

**STREPTOZOTOSİN İLE OLUŞTURULAN  
DENEYSEL DİYABETİN ÜREME SİSTEMİ  
ÜZERİNE ETKİLERİ: İNSÜLİN TEDAVİSİNİN  
SONUÇLARI**

**Uzm. Ecz. Tuba HEREKMAN DEMİR**

**Doktora tezi**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Farmakoloji Anabilim Dalı**

**Ekim-2002**

## JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Tuba HEREKMAN DEMİR 'in STREPTOZOTOSİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL DİYABETİN ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ: İNSÜLİN TEDAVİSİNİN SONUÇLARI başlıklı Farmakoloji Anabilim Dalındaki, Doktora tezi ..... tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	: .....	.....
Üye	: .....	.....
Üye	: .....	.....
Üye	: .....	.....
Üye	: .....	.....

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun ..... tarih ve ..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

**KIVILCIM' A**

*Çalışmalarım sırasında büyük bir anlayış ve özveriyle her türlü yardım ve desteği sağlayan; bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren; değerli hocam, danışmanım, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü ve Farmakoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yusuf Öztürk' e,*

*Tüm çalışmalarım sırasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Yardımcısı Doç Dr. Süleyman Aydın' a ve gösterdikleri yardım ve desteklerinden dolayı çalışma arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Rana Beis ve Arş. Gör. Özgür Devrim Can' a,*

*Tez deneyleri için kullanılan deneysel olanakların sağlanması konusundaki önemli katkılarından dolayı Anadolu Üniversitesi Araştırma Fonuna,*

*Her zaman her konuda desteğini yanımda hissettiğim eşim Hakan Demir'e. Anne ve babam başta olmak üzere bana bu zorlu yolda yardımlarını esirgemeyen ablam Selva Staub ve eşi Don Staub' a*

*en içten teşekkürlerimle.*

*Tuba Herekman Demir*

## ÖZET

### Doktora Tezi

# STREPTOZOTOSİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL DİYABETİN ÜREME SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ: İNSÜLİN TEDAVİSİNİN SONUÇLARI

Uzm. Ecz. Tuba HEREKMAN DEMİR

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmakoloji Anabilim Dalı

Ekim-2002

Danışman : Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK

Diabetes mellitus çeşitli komplikasyonları ile birlikte oldukça kompleks bir hastalıktır. Üreme sistemi üzerine oluşturduğu bozukluklarda kişinin puberte ve menopoz döneminde sağlığını tehdit ettiği kadar hamilelik dönemini ve doğacak bebeğin sağlığını da tehdit etmektedir. Bu tez çerçevesinde deneysel diyabet modelinde sıçan uterus düz kasında agonist olarak ACh (asetilkolin), A II (anjiotensin II), BK (bradikinin), oksitosin ve PGF<sub>2α</sub> (prostaglandin F<sub>2α</sub>) nın kasılma cevaplarına bakılmış ve in vitro, in vivo insülin tedavisi sonunda oluşan kontraktıl cevaplarda düzelme olup olmadığı araştırılmıştır. Deneysel diyabet modeli oluşturmak üzere dişi sıçanlara STZ enjeksiyonu yapılmıştır. STZ enjeksiyonundan 3 gün sonra hayvanların kan glukoz düzeyleri ölçülmüş ve 300 mg/dl in üstünde olanlar diyabet kabul edilmiştir. Diyabetik grubun bir kısmında insülin tedavisine başlanarak insülin tedavili diyabet grubu oluşturulmuştur. Bunların deneysel parametreleri diyabetik olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Tüm bu üç grubun metabolik parametreleri günlük yem, su tüketimi ve idrar, feçes miktarları ölçülerek aralarında karşılaştırılmış ve

tedavi edilmemiş diyabetik sıçanlarda bunların kontrole göre anlamlı bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir. Uterus düz kasında tüm bu agonistlerin kümülatif kasılma cevapları diyabetik sıçanlarda düşmektedir. Bununla birlikte in vivo insülin tedavisi kasılma cevaplarındaki bu düşüşü oksitosin ve  $PGF_{2\alpha}$  için neredeyse tamamen ACh, AII, BK için ise bir ölçüde düzeltmektedir. Ancak 30 dk., 2 saat ve 5 saatlik inkübasyonlarla banyo ortamında uygulanan in vitro insülin tedavisi bu agonistlere karşı olan kasılma cevabındaki düşmeyi normalize edememiştir. Uterus düz kasında elde edilen bu sonuçlar, bu dokudaki deneysel diabete bağlı kontraktıl değişimlerin diyabetik kadınlardaki klinik komplikasyonlar ile bağlantılı olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Diabetes Mellitus, Uterus düz kası, insülin, oksitosin,  $PGF_{2\alpha}$

## **İÇİNDEKİLER**

## **Sayfa**

İçindekiler	i
Özet	iii
Summary	v
Tablolar dizini	vii
Şekiller dizini	x
Kısaltmalar	xii
	1
1. GİRİŞ VE AMAÇ	4
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Diabetes Mellitus	4
2.1.1 Diabetes mellitus' un sınıflandırılması	6
2.1.2. Diabetes Mellitus' un Komplikasyonları	13
2.2 Diabetes mellitus' un üreme sistemi bozuklukları	17
2.3 İnsülin	21
3. MATERYAL VE METOD	24
3.1. Materyal	24
3.1.1 Kullanılan Deney Hayvanları	24
3.1.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler	24
3.1.3. Kullanılan Alet ve Malzemeler	25
3.2. Metod	25
3.2.1. Deneysel Diyabet ve İn Vivo İnsülin Tedavisi	25
3.2.2. Metabolik Kafes Ölçümleri	26
3.2.3. Biyokimyasal Ölçümler	26

## **İÇİNDEKİLER**

## **Sayfa**

3.2.4.	Uterus Ağırlıkları	26
3.2.5.	İzole Uterus Deneyleri	26
3.2.6.	İn Vitro İnsülin Uygulaması	27
3.2.7.	İstatistiksel Analiz	27
4.	<b>SONUÇLAR</b>	29
4.1.	Metabolik Kafes Ölçüm Sonuçları	29
4.2.	Biyokimyasal Ölçüm Sonuçları	29
4.3.	İzole Uterus Deneyi Sonuçları	29
5.	<b>TARTIŞMA</b>	61
6.	<b>KAYNAKLAR</b>	68



## **SUMMARY**

**Ph. D. Thesis**

### **EFFECTS OF EXPERIMENTAL DIABETES INDUCED BY STREPTOZOTOCIN ON THE REPRODUCTIVE SYSTEM: RESULTS WITH INSULIN TREATMENT**

**Tuba HEREKMAN DEMİR**

**Anadolu University Graduate School of Health Sciences**

**Pharmacology Program**

**October-2002**

**Supervisor : Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK**

Diabetes mellitus is a complex disease with its various complications. While diabetes has deleterious effects on individuals during puberty and menopause periods, it threatens the pregnancy period and the health of newborn. In this thesis, contractile responses of rat uterus to agonists, ACh (acetylcholine), A II (angiotensin II), BK (bradykinin), oxytocin and PGF<sub>2α</sub> (Prostaglandin F<sub>2α</sub>) were evaluated in the experimental model of diabetes and it was investigated whether the contractile responses were improved following insulin treatment in vitro and in vivo or not. To constitute the experimental model of diabetes, female rats were injected with streptozotocin (STZ). Three days after STZ injection, blood glucose levels of animals were measured and those having a level of 300 were considered diabetic. In order to make a diabetic group with insulin treatment, a part of diabetic group were started to be injected with insulin. Their experimental parameters obtained were compared to those obtained from non-diabetic control group. Measuring daily consumptions of food and water, amounts of urine and feces, the metabolic parameters of these three groups were compared and found to be increased significantly in diabetic rats when compared to controls. Cumulative contractile responses to all agonists were abolished in the uterus muscle from diabetic rats.

However, in vivo insulin treatment were normalized these abolishments in the contractile responses to oxytocin and  $\text{PGF}_{2\alpha}$  almost completely and to ACh, All and BK in some extent. In contrast, in vitro insulin treatments in bathing medium for incubation periods of 30 min, 2 and 5 hours were not able to normalize the abolishment in the contractile responses to all agonists employed. Results obtained from the uterus smooth muscle suggested that the contractile changes in this tissue due to experimental diabetes may be correlated with clinical complications of diabetic women.

**Key words:** Diabetes Mellitus, Uterus smooth muscle, insulin, oxytocin,  $\text{PGF}_{2\alpha}$

## TABLolar DİZİNİ

## Sayfa

Tablo 1.1. Diabetes mellitus' un sınıflandırılması	8
Tablo 1.2. Diğer spesifik diyabet tipleri	9
Tablo 2.1. Glukoz taşıyıcıları ve fonksiyonları	23
Tablo 3.1. Kontrol, diyabetik ve insülin tedavili diyabetik deney hayvanlarının vücut ağırlığı, kanın glukoz ve uterus ağırlığı ölçümleri	30
Tablo 4.1. Kontrol, diyabetik ve insülin tedavili diyabetik deney hayvanlarının biyokimyasal analizleri	30
Tablo 5.1. PGF <sub>2α</sub> için kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik gruplar arası pD <sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (± SEM; n=6)	32
Tablo 6.1. ACh için kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik gruplar arası pD <sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (± SEM; n=6)	33
Tablo 6.2. ACh için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 30 dk in vitro insülin tedavisi sonrası pD <sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (±SEM; n=6)	34
Tablo 6.3. ACh için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 2 saat in vitro insülin tedavisi sonrası pD <sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (± SEM; n=5)	35
Tablo 6.4. ACh için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası pD <sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (± SEM; n=5)	36
Tablo 6.5. ACh için kontrol grubunda 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası pD <sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (± SEM; n=5)	37
Tablo 6.6. ACh için diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası pD <sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (± SEM; n=5)	38
Tablo 6.7. ACh için in vivo insülin tedavili diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası pD <sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (±SEM; n=5)	39
Tablo 7.1 A II için kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik gruplar arası pD <sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (±SEM; n=5)	40
Tablo 7.2. Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik arası A II (30 dk.) pD <sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması	41
Tablo 7.3. A II için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 2 saat in vitro insülin tedavisi sonrası pD <sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (±SEM; n=5)	42
Tablo 7.4. AII için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası pD <sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (±SEM; n=5)	43

