

Diyabet Oluşturulmuş Sıçanların Müsküler Tip Arterlerinde Görülen Ultrastrüktürel Değişiklikler

Müberra UYGUN¹, Selma YILMAZER², Gülden YILMAZER³, Armağan TUĞRUL⁴

ÖZET

Diabetes mellitus, insülin yokluğu veya eksikliği ile ortaya çıkan, hiperglisemi ve glikozüri ile birlikte görülen karbonhidrat metabolizmasının bozukluğudur. İnsülin eksikliği, glikoz tüketimini azaltır. Halbuki kandaki glikoz miktarı giderek artar. Karbonhidratlar kullanılamadığından enerji elde etmek için yağlar mobilize edilir. Bu ise kan lipidlerini yükseltir. Artan lipidler intima girerek, kolesterol esterlerinin depozitlerine neden olurlar. Damar duvarında endojen lipid yapımı artmıştır. Lipolitik prosesin inhibe olması, esterifikasyona ve lipidin intima duvarında depo edilmesine ve zamanla aterom plaklarının ortaya çıkmasına neden olur.

Bu değişiklikleri inceliyebilmek amacıyla, damar histolojik yapısı insana benzer Wistar tipi sıçanlarda deneysel yoldan diyabet oluşturarak, karbonhidrat metabolismının bozukluğunun bir süre damar duvarını etkilemesini bekledik, daha sonra müsküler tip arter duvarından aldığımız biyopsi materyalini elektron mikroskopik incelemelerimiz için islemlendirdik.

Kontrol grubu ile diabetik grubun damar kesitlerini karşılaştırdığımızda bazı önemli değişiklikler gördük. Özellikle endotel hücrelerinde büyük değişiklikler ortaya çıktı; hücrelerin apikalinde çok sayıda düzensiz ince sitoplazmik çıkışlıklar, tüm sitoplazmada yaygın pinositotik vesiküler, hücre organellerinde artış ve hücrelerde proliferasyon gözleniyordu. Lamina subendotheliale'de kollagen lisler artmış, bu tabaka da kalınlaşmış idi. Media tabakasında ise kas hücreleri lipid inklüzyonları ve geniş vakuoller içeriyordu.

Diyabetik grupların damar duvarında görülen bu değişikliklerin, hayvanlarda ortaya çıkan karbonhidrat metabolizması bozukluğundan kaynaklandığı sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Müsküler Tip Arter, Ultrastruktur, Wistar Tipi Sıçan.

RESUME

LES CHANGEMENTS ULTRASTRUCTURAUX DANS LA PAROI DE L'ARTÈRE MUSCULAIRE DES SOURIS DIABÉTIQUES

Diabète sucré est un dérèglement complexe du métabolisme des hydrates de carbone avec hyperglycémie et glycosurie par carence absolue ou relative en insuline qui diminue la consommation du glucose dont la quantité sanguine augmente de plus en plus. Comme l'organisme ne peut pas utiliser l'énergie des hydrates de carbone, les lipides sont mobilisés pour la fourniture de l'énergie; mais ceci augmente les lipides sanguins qui entrent à l'intima et causent des dépôts des esters du cholestérol. Dans la paroi vasculaire, la formation de lipides endogènes augmente. A cause de l'inhibition du processus lipolytic, l'on voit l'estérification du cholestérol et des dépôts lipidiques à l'intima et cela peut ultérieurement être cause des plaques athérosclérotiques.

Afin de pouvoir observer ces changements, nous avons expérimentalement fait le diabète sucré chez les souris de type Wistar dont la structure histologique de l'artère ressemble à celle de l'homme. Nous avons attendu quelques mois

¹ Doç. Dr., T.Ü. Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoji Anabilim Dalı, EDİRNE

² Prof. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tibbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İSTANBUL

³ Araş. Gör., T.Ü. Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoji Anabilim Dalı, EDİRNE

⁴ Doç. Dr., T.Ü. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Doç. Dr., EDİRNE

pour que la paroi vasculaire soit influencée par l'artère musculaire et nous les avons préparés afin de les observer en microscopie électronique.

