2/0,7	37,6±0,2/0,6 ^c	36,5±0,3/0,6	36,9±0,2/0,7	
21.gün	36,2±0,2/0,4	36,9±0,2/0,5 ^{b,a}	37,7±0,2/0,6 ^a	36,9±0,3/0,7 ^a	36,5±0,2/0,7 ^{a,e}	
22.gün	36,4±0,4/1,0 ^a	36,4±0,3/0,8 ^b	37,2±0,2/0,6	36,9±0,3/0,8	37,4±0,1/0,4 ^{a,e}	
23.gün*	36,1±0,4/1,1	36,2±0,2/0,7 ^{b,a}	37,9±0,3/0,7 ^{c,a}	37,0±0,1/0,3 ^a	36,5±0,3/0,8	
24.gün	36,3±0,3/0,7	37,1±0,1/0,4	37,3±0,2/0,5	35,9±0,3/0,7	36,8±0,2/0,7	
25.gün	36,4±0,1/0,1	37,6±0,2/0,6 ^a	37,1±0,2/0,4 ^a	36,5±0,1/0,8	36,6±0,2/0,5	
Ortalama	36,4±0,3/0,6 ^{c,b}	36,9±0,2/0,7 ^a	37,4±0,2/0,6 ^{a,c,d,e}	36,7±0,2/0,6 ^d	36,9±0,2/0,6 ^{a,c}	
Test İstatistiği	Z<-2,500			p<0,05		

*20.gün 1.enjeksiyon öncesi; 23.gün 2.enjeksiyon sonrası belirtmektedir.

Deney başlangıcında (1.gün) yapılan diyabet, tamoksifen ve buffer uygulamalarından sonra MKH uygulanan Diyabet, Tamoksifen ve Diyabetik Tamoksifen gruplarında Kontrole göre artan yönde yüksek derecede anlamlı fark görüldü ($p<0,05$).

Deney süresince ön ölçümlere göre D grubunda 1.MKH enjeksiyonunun yapıldığı gün VS'da yaklaşık %1,3 oranında azalan yönde anlamlı derecede fark gözlemlendi, 2. MKH enjeksiyonunun yapıldığı gün yaklaşık %3 oranında azalan önde anlamlı derecede fark görülürken ($p<0,05$) enjeksiyondan 24 saat sonra fark görülmedi($p>0,05$). Tamoksifen grubunda deney süresince VS'da 10. ve 20.gün yaklaşık %2 oranında, 23.gün %3 oranında artan yönde fark görüldü ($p<0,05$). Diyabetik Tamoksifen grubunda 1.MKH enjeksiyonu yapıldığında yaklaşık %0,8 oranında azalma görüldü 24 saat sonra %1,6 oranında artış görülürken ($p<0,05$) 48 saat sonra anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). 2.MKH uygulamasından 24 saat sonra Diyabet ve Tamoksifen grubu beden derecelerinde Kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde fark görülmezken 48 saat sonra Diyabet grubunda %3 oranında; Tamoksifen grubunda ise %2 oranında artan yönde anlamlı düzeyde ($p<0,05$) fark görüldü; Diyabetik Tamoksifen grubunda anlamlı düzeyde fark görülmedi ($p>0,05$). Deney süresince

Grupların ortalamalarını kıyasladığımızda, Kontrol grubuna göre Diyabet ve Diyabetik Tamoksifen grubunun VS'ı %1,4 oranında artan düzeyde farklılık gösterirken; Tamoksifen grubunun VS'ı %2,7 oranında artan yönde farklılık ($p<0,05$). K/MKH grubuna göre TAM/MKH grubunun VS'ğı %2 oranında artan düzeyde anlamlı tespit edildi ($p<0,05$).

4.3.2.Deneklerin %oksijen satürasyon düzeyi verileri:

Tekli uygulama gruplarının deney süresince oluşan %oksijen satürasyonları (OS) Tablo 4.8'de, çoklu uygulama gruplarının deney süresince oluşan %oksijen satürasyonları da Tablo 4.9'da gösterildi.

Tablo4.8. Tekli uygulama gruplarının % oksijen satürasyonu (%OS) düzeyleri bulguları

%oksijen satürasyonu (%OS)					
Gruplar	K (n=6) X±SH/SS	D (n=10) X±SH/SS	TAM (n=8) X±SH/SS	B (n=2) X±SH/SS	Test İstatistiği
1.gün	96,2±0,9/2,4 ^a	90,4±5,0/14,3	73,4±7,4/21,8	95,0±5,0/7,1	Z<-2,80 p<0,05
10.gün	95,2±1,1/2,8	94,5±1,4/4,4	81,1±3,4/9,5	90,0±0,0 ^a	
20.gün*	96,2±0,9/2,4 ^a	90,4±5,0/14,3	73,4±7,4/21,8	95,0±5,0/7,1	
21.gün	95,2±1,1/2,8	94,5±1,4/4,4	81,1±3,4/9,5	90,0±0,0 ^a	
22.gün	93,5±1,1/2,7 ^a	86,1±6,4/20,2	76,0±6,9/19,4	97,5±2,5/3,5	
23.gün*	96,0±0,6/1,5	94,9±1,4/4,3	75,3±7,1/20,0	90,0±0,0 ^a	
24.gün	96,7±0,9/2,5 ^a	89,9±3,8/12,1	84,4±2,1/5,9	90,0±0,0 ^a	
25.gün	96,0±1,1/2,7	94,2±4,0/3,6	82,8±3,0/7,6	95,0±0,0	
Ortalama	95,6±2,5 ^{a,d}	91,9±3,55/9,7 ^{a,c}	78,4±5,1/14,4 ^{a,b,c,d}	92,8±1,6/2,2 ^c	
Test İstatistiği	Z<-2,100 p<0,04		AD	AD	

*20.gün ön test; 23.gün son testi belirtmektedir.

Birinci MKH enjeksiyonundan 24 saat sonra Kontrol grubunda (K/MKH), MKH uygulanmayan Kontrol grubuna göre artan yönde (%4) anlamlı derecede ($p<0,05$) fark görülürken 48 saat sonra ve 2.MKH enjeksiyonundan sonra anlamlı düzeyde fark görülmedi ($p<0,05$). Deney süresince Kontrol grubu %OS düzeyi stabil iken Diyabet grubununki artan düzeyde belirlendi.

Deney sonunda ön/son test ölçümlerine göre Kontrol grubunda %0,2 oranında azalan yönde fark görülürken, Diyabet grubunda %4 ve Tamoksifen grubunda %13 oranında artan yönde değişim tespit edildi. Deney süresince Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %4, Tamoksifen grubunda %18 ve MKH uygulanan Kontrol grubunda %4 oranında azalan yönde değişim belirlendi ($p<0,05$).

Tablo 4.9. Çoklu uygulama gruplarının %oksijen satürasyonu (%OS) düzeyleri verileri

(%)oksijen satürasyonu (%OS)						
Gruplar	K (n=6) X±SH/SS	D/MKH (n=10) X±SH/SS	TAM/MKH (n=8) X±SH/SS	K/MKH (n=6) X±SH/SS	D+TAM/MKH (n=10) X±SH/SS	Test İstatistiği
1.gün	96,2±0,9/2,4 ^a	97,8±1,0/2,9 ^b	94,4±3,1/8,7	90,6±3,1/7,3^a	88,7±6,7/21,2	AD
10.gün	95,2±1,1/2,8	90,7±2,5/7,8 ^b	97,6±1,8/5,1	96,5±1,6/3,9	71,6±9,1/28,8	
20.gün*	96,2±0,9/2,4 ^a	97,8±1,0/2,9 ^b	94,4±3,1/8,7	90,6±3,1/7,3^a	88,7±6,7/21,2	
21.gün	95,2±1,1/2,8	90,7±2,5/7,8 ^b	97,6±1,8/5,1	96,5±1,6/3,9	71,6±9,1/28,8	
22.gün	93,5±1,1/2,7 ^a	90,2±5,1/14,8	77,8±9,3/26,3	97,3±1,5/3,8^a	75,4±8,7/27,4	
23.gün*	96,0±0,6/1,5	88,1±4,5/14,3^b	76,8±7,5/21,3	93,3±3,5/8,5	78,3±6,9/21,9^a	Z<-2,300
24.gün	96,7±0,9/2,5	86,3±4,5/14,1^{c,a}	80,8±9,2/26,1^c	91,2±5,0/11,1	85,5±6,4/20,3	p <0,05
25.gün	96,0±1,1/2,7	87,3±4,6/14,6	93,0±3,1/8,6	76,7±12,2/29,9	91,2±3,1/9,7	AD
Ortalama	95,6±1,0/2,5^c	91,1±3,2/9,9^d	89,1±4,9/13,7	91,6±9,5^c	81,4±7,1/22,4^{a,b}	Z<-3,372 p<0,05
Test İstatistiği	Z<-2,100	p<0,05	AD	AD		

*20.gün 1.enjeksiyon öncesi; 23.gün 2.enjeksiyon sonrasında belirtmektedir.

Kontrol grubuna göre %OS verileri arasından 23. gün D+TAM/MKH grubunda yaklaşık %19 oranında azalma ($p<0,05$) 24.gün D/MKH grubunda yaklaşık %11 oranında azalma tespit edilirken ($p<0,05$) 24 saat sonra bir farklılık görülmedi, TAM/MKH grubunda anlamlı derecede farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Deney süresince D/MKH grubunda 1.MKH enjeksiyonundan sonra %7 ve 2.MKH enjeksiyonundan sonra %10 oranında azalan yönde anlamlı derecede fark görülürken enjeksiyondan 24 saat sonra fark görülmedi ($p<0,05$).

Deney sonunda ön/son test ölçümlerine göre Kontrol grubunda %0,2; Diyabet grubunda %11 ve Tamoksifen grubunda %2 oranında azalan yönde değişim tespit edilirken artan yönde değişim belirlendi ($p>0,05$). Deney süresince Diyabetik Tamoksifen grubunda, Kontrol grubuna göre %15 oranında; Diyabet grubuna göre %11 oranında azalan değişim belirlendi ($p<0,05$). MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabetik Tamoksifen grubunda %11 oranında azalan yönde değişim tespit edildi ($p<0,05$).

4.2.3. Kan Glikoz Düzeyi Verileri:

Tekli uygulama gruplarının deney süresince oluşan kan glikoz düzeyleri (KGD) Tablo 4.10'da, çoklu uygulama gruplarının deney süresince oluşan kan glikoz düzeyleri de Tablo 4.11'de sunulmuştur.

Tablo 4.10. Tekli uygulama gruplarının kan glikoz düzeyleri (KGD) bulguları

Gruplar	kan glikoz düzeyleri (mg/dl)				Test İstatistiği
	K (n=6) X±SH/SS	D (n=10) X±SH/SS	TAM (n=8) X±SH/SS	B (n=2) X±SH/SS	
1.gün	135,0±8,2/20,2 ^a	130,5±4,6/13,1 337,0±27,1/85,3^{b,a}	125,0±6,4/18,1	132,5±9,5/13,4	Z<-2,294 p<0,05
10.gün	120,2±6,9/16,8 ^a	383,0±45,1/142,7 ^a	137,8±11,9/33,6	152,5±0,5/0,7 ^a	
20.gün*	109,7±10,8/26,4^a	488,9±23,9/75,6^{b,a}	118,3±6,6/18,7	95,5±7,5/10,6	
21.gün	117,7±3,2/7,7 ^a	435,2±25,6/81,1 ^a	115,1±7,0/19,9	116,0±22,0/31,3	
22.gün	126,8±4,9/11,9	458,4±41,3/130,7 ^{b,a}	125,1±5,1/14,1	107,0±25,0/35,4	
23.gün*	111,3±6,1/15,0^a	453,5±44,6/141,0^{b,a}	125,6±4,7/13,4	108,0±20,0/28,3	
24.gün	101,5±5,8/14,2 ^a	388,0±34,3/108,5 ^{b,a}	109,3±7,6/21,5	104,0±18,0/25,5	
25.gün	121,8±5,4/13,3	452,1±43,1/135,9 ^{b,a}	102,3±6,3/17,9 ^a	105,0±19,0/26,9	
Ortalama	118,0±6,4/15,7^{a,b}	424,5±35,6/112,6^{a,b,c,d}	119,8±7,1/19,7^b	115,1±15,2/21,5^{b,d}	
Test İstatistiği	Z<-1,991		p<0,05		AD

*20.gün ön test; 23.gün son testi belirtmektedir.

Diyabet grubuna STZ uygulamasından 24 saat sonra KGD'yi %158 oranında artış gösterdi (p<0,05). Deney başlangıcında Kontrol grubuna göre; Diyabet grubunun KGD'yi %150 (p<0,05) oranında, deney sonunda ise %271 oranında (p<0,05) daha yüksek belirlendi. Kontrol grubuna göre Tamoksifen grubununki ise %7 oranında (p>0,05) daha düşük iken deney sonunda %16 oranında daha düşük belirlendi (p<0,05) .

Ön test bulgularına göre Diyabet grubu KGD'yi %346 oranında Kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken (p<0,05), Tamoksifen ve Buffer grubu KGD'yi anlamlı derecede yüksek bulunmadı (p>0,05). Son test bulgularına göre ise Diyabet grubu KGD'yi %308 oranında yüksek tespit edildi (p<0,05).

Deney sonunda ön/son test ölçümlerine göre Kontrol grubunda %10 ve Tamoksifen grubunda %18 oranında azalan yönde değişim görülürken Diyabet grubunda %34 oranında artan yönde değişim görüldü (p<0,05). Diyabet grubu KGD'yi ortalaması, Kontrol grubuna göre yaklaşık 4 kat daha fazla artarken Tamoksifen ve MKH uygulanan Kontrol gruplarında bir farklılık tespit edilmedi (p>0,05).

Deney süresince Diyabet grubu KGD'yi Kontrol, Tamoksifen ve Buffer gruplarına göre yaklaşık %60 oranında daha yüksek belirlendi (p<0,05). Tamoksifen grubunun KGD'yi 24 gün sonra Kontrole göre %16 oranında azalan yönde anlamlı tespit edildi (p<0,05)

Tablo 4.11. Çoklu uygulama gruplarının kan glikoz düzeyleri bulguları

Gruplar	kan glikoz düzeyi (mg/dl)					Test İstatistiği
	K (n=6) X±SH/SS	D/MKH (n=10) X±SH/SS	TAM/MKH (n=8) X±SH/SS	K/MKH(n=6) X±SH/SS	D+TAM/MKH (n=10) X±SH/SS	
1.gün	135,0±8,2/20,2 ^a	147,6±5,5/13,8 490,0±17,4/54,9^{ba}	139,3±8,9/25,3 ^c	116,5±4,1/9,9 ^b	142,6±19,5/ 491,9±17,6/55,6^{da}	Z<-2,2 p<0,04
10.gün	120,2±6,9/16,8	463,2±20,4/64,6 ^a	113,8±4,1/11,5	139,2±7,5/18,2 ^{ba}	483,9±18,8/59,4 ^a	
20.gün*	109,7±10,8/26,4 ^a	511,1±22,1/69,6 ^a	115,9±3,1/8,8 ^c	129,7±7,5/15,1	525,5±29,9/94,4 ^a	
21.gün	117,7±3,2/7,7	563,6±13,6/42,9^b	109,9±8,9/25,2^c	125,7±6,2/12,9	455,0±43,2/136,6^a	
22.gün	126,8±4,9/11,9 ^a	551,5±17,3/54,7 ^b	113,7±6,3/17,7	130,8±4,2/10,3 ^b	537,1±18,9/59,8 ^a	
23.gün*	111,3±6,1/15,0^a	538,1±18,1/57,3^a	153,8±32,8/92,8	122,8±7,5/18,3	456,4±41,3/130,7^a	
24.gün	101,5±5,8/14,2 ^a	576,3±8,8/27,7 ^{ba}	154,6±32,2/91,1	119,2±2,3/5,7	554,9±18,9/59,8 ^{da}	
25.gün	121,8±5,4/13,3	502,1±28,4/89,9 ^a	122,6±2,3/6,6	110,3±9,2/22,6	384,7±50,8/160,6 ^a	
Ortalama	118,0±6,4/15,7^{a,b}	524,5±18,3/57,7^{a,b}	127,9±12,2/34,9^{b,c}	124,3±6,1/14,1^{c,d}	486,2±29,9/90,8^{a,c}	Z<-3,3 p<0,05
Test İstatistiği	Z<-1,987		p<0,05			

*20.gün 1.enjeksiyon öncesi; 23.gün 2.enjeksiyon sonrasını belirtmektedir.

D/MKH grubuna STZ uygulamasından 24 saat sonra KGD'yi %232 oranında artış gösterdi D+TAM/MKH grubunun KGD'yi ise %245 oranında artış gösterdi (p<0,05). Deneyin başlangıcında Kontrol grubuna göre Diyabet grubunun KGD %263 oranında(p<0,05), Tamoksifen grubunun %3 (p>0,05) ve Diyabetik Tamoksifen grubununkinin ise %265 oranında(p<0,05) daha yüksek olduğu tespit edildi. Deney sonunda Kontrol grubuna göre Diyabet grubunun KGD'yi %312 ve Diyabetik Tamoksifen grubunun KGD'yi %216 oranında artış gösterirken (p<0,05); Tamoksifen grubunun KGD'yi % 0,7 oranında artış görüldü (p>0,05).

Deney sonunda ön/son test ölçümlerine göre Kontrol grubunda %10 oranında azalan yönde(p>0,05) ve Diyabet grubunda %3(p<0,05) oranında artan yönde fark görülürken; Tamoksifen grubunda %12(p>0,05) ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %22 oranında (p<0,05)azalan yönde fark gözlendi (p<0,05).

MKH uygulaması yapılan Diyabet grubunun KGD'yi Kontrol grubuna göre 5 kat daha fazla ve Diyabetik Tamoksifen grubunun KGD'yi 4 kat fazla olmasına karşın (p<0,05); Tamoksifen grubunda anlamlı düzeyde bir farklılık tespit edilmedi (p>0,05). MKH uygulanan Kontrol grubuna göre D/MKH grubunun KGD'yi %322 oranında ve Diyabetik Tamoksifen grubunun KGD'yi %292 oranında artarken Diyabet grubunun KGD'yi %242 oranında artan yönde değişim gösterdi (p<0,05).Diyabetik Tamoksifen grubunun KGD'yi D/MKH grubuna göre %7 oranında daha düşük, Diyabet grubuna göre %14 oranında daha yüksek olmasına karşın TAM/MKH grubuna göre %280 ve Tamoksifen grubuna göre %306 oranında daha yüksek tespit edildi (p<0,05).

4.2.4. Tam Kan Sayım Verileri:

Deneysel süreci tamamlayan tekli ve çoklu uygulama gruplarının Tam Kan Sayım verileri gruplar arasında karşılaştırılarak Tablo 4.12 - 4.14’de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Tekli ve çoklu uygulama gruplarının eritrositer parametreleri

Değişkenler	eritrositer parametreler			
	HGB (g/dL) X±SH/SS	MCV (fL) X±SH/SS	MCH (pg) X±SH/SS	MCHC(g/dL) X±SH/SS
K (n=6)	16,03±0,3/0,7^{a,b*}	58,90±0,7/1,8	17,60±0,2/0,5	29,03±0,5/1,2
D (n=10)	16,88±0,2/0,5^{a,c}	58,53±0,7/1,9	17,52±0,2/0,6	19,92±0,4/1,1
TAM (n=8)	16,26±0,2/0,6^{d,f}	57,73±1,1/3,1	17,05±0,4/1,2	29,53±0,4/1,1
D/MKH (n=10)	16,63±0,4/1,1	57,18±1,1/2,6	17,00±0,4/0,9	29,73±0,5/1,1
TAM/MKH (n=8)	15,84±0,7/1,9	58,81±0,5/1,3	17,69±0,4/1,1	30,11±0,7/1,8
K/MKH (n=6)	15,56±0,3/0,6^{c,d,e}	56,66±0,8/1,8	16,84±0,4/0,9	29,70±0,4/0,8
D+TAM/MKH (n=10)	17,62±0,4/1,0^{b,e,f}	57,55±0,7/1,6	19,97±0,3/0,8	31,70±1,7/4,2
Test İstatistiği	t<-2,245 p<0,05	AD	AD	AD

*aynı harfler kendi aralarında, istatistiksel anlamlılık göstermektedir, p<0,05

HGB (g/dL)düzeyleri arasında gruplar arasında anlamlı düzeyde fark görüldü (p<0,05). Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %5 ve Tamoksifen grubunda %1,4 oranında artan yönde değişim görüldü (p<0,05). MKH enjeksiyonundan sonra Kontrol grubunda %3 oranında azalan yönde fark görülürken (p<0,05), Diyabet grubunda %4 oranında artan ve Tamoksifen grubunda %2 oranında azalan (p>0,05); Diyabetik Tamoksifen grubunda %10 oranında (p<0,05) artan değişim belirlendi.

MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %9, Tamoksifen grubunda %5 (p<0,05) ve Kontrol grubunda %3 (p>0,05) oranında artan değişim tespit edilmesine karşın MKH uygulaması yapılan Diyabet grubunda %7, Tamoksifen grubunda %2 (p>0,05) ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %13 (p<0,05) oranında artan değişim tespit edildi.

Kontrol grubuna göre MCV(fL) değerleri arasında Diyabet grubunda %0,6 ve Tamoksifen grubunda %2 oranında azalan yönde değişim belirlendi. MKH uygulaması sonrası Kontrol grubunda %4, Diyabet %3 ve Tamoksifen grubunda %0,2 ayrıca Diyabetik Tamoksifen grubunda yaklaşık %2 oranında azalan yönde değişim belirlendi (p>0,05).

MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %3, Tamoksifen grubunda %2 ve Kontrol grubunda %4 oranında artan değişim tespit edilmesine karşın MKH

uygulamasý yapılan Diyabet grubunda %1, Tamoksifen grubunda %4 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %2 oranýnda artan deęiřim tespit edildi($p>0,05$).

Kontrol grubuna göre MCH (pg) deęerleri arasýnda Diyabet grubunda %0,5 veTamoksifen grubunda %3 oranýnda azalan yönde deęiřim belirlendi. MKH uygulamasý sonrası Kontrol ve Diyabet grubunda %4 oranýnda azalan yönde; Tamoksifen grubunda %0,5 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %14 oranýnda artan yönde deęiřim belirlendi ($p>0,05$).

MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %4, Tamoksifen grubunda %1 ve Kontrol grubunda %5 oranýnda artan deęiřim tespit edilmesine karřın MKH uygulamasý yapılan Diyabet grubunda %1, Tamoksifen grubunda %5 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %19 oranýnda artan deęiřim tespit edildi($p>0,05$).

Kontrol grubuna göre MCHC(g/dL) deęerleri arasýnda Diyabet grubunda %32 oranýnda azalan ve Tamoksifen grubunda yaklařık %2 oranýnda artan yönde deęiřim belirlendi. MKH uygulamasý sonrası Kontrol ve Diyabet grubunda %2 artan, Tamoksifen grubunda %4 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %9 oranýnda artan yönde deęiřim belirlendi ($p>0,05$).

MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %33, Tamoksifen grubunda %1 ve Kontrol grubunda %2 oranýnda azalan deęiřim tespit edilmesine karřın MKH uygulamasý yapılan Diyabet grubunda %0,1 Tamoksifen grubunda %2 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %7 oranýnda artan deęiřim tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 4.13. Tekli ve çoklu uygulama gruplarının lkositer parametreleri

lkositer parametreler					
Değişkenler	NE (%) X $\pm$ SH/SS	BA(%) X $\pm$ SH/SS	LY($1 \times 10^3/\mu$ L) X $\pm$ SH/SS	MO(%) X $\pm$ SH/SS	MO# ($1 \times 10^3/\mu$ L) X $\pm$ SH/SS
K (n=6)	26,43 $\pm$ 3,7/9,1	0,57 $\pm$ 0,2/0,4	1,89 $\pm$ 0,4/1,1	14,25 $\pm$ 5,8/14,3	0,34$\pm$0,2/0,4^a
D (n=10)	28,73 $\pm$ 2,4/6,1	0,27 $\pm$ 0,1/0,2	2,75 $\pm$ 0,8/1,9	7,93 $\pm$ 1,6/3,8	0,43 $\pm$ 0,2/0,5
TAM (n=8)	26,96 $\pm$ 4,2/11,8	0,24 $\pm$ 0,1/0,2	3,17 $\pm$ 0,8/2,2	12,08 $\pm$ 2,5/6,4	0,53 $\pm$ 0,1/0,3
D/MKH (n=10)	17,62$\pm$3,8/9,4	0,22$\pm$0,1/0,1	5,17$\pm$1,1/2,7	19,45$\pm$6,7/16,4	4,21 $\pm$ 3,5/8,4
TAM/MKH (n=8)	22,10$\pm$4,1/10,6	0,29$\pm$0,1/1,1	3,51$\pm$0,9/2,3	13,04$\pm$1,9/4,9	0,59 $\pm$ 0,1/0,2
K/MKH (n=6)	13,76$\pm$0,9/2,2	0,21$\pm$0,1/0,2	7,22$\pm$2,0/1,5	12,12$\pm$2,9/6,5	0,94$\pm$0,2/0,4^a
D+TAM/MKH (n=10)	17,10$\pm$3,4/8,5	0,22$\pm$0,1/2	3,72$\pm$0,7/1,8	9,40$\pm$1,7/4,2	0,49 $\pm$ 0,1/0,3
Test İstatistiği	AD	AD	AD	AD	t<-2,087 p<0,05

Kontrol grubuna göre NE(%) değerleri arasında Diyabet grubunda yaklaşık %9 ve Tamoksifen grubunda %2 oranında artan değişim belirlendi. MKH uygulaması sonrası Kontrol grubunda (K/MKH) %48, Diyabet grubunda %33, Tamoksifen grubunda %16 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %35 oranında azalan yönde değişim gözlemlendi ($p>0,05$).

MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %109, Tamoksifen grubunda %96 ve Kontrol grubunda %92 oranında artan değişim tespit edilmesine karşın MKH uygulaması yapılan Diyabet grubunda %28, Tamoksifen grubunda %61 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %24 oranında artan değişim tespit edildi ($p>0,05$).

Kontrol grubuna göre; Diyabet ve Tamoksifen grubunun BA (%) değerlerinde %53 ve %58 oranında azalan değişim belirlendi. MKH uygulaması sonrası Kontrol ve Diyabetik Tamoksifen gruplarının BA(%) değerleri yaklaşık %63 oranında azalan yönde değişim gösterirken Diyabet grubundaki %63 ve Tamoksifen grubundakinin %49 oranında azaldığı belirlendi ($p>0,05$).

MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %29, Tamoksifen grubunda %14 ve Kontrol grubunda %171 oranında artan değişim tespit edilmesine karşın MKH uygulaması yapılan Diyabet grubunda %5, Tamoksifen grubunda %38 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %5 oranında artan değişim tespit edildi ($p>0,05$).

Kontrol grubuna göre LY ($1 \times 10^3/\mu\text{L}$) değerleri arasında Diyabet grubunda %46 ve Tamoksifen grubunda %68 oranında artan yönde değişim belirlendi. MKH uygulaması sonrası Kontrol grubunda %282 oranında artan yönde değişim görülürken Diyabet grubunda %174, Tamoksifen grubunda %86 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %97 oranında artan yönde değişim belirlendi ($p>0,05$).

MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %62, Tamoksifen grubunda %56 ve Kontrol grubunda %74 oranında azalan değişim tespit edilmesine karşın MKH uygulaması yapılan Diyabet grubunda %28, Tamoksifen grubunda %51 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %49 oranında azalan değişim tespit edildi ($p>0,05$).

Kontrol grubuna göre MO(%) değerleri; Diyabet grubunda yaklaşık %9 azalan ve Tamoksifen grubunda %2 oranında artan değişim belirlendi. MKH uygulaması sonrası Kontrol grubunda %15 oranında azalan değişim görülürken Diyabet grubunda %37

artan, Tamoksifen grubunda %9 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %34 oranında azalan yönde değişim gözlemlendi ($p>0,05$).

MKH uygulanan Kontrol grubuna göre MO(%) değerleri; MKH uygulanan Diyabet grubunda Diyabet grubunda yaklaşık %35 ve Tamoksifen grubunda %0,3 oranında azalanoranda değişim görülmesine karşın Kontrol grubunda %16 oranında artan değişim belirlendi. MKH uygulaması yapılan Diyabet grubunda %61, Tamoksifen grubunda %8 oranında artan ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %26 oranında azalan yönde değişim gözlemlendi ($p>0,05$).

Kontrol grubuna göre MO# ($1 \times 10^3/\mu\text{L}$) değerleri arasında Diyabet grubunda %27 ve Tamoksifen grubunda %56 oranında artan yönde değişim belirlendi ($p>0,05$). MKH uygulaması sonrası Kontrol grubunda %176 oranında ($p<0,05$) artan yönde değişim görülürken Diyabet grubunda %1138, Tamoksifen grubunda %74 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %44 oranında artan yönde değişim belirlendi ($p>0,05$).

MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %54, Tamoksifen grubunda %44 ve Kontrol grubunda %64 oranında azalan değişim tespit edilmesine karşın MKH uygulaması yapılan Diyabet grubunda %348 oranında artan, Tamoksifen grubunda %37 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %48 oranında azalan değişim tespit edildi ($p>0,05$).

Tablo 4.14. Tekli ve çoklu uygulama gruplarının kan şekilli elemanları

kan şekilli elemanlar				
Değişkenler	RBC ($1 \times 10^6/\mu\text{L}$) X $\pm$ SH/SS	WBC ($1 \times 10^3/\mu\text{L}$) X $\pm$ SH/SS	HCT (%) X $\pm$ SH/SS	PLT($1 \times 10^3/\mu\text{L}$) X $\pm$ SH/SS
K (n=6)	9,39 $\pm$ 0,3/0,8	3,05$\pm$0,5/1,3^{a,b,c}	55,3 $\pm$ 1,4/3,4	998,67 $\pm$ 25,5/62,4
D (n=10)	9,65 $\pm$ 0,2/0,4	4,87 $\pm$ 1,6/3,8	56,47 $\pm$ 0,9/0,3	904,17 $\pm$ 60,8/148,9
TAM (n=8)	9,57 $\pm$ 0,2/0,6	5,21 $\pm$ 1,1/3,1	56,36 $\pm$ 1,2/3,3	865,88 $\pm$ 157,7/445,9
D/MKH (n=10)	9,85 $\pm$ 0,3/0,6	12,02$\pm$5,9/14,6^b	55,9 $\pm$ 1,1/2,6	811,2 $\pm$ 154,4/378,3
TAM/MKH (n=8)	9,03 $\pm$ 0,6/1,6	5,25$\pm$2,3/2,3^c	53,04 $\pm$ 3,4/9,1	848,57 $\pm$ 105,6/279,3
K/MKH (n=6)	9,26 $\pm$ 0,3/0,6	9,58$\pm$2,1/4,8^a	52,44 $\pm$ 1,2/2,7	965,40 $\pm$ 40,7/91,1
D+TAM/MKH (n=10)	10,17 $\pm$ 0,4/0,9	5,11 $\pm$ 2,4/2,4	58,45 $\pm$ 1,9/4,8	947,00 $\pm$ 67,4/165,1
Test İstatistiği	AD	t<-2,285 p<0,05	AD	AD

Kontrol grubuna göre RBC($1 \times 10^6/\mu\text{L}$) değerleri arasında; Diyabet grubunda %3 ve Tamoksifen grubunda %2 oranında artan değişim belirlendi, MKH uygulaması yapılan Kontrol grubunda %1,4 oranında azalan, Diyabet grubunda %5 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %8 oranında artan yönde değişim belirlenirken Tamoksifen grubunda %4 oranında azalan değişim belirlendi ($p>0,05$).

MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabet ve Tamoksifen gruplarında yaklaşık %4, Kontrol grubunda %2 oranında artan değişim tespit edilmesine karşın MKH uygulaması yapılan Diyabet grubunda %7 artan, Tamoksifen grubunda %3 azalan ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %10 oranında artan değişim tespit edildi ($p>0,05$).

WBC ($1 \times 10^3/\mu\text{L}$) değerleri arasında K/MKH, D/MKH ve TAM/MKH gruplarında Kontrol grubuna göre artan yönde anlamlı düzeyde fark görüldü ($p<0,05$). Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda yaklaşık %60 ve Tamoksifen grubunda %71 oranında artan yönde değişim görüldü ($p>0,05$). MKH uygulaması sonrası Kontrol grubunda %214 ($p>0,05$), Diyabet %294 ($p<0,05$), Tamoksifen %72 ($p<0,05$) ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %68 ($p>0,05$) oranında artan değişim gözlemlendi.

MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %49, Tamoksifen grubunda %46 ($p>0,05$) ve Kontrol grubunda %68 oranında azalan ($p<0,05$) değişim tespit edilmesine karşın MKH uygulaması yapılan Diyabet grubunda %26 artan, Tamoksifen grubunda %45 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %47 oranında azalan değişim tespit edildi ($p>0,05$).

Kontrol grubuna göre, Diyabet ve Tamoksifen grubunun HCT(%) değeri yaklaşık %2 oranında daha yüksek belirlendi. MKH uygulaması yapılan Kontrol grubu (K/MKH) %5 oranında, Tamoksifen grubu (TAM/MKH) %4 oranında azalırken ($p>0,05$); Diyabetik Tamoksifen (D+TAM/MKH) grubu HCT(%) değerinin ise %6 oranında arttığı tespit edildi ($p>0,05$).

MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda, Tamoksifen grubunda %8 ve Kontrol grubunda %6 oranında artan değişim tespit edilmesine karşın MKH uygulaması yapılan Diyabet grubunda %7 Tamoksifen grubunda %1 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %12 oranında artan değişim tespit edildi ($p>0,05$).

Kontrol grubuna göre PLT($1 \times 10^3/\mu\text{l}$) değerleri arasında Diyabet grubunda %10 ve Tamoksifen grubunda %13 oranında azalan yönde değişim belirlendi. MKH uygulaması sonrası Kontrol grubunda %3 oranında azalan yönde değişim görülürken Diyabet grubunda %19, Tamoksifen grubunda %15 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %5 oranında azalan yönde değişim belirlendi ($p>0,05$).

MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %6, Tamoksifen grubunda %10 oranında azalan ve Kontrol grubunda %4 oranında artan değişim tespit edilmesine

karşın MKH uygulaması yapılan Diyabet grubunda %16, Tamoksifen grubunda %12 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %2 oranında azalan değişim tespit edildi ($p>0,05$).

4.2.5. Kalp Atım Sayısı (Nabız) Düzeyleri Verileri

Tekli uygulama gruplarının (Kontrol, MKH, TAM, D ve B) deney süresince oluşan Nabız Düzeyleri (ND) Tablo 4.15’de, çoklu uygulama gruplarının (MKH, D/MKH, TAM/MKH ve D+TAM/MKH) deney süresince oluşan Nabız Düzeyleri de Tablo 4.16’de sunulmuştur.

Tablo 4.15. Tekli uygulama gruplarının nabız sayısı (bpm)bulguları

nabız sayısı (bpm)					
Gruplar	K (n=6) $\bar{X} \pm SH/SS$	D (n=10) $\bar{X} \pm SH/SS$	TAM (n=8) $\bar{X} \pm SH/SS$	B (n=2) $\bar{X} \pm SH/SS$	Test İstatistiği
1.gün	213,6±3,7/9,2 ^a	176,5±19,5/61,6 ^b	199,9±11,7/33,0	190,0±10,0/14,1	t <3,300 Z<-2,900 p<0,05
10.gün	210,0±4,4/10,7	219,9±7,3/23,1	214,1±7,3/20,8	195,0±3,0/4,2	
20.gün*	191,2±17,7/43,3	199,3±9,1/28,7	224,0±6,2/17,5	134,5±31,5/44,5	
21.gün	198,3±21,7/53,1	207,9±6,7/21,5 ^b	216,7±9,4/26,6 ^c	142,5±5,5/7,8 ^c	
22.gün	203,7±11,7/27,9	196,1±5,1/16,1	207,6±10,5/29,8 ^c	199,0±1,0/1,4	
23.gün*	219,3±18,4/45,0 ^a	198,9±7,2/22,7 ^a	213,8±5,6/15,9 ^c	182,0±29,0/41,0	
24.gün	234,2±7,8/19,1 ^a	207,4±6,1/18,9	229,8±8,5/24,0 ^c	209,5±12,5/17,7	
25.gün	204,2±11,5/28,1 ^a	207,4±6,1/18,9	215,8±8,7/24,6	200,0±0,0/0,1	AD
Ortalama	209,3±12,1/29,6 ^a	201,7±8,4/26,5 ^c	215,2±8,5/24,1 ^{a,c}	181,6±11,6/16,4 ^{c,a}	
Test İstatistiği	Z <-2,500	p<0,05			

*20.gün ön test; 23.gün son testi belirtmektedir.

Deney sonunda ön/son test ölçümlerine göre Kontrol grubunda %4 azalan, Diyabet grubunda %18 ve Tamoksifen grubunda % 8 oranında artan değişim görüldü ($p<0,05$).

Deney süresince Kontrol grubuna göre Diyabet grubunda %4 azalan ($p>0,05$)ve Tamoksifen grubunda %3 ($p<0,05$) oranında artan değişim görülürken Diyabete göre Tamoksifen grubu nabız sayısı’yi %7 oranında artan düzeyde farklılık gösterdi ($p<0,05$).

Tablo 4.16. Çoklu uygulama gruplarının nabız sayısı (bpm) verileri

nabız sayısı (bpm)						
Gruplar	K (n=6) X±SH/SS	D/MKH (n=10) X±SH/SS	TAM/MKH (n=8) X±SH/SS	K/MKH(n=6) X±SH/SS	D+TAM/MKH (n=10) X±SH/SS	Test İstatistiği
1.gün	213,6±3,7/9,2 ^a	238,2±8,7/27,4 ^{a,b}	203,6±12,6/35,7 ^a	214,5±9,6/23,6 ^d	209,6±8,9/28,2 ^{a,b}	t<1,337 Z<-2,062 p<0,05
10.gün	210,0±4,4/10,7 ^b	212,5±6,2/19,6	200,0±13,4/37,9	224,3±6,0/14,8 ^d	181,1±17,1/53,7	
20.gün*	191,2±17,7/43,3	177,5±14,9/47,2 ^{a,d}	202,5±17,5/49,6	258,2±13,6/33,4 ^d	202,1±12,1/38,1	
21.gün	198,3±21,7/53,1	203,6±10,1/31,8	236,5±10,5/29,6 ^{a,b}	222,8±14,1/34,4 ^d	177,5±12,9/41,1 ^a	
22.gün	203,7±11,7/27,9	199,1±10,8/34,2	197,0±15,6/44,2	180,7±21,8/53,4 ^d	209,6±14,5/45,9	
23.gün*	219,3±18,4/45,0	214,8±7,5/23,8 ^b	180,0±14,3/40,6 ^b	184,7±12,1/29,6 ^d	202,2±4,9/15,3	p>0,05
24.gün	234,2±7,8/19,1 ^{a,b,c}	215,4±8,8/27,9 ^b	196,4±20,3/57,4	221,7±20,9/51,3	209,7±6,6/20,9	
25.gün	204,2±11,4/5/28,1 ^{c,e}	205,5±13,3/42,1	191,1±18,0/50,9	166,8±23,9/58,6 ^d	202,8±3,5/10,9 ^e	
ortalama	209,3±12,1/29,6	208,3±10,1/31,8	200,9±15,3/43,2	209,2±15,3/37,4	199,2±10,1/31,8	p>0,05
Test İstatistiği	Z <-2,300		p<0,05			

*20.gün 1.enjeksiyon öncesi; 23.gün 2.enjeksiyon sonrası belirtmektedir.

MKH uygulamasından sonra deney sonunda ön/son test ölçümlerine göre Kontrol grubunda %22 oranında azalan yönde değişim görülürken Diyabet grubunda %14, Tamoksifen grubunda %6 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %3 oranında azalan yönde değişim görüldü (p<0,05).

4.2.6. Göz İçi Basıncı Verileri (İntraocular Pressure): Tekli uygulama gruplarının deney süresince oluşan göz içi basıncı (GİB) Tablo 4.17 ve 4.19’da, çoklu uygulama gruplarının deney süresince oluşan GİB verileri de Tablo 4.18 ve 4.20’de sunulmuştur.

Tablo 4.17. Tekli uygulama gruplarının sağ göz içi basınç (GİB) verileri

sağ göz içi basınç (mmHg)					
Gruplar	K (n=6) X±SH/SS	D (n=10) X±SH/SS	TAM (n=8) X±SH/SS	B (n=2) X±SH/SS	Test İstatistiği
1.gün	8,5±1,5/3,6 ^a	10,6±0,9/2,8	9,8±1,1/3,1 ^c	10,0±1,0/1,4	Z<-2,90 p<0,05
10.gün	14,6±1,2/2,9 ^a	10,3±0,5/1,6 ^a	11,4±1,8/5,2	8,5±0,5/0,7 ^a	
20.gün*	12,0±0,9/2,2	10,8±1,1/3,5	13,0±0,8/2,1 ^c	9,0±0,0/0,4	
21.gün	10,2±0,5/1,2	7,8±1,1/3,2	6,0±0,9/2,4 ^a	10,0±1,0/1,4	
22.gün	11,2±0,9/2,1	12,5±2,1/6,6	9,1±3,0/8,5	8,5±2,5/3,5	
23.gün*	9,7±0,4/1,0	10,2±2,0/6,4	8,3±1,1/2,8	7,0±4,0/5,7	AD
24.gün	9,6±1,2/2,9	8,9±0,8/2,6	9,3±2,9/8,0	10,5±0,5/0,7	
25.gün	8,5±0,8/1,9	9,3±0,9/2,7	9,8±1,1/3,0	10,5±0,5/0,7	
Ortalama	10,5±2,2	10,1±3,7	9,6±4,7	9,3±1,9	
Test İstatistiği	Z <-3,900		p<0,05		

*20.gün ön test; 23.gün son testi belirtmektedir.

Deney sonunda ön/son test ölçümlerine göre deneklerin sağ göz içi basınçlarında Kontrol ve Tamoksifen gruplarında bir farklılık görülmezken, Diyabet grubunda %12 oranında azalan değişim tespit edildi ($p>0,05$). Deney süresince Kontrole göre Diyabet grubunda %4 ve Tamoksifen grubunda %9 oranında azalan yönde değişim tespit edildi ($p>0,05$).

Deney süresince 10.gün Diyabet grubunun GİB düzeyi Kontrol grubuna göre %30 oranında düşük olurken Tamoksifen grubunun GİB düzeyi 21. Gün %41 oranında düşük tespit edildi($p<0,05$). Diyabet grubu sağ GİB düzeyi son test değeri ön test değerine göre %6 oranında azalan yönde değişim belirlendi ($p>0,05$).Tamoksifen grubu sağ GİB düzeyi son test değeri ön test değerine göre %36 oranında azalan yönde değişim belirlendi ($p>0,05$).

Buffer grubunda deney süresince amlamlı derecede değişiklikler görülmemesine karşın 10.gün Kontrol grubuna göre %42 oranında azalan yönde değişim belirlendi ($p<0,05$).

Tablo 4.18. Çoklu uygulama gruplarının sağ göz içi basınç (GİB) verileri

sağ göz içi basıncı (mmHg)						
Gruplar	K (n=6) $\bar{X} \pm SH/SS$	D/MKH (n=10) $\bar{X} \pm SH/SS$	TAM/MKH (n=8) $\bar{X} \pm SH/SS$	K/MKH(n=6) $\bar{X} \pm SH/SS$	D+TAM/MKH (n=10) $\bar{X} \pm SH/SS$	Test İstatistiği
1.gün	8,5±1,5/3,6 ^a	11,5±0,5/1,9 ^b	7,9±0,6/1,6 ^c	10,8±0,5/1,3 ^d	10,2±0,5/1,5 ^e	AD
10.gün	14,6±1,2/2,9 ^a	12,3±0,7/2,3	14,3±0,6/1,6 ^c	12,6±1,2/2,9	9,7±0,7/2,6 ^a	Z<-2,500 p<0,05
20.gün*	12,0±0,9/2,2	12,8±0,8/2,6	14,1±0,7/1,9 ^c	11,6±0,2/0,8	15,6±1,4/4,3 ^{a,c}	
21.gün	10,2±0,5/1,2	7,2±1,1/3,6	10,6±1,3/3,6	6,5±1,1/2,3 ^{a,d}	9,2±1,4/4,3	
22.gün	11,2±0,9/2,1	10,1±0,9/2,8	13,3±3,2/8,9 ^c	9,1±0,8/2,6	10,0±1,1/3,3	
23.gün*	9,7±0,4/1,0	9,7±1,7/5,2	14,1±1,9/5,3 ^c	5,8±0,6/1,5 ^{a,d}	10,7±1,8/5,8	
24.gün	9,6±1,2/2,9 ^a	11,1±0,8/2,6	10,9±0,6/1,8 ^c	9,2±1,3/3,1	14,1±1,4/4,4 ^{a,e}	
25.gün	8,5±0,7/1,9	8,9±0,7/2,2 ^b	9,7±0,8/2,2	10,3±3,0/7,3	13,3±2,5/7,9	
Ortalama	10,5±2,2	10,5±2,9	11,9±3,4	9,5±2,7	11,6±4,3	AD
Test İstatistiği	Z <-3,900			p <0,05		

*20.gün 1.enjeksiyon öncesi; 23.gün 2.enjeksiyon sonrasını belirtmektedir.