Tablo 7.5. All için kontrol grubunda 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	44
Tablo 7.5. All için Diyabet grubunda 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	45
Tablo 7.7. A II in vivo insülin tedavili diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	46
Tablo 8.1. BK için kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik gruplar arası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	47
Tablo 8.2. BK için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 30 dk in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	48
Tablo 8.3. BK için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 2 saat in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	49
Tablo 8.4. BK için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	50
Tablo 8.5. BK için kontrol grubunda 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	51
Tablo 8.6. BK için diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	52
Tablo 8.7. BK için in vivo insülin tedavili diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	53
Tablo 9.1. Oksitosin için kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik gruplar arası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=6)	54
Tablo 9.2. Oksitosin için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 30 dk in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	55
Tablo 9.3. Oksitosin için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 2 saat in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	56
Tablo 9.4. Oksitosin için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	57
Tablo 9.5. Oksitosin için kontrol grubunda 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	58

Tablo 9.6. Oksitosin için diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	59
Tablo 9.7. Oksitosin için in vivo insülin tedavili diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası $pD_2$ ve $\alpha$ değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)	60
Tablo 10.1. Hamilelikte konjenital malformasyonun zamanları	61

## ŞEKİLLER DİZİNİ

## Sayfa

Şekil 1.1. Tip 2 diyabetin fizyopatolojisi	12
Şekil 2.1. İnsülin hedef hücredeki reseptörü ile etkileşimi	21
Şekil 3.1. Kontrol, diabetik ve insülin tedavili diabetik deney hayvanlarının metabolik kafeste idrar, feçes miktarları ve su, yem tüketimleri	31
Şekil 4.1. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların PGF <sub>2α</sub> doz-yanıt eğrileri	32
Şekil 5.1. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların ACh doz-yanıt eğrileri	33
Şekil 5.2. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların 30 dk. İn vitro tedavi sonrası ACh doz-yanıt eğrileri	34
Şekil 5.3. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların 2 saat İn vitro tedavi sonrası ACh doz-yanıt eğrileri	35
Şekil 5.4. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların 5 saat İn vitro tedavi sonrası ACh doz-yanıt eğrileri	36
Şekil 5.5. Kontrol sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat İn vitro tedavi sonrası ACh doz-yanıt eğrileri	37
Şekil 5.6. Diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat İn vitro tedavi sonrası ACh doz-yanıt eğrileri	38
Şekil 5.7. İnsülin ile tedavili diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat İn vitro tedavi sonrası ACh doz-yanıt eğrileri	39
Şekil 6.1. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların A II doz-yanıt eğrileri	40
Şekil 6.2. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların 30 dk. İn vitro tedavi sonrası A II doz-yanıt eğrileri	41
Şekil 6.3. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların 2 saat İn vitro tedavi sonrası A II doz-yanıt eğrileri	42
Şekil 6.4. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların 5 saat İn vitro tedavi sonrası A II doz-yanıt eğrileri	43
Şekil 6.5. Kontrol sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat İn vitro tedavi sonrası A II doz-yanıt eğrileri	44
Şekil 6.6. Diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat İn vitro tedavi sonrası A II doz-yanıt eğrileri	45
Şekil 6.7. İnsülin ile tedavili diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat İn vitro tedavi sonrası A II doz-yanıt eğrileri	46
Şekil 7.1. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların bradikinin doz-yanıt eğrileri	47

Şekil 7.3. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların 30 dk. İn vitro tedavi sonrası bradikinin doz-yanıt eğrileri	48
Şekil 7.3. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların 2 saat İn vitro tedavi sonrası bradikinin doz-yanıt eğrileri	49
Şekil 7.4. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların 5 saat İn vitro tedavi sonrası bradikinin doz-yanıt eğrileri	50
Şekil 7.5. Kontrol sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat İn vitro tedavi sonrası bradikinin doz-yanıt eğrileri	51
Şekil 7.6. Diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat İn vitro tedavi sonrası bradikinin doz-yanıt eğrileri	52
Şekil 7.7. İnsülin ile tedavili diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat İn vitro tedavi sonrası bradikinin doz-yanıt eğrileri	53
Şekil 8.1. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların oksitosin doz-yanıt eğrileri	54
Şekil 8.2. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların 30 dk. İn vitro tedavi sonrası oksitosin doz-yanıt eğrileri	55
Şekil 8.3. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların 2 saat İn vitro tedavi sonrası oksitosin doz-yanıt eğrileri	56
Şekil 8.4. Kontrol, diabetik ve in vivo insülin tedavili diabetik sıçanların 5 saat İn vitro tedavi sonrası oksitosin doz-yanıt eğrileri	57
Şekil 8.5. Kontrol sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat İn vitro tedavi sonrası oksitosin doz-yanıt eğrileri	58
Şekil 8.6. Diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat İn vitro tedavi sonrası oksitosin doz-yanıt eğrileri	59
Şekil 8.7. İnsülin ile tedavili diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat İn vitro tedavi sonrası oksitosin doz-yanıt eğrileri	60

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>A II</b>	: Anjiyotensin II
<b>ACh</b>	: Asetilkolin
<b>BK</b>	: Bradikinin
<b>cAMP</b>	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
<b>FSH</b>	: Folikül stimüle edici hormon
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	: Glikozillenmiş hemoglobin
<b>IGF</b>	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
<b>IGFBP</b>	: IGF bağlayıcı protein
<b>KCl</b>	: Potasyum klorür
<b>LH</b>	: Luteinleyici hormon
<b>NO</b>	: Nitrik Oksit
<b>pD<sub>2</sub></b>	: Agonist afinite konstantı
<b>PGF<sub>2α</sub></b>	: Prostaglandin F <sub>2α</sub>
<b>STZ</b>	: Streptozotolin



## 1- GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (şeker hastalığı) endokrin pankreasta oluşan önemli bir hastalıktır. Ortaya çıkan en önemli rahatsızlıkları metabolizma bozuklukları ve hiperglisemidir (Katzung, 1998) İnsülin salınımı veya insülin fonksiyonlarında bozulma veya azalma ile karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozulmalar ile karakterize edilmektedir. Bu bozulmalar ile akut (güçsüzlük, poliüri, polidipsi vb.) veya kronik (retinopati, nöropati, nefropati, kalp hastalıkları, periferik damar hastalıkları vb.) hastalıklarda ve komplikasyonlarda artma olmaktadır (Rodrigues ve ark., 1999).

Her ne kadar diyabet için yeni ilaçlar ile yeni ilaç uygulama şekilleri geliştirilmekte ve diyabetten korunmak için insülin genleri bulunmaya çalışılmaktaysa da (Bailey, 2000; Corbett, 2001) şeker hastalarında kronik olarak ortaya çıkan ve yaşam kalitesini düşüren komplikasyonların niteliği tam olarak anlaşılammıştır. Uzun vadeli diyabetik komplikasyon olarak bir çok doku, organ ve sistemin işlevleri olumsuz yönde etkilendiği gibi, üreme sistemine ilişkin komplikasyonlar da göze çarpmaktadır.

Üreme sistemi üzerine yapılan klinik çalışmalar, normal değerlerin üstüne çıkan maternal gliseminin spontan düşük riskini arttırdığını göstermektedir. Sağlıklı kadınlarda spontan düşük oranı %16 kadardır. Diyabetik kadınlarda ise spontan düşük oranı sağlıklı kadınlara göre %9 kadar artmaktadır. Ayrıca, maternal glukoz düzeyi azaltılmamış hamile kadınlardan doğan bebeklerde sakatlık riski 2 kat artmaktadır (Jovanovic ve ark., 1998). Bunun dışında, hamilelik öncesi diyabetik annelerin bebeklerinin doğma zamanlarının (37.7 ve 38.3 hafta) non-diyabetik annelerin bebeklerine göre (39.7 hafta) anlamlı şekilde kısaldığı bildirilmiş ve diyabetik annelerin bebeklerinin doğum kilolarının non-diyabetik annelerin bebeklerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Nilsson, 1999). Sadece doğum kilosu ve periferik bozukluklar değil, uzun süreli

biyolojik gelişmede ve yeni doğanın sağlıklı yetişmesinde de problemler olabilmektedir. Hamilelik sırasında kan basıncı yükselmeleri, metabolik bozukluklarla oluşan zararlı etkiler, genetik faktörler ya da bu faktörlerin hepsi birden hem anne hamileliğinde tıbbi komplikasyonları hem de yenidoğanın gelecekteki sağlık problemlerini çok önceden hazırlayabilmektedir (Nilsson, 1999). Diyabette oluşan üreme sistemi komplikasyonları, ovülasyon bozuklukları biçiminde de görülebilmektedir (Shibley ve ark., 1947; Gaither ve ark., 1999). Ne var ki, bu komplikasyonların oluşum mekanizmaları tam olarak anlaşılmadığından tedavi yaklaşımları da henüz tam olarak sağlanamamaktadır.

Dünyada milyonlarca kişi diabetes mellitusun etkisindedir ve komplikasyonları nedeniyle bir çok ülkede ölümlere sebep olmaktadır. Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde 15 milyondan çok diyabetli bulunmaktadır ve diyabet ölüm nedenleri sıralamasında yedinci durumdadır (Accili, 2000). Komplikasyonları, akut ve kronik dönemde görülmektedir ve her biri hastaların morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Bundan da anlaşıldığı gibi diabetes mellitus tek metabolik bir hastalık değil değişik etiolojilere sahip olan bir grup hastalığa verilen isimdir (Greenberg ve Sacks., 2002) . Dünya nüfusunun yaklaşık % 10'luk bir bölümü gizli ya da tanısı konmamış diyabetli olarak yaşamını sürdürmektedir (Öztürk Y., 1999). İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçların tedaviye girmesi sayesinde (Mirouza, 1983), akut dönemdeki komplikasyonlar azalmakla beraber, kronik dönemde oluşan komplikasyonların görülme oranı artmıştır. Bunun sonucu olarak diyabetli kişinin yaşam kalitesi düşmektedir. Ayrıca, uzun süreli oluşan bu komplikasyonların tedavisi için oluşan maliyetler ülke ekonomisinde yüksek bir paya sahiptir. 1992 yılı istatistiklerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık diyabetin direk ve indirekt harcaması 92.6 milyar dolar olarak belirlenmiştir (Björk, 2001; Javitt ve Chiang, 1995). Bunlarla beraber her üç diyabetliden birinin de gizli diyabetik olduğu sanılmaktadır. Gizli

diyabet teŖhis edilememesi ve teŖhis edildiğinde ilerleyen komplikasyonlar nedeniyle oldukça ciddi bir durumdur (Pal, 2000).