Lorsque nous avons comparé les coupes de paroi vasculaire des animaux du groupe témoin avec celles des groupes de diabète sucré, nous avons constaté des changements importants que l'on voyait surtout dans les cellules endothéliales. A leurs régions apicales, il y avait de plusieurs petites saillies cytoplasmiques irrégulières et de très nombreuses vésicules de micropinocytoses se présentaient dans toutes les cellules endothéliales. Les organites du cytoplasme étaient augmentées et une prolifération endothéliale se voyait. Dans la couche subendothéliale, les fibres collagènes étaient augmentées et il y avait un épaissement subendothélial. A la média, les myocytes contenaient des inclusions lipidiques et des vacuoles assez grandes.

Les changements observés dans la paroi vasculaire des animaux diabétiques nous ont amenés à dire que les changements de la paroi arterielle étaient à cause du dérèglement du métabolisme des hydrates de carbone.

Mots à clef: Diabète Sucre, Artère Musculaire, Ultrasstructure, Souris de Type Wistar

Arteriel sistemin fonksiyonu, kanı kalpten kapiler yatağına götürerek tüm vücuda yayılmasını sağlamaktır. Kalp pompasının sıklik etkisi arteriel sistemde pülsatil bir kan debisini oluşturur. Ventrikülerin her kontraksiyonunda (sistol), kan, arter duvarlarının dilatasyonunu provoke ederek, arteriel sisteme itilir. Bu yüzden arteriel duvarların yeniden gevşemesi arteriel kan basıncının ventrikül atımları arasında (diastol), aynı şekilde tutulmasına olanak sağlar. Dilatasyon ve yeniden gevşemeyi, arteriel sistemin duvarlarında yer alan elastik dokunun varlığı kolaylaştırır. Çeşitli organ ve dokulara doğru giden kan debisi, yolu üzerindeki damar çaplarının değişmeleriyle kontrol edilebilir. Bu fonksiyon damar duvarının düz kas oluşumu sayesinde gerçekleşir; ayrıca sempatik sinir sistemi ile suprarenal medulla hormonlarına bağlıdır (1).

Arteriel sistemin duvarının temel yapısı her ne kadar dolaşım sisteminin genel yapısına uyarsa da, bu duvarlar elastik liflerin değişebilen miktarlardaki mevcudiyeti ve lumen çapına göre değişen düz kas tabaka kalınlığı ile karakterize olur.

Müsküler tip arterler, arteriel truncusun ramifikasyonları olup, düzenli ve belirgin bir "lamina elastica interna" ya ve "lamina elastica externa" ya sahiptirler (2). Bu yapıları sayesinde, kanın uygun şekilde tüm vücuda yayılmasını üstlenirler. Çeşitli nedenlerden dolayı yapısal düzenleri bozulduğunda, kanın bu hasar bölgesindeki distribütyonu da bozulur.

Diabetes mellitus'un başlıca nedeni insulin eksikliğidir; bu eksiklikten dolayı glikoz tüketimi azalır, biriken glikoz etkisiyle kan şekeri artar. Hipergliseminin bir başka nedeni de proteinlerden ve belki yağlardan glikoz yapılmasıdır (glykoneogenesis). Yağ ve protein metabolizması hızlanır; organizma kayba uğrar. Yağ depolarındaki yağların mobilize olması ile kan lipidleri yükselir (lipemi), yağların yıkımı tamamlanmadığından keto cisimleri ortaya çıkarak birikebilir ve asidoz görülebilir (3).