Deney sonunda ön/son test ölçümlerine göre, MKH uygulamasından sonra Kontrol grubunun sağ göz içi basınç düzeyi %5 ($p>0,05$) oranında ve Diyabet %23 ($p<0,05$) oranında azalırken, Tamoksifen %23 ve Diyabetik Tamoksifen grubundaki ise %30 oranında arttığı ($p>0,05$) tespit edildi. Deney süresince Kontrole göre Diyabet grubunda farklılık görülmezken Tamoksifen grubunda %13 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %11 oranında artan değişim tespit edildi ($p>0,05$).

MKH uygulanan Kontrol grubuna göre Diyabet grubunun sağ göz içi basınç düzeyi %11 Tamoksifen grubunun %26 ve Diyabetik Tamoksifen grubunun ise %22 oranında arttığı tespit edilirken Kontrol grubunun %10 oranında arttığı belirlendi ($p>0,05$).

K/MKH grubu sağ göz içi basınç düzeyi, Kontrol grubuna göre; 1.enjeksiyon sonrası %36 oranında azalırken 24 saat sonra anlamlı düzeyde farklılık görülmemesine karşın 2.enjeksiyon sonrası %40 oranında azaldığı belirlendi ($p<0,05$). 24 ve 48 saat sonra anlamlı düzeyde farklılık belirlenmedi ($p>0,05$).

D/MKH grubu sağ göz içi basınç düzeyinde, deney süresince anlamlı düzeyde farklılık görülmezken, 2. enjeksiyondan 48 saat sonra, %22 oranında azaldığı belirlendi.

TAM/MKH grubu sağ göz içi basınç düzeyi 1. enjeksiyon öncesi %79 oranında artarken enjeksiyon sonrası anlamlı düzeyde fark görülmedi ($p>0,05$), enjeksiyondan 24 saat sonra %68 oranında artarken 2.enjeksiyondan sonra %6 oranında arttığı belirlendi ($p<0,05$). 2.enjeksiyondan 24 saat sonra %38 oranında artarken ($p<0,05$), enjeksiyondan 48 saat sonra %23 oranında arttığı tespit edildi ($p>0,05$).

D+TAM/MKH grubu sağ göz içi basınç düzeyi 1. enjeksiyon öncesi Kontrol grubuna göre %30 ve deney başlangıcı değerine göre %53 oranında yüksek($p<0,05$) iken enjeksiyon sonrası anlamlı düzeyde farklılık belirlenmedi ($p>0,05$). 2.enjeksiyondan 24 saat sonra Kontrol grubuna göre %47 ve deney başlangıcı değerine göre %38 oranında yüksek($p<0,05$) olmasına karşın 2.enjeksiyondan 48 saat sonra anlamlı düzeyde farklılık belirlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.19. Tekli uygulama gruplarının sol göz içi basınç (GİB) verileri

sol göz içi basınç (mmHg)					
Gruplar	K (n=6) X±SH/SS	D (n=10) X±SH/SS	TAM (n=8) X±SH/SS	B (n=2) X±SH/SS	Test İstatistiği
1.gün	11,2±1,7/4,1	10,6±0,6/2,0 ^b	9,7±1,0/2,9 ^c	9,5±2,5/3,5	Z <-3,500 p<0,05
10.gün	9,5±1,6/3,9	10,8±0,6/1,8	12,6±1,5/4,1	9,0±1,0/1,4	
20.gün*	12,2±1,1/2,7 ^a	10,8±1,1/3,04	11,3±0,5/1,5	9,5±0,5/0,7	
21.gün	9,0±0,9/2,4	9,6±0,8/2,4	6,1±0,5/1,5 ^{a,c}	9,0±1,0/1,4	
22.gün	10,0±0,8/2,0	10,9±1,0/2,6	7,5±0,7/2,1 ^a	9,0±1,0/1,4	
23.gün*	8,3±0,9/2,2	8,1±0,7/2,2 ^b	10,8±1,1/3,1	9,5±0,5/0,7	
24.gün	7,3±0,9/2,3 ^a	9,3±0,5/1,6	6,4±0,7/1,9 ^c	15,0±3,0/4,2 ^a	
25.gün	7,3±0,8/1,9 ^a	10,3±0,6/2,0 ^{a,b}	8,0±0,8/2,3	11,0±1,0/1,4	AD
Ortalama	9,4±1,2/2,7	10,1±0,7/2,2	9,1±0,9/2,4	10,2±1,3/1,8	
Test İstatistiği	Z <-3,900		p <0,05		AD

*20.gün ön test; 23.gün son testi belirtmektedir.

Deney sonunda ön/son test ölçümlerine göre Kontrol grubu sol göz içi basınç düzeyi %35 azalırken Diyabet %3 (p<0,05) ve Tamoksifen grubunun sol göz içi basınç'ı %18 (p>0,05) oranında azaldığı tespit edildi. Deney süresince Diyabet grubunun sol göz içi basınç düzeyi, Kontrole grubuna göre, %8 oranında artış gösterirken (p<0,05), Tamoksifen grubu %3 oranında azalan yönde değişim görüldü (p<0,05); MKH uygulaması sonucu ise %41 oranında artış görüldü (p<0,05). Deney süresince Diyabet grubunun sol GİB düzeyi Kontrole göre %8 oranında artış gösterirken Tamoksifen grubundaki %3 oranında azalan yönde değişim gösterdi (p>0,05).

Gruplar arasında 21.gün Tamoksifen grubunda, Kontrole göre %32 oranında ve deneydeki başlangıç değerine göre %37 oranında azalan yönde değişim gözlemlendi (p<0,05); 22.gün Kontrole göre %25 oranında azaldığı (p<0,05), 24.gün, ilk güne göre, %34 oranında azaldığı (p<0,05) belirlendi. Tamoksifen grubu GİB son test değeri ön teste göre %5 oranında azaldığı belirlendi (p<0,05).

Diyabet grubu, 25.gün sol göz içi basınç düzeyinin, Kontrol grubuna göre %41 oranında arttığı belirlenmesine karşın (p<0,05) başlangıç değerine göre %3 oranında azaldığı görüldü (p>0,05); son test değeri ön teste göre %25 oranında azalırken (p>0,05) başlangıç değerine göre %24 oranında azaldığı tespit edildi (p<0,05).

Gruplar arasında, Diyabet grubuna göre Tamoksifen grubunda, ön test değerleri arasında, %5 oranında artan (p<0,05) düzeyde değişim görülmesine karşın son test değerleri arasında %33 oranında artan (p>0,05) değişim tespit edildi.

Tablo 4.20. Çoklu uygulama gruplarının sol göz içi basınç (GİB) bulguları

Gruplar	sol göz içi basıncı (mmHg)					Test İstatistiği
	K (n=6) $\bar{X} \pm SH/SS$	D/MKH (n=10) $\bar{X} \pm SH/SS$	TAM/MKH (n=8) $\bar{X} \pm SH/SS$	K/MKH (n=6) $\bar{X} \pm SH/SS$	D+TAM/MKH H (n=10) $\bar{X} \pm SH/SS$	
1.gün	11,2±1,7/4,1	10,1±0,4/1,7 ^b	9,1±0,5/1,4 ^c	12,8±1,1/2,6 ^d	9,6±0,9/2,8 ^e	Z<-2,50 p<0,05
10.gün	9,5±1,6/3,9 ^f	12,2±0,7/2,1	14,3±0,5/1,5 ^{c,f}	11,7±0,3/1,4	10,6±0,7/2,3	
20.gün*	12,2±1,1/2,7 ^a	13,2±0,7/2,0 ^b	14,1±0,3/0,8 ^c	9,3±0,3/0,8 ^{a,d}	16,7±0,7/2,1 ^{a,e}	
21.gün	9,0±0,9/2,4	11,9±0,4/2,7 ^{a,d}	11,6±0,9/2,7 ^{c,d}	8,8±0,5/1,3 ^d	16,0±1,5/4,6 ^{a,e}	
22.gün	10,0±0,8/2,0	12,6±0,9/3,0	12,1±1,4/3,9	9,7±0,4/1,0 ^d	13,3±0,9/2,9 ^{a,e}	
23.gün*	8,3±0,9/2,2	16,4±1,0/3,2 ^{b,a}	11,9±1,2/3,4 ^a	8,8±0,4/1,5 ^d	15,1±1,3/4,1 ^{a,e}	
24.gün	7,3±0,9/2,3 ^a	12,9±0,6/1,8 ^{b,a}	12,3±1,3/3,5 ^a	8,5±0,2/0,5 ^d	11,6±0,8/2,5 ^a	
25.gün	7,3±0,8/1,9 ^a	14,8±0,9/2,8 ^{b,a}	13,4±1,0/2,9 ^{c,a}	10,3±2,1/1,9 ^a	16,5±1,7/5,3 ^{a,e}	
Ortalama	9,4±1,1/2,7 ^{a,b,c,d}	13,1±0,8/2,4 ^a	12,4±0,8/2,5 ^a	9,9±0,6/1,4	13,7±1,1/3,3 ^a	
Test İstatistiği	Z <-3,900		p <0,05			

*20.gün 1.enjeksiyon öncesi; 23.gün 2.enjeksiyon sonrası belirtmektedir.

Deney sonunda ön/son test ölçümlerine göre Kontrol grubu sol göz içi basınç düzeyi %35 oranında azaldığı belirlendi (p<0,05). MKH uygulaması yapılan; Kontrol grubu sol göz içi basınç düzeyi %20 oranında azalan (p<0,05), Diyabet ve Tamoksifen grupların %47 oranında artan (p<0,05) ve Diyabetik Tamoksifen grubunun ise %72 oranında artan (p<0,05) değişim olduğu belirlendi.

Deney süresince Kontrol grubuna göre; MKH uygulanan Kontrol grubunun sol GİB düzeyi %5 oranında artan değişim görülürken (p>0,05), Diyabet grubunun %39, Tamoksifen grubunun %32 ve Diyabetik Tamoksifen grubunun %46 oranında arttığı tespit edildi (p<0,05).

Gruplar arasında deney başlangıcında, K/MKH grubuna göre MKH uygulanan; Diyabet grubu sol GİB düzeyi %21 oranında azaldığı, Tamoksifen grubunda %29 ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %25 oranında azalan değişim olduğu tespit edildi (p<0,05). Ön test değerleri arasında, Kontrol grubu sol göz içi basınç düzeyine göre K/MKH grubunda %23 oranında azalan değişim görülürken Diyabetik Tamoksifen grubunda %37 oranında artan değişim görüldü (p<0,05).

K/MKH grubunun sol GİB düzeyi, Kontrol grubuna göre, 21.gün %2 oranında azalırken (p<0,05); 23.gün %4 oranında arttığı belirlendi (p>0,05). 22.gün sol GİB düzeyi, başlangıç değerine göre, %24 oranında azalırken (p<0,05), 24.gün %34 (p<0,05) ve

25.gün %20 ($p>0,05$) oranında azaldığı belirlendi. 25.gün Kontrol grubuna göre %41 oranında arttığı tespit edildi ($p<0,05$).

Sağ göze uygulanan birinci enjeksiyondan sonra Diyabetik grubu sol göz içi basınç düzeyi Kontrol grubuna göre %32 oranında artarken K/MKH grubuna göre %35 oranında arttığı belirlendi ($p<0,05$). Diyabetik Tamoksifen grubu GİB düzeyi Kontrol grubuna göre %78 oranında artarken K/MKH grubuna göre %82 oranında arttığı belirlendi ($p<0,05$). Tamoksifen grubunu GİB düzeyi K/MKH grubuna göre %32 oranında arttığı tespit edildi ($p<0,05$). Sağ göze uygulanan birinci enjeksiyondan 24 saat sonra Diyabet grubu sol GİB düzeyinde, Kontrole göre %26 oranında artan değişim görüldü($p>0,05$), Tamoksifen grubunda %21 oranda artan($p>0,05$) değişim görülürken Diyabetik Tamoksifen grubunda, %33 oranında artan değişim görüldü ($p<0,05$); MKH uygulanmış Kontrol grubuna göre Diyabet grubu sol göz içi basınç düzeyinde %30 oranında artan ($p<0,05$), Tamoksifen grubunda %25 oranında artan ($p>0,05$) ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %37 oranında artan ($p<0,05$) değişim belirlendi.

Sağ göze uygulanan ikinci enjeksiyondan sonra, Kontrol grubuna göre sol GİB düzeyleri arasında; Diyabet grubunda %98 oranında artan ($p<0,05$), Tamoksifen grubunda %44 oranında artan ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %82 oranında artan ($p<0,05$) değişim tespit edilirken MKH uygulanmış Kontrol grubuna göre; Diyabet grubunda %86 oranında artan ($p<0,05$), Tamoksifen grubunda %35 oranında artan ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %72 oranında artan ($p<0,05$) değişim tespit edildi. Sağ göze uygulanan ikinci enjeksiyondan 24 saat sonra Kontrol grubuna göre; Diyabet grubunda %77 oranında artan ($p<0,05$), Tamoksifen grubunda %69 oranında artan ($p<0,05$) ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %59 oranında artan ($p<0,05$) değişim tespit edilirken MKH uygulanmış Kontrol grubuna göre; Diyabet grubunda %52 oranında artan ($p<0,05$), Tamoksifen grubunda %45 oranında ($p<0,05$) artan ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %37 oranında artan ($p<0,05$) değişim tespit edildi. 2.enjeksiyondan 48 saat sonra Kontrol grubuna göre; Diyabet grubunda %102 oranında artan ($p<0,05$), Tamoksifen grubunda %84 oranında artan ($p<0,05$) ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %126 oranında artan ($p<0,05$) değişim tespit edilirken MKH uygulanmış Kontrol grubuna göre; Diyabet grubunda %44 oranında artan ($p<0,05$), Tamoksifen grubunda %30 oranında ($p<0,05$) artan ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %60 oranında artan ($p<0,05$) değişim tespit edildi.

Gruplar arasında, sağ göze uygulanan 1.enjeksiyondan sonra sol göz içi basınç düzeyinde; Tamoksifen grubuna göre, TAM/MKH grubunda %90 oranda ($p<0,05$), Diyabetik Tamoksifen grubunda %162 oranda artan yönde değişim görüldü ($p<0,05$), Diyabet grubuna göre D/MKH grubunda %24 ($p<0,05$) ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %67 oranında artan değişim belirlendi ($p<0,05$). Diyabet grubuna göre Tamoksifen grubunda %37 oranında azalan ($p<0,05$) yönde değişim görülürken 1. MKH enjeksiyonu sonrası %3 oranında azalan($p>0,05$) değişim görüldü.

Sağ göze uygulanan 2.enjeksiyondan sonra sol GİB düzeyinde; Tamoksifen grubuna göre, TAM/MKH grubunda %92 oranda ($p>0,05$), Diyabetik Tamoksifen grubunda %81 oranında artan yönde değişim görüldü ($p<0,05$), Diyabet grubuna göre D/MKH grubunda %39 ($p<0,05$) ve Diyabetik Tamoksifen grubunda %25 oranında artan değişim belirlendi ($p<0,05$). Diyabet grubuna göre Tamoksifen grubunda %31 oranında azalan ($p>0,05$) yönde değişim görülürken 2. MKH enjeksiyonu sonrası %5 oranında azalan ($p<0,05$) değişim tespit edildi.

4.3.ELEKTROFİZYOLOJİK VERİLER

Deneklerden elde edilen elektroensefalografik bulguların analizleri; tekli uygulama gruplarında ön test ve son test verileri arasında ve çoklu uygulama gruplarında MKH enjeksiyon öncesi-enjeksiyon sonrası verileri arasında, aydınlık ve karanlık periyotlarda değerlendirilerek tablolarda sunulmuştur. Diyabet, tamoksifen ve diyabetiklerde tamoksifen uygulamasının görsel yolda oluşabilecek tahribat üzerindeki mezenkimal kök hücrenin iyileştirici etkisini irdeleyebilmek amacıyla oluşturulan Diyabetik Retinopati, Tamoksifen Retinopati ve Diyabetik Retinopati modelleri olmak üzere üç farklı model üzerinde Vizüel Evoked Potential-Görsel Uyarı Potansiyeli analiz sonuçları aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma ($X\pm SS$) şeklinde ifade edilmiştir.

4.3.1.Elektroensefalografi Bulguları

Çalışmaya alınan K, K/MKH, D, D/MKH ve B gruplarında (Tekli uygulama grupları) ve D/MKH, TAM/MKH , D+TAM/MKH (Çoklu uygulama grupları) EEG kayıtları frontal, parietal ve oksipital bölgelerden Aydınlık ve Karanlık safhalarda alınmış olup kayıt analizlerinin Minimum-Maksimum-Ortalama Güç potansiyeli ve Genlik olarak

sonuçlandırılan verileri grup içi ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.21 ve Tablo 4.26 arasında sunulmuştur.

4.3.1.3. Diyabetik- Tamoksifen- Retinopati Modeli Verileri: Diyabetik Tamoksifen Sıçan modelleri tek doz STZ ile oluşturulduktan sonra tamoksifen ilacının 10mk/kg/gün oral avaj yoluyla uygulanarak 20 gün sonra intravitreal MKH enjeksiyonu uygulanmadan önce ve uygulandıktan sonraki fiziksel ve fizyolojik parametreleri belirlenerek elektrofizyolojik kayıtlar elde edildi.

Tablo 4.21: Tekli uygulama grupları diyabetik tamoksifen retinopati frontal bölge EEG bulguları

Gruplar	<i>Frontal mV</i>		Kontrol (n=6) <i>X±SH/SS</i>	Diyabet (n=10) <i>X±SH/SS</i>	TAM (n=8) <i>X±SH/SS</i>	Buffer (n=2) <i>X±SH/SS</i>
ÖnTest	Minimum	A	-0,28±0,7	-0,11±0,1	-0,43±1,1	-0,30±0,1
		K	-0,16±0,2	-0,16±0,4	-0,29±0,5	-0,10±0,1
	Maksimum	A	0,17±0,1	0,13±0,1	0,19±0,4	0,34±0,4
		K	0,15±0,1	0,11±0,1	0,19±0,3^b	0,19±0,3
	Ort. Güç	A	2,85±10,0	0,21±0,3	3,17±10,5	1,29±1,6
		K	0,69±0,9	0,49±1,7	1,36±2,7^b	0,74±0,9
	Genlik	A	0,44±0,8	0,24±0,2	0,61±1,5	0,64±0,4
		K	0,26±0,3	0,27±0,4	0,48±0,7	0,29±0,3
Son Test	Minimum	A	-0,24±0,3	-0,15±0,2	-0,23±0,7	-0,21±0,2
		K	-0,22±0,4	-0,1±0,1	-0,09±0,1	-0,07±0,0
	Maksimum	A	0,31±0,4	0,19±0,4	0,18±0,2	0,32±0,3
		K	0,13±0,1	0,1±0,1	0,12±0,2	0,10±0,2
	Ort. Güç	A	0,91±0,8	0,63±1,8	1,68±7,0	0,71±0,7
		K	0,77±1,0	0,1±0,1	0,19±0,2	0,18±0,2
	Genlik	A	0,54±0,5	0,34±0,4	0,41±0,8	0,53±0,5
		K	0,35±0,4	0,15±0,1	0,20±0,2	0,17±0,1
Test İstatistiği			Z<-2,001		p<0,05	

Frontal bölge EEG bulguları arasında Diyabet grubuna göre Tamoksifen grubunun maksimum (K) ve Ort. Güç (K) değerleri arasında, ön testte, %73 ve %178 oranında artan (p<0,05) düzeyde farklılık görülmesine karşın son testte fark görülmedi.

Ön/Son test verileri arasında Kontrol grubunda anlamlı düzeyde fark görülmezken Diyabet grubu son test verileri aydınlık ve karanlık safhaları arasında maksimum değerlerinde %47, Ort.Güç değerlerinde %84 ve Genlik değerleri arasında %56 oranında azalan fark tespit edildi (p<0,05). Tamoksifen grubu Ort.Güç (K) potansiyeli son test değerinin %86 oranında azaldığı tespit edildi (p<0,05).

Tablo 4.22: Çoklu uygulama grupları diyabetik tamoksifen retinopati frontal bölge EEG bulguları

Gruplar	Frontal mV	Kontrol (n=6) X±SS	K/MKH (n=6) X±SS	D/MKH (n=10) X±SS	TAM/MKH (n=8) X±SS	D+TAM/MKH (n=10) X±SS
ÖnTest/ Kök Hücre Enjeksiyon Öncesi	Minimum	A -0,28±0,7	-0,15±0,1	-0,45±1,1	-0,31±0,3	-0,55±0,9^{a,x}
		K -0,16±0,2	-0,12±0,2	-0,20±0,3	-0,27±0,2	-0,46±0,9^d
	Maksimum	A 0,17±0,1	0,16±0,2	0,29±0,3	0,35±0,5	0,57±1,3^x
		K 0,15±0,1	0,20±0,4	0,26±0,5	0,29±0,3^{c,x}	0,29±0,5^x
	Ort. Güç	A 2,85±10,0	0,58±0,6	3,75±12,2	1,89±4,2	3,29±6,7^x
		K 0,69±0,9	0,86±1,9	1,62±4,3	1,26±2,1^{c,x}	2,98±7,8^{x,d}
	Genlik	A 0,44±0,8	0,31±0,3	0,76±1,4	0,67±0,8	1,12±1,8^{a,x}
		K 0,26±0,3	0,32±0,5	0,46±0,7	0,55±0,5^{c,x}	0,75±1,4^d
Son Test/ Kök Hücre Enjeksiyon Sonrası	Minimum	A -0,24±0,3	-0,47±0,9	-0,16±0,2	-0,49±1,3	-0,10±0,2^d
		K -0,22±0,4	-0,11±0,1	-0,34±1,4	-0,23±0,4^{c,x}	-0,12±0,2^d
	Maksimum	A 0,31±0,4	0,41±1,1	0,12±0,2	0,21±0,2^{c,x}	0,20±0,4
		K 0,13±0,1	0,13±0,2	0,11±0,2	0,16±0,1^{c,x}	0,17±0,4^d
	Ort. Güç	A 0,91±0,8	8,00±29,4	0,47±0,9	1,55±4,4^{c,x}	0,39±1,1^d
		K 0,77±1,0	0,49±0,9	2,24±11,2	0,65±1,0^{c,x}	0,52±0,1^d
	Genlik	A 0,54±0,5	0,88±0,2	0,31±0,3	0,71±1,4^{c,x}	0,30±0,5^d
		K 0,35±0,4	0,25±0,3	0,45±1,5	0,39±0,5^{c,x}	0,29±0,6^d
Test İstatistiği		Z<-2,001			p<0,05	

*Kontrol:a, K/MKH:b, D/MKH:c, TAM/MKH :d, D+TAM/MKH :e ; x: Diyabet grubu ile anlamlı fark olduğunu gösterir.

Deneklerin enjeksiyon öncesi ile enjeksiyon sonrası Frontal bölge EEG bulguları karşılaştırıldığında Kontrol grubunda MKH uygulaması sonrası anlamlı derecede fark görülmedi ($p>0,05$).

Son test değerleri arasında Diyabet grubu Maksimum, Ortalama Güç Potansiyeli ve Genlik bulgularının Aydınlık ve Karanlık safhaları arasında azalan yönde anlamlı derecede fark görülürken ($p<0,05$) D/MKH grubunda MKH enjeksiyonu sonrası anlamlı düzeyde fark görülmedi ($p>0,05$). D/MKH grubu minimum ve maksimum (A) değerinde enjeksiyon sonrası yaklaşık %60 oranında azalan değişim görüldü ($p<0,05$). D+TAM/MKH grubunda ise minimum(A) değerleri arasında enjeksiyon sonrası %82 oranında, maksimum (K)değerlerinde %42 oranında Ort. Güç (A) değerlerinde %88 ve genlik (A) değerleri arasında %73 oranında azalan yönde değişim ($p<0,05$) tespit edildi.

D+TAM/MKH grubu aydınlık ve karanlık safhaları minimum ve genlik değerleri arasında MKH enjeksiyonu öncesi %16 ve %33 oranında ($p<0,05$) azalan değişim görülürken MKH enjeksiyonu sonrası fark görülmedi ($p>0,05$).

Gruplar arasında D+TAM/MKH grubunun, Kontrol grubuna göre, minimum(A) değerleri arasında %96 ve Diyabet grubuna göre %400 oranında artan değişim($p<0,05$); maksimum(A) değerleri arasında Diyabet grubuna göre %338 oranında artan ve

maksimum(K) değerleri arasında %164 oranında artan ($p<0,05$); Ort. Güç değerleri arasında Diyabet grubuna göre %1466 (A) ve %508 (K) artan ($p<0,05$) ve Genlik (A) bulguları arasında Diyabet grubuna göre %366 oranında artan değişim görülürken MKH enjeksiyonu sonrası fark görülmedi ($p>0,05$).

Gruplar arasında TAM/MKH grubuna göre, D+TAM/MKH grubu minimum(K) değerleri arasında %70 artan oranda fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası %47 oranında azalan yönde anlamlı görüldü ($p<0,05$); Ort. Güç (K) değerleri arasında %137 oranda artan derecede fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası %20 oranında azalan yönde anlamlı görüldü ($p<0,05$) ve Genlik (K) bulguları arasında %36 oranında artan değişim görülürken MKH enjeksiyonu sonrası %26 oranında azalan yönde anlamlı görüldü ($p<0,05$).

Tablo 4.23: Tekli Uygulama grupları diyabetik tamoksifen retinopati pariyetal bölge EEG bulguları

Gruplar	Pariyetal mV		Kontrol (n=6) X±SH/SS	Diyabet (n=10) X±SH/SS	Tamoksifen (n=8) X±SH/SS	Buffer (n=2) X±SH/SS	
ÖnTest	Minimum	A	-0,35±0,6	-0,34±0,7	-0,19±1,9	-0,30±0,4	
		K	-0,58±1,3	-0,21±0,4	-0,19±0,2	-0,33±0,5	
	Maksimum	A	0,32±0,6	,43±0,6	0,17±2,3 ^b	0,22±0,1	
		K	0,6±1,3	0,26±0,7	0,23±0,3	0,21±0,2	
	Ort. Güç	A	3,42±8,9	5,1±22,8	1,0±2,1	10,6±0,8	
		K	10,78±27,3	2,1±6,6	1,0±2,1	1,39±2,7	
	Genlik	A	0,67±1,2	0,78±1,3	0,36±0,4 ^b	0,58±0,3	
		K	1,26±2,5	0,49±0,8	0,42±0,5	0,53±0,8	
	Son Test	Minimum	A	-0,29±0,6	-0,13±0,1	-0,12±0,2	-0,10±0,1
			K	-0,18±0,2	-0,1±0,0	-0,11±0,1	-0,12±0,1
Maksimum		A	0,17±0,2	0,15±0,1	0,30±0,8	0,14±0,1	
		K	0,25±0,4	0,07±0,1	0,09±0,08	0,06±0,0	
Ort. Güç		A	0,79±1,8	0,27±0,3	1,52±6,0	0,20±0,1	
		K	0,91±1,7	0,16±0,1	0,19±0,2	0,25±0,2	
Genlik		A	0,47±0,7	0,28±0,3	0,42±0,9	0,24±0,1	
		K	0,43±0,5	0,15±0,1	0,20±0,1	0,18±0,1	
Test İstatistiği			Z<-2,111	p<0,04	AD		

*Kontrol:a, Diyabet:b, Tamoksifen:c, Buffer:d, harfler gruplar arasında anlamlı fark olduğunu gösterir.

Kontrol grubu Ortalama Güç (A) potansiyelleri verileri arasında %77 oranında artan düzeyde farklılık görülürken Diyabet grubunda %507 oranında azalan ve Tamoksifen grubunda Ort. Güç (K) safhada %52 oranında artan düzeyde farklılık görüldü ($p<0,05$).

Minimum (A) son test verisinin Diyabet grubunda, %61 oranda azaldığı tespit edildi ($p<0,05$). Maksimum (A) son test verisinin Diyabet grubunda, %65 oranda azaldığı

görüldürken; Tamoksifen grubunda Maksimum (K) son test verisinin %61 oranda azaldığı görüldü ($p<0,05$). Ort. Güç(A) son test verileri arasında Diyabet grubunda %95 ($p<0,05$) oranında azalma görüldürken, Tamoksifen grubunda Karanlık safhada %81 oranında azaldığı belirlendi ($p<0,05$). Genlik (A) son test verisinin Diyabet grubunda, %64 oranda azaldığı tespit edildi ($p<0,05$). Buffer grubunda ön-son test verileri arasında bir değişim belirlenmedi ($p>0,05$).

Diyabet grubu ön test verileri aydınlık ve karanlık safhaları arasında Minimum, Maksimum, Ort. Güç ve genlik verileri arasında sırayla %38, %40, %58, %37 ($p<0,05$) oranında azalan düzeyde farklılık görüldürken Kontrol grubunda görülmedi.

Gruplar arasında Diyabet grubuna göre Tamoksifen grubu Maksimum (A) ön test verileri arasında %60 oranda, Genlik (A) verileri arasında %54 oranda azalma olduğu belirlendi ($p<0,05$).

Tablo 4.24: Çoklu uygulama grupları diyabetik tamoksifen retinopati pariyetal bölge EEG bulguları

Gruplar	<i>Pariyetal mV</i>		Kontrol (<i>n</i> =6) <i>X</i> ± <i>SS</i>	K/MKH (<i>n</i> =6) <i>X</i> ± <i>SS</i>	D/MKH (<i>n</i> =10) <i>X</i> ± <i>SS</i>	TAM/MKH (<i>n</i> =8) <i>X</i> ± <i>SS</i>	D+TAM/MKH (<i>n</i> =10) <i>X</i> ± <i>SS</i>
Ön Test/ Kök Hücre Enjeksiyon Öncesi	Minimum	A	-0,35±0,6	-0,25±0,4	-0,33±0,4	-0,32±0,2	-0,59±0,9
		K	-0,58±1,3	-0,14±0,2	-0,18±0,2	-0,25±0,3	-0,29±0,4
	Maksimum	A	0,32±0,6	0,24±0,5	0,55±0,8	0,35±0,4	0,61±1,1
		K	0,6±1,3	0,11±0,1	0,18±0,2	0,29±0,3	0,48±0,9
	Ort. Güç	A	3,42±8,9	1,67±5,2	20,0±3,4	1,38±2,2	3,35±7,2
		K	10,78±27,3	0,48±1,1	0,55±0,9	1,82±3,9	2,22±4,9
	Genlik	A	0,67±1,2	0,49±0,9	0,88±0,9	0,66±0,6	1,21±1,9
		K	1,26±2,5	0,24±0,2	0,36±0,4	0,54±0,5	0,78±1,2
Son Test/ Kök Hücre Enjeksiyon Sonrası	Minimum	A	-0,29±0,6	-0,14±0,1	-0,12±0,2	-0,21±0,2	-0,25±0,4
		K	-0,18±0,2	-0,11±0,1	-0,05±0,0	-0,27±0,4^c	-0,18±0,3^d
	Maksimum	A	0,17±0,2	0,23±0,3	0,17±0,4	0,56±1,0^c	0,30±0,5^c
		K	0,25±0,4	0,10±0,2	0,04±0,0	0,31±0,5^c	0,22±0,4^d
	Ort. Güç	A	0,79±1,8	0,55±1,0	0,36±0,9	1,80±2,9^c	0,91±1,7^c
		K	0,91±1,7	0,25±0,3	0,07±0,0	1,33±2,2^c	0,90±1,9^{c,d}
	Genlik	A	0,47±0,7	0,37±0,4	0,29±0,5	0,77±1,2^c	0,56±0,7
		K	0,43±0,5	0,22±0,2	0,09±0,1	0,57±0,7^c	0,40±0,6^{c,d}
Test İstatistiği			Z<-2,111 p<0,04	AD	Z<-1,985	p<0,05	

*Kontrol:a, K/MKH:b, D/MKH:c, TAM/MKH :d, D+TAM/MKH :e ; harfler ile anlamlı fark olduğunu gösterir.

Gruplar arasında MKH enjeksiyonu sonrası; Minimum(K) değerleri arasında TAM/MKH grubuna göre D/MKH grubunda %82 oranında azalan değişim görüldürken D+TAM/MKH grubunda %33 oranında azalan değişim belirlendi ($p<0,05$), Maksimum(A) değerleri arasında TAM/MKH grubuna göre D/MKH grubunda %70

oranında azalan değişim görülürken ($p<0,05$) D+TAM/MKH grubunda, D/MKH grubuna göre, %77 oranında artan değişim belirlendi ($p<0,05$), Maksimum (K) değerleri arasında TAM/MKH grubuna göre D/MKH grubunda %87 oranında azalan değişim görülürken D+TAM/MKH grubunda %29 oranında azalan değişim belirlendi ($p<0,05$), Ort. Güç(A) değerleri arasında D/MKH grubuna göre TAM/MKH grubunda %400 oranında artan değişim görülürken D+TAM/MKH grubunda %153 oranında artan değişim belirlendi ($p<0,05$). Ort. Güç(K) değerleri arasında D/MKH grubuna göre TAM/MKH grubunda %1800 oranında artan değişim görülürken D+TAM/MKH grubunda %1186 oranında artan değişim belirlendi ($p<0,05$), TAM/MKH grubuna göre D+TAM/MKH grubunda %32 oranında azalan değişim belirlendi ($p<0,05$) ve Genlik(A) değerleri arasında D/MKH grubuna göre TAM/MKH grubunda %166 oranında artan değişim tespit edildi ($p<0,05$), Genlik(K) değerleri arasında D/MKH grubuna göre TAM/MKH grubunda %533 oranında artan değişim görülürken D+TAM/MKH grubunda %344 oranında artan değişim görüldü ($p<0,05$) ve TAM/MKH grubuna göre D+TAM/MKH grubunda %30 oranında azalan değişim tespit edildi ($p<0,05$).

Ön-Son Test verileri arasında; Kontrol grubunda Ort. Güç(A) değerleri arasında %77 oranında azalan değişim görülürken ($p<0,05$) MKH uygulanan, Kontrol grubunda bir değişim görülmezken($p>0,05$), Diyabet grubu Minimum, Maksimum, Ort.Güç ve Genlik (A) değerleri arasında sırasıyla %64, %69, %98 ve %67 oranında azalan değişim tespit edildi.

Aydınlık-Karanlık safhaları arasında; MKH enjeksiyonu öncesi D/MKH grubu Minimum, Maksimum, Ort.Güç ve Genlik değerleri arasında sırasıyla %46, %67, %97 ve %59 oranında azalan değişim görülürken ($p<0,05$), MKH enjeksiyonu sonrası sırasıyla %58, %77, %81 ve %69 oranında azalan değişim belirlendi ($p<0,05$), TAM/MKH grubunda değişim görülmezken D+TAM/MKH grubunda MKH enjeksiyonu öncesi Minimum, Maksimum, Ort.Güç ve Genlik değerleri arasında sırasıyla %51, %21, %34 ve %36 oranında ($p<0,05$) azalan değişim görülürken ($p<0,05$) MKH enjeksiyonu sonrası anlamlı düzeyde değişim belirlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.25: Tekli uygulama grupları diyabetik tamoksifen retinopati oksipital bölge EEG bulguları

Gruplar	Oksipital mV		Kontrol <i>X</i> ± <i>SS</i> (<i>n</i> =6)	Diyabet <i>(n</i> =10) <i>X</i> ± <i>SS</i>	TAM <i>(n</i> =8) <i>X</i> ± <i>SS</i>	Buffer <i>(n</i> =2) <i>X</i> ± <i>SS</i>
Ön Test	Minimum	A	-0,29±0,3 ^{a*}	-0,46±0,6	-0,28±0,4	-0,88±0,9
		K	-1,04±2,4	-0,32±0,7	-0,37±0,7	-0,18±0,2
	Maksimum	A	0,26±0,3 ^a	0,63±1,0	0,29±0,5	0,78±0,7
		K	1,04±2,4	0,31±0,5	0,42±0,7	0,37±0,5
	Ort. Güç	A	1,48±1,8 ^a	3,56±8,5	2,21±5,5	6,28±6,7
		K	20,9±57,7	1,77±5,8	2,32±4,8 ^c	2,81±0,5
	Genlik	A	0,55±0,5 ^a	1,09±1,4	0,57±0,9	1,67±1,5
		K	2,08±4,8	0,35±0,3	0,73±1,1	0,56±0,7
Son Test	Minimum	A	-0,28±0,4	-0,28±0,	-0,25±0,6	-0,15±0,1
		K	-0,22±0,4	-0,14±0,	-0,14±0,2	-0,34±0,6
	Maksimum	A	0,29±0,4	0,31±0,6 ^b	0,25±0,3	0,11±0,1
		K	0,16±0,2	0,13±0,2 ^b	0,17±0,2	0,20±0,4
	Ort. Güç	A	1,1±1,8	1,90±5,9	1,18±3,8	0,32±0,3
		K	1,09±2,8	0,30±0,4	0,28±0,3 ^c	0,71±1,3
	Genlik	A	0,59±0,6	0,56±0,9 ^b	0,50±0,7	0,25±0,1
		K	0,38±0,5	0,26±0,3 ^b	0,31±0,3	0,55±0,9
Test İstatistiği			Z<-1,966 p<0,05			

*Kontrol:a, Diyabet:b, Tamoksifen:c, Buffer:d, harfler gruplar arasında anlamlı fark olduğunu gösterir.

Diyabet grubuna göre; D+TAM/MKH Minimum (A) verileri arasında %63 oranında (p<0,05) artan düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (p>0,05), Minimum (K) verileri arasında; D+TAM/MKH grubunda %47 oranında (p<0,05) artan düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (p>0,05), TAM/MKH grubunda %59 oranında (p<0,05) artan düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası %250 oranında (p<0,05) artan düzeyde anlamlı fark tespit edildi.

Diyabet grubuna göre; D+TAM/MKH Maksimum (A) verileri arasında %54 oranında (p<0,05) artan düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası fark görülmedi(p>0,05), TAM/MKH grubunda enjeksiyon sonrası %77 oranında artan düzeyde fark görüldü(p<0,05), TAM/MKH Maksimum (K) verileri arasında %139 oranında (p<0,05) artan düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası %231 oranında artan düzeyde fark tespit edildi(p<0,05).

Ortalama Güç (A) değerleri arasında, Diyabet grubuna göre; D+TAM/MKH grubunda %104 oranında artan düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası fark görülmedi (p<0,05), TAM/MKH grubunda %122 oranında artan, düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası %143 oranında artan düzeyde fark görüldü (p<0,05). Ortalama Güç (K) değerleri arasında, Diyabet grubuna göre; TAM/MKH grubunda %166 oranında

artan düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası %1730 oranında artan düzeyde fark görüldü ($p<0,05$).

Genlik (A) değerleri arasında; Kontrol grubuna göre, D+TAM/MKH grubunda %214 oranında artan, Diyabet grubuna göre %58 oranında artan ($p<0,05$) düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası fark görülmedi ($p<0,05$). Genlik (K) değerleri arasında; Diyabet grubuna göre, TAM/MKH grubunda %254 oranında artan ($p<0,05$) düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası %300 oranında fark görüldü ($p<0,05$).

Diyabet grubunda, Maksimum ve Genlik verilerinin aydınlık-karanlık son test değerleri arasında %58 ve %54 oranında azalan yönde fark görüldü ($p<0,05$).

Tamoksifen grubunda Ort. Güç (K) potansiyeli son test değeri %88 oranında azaldığı belirlendi ($p<0,05$).

Tablo 4.26: Çoklu uygulama grupları diyabetik- tamoksifen retinopati oksipital bölge EEG bulguları

Gruplar	Oksipital mV		Kontrol (n=6) X±SS	K/MKH (n=6) X±SS	D/MKH (n=10) X±SS	TAM/MKH (n=8) X±SS	D+TAM/MKH (n=10) X±SS
Ön Test/ Kök Hücre Enjeksiyon Öncesi	Minimum	A	-0,29±0,3 ^{a*}	-0,40±0,5	-0,68±0,7	-0,70±0,5	-0,75±0,7 ^a
		K	-1,04±2,4	-0,09±0,1 ^b	-0,33±0,4 ^c	-0,51±0,4 ^{b,e,f}	-0,47±0,6 ^b
	Maksimum	A	0,26±0,3 ^a	0,53±0,8	0,65±0,6	0,87±0,8	0,97±1,1 ^a
		K	1,04±2,4	-0,11±0,1	0,32±0,4	0,74±0,7 ^{c,e}	0,53±0,8 ^d
	Ort. Güç	A	1,48±1,8 ^a	4,38±7,5	4,71±6,1	7,90±0,9 ^c	7,27±9,1 ^{a,b}
		K	20,9±57,7	0,31±0,4	1,50±2,6	4,70±5,2 ^c	3,40±5,9 ^{b,d}
	Genlik	A	0,55±0,5 ^a	0,98±1,4	1,34±1,2	1,61±1,1	1,73±1,5 ^a
		K	2,08±4,8	0,20±0,2	0,65±0,8	1,24±0,9 ^c	0,99±1,3 ^{b,d}
Son Test/ Kök Hücre Enjeksiyon Sonrası	Minimum	A	-0,28±0,4	-,18±0,2	-0,13±0,1	-0,48±0,5 ^c	-0,35±0,6
		K	-0,22±0,4	-0,11±0,1	-0,1±0,1	-0,49±0,5 ^c	-0,30±0,6 ^{b,c,d}
	Maksimum	A	0,29±0,4	0,23±0,2	0,24±0,2	0,55±0,6 ^c	0,44±0,7
		K	0,16±0,2	0,10±0,1	0,1±0,1	0,55±0,6 ^c	0,43±0,7 ^{c,d}
	Ort. Güç	A	1,1±1,8	0,64±0,8	0,58±0,8	4,61±7,0 ^c	2,51±6,8 ^d
		K	1,09±2,8	0,29±0,3	0,2±0,3	5,49±7,9 ^c	2,84±8,9 ^{c,d}
	Genlik	A	0,59±0,6	0,39±0,3	0,38±0,3	1,03±0,9 ^c	0,71±1,2 ^d
		K	0,38±0,5	0,21±0,2	0,2±0,2	1,04±0,9 ^c	0,73±1,3 ^{c,d}
Test İstatistiği			Z<-1,966 p<0,05				

*Kontrol:a, K/MKH:b, D/MKH:c, TAM/MKH :d, D+TAM/MKH :e ; harfler ile anlamlı fark olduğunu gösterir.

Kontrol grubuna göre; D+TAM/MKH Minimum (A) verileri arasında %159 oranında ($p<0,05$) artan düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p>0,05$), D+TAM/MKH Maksimum (A) verileri arasında %273 oranında ($p<0,05$) artan düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

TAM/MKH grubuna göre; Maksimum(K) verileri arasında D/MKH grubunda %57 oranında azalan ($p<0,05$), D+TAM/MKH grubunda %28 oranında azalan ($p<0,05$) değişim belirlenirken MKH enjeksiyonu sonrası %98 ve %21 oranında azalan değişim belirlendi ($p<0,05$).

Ortalama Güç (A) değerleri arasında; Kontrol grubuna göre, D+TAM/MKH grubunda %391 oranında artan, Diyabet grubuna göre %104 oranında artan düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası fark görülmedi ($p<0,05$), D/MKH grubuna göre TAM/MKH %67 oranında artan düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası %695 oranında artan fark tespit edildi ($p<0,05$). Ortalama Güç (K) değerleri arasında; K/MKH grubuna göre D+TAM/MKH grubunda %1416 oranında artan fark görülürken($p<0,05$) MKH enjeksiyonu sonrası fark görülmedi ($p<0,05$), TAM/MKH grubuna göre, D+TAM/MKH grubunda %28 oranında azalan düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası %46 oranında azalan yönde fark görüldü ($p<0,05$) ve D/MKH grubunda %68 oranında azalan düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası %96 oranında azalan yönde fark görüldü ($p<0,05$). Ortalama Güç (K) değerleri arasında; D/MKH grubuna göre D+TAM/MKH grubunda, MKH enjeksiyonu sonrası %1320 oranında artan fark görüldü ($p<0,05$).

Genlik (A) değerleri arasında; Kontrol grubuna göre, D+TAM/MKH grubunda %214 oranında artan, Diyabet grubuna göre %58 oranında artan ($p<0,05$) düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası fark görülmedi ($p<0,05$). Genlik (K) değerleri arasında; K/MKH grubuna göre, D+TAM/MKH grubunda %395 oranında artan ($p<0,05$) düzeyde fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası fark görülmedi ($p<0,05$), TAM/MKH grubuna göre D/MKH grubunda %48 oranında ve D+TAM/MKH grubunda %20 oranında azalan değişim belirlenirken MKH enjeksiyonu sonrası %81 ve %30 oranında azalan değişim belirlendi ($p<0,05$). Genlik (K) değerleri arasında; D/MKH grubuna göre, D+TAM/MKH grubunda %265 oranında artan ($p<0,05$) düzeyde fark görüldü.