Bu tezin ana amacı olarak, yukarıda kısaca özetlenen komplikasyonların mekanizmalarını araŖtırmak üzere streptozotosin (STZ) ile diyabet oluŖturulmuŖ deney hayvanları non-diyabetik ve insülin ile tedavi edilmiŖ diyabetik hayvanlar ile karŖılaŖtırılmıŖ ve deneylerin sonuçlarına dayanılarak üreme bozukluklarının mekanizmaları tartıŖılmıŖtır..

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, temelde metabolik bir hastalıktır. Alınan besinlerin büyük bir çoğunluğu, sindirim enzimleri tarafından glukoz gibi daha küçük kimyasallara dönüştürülür. Bu dönüşüm sonrasında dolaşıma katılan glukoz, hücrelerin enerji gereksinimlerinin karşılanmasında kullanılır. Sistemik dolaşımdaki ve ekstraselüler sıvıdaki glukoz ancak insülin varlığında hücre içine girebilir. Besin alındığında pankreastan hücrelerin glukozu kullanabilmelerine yetecek ölçüde insülin salgılanır. Ancak, diyabetik hastaların pankreasından ya hiç ya da çok az insülin salgılanır, ya da bu hastaların hücrelerinin salgılanan insüline yanıt verirliliği düşüktür. Bunun sonucunda kandaki yüksek glukoz derişimlerine karşın hücreler enerji için gerekli olan temel maddelerden yoksun kalmış olur (Altan ve ark., 2000).

Pankreas %98 ekzokrin %2 endokrin hücrelerden oluşan bir organdır. Pankreasta ekzokrin bezlerin asinusları arasına yayılmış yüz binlerce Langerhans adacıkları bulunur. Memelilerin Langerhans adacıklarında 4 tip hücre bulunmaktadır. Bunlar,  $\alpha$  hücreleri (glukagon üreten),  $\beta$  hücreleri (insülin üreten),  $\delta$  hücreleri (somatostatin üreten) ve PP hücreleridir (pankreatik polipeptid üreten) (Rodrigues ve ark., 1999).

Diyabetin tarihsel öyküsü milattan önce 1500 yıllarına kadar dayanmaktadır. O dönemde yazılmış Eber Papirüsleri, diyabetin belirtilerini ilk kez ortaya koyan tarihsel dokümanlardır. “Diabetes” kelimesini de ilk kullanan Kapadokyalı Aretaeus’ dır (MS 150). Eski yunanca da “diabetes” geçip giden anlamına gelmektedir. Çünkü sıvılar vücutta durmamaktadır. 1750 yılında da William Cullen, “mellitus” kelimesini eklemiştir. Mellitus da yunanca bir kelime olup bal benzeri anlamındadır (Williams ve Pickup,1999). Daha sonra 1869 yılında Paul Langerhans, ilk kez

pankreasista küçük adacık şeklindeki hücreleri keşfetmiş, ancak onların tam olarak fonksiyonlarını gösterememiştir (Manchester, 1997). Bu arada Oscar Minkowski köpeklere pankreatektomi uygulamış ve bu deneyle pankreas ile diyabet arasındaki ilişkiyi açığa kavuşturmuştur (Luft, 1989).

1909 yılında da Belçikalı araştırmacı Jean de Meyer insülin henüz keşfedilmemesine rağmen pankreastaki bir madde için “insülin” kelimesini kullanmış, sonunda 1921 yılında John James Richard Macleod başkanlığında Charles Best, Frederick Banting ve James Collip bir seri deneyden sonra insülini saflaştırmayı başarmışlardır. 1922 yılında da bunu yayınlayarak aynı yıl başarı ile hastalar üzerinde tedaviyi başlatmışlar (Manchester, 1997; Luft, 1989). Macleod ve Banting 1923 yılında bu keşifleri nedeniyle Nobel Ödülü kazanmışlardır. (Anonymous, 2000).

### 2.1.1. Diabetes Mellitus' un Sınıflandırılması

Diabetes mellitus'un sınıflandırılması tarihte uzun yıllar almıştır. İngiliz hekimi Harley, 1866 yılında en az iki tip diyabetin olduğunu ve tedavilerinin de ona göre yapılması gerektiğini öne sürmüştür. Fransız doktor Lancereaux'da diyabetin "şişman" ve "zayıf" diyabet olarak ayrılması gerektiğini savunmuştur. Ancak insülinin keşfinden sonra, Falta ve diğer araştırmacılar insülinin diyabet hastasındaki cevabına göre, insüline-duyarlı ve rezistans formu olarak iki diyabet tipi olduğunu savunmuşlardır. 1940 yıllarında Sheldon diyabetin kesin tiplerini onları karakterize ederek ortaya koymuştur. Ancak bu konuda kesin kanıt ise 1951 yılında juvenil tip diyabet gösterilmiştir. Otopsi ile alınan pankreasta insülin miktarı ölçülmüş ve non-diyabetik pankreasa göre 20 yaşın altındaki diyabetik hastaların pankreasında neredeyse yok denecek kadar az insülin bulunmuştur (Gale, 2001).

Günümüzde diabetes mellitus klinik olarak birkaç ana grup ile sınıflandırılır (A.D.A., 2002):

- Tip 1 diyabet, insüline bağımlı-diyabet, gençlikte/çocuklukta başlayan diyabet (juvenil diyabet) veya ketoza yatkın diyabet (IDDM)
- Tip 2 diyabet, insüline bağımlı-olmayan diyabet, erişkinlikte başlayan diyabet veya ketoza-rezistan diyabet (NIDDM)
  - Gebelik diyabeti, gestasyonel diyabet
  - Diğer spesifik diyabet türleri.

Diyabetin geniş çapta ilk sınıflandırması 1979 yılında A.B.D.'de NDDG (National diabetes data group) yapmıştır (A.D.A. 2000). Daha sonra WHO (Dünya Sağlık Örgütü) bu sınıflandırmadan da yararlanarak günümüzdeki sınıflandırmayı yapmıştır (Tablo 1.1. ve Tablo 1.2.).

Tip 1 diyabet, pankreastaki insülin salgılayan beta hücrelerinin harap olmasıyla ve insülinin hemen hemen hiç bulunmamasıyla karakterizedir. Bir çok hasta, hastalığın daha ilk aşamasında ketoasidoz ile karşılaşır. İnsülin hayatta kalmak için zorunludur, yoksa koma, ketoasidoz ve ölüm oluşmaktadır (WHO, 1999). Tip 1 diyabet, otoimmün bir hastalıktır. Adacık hücreleri otoantikorları ve/veya insülin otoantikorları ve glutamikasit dekarboksilaz otoantikorları aracılığıyla immün tahribat, tip 1 diyabetin oluşmasında % 85-90 oranında rol oynamaktadır. Tip 1 diyabetin bu formu çocuklarda ve büyüme çağındakilerde pik yapmaktadır. Bazı durumlarda, Tip 1 diyabetin otoimmün olduğuna dair hiçbir klinik kanıt yoktur; bu durum idiyopatik tip 1 diabet olarak adlandırılır. İdiopatik tip 1 diyabet hastalarında insülin tedavisi değişkenlik gösterir ve hastalarda sıklıkla ketoasidoz gelişebilir (WHO, 1999). Tip 1 diyabet, her ne kadar tip 2 diabete göre daha az yaygınsa da, dünyada tip 1 diyabetin görülme oranı her yıl yaklaşık % 3 artmaktadır (A.D.A., 2000; Greenberg ve Sacks., 2002). Bu hastalarda obezite genellikle görülmemektedir. Genetik faktörlerin tip 2 diyabetin oluşumuna katkısı çok yüksek değildir. Tek yumurta ikizlerinin insüline-bağımlı diyabet olma oranı neredeyse % 100 iken, insüline-bağı olmayan diyabet olma oranı yaklaşık % 50 dir. Ancak tip 1 ve tip 2 diyabetin olma olasılığı sadece genetik faktörlere bağlı değildir. Örneğin yapılan çalışmaların sonucuna göre, viral enfeksiyonlar da tip 1 diyabetin nedeni olarak gözükmemektedir. Ayrıca immün hastalıklar da rol oynamaktadır (Salans, 1982).

Tip 2 diyabette sıklıkla insülin aktivasyonuna karşı rezistans gelişir. Hasta yaşamının sürmesi için insülin tedavisi zorunlu değildir. Tip 2 diyabet uzun zaman teşhis edilemez çünkü, başta hiperglisemi diyabetin belirgin sendromlarının ortaya çıkması için yeterli şiddette değildir. Ketoasidoz bu tip diyabette sıklıkla görülmez. İnsülin seviyesi normal veya yüksek olabilir. Beta hücre fonksiyonu normal olan bu hastalarda yüksek insülin seviyesine rağmen insüline duyarlılık azalmış olabilir (WHO, 1999).