Damar yapısal bozukluklarının aşırı mekanik yüklenmeye maruz kalan yerlerde başlama olasılığını, lezyonların daha çok bu bölgede bulunabileceğini ve kalptan çıkan kanın yaklaşık 1/5'inin böbreklerden geçtiğini göz önüne alarak, insulin eksikliğinden kaynaklanan yapısal damar bozukluğunun arteria renalis duvarında oluşabileceğini düşündük. Bunun için de arteria renalisinin histolojik yapısı insana benzerlik gösteren bir hayvanda deneysel yoldan diyabet oluşturarak, bir kaç ay insulin eksikliğinden ortaya çıkacak metabolizma bozukluğundan arteria renalisin etkilenmesini, ayrıca deneyel modeli oluşturmak için kullandığımız alloksan maddesinin ve metabolitlerinin deney hayvanlarından mümkün olduğunda atılması bekledik.

MATERIAL VE METOD

Deneyselimizde İstanbul Üniversitesi D. E. T. A. M. 'da üretilmiş, hepsi aynı soydan, ağırlıkları 170 - 220 g arasında değişen 3 aylık yirmi erkek albino Wistar tipi sıçan kullandı. Herbirinin glikoz/kan değerini %70 mg olarak saptadığımız deneklerimizin 5 tanesinden bir grubu oluşturduk. 1. grubu kontrol grubu olarak ayırdık; diğer üç gruba alloksan (BDH Chemical Ltd)'kristallerini izotonik çözeltide çözündürüp, her birinin vücut ağırlığına göre 150 mg/kg maddeyi intraperitoneal yolla verdik (4). Deneklerimizin aynı biyolojik ve fizyolojik koşullarda bulunmasına özen gösterdik. Beş gün sonra glikoz/kan değerlerine baktığımızda % 170-220 mg arasında değiştigini gördük. Alloksan veriminden 11 ay sonra yeniden glikoz/kan değerlerine baktığımızda, % 140 mg olduğunu saptadık.

Tüm deneklerimizin arteria renalis dextra'sının hilusa girdiği kısmından biyopsi parçası alarak, elektron mikroskopik gözlemlerimiz için işlendirdik. Bunun için parçalara çist sıksayı teknigi uyguladık; pH'sı 7, 3 olan, %3 glutaraldehit



RESİM 1. Diyabetli sıçan A. renalis'inde endotel hücrelerinin (En)apikalinde, lümene doğru çok sayıda sitoplazmik çıkışlıklar (ok), hücrenin her tarafına yayılmış pinositoz vezikülleri (çiftok), kalınlaşmış lamina subendotheliale (SES) görüldü. X25000.

(Merck) içeren fosfat tamponunda tutarak prefiksasyon yaptık; aynı tamponda yıkayıp, 12 saat bu tamponda tutarak glutaraldehit kalıntılarından temizledik; daha sonra bu tamponun %1'lük OsO₄ çözeltisinde parçamızı 1 saat bekleterek postfiksasyonu tamamladık. OsO₄ kalıntılarından temizlediğimiz parçaları dehydrate edip, propilen oksit banyolarından geçirerek, araldit (Fluka) gömme ortamında blokladık (5).

Reichert'in UM2 ve UM3 ultramikrotomunda alınan 500 Å'luk ince kesitlere daha fazla kontrast elde etmek amacıyla uranil asetat ve kurşun sitrat (5) boyalarını uygulayarak Carl Zeiss EM 10 mikroskopunda kesitlerimizi inceledik.

BULGULAR

Kontrol grubunu oluşturan deneklerin arteria renalis dextra'sının hilusa girdiği noktadan aldığımız parça kesitleri ile, alloksan vererek pankreas β hücrelerinin insulin üretimini bozup, insulin yetersizliğine neden olduğumuz deneklerimizin aynı bölge parça kesitlerini

karşılaştırdığımızda; alloksan verilmiş grubun arteriel duvarında bazı değişikliklerin ortaya çıkışmış olduğunu gördük.