K/MKH grubu Minimum, Maksimum ve Genlik verilerinin aydınlık-karanlık safhaları arasında yaklaşık %79 oranında azalan fark görülürken ($p<0,05$) MKH enjeksiyonu sonrası fark belirlenmedi($p>0,05$).

D/MKH grubu Minimum, Maksimum, Ort. Güç ve Genlik verilerinin aydınlık-karanlık safhaları arasında yaklaşık %53 oranında azalan fark görülürken ($p<0,05$) MKH

enjeksiyonu sonrası sırasıyla %23, %58, %66 ve %47 oranında azalan yönde fark belirlendi($p>0,05$). D/MKH grubu Minimum (A), Maksimum(A), Ort. Güç (A) ve Genlik(A) değerleri MKH enjeksiyonu sonrası sırasıyla %81, %63, %88 ve %72 oranında azaldığı belirlendi ($p<0,05$). TAM/MKH grubu Genlik(A) değerleri MKH enjeksiyonu sonrası %36 oranında azaldığı belirlendi ($p<0,05$).

D+TAM/MKH grubu Minimum, Maksimum, Ort. Güç ve Genlik verilerinin aydınlık-karanlık safhaları arasında sırasıyla %37, %45, %53 ve %43 oranında azalan yönde fark görülürken($p<0,05$), MKH enjeksiyonu sonrası fark görülmedi ($p>0,05$). Minimum (A), Maksimum(A), Ort. Güç (A) ve Genlik(A) değerleri MKH enjeksiyonu sonrası sırasıyla %53, %55, %66 ve %59oranında azaldığı belirlendi ($p<0,05$), Minimum (K), Ort. Güç (K) ve Genlik(K) değerleri MKH enjeksiyonu sonrası sırasıyla %36, %17 ve %26 oranında azaldığı belirlendi ($p<0,05$).

4.3.2. Vizüel Evoked Potansiyel (VEP) Verileri:

Çalışmaya alınan tüm deneklerde hem tekli uygulama hem de çoklu uygulama yapılan gruplarda VEP kayıtları 1-3-6-9-12-15-18-21-24 Hz düzeylerinde alınmıştır. Kayıt analizlerinin 100msn-200msn-300msn süre içerisinde 1Hz, 12Hz, ve 24Hz frekans aralığında elde edilen veriler Tablo 4.27 ile Tablo 4.62 arasında sunulmuştur. Kayıtlar fotik uyaranlara farklı frekans aralıklarında alınan cevaplar olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler gruplar arası ve grup içi karşılaştırmaları kapsamaktadır.

4.3.2.1. Diyabetik retinopati modeli VEP verileri

STZ ile Diyabet oluşturulan deneklerde 40 dk Karanlık adaptasyonu oluşturulduktan sonra VEP verilerinin eldesi sağlandı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edilmiştir($X\pm SS$).

Tablo 4.27: Diyabetik retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz genlik verileri

Gruplar 100ms	Hz düzeyi (μ V)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X \pm SS$	<i>Sol Göz</i>	104,7 $\pm$ 82,2	138,4 $\pm$ 73,1	70,9$\pm$40,1	99,3$\pm$71,2	59,8 $\pm$ 26,5	54,7 $\pm$ 13,2
	<i>Sağ Göz</i>	83,1 $\pm$ 52,2	140,8 $\pm$ 94,4	57,9$\pm$46,3	74,2$\pm$24,9	63,4 $\pm$ 48,8	59,3 $\pm$ 28,1
Diyabet (n=10) $X \pm SS$	<i>Sol Göz</i>	131,9$\pm$87,3	207,6$\pm$190,1	102,9$\pm$63,2	77,1$\pm$42,1	91,2$\pm$30,1^c	62,2$\pm$11,7^c
	<i>Sağ Göz</i>	154,3 $\pm$ 117,5	263,3 $\pm$ 197,8	113,9 $\pm$ 102,1	89,2 $\pm$ 45,9	85,2 $\pm$ 29,6	66,4 $\pm$ 25,0
K/MKH (n=6) $X \pm SS$	<i>Sol Göz</i>	74,5$\pm$34,4	116,8$\pm$69,1	65,1$\pm$11,2^a	37,4$\pm$12,2^a	98,4$\pm$44,8^c	38,3$\pm$15,9^c
	<i>Sağ Göz</i>	79,1$\pm$50,9	59,9$\pm$36,5	71,1$\pm$20,7	42,3$\pm$29,7	89,7$\pm$47,1^c	44,2$\pm$25,2^c
D/MKH (n=10) $X \pm SS$	<i>Sol Göz</i>	95,9 $\pm$ 70,5	127,6 $\pm$ 194,7	80,6 $\pm$ 60,9	78,7 $\pm$ 57,6	80,5 $\pm$ 57,4	46,2 $\pm$ 21,7
	<i>Sağ Göz</i>	187,2 $\pm$ 192,3	88,5 $\pm$ 91,8	106,3 $\pm$ 92,2	74,4 $\pm$ 54,8	94,1 $\pm$ 60,1	39,8 $\pm$ 19,5
Buffer (n=2) $X \pm SS$	<i>Sol Göz</i>	67,9 $\pm$ 8,5	82,74 $\pm$ 11,8	40,5 $\pm$ 16,9	79,4 $\pm$ 62,5	65,1 $\pm$ 18,6	48,7 $\pm$ 29,5
	<i>Sağ Göz</i>	55,2 $\pm$ 10,0	137,1 $\pm$ 62,5	41,9 $\pm$ 5,3	59,1 $\pm$ 1,8	57,5 $\pm$ 11,3	73,1 $\pm$ 20,2
Test İstatistiği		t<9,526		Z<-1,989		p<0,05	

K/MKH grubunda sağ göze uygulanan MKH enjeksiyonundan sonra 12 Hz düzeyinde sol gözde %43 oranında ($p<0,05$) azalma gözlenirken sağ gözde anlamlı düzeyde fark gözlenmedi ($p>0,05$). 24 Hz düzeyinde enjeksiyon uygulanan sağ gözde %51 oranında azalma görülürken sol gözde %62 oranında azalma görüldü. D grubunda sol gözde %32 oranında azalma görülürken ($p<0,05$), D/MKH grubunda fark görülmedi. 1Hz düzeyinde Diyabet grubuna MKH enjeksiyonu sonrası sol göz genliğinde %39 ve sağ göz genliğinde %67 oranında azalan yönde değişim tespit edilirken ($p<0,05$); 24 hz düzeyinde sağ göz genliğinde %40 oranında azalan değişim belirlendi ($p<0,05$). 12 Hz düzeyinde Kontrol grubunun sol ve sağ gözleri arasında azalan yönde değişim görülürken MKH uygulaması sonrası görülmedi ($p<0,05$).

Tablo 4.28: Diyabetik retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz genlik bulguları

Gruplar 200ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) <i>X$\pm$SH/SS</i>	<i>Sol Göz</i>	147,3 $\pm$ 103,4	198,9 $\pm$ 87,2	78,8$\pm$36,0	141,9$\pm$110,5	65,3 $\pm$ 25,5	77,1 $\pm$ 27,8
	<i>Sağ Göz</i>	112,1 $\pm$ 71,7	191,8 $\pm$ 121,5	63,5$\pm$45,5	94,1$\pm$31,9	68,0 $\pm$ 50,8	82,2 $\pm$ 16,9
Diyabet (n=10) <i>X$\pm$SH/SS</i>	<i>Sol Göz</i>	165,8$\pm$91,5	268,1$\pm$252,3	127,6$\pm$64,8	101,4$\pm$44,2	105,7$\pm$32,8^e	78,0$\pm$15,4^e
	<i>Sağ Göz</i>	200,8$\pm$164,1	364,0$\pm$253,9	141,9$\pm$125,6	115,0$\pm$34,4	101,5$\pm$26,2^e	82,2$\pm$20,8^e
K/MKH (n=6) <i>X$\pm$SH/SS</i>	<i>Sol Göz</i>	93,5$\pm$36,3	149,8$\pm$81,1	81,8$\pm$29,2^a	52,2$\pm$7,7^a	117,2$\pm$53,8^b	49,7$\pm$11,1^b
	<i>Sağ Göz</i>	104,4$\pm$61,5	81,6$\pm$59,1	103,1$\pm$46,9	60,0$\pm$26,1	98,7$\pm$41,7^b	54,2$\pm$20,1^b
D/MKH (n=10) <i>X$\pm$SH/SS</i>	<i>Sol Göz</i>	122,3 $\pm$ 82,6	99,7 $\pm$ 45,2	106,8 $\pm$ 85,8	113,1 $\pm$ 83,8	93,8 $\pm$ 50,3	60,6 $\pm$ 28,6
	<i>Sağ Göz</i>	226,8$\pm$232,5	93,2$\pm$75,8	130,4$\pm$126,8	93,3$\pm$67,8	118,4$\pm$77,4^e	51,9$\pm$20,3^e
Buffer (n=2) <i>X$\pm$SH/SS</i>	<i>Sol Göz</i>	102,1 $\pm$ 7,2	260,8 $\pm$ 141,2	49,7 $\pm$ 16,1	84,2 $\pm$ 3,5	51,5 $\pm$ 18,9	82,9 $\pm$ 21,9
	<i>Sağ Göz</i>	96,9 $\pm$ 68,5	335,8 $\pm$ 345,6	49,1 $\pm$ 14,8	69,1 $\pm$ 3,3	69,1 $\pm$ 23,2	68,8 $\pm$ 15,9
Test İstatistiği		t<9,015 Z<-1,992 p<0,05					

K/MKH grubunda 24 Hz düzeyinde MKH enjeksiyonu sonrası sağ gözde %46, sol gözde %57 oranında azalan yönde değişim görüldü ($p<0,05$). 24Hz düzeyinde D grubunda sağ gözde %20, sol gözde %23 azalan yönde değişim görülürken; MKH enjeksiyonundan sonra sadece sağ gözde %56 oranında azalan yönde değişim görüldü. ($p<0,05$).

D/MKH grubunda enjeksiyon sonrasında 1 Hz düzeyinde sol gözde Kontrole göre %50 Diyabet grubuna göre ise %67 oranında azalma görülürken, sağ gözde Diyabet grubuna göre %75 oranında azalan yönde değişim görüldü ($p<0,05$). 24 Hz düzeyinde Kontrole göre MKH grubunda enjeksiyon sonrası sağ gözde %34 oranında azalma görülürken D/MKH grubunda %37 oranında azalan değişim görülmüştür ($p<0,05$). Diyabet grubunda da sağ gözde MKH enjeksiyonu sonrası %37 oranında azalan değişim görüldü ($p<0,05$).

Kontrol grubunda 12 Hz düzeyinde sol ve sağ gözler arasında azalan yönde değişim görülürken Diyabet grubunda artan yönde görülmesine karşın MKH uygulaması sonrası anlamlı bir farklılık görülmedi ($p<0,05$).

Tablo 4.29 :Diyabetik retinopati 300msn'deki genlik verileri

Gruplar 300ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyo n sonrası
Kontrol (n=6) <i>X$\pm$SH/SS</i>	<i>Sol Göz</i>	176,1 $\pm$ 124,4	232,9 $\pm$ 101,3	87,4 $\pm$ 32,9	158,1 $\pm$ 113,0	79,7 $\pm$ 23,9	84,2 $\pm$ 18,6
	<i>Sağ Göz</i>	121,7 $\pm$ 72,5	224,5 $\pm$ 132,6	80,6 $\pm$ 42,9	110,8 $\pm$ 35,2	78,1 $\pm$ 51,1	91,1 $\pm$ 24,9
Diyabet (n=10) <i>X$\pm$SH/SS</i>	<i>Sol Göz</i>	201,4$\pm$104,2	290,9$\pm$298,4	144,9$\pm$78,9	118,4$\pm$46,4	120,2$\pm$31,9^a	84,6$\pm$10,6^a
	<i>Sağ Göz</i>	240,6 $\pm$ 178,0	397,5$\pm$287,9	163,1 $\pm$ 130,9	160,4 $\pm$ 84,2	113,5 $\pm$ 24,2	109,6 $\pm$ 57,5
K/MKH (n=6) <i>X$\pm$SH/SS</i>	<i>Sol Göz</i>	114,9$\pm$34,4	166,6$\pm$102,8	79,5$\pm$22,9^c	54,2$\pm$9,6^c	130,6$\pm$50,9^e	53,3$\pm$7,7^e
	<i>Sağ Göz</i>	114,6$\pm$52,4	90,7$\pm$54,2	106,2$\pm$48,8	67,1$\pm$31,8	115,6$\pm$53,1^e	57,8$\pm$17,6^e
D/MKH (n=10) <i>X$\pm$SH/SS</i>	<i>Sol Göz</i>	135,0 $\pm$ 86,9	109,5 $\pm$ 47,1	127,3 $\pm$ 121,4	129,7 $\pm$ 82,2	105,0 $\pm$ 55,0	68,4 $\pm$ 26,6
	<i>Sağ Göz</i>	250,5$\pm$249,9	104,1$\pm$82,4	151,1$\pm$173,5	113,1$\pm$83,8	127,0$\pm$73,2^b	57,1$\pm$21,7^b
Buffer (n=2) <i>X$\pm$SH/SS</i>	<i>Sol Göz</i>	116,8 $\pm$ 27,6	104,9 $\pm$ 0,8	64,5 $\pm$ 13,2	104,2 $\pm$ 82,6	64,9 $\pm$ 0,6	79,6 $\pm$ 39,5
	<i>Sağ Göz</i>	103,2 $\pm$ 59,6	157,7 $\pm$ 71,9	70,9 $\pm$ 16,7	73,9 $\pm$ 5,5	94,1 $\pm$ 8,8	104,1 $\pm$ 45,0
Test İstatistiği		t<13,674		Z<-0,400		p<0,05	

Diyabet grubunda 1 Hz düzeyinde sağ ve sol gözleri arasında anlamlı derecede fark görülürken enjeksiyon sonrası D/MKH grubunda fark görülmedi. K/MKH grubunda enjeksiyon sonrası 12 Hz düzeyinde %33 oranında, 24 Hz düzeyinde %59 oranında azalan yönde anlamlı düzeyde fark görüldü ($p<0,05$). 24 Hz düzeyinde sağ göze uygulanan MKH enjeksiyonundan sonra sol gözde %59 sağ gözde %50 oranında azalan yönde anlamlı düzeyde fark görüldü ($p<0,05$). Diyabet grubunda 24 Hz düzeyinde sol gözde %29 oranında azalan yönde değişim görülürken MKH enjeksiyonu sonrası sağ gözde %55 oranında azalan yönde değişim tespit edildi.

MKH uygulaması sonrası Diyabet grubunda, 1 Hz düzeyinde sol gözde Kontrole göre %53 oranında; Diyabet grubuna göre %62 oranında azalan değişim görülürken sağ gözde Diyabet grubuna göre %74 oranında azalan değişim görüldü; 24 Hz düzeyinde ise sağ gözde Kontrole göre %37, Diyabete göre %48 oranında azalan yönde değişim görüldü ($p<0,05$).

Diyabet grubunda 1Hz düzeyinde sağ ve sol gözler arasında artan düzeyde değişim görülmesine karşın MKH uygulaması sonrası bir değişim tespit edilmedi ($p<0,05$).

Tablo 4.30: Diyabetik retinopati 100msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik bulguları

Gruplar 100ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X \pm SH/SS$	P3P4 OD	-59,6 $\pm$ 195,6	44,7 $\pm$ 109,6	-5,1 $\pm$ 16,2	-23,1 $\pm$ 73,2	3,2 $\pm$ 3,1	-0,9 $\pm$ 36,8
	P3P4 PtP	125,9 $\pm$ 127,6	109,7 $\pm$ 64,1	35,2 $\pm$ 10,7	64,1 $\pm$ 56,6	47,7 $\pm$ 34,2	38,5 $\pm$ 22,5
Diyabet (n=10) $X \pm SH/SS$	P3P4 OD	-59,1 $\pm$ 57,7	-87,8 $\pm$ 204,3	-48,9 $\pm$ 164,4	3,2 $\pm$ 15,2	-9,4 $\pm$ 39,1	-7,5 $\pm$ 19,1
	P3P4 PtP	123,7 $\pm$ 119,6	173,3 $\pm$ 134,6	93,4 $\pm$ 141,9	59,7 $\pm$ 30,5	46,4 $\pm$ 19,2	40,9 $\pm$ 14,9
K/MKH (n=6) $X \pm SH/SS$	P3P4 OD	-15,3 $\pm$ 35,8	38,5 $\pm$ 107,5	-24,7 $\pm$ 39,5	-1,3 $\pm$ 11,0	14,6 $\pm$ 34,8	9,3 $\pm$ 24,1
	P3P4 PtP	43,0 $\pm$ 17,0	90,1 $\pm$ 84,1	49,7 $\pm$ 30,8	30,6 $\pm$ 15,3	44,7 $\pm$ 33,5	36,2 $\pm$ 19,9
D/MKH (n=10) $X \pm SH/SS$	P3P4 OD	91,3 $\pm$ 224,7	-42,1 $\pm$ 88,3	15,5 $\pm$ 44,7	1,3 $\pm$ 159,4	10,9 $\pm$ 32,5	-6,3 $\pm$ 15,2
	P3P4 PtP	222,9 $\pm$ 254,8	54,4 $\pm$ 64,4	53,7 $\pm$ 37,0	101,8 $\pm$ 123,2	46,5 $\pm$ 31,5	28,6 $\pm$ 13,3
Buffer (n=2) $X \pm SH/SS$	P3P4 OD	17,1 $\pm$ 103,1	54,7 $\pm$ 100,9	1,9 $\pm$ 5,2	-46,7 $\pm$ 42,4	3,8 $\pm$ 21,2	40,6 $\pm$ 10,8
	P3P4 PtP	85,9 $\pm$ 28,9	83,3 $\pm$ 82,3	31,9 $\pm$ 15,7	55,7 $\pm$ 39,5	31,8 $\pm$ 8,2	5,4 $\pm$ 1,1
Test İstatistiği		p>0,05					

OD:Ortalama değer, PtP:Tepeden tepeye Genlik.

Oksipital Bölge Ortalama değer ve Genlik bulguları Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 100 ms aralığında anlamlı düzeyde fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.31: Diyabetik retinopati 200msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri

Gruplar 200ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	P3P4 OD	-39,9 $\pm$ 138,6	29,7 $\pm$ 75,8	-1,7 $\pm$ 14,3	-12,5 $\pm$ 50,2	1,7 $\pm$ 2,2	-0,7 $\pm$ 24,3
	P3P4 PtP	178,2 $\pm$ 173,5	144,6 $\pm$ 79,8	42,6 $\pm$ 10,3	88,8 $\pm$ 85,0	51,4 $\pm$ 34,1	52,8 $\pm$ 27,6
Diyabet (n=10) $X \pm ss$	P3P4 OD	-45,4 $\pm$ 112,8	-60,3 $\pm$ 136,3	-32,6 $\pm$ 116,8	7,7 $\pm$ 19,1	-5,6 $\pm$ 26,4	-4,2 $\pm$ 13,0
	P3P4 PtP	161,0 $\pm$ 160,2	235,8 $\pm$ 193,5	119,6 $\pm$ 192,6	60,8 $\pm$ 29,2	57,8 $\pm$ 31,5	54,9 $\pm$ 28,7
K/MKH (n=6) $X \pm ss$	P3P4 OD	-10,8 $\pm$ 24,8	24,2 $\pm$ 74,3	-16,8 $\pm$ 24,8	-0,4 $\pm$ 7,8	10,0 $\pm$ 22,2	6,5 $\pm$ 19,0
	P3P4 PtP	55,9 $\pm$ 18,9	124,6 $\pm$ 108,4	63,6 $\pm$ 43,8	34,2 $\pm$ 14,5	54,7 $\pm$ 45,1	41,3 $\pm$ 14,7
D/MKH (n=10) $X \pm ss$	P3P4 OD	60,3 $\pm$ 166,3	-31,5 $\pm$ 25,5	11,7 $\pm$ 31,4	2,7 $\pm$ 109,8	6,1 $\pm$ 22,1	-5,4 $\pm$ 11,3
	P3P4 PtP	276,3 $\pm$ 287,2	74,1 $\pm$ 42,8	67,8 $\pm$ 41,0	134,6 $\pm$ 167,2	67,5 $\pm$ 71,9	35,8 $\pm$ 14,8
Buffer (n=2) $X \pm ss$	P3P4 OD	12,5 $\pm$ 69,6	36,8 $\pm$ 72,9	2,3 $\pm$ 4,9	-32,6 $\pm$ 30,1	2,9 $\pm$ 14,8	5,4 $\pm$ 1,1
	P3P4 PtP	121,1 $\pm$ 27,8	112,8 $\pm$ 104,8	32,6 $\pm$ 16,7	81,9 $\pm$ 53,9	37,4 $\pm$ 10,2	47,8 $\pm$ 10,3
Test İstatistiği		p>0,05					

1-12 ve 24 Hz düzeylerinde Oksipital bölge ortalama güç potansiyelleri ve genlik verileri arasında sağ göze uygulanan enjeksiyon sonrasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.32: Diyabetik retinopati 300msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri.

Gruplar 300ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	P3P4 OD	-27,3 $\pm$ 101,9	20,6 $\pm$ 54,9	-1,3 $\pm$ 9,0	-7,5 $\pm$ 35,3	0,6 $\pm$ 2,2	-0,8 $\pm$ 17,2
	P3P4 PtP	206,7 $\pm$ 201,9	159,5 $\pm$ 91,8	54,4 $\pm$ 23,0	94,0 $\pm$ 93,9	53,6 $\pm$ 32,7	60,9 $\pm$ 31,8
Diyabet (n=10) $X \pm ss$	P3P4 OD	-24,5 $\pm$ 86,6	-43,8 $\pm$ 97,9	-24,7 $\pm$ 85,6	3,5 $\pm$ 12,2	-3,4 $\pm$ 31,9	0,5 $\pm$ 5,9
	P3P4 PtP	176,9 $\pm$ 184,2	265,2 $\pm$ 194,1	129,4 $\pm$ 209,8	81,2 $\pm$ 59,8	66,9 $\pm$ 33,3	66,9 $\pm$ 46,8
K/MKH (n=6) $X \pm ss$	P3P4 OD	-8,3 $\pm$ 18,8	14,7 $\pm$ 53,5	-11,7 $\pm$ 17,7	0,2 $\pm$ 5,5	10,6 $\pm$ 18,1	4,9 $\pm$ 15,3
	P3P4 PtP	62,9 $\pm$ 22,4	132,9 $\pm$ 121,1	70,7 $\pm$ 53,2	40,5 $\pm$ 23,9	89,9 $\pm$ 73,3	45,4 $\pm$ 19,5
D/MKH (n=10) $\pm ss$	P3P4 OD	43,2 $\pm$ 122,9	-23,4 $\pm$ 18,6	7,3 $\pm$ 22,6	3,1 $\pm$ 78,3	3,9 $\pm$ 13,3	-3,5 $\pm$ 8,1
	P3P4 PtP	297,9 $\pm$ 302,3	83,5 $\pm$ 47,5	75,6 $\pm$ 47,6	151,7 $\pm$ 189,1	76,9 $\pm$ 69,2	41,1 $\pm$ 18,4
Buffer (n=2) $X \pm ss$	P3P4 OD	12,4 $\pm$ 46,1	26,3 $\pm$ 50,7	1,5 $\pm$ 2,8	-23,1 $\pm$ 21,2	2,2 $\pm$ 9,8	4,6 $\pm$ 0,1
	P3P4 PtP	137,3 $\pm$ 14,5	131,2 $\pm$ 123,2	34,4 $\pm$ 14,7	91,4 $\pm$ 51,6	44,7 $\pm$ 15,9	47,9 $\pm$ 10,6
Test İstatistiği		p>0,05					

1-12 ve 24 Hz düzeylerinde Oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri arasında sağ göze uygulanan enjeksiyon sonrasında gruplar arasında anlamlı düzeyde fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.33: Diyabetik retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer bulguları

Gruplar 100ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	Sol Göz	33,9 $\pm$ 134,5	42,1 $\pm$ 163,6	11,1 $\pm$ 19,0	49,4 $\pm$ 91,2	-5,3 $\pm$ 8,6	2,9 $\pm$ 29,0
	Sağ Göz	25,7 $\pm$ 64,6	-77,9 $\pm$ 153,7	-5,9 $\pm$ 7,1	-24,1 $\pm$ 29,8	2,0 $\pm$ 9,3	-2,7 $\pm$ 13,1
Diyabet (n=10) $X \pm ss$	Sol Göz	57,9 $\pm$ 103,4	79,2 $\pm$ 251,1	17,5 $\pm$ 65,4	38,9 $\pm$ 37,1	-1,1 $\pm$ 38,6	8,7 $\pm$ 19,3
	Sağ Göz	-23,0$\pm$185,8	34,6$\pm$319,6	44,9$\pm$115,9^b	-35,7$\pm$45,9^b	10,1$\pm$35,0	9,3$\pm$25,4
K/MKH (n=6) $X \pm ss$	Sol Göz	24,6 $\pm$ 42,1	-8,8 $\pm$ 128,4	5,5 $\pm$ 16,6	9,6 $\pm$ 19,1	-12,4 $\pm$ 41,0	1,7 $\pm$ 19,6
	Sağ Göz	-15,4$\pm$56,2^a	13,8$\pm$57,2^a	-30,9$\pm$33,2	-7,2$\pm$23,5	0,6$\pm$13,6	3,3$\pm$15,4
D/MKH (n=10) $X \pm ss$	Sol Göz	-20,9 $\pm$ 80,9	0,6 $\pm$ 63,2	14,3 $\pm$ 83,7	2,8 $\pm$ 85,4	-7,1 $\pm$ 19,3	-5,3 $\pm$ 22,2
	Sağ Göz	-89,8 $\pm$ 187,7	23,7 $\pm$ 69,3	-28,4 $\pm$ 115,9	-9,6 $\pm$ 86,3	4,8 $\pm$ 34,2	11,4 $\pm$ 19,3
Buffer (n=2) $X \pm ss$	Sol Göz	27,3 $\pm$ 44,9	30,5 $\pm$ 34,3	1,1 $\pm$ 7,1	-37,2 $\pm$ 42,8	21,4 $\pm$ 3,7	-35,9 $\pm$ 25,6
	Sağ Göz	45,6 $\pm$ 20,7	40,9 $\pm$ 111,6	2,6 $\pm$ 9,8	7,2 $\pm$ 23,2	-36,4 $\pm$ 9,0	38,9 $\pm$ 28,5
Test İstatistiği		t<-2,656 Z<-1,991 p< 0,05					

MKH enjeksiyonundan sonra sağ göz ortalama güç potansiyelinde 1 Hz düzeyinde MKH grubunda %193 oranında artma olduğu gözlemlendi, D grubunda 12 Hz seviyesinde %180 oranında azalma olduğu gözlenirken D/MKH grubunda anlamlı düzeyde fark

gözlenmedi ($p<0,05$). Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.34 : Diyabetik retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri

Gruplar 200ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X\pm ss$	Sol Göz	28,7 $\pm$ 98,1	34,0 $\pm$ 111,2	8,7 $\pm$ 9,9	29,9 $\pm$ 63,8	-6,5 $\pm$ 4,7	-2,1 $\pm$ 19,3
	Sağ Göz	11,2 $\pm$ 42,5	-55,4 $\pm$ 104,7	-4,8 $\pm$ 8,4	-20,1 $\pm$ 18,0	4,8 $\pm$ 5,2	2,3 $\pm$ 10,2
Diyabet (n=10) $X\pm ss$	Sol Göz	46,2 $\pm$ 75,8	60,1 $\pm$ 177,1	13,5 $\pm$ 48,8	25,6 $\pm$ 22,9	-0,5 $\pm$ 24,6	4,9 $\pm$ 12,9
	Sağ Göz	-17,7 $\pm$ 133,5	18,2 $\pm$ 218,9	30,2 $\pm$ 82,5	-16,5 $\pm$ 40,0	7,1 $\pm$ 23,0	5,1 $\pm$ 20,1
K/MKH (n=6) $X\pm ss$	Sol Göz	18,7 $\pm$ 27,6	-7,5 $\pm$ 88,9	3,7 $\pm$ 7,9	10,8 $\pm$ 10,5	-7,3 $\pm$ 20,9	2,3 $\pm$ 11,2
	Sağ Göz	-11,0$\pm$36,3^a	15,6$\pm$33,2^a	-18,5$\pm$25,2	-9,3$\pm$12,6	4,7$\pm$10,2	1,5$\pm$14,5
D/MKH (n=10) $X\pm ss$	Sol Göz	-18,4 $\pm$ 57,6	-3,9 $\pm$ 41,9	10,6 $\pm$ 59,5	1,1 $\pm$ 57,0	-3,4 $\pm$ 16,4	-1,6 $\pm$ 15,1
	Sağ Göz	-66,1 $\pm$ 139,8	17,1 $\pm$ 46,3	-17,5 $\pm$ 82,9	-5,2 $\pm$ 62,1	2,8 $\pm$ 23,9	6,9 $\pm$ 12,6
Buffer (n=2) $X\pm ss$	Sol Göz	19,6 $\pm$ 25,0	20,6 $\pm$ 19,6	-4,1 $\pm$ 1,6	-27,1 $\pm$ 32,2	14,3 $\pm$ 0,1	-21,9 $\pm$ 15,6
	Sağ Göz	29,7 $\pm$ 7,3	31,4 $\pm$ 71,7	7,6 $\pm$ 4,9	5,8 $\pm$ 13,8	-24,7 $\pm$ 4,1	22,6 $\pm$ 23,2
Test İstatistiği		t<-6,519 Z<-1,991 p<0,05					

Sağ ve sol göz Ortalama Güç Potansiyelleri bulgularında 200 ms aralığındaki grup içinde enjeksiyon sonrası 1 Hz seviyesinde MKH grubunda sağ gözde %236 oranında artan yönde anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü ($p<0,05$). Sağ ve sol göz Ortalama Güç Potansiyelleri bulgularında 200 ms aralığında gruplar arasında enjeksiyon sonrası Kontrole göre gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olduğu görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.35: Diyabetik retinopati 300msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri

Gruplar 300ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyo n öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X\pm ss$	Sol Göz	24,2 $\pm$ 73,4	27,5$\pm$79,2	6,2 $\pm$ 9,8	18,2 $\pm$ 45,9	-1,2 $\pm$ 1,2	-4,5 $\pm$ 16,7
	Sağ Göz	3,1 $\pm$ 31,3	-43,2$\pm$74,8	-4,7 $\pm$ 5,8	-11,3 $\pm$ 13,9	0,6 $\pm$ 2,5	2,6 $\pm$ 8,1
Diyabet (n=10) $X\pm ss$	Sol Göz	32,9 $\pm$ 55,9	47,1$\pm$130,3	11,3 $\pm$ 31,3	16,4 $\pm$ 18,7	-1,8 $\pm$ 15,3	4,6 $\pm$ 7,3
	Sağ Göz	-11,6 $\pm$ 97,7	10,9$\pm$157,8	20,5 $\pm$ 65,0	-17,3 $\pm$ 21,1	5,9 $\pm$ 15,6	-2,2 $\pm$ 8,3
K/MKH (n=6) $X\pm ss$	Sol Göz	11,7 $\pm$ 21,1	-2,7$\pm$65,2	3,1 $\pm$ 6,7	7,9 $\pm$ 7,9	-0,8 $\pm$ 16,2	3,3 $\pm$ 6,9
	Sağ Göz	-8,7$\pm$30,5^a	12,0$\pm$26,1^a	-11,5$\pm$17,7	-6,8$\pm$8,9	1,7$\pm$8,3	-0,8$\pm$13,3
D/MKH (n=10) $X\pm ss$	Sol Göz	-14,5 $\pm$ 43,4	-3,9$\pm$41,9	7,4 $\pm$ 37,5	0,6 $\pm$ 39,6	-0,5 $\pm$ 10,7	301,6 $\pm$ 957,4
	Sağ Göz	-48,3 $\pm$ 102,5	17,1$\pm$46,3	-11,3 $\pm$ 54,0	-2,6 $\pm$ 45,7	-2,8 $\pm$ 12,4	4,7 $\pm$ 10,5
Buffer (n=2) $X\pm ss$	Sol Göz	11,9 $\pm$ 21,7	14,3$\pm$12,7	2,3$\pm$5,8	-17,6 $\pm$ 23,9	8,3 $\pm$ 0,6	-12,3 $\pm$ 12,5
	Sağ Göz	20,7 $\pm$ 4,2	21,6 $\pm$ 49,9	-0,3 $\pm$ 7,9	2,6 $\pm$ 8,7	-15,3 $\pm$ 3,6	12,2 $\pm$ 19,1
Test İstatistiği		t<-6,119 Z<-1,991 p<0,05					

Sağ ve sol göz Ortalama Güç Potansiyelleri bulgularında 300 ms aralığında grup içinde enjeksiyon sonrası 1 Hz seviyesinde MKH grubunda sağ gözde %244 oranında artan yönde yüksek düzeyde anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,05$).

Sağ ve sol göz Ortalama Güç Potansiyelleri bulgularında 300 ms aralığındaki grular arasında Kontrole göre anlamlı düzeyde fark görülmedi ($p>0,05$).

4.3.2.2. Tamoksifen Retinopati Verileri

Gavaj yolu ile Tamoksifen uygulanan deneklerde 40 dk Karanlık adaptasyonu oluşturulduktan sonra VEP verilerinin eldesi sağlandı. Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edilmiştir ($\bar{X} \pm ss$).

Tablo 4.36 : Tamoksifen retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz genlik verileri

Gruplar 100ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $\bar{X} \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	104,7 $\pm$ 82,2	138,4 $\pm$ 73,1	70,9$\pm$40,1	99,3 $\pm$ 71,2	59,8 $\pm$ 26,4	54,8 $\pm$ 13,3
	<i>Sağ Göz</i>	83,1 $\pm$ 52,2	140,8 $\pm$ 94,4	57,9$\pm$46,3	74,1 $\pm$ 24,9	63,4 $\pm$ 48,9	59,3 $\pm$ 28,1
TAM (n=8) $\bar{X} \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	303,0 $\pm$ 441,1	120,5 $\pm$ 91,4	131,7 $\pm$ 88,8	66,2 $\pm$ 25,9	132,6 $\pm$ 93,3	70,2$\pm$19,8
	<i>Sağ Göz</i>	266,4$\pm$221,6^b	74,6$\pm$23,1^b	150,6$\pm$142,3^b	66,6$\pm$26,2^b	168,9$\pm$142,7	94,1$\pm$33,8
K/MKH (n=6) $\bar{X} \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	74,5$\pm$34,4	116,8$\pm$69,1	65,1$\pm$11,2^b	37,4$\pm$12,2^b	98,4$\pm$44,8^c	38,3$\pm$15,9^c
	<i>Sağ Göz</i>	79,1$\pm$50,9	59,9$\pm$36,5	71,1$\pm$20,7	42,3$\pm$29,7	89,7$\pm$47,1^c	44,2$\pm$25,2^c
TAM/MKH (n=8) $\bar{X} \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	137,8 $\pm$ 103,4	164,6 $\pm$ 134,5	83,7 $\pm$ 33,6	120,8 $\pm$ 187,1	14,5 $\pm$ 32,8	309,4 $\pm$ 751,7
	<i>Sağ Göz</i>	120,9 $\pm$ 88,5	108,8 $\pm$ 64,9	82,4 $\pm$ 59,9	85,8 $\pm$ 54,8	-47,5 $\pm$ 105,7	298,1 $\pm$ 747,7
Test İstatistiği		t<9,526 Z<-1,991 p<0,05					

12 Hz düzeyinde MKH grubunda sol göz genliğinde sağ göze uygulanan MKH enjeksiyonundan sonra Kontrole göre %2,8 oranında azalan yönde değişim ile anlamlı derecede fark görülürken 24 Hz düzeyinde MKH grubunda enjeksiyon sonrası sağ gözde %51 sol gözde %61 oranında azalma görüldü ($p<0,05$). Tamoksifen grubunda sağ gözde %56 oranında azalma görülürken ($p<0,05$) MKH enjeksiyonu sonrası anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

1 ve 12 Hz düzeylerinde MKH enjeksiyonundan önce sağ göz genliklerinde enjeksiyon sonrası fark görülmedi. 24 Hz düzeyinde MKH enjeksiyonu öncesi Tamoksifen grubunda sol gözde anlamlı derecede fark görülürken ($p<0,05$) MKH enjeksiyonu

sonrası değişim görülmedi ($p>0,05$); sağ gözde ise MKH enjeksiyonu sonrası %69 oranda artan yönde değişim görüldü.

Kontrol grubunda, 12 Hz düzeyinde, sol ve sağ gözler arasında azalan yönde ve Tamoksifen grubunda, 24 Hz düzeyinde, artan düzeyde değişim görülürken MKH uygulaması sonrası bir anlamlı bir farklılık belirlenmedi ($p<0,05$).

Tablo 4.37 : Tamoksifen retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz genlik verileri

Gruplar 200ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	147,3 $\pm$ 103,4	198,8 $\pm$ 87,2	78,8$\pm$36,0	141,8 $\pm$ 110,5	65,3 $\pm$ 25,5	77,1 $\pm$ 27,8
	<i>Sağ Göz</i>	112,1 $\pm$ 71,7	191,8 $\pm$ 121,5	63,5$\pm$45,5	94,1 $\pm$ 31,9	68,0 $\pm$ 50,8	82,2 $\pm$ 16,9
TAM (n=8) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	414,5 $\pm$ 599,2	162,1 $\pm$ 115,9	147,9 $\pm$ 84,3	85,4 $\pm$ 34,1	157,9 $\pm$ 87,9 ^c	74,1 $\pm$ 18,2 ^c
	<i>Sağ Göz</i>	338,2$\pm$288,2^a	97,1$\pm$31,9^a	159,8$\pm$138,6^b	78,7$\pm$23,9^b	201,6$\pm$155,2	115,4$\pm$32,9
K/MKH (n=6) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	93,5$\pm$36,3	149,7$\pm$81,0	81,8$\pm$29,2^a	52,2$\pm$7,7^a	117,2$\pm$53,8^b	49,7$\pm$11,1^b
	<i>Sağ Göz</i>	104,4$\pm$61,5	81,6$\pm$59,1	103,1$\pm$46,9	60,0$\pm$26,1	98,7$\pm$41,7^c	54,2$\pm$20,1^c
TAM/MKH (n=8) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	193,4 $\pm$ 129,8	228,3 $\pm$ 209,6	117,6 $\pm$ 57,6	159,3 $\pm$ 220,5	81,0 $\pm$ 41,6	324,3 $\pm$ 745,7
	<i>Sağ Göz</i>	151,3 $\pm$ 103,1	140,3 $\pm$ 76,6	137,4 $\pm$ 128,2	111,5 $\pm$ 68,7	123,1 $\pm$ 155,8	303,5 $\pm$ 745,5
Test İstatistiği		t<9,015 Z<-1,992 p<0,05					

12 Hz düzeyinde MKH enjeksiyonu sonrası MKH grubunda sol gözde %36; 24 Hz düzeyinde %57 oranında azalan değişim görülürken sağ gözde %46 oranında azalan değişim görülmüştür ($p<0,05$). Tamoksifen grubunda 1Hz düzeyinde sağ gözde %71 12 Hz düzeyinde ise %51 oranında azalan değişim görülürken MKH enjeksiyonu sonrası değişim görülmemiştir ($p>0,05$).

24 Hz düzeyinde MKH enjeksiyonu sonrası TAM/MKH grubunda Kontrole göre sağ gözde %73 oranında artan yönde değişim görülürken MKH grubunda %34 oranında azalan yönde değişim görüldü ($p<0,05$).

Kontrol grubunda 12 Hz seviyesinde sol ve sağ gözler arasında azalan yönde değişim görülmesine karşın MKH uygulaması sonrası anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p<0,05$).

Tablo 4.38: Tamoksifen retinopati 300msn'deki sağ ve sol göz genlik verileri

Gruplar 300ms	Hz düzeyi (μ V)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X_{\pm ss}$	<i>Sol Göz</i>	176,1 $\pm$ 124,4	232,8 $\pm$ 101,3	87,4 $\pm$ 32,9	158,1 $\pm$ 113,0	79,7 $\pm$ 23,9	84,2 $\pm$ 18,6
	<i>Sağ Göz</i>	121,7 $\pm$ 72,5	224,5 $\pm$ 132,5	80,6 $\pm$ 42,9	110,8 $\pm$ 35,2	78,1 $\pm$ 51,1	91,1 $\pm$ 24,9
TAM (n=8) $X_{\pm ss}$	<i>Sol Göz</i>	463,3$\pm$670,1	207,5$\pm$135,6	155,5$\pm$83,8	106,4$\pm$50,6	161,3$\pm$84,8^c	76,6$\pm$21,3^c
	<i>Sağ Göz</i>	359,6$\pm$312,2^b	128,4$\pm$31,0^b	161,2$\pm$138,4	109,9$\pm$40,6	202,4$\pm$154,5	119,2$\pm$37,2
K/MKH (n=6) $X_{\pm ss}$	<i>Sol Göz</i>	114,9$\pm$34,4	166,6$\pm$102,8	79,5$\pm$22,9^b	54,2$\pm$9,5^b	130,6$\pm$50,9^c	53,3$\pm$7,7^c
	<i>Sağ Göz</i>	114,6$\pm$52,4	90,7$\pm$54,2	106,2$\pm$48,8	67,1$\pm$31,8	115,6$\pm$53,1^c	57,8$\pm$17,6^c
TAM/MKH (n=8) $X_{\pm ss}$	<i>Sol Göz</i>	218,5 $\pm$ 146,7	244,1 $\pm$ 203,6	144,1 $\pm$ 62,3	174,3 $\pm$ 244,6	94,4 $\pm$ 39,5	339,4 $\pm$ 740,2
	<i>Sağ Göz</i>	176,3 $\pm$ 125,4	153,5 $\pm$ 70,4	154,0 $\pm$ 127,7	125,4 $\pm$ 76,4	151,9 $\pm$ 166,5	310,9 $\pm$ 742,5
Test İstatistiği		t<13,674 Z<-1,991 p<0,05					

Sağ göze uygulanan MKH enjeksiyonu sonrası 12 Hz düzeyinde sol gözde %33 ve 24 Hz düzeyinde %60 oranında azalan değişim görülürken sağ gözde %50 oranında azalan değişim görülmüştür. Tamoksifen grubunda 1 Hz düzeyinde sağ gözde %64 azalan değişim görülürken 24 Hz düzeyinde sol gözde %53 oranında azalan değişim görülmüştür (p<0,05) ve MKH enjeksiyonu sonrası anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05).

1 Hz düzeyinde MKH enjeksiyonu sonrası Kontrole göre sağ gözde %60 oranında azalan değişim görülürken 24 Hz düzeyinde %36 oranında azalan değişim görülmüştür. MKH enjeksiyonu sonrası Tamoksifen grubunda MKH grubuna göre sağ gözde 1 Hz düzeyinde %41 oranında artan değişim görülürken 12 Hz düzeyinde %47 oranında artan değişim görülmüştür (p<0,05); 24 Hz düzeyinde ise Tamoksifen grubuna göre %62 oranında artan değişim görülmüştür (p<0,05).

Tablo 4.39: Tamoksifen retinopati 100msn'deki pariyetal bölge P3P4 ortalama değer (OD) ve genlik (PtP) bulguları

Gruplar 100ms	Hz düzeyi (μ V)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X_{\pm ss}$	P3P4 OD	-59,6 $\pm$ 195,6	44,7 $\pm$ 109,6	-5,1 $\pm$ 16,2	-23,1 $\pm$ 73,2	3,2 $\pm$ 3,1	-0,9 $\pm$ 36,8
	P3P4 PtP	125,9 $\pm$ 127,6	109,7 $\pm$ 64,1	35,2 $\pm$ 10,7	64,1 $\pm$ 56,6	47,7 $\pm$ 34,2	38,5 $\pm$ 22,5
TAM (n=8) $X_{\pm ss}$	P3P4 OD	-106,7 $\pm$ 253,1	-83,3 $\pm$ 104,4	-16,6 $\pm$ 37,8	-26,3 $\pm$ 47,6	-6,8 $\pm$ 16,0	13,9 $\pm$ 56,4
	P3P4 PtP	216,1 $\pm$ 198,5	107,2 $\pm$ 92,1	73,6 $\pm$ 62,7	57,7 $\pm$ 29,8	112,3 $\pm$ 107,2	59,1 $\pm$ 25,4
K/MKH (n=6) $X_{\pm ss}$	P3P4 OD	-15,3 $\pm$ 35,8	38,5 $\pm$ 107,5	-24,7 $\pm$ 39,5	-1,3 $\pm$ 11,0	14,6 $\pm$ 34,8	9,3 $\pm$ 24,1
	P3P4 PtP	43,0 $\pm$ 17,0	90,1 $\pm$ 84,1	49,7 $\pm$ 30,8	30,6 $\pm$ 15,3	44,7 $\pm$ 33,5	36,2 $\pm$ 19,9
TAM/MKH (n=8) $X_{\pm ss}$	P3P4 OD	8,4$\pm$127,1	30,7$\pm$220,1	39,5$\pm$59,7^b	-90,7$\pm$134,1^b	31,0$\pm$87,4	4,2$\pm$41,5
	P3P4 PtP	118,8 $\pm$ 109,3	132,1 $\pm$ 194,4	66,4 $\pm$ 59,5	101,5 $\pm$ 153,7	87,8 $\pm$ 119,7	34,2 $\pm$ 16,9
Test İstatistiği		t<8,731 Z<-1,991 p<0,05					

Oksipital Ortalama Güç potansiyelleri arasında 12 Hz düzeyinde Tamoksifen grubunda MKH enjeksiyonu sonrası %56 oranında artan yönde değişim görüldü ($p<0,05$).