**Tablo 1.1.** Diabetes mellitus' un sınıflandırılması

---

**Tip 1 diyabet** (insüline-bağımlı diyabet, gençlikte/çocuklukta başlayan diyabet, ketoza yakın diyabet)

Otoimmün

İdiopatik

**Tip 2 diyabet** (insüline-bağımlı olmayan diyabet, erişkinlikte başlayan diyabet, ketoza rezistan diyabet)

**Diğer spesifik tipler**

Beta hücrelerinde genetik harabiyet

İnsülin aktivasyonunda genetik harabiyet

Ekzokrin pankreas hastalığı

İlaç veya kimyasal madde alımı

İnfeksiyon

Yaygın olmayan immün aracılıklı diyabet

Diğer genetik sendromlar

**Gestasyonel diyabet** (gebelik diyabeti)



---

**Tablo 1.2.** Diğer spesifik diyabet tipleri

---

**Beta hücrelerinde genetik harabiyet**

Kromozom 20, HNF4 $\alpha$  (MODY1)

Kromozom 7, glukokinaz (MODY2)

Kromozom 12, HNF1 $\alpha$ (MODY3)

Kromozom 13, IPF-1 (MODY4)

Mitokondriyal DNA 3243 mutasyon

Diğerleri

**İnsülin aktivasyonunda genetik harabiyet**

Tip A insülin rezistansı

Leprechaunizm

Rabson-Mendenhall sendromu

Lipoatrofik diyabet

Diğerleri

**Endokrinopatiler**

Cushing sendromu

Akromegali

Phaeochromocytoma

Glukagonoma

Hipertirodizm

Somatostatinoma

Diğerleri

**İlaç veya kimyasal alımı**

Nikotirik asit

Glukokortikoid

Tiroid hormonu

$\alpha$ -adrenerjik agonist

$\beta$ -adrenerjik agonist

---

**Tablo 1.2. (Devam) Diğer spesifik diyabet tipleri**

---

**İlaç veya kimyasal alımı**

Tiyazitler

Dilantin

Pentamidin

Vacor

İnterferon-Alfa Tedavi

Diğerleri

**Enfeksiyon**

Konjenital rubella

Sitomegalovirus

**Yaygın olmayan immün aracılıklı diyabet**

İnsülin otoimmün sendrom

Anti-insülin reseptör antikorları

“stiff man” sendromu

Diğerleri

**Diğer genetik sendromlar**

Down sendromu

Friedreich ataxia

Huntington koresi

Klinefelter sendromu

Lawrence-Moon-Biedel sendromu

Miyotonik distrofi

Porfiri

Prader-Willi sendromu

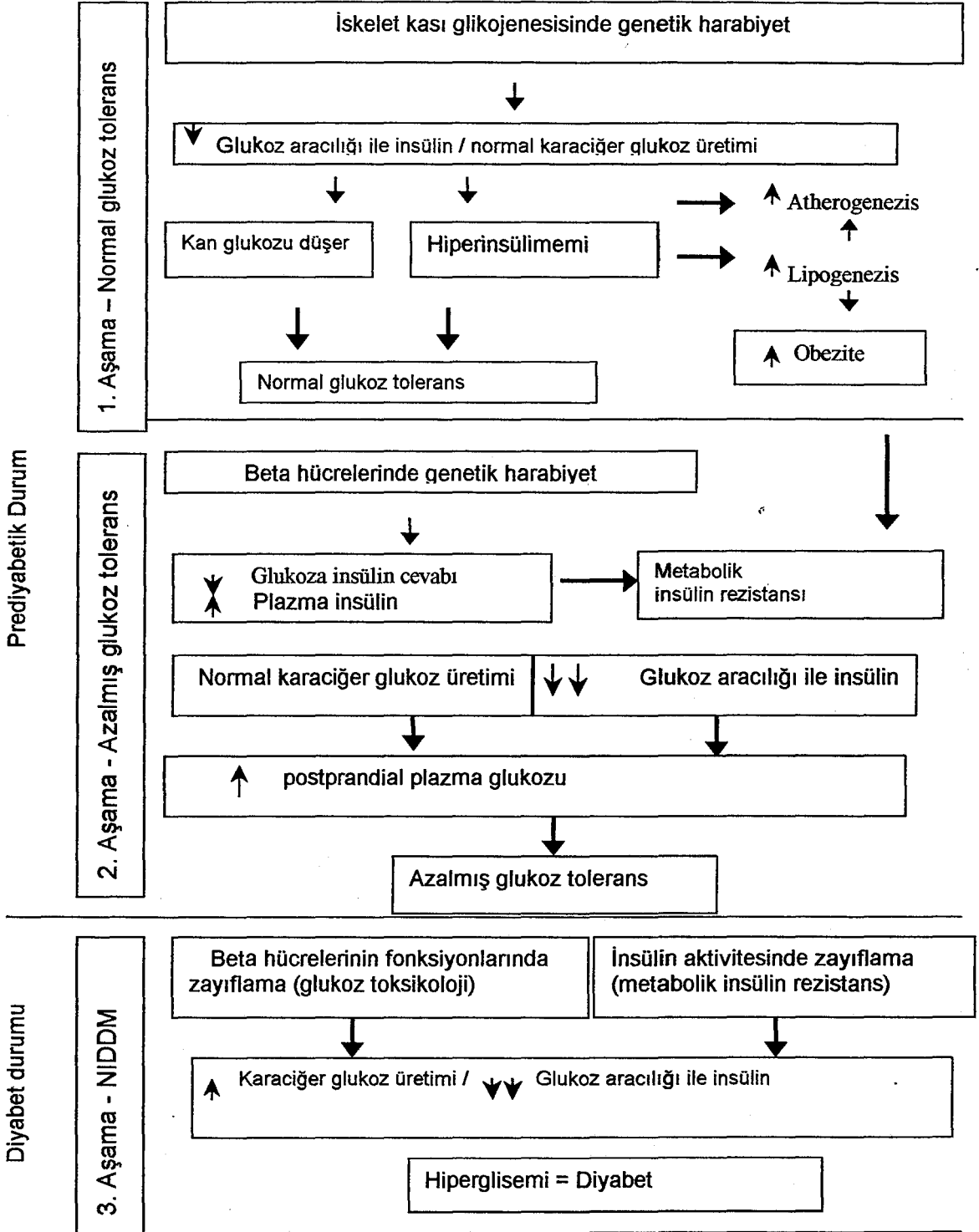
Turner sendromu

Wolfram sendromu

Diğerleri

İnsülin-bağımsız diyabet ile bir kısım HLA faktörleri arasında bir ilişki yoktur. Genetik faktörler açıkça bu hastalığın oluşmasında ve devam etmesinde rol oynar (Salans, 1982). İnsüline-bağımlı olmayan diyabet, diyabetin yaygın ve önemli bir formudur. Avrupa ve Kuzey Amerika'da diyabetlilerin yaklaşık % 80' i tip 2 diyabettir. Oral antidiyabetik ilaçlar, sülfonilüreler, biguanidler gibi, bu hastalıkta tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca, diyet ilk başta uygulanması gereken tedavi yoludur (Williams, 1994). Tip 2 diyabet, fizyopatolojisinde önemli olan insülin rezistansı ve hipergliseminin yıllarca sürmesiyle makrovasküler olaylar ve intra-abdominal obezite ile karakterize kronik bir hastalıktır. Hem periferde insülin rezistansı hem de glukoz etkisinde azalma tip 2 diyabette hiperglisemiye katkıda bulunmaktadır (Berk-Nielsen ve ark., 1995). Tip 2 diyabet hastalarının % 80 inde obezite görülmektedir. İnsülin rezistansı ile obezite ilerlemektedir. Şekil 1.1 de özetlendiği gibi Berk-Nielsen ve ark. (1995)'e göre, tip 2 diyabetin ortaya çıkması için iki genetik harabiyet gerekmektedir. Biri iskelet kasında glikojen formasyonunun, diğeri de beta hücrelerinin fonksiyonlarının bozulmasına sebep olur (Berk-Nielsen ve ark., 1995).

Gestasyonel diyabet, gebelik diyabeti, ilk kez hamilelik sırasında başlayan ve insülin duyarlılığının azalması sonucu oluşan geçici bir diyabettir. Gestasyonel diyabet ikinci 3 aylık dönemde genellikle ortaya çıkar. Gestasyonel diyabetli bir çok kadın obezdir ve bir sonraki hamilelikte tekrar ortaya çıkmasına eğilimlidir. Hastaların yaklaşık % 80 inde hamilelikten sonra kalıcı diyabet gelişip devam edebilir. Eğer kan glukoz seviyesi normal tutulmazsa, gestasyonel diyabetin fetusa yan etkileri makrozomi, distozi ve ölü doğum oranında artma olabilmektedir. Hastalar insülin ile tedavi edilmelidir (Scobie, 1998).



**Şekil 1.1.** Tip 2 diyabetin fizyopatolojisi

## 2.1.2 Diabetes Mellitus' un Komplikasyonları

Gerek tip 1 gerekse tip 2 diyabette akut ve kronik dönem komplikasyonları gözükmetedir. Diyabetin akut dönemdeki en önemli komplikasyonları hiperglisemi ve hipoglisemi ve bunlara bağılı olarak koma durumlarıdır. Akut hipoglisemi otonomik sendromlar (terleme, titreme, çarpıntı, açlık gibi) veya nöroglikopenik sendromlar (koordinasyon ve konsantrasyon zorluğu gibi) gelişmektedir. Diyabetik ketoasidoz 20 yaşın altındaki hastalarda ölümcül olabilir. Diyabetik ketoasidoz klinikte susama, poliüri, mide bulantısı, kusma, dehidroksi, asidotik nefes, hipotermi işaretleriyle eşlik eden abdominal ağrıyla karakterizedir. Hiperosmolar non-ketoasidotik durum, genellikle insüline-bağımlı olmayan diyabette görülür ve glukozu fazla içecek, diüretik tedavisi ve infeksiyon bu durumun oluşmasını hızlandırmaktadır (Bienia ve Ripoli, 1979; Scobie, 1998)

Kronik dönemin komplikasyonları ise bir çok sistemi etkilemektedir. Bunları kısaca özetlersek; sinir sistemi komplikasyonları, kardiyovasküler sistem komplikasyonları, sindirim sistemi komplikasyonları, boşaltım sistemi komplikasyonları, solunum sistemi komplikasyonları, oftalmik komplikasyonları, üreme sistemi komplikasyonları, biyokimyasal komplikasyonlar, hematolojik komplikasyonlar ve farmakokinetik ve ilaç metabolizmasına ilişkin komplikasyonlardır (Öztürk, 1996a).

Diyabetik nöropati, kronik dönemde en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Diyabetik nöropati, mononöropati ve polinöropati olarak sınıflandırılmaktadır. Mononöropati tek veya çoklu sinirin etkilenmesiyle sebep olabilmektedir. Bu nöropati periferel ve kranial sinirleri etkilemektedir. Polinöropati duyu, motor ve otonom sinir sistemini etkilemektedir (Rodrigues ve ark., 1999). Ayrıca diyabetik otonomik nöropati gelişimi, kardiyovasküler, gastrointestinal ve ürogenital komplikasyonların oluşumunu hızlandırması nedeniyle son derece önemli

bir klinik tablodur (Ward, 1989; Mc Culloch ve ark., 1984). Simetrik polinöropati diyabetik ayak ülserinin sebeplerinin başında gelmektedir ve diyabette ayak ülserinin oranı %75-90 kadardır (Feingold ve Funk, 2000).