Bu değişiklikler üç bölgede fark ediliyordu; bunlar sırası ile:

- a) Endotel hücre tabakası,
- b) Lamina subendotheliale,
- c) İntima'ya yakın Media tabakası idi.

a) Endotel Hücre Tabakasında Görülen Ultrastrüktürel Değişiklikler:

Endotel hücrelerinin apikal yüzleri lümene doğru çok sayıda mikrovilli'ye benzer ince sitoplazmik çıkışlıklar oluşturuyordu (Resim I, II, III) bazı bölgelerde ise hücrenin büyük bir kısmı lümene sarkmıştı (Resim II, III). Bir kısım hücrelerde ise proliferasyon görülmüyordu (Resim II). Tüm endotel hücreleri çok sayıda pinositoz veziküllerine sahipti (Resim I, II, III). Proliferasyon halindeki hücreler genelde düzgün ve aktif bir görünümde, diğer endotel hücreleri ise bir gerileme gösteriyordu; hücre sitoplazmalarında vakuoller, sekonder lizozomlar artmıştı (Resim I, II, III);



RESİM II. Deney grubu kesidinde endotel hücrelerin proliferas yolu, artan vakuoller (V), lipid inklüzyonları (Li), multiveziküler cisimcik (Mc), çok sayıda pinositoz vezikülleri (çiftok), kalınlaşmış lamina subendothelial (SES) görüldü. X25000.

bazlarında multiveziküler cisimcikler (Resim II, III) gözleniyordu; hatta bazı endotel hücreleri lümene doğru uzanan, çok büyük vakuoller içeriyordu (Resim III).

b) Lamina Subendothelialde Görülen Ultrastrüktürel Değişiklikler:

Özellikle gerileme görülen endotel hücrelerinin damar duvarına oturduğu bölge, genel olarak bir kalınlaşma ve düzensizlik gösteriyordu (Resim I, II); duvar ile endotel hücresi arasındaki ilgi azalmıştır (Resim I, II). Subendothelial tabakada yer alan bağ doku lifleri (özellikle kollagen lifleri) artmış, bazı lifler kopuk, düzensiz hale geçmiş, aralarında yer yer ortaya çıkan ara madde artışlarından dolayı lamina subendothelialenin bazı kısımları kalınlaşmıştır.

c) İntima'ya Yakın Media Tabakasında Görülen Ultrastrüktürel Değişiklikler:

Kas hücrelerinin İntima'ya yakın olanları farklı büyüklükte vakuoller ve lipit inklüzyonları içeriyordu (Resim IV, V). Hücreler arasında yer alan interstisiyel saha artmış, bu yapıyı oluşturan ara madde ve çoğunuğu kollagen liflerin oluşturduğu lifsel yapı düzensiz ve kopuk bir şekilde bu sahaya yayılmış idi (Resim IV, V).