Tabloda 100ms'de elde edilen VEP analizinden P3P4 Ortalama değer ile Genlik verilerinin Kontrol grubuna göre enjeksiyon öncesi ve sonrası gruplar arası karşılaştırmaları arasında Tamoksifen grubunda oksipital bölge genlik verileri arasında MKH grubuna göre %39 oranında artan değişim görülürken ($p<0,05$); MKH enjeksiyonu sonrası fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.40 : Tamoksifen retinopati 200msn'deki pariyetal bölge P3P4 ortalama değer (OD) ve genlik (PtP) verileri

Gruplar 200ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X\pm ss$	P3P4 OD	-39,9 $\pm$ 138,6	29,7 $\pm$ 75,8	-1,7 $\pm$ 14,3	-12,5 $\pm$ 50,2	1,7 $\pm$ 2,2	-0,7 $\pm$ 24,3
	P3P4 PtP	178,2 $\pm$ 173,5	144,6 $\pm$ 79,8	42,6 $\pm$ 10,3	88,8 $\pm$ 85,0	51,4 $\pm$ 34,1	52,8 $\pm$ 27,6
TAM (n=8) $X\pm ss$	P3P4 OD	-76,2 $\pm$ 169,5	-58,4 $\pm$ 72,7	-13,3 $\pm$ 24,4	-19,5 $\pm$ 33,1	-0,7 $\pm$ 10,5	9,1 $\pm$ 38,3
	P3P4 PtP	297,6 $\pm$ 296,9	136,9 $\pm$ 125,1	89,3 $\pm$ 57,9	73,2 $\pm$ 44,1	119,2 $\pm$ 102,4	89,3 $\pm$ 35,6
K/MKH (n=6) $\pm ss$	P3P4 OD	-10,8 $\pm$ 24,8	24,2 $\pm$ 74,3	-16,8 $\pm$ 24,8	-0,4 $\pm$ 7,8	10,0 $\pm$ 22,2	6,5 $\pm$ 19,0
	P3P4 PtP	55,9 $\pm$ 18,9	124,6 $\pm$ 108,4	63,6 $\pm$ 43,8	34,2 $\pm$ 14,5	54,7 $\pm$ 45,1	41,3 $\pm$ 14,7
TAM/MKH (n=8) $X\pm ss$	P3P4 OD	4,1$\pm$88,2	17,7$\pm$144,2	20,6$\pm$38,2^b	-63,3$\pm$90,4^b	20,8$\pm$49,8	2,6$\pm$32,5
	P3P4 PtP	154,9 $\pm$ 149,9	190,6 $\pm$ 315,3	101,2 $\pm$ 84,7	137,2 $\pm$ 191,3	104,6 $\pm$ 144,8	53,3 $\pm$ 22,9
Test İstatistiği		t<5,572 Z<-1,688 p<0,05					

Tamoksifen grubunda MKH enjeksiyonu sonrası 12 Hz düzeyinde P3P4 Ortalama değer (OD) verilerinde %67 oranında artan yönde yüksek düzeyde anlamlı fark görüldü ($p<0,05$).

24 Hz düzeyinde, Tamoksifen grubu genlik verileri arasında Kontrol grubuna göre %41 oranında artış görülürken ($p<0,05$) MKH enjeksiyonu sonrası farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.41: Tamoksifen retinopati 300msn'deki pariyetal bölge P3P4 ortalama değer (OD) ve genlik (PtP) bulguları

Gruplar 300ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	P3P4 OD	-27,3 $\pm$ 101,9	20,6 $\pm$ 54,9	-1,3 $\pm$ 9,0	-7,5 $\pm$ 35,3	0,6 $\pm$ 2,2	-0,8 $\pm$ 17,2
	P3P4 PtP	206,7 $\pm$ 201,9	159,5 $\pm$ 91,8	54,4 $\pm$ 23,0	94,0 $\pm$ 93,9	53,6 $\pm$ 32,7	60,9 $\pm$ 31,8
TAM (n=8) $X \pm ss$	P3P4 OD	-50,3 $\pm$ 105,6	-41,9 $\pm$ 52,7	-9,9 $\pm$ 18,4	-15,9 $\pm$ 24,9	-0,7 $\pm$ 6,2	5,6 $\pm$ 27,8
	P3P4 PtP	343,8 $\pm$ 351,1	154,8 $\pm$ 138,5	93,9 $\pm$ 56,5	82,3 $\pm$ 41,8	124,5 $\pm$ 97,9	92,1 $\pm$ 37,5
K/MKH (n=6) $X \pm ss$	P3P4 OD	-8,3 $\pm$ 18,8	14,7 $\pm$ 53,5	-11,7 $\pm$ 17,7	0,2 $\pm$ 5,5	10,6 $\pm$ 18,1	4,9 $\pm$ 15,3
	P3P4 PtP	62,9 $\pm$ 22,4	132,9 $\pm$ 121,1	70,7 $\pm$ 53,2	40,5 $\pm$ 23,9	89,9 $\pm$ 73,3	45,4 $\pm$ 19,5
TAM/MKH (n=8) $X \pm ss$	P3P4 OD	3,9$\pm$63,7	10,6$\pm$100,8	11,9$\pm$28,4^b	-32,7$\pm$30,7^b	11,0$\pm$28,9	2,4$\pm$24,4
	P3P4 PtP	172,3 $\pm$ 162,2	203,9 $\pm$ 309,7	120,1 $\pm$ 82,6	155,9 $\pm$ 212,3	114,0 $\pm$ 157,7	62,8 $\pm$ 32,0
Test İstatistiği		t<13,766		Z< -1,991		p<0,05	

12 Hz düzeyinde Tamoksifen grubunda MKH enjeksiyonu sonrası ortalama güç potansiyellerinde %64 oranında artan değişim görüldü ($p<0,05$).

Kontrol grubuna göre 12 Hz düzeyinde Tamoksifen grubunda MKH enjeksiyonu sonrası Ortalama Güç Potansiyelleri arasında %76 oranında artan değişim görülürken MKH grubuna göre %97 oranında artan değişim olduğu görüldü ($p<0,05$). Tamoksifen grubunda 24 Hz düzeyinde oksipital genlik verileri arasında MKH grubuna göre %50 oranında artan değişim görülürken MKH enjeksiyonu sonrası değişim görülmedi.

Tablo 4.42: Tamoksifen retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer (OD) verileri

Gruplar 100ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	Sol Göz	33,9 $\pm$ 134,5	42,1 $\pm$ 163,6	11,1 $\pm$ 19,0	49,4 $\pm$ 91,2	-5,3 $\pm$ 8,6	2,9 $\pm$ 29,0
	Sağ Göz	25,7 $\pm$ 64,6	-77,9 $\pm$ 153,7	-5,9 $\pm$ 7,1	-24,1 $\pm$ 29,8	2,0 $\pm$ 9,3	-2,7 $\pm$ 13,1
TAM (n=8) $X \pm ss$	Sol Göz	-190,2 $\pm$ 504,2	9,9 $\pm$ 138,6	24,8 $\pm$ 38,4	-1,7 $\pm$ 54,5	-5,7 $\pm$ 19,1	16,9 $\pm$ 14,8
	Sağ Göz	-35,3 $\pm$ 298,2	35,6 $\pm$ 43,6	7,5 $\pm$ 22,6	32,4 $\pm$ 42,7	2,6 $\pm$ 23,1	-35,8 $\pm$ 146,4
K/MKH (n=6) $X \pm ss$	Sol Göz	24,6 $\pm$ 42,1	-8,8 $\pm$ 128,4	5,5 $\pm$ 16,6	9,6 $\pm$ 19,1	-12,4 $\pm$ 41,0	1,7 $\pm$ 19,6
	Sağ Göz	-15,4$\pm$56,2^a	13,8$\pm$57,2^a	-30,9$\pm$33,2	-7,2$\pm$23,5	0,6$\pm$13,6	3,3$\pm$15,4
TAM/MKH (n=8) $X \pm ss$	Sol Göz	39,6 $\pm$ 166,3	-26,9 $\pm$ 189,2	-20,2 $\pm$ 53,9	54,6 $\pm$ 174,0	14,5 $\pm$ 32,8	-3,4 $\pm$ 36,4
	Sağ Göz	-48,4 $\pm$ 108,1	4,7 $\pm$ 92,3	-19,3 $\pm$ 64,4	46,1 $\pm$ 70,4	-47,5 $\pm$ 105,7	1,9 $\pm$ 25,2
Test İstatistiği		t<3,537		Z<-1,900		p< 0,05	

1 Hz düzeyinde MKH grubunun sağ gözleri arasında MKH enjeksiyonu sonrası OD bulgularında %13 oranında artan yönde anlamlı fark görülürken ($p<0,05$) yüksek frekanslarda fark görülmedi ($p>0,05$).

12 Hz düzeyinde Tamoksifen grubu sağ gözleri arasında Kontrol grubuna göre %27 oranında, MKH grubuna göre %76 oranında artan değişim görülürken ($p<0,05$); MKH enjeksiyonu sonrasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.43: Tamoksifen retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer (OD) verileri

Gruplar 200ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	28,7 $\pm$ 98,1	34,0 $\pm$ 111,2	8,7 $\pm$ 9,9	29,9 $\pm$ 63,8	-6,5 $\pm$ 4,7	-2,1 $\pm$ 19,3
	<i>Sağ Göz</i>	11,2 $\pm$ 42,5	-55,4 $\pm$ 104,7	-4,8 $\pm$ 8,4	-20,1 $\pm$ 18,0	4,8 $\pm$ 5,2	2,3 $\pm$ 10,2
TAM (n=8) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	-127,8 $\pm$ 349,0	8,0 $\pm$ 95,7	13,5 $\pm$ 26,3	-3,4 $\pm$ 44,5	-0,1 $\pm$ 14,1	13,2 $\pm$ 10,2
	<i>Sağ Göz</i>	-26,5 $\pm$ 212,9	28,7 $\pm$ 29,2	2,1 $\pm$ 16,8	28,5 $\pm$ 38,9	-1,5 $\pm$ 17,1	-26,1 $\pm$ 34,0
K/MKH (n=6) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	18,7 $\pm$ 27,6	-7,5 $\pm$ 88,9	3,7 $\pm$ 7,9	10,8 $\pm$ 10,5	-7,3 $\pm$ 20,9	2,3 $\pm$ 11,2
	<i>Sağ Göz</i>	-11,0$\pm$36,3^a	15,6$\pm$33,2^a	-18,5$\pm$25,2	-9,3$\pm$12,6	4,7$\pm$10,2	1,5$\pm$14,5
TAM/MKH (n=8) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	27,7 $\pm$ 117,3	-12,9 $\pm$ 124,1	-16,1 $\pm$ 32,6	37,5 $\pm$ 120,1	7,6 $\pm$ 21,9	-3,7 $\pm$ 25,5
	<i>Sağ Göz</i>	-31,9 $\pm$ 78,4	1,6 $\pm$ 63,4	-4,9 $\pm$ 31,7	31,4 $\pm$ 49,6	-28,4 $\pm$ 63,9	3,7 $\pm$ 23,0
Test İstatistiği		t<4,746		Z<-1,959		p<0,05	

1 Hz seviyesinde MKH grubunda sağ gözde %31 oranında artan yönde anlamlı düzeyde fark olduğu görüldü ($p<0,05$).

Kontrol grubuna göre Tamoksifen grubunda 12Hz düzeyinde sağ gözler arasında %69 oranında artan değişim görülürken MKH enjeksiyonu sonrası %38 oranında artan ($p<0,05$); Tamoksifen grubunda MKH grubuna göre %66 oranında artan ve Tamoksifen grubunda MKH enjeksiyonu sonrası %10 oranında artan değişim belirlendi ($p<0,05$).

Tablo 4.44: Tamoksifen retinopati 300msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer (OD) verileri

Gruplar 300ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	24,2 $\pm$ 73,4	27,5 $\pm$ 79,2	6,2 $\pm$ 9,8	18,2 $\pm$ 45,9	-1,2 $\pm$ 1,2	-4,5 $\pm$ 16,7
	<i>Sağ Göz</i>	3,1 $\pm$ 31,3	-43,2 $\pm$ 74,8	-4,7 $\pm$ 5,8	-11,3 $\pm$ 13,9	0,6 $\pm$ 2,5	2,6 $\pm$ 8,1
TAM (n=8) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	-90,4 $\pm$ 242,6	2,1 $\pm$ 62,8	9,6 $\pm$ 17,4	4,2 $\pm$ 29,9	-1,2 $\pm$ 11,7	9,0 $\pm$ 8,6
	<i>Sağ Göz</i>	-16,6 $\pm$ 163,8	19,1 $\pm$ 27,2	0,4 $\pm$ 11,4	21,4 $\pm$ 30,3	0,6 $\pm$ 14,4	-19,2 $\pm$ 24,4
K/MKH (n=6) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	11,7 $\pm$ 21,1	-2,7 $\pm$ 65,2	3,1 $\pm$ 6,7	7,9 $\pm$ 7,9	-0,8 $\pm$ 16,2	3,3 $\pm$ 6,9
	<i>Sağ Göz</i>	-8,7$\pm$30,5^a	12,0$\pm$26,1^a	-11,5$\pm$17,7	-6,8$\pm$8,9	1,7$\pm$8,3	-0,8$\pm$13,3
TAM/MKH (n=8) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	14,8 $\pm$ 83,6	-7,8 $\pm$ 36,4	-10,7 $\pm$ 24,1	26,6 $\pm$ 84,6	3,1 $\pm$ 14,1	-2,1 $\pm$ 16,5
	<i>Sağ Göz</i>	-18,8 $\pm$ 54,5	0,9 $\pm$ 45,6	-0,7 $\pm$ 17,1	23,0 $\pm$ 35,8	-13,7 $\pm$ 39,3	1,2 $\pm$ 18,7
Test İstatistiği		t<5,322		Z<-1,991		p<0,05	

1Hz düzeyinde MKH enjeksiyonu sonrası %25 oranında artan yönde anlamlı fark görülürken ($p<0,05$) 12 ve 24 Hz düzeylerinde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

12Hz düzeyinde Kontrole göre; Tamoksifen grubu sağ gözler arasında %50 oranında artan değişim görülürken MKH enjeksiyonu sonrası değişim görülmedi, MKH grubunda MKH enjeksiyonu sonrası, %36 oranında azalan değişim görüldü ($p<0,05$).

4.2.3. Diyabetik Tamoksifen Retinopati Modelinde VEP Verileri

STZ ile diyabet oluşturulan deneklere oral gavaj yoluyla Tamoksifen uygulandıktan sonra VEP verileri elde edilerek , ortalama $\pm$ standart sapma ($X\pm ss$) şeklinde ifade edilmiştir.

Tablo 4.45: Diyabetik tamoksifen retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz genlik bulguları

Tekli Gruplar 100ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test
Kontrol (n=6) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	104,7 $\pm$ 82,2	138,4 $\pm$ 73,1	70,9$\pm$40,1	99,3 $\pm$ 71,2	59,8 $\pm$ 26,4	54,8 $\pm$ 13,3
	<i>Sağ Göz</i>	83,1 $\pm$ 52,2	140,8 $\pm$ 94,4	57,9$\pm$46,3	74,1 $\pm$ 24,9	63,4 $\pm$ 48,9	59,3 $\pm$ 28,1
Diyabet (n=10) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	131,9$\pm$87,3	207,6$\pm$190,1	102,9$\pm$63,2	77,1$\pm$42,1	91,2$\pm$30,1^c	62,2$\pm$11,7^c
	<i>Sağ Göz</i>	154,3 $\pm$ 117,5	263,3 $\pm$ 197,8	113,9 $\pm$ 102,1	89,2 $\pm$ 45,9	85,2 $\pm$ 29,6	66,4 $\pm$ 25,0
Tamoksifen (n=8) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	303,0 $\pm$ 441,1	120,5 $\pm$ 91,4	131,7 $\pm$ 88,8	66,2 $\pm$ 25,9	132,6 $\pm$ 93,3	70,2 $\pm$ 19,8
	<i>Sağ Göz</i>	266,4$\pm$221,6^b	74,6$\pm$23,1^b	150,6$\pm$142,3^b	66,6$\pm$26,2^b	168,9$\pm$142,7	94,1$\pm$33,8
Buffer (n=2) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	67,9 $\pm$ 8,5	82,7 $\pm$ 11,8	40,5 $\pm$ 16,9	79,4 $\pm$ 62,5	65,1 $\pm$ 18,6	48,7 $\pm$ 29,5
	<i>Sağ Göz</i>	55,2 $\pm$ 10,0	137,1 $\pm$ 62,5	41,9 $\pm$ 5,3	59,1 $\pm$ 1,8	57,5 $\pm$ 11,3	73,1 $\pm$ 20,2
Test İstatistiği		t<9,526		Z<-1,992		p<0,05	

Tablo 4.46: Diyabetik tamoksifen retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz genlik verileri

Çoklu Gruplar 100ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyo n öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	104,7 $\pm$ 82,2	138,4 $\pm$ 73,1	70,9$\pm$40,1	99,3 $\pm$ 71,2	59,8 $\pm$ 26,4	54,8 $\pm$ 13,3
	<i>Sağ Göz</i>	83,1 $\pm$ 52,2	140,8 $\pm$ 94,4	57,9$\pm$46,3	74,1 $\pm$ 24,9	63,4 $\pm$ 48,9	59,3 $\pm$ 28,1
MKH (n=6) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	74,5$\pm$34,4	116,8$\pm$69,1	65,1$\pm$11,2^b	37,4$\pm$12,2^b	98,4$\pm$44,8^c	38,3$\pm$15,9^c
	<i>Sağ Göz</i>	79,1$\pm$50,9	59,9$\pm$36,5	71,1$\pm$20,7	42,3$\pm$29,7	89,7$\pm$47,1^c	44,2$\pm$25,2^c
TAM/MKH (n=8) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	137,8 $\pm$ 103,4	164,6 $\pm$ 134,5	83,7 $\pm$ 33,6	120,8 $\pm$ 187,1	14,5 $\pm$ 32,8	309,4 $\pm$ 751,7
	<i>Sağ Göz</i>	120,9 $\pm$ 88,5	108,8 $\pm$ 64,9	82,4 $\pm$ 59,9	85,8 $\pm$ 54,8	-47,5 $\pm$ 105,7	298,1 $\pm$ 747,7
D/MKH (n=10) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	95,9 $\pm$ 70,5	127,6 $\pm$ 194,7	80,6 $\pm$ 60,9	78,7 $\pm$ 57,6	80,5 $\pm$ 57,4	46,2 $\pm$ 21,7
	<i>Sağ Göz</i>	187,2 $\pm$ 192,3	88,5 $\pm$ 91,8	106,3 $\pm$ 92,2	74,4 $\pm$ 54,8	94,1 $\pm$ 60,1	39,8 $\pm$ 19,5
D+TAM/MKH (n=10) $X\pm ss$	<i>Sol Göz</i>	338,7 $\pm$ 672,8	80,3 $\pm$ 83,0	178,6 $\pm$ 209,2	64,1$\pm$30,6	61,9 $\pm$ 17,6	45,4 $\pm$ 26,9
	<i>Sağ Göz</i>	108,7 $\pm$ 68,2 ^a	54,4 $\pm$ 15,9 ^a	71,3 $\pm$ 45,7	40,3$\pm$19,9	66,9 $\pm$ 30,2	63,7 $\pm$ 30,9
Test İstatistiği		t<9,526		Z<-1,992		p<0,05	

MKH grubunda MKH enjeksiyonu sonrası 12 Hz düzeyinde sol göz genlik verileri arasında %43 oranında azalma görüldü ($p<0,05$). 24 Hz düzeyinde MKH enjeksiyonu sonrası sol gözde MKH grubunda %61 oranında azalma görülürken sağ gözde %51 oranında azalma görüldü. 24 Hz düzeyinde sol gözde D grubunda %32 oranında azalma gözlemlendi ($p<0,05$); Tamoksifen grubunda sağ gözde 1 Hz düzeyinde %72, 12 Hz düzeyinde %56 oranında azalma görüldü ($p<0,05$). D+TAM/MKH grubunda sağ gözde 1 Hz düzeyinde %50 oranında azalma gözlemlendi ($p<0,05$).

Diyabetik Tamoksifen grubunda, 12 Hz düzeyinde sol ve sağ gözler arasında MKH enjeksiyonu öncesi anlamlı düzeyde fark görülmezken enjeksiyon sonrası azalan yönde fark tespit edildi ($p<0,05$).

Tamoksifen uygulanan Diyabetik grupta; 1Hz düzeyinde MKH enjeksiyonu sonrası sağ gözde Diyabet grubuna göre %79 oranında azalan değişim gözlemlendi ($p<0,05$); D+TAM/MKH grubunda Tamoksifen uygulaması sağ gözde 24 Hz düzeyinde %38 oranında artan değişim oluştururken Diyabet uygulaması %79 oranında azalan değişim oluşturdu ($p<0,05$).

Tablo 4.47: Diyabetik tamoksifen retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz genlik verileri

Tekli Gruplar 200ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	147,3 $\pm$ 103,4	198,8 $\pm$ 87,2	78,8$\pm$36,0	141,8 $\pm$ 110,5	65,3 $\pm$ 25,5	77,1 $\pm$ 27,8
	<i>Sağ Göz</i>	112,1 $\pm$ 71,7	191,8 $\pm$ 121,5	63,5$\pm$45,5	94,1 $\pm$ 31,9	68,0 $\pm$ 50,8	82,2 $\pm$ 16,9
Diyabet (n=10) $X \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	414,5$\pm$599,2	162,1$\pm$115,9	147,9$\pm$84,3	85,4$\pm$34,1	157,9$\pm$87,9^c	74,1$\pm$18,2^c
	<i>Sağ Göz</i>	338,2$\pm$288,2^a	97,1$\pm$31,9^a	159,8$\pm$138,6^b	78,7$\pm$23,9^b	201,6$\pm$155,2	115,4$\pm$32,9
Tamoksifen (n=8) $X \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	165,8$\pm$91,5	268,1$\pm$252,3	127,6$\pm$64,8	101,4$\pm$44,2	105,7$\pm$32,8^c	78,0$\pm$15,4^c
	<i>Sağ Göz</i>	200,8$\pm$164,1	364,0$\pm$253,9	141,9$\pm$125,6	115,0$\pm$34,4	101,5$\pm$26,2^c	82,2$\pm$20,8^c
Buffer (n=2) $X \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	102,1 $\pm$ 7,2	260,8 $\pm$ 141,2	49,7 $\pm$ 16,1	84,2 $\pm$ 3,5	51,5 $\pm$ 18,9	82,9 $\pm$ 21,9
	<i>Sağ Göz</i>	96,9 $\pm$ 68,5	335,8 $\pm$ 345,6	49,1 $\pm$ 14,8	69,1 $\pm$ 3,3	69,1 $\pm$ 23,2	68,8 $\pm$ 15,9
Test İstatistiği		t<9,015		Z<-1,992		p<0,05	

Tablo 4.48: Diyabetik tamoksifen retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz genlik verileri

Çoklu Gruplar 200ms	Hz düzeyi (µV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $\bar{X} \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	147,3±103,4	198,8±87,2	78,8±36,0	141,8±110,5	65,3±25,5	77,1±27,8
	<i>Sağ Göz</i>	112,1±71,7	191,8±121,5	63,5±45,5	94,1±31,9	68,0±50,8	82,2±16,9
D/MKH (n=10) $\bar{X} \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	93,5±36,3	149,7±81,0	81,8±29,2 ^a	52,2±7,7 ^a	117,2±53,8 ^b	49,7±11,1 ^b
	<i>Sağ Göz</i>	104,4±61,5	81,6±59,1	103,1±46,9	60,0±26,1	98,7±41,7 ^c	54,2±20,1 ^c
TAM/MKH (n=8) $\bar{X} \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	193,4±129,8	228,3±209,6	117,6±57,6	159,3±220,5	81,0±41,6	324,3±745,7
	<i>Sağ Göz</i>	151,3±103,1	140,3±76,6	137,4±128,2	111,5±68,7	123,1±155,8	303,5±745,5
K/MKH (n=6) $\bar{X} \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	122,3±82,6	99,7±45,2	106,8±85,8	113,1±83,8	93,8±50,3	60,6±28,6
	<i>Sağ Göz</i>	226,8±232,5	93,2±75,8	130,4±126,8	93,3±67,8	118,4±77,4 ^c	51,9±20,3 ^c
D+TAM/MKH (n=10) $\bar{X} \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	1438,2±3179,6	94,8±104,1	213,3±262,5	76,4±51,7	101,9±35,0	65,9±32,6
	<i>Sağ Göz</i>	137,1±95,8 ^b	60,7±15,6 ^b	86,1±42,0	44,7±42,4	96,7±39,4	82,8±45,3
Test İstatistiği		t<9,015		Z<-1,992	p<0,05		

D+TAM/MKH grubunda 1 Hz düzeyinde sağ gözde MKH enjeksiyonu sonrası %56 oranında azalan değişim görülürken ($p<0,05$) yüksek frekanslarda değişim görülmedi ($p>0,05$). D/MKH grubunda 24 Hz düzeyinde azalan değişim görülürken Tamoksifen uygulaması ile fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tamoksifen grubunda ,12 Hz düzeyinde sol ve sağ gözler arasında artan düzeyde değişim görülürken MKH enjeksiyonu sonrası bir farklılık tespit edilmedi ($p<0,05$).

D+TAM/MKH grubunda Diyabet uygulaması 1 Hz düzeyinde sağ gözde %56 oranında azalan değişim oluştururken Tamoksifen uygulaması bir fark oluşturmadi. Fakat Kontrole göre Diyabet ve Tamoksifen uygulanan gruplarda sağ gözde anlamlı derecede fark görülmezken, 1Hz düzeyinde Diyabet ±Tamoksifen uygulaması %68 oranında azalan değişim, 12 Hz düzeyinde %53 oranında azalan değişim görülmesine karşın ($p<0,05$) yüksek frekansta anlamlı fark görülmedi.

Tablo 4.49: Diyabetik tamoksifen retinopati 300msn'deki sağ ve sol göz genlik bulguları

Tekli Gruplar 300ms	Hz düzeyi (µV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test
Kontrol (n=6) $\bar{X} \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	176,1±124,4	232,8±101,3	87,4±32,9	158,1±113,0	79,7±23,9	84,2±18,6
	<i>Sağ Göz</i>	121,7±72,5	224,5±132,5	80,6±42,9	110,8±35,2	78,1±51,1	91,1±24,9
Diyabet (n=10) $\bar{X} \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	463,3±670,1	207,5±135,6	155,5±83,8	106,4±50,6	161,3±84,8 ^c	76,6±21,3 ^c
	<i>Sağ Göz</i>	359,6±312,2 ^b	128,4±31,0 ^b	161,2±138,4	109,9±40,6	202,4±154,5	119,2±37,2
Tamoksifen (n=8) $\bar{X} \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	201,4±104,2	290,9±298,4	144,9±78,9	118,4±46,4	120,2±31,9 ^a	84,6±10,6 ^a
	<i>Sağ Göz</i>	240,6±178,0	397,5±287,9	163,1±130,9	160,4±84,2	113,5±24,2	109,6±57,5
Buffer (n=2) $\bar{X} \pm ss$	<i>Sol Göz</i>	116,8±27,6	104,9±0,8	64,5±13,2	104,2±82,6	64,9±0,6	79,6±39,5
	<i>Sağ Göz</i>	103,2±59,6	157,7±71,9	70,9±16,7	73,9±5,5	94,1±8,8	104,1±45,0
Test İstatistiği		t<3,936		Z<-2,099	p<0,05		

Tablo 4.50: Diyabetik tamoksifen retinopati 300msn'deki sağ ve sol göz genlik bulguları

Çoklu Gruplar 300ms	Hz düzeyi (μ V)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	Sol Göz	176,1 $\pm$ 124,4	232,8 $\pm$ 101,3	87,4 $\pm$ 32,9	158,1 $\pm$ 113,0	79,7 $\pm$ 23,9	84,2 $\pm$ 18,6
	Sağ Göz	121,7 $\pm$ 72,5	224,5 $\pm$ 132,5	80,6 $\pm$ 42,9	110,8 $\pm$ 35,2	78,1 $\pm$ 51,1	91,1 $\pm$ 24,9
D/MKH (n=10) $X \pm ss$	Sol Göz	135,0 $\pm$ 86,9	109,5 $\pm$ 47,1	127,3 $\pm$ 121,4	129,7 $\pm$ 82,2	105,0 $\pm$ 55,0	68,4 $\pm$ 26,6
	Sağ Göz	250,5$\pm$249,9	104,1$\pm$82,4	151,1$\pm$173,5	113,1$\pm$83,8	127,0$\pm$73,2^d	57,1$\pm$21,7^d
TAM/MKH (n=8) $X \pm ss$	Sol Göz	218,5 $\pm$ 146,7	244,1 $\pm$ 203,6	144,1 $\pm$ 62,3	174,3 $\pm$ 244,6	94,4 $\pm$ 39,5	339,4 $\pm$ 740,2
	Sağ Göz	176,3 $\pm$ 125,4	153,5 $\pm$ 70,4	154,0 $\pm$ 127,7	125,4 $\pm$ 76,4	151,9 $\pm$ 166,5	310,9 $\pm$ 742,5
K/MKH (n=6) $X \pm ss$	Sol Göz	114,9$\pm$34,4	166,6$\pm$102,8	79,5$\pm$22,9^b	54,2$\pm$9,5^b	130,6$\pm$50,9^c	53,3$\pm$7,7^c
	Sağ Göz	114,6$\pm$52,4	90,7$\pm$54,2	106,2$\pm$48,8	67,1$\pm$31,8	115,6$\pm$53,1^c	57,8$\pm$17,6^c
D+TAM/MKH (n=10) $X \pm ss$	Sol Göz	471,8$\pm$987,1	113,8$\pm$115,9	244,8$\pm$307,9	84,4$\pm$57,3	501,0$\pm$1197,2^b	74,8$\pm$37,5^b
	Sağ Göz	151,5$\pm$94,7^a	70,6$\pm$19,6^a	90,6$\pm$46,2	60,9$\pm$36,3	27,7$\pm$43,8	88,4$\pm$44,5
Test İstatistiği		t<3,936		Z<-2,099		p<0,05	

MKH enjeksiyonu sonrası Diyabetik grupta yüksek frekansta sağ gözde %55 oranında azalan değişim görülürken ($p<0,05$) Tamoksifen uygulaması fark oluşturmadi ($p>0,05$).

D+TAM/MKH grubunda sağ gözde Kontrole göre 1 Hz düzeyinde %69 oranında, 12 Hz düzeyinde %36 oranında azalan değişim görülürken ($p<0,05$) yüksek frekansta fark görülmedi ($p>0,05$). MKH enjeksiyonu sonrası Kontrole göre 1 Hz düzeyinde %60 oranında azalan değişim görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 4.51: Diyabetik tamoksifen retinopati 100msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri

Tekli Gruplar 100ms	Hz düzeyi (μ V)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	P3P4 OD	-59,6 $\pm$ 195,6	44,7 $\pm$ 109,6	-5,1 $\pm$ 16,2	-23,1 $\pm$ 73,2	3,2 $\pm$ 3,1	-0,9 $\pm$ 36,8
	P3P4 PtP	125,9 $\pm$ 127,6	109,7 $\pm$ 64,1	35,2 $\pm$ 10,7	64,1 $\pm$ 56,6	47,7 $\pm$ 34,2	38,5 $\pm$ 22,5
Diyabet (n=10) $X \pm ss$	P3P4 OD	-59,1 $\pm$ 57,7	-87,8 $\pm$ 204,3	-48,9 $\pm$ 164,4	3,2 $\pm$ 15,2	-9,4 $\pm$ 39,1	-7,5 $\pm$ 19,1
	P3P4 PtP	123,7 $\pm$ 119,6	173,3 $\pm$ 134,6	93,4 $\pm$ 141,9	59,7 $\pm$ 30,5	46,4 $\pm$ 19,2	40,9 $\pm$ 14,9
Tamoksifen (n=8) $X \pm ss$	P3P4 OD	-106,7 $\pm$ 253,1	-83,3 $\pm$ 104,4	-16,6 $\pm$ 37,8	-26,3 $\pm$ 47,6	-6,8 $\pm$ 16,0	13,9 $\pm$ 56,4
	P3P4 PtP	216,1 $\pm$ 198,5	107,2 $\pm$ 92,1	73,6 $\pm$ 62,7	57,7 $\pm$ 29,8	112,3 $\pm$ 107,2	59,1 $\pm$ 25,4
Buffer (n=2) $X \pm ss$	P3P4 OD	17,1 $\pm$ 103,1	54,7 $\pm$ 100,9	1,9 $\pm$ 5,2	-46,7 $\pm$ 42,4	3,8 $\pm$ 21,2	40,6 $\pm$ 10,8
	P3P4 PtP	85,9 $\pm$ 28,9	83,3 $\pm$ 82,3	31,9 $\pm$ 15,7	55,7 $\pm$ 39,5	31,8 $\pm$ 8,2	5,4 $\pm$ 1,1
Test İstatistiği		p>0,05					

Tablo 4.52: Diyabetik tamoksifen retinopati 100msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri

Çoklu Gruplar 100ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	P3P4 OD	-59,6±195,6	44,7±109,6	-5,1±16,2	-23,1±73,2	3,2±3,1	-0,9±36,8
	P3P4 PtP	125,9±127,6	109,7±64,1	35,2±10,7	64,1±56,6	47,7±34,2	38,5±22,5
D/MKH (n=10) $X \pm ss$	P3P4 OD	91,3±224,7	-42,1±88,3	15,5±44,7	1,3±159,4	10,9±32,5	-6,3±15,2
	P3P4 PtP	222,9±254,8	54,4±64,4	53,7±37,0	101,8±123,2	46,5±31,5	28,6±13,3
TAM/MKH (n=8) $X \pm ss$	P3P4 OD	8,4±127,1	30,7±220,1	39,5±59,7^b	-90,7±134,1^b	31,0±87,4	4,2±41,5
	P3P4 PtP	118,8±109,3	132,1±194,4	66,4±59,5	101,5±153,7	87,8±119,7	34,2±16,9
K/MKH (n=6) $X \pm ss$	P3P4 OD	-15,3±35,8	38,5±107,5	-24,7±39,5	-1,3±11,0	14,6±34,8	9,3±24,1
	P3P4 PtP	43,0±17,0	90,1±84,1	49,7±30,8	30,6±15,3	44,7±33,5	36,2±19,9
D+TAM/MKH (n=10) $X \pm ss$	P3P4 OD	-286,0±727,1	-42,1±88,3	-53,1±243,1	-6,5±58,6	-35,1±58,4	-16,8±42,3
	P3P4 PtP	301,4±706,1	54,4±64,4	148,5±216,6	43,5±34,2	62,2±47,4	62,5±25,5
Test İstatistiği		t<8,731		Z<-1,991		p<0,05	

Tamoksifen uygulanan Diyabetik grupta MKH enjeksiyonu sonrası Diyabetik grubuna göre %35, Tamoksifen grubuna göre %5, MKH grubuna göre %41 oranında artan değişim görülmüştür ($p<0,05$). Tamoksifen uygulaması MKH enjeksiyonu yapılan Diyabetik grupta yüksek frekansta %54 oranında artan değişim oluşturmıştır ($p<0,05$); Diyabet uygulaması MKH enjeksiyonu yapılan Tamoksifen grubunda % 46 oranında artan değişim oluşturmıştır ($p<0,05$).

Tablo 4.53: Diyabetik tamoksifen retinopati 200msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri

Tekli Gruplar 200ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	P3P4 OD	-39,9±138,6	29,7±75,8	-1,7±14,3	-12,5±50,2	1,7±2,2	-0,7±24,3
	P3P4 PtP	178,2±173,5	144,6±79,8	42,6±10,3	88,8±85,0	51,4±34,1	52,8±27,6
Diyabet (n=10) $X \pm ss$	P3P4 OD	-45,4±112,8	-60,3±136,3	-32,6±116,8	7,7±19,1	-5,6±26,4	-4,2±13,0
	P3P4 PtP	161,0±160,2	235,8±193,5	119,6±192,6	60,8±29,2	57,8±31,5	54,9±28,7
Tamoksifen (n=8) $X \pm ss$	P3P4 OD	-76,2±169,5	-58,4±72,7	-13,3±24,4	-19,5±33,1	-0,7±10,5	9,1±38,3
	P3P4 PtP	297,6±296,9	136,9±125,1	89,3±57,9	73,2±44,1	119,2±102,4	89,3±35,6
Buffer (n=2) $X \pm ss$	P3P4 OD	12,5±69,6	36,8±72,9	2,3±4,9	-32,6±30,1	2,9±14,8	5,4±1,1
	P3P4 PtP	121,1±27,8	112,8±104,8	32,6±16,7	81,9±53,9	37,4±10,2	47,8±10,3
Test İstatistiği		p>0,05					

Tablo 4.54: Diyabetik tamoksifen retinopati 200msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri

Çoklu Gruplar 200ms	Hz düzeyi (μ V)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	P3P4 OD	-39,9 $\pm$ 138,6	29,7 $\pm$ 75,8	-1,7 $\pm$ 14,3	-12,5 $\pm$ 50,2	1,7 $\pm$ 2,2	-0,7 $\pm$ 24,3
	P3P4 PtP	178,2 $\pm$ 173,5	144,6 $\pm$ 79,8	42,6 $\pm$ 10,3	88,8 $\pm$ 85,0	51,4 $\pm$ 34,1	52,8 $\pm$ 27,6
D/MKH (n=10) $X \pm ss$	P3P4 OD	60,3 $\pm$ 166,3	-31,5 $\pm$ 25,5	11,7 $\pm$ 31,4	2,7 $\pm$ 109,8	6,1 $\pm$ 22,1	-5,4 $\pm$ 11,3
	P3P4 PtP	276,3 $\pm$ 287,2	74,1 $\pm$ 42,8	67,8 $\pm$ 41,0	134,6 $\pm$ 167,2	67,5 $\pm$ 71,9	35,8 $\pm$ 14,8
TAM/MKH (n=8) $X \pm ss$	P3P4 OD	4,1$\pm$88,2	17,7$\pm$144,2	20,6$\pm$38,2^b	-63,3$\pm$90,4^b	20,8$\pm$49,8	2,6$\pm$32,5
	P3P4 PtP	154,9 $\pm$ 149,9	190,6 $\pm$ 315,3	101,2 $\pm$ 84,7	137,2 $\pm$ 191,3	104,6 $\pm$ 144,8	53,3 $\pm$ 22,9
K/MKH (n=6) $X \pm ss$	P3P4 OD	-10,8 $\pm$ 24,8	24,2 $\pm$ 74,3	-16,8 $\pm$ 24,8	-0,4 $\pm$ 7,8	10,0 $\pm$ 22,2	6,5 $\pm$ 19,0
	P3P4 PtP	55,9 $\pm$ 18,9	124,6 $\pm$ 108,4	63,6 $\pm$ 43,8	34,2 $\pm$ 14,5	54,7 $\pm$ 45,1	41,3 $\pm$ 14,7
D+TAM/MKH (n=10) $X \pm ss$	P3P4 OD	-206,7 $\pm$ 519,2	-31,0 $\pm$ 63,6	-39,2 $\pm$ 168,4	-0,6 $\pm$ 44,6	-27,2 $\pm$ 43,4	-11,3 $\pm$ 29,2
	P3P4 PtP	383,9 $\pm$ 920,0	76,2 $\pm$ 91,3	189,2 $\pm$ 281,2	49,6 $\pm$ 62,1	90,2 $\pm$ 69,5	71,9 $\pm$ 29,2
Test İstatistiği		Z<-1,991		p<0,05		t<5,572	

Oksipital bölgede 200ms'de Tamoksifen uygulanan diyabetik grupta MKH enjeksiyonu sonrası anlamlı derecede fark görülmezken non-diyabetiklerde 12 Hz düzeyinde %67 oranında artan değişim görülmüştür ($p<0,05$).

24 Hz düzeyinde Tamoksifen grubu oksipital bölge genlik verileri arasında Kontrol grubuna göre artan yönde anlamlı fark görülürken ($p<0,05$) Tamoksifen uygulanan Diyabetik grupta anlamlı bir değişim görülmemiştir.

Tablo 4.55: Diyabetik tamoksifen retinopati 300msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik verileri

Tekli Gruplar 300ms	Hz düzeyi (μ V)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	P3P4 OD	-27,3 $\pm$ 101,9	20,6 $\pm$ 54,9	-1,3 $\pm$ 9,0	-7,5 $\pm$ 35,3	0,6 $\pm$ 2,2	-0,8 $\pm$ 17,2
	P3P4 PtP	206,7 $\pm$ 201,9	159,5 $\pm$ 91,8	54,4 $\pm$ 23,0	94,0 $\pm$ 93,9	53,6 $\pm$ 32,7	60,9 $\pm$ 31,8
Diyabet (n=10) $X \pm ss$	P3P4 OD	-24,5 $\pm$ 86,6	-43,8 $\pm$ 97,9	-24,7 $\pm$ 85,6	3,5 $\pm$ 12,2	-3,4 $\pm$ 31,9	0,5 $\pm$ 5,9
	P3P4 PtP	176,9 $\pm$ 184,2	265,2 $\pm$ 194,1	129,4 $\pm$ 209,8	81,2 $\pm$ 59,8	66,9 $\pm$ 33,3	66,9 $\pm$ 46,8
Tamoksifen (n=8) $X \pm ss$	P3P4 OD	-50,3 $\pm$ 105,6	-41,9 $\pm$ 52,7	-9,9 $\pm$ 18,4	-15,9 $\pm$ 24,9	-0,7 $\pm$ 6,2	5,6 $\pm$ 27,8
	P3P4 PtP	343,8 $\pm$ 351,1	154,8 $\pm$ 138,5	93,9 $\pm$ 56,5	82,3 $\pm$ 41,8	124,5 $\pm$ 97,9	92,1 $\pm$ 37,5
Buffer (n=2) $X \pm ss$	P3P4 OD	12,4 $\pm$ 46,1	26,3 $\pm$ 50,7	1,5 $\pm$ 2,8	-23,1 $\pm$ 21,2	2,2 $\pm$ 9,8	4,6 $\pm$ 0,1
	P3P4 PtP	137,3 $\pm$ 14,5	131,2 $\pm$ 123,2	34,4 $\pm$ 14,7	91,4 $\pm$ 51,6	44,7 $\pm$ 15,9	47,9 $\pm$ 10,6
Test İstatistiği		p>0,05					

Tablo 4.56: Diyabetik tamoksifen retinopati 300msn'deki oksipital bölge ortalama değer ve genlik bulguları

Çoklu Gruplar 300ms	Hz düzeyi (µV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $\bar{X} \pm ss$	P3P4 OD	-27,3±101,9	20,6±54,9	-1,3±9,0	-7,5±35,3	0,6±2,2	-0,8±17,2
	P3P4 PtP	206,7±201,9	159,5±91,8	54,4±23,0	94,0±93,9	53,6±32,7	60,9±31,8
D/MKH (n=10) $\bar{X} \pm ss$	P3P4 OD	43,2±122,9	-23,4±18,6	7,3±22,6	3,1±78,3	3,9±13,3	-3,5±8,1
	P3P4 PtP	297,9±302,3	83,5±47,5	75,6±47,6	151,7±189,1	76,9±69,2	41,1±18,4
TAM/MKH (n=8) $\bar{X} \pm ss$	P3P4 OD	3,9±63,7	10,6±100,8	11,9±28,4^b	-32,7±30,7^b	11,0±28,9	2,4±24,4
	P3P4 PtP	172,3±162,2	203,9±309,7	120,1±82,6	155,9±212,3	114,0±157,7	62,8±32,0
K/MKH (n=6) $\bar{X} \pm ss$	P3P4 OD	-8,3±18,8	14,7±53,5	-11,7±17,7	0,2±5,5	10,6±18,1	4,9±15,3
	P3P4 PtP	62,9±22,4	132,9±121,1	70,7±53,2	40,5±23,9	89,9±73,3	45,4±19,5
D+TAM/MKH (n=10) $\bar{X} \pm ss$	P3P4 OD	-153,2±386,3	-23,7±48,6	-29,8±117,9	2,5±36,7	14,1±98,6	-7,9±23,6
	P3P4 PtP	437,0±1030,3	85,1±100,4	218,8±328,6	61,3±67,4	99,7±62,6	76,7±30,7
Test İstatistiği		t<13,766		Z<-1,991		p<0,05	

12 Hz düzeyinde Tamoksifen grubunda MKH enjeksiyonu sonrası ortalama güç potansiyellerinde %64 oranında artan değişim olduğu görülürken (p<0,05) Tamoksifen uygulanan Diyabetik grupta bir farklılık görülmemiştir (p>0,05).