Kardiyovasküler komplikasyonlar diyabette en ciddi gelişen komplikasyonlardan biridir. Diyabetik hastalarda kardiyak hastalıkların ve ölümün artmasının en önemli nedeni kardiyopatinin meydana gelmesidir (Irlberk ve Zimmer., 1996). Yapılan bazı deneysel çalışmalarda ; Alloksan ve streptozotosin (STZ) diyabetik sıçanlarda miyokardın  $\beta$ -adrenerjik agonistlere verdiği yanıt azalmıştır (Ramanadham ve Tenner,1986; Savarese ve Berkowitz,1979; Karasu ve ark., 1990). Bu yanıt azalmasının nedeni, kalpteki  $\beta$ -adrenerjik reseptör sayısının deneysel diyabete bağlı olarak azalmasıdır (Savarese ve Berkowitz, 1979; Williams ve ark.,1983; Sundaresan ve ark., 1984). Kalpteki  $\beta$ -adrenerjik yanıtlardaki bu azalma deneysel tip 2 diyabetik sıçanlarda da görülmektedir (Özüarı ve ark., 1993). İnsülin tedavisi her iki tip deneysel diyabete bağlı olarak kalpte gözükken bu değişimleri normalize etmektedir (Özüarı ve ark., 1993; Karasu ve ark.,1990). Aynı şekilde gliburid tedavisi kalpteki  $\beta$ -adrenerjik yanıt azalmasını önlemektedir (Sundaresan ve ark., 1984). İnsülinin bu etkisine büyük olasılıkla tiroid hormonları aracılık etmektedir, çünkü insülin tedavili hayvanlara uygulanan tiroidektomi sonrası  $\beta$ -adrenerjik yanıtlar azalmaktadır (Karasu ve ark., 1990) ve in vitro insülin tedavisi deneysel diyabete bağlı  $\beta$ -adrenerjik yanıt azalmasını düzeltememektedir (Öztürk ve ark., 1993 a). Vanadat tedavisi de deneysel diyabete bağlı kardiyak  $\beta$ -adrenerjik yanıt azalmasını normalize etmektedir (Özçelikay ve ark., 1993 a). Miyokardın kalsiyuma verdiği inotropik yanıtlar da azalmaktadır. Buna neden olarak, kalp kası hücresi sarkoplazmik retikulumunun kalsiyumu yeterince alamaması ileri sürülmektedir (Ramanadham ve Tenner, 1986; McNeill ve Tahiliani, 1986). Ayrıca diyabetik sıçan atriyumunun  $\alpha_1$ - adrenerjik cevapları kontrole göre artmaktadır ve adenozin yanıtları da değişmektedir (Lafçı ve ark., 1994; Gür ve ark.,

1994; Gür ve ark., 1997). Bu değişimler klinikte gözlenen kardiyopatinin nedeni olması kuvvetle muhtemeldir.

Bunun dışında endotel fonksiyon bozukluklarının diyabetik damar hastalıklarının patogeneğinde anahtar rol oynadığı ve bunun bir çok nedeni olabileceği bildirilmiştir: EDRF (nitrik oksit; NO)'nin yıkımında artma, damar düz kasında EDRF'nin duyarlılığının azalması veya EDRF'nin salınmasında problemler gibi (De Vriese ve ark., 2000). Bir başka çalışmada diyabetin serebral arteriyollerin ve baziler arterlerin genişlemesini zayıflattığı gösterilmiştir. Muskarinik reseptörlerin aktivasyonuna bağlı olarak serebral kan akımındaki artış da diyabet ile zayıflamaktadır. Bazı deneysel çalışmalarda ise NO yapımının diyabette normal olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalarda da hipergliseminin endotelial NO mRNA seviyesini, protein ve enzim aktivitesini değiştirmedeği bildirilmiştir. Bu durumda belki endotele bağlı gevşeticilerin etkisi reaktif oksijen türlerinin fazla oluşmasıyla zayıflamaktadır (Faraci ve Heistad., 1998).

Diyabetin keşfi uzun zaman önceye dayanmasına rağmen, diyabetik retinopati ancak 1955 de Jager tarafından ortaya konmuştur. Retinopatinin gelişmesinde de en önemli ve öncelikli faktör diyabettir. Diğer faktörler ise zayıf kan akımı, hipertansiyon, hamilelik, renal hastalıklar, sigara veya alkol kullanımıdır. Ancak iyi kontrol altında tutulmuş diyabet ve insülin tedavisi retinopatinin oluşması veya ilerlemesini geciktirmektedir. Ayrıca diyabetik nefropati de, proliferatif retinopatinin oluşmasına neden olabilmektedir (Rodrigues ve ark., 1999; Kostraba ve ark., 1991).

Diyabetik hastalarda, hastalığın uzun süreli devamında kronik renal bozukluklar olabilmektedir. Bu etkileme hem idrar kesesi hem de böbreklerde ortaya çıkmaktadır. STZ diyabetik sıçanlarda renal fonksiyonda ve yapısındaki değişiklikler renal hemodinamik değişikler, glomerüler yapı değişiklikleri ve tubüler yapı değişiklikleri şeklinde

gözükmektedir (Rodrigues ve ark., 1999). Ayrıca diyabetik sıçanlarda diyabete bağlı olarak alınan sıvı miktarı, miksiyon sıklığı ve her miksiyonda çıkan idrar volümünde artışlar gözlenmiştir (Longhurst ve ark., 1991).

Sindirim sistemi organ ve dokuları da diyabetten etkilenmektedir. Diyabetik diyare geceleri ve/veya yemeklerden sonra belirginleşip hastaya sıkıntı vermektedir. Bu diyare genellikle aralıklarla, bazen de konstipasyon dönemlerinin ardından görülmektedir (Bargen ve ark., 1936; Sheridan ve ark., 1946). Diyabetik diyarede artmış peristaltik aktivite, barsaklardan hızlı geçiş ve azalmış intestinal tonus gözlenmişken başka bir çalışmada ileumdan yavaşlamış geçiş ve diğer bazı çalışmalarda da intestinal tonusda değişim olmadığı gözlenmiştir (Malins ve French., 1957; Mc Nally ve ark., 1969; Scarpello ve ark., 1976; Whalen ve ark., 1969; Keshvarzian ve ark., 1986). Alloksan diyabetik sıçanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, diyabete bağlı olarak hem bazal hem de histamin ile oluşturulan gastrik asid sekresyonlarının azaldığı saptanmıştır (Öztürk ve ark., 1993b, Özçelikay ve ark., 1993b). Uygulanan gelişmiş biyoistatistik yöntemler sayesinde, histamin ile sıçanlarda oluşan gastrik asid salınımının direkt etki ve vagal refleks olmak üzere iki komponentin de diyabete bağlı olarak azaldığı saptanmıştır (Özçelikay ve ark., 1990; Öztürk ve ark., 1991).

Özetle, diyabetin uzun süreli komplikasyonlarında, görmenin potansiyel kaybıyla retinopati, renal yetersizlik ile nefropati, ayak ülserleri, periferik nöropati, gastrointestinal, seksüel disfonksiyon ve kardiyovasküler sendromlar ile otonomik nöropati görülmektedir (A.D.A., 2000). Tüm bu komplikasyonlar ancak çok iyi glisemik kontrol, sıkı takip ve tedavi ile biraz olsun önlenmektedir.



## 2.2. Diabetes Mellitus' un Üreme Sistemi Üzerine Komplikasyonları

Fötal yaşamın ilk aşamalarında veya sonralarında gelişen fizyopatolojik olayların gelecek yaşamda ortaya çıkabilecek bir çok hastalığa, örn. kalp hastalıkları, felç, insüline bağımlı diyabet gibi, neden olabileceği düşünülmektedir. Bu düşünceye ilişkin kanıtlar, Dr. J. Barker liderliğinde Southampton'da bir grup araştırmacı tarafından yapılan epidemiyolojik taramalar ile toplamaktadır. Söz konusu taramalar, bazı basit örnek ölçümlere dayanmaktadır; vücut ağırlığı, ponderal indeks (ağırlık uzunluk oranı), kafa çevresi, doğumunda ve bir yıllık sürede ağırlıkları gibi. Bunlardan bir veya daha fazlasındaki farklılıklar önceden tahmin sağlayabilecektir. Barker'ın hipotezine göre intrauterin gelişim sırasında bir çeşit programlama meydana gelmektedir. Bazı intrauterin gelişim defektlerinin ilerde bebeğin diyabete yakalanma riskini ortaya çıkarabileceği öne sürülmektedir (Morris, 1998). Diyabetik annelerde beliren bu risklere acaba neler neden olmaktadır? Diyabetik sıçanlar da yapılan çalışmada hamilelik sırasında glukoz, alanin, keton ve bazı insülin antagonistleri plasentaya geçmektedir (Rodriguez ve ark., 1998). Keton metabolizması, hem anne için, hem de fetus için diyabetik hamilelerde önemlidir. Plazma keton seviyeleri 1., 2. ve 3. üç aylık dönemlerde gestasyonel diyabet ve tip 1 diyabetik hamile annelerde ölçülmüş ve plazma serbest yağ asitleri seviyelerinin ilk üç aylık dönemde yaklaşık % 50-100 kadar yükseldiği bulunmuştur (Montelongo ve ark., 1992). Plazma keton-vücut ( $\beta$ -OHB, asetoasetat ve aseton) seviyelerinin yükselmesi, özellikle  $\beta$ -OHB, malformasyon açısından tehlikelidir. Jovanovic ve ark. (1998) yaptığı çalışmada, diyabetik annelerin 1. üç aylık döneminde  $\beta$ -OHB seviyesinin anlamlı şekilde yükseldiği bulunmuştur. Buna karşın kontrol altındaki diyabetik annelerde  $\beta$ -OHB seviyesi normal tutulduğunda fötal malformasyon görülmediği bildirmiştir (Jovanovic ve ark., 1998).