TARTIŞMA

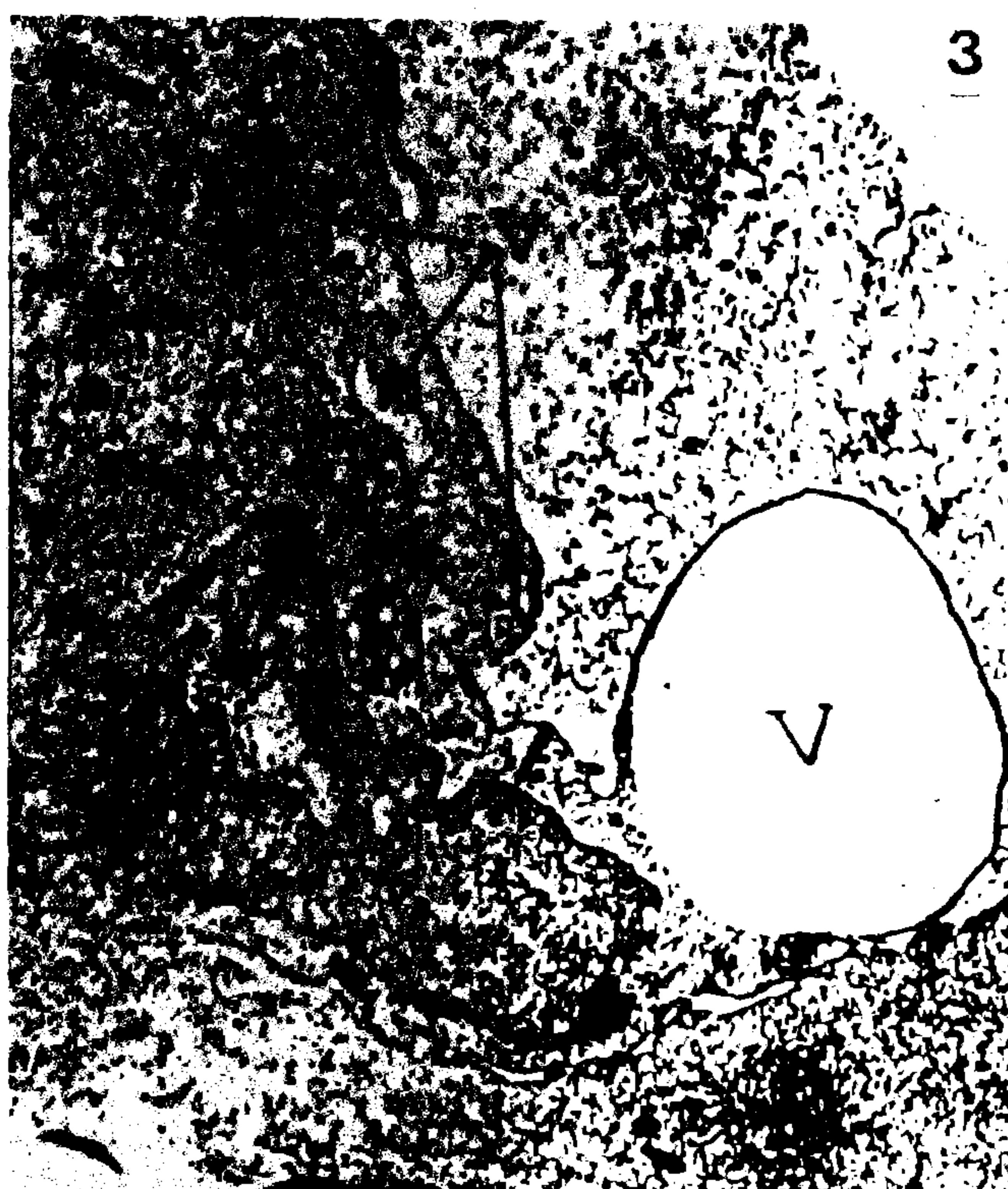
Arterlerin "intima"sı, endothelium ve lamina subendothelial'den oluşur.

Yeri yapısı, özellikleri dolayısıyla, endotel, damar histofiziyojisinde büyük önem taşır. Bir örtü doku olduğundan, altında yer alan yapıları, metabolik ve gaz alış verişini engellemeden korur (selektif permeabilite). Sentez aktivitesi ile kan gruplarının A ve B antijenlerini, yapısal proteinleri (tip-III ve tip-IV kollagen, elastin), sialik asidi, proteoglikanları (heparan sülfat, heparine benzer faktör), aktif faktörleri (Von Willebrand antikoagülant faktörü, büyümeye faktörü, prostasiklin, miyörölsan faktör, plasminojen aktivatörü, kalmodülin, lipoprotein-lipaz) maddelerini sentezler. Bu özelliklerinden dolayı, endothelium komşu alt yapıların yenilenmesine, hemostaz ve tromboz olaylarına, fibrinoliz ve vazorölsasyona katkıda bulunur. Plazmalemmasında yer alan enzimleri sayesinde; bazı amin ve vazoaktif kininleri parçalar, angiotensin-I'yi angiotensin-II'ye çevirir, lipoproteinleri hidrolize eder (6). Endotheliumun fonksiyonel ve morfolojik bütünlüğünün değişmesi, atheroskleroz ve tromboz gelişiminde büyük önem taşır (7).