12 Hz düzeyinde MKH enjeksiyonu sonrası, Tamoksifen grubunda Ortalama Güç Potansiyelleri arasında Kontrol grubuna göre %76 oranında artan değişim görülürken (p<0,05) Tamoksifen uygulanan Diyabetik grupta %63 oranında azalan değişim görülmüştür (p<0,05). 24 Hz düzeyinde MKH enjeksiyonu öncesi Tamoksifen uygulanan Diyabetik grupta Kontrole göre %46 oranında artan değişim görülürken MKH enjeksiyonu sonrası anlamlı bir farklılık görülmedi (p>0,05). Tamoksifen uygulaması MKH enjeksiyonu yapılan Diyabetik grupta %47 oranında artan değişim oluşturmuştur (p<0,05).

Tablo 4.57: Diyabetik tamoksifen retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri

Tekli Gruplar 100ms	Hz düzeyi (µV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test
Kontrol (n=6) $\bar{X} \pm ss$	Sol Göz	33,9±134,5	42,1±163,6	11,1±19,0	49,4±91,2	-5,3±8,6	2,9±29,0
	Sağ Göz	25,7±64,6	-77,9±153,7	-5,9±7,1	-24,1±29,8	2,0±9,3	-2,7±13,1
Diyabet (n=10) $\bar{X} \pm ss$	Sol Göz	57,9±103,4	79,2±251,1	17,5±65,4	38,9±37,1	-1,1±38,6	8,7±19,3
	Sağ Göz	-23,0±185,8	34,6±319,6	44,9±115,9^b	-35,7±45,9^b	10,1±35,0	9,3±25,4
Tamoksifen (n=8) $\bar{X} \pm ss$	Sol Göz	-190,2±504,2	9,9±138,6	24,8±38,4	-1,7±54,5	-5,7±19,1	16,9±14,8
	Sağ Göz	-35,3±298,2	35,6±43,6	7,5±22,6	32,4±42,7	2,6±23,1	-35,8±146,4
Buffer (n=2) $\bar{X} \pm ss$	Sol Göz	27,3±44,9	30,5±34,3	1,1±7,1	-37,2±42,8	21,4±3,7	-35,9±25,6
	Sağ Göz	45,6±20,7	40,9±111,6	2,6±9,8	7,2±23,2	-36,4±9,0	38,9±28,5
Test İstatistiği		t<3,537		Z<-1,900		p<0,05	

Tablo 4.58: Diyabetik tamoksifen retinopati 100msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri

Çoklu Gruplar 100ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	Sol Göz	33,9±134,5	42,1±163,6	11,1±19,0	49,4±91,2	-5,3±8,6	2,9±29,0
	Sağ Göz	25,7±64,6	-77,9±153,7	-5,9±7,1	-24,1±29,8	2,0±9,3	-2,7±13,1
D/MKH (n=10) $X \pm ss$	Sol Göz	-20,9±80,9	0,6±63,2	14,3±83,7	2,8±85,4	-7,1±19,3	-5,3±22,2
	Sağ Göz	-89,8±187,7	23,7±69,3	-28,4±115,9	-9,6±86,3	4,8±34,2	11,4±19,3
TAM/MKH (n=8) $X \pm ss$	Sol Göz	39,6±166,3	-26,9±189,2	-20,2±53,9	54,6±174,0	14,5±32,8	-3,4±36,4
	Sağ Göz	-48,4±108,1	4,7±92,3	-19,3±64,4	46,1±70,4	-47,5±105,7	1,9±25,2
K/MKH (n=6) $X \pm ss$	Sol Göz	24,6±42,1	-8,8±128,4	5,5±16,6	9,6±19,1	-12,4±41,0	1,7±19,6
	Sağ Göz	-15,4±56,2^a	13,8±57,2^a	-30,9±33,2	-7,2±23,5	0,6±13,6	3,3±15,4
D+TAM/MKH (n=10) $X \pm ss$	Sol Göz	233,3±728,9	41,2±95,2	58,3±232,3	3,2±54,9	3,9±55,6	3,1±43,9
	Sağ Göz	68,3±86,4	2,2±38,3	-5,2±40,1	3,3±33,2	31,1±40,3	13,7±38,5
Test İstatistiği		t<3,537		Z<-1,900		p< 0,05	

MKH enjeksiyonu sonrası Diyabetik grupta 12 Hz düzeyinde %20 oranında azalan değişim görülürken ($p<0,05$), tamoksifen uygulanan deneklerde anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

12 Hz düzeyinde Tamoksifen grubunda Kontrole göre %25 oranında artan değişim görülürken ($p<0,05$) Tamoksifen uygulanan Diyabetik grupta anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). Tamoksifen uygulanan grupta Diyabet uygulaması MKH enjeksiyonu sonrası %89 oranında azalan değişim oluşturmuştur ($p<0,05$).

Tablo 4.59: Diyabetik tamoksifen retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri

Tekli Gruplar 200ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	Sol Göz	28,7±98,1	34,0±111,2	8,7±9,9	29,9±63,8	-6,5±4,7	-2,1±19,3
	Sağ Göz	11,2±42,5	-55,4±104,7	-4,8±8,4	-20,1±18,0	4,8±5,2	2,3±10,2
Diyabet (n=10) $X \pm ss$	Sol Göz	46,2±75,8	60,1±177,1	13,5±48,8	25,6±22,9	-0,5±24,6	4,9±12,9
	Sağ Göz	-17,7±133,5	18,2±218,9	30,2±82,5	-16,5±40,0	7,1±23,0	5,1±20,1
Tamoksifen (n=8) $X \pm ss$	Sol Göz	-127,8±349,0	8,0±95,7	13,5±26,3	-3,4±44,5	-0,1±14,1	13,2±10,2
	Sağ Göz	-26,5±212,9	28,7±29,2	2,1±16,8	28,5±38,9	-1,5±17,1	-26,1±34,0
Buffer (n=2) $X \pm ss$	Sol Göz	19,6±25,0	20,6±19,6	-4,1±1,6	-27,1±32,2	14,3±0,1	-21,9±15,6
	Sağ Göz	29,7±7,3	31,4±71,7	7,6±4,9	5,8±13,8	-24,7±4,1	22,6±23,2
Test İstatistiği		p>0,05					

Tablo 4.60: Diyabetik tamoksifen retinopati 200msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri

Çoklu Gruplar 200ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	Sol Göz	28,7 $\pm$ 98,1	34,0 $\pm$ 111,2	8,7 $\pm$ 9,9	29,9 $\pm$ 63,8	-6,5 $\pm$ 4,7	-2,1 $\pm$ 19,3
	Sağ Göz	11,2 $\pm$ 42,5	-55,4 $\pm$ 104,7	-4,8 $\pm$ 8,4	-20,1 $\pm$ 18,0	4,8 $\pm$ 5,2	2,3 $\pm$ 10,2
D/MKH (n=10) $X \pm ss$	Sol Göz	-18,4 $\pm$ 57,6	-3,9 $\pm$ 41,9	10,6 $\pm$ 59,5	1,1 $\pm$ 57,0	-3,4 $\pm$ 16,4	-1,6 $\pm$ 15,1
	Sağ Göz	-66,1 $\pm$ 139,8	17,1 $\pm$ 46,3	-17,5 $\pm$ 82,9	-5,2 $\pm$ 62,1	2,8 $\pm$ 23,9	6,9 $\pm$ 12,6
TAM/MKH (n=8) $X \pm ss$	Sol Göz	27,7 $\pm$ 117,3	-12,9 $\pm$ 124,1	-16,1 $\pm$ 32,6	37,5 $\pm$ 120,1	7,6 $\pm$ 21,9	-3,7 $\pm$ 25,5
	Sağ Göz	-31,9 $\pm$ 78,4	1,6 $\pm$ 63,4	-4,9 $\pm$ 31,7	31,4 $\pm$ 49,6	-28,4 $\pm$ 63,9	3,7 $\pm$ 23,0
K/MKH (n=6) $X \pm ss$	Sol Göz	18,7 $\pm$ 27,6	-7,5 $\pm$ 88,9	3,7 $\pm$ 7,9	10,8 $\pm$ 10,5	-7,3 $\pm$ 20,9	2,3 $\pm$ 11,2
	Sağ Göz	-11,0 $\pm$ 36,3 ^a	15,6 $\pm$ 33,2 ^a	-18,5 $\pm$ 25,2	-9,3 $\pm$ 12,6	4,7 $\pm$ 10,2	1,5 $\pm$ 14,5
D+T/MKH (n=10) $X \pm ss$	Sol Göz	162,2 $\pm$ 522,9	27,7 $\pm$ 70,0	43,8 $\pm$ 158,4	3,8 $\pm$ 38,4	3,5 $\pm$ 39,7	3,5 $\pm$ 29,7
	Sağ Göz	44,5 $\pm$ 59,8 ^a	3,3 $\pm$ 29,2 ^a	-4,6 $\pm$ 27,9	19,8 $\pm$ 27,1	23,6 $\pm$ 27,2	7,6 $\pm$ 24,6
Test İstatistiği		t< 4,746		Z< -2,099		p<0,05	

1 Hz seviyesinde; MKH grubunda sağ gözde %31 oranında artan yönde anlamlı düzeyde fark oluşurken ($p<0,05$), D+TAM/MKH grubunda sağ göz ortalama güç potansiyelleri arasında MKH enjeksiyonundan sonra %93 oranında azalan yönde anlamlı düzeyde fark görülmüştür ($p<0,05$).

12 Hz düzeyinde, Tamoksifen uygulanan Diyabetik grupta MKH enjeksiyonu sonrası Kontrole göre artan değişim görülürken Tamoksifen grubuna göre %32 oranında azalan, Diyabet grubuna göre %15 oranında artan değişim görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 4.61: Diyabetik tamoksifen retinopati 300msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri

Tekli Gruplar 300ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test	Ön Test	Son Test
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	Sol Göz	24,2 $\pm$ 73,4	27,5 $\pm$ 79,2	6,2 $\pm$ 9,8	18,2 $\pm$ 45,9	-1,2 $\pm$ 1,2	-4,5 $\pm$ 16,7
	Sağ Göz	3,1 $\pm$ 31,3	-43,2 $\pm$ 74,8	-4,7 $\pm$ 5,8	-11,3 $\pm$ 13,9	0,6 $\pm$ 2,5	2,6 $\pm$ 8,1
Diyabet (n=10) $X \pm ss$	Sol Göz	32,9 $\pm$ 55,9	47,1 $\pm$ 130,3	11,3 $\pm$ 31,3	16,4 $\pm$ 18,7	-1,8 $\pm$ 15,3	4,6 $\pm$ 7,3
	Sağ Göz	-11,6 $\pm$ 97,7	10,9 $\pm$ 157,8	20,5 $\pm$ 65,0	-17,3 $\pm$ 21,1	5,9 $\pm$ 15,6	-2,2 $\pm$ 8,3
Tamoksifen (n=8) $X \pm ss$	Sol Göz	-90,4 $\pm$ 242,6	2,1 $\pm$ 62,8	9,6 $\pm$ 17,4	4,2 $\pm$ 29,9	-1,2 $\pm$ 11,7	9,0 $\pm$ 8,6
	Sağ Göz	-16,6 $\pm$ 163,8	19,1 $\pm$ 27,2	0,4 $\pm$ 11,4	21,4 $\pm$ 30,3	0,6 $\pm$ 14,4	-19,2 $\pm$ 24,4
Buffer (n=2) $X \pm ss$	Sol Göz	11,9 $\pm$ 21,7	14,3 $\pm$ 12,7	2,3 $\pm$ 5,8	-17,6 $\pm$ 23,9	8,3 $\pm$ 0,6	-12,3 $\pm$ 12,5
	Sağ Göz	20,7 $\pm$ 4,2	21,6 $\pm$ 49,9	-0,3 $\pm$ 7,9	2,6 $\pm$ 8,7	-15,3 $\pm$ 3,6	12,2 $\pm$ 19,1
Test İstatistiği		p>0,05					

Tablo 4.62: Diyabetik tamoksifen retinopati 300msn'deki sağ ve sol göz ortalama değer verileri

Çoklu Gruplar 300ms	Hz düzeyi (μV)	1Hz		12Hz		24Hz	
		Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası	Enjeksiyon öncesi	Enjeksiyon sonrası
Kontrol (n=6) $X \pm ss$	Sol Göz	24,2 $\pm$ 73,4	27,5 $\pm$ 79,2	6,2 $\pm$ 9,8	18,2 $\pm$ 45,9	-1,2 $\pm$ 1,2	-4,5 $\pm$ 16,7
	Sağ Göz	3,1 $\pm$ 31,3	-43,2 $\pm$ 74,8	-4,7 $\pm$ 5,8	-11,3 $\pm$ 13,9	0,6 $\pm$ 2,5	2,6 $\pm$ 8,1
D/MKH (n=10) $X \pm ss$	Sol Göz	-14,5 $\pm$ 43,4	-3,9 $\pm$ 41,9	7,4 $\pm$ 37,5	0,6 $\pm$ 39,6	-0,5 $\pm$ 10,7	301,6 $\pm$ 94,5
	Sağ Göz	-48,3 $\pm$ 102,5	17,1 $\pm$ 46,3	-11,3 $\pm$ 54,0	-2,6 $\pm$ 45,7	-2,8 $\pm$ 12,4	4,7 $\pm$ 10,5
TAM/MKH (n=8) $X \pm ss$	Sol Göz	14,8 $\pm$ 83,6	-7,8 $\pm$ 36,4	-10,7 $\pm$ 24,1	26,6 $\pm$ 84,6	3,1 $\pm$ 14,1	-2,1 $\pm$ 16,5
	Sağ Göz	-18,8 $\pm$ 54,5	0,9 $\pm$ 45,6	-0,7 $\pm$ 17,1	23,0 $\pm$ 35,8	-13,7 $\pm$ 39,3	1,2 $\pm$ 18,7
K/MKH (n=6) $X \pm ss$	Sol Göz	11,7 $\pm$ 21,1	-2,7 $\pm$ 65,2	3,1 $\pm$ 6,7	7,9 $\pm$ 7,9	-0,8 $\pm$ 16,2	3,3 $\pm$ 6,9
	Sağ Göz	-8,7$\pm$30,5^a	12,0$\pm$26,1^a	-11,5$\pm$17,7	-6,8$\pm$8,9	1,7$\pm$8,3	-0,8$\pm$13,3
D+TAM/MKH (n=10) $X \pm ss$	Sol Göz	122,4 $\pm$ 389,2	19,9 $\pm$ 50,6	31,7 $\pm$ 110,9	16,8 $\pm$ 41,8	21,9 $\pm$ 51,6	1,4 $\pm$ 20,5
	Sağ Göz	30,8 $\pm$ 44,5	3,8 $\pm$ 21,6	-1,8 $\pm$ 21,5	28,2 $\pm$ 45,2	27,7 $\pm$ 43,8	6,6 $\pm$ 15,3
Test İstatistiği		t<5,322		Z<-2,099		p<0,05	

1Hz düzeyinde MKH grubunda MKH enjeksiyonu sonrası sağ göz OD'leri arasında % 25 oranında artan yönde değişim görülürken ($p<0,05$) 12 ve 24 Hz düzeylerinde anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Tamoksifen uygulanan Diyabetik grupta MKH enjeksiyonu sonrası bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Tamoksifen uygulanan Diyabetik grupta MKH enjeksiyonu sonrası, Diyabet grubuna göre 1 Hz düzeyinde %63 oranında azalan değişim görülürken 12 Hz düzeyinde %43 oranında artan değişim görülmüştür ($p<0,05$). Diyabet $\pm$ Tamoksifen uygulaması MKH enjeksiyonu sonrası %75 oranında artan değişim oluşturmuştur ($p<0,05$). Diyabet uygulaması MKH uygulanan Tamoksifen grubuna %39 oranında artan değişim sağlamıştır ($p<0,05$).

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Deneysel olarak diyabet ve tamoksifen uygulamaları sonucunda retinal dejenerasyon oluşumunu takiben MKH uygulamalarının yapısal (fizik profil özellikleri-nümerik veriler) ve fonksiyonel parametereler (beden derecesi, kardiovasküler ve elektrofizyolojik parametreler) üzerine etkisini belirleme amaçlı çalışmanın elde edilebilen tüm verileri, literatür bilgileriyle sırasıyla tartışılacaktır.

Deneysel araştırmalarda genel olarak sıçanlar denek olarak kullanılmaktadır ve her yaş grubunda diyabetik rat modeli ve/veya diğer tüm araştırma modelleri başarılı bir şekilde oluşturulabilmektedir. Bu çalışmada oluşturulan diyabet modeli, tamoksifen ve kök hücre uygulamaları sonucunda sekiz haftalık süre içerisinde deneklerin fizik profil özelliklerinin önemli oranda değiştiği tespit edilmiştir.

Çalışmada kullanılan sıçanların günlük su ve besin tüketimleri, Kontrole göre günlük su tüketimleri MKH ve Tamoksifen grubunda (TAM) farklılık görülmemesine rağmen, Diyabet grubunda (D) günlük su tüketimi düşük düzeyde artarken, D/MKH grubunda su tüketimi daha çok artmıştır. D+T/MKH grubunun günlük su tüketimi, Diyabet ve D/MKH grubuna göre azalırken Kontrol ve Tamoksifen gruplarına göre artmıştır. Tamoksifen uygulamalarının böbrek üzerinde toksik etkileri bulunduğu ve kortikal tübüllerde dejenerasyona neden olduğu tespit edilmiştir (Fadhil ve Majeed, 2016). Antioksidan özellikleri nedeniyle tamoksifen aşırı ROS üretimi ve oksidatif stresin indüksiyonu ile nefrotoksisiteye neden olduğu(El-Gendy ve ark., 2019) ve bu çalışmada su tüketiminin, benzer etkiler ile meydana geldiği düşünülmüştür. Deneklerin günlük yem tüketimlerinde kontrole göre diyabet grubunda azalma görülürken, tamoksifen ve diyabet gruplarının yem tüketimlerinde bir farklılık bulunmamıştır. Sprague Dawley ratların 100 gr beden ağırlığına karşılık günlük su

(10ml) ve yem (5gr) tüketimi olduğu belirtilen literatür bilgileri ile uyumlu olduğu görülmüştür (<https://www.taconic.com/pdfs/sprague-dawley-rat.pdf>).

Literatürde sağlıklı sıçanlarda vücut ağırlığı 350 gr-650 gr olarak belirtilmesine rağmen bu çalışmada yer alan sıçanların vücut ağırlıkları 250-350 gr olarak bulunmuştur (<https://www.msdsmanual.com>. Erişim tarihi: 14 Şubat 2020).

Literatürde ratlar ile 5-8 hafta süreli Diyabet ve Tamoksifen (10mgr/kg) uygulamaları yapılan çalışmalarda vücut ağırlıklarında sırasıyla %12.4 ve %7 oranlarında bir azalma görülürken bu çalışma ile vücut ağırlığındaki azalmalar literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir (Ferraro ve ark., 2019). Diyabetik ratlarda 5-8 hafta süreli yapılan çalışmalarda $250,0 \pm 26$ gr dan 219 ± 39 gr kadar vücut ağırlığı azaldığı belirtilirken (Ferraro ve ark., 2019), bu çalışmada diyabetik sıçanların 4 hafta süreli yapılan çalışmada vücut ağırlıkları $214,6 \pm 36,6$ gr dan $200,8 \pm 28,9$ gr şeklinde azalan bir değişim göstermiştir. Diyabet modelinde vücut ağırlığında azalan yönde görülen değişim literatür ile paralellik göstermektedir.

Sadece tamoksifen (10mgr/kg) uygulanan deneklerde vücut ağırlığı %14.8 oranında arttığı belirtilirken (Ferraro, ve ark., 2019). Bu çalışmada tamoksifen gruplarında vücut ağırlığı %1,46 oranında arttığı görülmüştür. Mezenkimal kök hücre uygulanan Diyabet grubunda değişiklik görülmezken, Tamoksifen grubunda ise %13.1 oranında vücut ağırlığında bir artış saptanmıştır. Tamoksifen ve Kök Hücre uygulanan diyabetik grupta ise vücut ağırlıklarında %11.9 oranında bir azalma tespit edilmiştir.

Literatürde belirtildiği gibi diyabet grubunda vücut ağırlıklarında azalan yönde değişim görülürken Tamoksifen grubunda azalan yönde değil artan yönde değişim görüldüğü belirtilmektedir (<https://www.taconic.com/pdfs/sprague-dawley-rat.pdf>; Nogueira ve ark., 2005). Tamoksifenin vücut ağırlığı üzerine etkisi konusunda literatürde farklı veriler bulunmaktadır, bu çalışmada ilk 10 gün içinde vücut ağırlığında azalma görülürken sonraki günlerde artış görülmüştür. Vücut ağırlığı değişimlerinde tamoksifenin kullanım doz ve süresinin etkili olduğu hatta tamoksifen kullanımında görülen olumlu etkisinin ağırlık artışı ile bağlantılı olduğu belirtilmektedir (Sestak ve ark., 2012).

İnsan yağ dokusu kaynaklı mezenkimal kök hücrenin kuyruk yoluyla transplante edildiği fare modelinde vücut ağırlığının büyük ölçüde arttığı bildirilirken (Li ve ark.,

2017), bu çalışmada kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrenin intravitreal yoluyla uygulanması sonucunda vücut ağırlığında yüksek oranda artışlar tespit edilmiştir. Vücut ağırlıkları kıyaslandığında MKH uygulaması yapılmayan Diyabet grubuna göre daha az oranda azalırken Tamoksifen grubunda daha yüksek orandaki artışların tamoksifen sitratın anabolizan bir metabolik etkiye sahip olduğunu düşündürmüştür. Bu konuda literatürde sınırlı sayıda bilgi elde edilmektedir. Deney süresince kontrol grubu vücut ağırlığında görülen anlamlı düzeydeki farklılığın gelişim sürecinde olmalarından kaynaklandığı düşünülmekteyken ön/son ölçümlere göre MKH transplantasyonu yapılan grupta yaklaşık iki katı kadar artan fark görülmesi ki günlük besin tüketimleri arasında anlamlı bir fark görülmemektedir; MKH'lerin metabolik faaliyetleri etkileyen özellikleri nedeniyle vücut artışında artışların meydana geldiği şeklinde değerlendirilmiştir. Şu anda, MKH'lerle ilgili epigenetik mekanizmaların adipogenezis, obezite ve metabolik sendrom ile ilişkisi henüz yeni anlaşılmaya başlamıştır. MKH'lerin adiposit üretiminin önemli bir kaynağı olduğundan dolayı, obezite tedavisinde ve metabolik sendrom ile ilgili MKH'lerin potansiyel rolleri üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (Matsushita ve Dzau, 2016). Bununla birlikte, obezite araştırmalarında ve kök hücre uygulamalarında önemli ilerlemelere rağmen, adipogenez oldukça karmaşık bir süreç olmuştur ve MKH adipogenezini yöneten moleküler mekanizmalar halen tanımlanamamıştır. Son kanıtlar, Hedgehog (Hh) sinyalinin aktivasyonu ile MKH'ın farklılaşma süreci engellenerek bu sinyal yolağının MKH adipogenezinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca Hh sinyalleme sisteminin aktivasyonunun insülin duyarlılığını değiştirdiği de belirtilmektedir (Kenichi Matsushita, 2016). Hedgehog (Hh) sinyal yolu retina hücresi çoğalmasında da rol oynamaktadır, ancak kök hücrelerin nasıl geçici çoğaltıcı progenitörler haline geldiği ve nihayet hücre döngüsünden nasıl çıktığı hala bir sırdır. Hh sinyal yolu, omurgalı beyninin çeşitli kısımlarında progenitör proliferasyonunda da rol oynamaktadır (Locker ve ark, 2006).

İntravitreal MKH enjeksiyonunun hipotiroidizmi tetikleyerek tiroid bezinin az miktarda tiroid hormonu üretmesiyle metabolizmayı yavaşlattığı düşünülebilir ki tiroid fonksiyon bozukluğu hematopoietik kök hücre transplantasyonunun sık görülen komplikasyonlarından biridir (Sağ ve ark, 2015). Kemik iliği kaynaklı kök hücrenin de hipotiroidizme neden olduğu ile ilgili literatürde bilgi olmamasına karşın çalışmamızda K-MKH transplantasyonunun hipotiroidizmi etkilediği düşünülebilmektedir. Ayrıca böbreküstü bezlerin steroid adı verilen aşırı miktarda kortizol hormon üretmesine neden

olarak vücuttaki yağ miktarını artırdığı, cushing sendromuna neden olabileceği düşünülebilir. MKH enjeksiyonunun depresyona neden olarak kilo alımını tetikleyebileceği de düşünülebilir. Adipoz türevli kök hücrelerin obezite geliştirebilme özelliği olduğu belirtilmektedir. Bu hücreler, doğrudan farklılaşma yoluyla veya dolaylı olarak makrofaj oluşturarak veya sitokin salgılama işleviyle obeziteye yol açabilmektedirler (Baptista ve ark., 2015). Mezenkimal kök hücrelerden salgılanan çok sayıda büyüme faktörü ve sitokin çok yönlü fonksiyonel oldukları bilinmektedir ancak rollerinin ayrıntıları henüz kesin olarak gösterilmemiştir (Fathi ve ark., 2019). MKH'lerin obezitede hayati bir rol oynadıkları ve adiposit hücelere farklılaştıkları belirtilmektedir. Birkaç sinyal yolu MKH adipogenezini kontrol etmektedir; bununla birlikte, MKH adipogenezini yöneten transkripsiyonel kontrol ve sinyal yollarının hepsi henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. PPAR-gama adipogenezde anahtar rolünde olan bir nükleer hormon reseptörüdür (Matsushita ve Dzau, 2017). Peroksizom proliferatör-aktivatör reseptörleri (PPAR'ler), beslenme ve fizyolojik uyaranlara yanıt olarak gen ekspresyonunu düzenleyen ligand ile aktive edilen transkripsiyon faktörlerinin nükleer hormon reseptörü süper ailesinin üyeleridir. PPAR'lar, retinoid X reseptörü (RXR) ile birlikte işlev görmek ve glikoz ile lipid metabolizmasını düzenlemektedir (Ciudin ve ark., 2013).

Yapılan bir çalışmada, allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonundan sonra Beden Kitle İndeksinde azalma olduğu belirtilmektedir (Masumi, 2017). İntravitreal kemik iliği mezenkimal kök hücre transplantasyonu sonrası beden kitle indeksi ile literatürde herhangi bir bilgiye ulaşamamıştır. Beden kitle indekslerini karşılaştırdığımızda ise tamoksifen kullanımının literatürde belirtildiği gibi kilo alımını önlediği söylenebilir. Fakat literatürde tamoksifenin vücut ağırlığında artışa neden olduğu gibi vücut ağırlığında azalmaya da neden olduğu belirtilirken mezenkimal kök hücre ile etkileşimini anlayabilmek için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Tamoksifenin insülin direncine neden olduğunu (Rebecca ve ark., 2019) gösteren çalışmaların yanında obeziteyi önlediğine dair çalışmalar da bulunmaktadır.

(<https://www.sciencedaily.com/releases/2017/05/170511083754.htm>. Erişim tarihi: 14 Şubat 2020). Tamoksifenin hücre büyümesi üzerinde engelleyici etkisi vardır hatta adipoz kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin apoptozuna neden olarak proliferasyonunu da inhibe edici etkisi olduğu görüldü (Pike ve ark., 2015). Bu durum tamoksifen

uygulanan gruplarda beden kitle indekslerinde azalma olduğunu desteklemektedir. Hatta tamoksifen gruplarında MKH uygulamasının da etkisinin görülmeşi tamoksifenin mezenkimal kök hücrelerinin apoptozuna neden olduğunu kanıtlamaktadır. Aynı etkinin diyabetik gruplarda görülmesinden bahsedebiliriz yani STZ ile indüklenen diyabetin MKH hücrelerinin apoptozuna neden olduğundan bahsedebiliriz ki literatürde MKH transplantasyonunda MKH'lerin pankreatik β hücrelerine farklılaştığına dair çalışmalar mevcuttur. Aynı zamanda yapılan bir çalışmada diyabetik bir fare modelinden (Tip1 ve Tip 2) elde edilen kemik iliği kaynaklı endojen mezenkimal kök hücre miktarında azalma olduğu, apoptoz miktarında artma olduğu proliferasyonunda da azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu değişikliklerin de artan p21 ve p53 ekspresyonu ve Wnt/ β katenin yoluyla siklin D1 seviyelerini azaltması ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (Stolzing ve ark, 2010). Buna göre çalışmamızda BKI değerlerinde MKH uygulanan Diyabetik gruplarda da azalma görülmesi bunu desteklemektedir.

Beden derecelerine baktığımızda gruplarda ön/son test sonuçlarına göre anlamlı düzeyde fark görülmemesine rağmen enjeksiyon yapılan günlerde fark görülmüştür. Vücut ısısının düzenlenmesi sinir sisteminin en kritik işlevlerinden biridir. Vücut ısısı hücrel fonksiyonu ve organizmayı canlı tutmayı etkileyen kritik bir homeostatik parametredir. Vücut sıcaklığı arttıkça hayatı tehdit eden protein denatürasyonları ortaya çıkar ve enzim aktivitesindeki bozulmalar vücut sıcaklığında azalmayla sonuçlanır (Morrison, 2016).

Bu çalışmada tamoksifen uygulanan diyabetik ve non-diyabetik ratlarda beden derecelerinde 26 gün sonra anlamlı bir farklılık görülmemesine rağmen MKH enjeksiyonu sonrası Tamoksifen uygulanan ratlarda ve diyabetik ratlarda artan değişim gözlenmiştir. Farelerde yapılan bir diğer çalışmada Tamoksifen kullanımının beden ısısını düşürdüğü görülmüştür (Park ve Whan, 2019). MKH enjeksiyonu yapılan Diyabetik ve Tamoksifen uygulanan ratlarda beden ısısında görülen artmanın intravitreal mezenkimal kök hücre uygulamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Son çalışmalara göre, hipotalamusta östrojen sinyalinin sıçanlarda termogenezi düzenlediğini göstermiştir (Park ve Whan, 2019). Buna göre ısı üretimi ve dağılımı arasındaki denge ile korunan beden ısısındaki farklılığın ısı dağılımından kaynaklandığını düşündürmektedir. Sıcak basması tamoksifenin yan etkileri arasında olmasına karşın (Mortimer ve ark., 2009) MKH grubunda deney sonunda beden

derecesinde fark görülmemesi bu yükselişin diyabet ve tamoksifen uygulamalarından kaynaklandığını düşündürebilir. Enjeksiyon sonrası beden derecelerinde ön teste göre diyabetik gruplarda azalma görülürken tamoksifen gruplarında yükseldiği görülmüştür. Bugüne kadar Tip 1 diyabetlilerin vücut sıcaklık değişimleri ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır, diyabette terlemeyle ilgili bozukluklar henüz tam olarak açıklanamamıştır (Glen ve ark., 2016).

Yapılan son araştırmalar, insülinin beden derecesi ile ilişkili olduğu insülinin, vücutta bir termostat gibi çalıştığı ve "kahverengi yağ" hücrelerinin yanmasını tetikleyerek çekirdek vücut sıcaklığını yükselttiği belirlenmiştir. Buna göre birçok tip 1 diyabet hastasının (tükenmiş bir insülin kaynağı olan) düşük bir çekirdek vücut sıcaklığına sahip olacağı sonucuna varılmıştır. MKH'ler, adacık benzeri insülin üreten hücrelere farklılaşabilme, pankreatik adacık beta hücrelerinin yenilenmesini sağlama ve immünomodülatör mekanizmalar yoluyla, endojen pankreatik adacık beta hücrelerini apoptozdan koruma kapasitesine sahiptir (Cho ve ark., 2018). Bu çalışmada D/MKH grubunun deney sonunda beden sıcaklığının yükselmesi MKH uygulaması sonucu insülin miktarında artışa neden olabileceğini düşündürebilir fakat deneklerin KGD'nin yüksek oluşu bunu doğrulamamaktadır. İntravitreal MKH uygulamasının hipotalamusu etkileyerek beden derecesinde artmaya neden olduğu düşünülmüştür. D+T/MKH modelinde 1. enjeksiyondan sonra beden derecesi azalıp 24 saat sonra yükselerek 2.MKH enjeksiyonu sonrası normal seviyeye geldiği görüldü. Tamoksifen kullanımının bilinen en yaygın yan etkisi sıcaklık basmalarıdır bunun termoregülatuar disfonksiyona neden olan merkezi sinir sistemi antiöstrojenik etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (Stearns ve ark., 2002). TAM/MKH grubunda beden derecesinde deney sonunda kontrole göre artış olması bunu doğrulamaktadır Tamoksifen grubunda deney sonunda farklılık görülme de deney sürecinde değişken etkilerin olması literatürdeki bilgileri desteklemektedir. Tamoksifenin hipotalamusta östrojen reseptörü yoluyla vücut sıcaklığını farklı şekillerde etkileyebileceğini göstermektedir (Park ve Whan, 2019).

MKH enjeksiyonu sonrası Kontrol grubuna göre %oksijen satürasyonu düzeylerinde azalan değişim gözlenmesine karşın MKH enjeksiyonundan 48 saat sonra anlamlı düzeyde fark görülmemiştir. Diyabetik retinopatide, retinal oksijen metabolizması etkilenmektedir. Retina damarı oksijen satürasyonu, diyabetik retinopatili hastalarda sağlıklı olanlara göre daha yüksek olmaktadır. Retina dokusunun kısımları hipoksik

olabilirken, büyük damarlardaki kan, yüksek oksijen doygunluğuna sahiptir (Hardarson and Stefánsson, 2012). Buna karşın yapılan çalışmada gruplarda ön/son test ölçümleri arasında periferik kan oksijen saturasyonu düzeyinde fark görülmedi.

Stres, evrim ve hayatta kalmak için gerekli akut ve kronik adaptasyon mekanizması olarak tanımlanabileceği gibi spesifik olmayan, fonksiyonel ve metabolik değişiklikler sonucu oluşabilen veya vücudun çeşitli istenmeyen faktörlerle uyarıldığında oluşabilecek durumlardır. Bazı stres durumları vücudun değişen ortama uyumunu kolaylaştırabilirken bazı stres durumları fizyolojik düzensizlikler veya bozukluklar oluşturabilmektedir. Vücut stres altında olduğunda, vücutta bir dizi fizyolojik değişiklik meydana gelmekte ve otonom sinir aktivitesindeki değişikliklerle birlikte nöroendokrin yanıt artmaktadır. Otonom sinir aktivitesindeki değişiklikler esas olarak, sempatik sinir aktivitesinde artış olarak kendini göstererek norepinefrin ve epinefrin salgısı artar. Nöroendokrin aktivitedeki bir artış esas olarak Hipotalamik Hipofiz Adrenal (HPA) ekseninin aktivasyonunu ve müteakip GC salgısındaki artışı içerir. HPA eksenin aktivasyonu ve artmış GC sekresyonu sistemik stres için önemli faktörlerdir. Hipotalamus, hipofiz bezi ve adrenal korteks HPA ekseninin temel bileşenleridir. Vücut iç veya dış stres tarafından uyarıldığında, merkezi sinir sistemi bu bilgiyi hipotalamusun paraventriküler çekirdeğine (PVN) iletir ve PVN hücreleri daha sonra ATCH'yi salınımını gerçekleştirmek için ön hipofizi tetikleyen kortikotrofin salgılatan hormon (CRH) gibi polipeptit hormonlarını sentezler ve serbest bırakır. Buna karşın spinal kord hasarı oluşturulmuş bir sıçana L4-5 intervertebral boşluğa uygulanan 1 milyon sıçan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücre transplantasyonu sonrası, K-MKH'lerin arka uzuvlarla ilgili motor fonksiyonlarını toparladığı, onardığı görüldü. Ayrıca merkezi sinirdeki Glutamat Reseptör 1 (GluR1) ekspresyonunu aşağı regüle ederek ve strese bağlı hormonların salgılanmasını engelleyerek kronik stresi önleyici rol oynayabileceği belirtilmektedir (JiaJia ve ark., 2018). Bu çalışmada K-MKH transplantasyonunun anti-kronik mekanizmaya sahip olabileceği görülürken intravitreal K-MKH transplantasyonunun ise kronik mekanizmaya sahip olabileceği sonucu elde edilebilir. Buradan uygulanan materyalin yanısıra uygulama şeklinin de vücutta farklı etkilere sebep olabileceği düşünülmektedir. Stres faktörü vücuttaki kök hücrelerin disregülasyonu ile obeziteyi tetikleyen endokrin stres eksenin ile proinflamatuvar çevre oluşturabilmektedir. (Bornstein ve ark., 2018). Pankreasta fonksiyonel bir CRH reseptör sistemi bulunmaktadır. Beta hücreleri üzerindeki CRH ve diğer hipotalamik

peptitler bir beyin adacık eksenine aracılık etmektedir. Stresin adacıklardaki kök hücreleri de etkileyebileceği ve endokrin pankreastaki kök hücrelerin tüm stres regülasyonunun, ömür boyu adacık hücre kütesini ve dolayısıyla insülin sekresyonu kapasitesini de değiştireceği belirtilmektedir (Bornstein ve ark., 2018). Diyabet grubunda fark görülürken D/MKH grubunda anlamlı düzeyde fark görülmemesi uygulanan K-MKH enjeksiyonunun insülin salınımını belirli sınırlar içinde düzenlediği sonucunu düşündürmektedir. MKH uygulanan deneklerde KGD'yi azalarak değişim gösterirken; diyabetiklerde artarak, tamoksifen uygulanan deneklerde azalarak, hem Diyabet hem de Tamoksifen uygulanan ratlarda artarak değişim göstermiştir. Diyabetiklerde KGD'inin artması literatürde belirtilen bulguları desteklemektedir (Quinna ve Badwan, 2015).

Glikoz homeostazındaki östrojenin rolü giderek daha fazla araştırılmaktadır. Tamoksifen östrojen engelleyici etkileri ile diyabet riskini artırabilmektedir. Ayrıca Östrojen replasmanının klinik çalışmalarda diyabet riskini azalttığı bulunmuştur. Tamoksifenin farelerde insülin sekresyonunu doğrudan baskıladığı gösterilmiştir. Tamoksifen kilo alımını artırarak diyabeti teşvik ettiği yönünde bilgiler de mevcuttur (Lorraine ve ark, 2011). Bu çalışma literatürdeki bu bilgileri kısmen desteklemektedir; Tamoksifen uygulanan deneklerde kilo alımına karşın kan glikoz düzeyinin %18 oranında azaldığı; MKH enjeksiyonu yapılan Tamoksifen ratlarında ise %12 oranında azalarak değiştiği görülmüştür. MKH enjeksiyonunun Tamoksifenin etkisini azalttığı görüldü. Tamoksifenin uygulanma şeklinin, dozunun ve kullanım süresinin kan glikoz düzeyi üzerinde farklı etkilerde bulunacağı düşünülmüştür. Tamoksifen uygulanan Diyabetiklerde kan glikoz düzeyi %22 oranında azalarak değişim gösterdiği bulunmuştur. Literatürde diyabetiklerde Tamoksifen kullanımıyla ilgili sınırlı sayıda bilgi bulunmaktadır.

Kemik iliği mezenkimal kök hücreler adacık benzeri fonksiyonel hücrelere farklılaşarak diyabetik durumlarda kan glikoz düzeyini kontrol edebilmektedir. Morfolojik olarak tamamen pankreatik adacık hücrelere benzeyen bu hücreler aynı zamanda insülin transkripsiyonu ve translasyonu yapabilmekte ve insülin salgılayabilmektedir (Li-Bo ve ark., 2004). Bu çalışmada MKH uygulaması yapılan diyabetik grupta kan glikoz düzeyinin diyabetik gruba göre daha az oranda artış göstermesi intravitreal olarak uygulanan K-MKH enjeksiyonunun kan glikoz düzeyini kontrol edebilecek pankreatik

adacık β benzeri hücelere farklılaştığını düşündürmektedir. Tamoksifen uygulamasının ise kan glikoz değerinde azalmaya sebep olduğu görüldü. Bazı çalışmalar tamoksifen tedavisinin duyarlı kadınlarda diyabet riskini artılabileceğini göstermesine karşın daha fazla çalışmaya gerek duyulduğu belirtilmiştir (Lipscombe ve ark., 2012). Diğer bir çalışma tamoksifenin bağışıklık sistemi üzerinde etkili olarak antidiyabetik etkiler uyguladığını ve Tamoksifen tedavisinin pankreatik β hücre kütesini koruyarak Tip 1 Diyabet gelişimini engellediği belirtilmektedir (Juan ve ark., 2018). Bu çalışmadaki bulgularımız da tamoksifenin KGD'ini azalttığını desteklemektedir.

Bir diğer çalışma tamoksifenin β hücreleri üzerinde anti-proliferatif etkisi olduğu belirtilirken farklı doz miktarlarının çalışılması gerektiğinden bahsedilmektedir (Ahn ve ark., 2009). Tamoksifenin metabolik etkisi de olduğu bilinmektedir, yüksek yağlı diyet uygulanan ve yumurtalıkları çıkarılan farelerde yapılan çalışmada obeziteyi ve insülin direncini önlediği belirtilmektedir.

(<https://www.sciencedaily.com/releases/2017/05/170511083754.htm>. Erişim tarihi: 14 Şubat 2020). Tip 2 DM gelişimine neden olan insülin aktivitesi ve insülin sekresyonunun diyabet nedenini belirlemek açısından tek başına yetersiz kaldığı belirtilmiştir. İnsülinin yanı sıra genetik çalışmaların da desteklediği farklı reseptörlerin yer aldığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek kan CD36 düzeylerinin tip 2 DM patogeneğinde yeni bir biyo-gösterge olarak ele alınabileceği belirlenmiştir. (Ekici ve Unal, 2017) ve Tip 2 DM için yeni bir biyomarkır olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (Alkhatatbeh ve ark., 2013). CD36, trombositler, adipositler, mononükleer fagositler, miyositler, hepatositler ve bazı epitellerde bulunan bir membran glikoproteindir. CD36, mikrovasküler endotelial hücrelerde, trombospondin-1 ve ilgili proteinler için bir reseptördür ve anjiyogenezin negatif bir regülatörü olarak işlev görmektedir (Roy L. Silverstein and Maria Febbraio, 2009). CD36; hücre adezyonu, apoptotik hücrelerin klirensi, antijen sunumu, yağ asiti ve lipidlerin transportu, kullanımı ve depolanmasında da etkili bir multiligand membran reseptörüdür (Mümtaz, 2018). CD36 reseptörü aynı zamanda kardiyovasküler sağlık ve hastalıklar, kanser, diyabet, insülin direnci, tat alma duyusu ve besin seçiminde önemli rol oynamaktadır. CD36 ekspresyonu, peroksizom proliferatör ile aktive edilmiş reseptör gama (PPARgamma) tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenmektedir. Tamoksifen THP-1 monositlerinde, THP-1 / PMA makrofajlarında ve insan kanı monosit türevli

makrofajlarında CD36 protein ekspresyonunu inhibe etmektedir. Tamoksifen CD36 ekspresyonunu transkripsiyonel seviyede inhibe etmektedir. Ayrıca tamoksifen, PPARgamma'yı inaktive ederek de CD36 ekspresyonunu inhibe etmektedir. Çeşitli hematopoietik hücreleri içeren monosit/makrofajlarda, platelet ve megakaryositlerde CD 36 saptanmıştır. Aynı zamanda CD36 retinanın duyuşal hücreleri üzerinde, tat tomurcuklarında ve bazı hipotalamus nöronları üzerinde de tanımlanmıştır (Nergiz ve ark., 2011; Park, 2014). CD36'nın insülin direnci ile çelişkilili bilgiler bulunmaktadır (Yang ve ark., 2020). Kan glikoz düzeyi üzerinde intravitreal uygulanan mezenkimal kök hücrelerin de bu reseptör üzerinden etkili olduğu düşünülebilir

Deneklerin %hematokrit, %bazofil, %monosit ve %nötrofil ,ortalama hücre hacmi, ortalama eritrosit hemoglobini, ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu, platelet ve lenfosit değlerlerinde gruplar arasında anlamlı düzeyde fark görölmemesine karşın monosit#, lökosit ve hemoglobin düzeylerinde gruplar arasında farklılıklar tespit edilmiştir.