Diyabetik annelerden doğan yavruların 1. ve 5. günlerde Langerhans adacıklarının boyutları ölçülmüş ve 1. günde kontrole göre

anlamli şekilde buyuk olduğu ama 5. günde normale biraz daha yaklaştığı bulunmuştur (Rodriguez ve ark., 1998). Diyabetik hamilelerde fetal protein sentezi sürekli olarak normal hamile sıçanlara göre düşüktür. Diyabetik ve normal sıçan fetusunun karaciğer, beyin, kalp, akciğer, deri ve tüm vücut ağırlıkları ölçülmüş ve gestasyonel diyabetik ve insüline bağımlı diyabetik sıçanların karaciğer, akciğer ve deri ağırlıkları normale göre düşük, beyin ağırlığı ise yüksek bulunmuştur (James ve Goldspink, 1988).

Leptin, vücut ağırlığı ve tokluğun ayarlanmasında anahtar rol oynamaktadır. Gestasyonel diyabetik ve tip 1 diyabetik annelerden doğan bebeklerin leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur (Maffei ve ark., 1998). Hamilelikte insülin rezistansının vücut ağırlığı ve enerji metabolizması değişiminde rol oynadığı gözlenmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada, gestasyonel diyabette leptin düzeyinin anlamli şekilde yükseldiği bulunmuş, bunun insülin rezistansı ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Kautzky-Willer ve ark., 2001). Ayrıca, diyabetik hamileliğin bir komplikasyonu olan fetal hipoksi de, leptin ve eritropoietin konsantasyonlarını yükseltmektedir (Hytinantti ve ark., 2000). Bunların dışında, diyabetik plasentanın gelişimi de etkilenmektedir. Yapılan çalışmalar da, sıçan plasentasının gelişimi 14. ve 21. günlerde kontrol edilmiş ve diyabetik sıçanların plasentalarının anlamli şekilde büyük olduğu bulunmuştur. Bu son değişimi, insülin tedavisi büyük ölçüde engellemektedir (Robinson ve ark., 1988). Ayrıca diyabetik plasentada bazı enzimlerin aktiviteleri ölçülmüş ve bunların % 25-44 kadar düştüğu gösterilmiş (Cirkel ve ark., 1986).

Tip 1 diyabetik kadınların ilk üç aylık döneminde HbA<sub>1c</sub> miktarının anlamli şekilde yükselmesiyle fetal malformasyon için riskin arttığı gösterilmiştir (Hanson ve ark., 1990; Suhonen ve ark., 2000, Persson ve Hanson, 1989). Makrozomi, diyabetik hamileler de bir özellik olmaktadır ve makrozomi ile doğan bebeklerde ileri yaşlarda obezite ve diyabet insidensi artmaktadır. Makrozomi ile birlikte insülin benzeri büyüme

faktörü I (IGF-I) artarken IGF bağlayıcı protein I (IGFBP-I) oranı azalmaktadır (Dunne, 1999). Maternal diyabette konjenital malformasyon %6-9 oranında artmaktadır (Dunne, 1999). Diyabetik hamilelerde ilk 3 aylık dönemde spontan düşük riskinin ve doğuştan malformasyonun artması, pre-implantasyon embriyoenez döneminde yer alan blastosit gelişiminde hipergliseminin apoptozu artırması ile açıklanmaktadır. Diğer bir deyişle, erken dönemde apoptoz ya düşüğe ya da doğuştan malformasyona neden olmaktadır. Hiperglisemi, embriyoda glukoz taşıyıcı moleküllerin miktarını azaltmakta ve bu durum embriyonik hücrelerde intraselüler glukoz düzeylerinin düşmesine neden olarak apoptozu tetiklemektedir. Post-implantasyon dönemine ait diyabetik modellerde de iskelet kasında ve kalpte anormallikler gözükmemektedir (Moley, 2001).

Nefropati gibi ciddi komplikasyonlar gelişmediği sürece, genel olarak diyabetli kadınlardaki doğurganlık diyabetli olmayan kadınlarla aynıdır. Bazı diyabetik kadınlarda non-diyabetiklere göre ilk adet dönemi uzamakta ve adet süresi de kısalmaktadır. Ayrıca kadınların yaklaşık % 40'ında bu dönemde insülin ihtiyacı artmaktadır (Pickup ve Williams, 1994a). Yapılan son epidemiyolojik çalışmalar, tip 1 diabet hastası kadınların normal bireylere göre ilk adet yaşının daha büyük olmasının yanısıra, menapoz yaşlarının da daha küçük olduğunu ortaya koymaktadır; yani tip 1 diyabetik kadınların fertil olduğu dönem normal bireylere göre daha kısadır (Dorman ve ark., 2001)

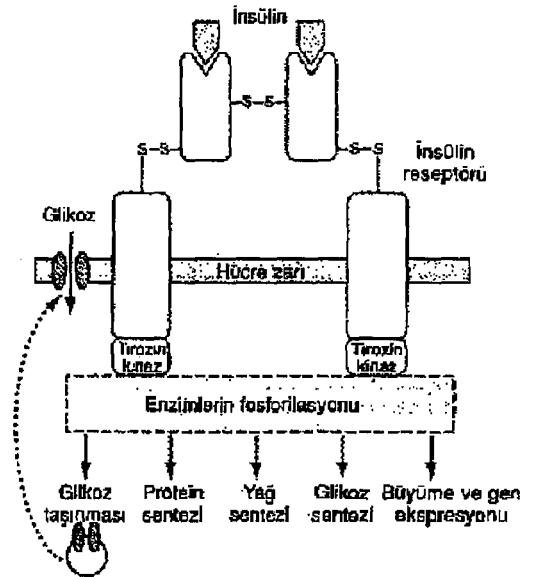
Erkeklerde uzun süreli diyabetin komplikasyonları olarak impotens, retrograd ejakülasyon ve fertilitenin azalması bildirilmiştir (Pickup ve Williams, 1994b). Diyabetik erkeklerde gelişen impotensin psikolojik boyutu olabileceği gibi yaşın, retinopatinin, sempatik periferik ve otonomik nöropatinin de ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca diyabetik impotens vasküler komplikasyonlarla ve alkol tüketimiyle de doğrudan ilgilidir (McCulloch ve ark., 1984). Diyabetik impotensli hastaların yaklaşık 1/3 ünde sperm sayılarında azalma saptanmıştır (Schöffling ve ark., 1963).

STZ diyabetik sıçanlarla yapılan bir çalışmada penis dokusunda prostasiklin düzeyinin kontrole göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (Jeremy ve ark., 1985). Yapılan diğer bir çalışmada, sağlıklı ve diyabetik sıçanların penis dokusunda apoptoz sıklığı karşılaştırılmış ve diyabetik sıçanlarda ereksiyon fonksiyon bozukluğunun fizyopatolojisinde rol oynayabilen apoptoz oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (Alici ve ark., 2000). Bir başka çalışmada ise, diyabetik erkek sıçanlarda, gonadotropin ve testosteronunun serumdaki düzeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Aksesuar seks organlarının da ağırlıkları azalmaktadır. Ancak insülin tedavisi sonrası hem LH, FSH ve testosteron miktarı hem de organların ağırlıkları normal değerlere yaklaşmaktadır (Jackson ve Hutson., 1984). Alloksan diyabetik sıçan vas deferensinin tiramin ve noradrenalin' e verdiği yanıtların kısa süreli diyabette arttığı uzun süreli diyabette azaldığı saptanmıştır (Öztürk ve ark., 1994b).

### 2.3. İnsülin

İnsülin bir hormondur ve temel görevlerinden biri vücudun enerji kaynağı glikozun utilizasyonundan sorumludur. İnsülinin bulunmaması ve/veya işlevini yapamaması sonucu diyabet hastalığı oluşmaktadır. Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları sonucu yaşam kalitesi bozulmaktadır. İnsan insülini molekül ağırlığı 5808 olan bir proteindir. Birbirine disülfür köprüleri ile bağlanmış iki amino asit zincirinden oluşur. Endoplazmik retikuluma tutunmuş ribozomlarda insülin RNA'sının translasyonu ile insülin preprohormonu oluşur. İki preprohormon, proinsülini oluşturmak üzere endoplazmik retikuluma parçalanır. Daha sonra proinsülin C-peptidi segmentini kaybederek insüline dönüşür (Orci ve ark., 1988; Guyton ve Hall, 2001). Plazmadaki yarı ömrü sadece 5 dakikadır. Hedef dokularda reseptöre bağlanmış bölümü hariç geri kalan insülin, insülin proteaz enzimi ile karaciğer ve çok az da böbreklerde, kasta ve diğer dokularda parçalanır (Ganong, 1999).

İnsülin hedef hücredeki etkilerini, 300,000 molekül ağırlıklı bir membran reseptör proteinine bağlanarak oluşturur. İnsülin reseptörü de birbirine disülfür köprüleriyle bağlanmış 2 alfa, 2 beta olmaz üzere 4 alt birimden oluşur. İki beta alt birim hücre zarı içine hücre sitoplazmasına doğru kabarmıştır. İnsülin, alfa alt birimlerine bağlanır ve beta alt birimleri otofosforilasyona uğrar ve tirozin kinaz' a dönüşür. Bu enzim de daha sonra hücre içi enzimlerin fosforilasyonuna neden olur (Guyton ve Hall, 2001, Flier, 1983).