Endotel hücrelerin normal yaşam süresi 3-6 ay arasında olup, agresyonlara maruz bölgelerde bu süre 2 aydır. "Yerini doldurma işlemi", çevredeki hücrelerin mitotik faaliyeti ile olur. Mitoz İndeksi yaş arttıkça azalır (6). Hücrenin tamiri için ortaya çıkan rejenerasyon bir travma arkasından görülebilir. Hasar dizisinde yer alan hücreler çoğalır, günde 3 mm'lik lateral bir kayma ile hasar bölgesi örtülüür.

Sahip oldukları membran reseptörleri sayesinde, endotel hücreleri, aktif faktörlere karşı reaksiyon verebilir. Bu reaksiyonlardan; kontraksiyon, dejenerans, deskuamasyon, proliferasyon ve sekresyon, gerek tromboz, gerek atheroskleroz, gerekse tıkalıcı arteriopathi'lerin gelişmesinde büyük önem taşır (8).

Endotelin üzerine oturduğu bazal lamina, yapıştırıcı bir glikoprotein olan laminin ve proteoglikan olan heparan sülfatının oluşturduğu



3

RESİM III. Deney grubunda lümene doğru uzanmış bir endotel hücresi (En) ve içerisinde multiveziküler cisim (Mc), yanı sıra vakuoller (V), çok sayıda pinositotik vezikül (çiftok), lümene doğru şişkinleşmiş büyük bir vakuol görülmektedir. X25000.

matriks içerisinde yerleşmiş tip-IV kollagenlarından oluşur; içerisinde çok sayıda ince flamentlerin geçtiği 40 mm kalınlığında şeiksiz ve aydınlık bir saha basal lamina'yı plazma membranından ayırır. Basal lamina'nın kalınlık ve dansitesi, hücre rejenerasyonunda endotel hücrelerinin kılavuzluk yapması ve otoimmün korunmada engel oluşturması yönünden önemlidir (9).

Lamina subendothiale basal lamina ile ilk elastik lamel arasında yerleşmiştir; tip-III kollagen (retikülin) iplikler, elastik fibriller, glikoprotein yapılı fibronektin ve çeşitli görünümünde hücrelerden oluşur. Bu hücreler, füziform veya yıldızlı şekilli miyositler, Langhans'ın küçük miyointimal hücreleri veya bazıları lipit inklüzyonları taşıyan lipofaj tipi makrofajlar olabilir (6).

Media ise düz kas hücreleri ile ekstraselüler bağ doku elemanları olan kollagen ve elastik liflerden, glikozaminoglikan ve glikoprotein yapılı

mikrofibril ile amorf sütanstan oluşur. Miyositler kontraksiyon, sentez ve modülasyonda rol alırlar.

Arteriel miyosit, özellikle gençlerde, bir salgı hücresi olarak kabul edilebilir. Bağ doku matriksinin makromolekülleri olan kollagen, elastin, glikozaminoglikan, glikoprotein gibi maddelerden başka, prostasiklin, büyümeye faktörü, lökosit için şimiotaktik faktör gibi çeşitli aktif faktörleri yapar (8).

Erişkinde ise, organizmada alınması gereken hücre şeklini veya adaptasyonunu (hipertrofi, fibroblastoid, kondroid, spümöz veya fagositer transformasyon) u kararlaştırır. Normalde bir haftada 10. 000 miyositten ancak 1 tanesi mitoz geçirebilir; bununla birlikte trombosit, makrofaj ve endotel gibi hücrelerin büyümeye faktörlerinin etkisi altında veya tekrarlanan agresyonlarla veya çeşitli mitojenlerden ötürü mitoz frekansı artabilir (9).