Hematopoietik kök ve progenitör hücreler Kortikotropin salıveren hormon (CRH) ve glukokortikoidlerden de etkilenmektedir. Bu nedenle, hematopoezde streşten etkilenen kök hücrelerin erken stres aktivasyonu metabolik-vasküler hastalık patogeneşine katkıda bulunarak inflamatuvar lökositleri indüklemektedir (Bornstein ve ark., 2018). Yapılan bu çalışmada K-MKH transplantasyonu da bunu desteklemektedir MKH uygulanan gruplarda deney sonunda lökosit miktarı yaklaşık iki-üç katına yükselmiştir fakat Tamoksifen uygulanan diyabetik gruplarda fark görölmemiştir.

Yüksek lökosit sayısı hem makrovasküler hem de mikrovasküler diyabet komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur; lökosit düzeyi yüksek olan gruplarda retinopati ve kardiyak olayların, düşük lökosit sayısı olan gruplarda üç kat daha fazla ve nefropati yaygınlığının iki kat daha fazla olduğu belirlenmiştir. Daha yüksek lökosit sayısı gibi enflamatuvar biyobelirteçlerin metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermiştir ve lökositozun diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarındaki rolü ile ilgili kanıtlar sunmuştur (Moradi ve ark., 2012) . Bu da D+T/MKH grubunda lökosit miktarının çok daha yüksek olmasını gerektirmektedir. Çalışmamızda da MKH uygulanan diyabetik grupta lökosit miktarı 4 kat daha fazla bulunmasına rağmen tamoksifen kullanan diyabetik grupta anlamlı derecede fark görölmedi. Bu çalışmada tamoksifen uygulaması

lökosit miktarının azalmasına neden olmuştur ve Andrea Decensi'nin çalışması da bunu desteklemektedir (Grey ve ark., 1997).

Lökosit sayımı, mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların erken teşhisi ve önlenmesi için uygun bir klinik muayene olarak kabul edildiği gibi, retinopatinin belirlenmesinde bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Hemoglobin konsantrasyonu diyabetik profillerle ilişkilidir ancak bu tür korelasyonları açıklayan mekanizmalar henüz açıklanamamıştır. Anemi, tip 2 DM'ta görülen bir komplikasyondur. Diyabetik hastalarda retinopati gibi mikrovasküler komplikasyonlar için bir risk faktörü olarak kabul edilir. Diyabetik Retinopatinin patojenik mekanizmaları belirsiz kalmasına rağmen, birkaç çalışma anemi ve hemoglobin düzeylerinin Diyabetik Retinopatinin gelişimi ve ilerlemesi ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir (Min-Kyung ve ark., 2018). Diabetes mellituslu hastalarda düşük hemoglobin konsantrasyonu, glomerüler filtrasyon hızında diğer böbrek hastalıklarına göre daha hızlı bir düşüş ile karakterizedir ve El-Khoury ve ark. diyabetli hastalarda hemoglobinin diyabetik olmayan popülasyona göre 1 g/dl daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (Kwon ve Ahn, 2012). Yapılan bir çalışmada tamoksifen kullanan kadınlarda hemoglobin düzeyinin hafif olarak düştüğü görülürken bu çalışmada diyabetik olmayan gruplarda tamoksifen kullanımının hemoglobin düzeyinde anlamlı bir fark görülmediği belirlenmiştir (Mannucci ve ark., 1996). Diyabet ve D+T/MKH grubunda hemoglobin düzeyinin arttığı görülmüştür. Diyabet grubunda kontrole göre dl'de 0,65gr daha fazla hemoglobin olduğu ve D+T/MKH grubunda ise 1,89 gr daha fazla hemoglobin olduğu görülmüştür. Diyabet grubunda hemoglobin düzeyinde anlamlı bir fark görülürken MKH uygulanan diyabetik grupta anlamlı fark görülmemesi MKH'nin hemoglobin üretimini artırdığını düşündürmektedir.

Farklı bir çalışmada hemoglobin düzeyleri ile diyabetik retinopati riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çoklu lojistik regresyon analizleri yapılmıştır. DR olan ve olmayan hastalarda ortalama hemoglobin düzeyleri sırasıyla% 16.2 (% 2.4) ve% 7.8 (0.8) oranında anemi gözlenerek sırasıyla 13.76 ± 0.12 ve 14.33 ± 0.05 g/dl olarak gösterilmiştir. Hemoglobin düzeyinde 1.0 g / dL artışla Diyabetik Retinopati riskinde% 19 azalma olduğu belirlenmiştir. Diyabetik Retinopati riski, artan hemoglobin seviyelerinde azalma eğilimi gösterdiği belirtilmiştir ve yüksek hemoglobin düzeylerinin diyabette Diyabetik Retinopati riskinin azalmasıyla önemli ölçüde ilişkili

olduğu sonucuna varılmıştır. Aneminin Diyabetik Retinopatideki komplikasyonların hızlanmasına doğrudan katkıda bulunup bulunmadığı belirsizliğini korumaktadır; bu nedenle anemi, tip 2 DM olan hastalarda Diyabetik Retinopatinin gelişimi ve ilerlemesi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Buna karşın Hemoglobin düzeylerinin tip 1 diyabette genel popülasyona göre ~ 1 g / dl'den daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Baqiyyah ve ark., 2010). Hatta bir çalışmaya göre, tip 1 diyabetli bireylerde daha yüksek hemoglobin düzeyinin proliferatif diyabetik retinopati geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu ve bu ilişkinin cinsiyete göre değiştiği belirtilmektedir. Erkeklerde, daha yüksek hemoglobin düzeylerinin proliferatif diyabetik retinopati riski ile doğrusal ve pozitif bir ilişkisi olduğu görülürken kadınlarda kadratik ilişki görülmüştür (Baqiyyah ve ark., 2009). Bu çalışmada da STZ ile tip 1 diyabet oluşturulduğu için hemoglobin düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Yüksek HbA1c seviyelerinin, mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Sabanayagam ve ark., 2009). Böylece yüksek hemoglobin düzeyinin retinopati derecesi ile ilgili bilgi vereceği sonucuna varılabileceği belirtilmiştir. Şunu da belirtmek gerekir ki literatürde yapılan çalışmalar tip 2 diyabetik hastalarda düşük hemoglobin seviyesinin Diyabetik Retinopati ile ilişkili olduğunu göstermesine karşın, Tip 1 Diyabetik hastalarda yüksek hemoglobin düzeyinin Diyabetik Retinopati ile ilişkili olduğu görülmektedir (Davis ve ark., 1998; Qiao ve ark., 1997; Padmaja ve ark., 2010; Singh ve ark.,2005).

Yapılan bir çalışmada 6 ay süresince tamoksifen (20 mg/gün) kullanımının bayanlarda hemoglobin düzeyini artırdığı belirtilirken (Oscar ve ark., 2001) bu çalışmada, 26 gün 10mg/kg tamoksifen kullanımının diyabet ve kök hücre uygulaması yapılan grupta hemoglobin miktarını artırdığı görüldü bu artışın diyabetik uygulamadan kaynaklandığı düşünülmektedir çünkü tamoksifen ve MKH uygulaması yapılan diyabetik olmayan grupta anlamlı fark görülmedi. MKH uygulanan diyabetik grupta da anlamlı bir farkın görülmemesi MKH uygulamasının hemoglobin düzeyini kontrol ettiğini veya düzenlediği düşünülürken diyabetik hastalarda tamoksifen uygulaması üzerine daha çok çalışma yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Kemik iliği hücrelerinin transplantasyonundan sonra monosit sayısında artış olmuştur (Solary and Fontenay, 2018). Bu çalışmada da MKH grubunda kemik iliği mezenkimal kök hücre transplantasyonundan sonra dolaşım kanında, kontrole göre yaklaşık 3 kat

daha fazla monosit tespit edilirken tamoksifen ve diyabetik gruplara MKH enjeksiyonu sonrası monosit miktarında anlamlı derecede fark görülmemiştir bu da tamoksifenin kök hücreler üzerindeki apoptotik etkisinden kaynaklandığını düşündürmektedir. Ayrıca tamoksifenin CD36 ekspresyonunu inhibe etmesi ile de TAM ve TAM/MKH grubunda monosit miktarında anlamlı düzeyde artış olmayışını açıklayabiliriz.

Nabız genel metabolik durum ile dolaşımın homeostazisi hakkında bilgi veren bir parametredir. Nabız insanlarda normal bir dinlenmede dakikada 60-100 atımdır. Yapılan bir çalışmada Albino sıçanlarının kalp atım hızlarının dakikada 264 ± 18 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca sıçanlarda duygusal durumların kalp atış hızında kas aktivitesinden daha fazla değişiliğe neden olduğu, çevre sıcaklığındaki değişikliklerin de kalp atış hızında daha kararlı bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Louis, 1946). Yapılan bir çalışmada 4 haftalık Spraque Dawley sıçanların nabızlarının 300-350 arasında olduğu ve diyabetik Spraque Dawley sıçanlarınınkinin ise 200-300 arasında olduğu belirtilmiştir (Tran ve ark., 2017). Bu çalışmadaki bulgular STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda intravitreal uygulanan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrenin enjeksiyonu öncesi ve sonrası nabız sayısında anlamlı değişiklik olmadığını göstermiştir. Buna karşın K/MKH grubunda enjeksiyon öncesi ve sonrası azalan yönde anlamlı derecede fark görüldü. Kontrol grubuna göre nabız bulguları arasında enjeksiyon öncesi K/MKH grubunda anlamlı derecede fark görülürken MKH enjeksiyonu sonrası fark görülmedi. Ayrıca K/MKH grubunda enjeksiyon öncesi ile 2.enjeksiyondan 48 saat sonra anlamlı derecede fark görülürken K grubuna göre anlamlı bulunmadı. Diyabetik sıçanlarda da enjeksiyon öncesi ile 2.enjeksiyondan 24 saat sonra anlamlı derecede fark görülürken 48 saat sonra bu fark ortadan kalkmıştır. Enjeksiyon öncesi D ve MKH gruplarının nabız bulguları arasında anlamlı derecede fark görülürken enjeksiyon sonrası fark görülmedi. Kontrol'e göre diyabetik sıçanlarda 23.gün azalan yönde anlamlı derecede fark görüldü. Tamoksifen modelinde 1.MKH enjeksiyonu ile 1.gün nabız sayıları arasında ve 1.enjeksiyon sonrası ile 2.enjeksiyon sonrası nabız sayılarında anlamlı derecede fark görülürken deney sonunda fark görülmedi. anlamlı derecede fark görülürken Diyabetik Tamoksifen modelinde sadece 1.gün ile 1.MKH enjeksiyonu sonrası azalan yönde anlamlı derecede fark görüldü ve deney sonunda Kontrol grubuna göre azalan yönde anlamlı derecede fark görüldü. Diyabet kardiyovasküler hastalıklar için en büyük risk faktörleri arasındadır. Özellikle Tip I diyabetin anormal glukoz homeostazisi nedeniyle erken yaşta bireyin kalp

fonksiyonlarını tehlikeye sokmaktadır (Loganathan ve ark., 2006). Diyabet, iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler hastalık dahil olmak üzere kalple ilişkili birçok komplikasyona yol açmaktadır (Turner ve ark., 1991). Tip1 DM, pankreatik β hücrelerinin otoimmün yıkımından kaynaklanmaktadır ve bu da insülin üretiminin azalmasına neden olmaktadır (Atkinson ve Maclaren, 1994) .

Tamoksifenin kadınlarda klinik kardiyovasküler etkilerinin olmadığı belirtilmesine karşın (Steven ve ark., 2001) bu çalışmada Kontrol grubuna göre tamoksifen kullanımının ortalama nabız sayısını yaklaşık %1 oranında artırdığı görülürken Diyabet+Tamoksifen'in yaklaşık %1,3 oranında azalttığı görülmüştür.

Kalp hipertrofisi diyastolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olan kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli bir belirteçidir (Bhoomika ve Vishal, 2014), hipertrofik sıçanlarda $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaz}$ aktivitesinin belirgin bir şekilde azaldığı belirtilmiş ve tamoksifen kullanımının $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaz}$ aktivitesini belirgin şekilde restore ettiği görülmüştür. Hastalık ve hasar süresince $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaz}$ aktivitesi, iyon taşıma işlevini azaltarak $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaz}$ üzerindeki serin ve treoninin fosforilasyonunu oluşturan Protein Kinaz C tarafından düzenlenmektedir (Fedorova , 2003). $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaz}$ aktivitesinin tamoksifen tarafından restorasyonu onun kardiyak hücrelerin üzerinde yararlı etkisi olduğunu göstermektedir. $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPaz}$ taşıyıcısı hücre homeostazisini sağlamak ve kardiyomiyositlerde hücre içi kalsiyumu düzenlemek için kalp kasının elektriksel-mekaniksel aktivitesinde önemli bir rol oynamaktadır (Tian ve Xie, 2008).

Tamoksifenin izole vasküler yataklarda vazodilatasyona neden olduğu belirtilmiştir bunun da Protein Kinaz C 'yi inhibe edebilme yeteneğinden olabileceği düşünülmektedir (Wickman ve Vollrath, 2000). Mezenkimal kök hücrelerin de mezenter arteriollerinde vazodilatasyona neden olduğu belirtilmiştir fakat bunu nasıl sağladığı henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Te Winkel ve ark., 2019). Bu çalışmada MKH enjeksiyonu sonrası nabız sayısının azalmasının vazodilatasyon etkisinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan bir çalışmada 90 günlük tamoksifen tedavisinin (0,1 mg/100 gr beden ağırlığı) nabız sayısını azalttığı ve bunun baroreseptör refleks modülasyonunda östrojenin agonist aktivitesinden kaynaklanabileceği ve östrojenin merkezi sinir sistemin kolinerjik transmisyonunda kolaylaştırıcı bir rolü olduğunu göstermektedir (Borgo, 2011). Tamoksifen, otonomik fonksiyonu doğrudan etkileyerek östrojene benzer etkilere sahip

olabileceği ve bu nedenle kardiyovasküler sistem üzerindeki östrojen hormonunun koruyucu etkisini taklit edebileceği belirtilmektedir (Du, 1995). Bu çalışmada 1 aylık tamoksifen kullanımının (10mg/1000gr) nabız sayısını artırdığı, diyabetiklerde ise azalttığı görülmüştür.

Deneklerin sağ gözlerine uygulanan intravitreal MKH enjeksiyonu sonrası sağ gözle birlikte sol gözde de azalan yönde göz içi basıncı tespit edildi. Diyabetik gruplarda sağ göze uygulanan MKH enjeksiyonu sonrası sağ gözde azalan yönde GİB görülürken sol gözde artan yönde GİB tespit edildi. Tamoksifen uygulanan grupta MKH enjeksiyonu sonrası sağ ve sol gözlerde artan yönde GİB düzeyi belirlendi. Diyabetik gruplarda tamoksifen kullanımı ve MKH enjeksiyonu sonrası sağ gözde fark görülmezken sol gözde artan yönde fark görüldü. Sağ göze enjeksiyon yapıldıktan yaklaşık 30dk sonra GİB düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemesine karşın sol gözlerde 1.enjeksiyondan sonra diyabet, tamoksifen ve diyabet+tamoksifen gruplarında azalan yönde; 2.enjeksiyon sonrası ise diyabet ve diyabet+tamoksifen gruplarında artan yönde anlamlı düzeyde fark görülürken tamoksifen grubunda azalan yönde fark görüldü. Diyabetik grupların sol göz içi basıncı deney sonunda kontrole göre yüksek idi. İntravitreal MKH enjeksiyonu göz içi basıncında kısa süreli bir yükselişe neden olmaktadır (Segal ve ark, 2016) İntravitreal MKH enjeksiyonu glokom çalışmalarında göz içi basınç düzeyini azaltmaktadır.

Zihinsel aktivitenin araştırılması, önemi nedeniyle tıbbi alanda önemli bir araştırma alanıdır. Bu çalışmada beyin durumu ve aktivitesi ve beyin sinyalleri, diyabet ve tamoksifen uygulamalarının MKH uygulaması ile nasıl etkilendiği belirlenmeye çalışıldı.

Yapılan bu çalışmada diyabet uygulaması sonucu kan glikoz düzeyinin artması frontal bölgede aktivitenin azalmasına neden olurken intravitreal MKH enjeksiyonu sonrası frontal aktivite düzeyinde aydınlık safhada bir farklılık görülmeyip karanklık safhada artış oluşturduğu görülmüştür. Bu bulgular diyabetik modelde intravitreal MKH uygulamasının daha iyi bilişsel işlev sağladığını göstermektedir.

Diyabetik grupta pariyetal bölgede aydınlık safhada beyin aktivitesinde azalmalar görülürken karanlık safhada artış görülmesine karşın intravitreal MKH enjeksiyonu sonrası azalan yönde fark görüldü.

Oksipital bölgede beyin aktivitelesinde aydınlık safhada artışlar karanlık safhada azalmalar görülmesine karşın intravitreal MKH enjeksiyonu sonrası fark görülmedi. Şimdiye kadar, diyabet hastalarında EEG'yi araştıran çoğu çalışma, hipoglisemiye bağlı EEG değişikliklerini değerlendiren tek değişkenli doğrusal spektral analizi olmuştur. Hipoglisemi tipik olarak kan şekeri düzeylerine göre kabul edilse de, hipoglisemi durumu beyin fonksiyonları başarısız olduğunda kritik hale gelir. EEG beynin metabolik durumunu yansıtır ve EEG'deki değişiklikler hipogliseminin erken evrelerinde gerçekleşir. Hipoglisemiye bağlı EEG değişiklikleri eşiğinin bireyler arasında değiştiği açıktır. Serebral glikojen seviyelerine bağlı olup olmadığı, beyin hücrelerine farklı oranlarda glikoz taşınması, serebral kan akışı veya başka bir mekanizma gösterilmeye devam etmektedir. Buna rağmen, serebral aktivitenin genel olarak yavaşlaması gibi hipoglisemiye bağlı EEG değişiklikleri tüm serebral bölgelerde simetrik olarak görüldüğü belirtilmektedir (Lykke ve ark., 2016). Fakat bu çalışmada beynin frontal ve parietal bölgelerinde aydınlık safhada azalma görülürken oksipital bölgede artış görülmüştür. Karanlık safhada ise frontal ve parietal bölgede artış görülürken oksipital bölgede azalma tespit edilmiştir.

Sprague Dawley ratlarda STZ ile oluşturulmuş diyabetin, uzun süren ve kontrol altına alınamayan hipergliseminin merkezi sinir sistemini etkilediği ve genlik değerlerinde farklılık görülmediği belirtilmektedir (Karahan ve ark., 2005). Yapılan bu çalışmada genlik değerlerinde aydınlık safhada artma gözlenirken karanlık safhada azalma görülmesine karşın intravitreal MKH uygulaması sonrası her iki safhada azaldığı tespit edilmiştir.

Hipoglisemi ve bilişsel işlev bozukluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalar hipogliseminin bilişsel gerilemeyle sonuçlandığını belirtirken, diğerleri ise bilişin uzun vadede bozulmadığını göstermiştir. Kritik olarak, hem hiperglisemi hem de hipoglisemi, nöronal ağların inhibisyonu ve uyarılması arasındaki dengeyi bozabilmektedir (Maheandiran ve ark., 2013).

Bilişsel bozukluk, yaygın ve çoğu zaman yeterince bilinmeyen bir durumdur, klinik çalışmalarda ve uygulamada yeterince çalışılmamış bir risk faktörüdür. Büyük ölçüde ilaç uyumu ve biliş çalışmaları eksiktir (Klepin ve ark., 2014). Tamoksifenin insan beyninde antagonist aktivitelere sahip olup olmadığı yeterince bilinmemektedir ve bilişsel işlev üzerindeki etkileri henüz deneysel olarak yeterince araştırılmamıştır.

Yapılan bir çalışmada postmenopozal kadınlara 3 ay boyunca 20 mg oral tamoksifen verildikten sonra ve dikkat, psikomotor fonksiyon, sözel epizodik hafıza ve mekansal navigasyon gibi kapsamlı test analizleri incelendi. Tamoksifenin, sözel epizodik bellek ve uzamsal navigasyon görevleri üzerindeki kolinerjik blokajdaki bozulmayı önemli ölçüde azalttığı, ancak dikkat /psikomotor görevler üzerindeki etkilerin daha değişken olduğu tespit edildi. Ayrıca tamoksifenin kolinerjik sistem aktivitesini ve hipokampal aracılı öğrenmeyi arttırmak için östrojen benzeri bir agonist olarak hareket edebileceğine dair kanıtlar sunulmaktadır (Newhouse ve ark., 2013).

Rochester Üniversitesi tıp merkezi'nden bir ekip bilimsel olarak birçok kadının anekdot raporlarını inceleyerek meme kanseri ilacı tamoksifenin beyin hücreleri ve merkezi sinir sistemi için toksik olduğunu ve “kemo beyni” gibi zihinsel sis oluşturduğunu belirterek tamoksifenin beyin üzerindeki etkisi çalışmalarına devam etmektedir (Mark Nobel, 2013).

Östrojen hormonlarının öğrenme ve hafıza üzerindeki modüle edici etkilerinin serotonerjik, kolinerjik, glutamaterjik ve nitrik oksit gibi nörotransmitter sistemlerinden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir. Tamoksifen ile tedavinin ovariektomize sıçanlarının mekansal öğrenimini ve hafızasını arttırdığını; ancak normal sıçanlarda etkili olmadığı belirtilmiştir. Tamoksifenin faydalı etkileri için olası mekanizmanın, oksidatif hasara karşı beyin dokularını koruyucu etkilerinden kaynaklanabileceği belirtilmektedir (Zabihi ve ark., 2019).

Farklı çalışma türlerinden elde edilen kanıtlar, aşırı PKC aktivasyonunun, prefrontal kortikal düşünce ve davranış düzenlemesini bozabileceğini ve tamoksifen gibi PKC inhibitörlerinin kullanımının mani benzeri semptomları (yani amfetamin kaynaklı hiperaktiviteyi) hayvan modellerinde iyileştirebileceğini göstermektedir (Yildiz ve ark., 2016).

Tamoksifen düşük molekül ağırlıklı ve yüksek oranda lipofiliktir iyonize olmayan formdaki bir bileşiktir. Hidroksillenmiş metabolitler biraz daha hidrofiliktir. Kan beyin bariyeri boyunca sadece lipitte çözünür. Bunlar ksenobiyotiklerin, kan beyin bariyeri boyunca dağılımını destekleyen fizyokimyasal özellikleridir (Lien ve ark., 1991).

Sağlam bilişsel işlevin refah için önemli bir önkoşul olması nedeniyle yaygın kullanımı olan tamoksifenin non-diyabetik ve diyabetiklerde beynin farklı bölgelerindeki etkisi tespit edilmeye çalışıldı. Literatürde bu konuda sınırlı sayıda bilgiye ulaşılmaktadır.

Araştırmacılar, tamoksifen kullanıcılarının sözel bellek ve yürütücü bilişsel işlevde azalma olduğunu belirterek bunu beyinlerinin fazla östrojen içermediğine bağlamaktadırlar. Tamoksifenin hayat kurtarıcı faydalarına dikkat çekerek çalışma sonuçlarını perspektif içinde tutmanın önemli olduğunu vurgulamaktadır (Doheney, 2010).

Tamoksifen uygulamasının frontal bölge beyin aktivitesini hem aydınlıkta hem karanlıkta artırmasına rağmen intravitreal MKH enjeksiyonu sonrası belirgin bir farklılık görülmemiştir. Pariyetal bölgede ise hem aydınlık ve hem karanlıkta azaltmasına karşın MKH uygulaması sonrası bir farklılık görülmemiştir. Oksipital bölge beyin aktivitelerinde aydınlıkta artırırken karanlıkta azaltmasına karşın MKH enjeksiyonu sonrası aydınlıkta azalma görülürken karanlıkta bir farklılık görülmemiştir. Bu da TAM uygulamasının beyin frontal ve oksipital lob aktivitesini artırdığını, pariyetal lob aktivitesini azalttığını; MKH uygulamasından sonra ise kontrol grubuna yakın benzerlik gösterdiği sonucuna varılmaktadır.

Diyabetiklerde tamoksifen uygulaması frontal bölge beyin aktivitelerinde aydınlıkta artırırken MKH uygulaması sonrası azaldığı görülmüştür. Pariyetal bölgede ise MKH uygulaması sonrası aydınlık safhada azalma görülmüştür. Oksipital bölgede aydınlık safhada, beyin aktivitelerinde artış görülürken MKH uygulaması sonrası azalma olduğu görülmüştür.

Literatürde intravitreal MKH uygulamasının beyin aktiviteleri üzerindeki etkisi ile ilgili çalışma bulunmamasına karşın kalbin durdurulmasıyla oluşturulan beyin hasarı üzerindeki etkisi araştırılmak istenen intravenöz kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrenin global iskemiye karşı oluşan inflamatuvar yanıtları baskıladığı ve nörolojik fonksiyonel iyileşme sağladığı belirtilmiştir. Ayrıca bunu TSG-6 ekspresyonunun up-regülasyonu ile sağlabileceği belirtilmektedir. Çok fonksiyonlu bir glikoprotein olan TSG-6 ilgi çekicidir, çünkü kornea hasarı, akciğer yaralanmaları ve miyokard enfarktüsü üzerindeki çalışmalar göstermiştir ki MKH transplantasyonu enflamatuvar durumlara yanıt olarak TSG-6 salgılamaktadır (Lin ve ark., 2013).

Kök hücre tedavisi, merkezi sinir sistemi bozuklukları için umut verici bir terapötik seçenek olarak görülmüştür. Birçok nöropsikolojik analiz, diyabetik hastalarda bilişsel bozuklukların yanısıra nörodejeneratif süreçler ve özellikle serebral vasküler bozuklukların varlığını göstermiştir. Bu nörolojik dejenerasyonları açıklayan

mekanizmalar hala esrarengizdir. Bu çalışmada diyabetin erken evresinde beyin aktivitelerinde görülen değişiklikleri ve uygulanan intravitreal kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrenin beyin aktiviteleri üzerinde etkisi olup olmadığı belirlenmeye çalışıldı ve MKH uygulamasının, aydınlık safhada beyin frontal ve parietal bölgelerinde Diyabetik ratlarda beyin aktivitesini azaltırken oksipital bölgede beyin aktivitesini artırdığı tespit edilmiştir. Karanlık safhada ise kemik iliği mezenkimal kök hücrenin intravitreal olarak uygulanması diyabetik ratlarda frontal bölgede aktiviteyi azaltırken pariyetal ve oksipital bölgede artırdığı tespit edilmiştir. Bu da MKH uygulamasının görsel yolakta iyileşme sağladığını düşündürebilir. Literatürde intravitreal kemik iliği mezenkimal kök hücrenin electroensefalogram üzerindeki etkisine dair sınırlı sayıda bilgiye ulaşılabilmektedir.

Bu çalışmada intravitreal uygulanan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrenin aydınlık safhada tamoksifen uygulanan ratların beyin frontal bölge aktivitelerini artırırken pariyetal ve oksipital bölge aktivitelerini azalttığı tespit edildi. Tamoksifen uygulanan diyabetik ratlarda ise beyin aktivitesini (frontal, pariyetal ve oksipital bölge) artırdığı tespit edilmiştir. Karanlık safhada tamoksifen uygulanan ratlarda frontal bölgede aktivite artarken parietal ve oksipital bölgede azaldığı görüldü. Tamoksifen uygulanan diyabetik ratlarda da frontal bölgede aktivite artarken pariyetal ve oksipital bölgede aktivitenin azaldığı görüldü.

Tamoksifen uygulamasının Diyabetin neden olduğu bilişsel işlev bozukluklarını azalttığı tespit edildi. Tamoksifenin bilişsel işlev bozulmaları göstermesine karşın (Agrawal ve ark., 2010) bu çalışmada frontal bölgede bilişsel aktiviteyi artırdığı tespit edilmiştir. Diyabetik ratlarda da beyin aktivitesini artırdığı belirlenmiştir.

Östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifen ratlarda nöroprotektif etki sağlamaktadır. Östrojenin sinir sistemi üzerinde nörotrofik ve metabolik etkileri bulunmaktadır. Tamoksifen kullanımının bilişsel işlev üzerindeki etkisi belirsizdir (Schagen ve ark., 2001). Östrojen bilişsel işlevde önemli bir rol oynar. Östrojen reseptörü, hipokampus, prefrontal korteks ve amigdala olmak üzere beyin bilişsel işlev için önemli olduğu düşünülen birçok bölgesinde bulunduğu için bilişsel fonksiyonda önemli rolü bulunmaktadır. Tamoksifen östrojen reseptörlerine bağlanarak hedef dokuya bağlı karışık agonist ve antagonist özelliklere sahiptir. Beyindeki etkisinin agonist mi yoksa antagonist mi olduğu henüz net olmamakla birlikte tamoksifenin bilişsel işleve olumsuz

etki ettiğini gösteren bulgular olduğu gibi (Phillips ve ark., 2010; Paganini-Hill ve ark., 2000), tamoksifenin retinanın yapısını, elektrofizyolojik yanıtları ve görsel davranışı geliştirdiği ve nöroprotektif etkileri nedeniyle fotoreseptör dejeneratif hastalığı tedavi etmek için kullanılmasının uygun bir ilaç olduğu da belirtilmektedir (Wang ve ark., 2017).

Görsel yolu, merkezi sinir sisteminin küçük bir parçasıdır ve tamoksifen kullanımının görsel yolu etkilediğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Çok sayıda araştırmacı, tamoksifen retinopatisinin tamoksifen'in östrojenler üzerindeki etkilerinden kaynaklanmadığını, bunun yerine tamoksifen'in karyonik amfifilik özelliklerinden kaynaklandığını öne sürmüştür. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve görsel uyarılmış potansiyel (VEP) teknikleri görsel yol analizinde kullanılan teknikler olmakla birlikte MRG, görseldeki yapısal değişiklikler için uygun olan, VEP ise görsel yolun fonksiyonel durumunu gösteren bir tekniktir (Nayfield ve Gorin, 1996). Bu çalışmada da tamoksifen ve diyabetin neden olduğu retinopati üzerine kemik iliği mezenkimal kök hücre uygulamalarının görsel yol üzerindeki onarım düzeyi VEP ile belirlenmeye çalışılmıştır.

Bu çalışmada VEP'ler kaydedilmiş ve diyabetik sıçanlarda DM'nin neden olduğu görsel yoldaki MKH'nın nöral iletim değişiklikleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek için VEP bileşenlerinin genlik ve ortalama güç potansiyelleri analiz edilmiştir. Yapılan bir çalışmada sodyum tungstatın diyabetik sıçanlarda VEP parametrelerinden gecikmeler üzerindeki etkisi araştırılmıştır ve diyabetik sıçanlarda görülen VEP'lerin uzamış gecikmelerinin sodyum tungstat ile tedavi edilen grupta kontrol seviyelerine geri döndüğü tespit edilmiştir (Bulut ve ark., 2016). DM'de vasküler hasar ve metabolik dengesizliklerden kaynaklanan görsel anomaliler görülmektedir. Ayrıca, tüm retinanın ve görsel yolun ganglionik ve preganglionik elemanları, görsel deformitenin gelişiminde rol oynamaktadır. Bu nedenle, sinirsel iletkenlik postretinal merkezi görme yolları boyunca yavaşlayabilir. Nitekim bu çalışmada Diyabetik ratlarda MKH enjeksiyonu yapıldıktan bir saat sonra sağ gözde azalan düzeyde fark görülürken diğer bir çalışmada MKH enjeksiyonundan 24 saat sonra azalan yönde etki görülmesine karşın 48 ve 96 saat sonra artan düzeyde aktivasyon görülmüştür (Kestane and Çoksevim, 2019). Yapılan bir diğer çalışmada Tamoksifen kullanan hastaların %40'ında normal olmayan VEP kayıtları elde edilmiştir ki bu da görsel yoldaki

bozulmaları kanıtladığını göstermektedir (Khoshnoud and Shushtarian, 2015). Bu çalışmada tamoksifen uygulamasının VEP bulgularında aktiviteyi artırdığı tespit edilirken diyabetiklerde azalttığı tespit edilmiştir.

Görsel Uyarı potansiyellerinde (VEP) sağ ve sol göz genlik değerlerinde; MKH enjeksiyonu sonrası düşük frekansta 100ms’de azalan yönde etki görülürken 200 ve 300ms’de artan yönde fark görüldü; yüksek frekansta fark görülmedi.

Oksipital bölge ortalama güç potansiyeli ve genlik bulgularında Tamoksifen uygulanan gruplarda artan yönde fark görüldü. MKH enjeksiyonu sonrası yüksek frekansta, Tamoksifen uygulanan diyabetik ratlarda artan yönde değişim gözlenirken Tamoksifen uygulanan non-diyabetik ratlarda da azalan yönde değişim gözlemlendi. Tamoksifen uygulanan ratlarda MKH enjeksiyonu sonrası sadece 12 Hz düzeyinde artan yönde değişim olduğu gözlemlendi. Tamoksifen uygulaması diyabet uygulamasına göre oksipital bölgede artan yönde etki göstermektedir.

Düşük doz tamoksifen uygulaması görsel yolu etkilemez, yüksek dozajı görsel uyarılmış potansiyel ile teşhis edilebilen görsel yola zarar verir (Khoshnoud ve Shushtarian, 2015). Fakat bu çalışmada düşük doz Tamoksifen uygulaması görsel uyarı potansiyellerinde genel olarak aktiviteyi artıran yönde etki ettiği görüldü.

Bu araştırma ile elde edilen veriler değerlendirildiğinde şu sonuçları ifade etmek mümkündür:

Fizik Profil;

- ✓ Diyabet uygulamalarının günlük su ve besin tüketimlerini artırdığı,
- ✓ Tamoksifen uygulamalarının günlük su ve besin tüketimlerini azalttığı,
- ✓ MKH uygulamasının günlük su tüketimini artırdığı, besin tüketimini azalttığı,
- ✓ MKH uygulamasının diyabetiklerde su ve besin tüketimini artırdığı, tamoksifeniklerde su tüketimini artırdığı, besin tüketimini azalttığı,
- ✓ Diyabet uygulamasının vücut ağırlığını azaltırken, tamoksifen uygulamalarının vücut ağırlığını artırdığı,
- ✓ MKH uygulamasının; tamoksifenik sıçanlarda vücut ağırlığını artırdığı, diyabetik sıçanlarda vücut ağırlığını azalttığı,
- ✓ Diyabet ve Tamoksifen uygulamalarının beden kitle indeksini azalttığı,

- ✓ MKH uygulamasının; Diyabet ve Tamoksifen uygulamalarında beden kitle indeksini azalttığı tespit edildi.

Fizyolojik Profil;

- ✓ Diyabet ve Tamoksifen uygulamalarında nabız sayısı düzeyinin arttığı, Tamoksifen uygulanan diyabetik sıçanlarda azaldığı,
- ✓ MKH uygulamasının; Diyabet+Tamoksifen grubu sıçanların nabız sayısı düzeyini artırdığı,
- ✓ Diyabet ve Tamoksifen grubu sıçanlarda %oksijen satürasyon düzeylerini artırdığı,
- ✓ MKH uygulamasının; Diyabet ve Tamoksifen uygulamalarında %oksijen satürasyon düzeylerini azalttığı,
- ✓ MKH uygulamasının; Diyabet ve Tamoksifen uygulamalarında beden derecelerini artırdığı,
- ✓ Tamoksifen uygulamalarının kan glikoz düzeyini azalttığı,
- ✓ MKH uygulamasının; kan glikoz düzeyini diyabetiklerde azalttığı, tamoksifenik sıçanlarda artırdığı,
- ✓ Diyabet ve Tamoksifen uygulamalarının hemoglobin düzeyini artırdığı,
- ✓ Diyabet uygulamasının tamoksifenik sıçanlarda hemoglobin düzeyini artırdığı,
- ✓ MKH uygulamasının; monosit düzeyini artırdığı,
- ✓ Diyabet, tamoksifen ve MKH uygulamasının beyaz kan hücrelerini artırdığı,
- ✓ Diyabetik sıçanlarda sağ göz içi basıncın azaldığı, Diyabet ve Tamoksifen uygulamalarının sol göz içi basıncı azalttığı, tamoksifen uygulanan diyabetik sıçanlarda ise her iki göz içi basıncın arttığı,
- ✓ MKH uygulamasının; Diyabet ve Tamoksifen uygulamalarında sağ göz içi basıncı azalttığı ve sol göz içi basıncı artırdığı, tamoksifen uygulanan diyabetik sıçanlarda her iki göz içi basıncı artırdığı tespit edildi.

Elektrofizyolojik Veriler;

EEG:

- ✓ Tamoksifen uygulamasının Frontal bölge EEG verilerini azalttığı, Diyabet+Tamoksifen uygulamalarının artırdığı,
- ✓ MKH uygulamasının, Tamoksifen uygulamasında Frontal bölge EEG verilerini artırdığı ve Diyabet+ Tamoksifen uygulamalarında ise azalttığı,

- ✓ Tamoksifen uygulamasının Parietal bölge EEG verilerini azalttığı, Diyabet+Tamoksifen uygulamalarının artırdığı,
- ✓ MKH uygulamasının, Tamoksifen uygulamasında Parietal bölge EEG verilerini artırdığı ve Diyabet+ Tamoksifen uygulamalarında ise azalttığı,
- ✓ Diyabet ve Tamoksifen uygulamasının Oksipital bölge EEG verilerini azalttığı, Diyabet+Tamoksifen uygulamalarının ise genlik değerini (göz açık) artırdığı,
- ✓ MKH uygulamasının, Tamoksifen uygulamasında Oksipital bölge EEG verilerini artırdığı ve Diyabet+ Tamoksifen uygulamalarında ise azalttığı tespit edildi.

VEP:

100ms süreli VEP sonuçları

- ✓ Diyabet uygulamasının sağ ve sol göz genlik değerlerinde, artan frekanslarda azalan düzeyde etki gösterirken, MKH uygulaması sağ ve sol göz genlik değerlerini artırarak temel düzeye getirdiği,
- ✓ Diyabetiklerde, sağ göze uygulanan MKH enjeksiyonunun enjeksiyon yapılmayan sol göz genlik değerlerini de azalttığı,
- ✓ MKH uygulamasının, Diyabetik grupta 1Hz düzeyinde sağ göz VEP Ortalama değerinde artan değişim oluştururken artan frekanslarda anlamlı düzeyde fark oluşturmadığı; 200 ve 300ms aralıklarında da 1 Hz düzeyinde VEP Ortalama değerini daha yüksek oranda artırdığı,
- ✓ Tamoksifen uygulamasının sağ ve sol göz genlik değerlerini, artan frekanslarda anlamlı düzeyde azaltırken, MKH uygulaması sonrası anlamlı farklılık görülmediği,
- ✓ MKH uygulamasının, Tamoksifenik grupta, artan frekanslarda genlik değerlerini artırdığı,
- ✓ Tamoksifen uygulamasının, 24 Hz düzeyinde sağ ve sol gözler arasındaki genlik değerlerinde azalan düzeyde anlamlı farklılık oluşturduğu, MKH uygulaması sonrası bu farkın ortadan kalktığı,
- ✓ MKH uygulamasının, Tamoksifenik grupta, Oksipital Ortalama değerinde, 12 Hz düzeyinde artmaya neden olduğu ve 200, 300ms aralıklarında daha yüksek oranda artma sağladığı,

- ✓ Tamoksifen uygulamasının, VEP Ortalama değerini artırırken MKH uygulaması sonrası fark görülmediği,
- ✓ MKH uygulamasının, Diyabet+Tamoksifen grubunda 1Hz düzeyinde sağ göz genlik değerinde azalmaya neden olurken, artan frekanslarda anlamlı düzeyde değişim görülmediği, 200ms-300ms aralıklarında da 1Hz düzeyinde, artan azalmaya neden olduğu,
- ✓ MKH uygulamasının, Diyabet+Tamoksifen grubunda, 12 Hz düzeyinde sağ ve sol gözler arasında artan anlamlı değişiklik oluştururken artan frekanslarda farklılık görülmediği,
- ✓ Diyabet uygulamasının, Tamoksifen grubunda sağ ve sol göz genlik değerini düşürdüğü.
- ✓ MKH uygulamasının, 24 Hz düzeyinde, Diyabet+Tamoksifen grubunda, Oksipital Genlik değerini artırdığı,
- ✓ MKH uygulamasının, Tamoksifen ve Diyabetik grupta sağ göz VEP Ortalama değeri azalttığı belirlendi.

200ms süreli VEP sonuçları

- ✓ Diyabet uygulamasının sağ ve sol göz genlik değerlerini artan frekanslarda azalttığı,
- ✓ MKH uygulamasının, Diyabetik grupta, sağ ve sol göz genlik değerlerinde artan frekanslarda, daha az oranda azalmaya neden olduğu,
- ✓ Diyabetik grupta artan frekanslarda, sağ göz genlik değerlerinin sol göze göre daha az oranda azaldığı,
- ✓ Tamoksifen uygulamasının sağ ve sol göz genlik değerlerini artan frekanslarda anlamlı düzeyde azaltırken, MKH uygulamasının yükselttiği,
- ✓ MKH uygulamasının, Tamoksifen grubunda, 24 Hz düzeyinde sağ göz genlik değerlerinde anlamlı düzeyde artmaya neden olduğu,
- ✓ Tamoksifen uygulamasının, 12 Hz düzeyinde VEP Ortalama değerlerinde artışa neden olurken, MKH uygulaması daha az oranda artışa neden olduğu,
- ✓ MKH uygulamasının, Diyabet+Tamoksifen grubunda, 1 hz düzeyinde sağ göz VEP Ortalama değerlerini azalttığı

- ✓ MKH uygulamasının, Diyabet+Tamoksifen grubunda, 12 Hz düzeyinde sağ göz VEP Ortalama değerinde azalmaya neden olurken, diğer gruplara göre artırdığı tespit edildi.

300ms süreli VEP sonuçları

- ✓ Diyabet grubunda 1Hz düzeyinde sağ ve sol göz genlik değerleri arasında anlamlı düzeyde artan yönde fark görülürken MKH uygulaması sonrası anlamlı farklılık oluşmadığı,
- ✓ MKH uygulamasının, Diyabetik grupta sağ göz genlik değerlerinde, artan frekanslarda daha az düzeyde azalmaya neden olduğu,
- ✓ Tamoksifen uygulamasının, 1Hz düzeyinde sağ göz genlik değerlerini azalttığı, MKH uygulaması sonrası temel düzeye geldiği,
- ✓ MKH uygulamasının Oksipital bölge VEP Ortalama değerlerinde, 12 Hz düzeyinde artmaya neden olduğu,
- ✓ Tamoksifen uygulamasının, 12 Hz düzeyinde VEP Ortalama değerlerini artırdığı, MKH uygulaması sonrası temel düzeye geldiği,
- ✓ MKH uygulamasının, Diyabet+Tamoksifen grubunda 24 Hz düzeyinde sol göz Genlik değerini azalttığı,
- ✓ MKH uygulamasının, Diyabet+Tamoksifen grubunda 1 ve 12 Hz düzeyinde Genlik değerlerinde, diğer gruplara göre, azalan anlamlı değişim oluştururken, 24 Hz düzeyinde gruplar arasında fark görülmediği,
- ✓ Diyabet+Tamoksifen grubunda Oksipital Genlik değerleri, 24 Hz düzeyindeki artışların, MKH uygulaması ile azaldığı,
- ✓ Diyabetiklerde Tamoksifen uygulamasının Oksipital Genlik değerlerini 1,12 ve 24 Hz düzeylerinde artırdığı,
- ✓ Diyabetiklerde, MKH uygulamasının etkinliğinin, 1 ve 24 Hz düzeylerinde Tamoksifen ile arttığı tespit edildi.

Sonuç olarak; diyabetik ve tamoksifenik sıçanlara mezenkimal kök hücre uygulamalarının, hem sunulan fizyolojik fonksiyonlar hem de EEG ve VEP gibi beyin fonksiyonları üzerine yararlı katkıları nedeniyle sunulan bulguların ilgili literatüre ve faaliyet alanına, kıymetli katkılar sağlayabileceği değerlendirildi.

6.KAYNAKLAR

- Adrien Brilhault. Vision artificielle pour les non-voyants: une approche bio-inspirée pour la reconnaissance de formes. Intelligence artificielle. Université Toulouse III Paul Sabatier, 2014.
- Agrawal K, Onami S, Mortimer J. E, Pal S. K. Cognitive changes associated with endocrine therapy for breast cancer. *Maturitas*, 2010;67(3): 209–214.
- Ahn S. H, Granger A, Rankin M. M, Lam C. J, Cox A. R, Kushner J. A. Tamoxifen suppresses pancreatic β -cell proliferation in mice. *PloS one*, 2019;14(9), e0214829.
- Aizman I, Tate CC, McGrogan M, Case CC. Extracellular matrix produced by bone marrow stromal cells and by their derivative, SB623 cells, supports neural cell growth. *J Neurosci Res*, 2009;87(14):3198–206.
- Akbarzadeh A, Norouzian D, Mehrabi M.R, Jamshidi Sh, Farhangi A, Allah Verdi A, Mofidian S.M.A. and Lame B. Induction of Diabetes By Streptozotocin In Rats. *Indian J Clin Biochem*, 2007;22(2): 60-64.
- Alfarano C, Roubex C, Chaaya R, et al. Intraparenchymal injection of bone marrow mesenchymal stem cells reduces kidney fibrosis after ischemia-reperfusion in cyclosporine-immunosuppressed rats. *Cell Transplant*, 2009; 21(9):19.
- Alistair J.Barber, Baccoucheb B. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: Potential for novel therapies. *Vision Res*, 2007; 139:82-92.
- Alkhatatbeh MJ, Enjet AK, Acharya S, Thorn RF e and Lincz LF. The origin of circulating CD36 in type 2 diabetes. *Nutr & Diabetes* 3, e59, 2013.
- Alm AK, Norstrom E, Sundelin J, Nystedt S. Stimulation of proteinase activated receptor-2 causes endothelial cells to promote blood coagulation in vitro. *Thromb Haemost*, 1999;81(6):984-8.