**Şekil 2.1.** insülinin hedef hücredeki reseptörü ile etkileşimi (Guyton ve Hall, 2001)

İnsülinin salınımında en etkin faktör kan glukoz düzeyinde artıştır. Glukoz düzeyi artınca insülin düzeyi 2 fazda yükselir. İlk fazda insülin düzeyinde hızlı yükselme olur ve yaklaşık 5-10 dakika sürer, ikinci faz ise birinci fazdan yaklaşık 10 dakika sonra başlar ve daha uzun sürer. İlkinde depolanmış insülin kullanılırken, ikincisinde hem depolanmış hem de sentezlenen insülin kullanılır, çünkü protein sentezinin inhibisyonu birinci fazda etkili değildir. İnsülin salgısı direkt kan glukoz konsantrasyonuna bağlıdır. Glukoz ATP' ye bağlı  $K^+$  kanallarını ( $K_{ATP}$ ) inhibe ederek membranın depolarizasyonuna sebep olur. Depolarizasyon sonucu L tipi  $Ca^{2+}$  kanallarının açılması ile de hücre içine  $Ca^{2+}$  girişi olur ve sitoplazmada  $Ca^{2+}$  düzeyi artar. İyon akımının en baskın etkisi 1. fazdadır. Diazoksit ve yüksek  $K^+$  kombinasyonu uygulanıp  $K^+$  kanalları inhibe edilerek  $Ca^{2+}$  alınımı ve depolarizasyona izin verilmese bile, glukoz hala sekresyon üzerine etkilidir. Bunun nedeni ise 2. faz salınımıdır. cAMP in aktivasyonu, hem 1. faz hem de 2. fazda etkilidir. Fosfolipaz C aktivasyonu ile fosforilasyon olur ve insülin salgılanması gerçekleşir (Grodsky, 2000). Hücre içi  $Ca^{2+}$  pankreatik  $\beta$  hücrelerin salgılama olayında kritik rol oynamaktadır.  $Ca^{2+}$  un plazma membranından akışı kontrol altındadır ve yüksek  $K^+$  ve tolbutamid, hücre içi  $Ca^{2+}$  seviyesini düşürür. Otonom sinir uçları pankreatik dokuda fazla oranda bulunmaktadır ve  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımı nörotransmitterler tarafından uyarılmaktadır. ACh nin bu aktivitesi hücre içi  $Ca^{2+}$  a bağlıdır (Niwa ve ark., 1998). Ayrıca  $\alpha_2$ -adrenerjik agonistler de insülin salınımını engellemektedir (Morgan, 1987). İnsülinin sekresyonunun kontrolü tümüyle kan glukoz konsantrasyonu ile sağlanmaz. Amino asitler, gastrointestinal hormonlar, glukagon, büyüme hormonları, kortizol, otonom sinir sistemi de insülin sekresyonunu uyaran diğer faktörlerdir (Guyton ve Hall, 2001).

İnsülinin karbonhidrat, yağ, protein metabolizması ve büyüme üzerine etkileri vardır. İnsülin, glukozun dokularca hızla yakalanması, depolanması ve kullanılması için gereklidir. Glukoz taşıyıcıları GLUT1 den 5' e kadar adlandırılır (Tablo 2.1.).

Pankreatik  $\beta$  hücrelerindeki GLUT 2 de oluşan bir defekt insülin salınmasında bozukluğa sebep olabilir, bu olay tip 2 diyabet oluşumuna neden olmaktadır (Katzung, 1998). İnsülin, yemekten hemen sonra absorbe edilen glikozun büyük bölümünü karaciğerde glikojen halinde depolanmasını sağlamaktadır. Bunu hem glukozu hücre içine iterek hem de glikojen sentaz enzimini aktive ederek yapmaktadır. Karaciğer glikojenini glikoza parçalayan ana enzim fosforilazdır, ve insülin bu enzimi de inaktive eder. Ayrıca insülin, miktarı fazla gelen glikozun yağ asitlerine dönüşümünü hızlandırır. Glikoneojenezi de inhibe eder. İnsülin yağ hücrelerinde yağın depolanmasını lipazın etkisini inhibe ederek ve glikozun hücre membranından yağ hücreleri içine taşınmasını hızlandırarak yapar. İnsülin eksikliğinde de plazma kolesterol ve fosfolipid konsantrasyonu artmaktadır. Eksiklikte yağların aşırı kullanımı da ketoz ve asidoza neden olur. Ayrıca insülin ve büyüme hormonunun büyümeyi hızlandırıcı sinerjistik etkisi vardır (Guyton ve Hall, 2001).

**Tablo 2.1.** Glukoz taşıyıcıları ve fonksiyonları.

Taşıyıcılar	Dokular	Glukoz $K_m$ (mmol/L)	Fonksiyonları
GLUT 1	Tüm dokular özellikle beyin ve kırmızı hücreler	1-2	Kan beyin engelini geçmesi ve glukozun bazal membrana alınması
GLUT 2	Pankreas $\beta$ hücreleri, karaciğer, böbrek bağırsak	15-20	Glukoz homeostazi ve insülin salınımının ayarlanması
GLUT 3	Beyin, plasenta, böbrek ve diğer dokular	< 1	Nöronlara ve diğer dokulara alınması
GLUT 4	Kas ve yağ dokusu	5	İnsülinin glukoz alınması ayarlaması
GLUT 5	Bağırsak ve böbrek	1-2	Fruktozun ince bağırsaktan alınması

Bu tezin ana amacı olarak, yukarıda kısaca özetlenen mekanizmalarını araştırmak üzere STZ ile diyabet oluşturulmuş deney hayvanları non-diyabetik ve insülin ile tedavi edilmiş diyabetik hayvanlar ile karşılaştırılmış ve deneylerin sonuçlarına dayanılarak üreme bozukluklarının mekanizmaları tartışılmıştır.

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Materyal

##### 3.1.1. Kullanılan deney hayvanları

Çalışmalarda aynı yaşta 200-300 g ağırlığında dişi Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Kontrol, diyabetik ve insülin ile tedavili diyabetik deney hayvanları aynı ortamda serbest yem ve su verilerek, klima ile havalandırılmış özel odada tutulmuştur.

##### 3.1.2. Kullanılan ilaç ve kimyasal maddeler

Streptozotosin	(Sigma, St.Louis, MO, ABD)
Asetilkolin (ACh)	(Sigma)
İnsülin	(Sigma)
Oksitosin	(Sigma)
Prostaglandin F <sub>2α</sub>	(Sigma)
Anjiotensin II	(Sigma)
Bradikinin	(Sigma)
Dietilstilbestrol	(Sigma)
İnsülin(NPH)	(Organon)

De Jalon solüsyonu için;

NaCl	(Merck, Darmstadt, Almanya)
KCl	(Merck)
CaCl <sub>2</sub>	(Merck)
NaHCO <sub>3</sub>	(Merck)
Glukoz	(Merck)

Kitler;

Kolestrol	(Roche Diagnostics, Basel, İsviçre )
-----------	--------------------------------------



Glukoz	(Roche)
HDL kolestrol	(Roche)

### 3.1.3. Kullanılan aletler

Metabolik kafes seti	(Ugo-Basile, Varese, İtalya)
Reflotron semiotomatik klinik analizör	(Roche)
Kan şekeri tayin aleti (Glukotrend®)	(Roche)
İzotonik transducer	(Ugo-Basil No:7005)
Çift kanal kaydedici	(Ugo-Basil No:7070)
10 ml rezervuar hacimli izole organ banyosu	(Ugo-BasileNo1040)
Çeşitli cam malzemeler ve gereçler	
Çeşitli operasyon aletleri	

## 3.2. Metodlar

### 3.2.1. Deneysel diyabet ve in vivo insülin tedavisi

Diyabet oluşturulacak dişi deney hayvanlarının kuyruk venleri içine tek doz (pH=4.5 0.1 M sitrat tamponu içinde hazırlanmış) streptozotosin (60 mg/kg) uygulandı (Aydın ve ark., 1996). Kontrol grubu olarak kullanılacak dişi sıçanlara da serum fizyolojik verildi. İnjesiyondan 3 gün sonra alınan kan örneklerinden Glukotrend® ile kan şekeri ölçülerek bakıldı. 300 mg/dl ve üstünde olanlar diyabet olarak değerlendirildi. 3 günün sonunda diyabet grubunun bir kısmı her gün insülin (20 U/kg/gün) injekte edilerek tedavi edildi. 3 ana grup deney hayvanı da yiyecek ve su kısıtlanması uygulanmayarak 6 hafta süre ile bekletildi.

### **3.2.2. Metabolizma kafesleri**

Kontrol, diyabetik ve insülin ile tedavili diyabetik deney hayvanları metabolizma kafeslerinde 6 hafta boyunca yaşatılarak günlük metabolik parametreler ölçüldü. Ölçülen metabolik parametreler şunlardır:

- Vücut ağırlığı
- Günlük yem tüketimi
- Günlük su tüketimi
- Günlük idrar ekskresyonu
- Günlük feçes miktarı

### **3.2.3. Biyokimyasal tayinler**

Reflotron yarı-otomatik klinik analizör ile kontrol, diyabetik ve insülin ile tedavili diyabetik deney hayvanlarının kan numunelerinden biyokimyasal parametreler ölçüldü. Bu biyokimyasal parametreler şunlardır:

- Kan şekeri
- Kolesterol
- HDL kolesterol

### **3.2.4. Uterus ağırlıkları**

İzole organ banyosu deneylerinden önce kontrol, diyabetik ve insülin ile tedavili diyabetik deney hayvanlarının uterusları çıkarıldı ve birbirleriyle karşılaştırmak amacıyla tartıldı.

### **3.2.5. İzole uterus deneyleri**

200-300 g ağırlığındaki kontrol, diyabetik ve insülin ile tedavili diyabetik deney hayvanları deneylerden 24 saat öncesinde dietilstilbestrol (0.1 mg/kg i.p) verildi (Barabe ve ark., 1975). Bu hayvanlar servikal

dislokasyon ile öldürölüp uterusları çıkarıldı. Dokular çevrelerindeki bağ ve yağ dokularından temizlendikten sonra De-Jalon çözeltisine konarak yaklaşık 30 dk buzdolabında bekletildi. Kullanılan De-Jalon çözeltisinin bileşimi: NaCl 154.0, KCl 5.6, CaCl<sub>2</sub> 0.54, MgCl<sub>2</sub> 0.05 NaHCO<sub>3</sub> 11.9 glukoz 3 biçimindedir.

Uteruslar 10 ml hacimli rezervuarlı izole organ banyosuna yerleştirilip 1 g. gerim uygulandı ve 32°C de % 5 CO<sub>2</sub> % 95 O<sub>2</sub> ile havalandırıldı (Erspamer ve ark., 1962; Lembeck ve ark., 1991) 15 dakika aralıklarla yıkanarak 1 saat inkübasyon süresinden sonra Ugo-Basile çift kanal recorder (No:7070 "Gemini" model) ve buna bağlı izotonik transduser (No:7005) yardımı ile asetilkolin (ACh) ( $1.0 \times 10^{-9}$ -  $1.0 \times 10^{-3}$  M) (Margort e Silva ve ark., 2000), prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) ( $5.0 \times 10^{-9}$  -  $1.0 \times 10^{-5}$  M) (Farmer ve ark., 1988), oksitosin ( $2.0 \times 10^{-7}$  -  $2.5 \times 10^{-5}$  M) (Villar ve ark., 1986), bradikinin (BK) ( $2.0 \times 10^{-10}$  -  $1.6 \times 10^{-7}$  M) (Kikta ve ark., 1982) ve anjiyotensin II (A II) ( $4.0 \times 10^{-9}$  -  $8.0 \times 10^{-7}$  M) (Keskil ve ark., 1999) için kümülatif doz-yanıtlar ölçüldü ve her bir deney grubu için elde edilen değerler karşılaştırıldı.