Alloksanlı deneklerimizin kesitlerinde saptadığımız bulgular ile normal damar duvarı kesitlerini karşılaştırdığımızda, alloksanlı



RESİM IV. Deney grubu media tabakasındaki bir düz kas hücresi (SMC), içerisinde yer alan lipid inklüzyonları (Li), çevrede artmış kollagen lifler (Co) ve lamina elastica interna (LEI) görülüyor. X25000

deneklerin damar duvarında, insulin metabolizma bozukluğundan kaynaklanan bazı yapısal değişikliklerle karşılaştık; değişiklik bölgesinde yer alan hücreler kendilerini bu yeni duruma adapte edebilmek, bulundukları ortam şartlarını kendilerince en uygun hale getirebilmek için bir takım değişiklikler oluşturmuştu.

Bu yapısal değişikliklerin ortaya çıkma nedeni, bozulan karbonhidrat metabolizmasının yağ ve protein metabolizmasını da etkiliyerek, onlarda da degradasyon bozukluğu sonucu yeni ürünler ortaya çıkarması idi.

Kolesterol, plazmada, çeşitli lipoprotein kompleksleri içinde taşınır. Lezyonlu arter d. vannda bulunan kolesterol, serbest veya esterifiye kolesterol olabilir. Serbest kolesterol veya türevleri membrandan girerek peroksidasyona uğrar. Bu olay sonucu hücrelere toksik etki yapan türevler ortaya çıkabilir. LDL, arter duvarı hücreleri tarafından klasik LDL reseptörleri yoluyla tutulur. Makrofajlar kimyasal değişime uğrayan LDL moleküllerini özellikle tutarak lipid birimine yol açar. LDL'nin

bileşimi diyabette değiştiğinden bu değişiklikler, hücrelerin davranışındaki değişimlere neden olabilir (10).

Bir başka görüş ise; glikoz, nonenzimatik olarak proteinlerin amino gruplarıyla kondanse olup, bir Schiff bazi oluşturur; arkasından Amadori ürünü ve deoksiglikozonlar ortaya çıkar. Bu maddeler esas monosakkarid molekülünden daha reaktif olduğundan, proteinlerle çapraz bağlar yapıp, ileri glikasyon ürünleri meydana getirirler. Nonenzimatik glikasyon sonucunda proteinlerin yapısal ve fonksiyonel özellikleri değişime uğrar. Glike proteinlerin moleküller oksijen ile reaksiyonu sonucu oksijen radikalleri ortaya çıkabilir. Bu mekanizma, özellikle glike protein içeriğinin artmış olduğu diyabetik hastaların dokularında görülür. Oksijen radikalleri membranların yapısındaki doymamış yağ asitleri üzerine, proteinler, karbonhidratlar ve DNA üzerine zarar verici etki yaparlar. Diyabette proteinlerin nonenzimatik glikasyonundan dolayı, bir yandan superoksid radikallerinin oluşumunun artması, diğer yandan superoksit dismutaz aktivitesinin azalması doku bozukluklarının ortaya çıkışında önemli rol oynar (11).

Kanımızca damar duvarındaki değişikliğin ortaya çıkışındaki nedenler ve sebep oldukları değişiklikler şöyle bir sıralanma gösterdi:

"Kolesterol, fosfolipid ve triglyceridler"den oluşan, düşük dansiteli lipoproteinler kolaylıkla damar duvarına girdiler. Son derece instabil olmaları dolayısı ile burada yer alan asit mukopolisakkaritler ile kompleksler oluşturdu. Diğer taraftan elastin gibi bazı proteinlerin hidrofob kutuplarına özel affiniteleri olduğundan, bu fibrillerde de yapı bozukluğuna neden oldular. Bu bölgelerde lipid birimleri ortaya çıktı. Ancak buradaki lipid birimleri plasmadakinden farklı olup, fosfolipid miktarı kolesterolden daha çoktur. Kolesterol ve esterleri sekonder olarak damlacık görünümünde lipofajlarda yerlesdi.