- Alves MRP, Boia R, Campos EJ, Martins J, Nunes S, et al. Subtle thinning of retinal layers without overt vascular and inflammatory alterations in a rat model of prediabetes. *Mol Vis*. 2018; 18(24): 353-366.
- Alwitry A, Gardner I. Tamoxifen maculopathy. *Ophthalmol*, 120 p.1402 (2002).
- Amorin B, Alegretti A. P, Valim V, Pezzi A, Laureano A. M, da Silva M. A, Wieck A, & Silla L. (2014). Mesenchymal stem cell therapy and acute graft-versus-host disease: a review. *Human cell*, 2014;27(4): 137–150.
- Ananya Mandal, Complications de diabète, (2019). [https://www.newsmedical.net/health/Diabetes-Complications-\(French\).aspx](https://www.newsmedical.net/health/Diabetes-Complications-(French).aspx). Erişim tarihi: 4/02/2020.
- Anderson HR, Stitt AW, Gardiner TA, Archer DB. Diabetic retinopathy: morphometric analysis of basement membrane thickening of capillaries in different retinal layers within arterial and venous environments. *Br J Ophthalmol*. 1995;79(12):1120-1123.
- Andrea Decensi, Bernardo Bonanni, Aliana Guerrieri-Gonzaga, Sara Gandini, Chris Robertson, Harriet Johansson, Roberto Travaglini et al. (1998). Biologic Activity of Tamoxifen at Low Doses in Healthy Women. *JNCI*, 1998; 90(19):1461–1467.
- Andrei A K and Alexander V. L. Stem cell therapies in the treatment of diabetic retinopathy and keratopathy. *Exp Biol Med* (Maywood), 2016;241: 559–568.
- Angela Ka Wai Lai and Amy C. Y. Lo. Hindawi. (2013) Animal Models of Diabetic Retinopathy: Summary and Comparison Publishing Corporation Journal of Diabetes Research Volume 2013, Article ID 106594, 29 pages.
- Anthony L. McCall. Cerebral glucose metabolism in diabetes mellitus. *Eur J Pharm*, 2004;490(19):147-158.
- Ari Massoudi. *Biologie Des Cellules Souches Humaines*. Article, September 2010.
- Arnhold S, Absenger Y, Klein H, et al. Transplantation of bone marrow derived mesenchymal stem cells rescue photoreceptor cells in the dystrophic retina of the rhodopsin knockout mouse. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 414-22.
- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, Van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275(5302):964-7.

- Ashton N. Studies of the Retinal Capillaries in Relation to Diabetic and Other Retinopathies.(1963). Br J Ophthalmol, 1963;47: 521-38. 17.
- Aslan Ö, Tırhış H, Batman C, Zilelioğlu O. Düşük Doz Kullanımda Tamoksifen Retinopatisi. Tamoxifen Retinopathy in Low-Dose Therapy. Ret-Vit 2007;15: 283-286.
- Atkinson MA and Maclaren NK. (1994). The pathogenesis of insulindependent diabetes mellitus. N Engl J Med 331: 1428-1436.
- Augustin MM. Preconditioning Methods in Cell Therapy of the Heart. Conference Proceedings, 2012.
- Bach-y-Rita P. Brain mechanisms in sensory substitution. New York: Academic Press. (1972).
- Ball L, Bernardo M. Multiple infusions of mesenchymal stromal cells induce sustained remission in children with steroid refractory, grade III–IV acute graft versus host disease. Br J Haematol, 2013;163(4):501-9.
- Ball SG, Shuttleworth CA, Kielty CM. Platelet-derived growth factor receptors regulate mesenchymal stem cell fate: implications for neovascularization. Expert Opin Biol Ther 2010;10(1):57-71. 1.
- Balwantray C. Chauhan, Jingyi Pan, Michele L. Archibald, Terry L. LeVatte, Melanie E. M. Kelly, François Tremblay. Effect of Intraocular Pressure on Optic Disc Topography, Electroretinography, and Axonal Loss in a Chronic Pressure-Induced Rat Model of Optic Nerve Damage. IOVS, 2002; 43, 2969-2976.
- Baptista, L. S, Silva K. R, Borojevic R. Obesity and weight loss could alter the properties of adipose stem cells? World J Stem Cells, 2015;7(1), 165–173.
- Baqiyyah N. Conway, Rachel G. Miller, and Trevor J. Orchard. Are Hemoglobin Levels Elevated in Type 1 Diabetes? Diabetes Care,2010; 33:341–343.
- Baqiyyah N. Conway, Rachel G. Miller, Ronald Klein, Trevor J. Orchard. Prediction of Proliferative Diabetic Retinopathy With Hemoglobin Level. Arch;127(11):1494-1499.
- Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. Nature,2007;449(7165):1003-1007.

- Bassnett S, Shi Y, et al. Biological glass: structural determinants of eye lens transparency. *Philosophical transactions of the Royal Society of London: Biological sciences*, 2011; 366(1568): 1250-1264.
- Bayazıt İlhan, Bora Eldem. Retina fizyolojisi. *Ret-Vit* 1998; 6: 68- 73.
- Bazan N. G. Cell survival matters: docosaheptaenoic acid signaling, neuroprotection and photoreceptors. *Trends Neuroscience*, 2006; 29(5): 263-271.
- Bek T. and Jensen P. K. Three-dimensional structure of human retinal vessels studied by vascular casting. *Acta Ophthalmologica (Copenh)*, 1993;71(4): 506-513.
- Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabe-Heider F, Walsh S, Zupicich J, Alkass K, Buchholz BA, Druid H, Jovinge S, Frisen J. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*, 2009;324:98-102.
- Berkit İ. Diyabetik Ratlarda İntravitreal Triamsinalon Asetonid Retinada Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü Salınımına Etkisi Uzmanlık Tezi, 2008.
- Bertrand Leobon. Caractérisation des cellules souches/ progénitrices CD34+ / CD31- du tissu adipeux humain et influence du microenvironnement sur leur prolifération, migration et différenciation. These de doctorat de toulouse. Délivré par l'Université Toulouse III - Paul Sabatier. Discipline ou spécialité: Pharmacologie, 2008.
- Bhoomika M. Patel, Vishal J. Desai. Beneficial role of tamoxifen in experimentally induced cardiac hypertrophy. *Pharmacological Reports*, 2014; 66, 264–272.
- Biessels GJ, Cristino NA, Rutten GJ, Hamers FP, Erkelens DW, Gispen WH. Neurophysiological changes in the central and peripheral nervous system of streptozotocin-diabetic rats. Course of development and effects of insulin treatment. *Brain*, 1999; Pt 4:757-68.
- Bishop P. N. Structural macromolecules and supramolecular organisation of the vitreous gel. *Progress in retinal and eye research*, 2000; 19(3): 323-344.
- Blanc K Le, Frassoni F, Ball L, Locatelli F. Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet*, 2008; 1579–1586.
- Blasdel, G. G. and J. S. Lund. Termination of afferent axons in macaque striate cortex. *J Neurosci*, 1983;3(7): 1389-1413.
- Bloodworth J.M, Molitor D.L. Ultrastructural aspects of human and canine diabetic retinopathy. *Investigative Ophthalmology*, 1965; 4: 1037-1048.

- Bloodworth. J.M. Diabetic microangiopathy. *Diabetes*, 1963;12: 99-114.
- Booij J. C, Baas D. C, et al. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res*, 2010;29(1): 1-18.
- Borgo M.V, Lopes A.B, Gouvêa S.A, Romero W.G, Moyses M.R. Bissoli N.S. and Abreu G.R. Effect of tamoxifen on the coronary vascular reactivity of spontaneously hypertensive female rats. *Braz J Med Biol Res*, 2011; 44(8) 786-792.
- Bornstein S.R, Steenblock C, Chrousos G.P. Schally A.V, Beuschlein F, Kline G, Krone N P, et al. Stress-inducible-stem cells: a new view on endocrine, metabolic and mental disease? *Mol Psychiatry*, 2019;24:2-9.
- Boulton M, Rozanowska M, Rozanowski B. Retinal photodamage. *J Photochem Photobiol B*, 2001;64(2-3): 144-161.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 2003;423:337-342.
- Bray LJ, Heazlewood CF, Munster DJ, Hutmacher DW, Atkinson K, Harkin DG. Immunosuppressive properties of mesenchymal stromal cell cultures derived from the limbus of human and rabbit corneas. *Cytotherapy*, 2014;16(1):64-73.
- Bruder SP, Jaiswal N, Haynesworth SE. Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. *J Cell Biochem* 1997;64(2):278-94.
- Bulut M, Dönmez B.Ö, Öztürk N, Başaranlar G, Manas C.K, Derin N, Özdemir S. Effect of sodium tungstate on visual evoked potentials in diabetic rats. *Int J Ophthalmol*. 2016; 9(5): 677-681.
- Cai X and McGinnis J.F. Diabetic Retinopathy: Animal Models, Therapies, and Perspectives. *Journal of Diabetes Research*, 2016; 2016 (2016):9 Article ID 3789217.
- Campard D, Lysy P a, Najimi M, Sokal EM. Native umbilical cord matrix stem cells express hepatic markers and differentiate into hepatocyte-like cells. *Gastroenterology*, 2008;134(3):833-48.
- Campbell M, Humphries P. The blood-retina barrier: tight junctions and barrier modulation. *Adv Exp Med Biol*. 2012;763:70-84.

- Canals JM, Pineda JR, Torres-Peraza JF, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates the onset and severity of motor dysfunction associated with enkephalinergic neuronal degeneration in Huntington's disease. *JNeurosci*,2004; 24(35):7727–39.
- Caplan A. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*, 1991;20:5–14.
- Caplan AI, D C. The MSC:an injury drugstore. *Cell Stem Cell*, 2012;9(1):11–15.
- Caspi RR. A look at autoimmunity and inflammation in the eye. *J Clin Invest*;2010;120(9):3073-83.
- Cerulli A, Carella E, et al. Choroïde: Circulation, Innervation. *Pathologies Vasculaires Oculaires* Masson E. Paris, Société Française d'Ophtalmologie (2008).
- Chan JL, Tang KC, Patel AP, et al. Antigen-presenting property of mesenchymal stem cells occurs during a narrow window at low levels of interferon-gamma. *Blood*,2006;107(12):4817–24.
- Chao Shi. Recent progress toward understanding the physiological function of bone marrow mesenchymal stem cells. *Immunology*, 2012; 136(2):133-138.
- Chen C. From mesenchymal stem cell therapy to discovery of drug therapy for systemic sclerosis. University of Southern California, ProQuest Dissertations 3628136, 2014.
- Chen L, Tredget EE, Wu PYG, Wu Y. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. *PLoS One*, 2018;3(4):e1886.
- Chihara E, Toshiyuki M, Yuichiro O, Miyo M. Retinal Nerve Fiber Layer Defect as an Early Manifestation of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*, 1993;100(8):1147-1151.
- Cho J, D'Antuono M, Glicksman M, Wang J, Jonklaas J. A. review of clinical trials: mesenchymal stem cell transplant therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Am J Stem Cells*. 2018;7(4):82-93.
- Choi H, Lee RH, Bazhanov N, Oh JY, Prockop DJ. Anti-inflammatory protein TSG-6 secreted by activated MSCs attenuates zymosan-induced mouse peritonitis by decreasing TLR2/NF- κ B signaling in resident macrophages. *Blood*, 2011;118(2):330– 8.

- Choi JS, Kang KW. Enhanced tamoxifen bioavailability after oral administration of tamoxifen in rats pretreated with naringin. *Arch Pharm Res.* 2008;31(12):1631-6.
- Chung SE, Kim SW, Chung HW, Kang SW. Estrogen antagonist and development of macular hole. *Korean J Ophthalmol.* 2010;24:306–309.
- Ciudin A, Hernández C, Simó R. Molecular Implications of the PPARs in the Diabetic Eye. *PPAR research*, 2013, 686525.
- Collery RF, Cederlund ML, Smyth VA, Kennedy BN. Retina incelemek için transgenik zebra balığı teknolojisi uygulamak. *Deneyisel Tıp ve Biyolojideki Gelişmeler*, 2006;572: 201-207.
- Colton CA, Gilbert DL, Production of superoxide anions by a CNS macrophage, the microglia. *FEBS Lett*;1987; 223(2):284-8.
- Conor M. Ramsden, Michael B. Powner, Amanda J.F. Carr1, Matthew J. K. Smart, Lyndon da Cruz and Peter J. Coffey. Stem cells in retinal regeneration: past, present and future. *Development*,2013; 140, 2576-2585.
- Coombs, J. L., D. Van Der List and L. M. Chalupa. Morphological properties of mouse retinal ganglion cells during postnatal development. *J Comp Neurol*,2007; 503(6): 803814.
- Craig A. Mckeown, Mano Swartz, Johannes Blom, John M. Maggiano. Tamoxifen retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 1981;65, 177-179
- Cramer A.O. , MacLaren R.E. Translating induced pluripotent stem cells from bench to bedside: application to retinal diseases. *Curr. Gene Ther.* 2013;13: 139-151.
- Crisa L, Cirulli V, Smith KA, Ellisman MH, Torbett BE, Salomon DR. Human cord blood progenitors sustain thymic T-cell development and a novel form of angiogenesis. *Blood*,1999;94(11):3928-40.
- Cronin BG, Lekich CK, Bourke RD. Tamoxifen therapy conveys increased risk of developing a macular hole. *Int Ophthalmol*, 2005; 26:101–105.
- Cusick M, Chew EY, Ferris F, Cox TA, Chan CC, Kador PF. Effects of aldose reductase inhibitors and galactose withdrawal on fluorescein angiographic lesions in galactose-fed dogs. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(12):1745–1751.
- Çerman E, Akkoç T, Eraslan M, Şahin Ö, Özkara S, Vardar Aker F, Subaşı C, Karaöz E, Akkoç T. Retinal Electrophysiological Effects of Intravitreal Bone Marrow

- Derived Mesenchymal Stem Cells in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. PLoS One, 2016;14;11(6):e0156495.
- Çoksevim B. and Kestane S. The Effect of Intravitreal Mesenchymal Stem Cell and Tamoxifen Applications on intraocular Pressure and Vep in Diabetic Rats. 17. Ulusal Sinir Bilim Kongresi, vol.13, Trabzon, Turkey, pp.541-542, 2009.
- Da Silva M, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. J Cell Sci.2006;119(1):2204–13.
- Dacey D. M, B. B. Peterson, F. R. Robinson and P. D. Gamlin. Fireworks in the primate retina: in vitro photodynamics reveals diverse LGN-projecting ganglion cell types. Neuron, 2003; 37(1): 15-27.
- Dale Purves, George J Augustine, David Fitzpatrick, William C Hall, Anthony-Samuel LaMantia, Leonard E White, et al. Neuroscience.2008, Imprint Sunderland, Mass. : Sinauer, c2008. ISSN/ISBN: 9780878936977.
- Daniel P. K. Ng. Human genetics of diabetic retinopathy: current perspectives. Epub 2010 Jul 13.J Ophthalmol. J Ophthalmol. 2010; 2010: 172593.
- David A. Parfitt, Amelia Lane, Conor Ramsden, Katarina Jovanovic, Peter J. Coffey, Alison J. Hardcastle, and Michael E. Cheetham. Using induced pluripotent stems cells to understand retinal ciliopathy disease mechanisms and develop therapies. UCL Institute of Ophthalmology. Biochem Soc Trans, 2006;44(5): 1245–1251.
- Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet, 2013;381:805–816.
- Davies OG, Cooper PR, Shelton RM, Smith J, Scheven B.A. comparison of the in vitro mineralisation and dentinogenic potential of mesenchymal stem cells derived from adipose tissue, bone marrow and dental pulp. J Bone Miner Metab,. 2015 Jul;33(4):371-82.
- Davis MD, Fisher MR, Gagnon RE, Barlow F, Aeillo LM, Chew EY, et al. Risk factors for high risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 18. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998;39:233–52.

- Deniz Sargın. Mezenkimal Kök Hücre Klinik Uygulamaları. Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul. 8. Ulusal Kemik İliği Transplantasyonu Ve Kök Hücre Tedavileri Kongresi, Antalya, 2014.
- Derrington, A. M, J. Krauskopf and P. Lennie. Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque. *J Physiol*, 1984; 357: 241-265.
- Derrington, A. M. and P. Lennie Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. *J Physiol*, 1984; 357: 219-240.
- Di Nicola M. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood*,2002;99(10):3838–3843.
- Diabetes and Body Temperature: Managing Cold, Numb or Tingly Feelings. The Link Between Diabetes and Body Temperature, NOV 23, 2015. Erişim tarihi 24 Aralık 2019.
- Dilek Güven, Hakan Özdemir, Meral Or, Sedat Işık, Berati Hasanreisioğlu. Diabetik Retinopatide Hemodinamik Değişiklikler. *Ret-Vit*, 1995;3:160-4.
- Doheney K. Cognitive skills may shrink with tamoxifen. *HealthDay News*, 11 Feb, 2010; <http://www.businessweek.com/lifestyle/content/healthday/635927.html>; Erişim tarihi: 25.4.2020.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*,2006;8(4):315-7.
- Dong You, Ludovic Waeckel, Tény G. Ebrahimian, Olivier Blanc-Brude, Philippe Foubert, Véronique Barateau, et al. Increase in Vascular Permeability and Vasodilation Are Critical for Proangiogenic Effects of Stem Cell Therapy. *Circulation*, 2006; 114:328–338.
- Dorrell M, Uusitalo-Jarvinen H, Aguilar E, Friedlander M. (2007). Ocular neovascularization: basic mechanisms and therapeutic advances. *Surv Ophthalmol*,2007; 52(1):3-19.
- Doshi R.R, Fortun J.A, Kim B.T, Dubovy S.R, Rosenfeld P.J. Pseudocystic foveal cavitation in tamoxifen retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:1291-1298.

- Drago F, La Manna C, Emmi I, Marino A. Effects of sulfinpyrazone on retinal damage induced by experimental diabetes mellitus in rabbits. *Farmakolojik Araştırmalar*,1998; 38 (2): 97-100.
- Drenckhahn D, Lüllmann-Rauch R. Drug-induced retinal lipidosis. Differential susceptibilities of pigment epithelium and neuroretina toward several amphiphilic cationic drugs. *Exp Mol Pathol*, 1978; 28: 360-371.
- Du XJ, Riemersma RA, Dart AM. Cardiovascular protection by oestrogen is partly mediated through modulation of autonomic nervous function. *Cardiovasc Res*,1995; 30: 161-165.
- Ducasse A, Labrousse M, et al. Anatomie et Histologie des vaisseaux destinés au globe oculaire. *Pathologies Vasculaires Oculaires* Masson E. Paris, Société Française d'Ophtalmologie.2008. ISBN: 978-2-294-09156-8.
- Duncan ID, Radcliff AB, Heidari M, Kidd G, August BK, Wierenga LA. The adult oligodendrocyte can participate in remyelination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(50):E11807-E11816.
- Eisner A, Luoh S. Breast cancer medications and vision: effect of treatments for early-stage disease. *Curr Eye Res* , 2011;360:867–885.
- Eiyoung K, Mijin K, Eunhye C, Youngsam P,Cheolseung K. Tamoxifen-induced acute eosinophilic pneumonia in a breast cancer patient. *Int J Surg Case Rep*, 2019; 60: 186-190.
- Ekici M, Unal R.N. İnsülin Direnci, Beslenme ve Yağlı Yeme İsteği ile CD36 Reseptörü İlişkisi. *Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 2017;5(9): 1108-1118.
- El-Gendy AA, Elsaed WM, Abdallah HI. Potential role of estradiol in ovariectomy-induced derangement of renal endocrine functions. *Ren Fail*, 2019;41(1):507-520.
- Elia J. Duh, Jennifer K. Sun, Alan W. Stitt Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017;20;2(14).
- Emilie Simon Participation des facteurs nutritionnels et environnementaux au vieillissement de la rétine et aux rétinopathies liées à l'âge. Emilie SIMON Le 5 septembre 2012. Doktora tezi. Université De Bourgogne Ecole doctorale Environnements, Santé, STIC.

- Engelke M, Tykhonova S, Zorn-Kruppa M and Diehl H. Tamoxifen Induces Changes in the Lipid Composition of the Retinal Pigment Epithelium Cell Line D407. Germany, Pharmacology & Toxicology, 2002, 91: 13–21.
- Enzmann V, Yolcu E, Kaplan HJ, Ildstad ST. Stem cells as tools in regenerative therapy for retinal degeneration. Arch Ophthalmol. 127(4):563-71.
- Erskine, L. and E. Herrera. Connecting the retina to the brain. ASN Neuro, 2014; 6(6): 1759091414562107.
- Estrada R, Li NA, Sarojini H, An JIN, Lee M, Wang E. Secretome From Mesenchymal Stem Cells Induces Angiogenesis Via Cyr61. J Cell Physiol. 2010;219(3):563–571.
- Evans B.E, Ladiges P.L, McKenzie J.M, Batterham P.B, Sanders Y.S. Body system communication. Faculty of Education, Monash University & Victorian Department of Education and Training, 2007.
- Ezquer M, Urzua CA, Montecino S, Leal K, Conget P. Ezquer F. Intravitreal administration of multipotent mesenchymal stromal cells triggers a cytoprotective microenvironment in the retina of diabetic mice. Stem Cell Res Ther. 2016;16;7:42.
- Fadhil S.R and Majeed S.K. Histo Toxic and Pathological Study of Tamoxifen Citrate on The Kidney of Female Rats. IOSR Journal of Agriculture and Veterinary Science (IOSR-JAVS)e-ISSN: 2319-2380, p-ISSN: 2319-2372. Volume 9, Issue 9 Ver. I (Sep - Oct. 2016), PP 70-74.
- Fafian L, J, Fernández P, P, Fuentes, I. et al. Influence of age on rat bone-marrow mesenchymal stem cells potential. Sci Rep,2015; 5, 16765.
- Fathi E, Farahzadi R, Valipour B, Sanaat Z. Cytokines secreted from bone marrow derived mesenchymal stem cells promote apoptosis and change cell cycle distribution of K562 cell line as clinical agent in cell transplantation. PLoS One. 2019;14(4):e0215678.
- Fatiha Amenzouy Tezi. La Retinopathie Diabetique a Marrakech: Aspects Epidemiologiques. Mlle. Fatiha Amenzouy Tezi. Universite Cadı Ayyad Faculte De Medecine Et De Pharmacie Marrakech, 2007.
- Fatt I. Hydraulic flow conductivity of the vitreous gel. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1977; 16(6): 565-568.

- Fedorova OV, Talan MI, Agalakova NI, Droy-Lefaix MT, Lakatta EG, Bagrov AY. Myocardial PKC β_2 and the sensitivity of Na/K-ATPase to marinobufagenin are reduced by cicletanine in Dahl hypertension. *Hypertension*; 2003;41:5 05–11.
- Ferrari R., Arce A.I, Melo M.P, Costa E.J. Noninvasive method to assess the electrical brain activity from rats. *Ciencia Rural*, 2013; 43, 1838-1842.
- Ferraro B, Donniacuo M, Sodano L, Ferraraccio F, Maisto R., Gulotta E., Pieretti G, D'Amico M, Trotta M. C, Rinaldi B. Addition of the Aldose Reductase Inhibitor Benzofuroxane Derivative BF-5m to Prolonged and Moderate Exercise Training Enhanced Protection of the Rat Heart From Type-1 Diabetes. *Front Pharmacol* , 2019;10, 392.
- Fleig, S.V, Humphreys, B.D. Rationale of mesenchymal stem cell therapy in kidney injury. *Nephron Clin. Pract.* 2014;127, 75–80.
- Fortino V.R., Ng T.K., Pelaez D., Cheung H.S. Progress of mesenchymal stem cell therapy for neural and retinal diseases *World J Stem Cells*, 2014; 6:111-119.
- Foulds W. S. Is your vitreous really necessary? The role of the vitreous in the eye with particular reference to retinal attachment, detachment and the mode of action of vitreous substitutes. *Eye (Lond)*, 1987;1(6):641-664.
- Friedenstein A. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs *Exp Hematol.* 1976; 4:267-274
- Friedenstein A. J, Chailakhjan RK, Lalykina KS. The Development of Fibroblast Colonies in Monolayer Cultures of Guinea-Pig Bone Marrow and Spleen Cells. *Cell Prolif.* 1970;3(4):393–403.
- Friedlander M. Fibrosis and diseases of the eye. *J Clin Invest* 2007;117(3):576-86.
- Friedman EA, Broom CD, Brown MD, Berman DH. Erythropoietin in diabetic macular edema and renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 1995;26:202–8.
- Fruttiger M. Development of the mouse retinal vasculature: angiogenesis versus vasculogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(2):522-7.
- Fuchs E. The tortoise and the hair: slow-cycling cells in the stem cell race. *Cell.* 2009;137:811-819.
- Furuyama K, Kawaguchi Y, Akiyama H, Horiguchi M, Kodama S, Kuhara T, et al. Continuous cell supply from a Sox9-expressing progenitor zone in adult liver, exocrine pancreas and intestine. *Nature genetics.* 2011;43(1):34-41.

- Gao F, Chiu S M, Motan D A L, Zhang Z, Chen L, Ji H-L, Tse H-F, Fu Q-L, and Lian Q. (2016). Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects. *Cell Death Dis.* 2016;7(1): e2062.
- Garbade J, Schubert A, Rastan AJ, Lenz D, Walther T, Gummert JF, et al. Fusion of bone marrow-derived stem cells with cardiomyocytes in a heterologous in vitro model. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2005;28:685-691.
- Garg A, Yang J, Lee W, Tsang SH. Stem Cell Therapies in Retinal Disorders. *Cells*. 2017;6(1):4.
- Gerard A. Luty. Effects of Diabetes on the Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(14): ORSF81–ORSF87.
- Giunti D, Parodi B, Usai C, et al. Mesenchymal stem cells shape microglia effector functions through the release of CX3CL1. *Stem Cells*. 2012;30(9):2044–53.120.
- Glen P. Kenny, Ronald J. Sigal, and Ryan McGinna. Body temperature regulation in diabetes. *Temperature (Austin)*. 2016; 3(1): 119–145.
- Goodsell D. The molecular perspective: tamoxifen and the estrogen receptor. *Stem cells*, 2002; 20(3), 267-8 .
- Goureau O, Sahel JA. Cellules souches rétinienne: mécanisme de différenciation et potentiel thérapeutique -Retinal stem cells: mechanism of differentiation and therapeutic application- *Pathol Biol (Paris)*. 2006;54(2):64-71.
- Gökhan Ö, Sobacı G, Avcu F, Safal M, Pamuk K, Ugur A, Ural T. (2008). Tavflan Tapetoretinal Dejenerasyon Modelinde Kemik İliği Mezenkimal Kök Hücre intravitreal implantasyonunun Uygulanabilirliğinin Araştırılması. *Oft. Gaz.* 2008; 38, 310-319.
- Greco V, Chen T, Rendl M, Schober M, Pasolli HA, Stokes N, et al. A two-step mechanism for stem cell activation during hair regeneration. *Cell Stem Cell*. 2009;4(2):155-69.
- Grey A. B, Evans M. C, Kyle C, Reid I. R. The anti-oestrogen tamoxifen produces haemodilution in normal postmenopausal women. *Journal of Internal Medicine* 1997; 242: 383–388.
- Guan Y, Cui L, Qu Z, Lu L, Wang F. Subretinal transplantation of rat MSCs and erythropoietin gene modified rat MSCs for protecting and rescuing degenerative retina in rats. *Curr Mol Med*. 2013;13(9):1419-31.

- Guptarak J, Wiktorowicz JE, Sadygov RG, et al. (2014). The cancer drug tamoxifen: a potential therapeutic treatment for spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 2014;31(3):268-283.
- Guymer R, Luthert P, Bird A. Changes in Bruch's membrane and related structures with age. *Prog Retin Eye Res*. 1999;18:59–90.
- Guyot-Argeton. C. Les complications de la rétinopathie diabétique Sang thrombose vaisseaux, Vol 15, N°2, 86-95, Fev2003,Mini revue.
- Guyton, A.C. and Hall, J.E. *Tıbbi Fizyoloji* W.B.Saunders Company. Textbook of medical Physiology, 2001.
- Haibin Tian, Yan Lu, Shraddha P. Shah, Quansheng Wang, and Song Hong. 14S,21R-dihydroxydocosahexaenoic Acid Treatment Enhances Mesenchymal Stem Cell Amelioration of Renal Ischemia/Reperfusion Injury. *Stem Cells And Development*, 2011;21(7) 2012. Mary Ann Liebert, Inc.
- Halabian R, Tehrani HA, Jahanian-Najafabadi A, et al. Lipocalin-2-mediated upregulation of various antioxidants and growth factors protects bone marrow-derived mesenchymal stem cells against unfavorable microenvironments *Cell Stress & Chaperones*, 2013; 18:785-800.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000; 100:57–70.
- Hancock HA, Kraft TW. Oscillatory potential analysis and ERGs of normal and diabetic rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004;45(3):1002-1008.
- Hardarson SH, Stefánsson E. Retinal oxygen saturation is altered in diabetic retinopathy. *Brit. J. Ophthal*, 2012;96: 560-563.
- Hatchell DL, Toth CA, Barden CA, Saloupi P. Diabetic retinopathy in a cat. *Experimental Eye Research*. 1995;60(5):591–593.
- Heese K, Low JW, Inoue N. Nerve growth factor, neural stem cells and Alzheimer's disease. *NeuroSignals*. 2006–2007; 15: 1–12.
- Henkind P. - Radial peripapillary capillaries of the retina. I. Anatomy: human and comparative. *Brit. J. Ophthal*, 1967;51(2): 115-123.
- Hou H.Y, Liang H.L, Wang Y.S. et al. A therapeutic strategy for choroidal neovascularization based on recruitment of mesenchymal stem cells to the sites of lesions. *Mol Ther*, 2010;18(10):1837–1845.
- <https://www.brainfacts.org/thinking-sensing-and-behaving/vision/2012/vision-processing-information>. Erişim tarihi 10 Aralık 2019.437.

- www.who.int/blindness/causes/priority. Erişim tarihi: 23 Ocak 2020. OMS (Organisation Mondiale De La Sante) Maladies oculaires prioritaires/rétinopathie diabétique.
- <https://www.msdevetmanual.com>. Erişim tarihi 10 Ocak 2020.
- <https://www.sciencedaily.com/releases/2017/05/170511083754.htm>. Erişim tarihi: 14 Şubat 2020.
- <https://www.scientificpsychic.com/workbook/chapter2.htm>. Erişim tarihi 10 Kaim 2019.
- <https://www.taconic.com/pdfs/sprague-dawley-rat.pdf>. Erişim tarihi 2 Ocak 2020.
- Huber G, Heynen S, Imsand C, vom Hagen F, et al. Novel rodent models for macular research. PLoS One, 2010; 15: e13403.
- Humphreys B.D, Cantaluppi V, Portilla D, Singbartl K, Yang L, Rosner M.H, Kellum J.A, Ronco C. Acute Dialysis Quality Initiative XIII Working Group. Targeting Endogenous Repair Pathways after AKI. J. Am. Soc. Nephrol. 2016, 27, 990–998.
- Humphries A, Graham TA, McDonald SA. Stem cells and inflammation in the intestine. Recent Results Cancer Res 2011;185: 51-63.
- Huo D.M, Dong F.T, Yu W.H, Gao F. Differentiation of mesenchymal stem cell in the microenviroment of retinitis pigmentosa Int J Ophthalmol 2010; 3: 216-219.
- Inoue Y, Iriyama A, Ueno S, Takahashi H, Kondo M, Tamaki Y, et al. Subretinal transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells delays retinal degeneration in the RCS rat model of retinal degeneration. Exp Eye Res 2007;85(2):234-41.
- International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th edition, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Erişim tarihi 10 Aralık 2019.
- Isele NB, Lee H-S, Landshamer S, et al. Bone marrow stromal cells mediate protection through stimulation of PI3-K/Akt and MAPK signaling in neurons. Neurochem Int. 2007;50(1):243–50.
- Ishikawa F, Shimazu H, Shultz LD, Fukata M, Nakamura R, Lyons B, et al. Purified human hematopoietic stem cells contribute to the generation of cardiomyocytes through cell fusion. Faseb J 2006,20:950-952. 87.
- Iwasaki H, Kawamoto A, Ishikawa M, et al. Dose-dependent contribution of CD34-positive cell transplantation to concurrent vasculogenesis and

- cardiomyogenesis for functional regenerative recovery after myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113(10):1311–25.
- İnan S. Retina Anatomisi. *Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal* 2014;15(3): 355-9.
- James V. Stone, *Vision and Brain: How We Perceive the World*: 978-0262514279; ISBN-10: 0262514273
- Jatoba, C.A.N, de Rezende, A.A, de Paiva Rodrigues, S.J. et al. Liver iron overload induced by tamoxifen in diabetic and non-diabetic female Wistar rats. *Biometals* 21, 171–178.
- Jean-François Le Gargasson. II- L’oeil et la vision, Oeil et physiologie de la vision [En ligne], II-L’oeil et la vision, mis à jour le: 18/06/2012, URL: <http://lodel.irevues.inist.fr/oeiletphysiologiedelavision/Reviewed29> Jul 2016/28.1.2020.
- Jeffery G. and Erskine L. Variations in the architecture and development of the vertebrate optic chiasm. *Prog Retin Eye Res*,2005; 24(6): 721-753.
- JiaJia S, Yang H, Cheng Ji, Jun Zhou J. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells reduces GluR1 expression in the hippocampus and amygdala and affects secretion of stress-related hormones in rats with spinal cord injuries: a potential anti-chronic stress mechanism. *Int J Clin Exp Med* 2018;11(9):9017-9027.
- Jiang, Y, Zhang, Y, Zhang, L, Wang, M, Zhang, X, & Li, X. (2014). Therapeutic effect of bone marrow mesenchymal stem cells on laser-induced retinal injury in mice. *Int J Mol Sci*, 2014;15(6):9372–9385.
- John P. Seeing: The Computational Approach to Biological Vision (The MIT Press) second edition Edition. The MIT Press; second edition edition, 2010.
- Johnson, T. V., Bull, N. D., Hunt, D. P., Marina, N., Tomarev, S. I., & Martin, K. R. Neuroprotective effects of intravitreal mesenchymal stem cell transplantation in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010; 51(4), 2051–2059.
- Jonas JB, Kampeter BA, Harder B, Vossmerbaeumer U, Sauder G, Spandau UH. Intravitreal triamcinolone acetate for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22(3):200-207.

- Jones DL, Wagers AJ. (2008). No place like home: anatomy and function of the stem cell niche. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(1):11–21.117.
- Kaas, J. H, Huerta M. F, Weber J. T, Harting J. K. Patterns of retinal terminations and laminar organization of the lateral geniculate nucleus of primates. *J Comp Neurol*, 1978;182(3): 517-553.
- Kador PF, Blessing K, Randazzo J, Makita J, Wyman M. Evaluation of the vascular targeting agent combretastatin A-4 prodrug on retinal neovascularization in the galactose-fed dog. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2007;23(2):132–142.
- Kahn HA, Hiller R. Blindness caused by diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1974;78: 5867.
- Kahn HA, Moorhead HB. Statistics on blindness in the model reporting area, 1969-1970. National Institute of Health 73, Washington 1973;427.
- Kaiser-Kupfer M.I, Kupfer C, Rodrigues M.M. Tamoxifen retinopathy: a clinicopathologic report. *Ophthalmology* 1981;88: 89-93.
- Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Treatment Reports.* 1978, 62(3):315-320.
- Karahan E, Özesmi Ç, Süer C, Gölgeli A, Dolu N. Hipergliseminin Uyarılma Potansiyelleri Üzerine Etkisinin Streptozotosin ile Diabet Oluşturulmuş Sıçanlarda İncelenmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*, 2005;14(3) 171-176.
- Katayama Y, Battista M, Kao W-M, et al. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. *Cell.* 2006;124(2):407–21.
- Kaufman PL, Alm A. Adler's physiology of the eye. 10e édition. St-Louis, Missouri: Mosby, 876p. 2003.
- Kenichi Matsushita. Mesenchymal Stem Cells and Metabolic Syndrome: Current Understanding and Potential Clinical Implications. Hindawi Publishing Corporation Stem Cells International Volume 2016, Article ID 2892840, 10 pages.
- Kerever A, Schnack J, Vellinga D, et al. Novel extracellular matrix structures in the neural stem cell niche capture the neurogenic factor fibroblast growth factor 2 from the extracellular milieu. *Stem Cells.* 2007;25(9):2146–57.

- Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. (2006). Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells*. 2006;24(5):1294–301.
- Kern TS, et al. Comparison of three strains of diabetic rats with respect to the rate at which retinopathy and tactile allodynia develop. *Molecular Vision*. 2010;16: 1629-1639.
- Kestane S, Çoksevim B. Diyabetik Sıçanlarda Tamoksifenin Elektroensefalografi Üzerindeki Etkisi. ISBN – 978-625-7029-25-4, p4-13; Farabi Publications – 2019.
- Kestane Sevil, Mezenkimal Kök Hücre Uygulamalarının Atletik Performans Üzerine Etkisi, Yüksek lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Ağustos, 2015.
- Khoo MLM, Shen B, Tao H, Ma DDF. Long-term serial passage and neuronal differentiation capability of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells Dev*.2008;17(5):883–96.
- Khoshnoud H, Shushtarian S. M. Effect of Tamoxifen on Visual Pathway of Human and Wistar Rat using Visual Evoked Potential. *Indian J applied Res*, 2015;5(2).
- Kiel MJ, Morrison SJ. Uncertainty in the niches that maintain haematopoietic stem cells. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(4):290–301.
- Kim E, Fine H, Ober M. Retinal and Uveal Drug Toxicity. *Retinal Physician*, Issue: Jan / Feb 2008.
- Kim KS, Park JM, Kong T, Kim C, Bae SH, Kim HW, Moon J. Retinal Angiogenesis Effects of TGF- β 1 and Paracrine Factors Secreted From Human Placental Stem Cells in Response to a Pathological Environment. *Cell Transplant*. 2016;25(6):1145-57.
- Kim LA, Amarnani D, Gna-naguru G, Tseng WA, Vavvas DG, D'Amore PA. Tamoxifen toxicity incultured retinal pigment epithelial cells is mediated by concurrent regulated cell death mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:4747–4758.
- Kim N, Cho SG. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *Korean J Intern Med* 2013;28:387-402.
- Kim SY, Johnson MA, McLeod DS, et al. Retinopathy in monkeys with spontaneous type 2 diabetes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(12):4543–4553.

- King J. L., Mason J. O, Cartner S. C, and Guidry C. The influence of alloxan-induced diabetes on Müller cell contraction-promoting activities in vitreous. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2011;52(10):7485–7491.
- King J. L. and Guidry C. Vitreous IGFBP-3 effects on Müller cell proliferation and tractional force generation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012;53(1):93–99.
- Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, et al. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res*. 2004; 94(5):678–85.119.
- Klassen H, Sakaguchi DS, Young MJ. Stem cells and retinal repair. *Prog Retin Eye Res* 2004;23(2):149-81.
- Klepin, H. D, Geiger, A. M, Bandos, H., Costantino, J. P., Rapp, S. R., Sink, K. M., Lawrence, J. A., Atkinson, H. H., & Espeland, M. A. Cognitive factors associated with adherence to oral antiestrogen therapy: results from the cognition in the study of tamoxifen and raloxifene (Co-STAR) study. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 2014;7(1), 161–168.
- Kobayashi T, Kubo E, Takahashi Y, Kasahara T, Yonezawa H, Akagi Y. Retinal vessel changes in galactose-fed dogs. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(6):785–789.
- Kojima H, Kim J, Chan L, (2014). Emerging roles of hematopoietic cells in the pathobiology of diabetic complications. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:178–87.
- Kolb B, Whishaw I. *Cerveau & comportement*. Paris, France: de Boek, 2002.
- Kolb H. *Simple Anatomy of the Retina*, 1995.
- Kong JH, Zheng D, Chen S, Duan HT, Wang YX, Dong M, Song J. A comparative study on the transplantation of different concentrations of human umbilical mesenchymal cells into diabetic rats. *Int J Ophthalmol*. 2015 Apr 18;8(2):257-62.
- Konopelski P, Ufnal M. Electrocardiography in Rats: a Comparison to Human. *Physiol. Res*. 2016;65: 717-725.

- Kopen G. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;(96):10711–10716.
- Krabbe C, Zimmer J, Meyer M. Neural transdifferentiation of mesenchymal stem cells-- a critical review. *APMIS.* 2005;113(11-12):831-844.
- Krampera M, Cosmi L, Angeli R, et al. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2006;24(2):386–98.
- Krampera M. Mesenchymal stromal cell “licensing”: a multistep process. *Leukemia.* 2011;25(9):1408–14.
- Kumar S. Caspase function in programmed cell death. *Cell Death Differ.* 2007;14:32–43.
- Kuyumcu P, Harris WA. Görsel bozuklukların biyolojisini anlamak için bir araç olarak zebra balığı. *Hücre ve Gelişim Biyolojisi Seminerleri.* 2003; 14 (1): 11-18.
- Lasta M, Pemp B, Schmidl D, et al. Neurovascular dysfunction precedes neural dysfunction in the retina of patients with type 1 diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54: 842-847.
- Lazarus H, Haynesworth S. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use. *Bone Marrow Transplant.* 1995 Oct;16(4):557-64.
- Lazzaroni F, Scorolli L, Pizzoleo CF, Savini G, De Nigris A, Giosa F, Meduri RA. Tamoxifen retinopathy: does it really exist? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998; 236(9):669-73.
- Leber T. Die Cirkulations- und Ernährungsverhältnisse des Auges. - 1903, Graefe Saemischer Handbuch der Augenheilkunde Engelmann.
- Lecleire-Collet A, Audo I, Aout M, et al. Evaluation of retinal function and flicker light-induced retinal vascular response in normotensive patients with diabetes without retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52: 2861-2867.
- Lee Ann Remington Visual Pathway, in *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System (Third Edition)*, 2012
- Li H, Fu X. Mechanisms of action of mesenchymal stem cells in cutaneous wound repair and regeneration. *Cell Tissue Res.* 2012 Jun;348(3):371-7.