İntima ve intima-media sınırında ise şu olaylar ortaya çıkmıştır; kan plaklerinin PDGF (platelet derived-growth factor) ü sayesinde miyositlerde çoğalma, lipid inklüzyonlarının bu miyositlere infiltre olmasıyla spümöz hücrelerin ortaya çıkması, interstisyumda ödemin görülmesi, burada yer alan elastik fibrillerde giderek artan lizis, çeşitli derecede lipoprotein ve plazma glikoproteinleri birim, proteoglikanların ve kollagen liflerin artmasıdır.

Bu artan tabaka üzerine yerleşmiş bazal membran ve endotel hücreleri aşırı gerildikleri için hasar gördüler, hatta yer yer kopmalar ortaya çıktı. Bu da epitel hücrelerinde görülen proliferasyona yol açtı.



RESİM V. Deney grubu mediasındaki düz kas hücreleri (SMC), lipid inklüzyonları (Li) ve düz kas hücresi içerisinde yer alan büyük bir vakud (V) gözleniyor. Düz kas hücrelerinin çevresinde yer alan kollagen ifflerde (Co) ise artış görülüyor. X25000.

KAYNAKLAR

1. Hadjiisky P.: L'Appareil Cardio-Vaskulaire, In: Masson Ed., *Précis d'Histologie Humaine*, Paris, Presses de l'Université Laval, 1980, PP 364-380
2. Burkitt H. G., Young B., Heath J. W.: Circulatory System, In: Burkitt H. G., Young B., Heath J. W. eds, *Functional Histology*, 3 rd edit., London, Churchill Livingstone, 1993, pp 143-146
3. Wheater P. R., Burkitt H. G., Stevens A., Lowe J. S.: Atherosclerosis, In: Wheater P. R., Burkitt H. G., Stevens A., Lowe J. S. eds ; *Histopathology: A Color Atlas and Text*, 2 nd edit., London, Churchill Livingstone, 1991, pp 70-72
4. Balogh I., Koltai M. Z., Pogatsa G.: Ultrastructural Alterations in Cardiac and Skeletal Muscles in Experimental Diabetes Mellitus, *Acta Physiologica Hungarica*, 71 (2), pp 219-225, 1988
5. Hayat M. E.: Fixation, Embedding, Staining, In: Hayat M. E. Ed., *Principles and Techniques of Electron Microscopy. Biological Applications*. London, Von Nostrand Reinhold Company, 1970, pp. 65-281
6. Dadoune J. P., Hadjiisky P., Siffroi J. P., Vendrely E.: *Système Circulatoire*, In: Flammarion et Cie Eds, *Histologie*, Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1990, pp 189207
7. Dustin P., Dourov N.: Cholestérol et Cholestérides, In: Maloine S. A. ed. *Leçons d' Anatomie Pathologique Générale*, 3. éme Edit, Paris, Imprimerie de Compiègne, 1981, pp 64-93
8. Cabanne F., Bonenfant J. L.: Lésions Par Troubles des Métabolismes-Enzymopathies, In: Quebec Maloine S. A. Ed., *Anatomie Pathologique*, 2 ème

- édit., Paris, Les Presses de l'Université Laval 1986,
pp. 372-405
9. Diebold J., Camilleri J. P., Reynes M., Callard P.:
L'Athérosclérose, In: J. b. Baillière Ed. Anatomie
Pathologique Générale, 2 ème édit., Paris, Editions
Medicales Internationales, 1986, pp 217-227
10. Hatemi H., H.: Diabetes Mellitus ve Ateroskleroz
İlişkileri, *Klinik Gelişim*, 5, pp 2054-2057, 1992
11. Belce A., Kokoğlu E.: Superoksit Diamutaz ve
Diabet, *Klinik Gelişim*, 7, pp 2979-2981, 1994