- Li J, Chen Y, Chen Z, et al. Therapeutic effects of human adipose tissue-derived stem cell (hADSC) transplantation on experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) mice. *Sci Rep*. 2017;7:42695.
- Li N, Li XR, Yuan JQ. Effects of bone-marrow mesenchymal stem cells transplanted into vitreous cavity of rat injured by ischemia/reperfusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247: 503-14.
- Li Q, et al. Early retinal damage in experimental diabetes: Electroretinographical and morphological observations. *Experimental Eye Research*. 2002;74(5):615-625
- Li-Bo C, Xiao-Bing J, Lian Y. Differentiation of rat marrow mesenchymal stem cells into pancreatic islet beta-cells. *World J Gastroenterol* 2004;10(20):3016-3020.
- Lien E.A, Wester K., Lørrning P.E., Solheim' E. & Ueland P. Distribution of tamoxifen and metabolites into brain tissue and brain metastases in breast cancer patielits. *Br. J. Caneer* (1991), 63, 641-645.
- Lieth E, Gardner T. W, Barber A. J, & Antonetti, D. A. Retinal neurodegeneration: Early pathology in diabetes. *Clin Exp Ophthalmol*, 2000; 28(1), 3-8.
- Limb GA, Daniels JT, Cambrey AD, Secker GA, Shortt AJ, Lawrence JM, et al. Current prospects for adult stem cell-based therapies in ocular repair and regeneration. *Curr Eye Res* 2006;31(5):381-90.
- Lin QM, Zhao S, Zhou LL, Fang XS, Fu Y, Huang ZT. Mesenchymal stem cells transplantation suppresses inflammatory responses in global cerebral ischemia: contribution of TNF- α -induced protein 6. *Acta Pharmacol Sin*. 2013;34(6):784-792.
- Linsenmeier RA, Braun RD, McRipley MA, et al. Retinal hypoxia in long-term diabetic cats. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1998;39(9):1647–1657.
- Lipscombe LL, Fischer HD, Yun L, Gruneir A, Austin P, Paszat L, Anderson GM, Rochon PA. Association between tamoxifen treatment and diabetes: a population-based study. *Cancer*. 2012 May 15;118(10):2615-22.
- Liu H, Zhang J, Liu CY, et al. Cell therapy of congenital corneal diseases with umbilical mesenchymal stem cells: lumican null mice. *PLoS One* 2010; 5: e10707.
- Liu J, Song L, Jiang C, Liu Y. Electrophysiological properties and synaptic function of mesenchymal stem cells during neurogenic differentiation-a mini-review. *Int J Artif Organs*. 2012;35(5):323-37

- Ljubimov AV, Shaw LC, Li Calzi S, Kielczewski JV, Caballero S, Boulton ME, Grant MB. The vascular stem cell. In: Dartt DA, Besharse JC, Dana R (eds). Encyclopedia of the eye. San Diego, CA: Elsevier, 2010, pp. 289–99
- Locker M, Agathocleous M, Amato MA, Parain K, Harris WA, Perron M. Hedgehog signaling and the retina: insights into the mechanisms controlling the proliferative properties of neural precursors. *Genes Dev.* 2006;20(21):3036-3048.
- Loganathan R, Bilgen M, Al-Hafez B, Alenezy MD, Smirnova IV. Cardiac dysfunction in the diabetic rat: quantitative evaluation using high resolution magnetic resonance imaging. *Cardiovascular Diabetology* 2006, 5:7
- Lord-Grignon J, Abdouh M, Bernier G. Identification of genes expressed in retinal progenitor/stem cell colonies isolated from the ocular ciliary body of adult mice. *Gene Expr Patterns* 2006;6(8):992-9.
- Lorenzi M. and Gerhardinger C. Early cellular and molecular changes induced by diabetes in the retina. *Diabetologia*, 2001;44(7):791–804.
- Lorraine L. Lipscombe, Hadas D. Fischer, Lingsong Yun, Andrea Gruneir, Peter Austin, Lawrence Paszat et al. Association between tamoxifen treatment and diabetes. *Cancer* 2011;18(10):2615-2622.
- Louis E Heart Rate of the Albino Rat. Moses First Published October 1, 1946.
- Lu B, Wang S, Girman S, et al. Human adult bone marrow-derived somatic cells rescue vision in a rodent model of retinal degeneration. *Exp Eye Res*, 2010; 91:449-55.
- Lugert S, Basak O, Knuckles P, Haussler U, Fabel K, Gotz M, et al. Quiescent and active hippocampal neural stem cells with distinct morphologies respond selectively to physiological and pathological stimuli and aging. *Cell Stem Cell*. 2010;6(5):445-56.
- Lutty GA, Chan-Ling T, Phelps DL, Adamis AP, Berns KI, Chan CK, et al. Proceedings of the Third International Symposium on Retinopathy of Prematurity: an update on ROP from the lab to the nursery (November 2003, Anaheim, California). *Mol Vis* 2006;12: 532-80.
- Lüllman H, Lüllmann-Rauch R, Wassermann O. Drug-induced phospholipidoses. *CRC Cortical Reviews in toxicology* 1975; 185-218.

- Lüllmann H, Lüllmann-Rauch R. Tamoxifen-induced generalized lipidosis in rats subchronically treated with high doses. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 61: 138-146.
- Ly A, et al. Early inner retinal astrocyte dysfunction during diabetes and development of hypoxia, retinal stress, and neuronal functional loss. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(13):9316-9326.
- Lykke Blaabjerg and Claus B. Juhl. Hypoglycemia-Induced Changes in the Electroencephalogram. *J Diabetes Sci Technol*. 2016 Oct; 10(6): 1259–1267.
- Machaliński A, Baumert B, Kuprjanowicz L, Wiszniewska B, Karczewicz D, Machaliński B. Potential application of adult stem cells in retinal repair-challenge for regenerative medicine. *Curr Eye Res*. 2009;34(9):748-60.
- MacLaren R.E, Pearson R.A, MacNeil A, Douglas R.H, Salt T.E, Akimoto M, Swaroop A, Sowden J.C, Ali R.R. Retinal repair by transplantation of photoreceptor precursors. *Nature*, 444, pp. 203-207.
- MacLaren RE, Pearson RA. Stem cell therapy and the retina. *Eye (Lond)* 2007;21(10):1352-9.
- Maheandiran M, Mylvaganam S, Wu C, El-Hayek Y, Sugumar S, Hazrati L, et al. Severe Hypoglycemia in a Juvenile Diabetic Rat Model: Presence and Severity of Seizures Are Associated with Mortality. *PLoS ONE* 8(12): e83168.
- Mannucci PM, Bettega D, Chantarangkul V, Tripodi A, Sacchini V, Veronesi U. Effect of tamoxifen on measurements of hemostasis in healthy women. *Arch Intern Med*. 1996 Sep 9;156(16):1806-10.
- Mansour SZ. Reduction of basement membrane thickening in diabetic cat retina by sulindac. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1990;31(3):457–463.
- Mantovani A. MSCs, macrophages, and cancer: a dangerous ménage-à-trois. *Cell Stem Cell*. 2012;11(6):730–2.
- Manuguerra-Gagné R, Boulos PR, Ammar A, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells promotes tissue regeneration in a glaucoma model through laser-induced paracrine factor secretion and progenitor cell recruitment. *Stem Cells*. 2013;31(6):1136–48.
- Marchetti V, Krohne TU, Friedlander DF, Friedlander M. Stemming vision loss with stem cells. *J Clin Invest* 2010;120(9):3012-21.

- Mark Nobel. Mental Fog with Tamoxifen is Real; Scientists Find Possible Antidote. Tuesday, September 17, 2013.
<https://www.urmc.rochester.edu/news/story/3935/> .25.4.2020.
- Marmor M. F. and Wolfensberger T. J. The retinal pigment epithelium: function and disease - 1998, New York, Oxford University Press. 25.04.2020.
- Masumi Ueda. Body composition assessment in hematopoietic stem cell transplantation .Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.39 no.4.2017.
- Matsushita K, Dzau, V. Mesenchymal stem cells in obesity: insights for translational applications. Lab Invest, 2017;97:1158–1166
- McKeown GA, Swartz M, Blom J, Maggiano JM, (1981). Tamoxifen retinopathy. Br J Ophthalmol. 1981;65: 177–179.
- McPeck, R. M. and E. L. Keller. Saccade target selection in the superior colliculus during a visual search task. J Neurophysiol 88(4): 2019-2034.
- Mead B, Berry M, Logan A, Scott R.A.H., Leadbeater W, Scheven B.A. Stem cell treatment of degenerative eye disease. Stem Cell Res. 2015; 14(3): 243–257.
- Mecklenburg L. and Schraermeyer U. An overview on the toxic morphological changes in the retinal pigment epithelium after systemic compound administration. Toxicol Pathol, 2007; 35(2): 252-267.
- Megaw R, Dhillon B. Stem cell therapies in the management of diabetic retinopathy. Curr Diab Rep. 2014; 14:498–506.
- Meisel R, Zibert A, Laryea M, Göbel U, Däubener W, Dilloo D. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenasemediated tryptophan degradation. Blood. 2004;103(12):4619–21.
- Mendes-Jorge L, Ramos D, Luppó M, Llombart C, Alexandre-Pires G, Nacher V, et al. Scavenger function of resident autofluorescent perivascular macrophages and their contribution to the maintenance of the blood-retinal barrier. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50(12):5997-6005.
- Meng X, Ichim TE, Zhong J, Rogers A, Yin Z, Jackson J, et al. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population. J Transl Med 2007;5:57.
- Mias C, Lairez O, Trouche E, Roncalli J. Mesenchymal stem cells promote matrix metalloproteinase secretion by cardiac fibroblasts and reduce cardiac ventricular fibrosis after myocardial infarction. Stem Cells. 2009:2734–2743.

- Michael B. Sporn, MD and Scott M. Lippman. Agents for Chemoprevention and Their Mechanism of Action. Pathophysiology of diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol, 1978; 62:351-355.
- Milner D. and Goodale M. The Visual Brain in Action. Oxford Psychology Series, No.27 Oxford University Press, 1998.
- Min-Kyung Lee, Kyung-Do Han, Jae-Hyuk Lee, Seo-Young Sohn, Jee-Sun Jeong, Mee-Kyoung Kim, Ki-Hyun Baek, Ki-Ho Song & Hyuk-Sang Kwon. High hemoglobin levels are associated with decreased risk of diabetic retinopathy in Korean type 2 diabetes. Sci Rep 8, 5538 (2018).
- Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3 retinopathy of prematurity. N Engl J Med 2011;364(7):603-15. 18.
- Mogher Khamaisi, M.D, and Sarit Ella Balanson. Stem Cells for Diabetes Complications: A Future Potential Cure. Rambam Maimonides Med J. 2017 Jan; 8(1): e0008.
- Moisseiev E, Anderson JD, Oltjen S, et al. Protective Effect of Intravitreal Administration of Exosomes Derived from Mesenchymal Stem Cells on Retinal Ischemia. Curr Eye Res. 42(10):1358-1367.
- Moradi S, Kerman SR, Rohani F, Salari F. Association between diabetes complications and leukocyte counts in Iranian patients. J Inflamm Res. 2012;5:7-11.
- Moradi S, Kerman SR, Rohani F, Salari F. Association between diabetes complications and leukocyte counts in Iranian patients. J Inflamm Res. 2012;5:7-11.
- Mora-Lee S, Sirerol-Piquer MS, Gutiérrez-Pérez M, et al. Therapeutic effects of hMAPC and hMSC transplantation after stroke in mice. PLoS One. 2012;7(8):e43683.
- Morrison S. F. Central control of body temperature. F1000Research, 5, F1000 Faculty Rev-880.
- Mortimer JE, Flatt SW, Parker BA, et al. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2008;108(3):421-426.
- Munter JP, Melamed E, Wolters E. Stem cell grafting in parkinsonism—why, how and when. Parkinsonism Relat Disord. 2014; 20(Suppl 1):S150–S153.
- Murohara T, Ikeda H, Duan J, Shintani S, Sasaki K, Eguchi H, et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. J Clin Invest 2000;105(11):1527-36.

- Mutlu Sevinç, Gebelerde Egzersizin Fizik Profil Ve Bazı Fizyolojik Parametreler Üzerine Etkisi Yüksek lisans tezi, Erciyes Üniversitesi Ağustos, 2019.
- Müller-Sieburg CE, Cho RH, Thoman M, Adkins B, Sieburg HB. Deterministic regulation of hematopoietic stem cell self-renewal and differentiation. *Blood*. 2002; 100(4):1302-9.
- Mümtaz Takır. Koroner Arter Hastalığı ve Metabolik Sendrom ile CD36 Düzeyi İlişkisi. *Anatol JFM* 2018; 1; 37-42.
- Nadri S, Yazdani S, Arefian E, Gohari Z, Eslaminejad M.B., Kazemi B, et al. Mesenchymal stem cells from trabecular meshwork become photoreceptor-like cells on amniotic membrane *Neurosci Lett* 2013; 541: 43-48.
- Nair A.G, Das D, Goyal A, Gandhi R.A. The eyes have it! Tamoxifen maculopathy revisited: a case report. *J Ocul Pharmacol*, 2012; 640-642.
- Nakano-Doi A, Nakagomi T, Fujikawa M, Nakagomi N, Kubo S, Lu S, et al. Bone marrow mononuclear cells promote proliferation of endogenous neural stem cells through vascular niches after cerebral infarction. *Stem Cells* 2010;28(7):1292302.
- Nayfield SG, Gorin MB, (1996). Tamoxifen-associated eye disease. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):1018-1026.
- Neil Campbell, Jane Reece, Biologie, 7e édition, 2007, (ISBN 978-2-7440-7223-9), p. 1138.
- Nergiz-Unal R, Rademaker, T, MEM Cosemans J, WM Heemskerk J. CD36 as a multiple-ligand signaling receptor in atherothrombosis. *Cardiovascular ve Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 9(1):42-55. PMID: 20939828.
- Nermin Eroğlu. Diyabetin Komplikasyonlarından Korunmak için Tanı, Tedavi ve İzlem Diagnosis, Treatment and Monitoring to Protect from Diabetes Complication . İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 2019; 4(1): 31-33.
- Newhouse, P, Albert, K, Astur, R. et al. Tamoxifen Improves Cholinergically Modulated Cognitive Performance in Postmenopausal Women. *Neuropsychopharmacol* 38, 2632–2643 (2013).
- Newman E, Reichenbach A. The Muller cell: a functional element of the retina. *Trends Neurosci* 1996;19(8):307-12.

- Nogueira Júnior FC, Coelho DA, Almeida MM, et al. Effect of tamoxifen in lipids of diabetic rats induced by streptozotocin. *Acta Cir Bras.* 2005;20 Suppl 1:114-120.
- Noriyuki Kuno and Shinobu Fujii. Recent Advances in Ocular Drug Delivery Systems. *Polymers* 2011, 3, 193-221.
- Okita K, Nakagawa M, Hyenjong H, Ichisaka T, Yamanaka S. Generation of mouse induced pluripotent stem cells without viral vectors. *Science.* 2008;322:949-953.
- OMS (Organisation Mondiale De La Sante) Maladies oculaires prioritaires/ rétinopathie diabétique www.who.int/blindness/causes/priority. Erişim tarihi 14 Şubat 2020.
- Oscar S, Shimon G, Dror S, Sigi Rotmensch, Abraham Debby, Marek Glezerman, Haim Zakut. The role of tamoxifen in the treatment of symptomatic uterine leiomyomata, a pilot study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2001; 96(2):183-186.
- Otani A, Friedlander M. Retinal vascular regeneration. *Semin Ophthalmol* 2005;20(1):43-50.
- Otani A, Kinder K, Ewalt K, Otero FJ, Schimmel P, Friedlander M. Bone marrow-derived stem cells target retinal astrocytes and can promote or inhibit retinal angiogenesis. *Nat Med* 2002;8(9):1004-10.
- Owen M. Marrow stromal stem cells *J Cell Sci* 1988; 10: 63-76.
- Oytun Erbaş. Deneysel diyabet modelleri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi* 2015;1(1):40-42.
- Padmaja KR, Raman R, Rachepalli SR, Pal SS, Kulothungan V, Lakshmipathy P, et al. Anemia and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India.* 2010; 58:91-4.
- Paganini-Hill, Clark L.J. Preliminary assessment of cognitive function in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2000 Nov;64(2):165-76.
- Parekkadan B, Milwid J.M. Mesenchymal stem cells as therapeutics. *Annu Rev Biomed Eng* 2010;12: 87-117.
- Park IH, Zhao R, West JA, Yabuuchi A, Huo H, Ince TA, Lerou PH, Lensch MW, Daley GQ. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature.* 2008;451:141-146.

- Park Jae Whan. Effect of tamoxifen treatment on body temperature and bone regulation in mice. Yüksek Lisans Tezi. University of California Los Angeles, 2019.
- Park YM. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. *Exp Mol Med*, 46: e99, 2014.
- Patel M, Yang S. Advances in reprogramming somatic cells to induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Rev* 2010;6(3):367-80.
- Pavlidis NA, Petris C, Briassoulis E, Klouvas G, Psilas C, Rempapis J, Petroutsos G, Clear evidence that long-term, low-dose tamoxifen treatment can induce ocular toxicity. A prospective study of 63 patients. *Cancer*. 1992;69: 2961–2964.
- Pearson R.A. Barber A.C, Rizzi M, Hippert C, Xue T, West E.L, Duran Y, Smith A.J, Chuang J.Z, Azam S.A, et al. Restoration of vision after transplantation of photoreceptors *Nature* 2012; 485: 99-103.
- Perin EC, Silva GV, Henry TD, Cabreira-Hansen MG, Moore WH, Coulter SA, et al. A randomized study of transendocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells and cell function analysis in ischemic heart failure. *Am Heart J* 2011;161(6):1078-87 e3.
- Phillips KA, Ribi K, Sun Z, et al. Cognitive function in postmenopausal women receiving adjuvant letrozole or tamoxifen for breast cancer in the BIG 1-98 randomized trial. *Breast*. 2010;19(5):388-395.
- Pierro M, Thebaud B. Mesenchymal stem cells in chronic lung disease: culprit or savior? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;298(6):L732-4.
- Pike S, Zhang P, Wei Z, Wu N, Klinger A, Chang S, Jones R et al. In vitro effects of tamoxifen on adipose-derived stem cells. *Wound Rep Reg* 2015; 23 728–736.
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human Mesenchymal Stem Cells. *Science*. 1999;284(5411):143–147.
- Planat-Benard V, Silvestre J-S, Cousin B, et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives. *Circulation*. 2004;109(5):656–63.
- Pogorzalek N, Dubernard G, Khuc T, Proenca J, Offret H, Labetoulle M. Diabète et fond d'œil. *Médecine*, 2006;2(3):110-1.
- Pournaras C, Bek T., et al. *Circulation Rétinienne. Pathologies Vasculaires Oculaires* Masson E. Paris, Société Française d'Ophtalmologie, 2008.

- Provis JM, Penfold PL, Cornish EE, Sandercoe TM, Madigan MC. Anatomy and development of the macula: specialisation and the vulnerability to macular degeneration. *Clin Exp Optom*, 2005;88: 269-81.
- Qian H, Yang H, Xu W, Yan Y. Bone marrow mesenchymal stem cells ameliorate rat acute renal failure by differentiation into renal tubular epithelial-like cells. *Int J Mol Med* 2008;(14):325–332.
- Qiao Q, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laara E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:153–8.
- Qinna NA, Badwan AA. Impact of streptozotocin on altering normal glucose homeostasis during insulin testing in diabetic rats compared to normoglycemic rats. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:2515-2525.
- Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R, et al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N Engl J Med*. 2001;344(5):385-386.
- Ratajczak MZ, Kucia M, Reca R, Majka M, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak J. Stem cell plasticity revisited: CXCR4-positive cells expressing mRNA for early muscle, liver and neural cells 'hide out' in the bone marrow. *Leukemia*. 2004;18(1):29-40.
- Rebecca L. Scalzo, Sara E. Hull, Jane E.B. Reusch, Paul Maclean And Wellberg E. Tamoxifen Treatment Causes Insulin Resistance in Obese Mice. *Diabetes* 2019 Jun; 68(Supplement 1).
- Reinisch A, Hofmann NA, Obenauf AC, Kashofer K, Rohde E, Schallmoser K, et al. Humanized large-scale expanded endothelial colony-forming cells function in vitro and in vivo. *Blood* 2009;113(26):6716-25.
- Romanov Yu A, Volgina N E, Balashova E E et al. Human Umbilical Cord Mesenchymal Stromal Cells Support Viability of Umbilical Cord Blood Hematopoietic Stem Cells but not the "Stemness" of Their Progeny in Co-Culture. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2017, 163(4): 523-527.
- Rosova I, Dao M, Capoccia B, Link D, Nolta J. Hypoxic preconditioning results in increased motility and improved therapeutic potential of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*. 2008;26(8):2173–2182.

- Rossignoli F, Caselli A, Grisendi G, et al. Isolation, characterization, and transduction of endometrial decidual tissue multipotent mesenchymal stromal/stem cells from menstrual blood. *Biomed Res Int*. 2013;2013:901821.
- Roth, M. M, Dahmen J. C, Muir D. R, Imhof F, Martini F. J, Hofer S. B. Thalamic nuclei convey diverse contextual information to layer 1 of visual cortex. *Nat Neurosci* 19(2): 299-307.
- Roubeix, C, Godefroy, D., Mias, C. et al. Intraocular pressure reduction and neuroprotection conferred by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an animal model of glaucoma. *Stem Cell Res Ther* 6, 177.
- Rowart, P, Erpicum, P, Detry, O, Weekers, L, Gregoire, C, Lechanteur, C, Briquet, A, Beguin, Y, Krzesinski, J.M, Jouret, F. Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Ischemia/Reperfusion Injury. *J. Immunol. Res*. 2015, 2015, 602597.
- Roy L. Silverstein and Maria Febbraio. CD36, a Scavenger Receptor Involved in Immunity, Metabolism, Angiogenesis, and Behavior. *Sci Signal*. 2009 May 26; 2(72): re3.
- Roy S.J, Jayakumar P. R, Martin B, Dreher Y. B, Saalman D. Hu, Vidyasagar T.R. Segregation of short-wavelength-sensitive (S) cone signals in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus. *Eur J Neurosci* 30(8): 1517-1526.
- Rungger-Brandle E, Dosso AA, Leuenberger PM. Glial reactivity, an early feature of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000;41(7):1971-1980.
- Saalman, Y. B. and S. Kastner. Cognitive and perceptual functions of the visual thalamus. *Neuron* 71(2): 209-223.
- Sabanayagam, C, Liew, G, Tai, E.S. et al. Relationship between glycosylated haemoglobin and microvascular complications: Is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes?. *Diabetologia*, 2009; 52, 1279.
- Sacchetti B, Funari A, Michienzi S, et al. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment. *Cell*. 2007;131(2):324–36.
- Sağ E, Gönç N, Alikışifoğlu A, et al. Hyperthyroidism After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Report of Four Cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 7(4):349-354.

- Saleem Mir M, Maqbool Darzi M, Khalil Baba O, et al. Streptozotocin Induced Acute Clinical Effects in Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Iran J Pathol*. 2015;10(3):206-213.
- Salehi H, Amirpour N, Razavi S, Esfandiari E, Zavar R. Overview of retinal differentiation potential of mesenchymal stem cells: A promising approach for retinal cell therapy. *Annals of Anatomy*, 2017;210: 52–63.
- Sanchez I, Martin R, Ussa F, Fernandez-Bueno I. The parameters of the porcine eyeball. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2011;249(4):475–482.
- Sarna T. Properties and function of the ocular melanin, a photobiophysical view. *Journal of photochemistry and photobiology*, 1992;12(3): 215-258.
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsidag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yilmaz T, Cakir B, Tuomilehto J. TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-180.
- Schagen, S.B, Hamburger, H.L, Muller, M.J. et al. Neurophysiological Evaluation of Late Effects of Adjuvant High-dose Chemotherapy on Cognitive Function. *J Neurooncol*, 2001; 51, 159–165.
- Schürch CM, Riether C, Ochsenbein AF. Cytotoxic CD8+ T cells stimulate hematopoietic progenitors by promoting cytokine release from bone marrow mesenchymal stromal cells. *Cell Stem Cell*. 2014;14(4):460–72.
- Seetharaman R, Mahmood A, Kshatriya P, Patel D, Srivastava A. An Overview on Stem Cells in Tissue Regeneration. *Curr Pharm Des*. 2019;25(18):2086-2098.
- Segal O, Segal-Trivitz Y, Nemet A. Y, Geffen N, Nesher R, Mimouni M. Survey of intravitreal injection techniques among retina specialists in Israel. *Clinical ophthalmology*. 2010; (Auckland, N.Z.), 10, 1111–1116.
- Sestak I, Harvie M, Howell A, Forbes J, Dowsett M, Cuzick J. Weight change associated with anastrozole and tamoxifen treatment in postmenopausal women with or at high risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012;134, 727-734.
- Sevil Kestane, Bekir Coksevim. Effect Of Mesenchymal Stem Cell on VEP in Diabetic Rat. *IRAJ DOI Number - IJASEAT-IRAJ-DOI-16003*. Volume-7, Issue-3 (Jul, 2019). Page 79-85. ISSN (print):2321-8991; ISSN (online):2321-9009.

- Shaw LC, Neu MB, Grant MB. Cell-based therapies for diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2011;11:265–74.
- Shi C, Jia T, Mendez-ferrer S, et al. Bone marrow mesenchymal stem and progenitor cells induce monocyte emigration in response to circulating Toll-like receptor ligands. *Immunity*. 2012;34(4):590–601.
- Shichida Y. and Matsuyama T. Evolution of opsins and phototransduction. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2009; 364(1531):2881–289.
- Shih, Y.C, Lee, P.Y, Cheng, H, Tsai, C.H, Ma, H, Tarng, D.C. Adipose-derived stem cells exhibit antioxidative and antiapoptotic properties to rescue ischemic acute kidney injury in rats. *Plast. Reconstr. Surg*, 2013.
- Si YF, Wang J, Guan J, Zhou L, Sheng Y, Zhao J. Treatment with hydrogen sulfide alleviates streptozotocin-induced diabetic retinopathy in rats. *Brit J Pharm*. 2013;169(3):619-631..
- Singh R, Cuzzani O, Binette F, Sternberg H, West MD, Nasonkin IO. Pluripotent Stem Cells for Retinal Tissue Engineering: Current Status and Future Prospects. *Stem Cell Rev Rep*. 2018;14(4):463-483.
- Singh R, Gupta V, Gupta A, and Bhansali A. Spontaneous closure of microaneurysms in diabetic retinopathy with treatment of co-existing anaemia. *Br J Ophthalmol*. 2005; 89(2): 248–249..
- Siqueira RC. Stem cell therapy in retinal diseases?. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;34(3):222-226.
- Solary, E. Fontenay, M. Does being overweight contribute to longer survival rates in myelodysplastic syndrome?. *Haematologica*, 2018; 103(4), 559–560.
- Spees JL, Olson SD, Ylostalo J, Lynch PJ, Smith J, Perry A, et al. Differentiation, cell fusion, and nuclear fusion during ex vivo repair of epithelium by human adult stem cells from bone marrow stroma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003,100:2397-2402.
- Stadtfield M, Nagaya M, Utikal J, Weir G, Hochedlinger K. Induced pluripotent stem cells generated without viral integration. *Science*. 2008;322:945-949.
- Stahl A. and Smith L. E. H. An eye for discovery. *J Clin Invest*, 2010;120(9):3008–3011.
- Stearns V, Ullmer L, López JF, et al. Hot flushes. *Lancet*, 2002; 360:1851.

- Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. *Science*. 1995;267:1445–1449.
- Stemberger S, Jamnig A, Stefanova N, Lepperdinger G, Reindl M, Wenning GK. Mesenchymal stem cells in a transgenic mouse model of multiple system atrophy: immunomodulation and neuroprotection. *PLoS One*. 2011;6(5):e19808.
- Steven E. Reis, Joseph P. Costantino, D. Wickerham L, Tan-Chiu E, Wang J, Kavanah M, (2001). Cardiovascular Effects of Tamoxifen in Women With and Without Heart Disease: Breast Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*, 2001;93(1):16–21.
- Stolzing, A, D. Sellers, Llewelyn O. and Scutt A. Diabetes induced changes in rat mesenchymal stem cells. *Cells Tissues Organs*, 2010;191(6): 453-465.
- Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiological reviews*, 2005; 85(3): 845-881.
- Strauss O. The role of retinal pigment epithelium in visual functions. *Ophthalmology*. 2009;106:299–304.
- Subhadra Jalali MS. Retinal Detachment. *Community Eye Health*, 2003;16(46).
- Sun L.M, Chen H.J, Liang J.A, Li T.C and Kao C.H. Association of tamoxifen use and increased diabetes among Asian women diagnosed with breast cancer. *Br J Cancer*, 2014; 111, 1836–1842.
- Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131:861-872.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126:663-676.
- Takahashi M, Suzuki E, Oba S, et al. Adipose tissue-derived stem cells inhibit neointimal formation in a paracrine fashion in rat femoral artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298(2):H415–23.
- Takizawa H, Boettcher S, Manz MG. Demand-adapted regulation of early hematopoiesis in infection and inflammation. *Blood*. 2012;119(13):2991–3002.
- Takizawa H, Regoes RR, Boddupalli CS, Bonhoeffer S, Manz MG. Dynamic variation in cycling of hematopoietic stem cells in steady state and inflammation. *The Journal of experimental medicine*. 2011;208(2):273-84.

- Tallroth G, Lindgren M, Stenberg G, Rosen I. and Agardh C.D. Neurophysiological changes during insulin-induced hypoglycaemia and in the recovery period following glucose infusion in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and in normal man . *Diabetologia* 1990; 33:319-323.
- Tang R, Shields J, Schiffman J, et al. Retinal changes associated with tamoxifen treatment for breast cancer. *Eye (Lond)*. 1997;11(3): 295-297.
- Tanihara H, Inatani M, et al. Growth factors and their receptors in the retina and pigment epithelium. *Progress in Retinal and Eye Research*, 16(2): 271-301.
- Tanyıldızı E, Serhat Okur S. Retina Görüntülerindeki Kan Damarlarının Belirlenmesi. *Fırat Üniv. Müh. Bil. Dergisi*. 28(2), 15-22.
- Taverna M.J..Génétique des complications du diabète : rétinopathie; Genetics of diabetic complications: retinopathy. *Annales d'Endocrinologie*,2004; 65(1):17-25.
- Tay CY, Sathiyathan P, Chu SWL, Stanton LW, Wong TT. Identification and characterization of mesenchymal stem cells derived from the trabecular meshwork of the human eye. *Stem Cells Dev*. 2012;21(9):1381–90.
- Te Winkel J, John QE, Hosfield BD, et al. Mesenchymal stem cells promote mesenteric vasodilation through hydrogen sulfide and endothelial nitric oxide. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(4):G441-G446.
- Terada N, Hamazaki T, Oka M, Hoki M, Mastalerz DM, Nakano Y, et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature* 2002;416:542-545.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes, M.: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 1997; 20, 1183-1197.
- Thompson CB, Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science*. 1995;267:1456–1462.
- Tian D. S, Liu J. L, Xie M. J, Zhan Y, Qu W. S, Yu Z. Y, Tang Z. P, Pan D. J, Wang W. Tamoxifen attenuates inflammatory-mediated damage and improves functional outcome after spinal cord injury in rats. *J. Neurochem*. 109, 1658–1667.
- Tian J, Xie Z. The Na-K-ATPase and calcium-signaling microdomains. *Physiology (Bethesda)* 2008;23:205–11.

- Tocci A, Forte L. Mesenchymal stem cell: use and perspectives. *Hematol J* 2003; 4(2):92-6.
- Toimela T, Salminen L, Tähti H. Effects of tamoxifen, toremifene and chloroquine on the lysosomal enzymes in cultured retinal pigment epithelial cells. *Pharmacol Toxicol* 1998;83: 246-251
- Tomita M, Adachi Y, Yamada H, Takahashi K, Kiuchi K, Oyaizu H, et al. Bone marrow-derived stem cells can differentiate into retinal cells in injured rat retina. *Stem Cells* 2002;20(4):279-83.
- Tortora G. J. and Grabowski S. R. *Principe d'anatomie et de physiologie*, 2002.
- Tran D.T, Phan N.N, Wang C.Y, Yu H.G, Wang S.Y, Huang P.L, Do Y.Y, Lin Y.C. Novel therapeutic effects of sesamin on diabetes-induced cardiac dysfunction. *Molecular Medicine Reports*, 2017; 15: 2949-2956.
- Trapani I, Puppo A, Auricchio A. Vector platforms for gene therapy of inherited retinopathies. *Prog Retin Eye Res*. 2014;108–128.
- Tso M, Kurosawa A, Benhamou E, et al. Microangiopathic retinopathy in experimental diabetic monkeys. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1988;86:389–421.
- Turner R, Holman R, Matthews D, Oakes S, Bassett P. et al. UK prospective diabetes study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 34: 877-890, 1991.
- Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2008;(9):726-736.
- Vakharia K, Shallwani H, Jeffrey S. Beecher, Jowdy P.K, Elad I.L. Endovascular Treatment of Acute Stroke and Occlusive Cerebrovascular Disease. *Principles of Neurological Surgery (Fourth Edition)* 2018, Pages 343-354.e4.
- Van Haaften T, Thebaud B. Adult bone marrow-derived stem cells for the lung: implications for pediatric lung diseases. *Pediatr Res* 2006;59(4 Pt 2):94R-9R.
- Van Poll D, Parekkadan B, Rinkes IB, et al. Mesenchymal stem cell therapy for protection and repair of injured vital organs. *Cell Mol Bioeng* 2008;1:42-50.
- Volpe, C.M.O, Villar-Delfino, P.H, dos Anjos, P.M.F. et al. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death Dis*, 2018; 9, 119.
- Wade G. N. and Heller. H. W. Tamoxifen mimics the effects of estradiol on food intake, body weight, and body composition in rats. *American Journal of Physiology-*

- Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 1993 264:6, R1219-R1223.
- Wang S, Lu B, Girman S, et al. Non-invasive stem cell therapy in a rat model for retinal degeneration and vascular pathology. PLoS One. 2010; 5: e9200.
- Wang X, Zhao L, Zhang Y, Ma W, Shaimar R. Gonzalez, Fan J, Kretschmer F, Tudor C. Badea, XHao-hua Qian, and Wong T. Tamoxifen Provides Structural and Functional Rescue in Murine Models of Photoreceptor Degeneration. The Journal of Neuroscience, 2017;37(12):3294 –3310.
- Warpeha K. M. and Chakravarthy U. Molecular genetics of microvascular disease in diabetic retinopathy. Eye, 2003;17(3):305–31.
- Wernig M, Meissner A, Foreman R, Brambrink T, Ku M, Hochedlinger K, Bernstein BE, Jaenisch R. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. Nature. 2007;448:318-324.
- Wert J, Jonathan H.L, Tsang S.H. General Pathophysiology in Retinal Degeneration. Dev Ophthalmol. 2014; 53: 33–43.
- Wickman G, Vollrath B. Effects of tamoxifen on oxyhemoglobin-induced cerebral vasoconstriction. Eur J Pharmacol 2000; 390: 181-184.
- Wiesel, T. N. and D. H. Hubel. Spatial and chromatic interactions in the lateral geniculate body of the rhesus monkey. J Neurophysiol, 1966; 29(6): 1115-1156.
- Witmer A. N, Vrensen G. F, et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. Progress in Retinal and Eye Research, 2003;22(1): 1-29.
- Yamada E. Some structural features of the fovea centralis in the human retina. Arch Ophthalmol, 1969; 82: 151-159.
- Yang P, Zeng H1, Tan W, Luo X, Zheng E, Zhao L, Wei L, Ruan XZ, Chen Y, Chen Y, Loss of CD36 impairs hepatic insulin signaling by enhancing the interaction of PTP1B with IR. FASEB J. 2020 Feb 25.
- Yasemin Çakır, Doktora Tezi, 2008. Tip 2 Diyabetes Mellitus’lularda Trombin İle Aktive Olabilen Fibrinoliz İnhibitörü (Tafi) ve Asimetrik Dimetilarjinin (Adma) Düzeyleri. Tıpta Uzmanlık Tezi Dr. Yasemin Çakır.
- Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, Chen SJ, Dekker JM, Fletcher A, et al. Meta-Analysis for Eye Disease Study G. Global

- prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*, 2012; 35: 556-564.
- Yildiz A, Aydin B, Gökmen N, et al. Antimanic Treatment With Tamoxifen Affects Brain Chemistry: A Double-Blind, Placebo-Controlled Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Biological psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. 2016 Mar;1(2):125-131.
- Ying QL, Nichols J, Evans EP, Smith AG, (2002). Changing potency by spontaneous fusion. *Nature* 2002;416:545-548.
- Yolanda Smith, 2018. B.Pharm. <https://www.news-medical.net/health/Other-Uses-of-Tamoxifen.aspx>. Erişim tarihi: 10.02.2020.
- Yoo S.W, Kim S-S, Lee S-Y, et al. Mesenchymal stem cells promote proliferation of endogenous neural stem cells and survival of newborn cells in a rat stroke model. *Exp Mol Med*. 2008;40(4):387–97.
- York N. Mesenchymal and haematopoietic stem cells form a unique bone marrow niche. *Nature*. 2010;466(7308):829–834.
- You Y, Thie J, Klistorner A, Gupta V.K, Graham S.L. Normalization of Visual Evoked Potentials Using Underlying Electroencephalogram Levels Improves Amplitude Reproducibility in Rats. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012; 53: 1473-1478.
- Young R. W. Visual cells and the concept of renewal. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1976;15(9): 700-725.
- Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin. Thomson JA. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007;318:1917-1920.
- Zabihi, H, Hosseini, M, Pourganji, M, Oryan, S, Soukhtanloo, M, & Niazmand, S. The effects of tamoxifen on learning, memory and brain tissues oxidative damage in ovariectomized and naïve female rats. *Advanced biomedical research*, 3, 2019.
- Zeng XX, Ng YK, Ling EA. Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Visual Neuroscience*. 2000;17(3):463-471
Volume 201:171-181 2012, 171-181.

Zhen-Ye Zhang, Miao Ling-Feng, Qian Ling-Ling, Wang Ning, Qi Miao-Miao, Zhang Yu-Min, Dang Shi-Peng, Wu Ying, Wang Ru-Xing. Molecular Mechanisms of Glucose Fluctuations on Diabetic Complications. *Frontiers in Endocrinology*, 18 September 2019.

Zvornicanin J, Sinanovic O, Zukic S, Jusufovic V, Burina A. Tamoxifen associated bilateral optic neuropathy. *Acta Neurol Belg*, 2015;115:173-175.





T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(EÜHADYEK)



Tarih: 12.04.2017

Toplantı Sayısı: 04

Karar No:17/039

Erciyes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 12.04.2017 tarihinde
Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA'nın başkanlığında toplanmıştır.

Üye Adı/Soyadı	Ünvanı	Bölümü	İmza
Fahri OĞUZKAYA	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Coşkun TEZ	Prof. Dr.	Fen Fakültesi	
Gültekin ATALAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Fusun Ferda ERDOĞAN	Prof. Dr.	Tıp Fakültesi	
Serpil SARIOZKAN	Prof. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Ahmet ÖZTÜRK	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
Zühal HAMURCU	Doç. Dr.	Tıp Fakültesi	
M. Betül AYCAN	Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	
Nükhet KÜTÜK	Doç. Dr.	Diş Hekimliği Fakültesi	KATILMADI
Çağrı Çağlar SİNMEZ	Yard.Doç. Dr.	Veteriner Fakültesi	
Haniyet ÜNAL	Yard.Doç. Dr.	Eczacılık Fakültesi	KATILMADI
Osman İBİŞ	Yard.Doç. Dr.	Ziraat Fakültesi	
Zeynep SOYER SARICA	Dr.	Deneysel Araştırmalar Uygulama ve Arş.Mrkz.	KATILMADI
Serap ALTUNTAŞ EROĞLU	Avukat	Kurumla İlişkisi Olmayan Üye	KATILMADI
Asiye GÖKBELEN	Yardım Sevenler Derneği Başkanı	Sivil Toplum Kuruluşu Temsilcisi	KATILMADI

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.'dan Prof. Dr. Bekir ÇOKSEVİM tarafından sunulan "Diyabetik Sıçanlarda, Diyabet ve Tamoxifen Retinopatisi üzerine Mezenkimal Kök Hücre Uygulamalarının, Etkisi." başlıklı proje incelenerek çalışmanın yapılmasının uygun olacağına ve Rektörlük makamına sunulmasına oybirliğiyle karar verildi.

Tarih : 12.04.2017

Etik kurul Başkan Vekili : Prof. Dr. Fahri OĞUZKAYA

İmza :

DİYABETİK SIÇANLARDA DİYABET VE TAMOXİFEN RETİNOPATİSİ ÜZERİNE MEZENKİMAL KÖK HÜCRE UYGULAMALARININ ETKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**3**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**2**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.oftalmoloji.org İnternet Kaynağı	<% 1
2	adudspace.adu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
3	tel.archives-ouvertes.fr İnternet Kaynağı	<% 1
4	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	agrifoodscience.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Ad, Soyad : Sevil KESTANE

Doğum: Fransa-Strasbourg

e-mail: kestanesevil@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

DOKTORA : Erciyes Üniversitesi Fizyoloji (Tıp) Ana Bilim Dalı (2015-2020)

YÜKSEK LİSANS: Erciyes Üniversitesi Kök Hücre Ana Bilim Dalı (2012-2015)

LİSANS : Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü(1996-2001)

YABANCI DİL : Fransızca ve İngilizce

YAYINLAR :

- Diyabetik Sıçanlarda Tamoksifenin Elektroensefalografi Üzerindeki Etkisi. Sevil Kestane, Bekir Çoksevim -Sözel sunum- Gevher Nesibe 4. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi 23-24 Kasım 2019 ANKARA; Özet Kitabı; syf 10-11. Farabi Publications - 2019© Yayın Tarihi: 10.12.2019 ISBN – 978-625-7029-24-7. Tam Metin Kitabı; syf 4-13 . Farabi Publications - 2019© Yayın Tarihi: 10.12.2019 ISBN – 978-625-7029-25-4.-

-Effect Of Mesenchymal Stem Cell on VEP in DIABETIC Rat. Sevil Kestane, Bekir Çoksevim. IRAJ DOI Number - IJASEAT-IRAJ-DOI-16003. Volume-7, Issue-3 (Jul, 2019). Page 79-85. ISSN (print):2321-8991; ISSN (online):2321-9009.

- Effect of Mesenchymal Stem Cell on Vep in Diabetic Rat; Health and Medicine, ISER International Conference, Mecca, Saudi Arabia,15th-16th June,2019; page1-7.

-The Effect of Intravitreal Mesenchymal Stem Cell and Tamoxifen Applications on Intraocular Pressure and Vep in Diabetic Rats. Sevil Kestane, Bekir Çoksevim. Anatomy, an International Journal of Experimental and Clinical Anatomy; Volume 13, Supplement 1, March 2019.

-The Effect of Stem Cell and Exercise on Some Blood Parameters; Sevil Kestane, Bekir Çoksevim. Acta Physiologica, Eylül 2017, Volume 221, S714.

-Effect of Mezenchymal Stem Cell Application on Rat Muscle Damage; Acta Physiologica, Sevil Kestane, Tuba Ayverdi, Bekir Çoksevim. Eylül 2016, V218, S709.

-Mezenkimal Kök Hücre ve Yüzme Egzersizi Uygulamalarının Rat Kas Dayanıklılığı Üzerine Etkisi. Selçuk Üniversitesi Genel Tıp Derg. 2015;25(ek)

-Mezenkimal Kök Hücre Uygulamalarının Sıçan Kas Hasarı Üzerine Etkisi;42. Ulusal Fizyoloji Kongresi Dergisi (2016).

SERTİFİKALAR

1- Sağlık bilimleri alanında uygulamalı tübitak ardeb proje önerisi yazma eğitimi-katılım belgesi (2017).

2-Fizyoloji Abd'da Uygulamalı Moleküler Genetik Kursu Sertifikası (2017).

3- T.C. Erciyes Üniversitesi Toplumsal Cinsiyet Duyarlı Üniversite Çalıştayı- Katılım Belgesi (2016).

4-II.Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi- Katılım Belgesi (2015).

5-I.Ulusal Erkök Kök Hücre Sempozyumu-Katılım Belgesi (2015).

6-V.Egzersiz Fizyolojisi Sempozyumu- Katılım Belgesi (2015).

7-Fourth International Workshop on Camp Signaling, Protein Kinase A and Phosphodiesterases: From Genetics to Function and Human Diseases- Certificate of Attendance (2015).

8-1st International Advisory Board Meeting 'The Current and Future Prospective in Scientific Research'- Certificate Of Attendance (2014).

9-Yüksek Lisans ve Doktora Öğrencilerine Yönelik Araştırma Projesi Hazırlama ve Yürütme Eğitimi-Katılım Belgesi (2014).

10-Erciyes Teknopark Bölgesel İnovasyon Projesi - Katılım Belgesi (2014).

11-Deney Hayvanı Kullanım Sertifikası (2013).

12-Pedagojik Formasyon Sertifikası (2001).

Verilen Seminerler:

1-Egzersiz ve Kök Hücre

2- Tümör Gelişiminde EGFR: EGFR Hedefli Tirosin Kinaz İnhibitörlerine, Kanseri Hücrelerinin Duyarlılığının Moleküler Temeli

3-Recombinant Vaccine

4-CRSPR-CAS9 sistemi

5- Kanseri Kök Hücresinin Moleküler Düzeyde Davranışı

KONGRE ve SEMPOZYUM SUNUMLARI

- 1- Effect Of Mesenchymal Stem Cell on VEP in Diabetic Rat. (ISER- 604th International Conference on Science, Health and Medicine-2019). Sevil Kestane makale sözel sunumu (Mekke-Saudi Arabi)
- 2- The Effect of Intravitreal Mesenchymal Stem Cell and Tamoxifen Applications On Intraocular Pressure And Vep In Diabetic Rats. (17th Turkish Neuroscience Congress, Trabzon 07.04.2019). Sevil Kestane, sözel sunum.
- 3- Ortaöğretimde Akademik Başarı ve Sportif Düzey; Bir Kolej Örneği (15.Uluslararası Spor Kongresi 16.11.2017) Sevil Kestane, sözel sunum.
- 4- Kök Hücre ve Egzersiz Uygulamalarının Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi. Pamukkale Üniv. 43.Ulusal Fiziyojji Kongresi- Sevil Kestane ingilizce poster sözlü sunumu 08.09.2017.
- 5- Mezenkimal Kök Hücre Uygulamalarının Sıçan Kas Hasarı Üzerine Etkisi. (Düzce Üniv.42.Ulusal Fiziyojji Kongresi- Sevil Kestane, ingilizce poster sözel sunumu 7.09.2016).
- 6- Mezenkimal Kök Hücre ve Yüzme Egzersizi Uygulamalarının Rat Kas Dayanıklılığı Üzerine Etkisi. (2015-V. Egzersiz Fiziyojji Sempozyumu) Sevil Kestane, Sözel Sunum