### 3.2.6. İn vitro insülin uygulaması

İzole organ banyosunda kontrol, diyabetik ve insülin ile tedavili diyabetik sıçanların uteruslarında in vitro insülin'in ( $3.0 \times 10^{-6}$  M) (Yıldızoğlu-Arı ve ark., 1988) 30 dk, 2 saat ve 5 saatlik inkübasyonlar sonunda uygulanan Asetilkolin ( $1.0 \times 10^{-9}$ -  $1.0 \times 10^{-3}$  M), Oksitosin ( $2.0 \times 10^{-7}$  -  $2.5 \times 10^{-5}$  M), Bradikinin ( $2.0 \times 10^{-10}$  -  $1.6 \times 10^{-7}$  M) ve Anjiyotensin II ( $4.0 \times 10^{-9}$  -  $8.0 \times 10^{-7}$  M) kümülatif doz-yanıt ölçüldü ve karşılaştırıldı.

### 3.2.7. İstatistiksel Değerlendirme

Hayvanlardan elde edilen tüm değerler, tek tek deneysel verilerin aritmetik ortalamasıdır. Ayrıca bu ortalamanın standart hatası hesaplanmış

ve bu grafiklerde hata barı olarak ve tablolarda  $\pm$  değer biçiminde gösterilmiştir. Her bir deneyde kullanılan hayvan sayısı "n" olarak belirtilmiştir. Kontroller ve test maddesi uygulanan hayvanlar arasında görölen farklılıklar Student *t*-testi ve varyans analizi kullanılarak hesaplanmıştır. Varyans analizinden sonra Tukey HSD çoklu karşılaştırma yöntemi uygulanmış ve  $p < 0,05$  değeri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. Farklı dozlara karşı alınan yanıtların doza bağımlılık derecelerini saptamak için lineer regresyon analizi uygulanmıştır (Finney, 1978). Deneylerde kullanılan tüm agonistler için görünür affinite konstantları ( $pD_2$ ) ve intrinsik etkinlik ( $\alpha^E$ ) değerleri hesaplanmıştır (Ariens ve Van Rossum, 1957).

## 4. SONUÇLAR

65 mg/kg STZ injeksiyonundan 3 gün sonra kan-glukoz düzeyleri ölçüldü ve 300mg/100ml üzerinde olan deney hayvanları diyabetli olarak değerlendirildi. 6 haftanın sonunda vücut ağırlıkları ölçüldü ve diyabetik sıçanların vücut ağırlığında anlamlı düşmeler görüldü (Tablo 3.1). Ayrıca uterus ağırlıklarında diyabetik hayvanlarında düşme görülürken insülin tedavisi bu düşüşü normalize edememektedir. (Tablo 3.1.)

### 4.1. Metabolik kafes ölçümleri

Kontrol, diyabetik ve insülin tedavili diyabetik sıçanların metabolik kafes ölçümleri sonucunda diyabetik hayvanların kontrole göre anlamlı şekilde idrar, feçes miktarlarında ve yem, su tüketimlerinde artışlar olduğu bulundu. İnsülin ile tedavi edilmiş diyabetik sıçanların bu parametrelerinde diyabete göre hafif bir düşme görülürken kontrole göre anlamlı şekilde artma gözlenmiştir (Şekil 3.1.).

### 4.2. Biyokimyasal ölçüm sonuçları

Kontrol, diyabetik ve insülin tedavili diyabetik sıçanların glukoz, HDL kolesterol ve kolesterol düzeylerinde diyabetik sıçanlarda artma olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.1.)

### 4.3. İzole uterus deneyi sonuçları

Sıçan uterusda agonist olarak asetilkolin, anjiyotensin II, bradikinin,  $PGF_{2\alpha}$  ve oksitosin kullanıldı ve bu agonistlere karşı doza bağımlı kasılma cevapları elde edildi. Diyabetik sıçan uterusunun bu agonistlere karşı kasılma cevaplarında anlamlı azalmalar görüldü. Oksitosin ve  $PGF_{2\alpha}$  yanıtları in vivo insülin tedavisi sonucunda kontrole yaklaşırken, (Şekil 4.1.-8.1.) ACh, A II ve BK yanıtlarında düzelme diğerlerine göre az olduğu

gözlendi (Şekil 5.1.-7.1.). Tüm bu agonistler için hesaplanmış olan agonist afinite konstantları tablolar halinde verilmiştir (Tablo 5.1.-9.1.).

İzole organ banyosunda in vitro insülin tedavisi 30 dk. 2 saat ve 5 saat sonunda ACh, A II, BK ve oksitosin ile kasılma cevapları elde edildi ve bu agonistler için doz-cevap eğrileri alındı. Kontrol izole uterusu bu in vitro insülin tedavisi sonunda ACh, A II, BK ve oksitosin cevaplarında anlamlı bir değişme görülmemiştir (Şekil 5.2.-8.2.). Diyabetik sıçanlarda ise in vitro insülin tedavisi sonunda kontrole göre kasılma cevaplarında tedavi öncesi gibi azalma gözlenirken insülin tedavisi bu kasılmadaki düşmeyi normalize edememiştir (Şekil 5.3.-8.3.). İn vivo insülin tedavili diyabetik sıçanlarda da in vitro insülin tedavisi sonunda her hangi bir farklılık bulunamamıştır (Şekil 5.4.-8.4.). Tüm bu agonistler için hesaplanmış olan agonist afinite konstantları tablolar halinde verilmiştir (Tablo 6.2.-9.2.).

**Tablo 3.1.** Kontrol, diyabetik ve insülin tedavili diyabetik deney hayvanlarının vücut ağırlığı, kan glukoz ve uterus ağırlığı ölçümleri.

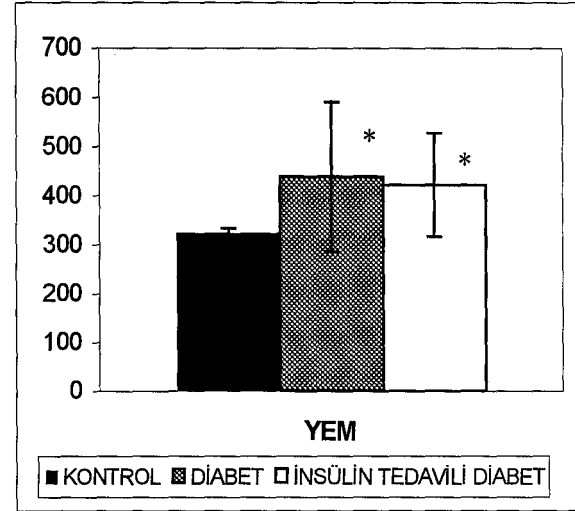
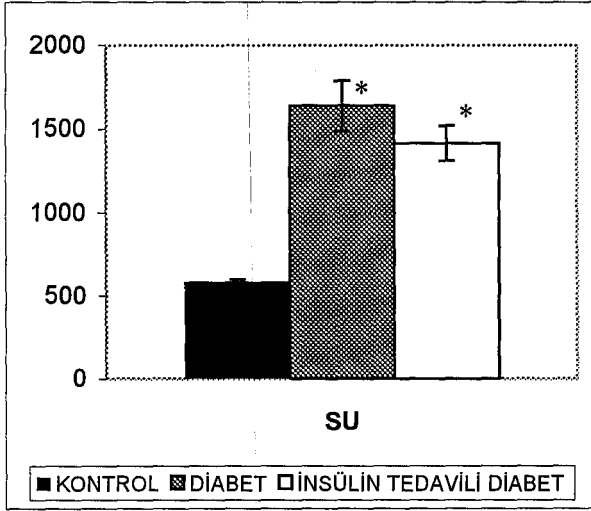
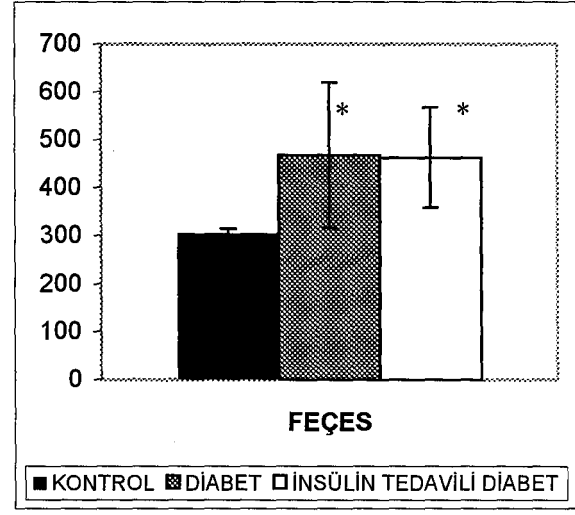
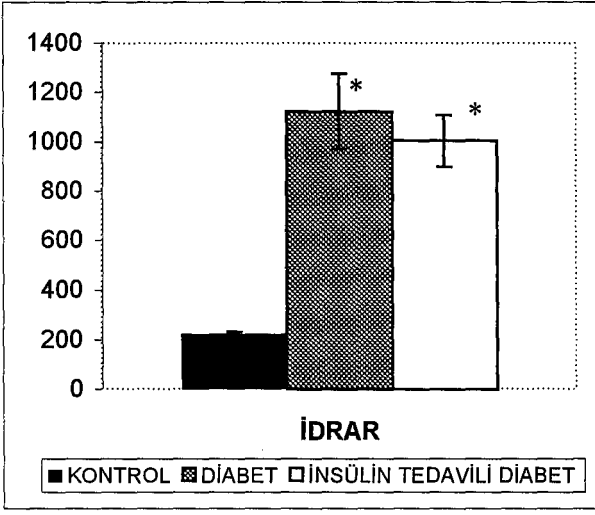
TEDAVİ	Vücut ağırlığı (g)	Kan glukoz (mg/dl)	Uterus ağırlığı (g)
KONTROL	243,5±5,3	97,33±5,6	0,90±0,1
DIYABETİK	193,4±9 *	418,83±15,7*	0,26±0,02*
İNSÜLİN TED. DIYABETİK	211±11	222±47	0,31±0,03*

\* p < 0,005 Kontrole göre anlamlı farklılıklılık

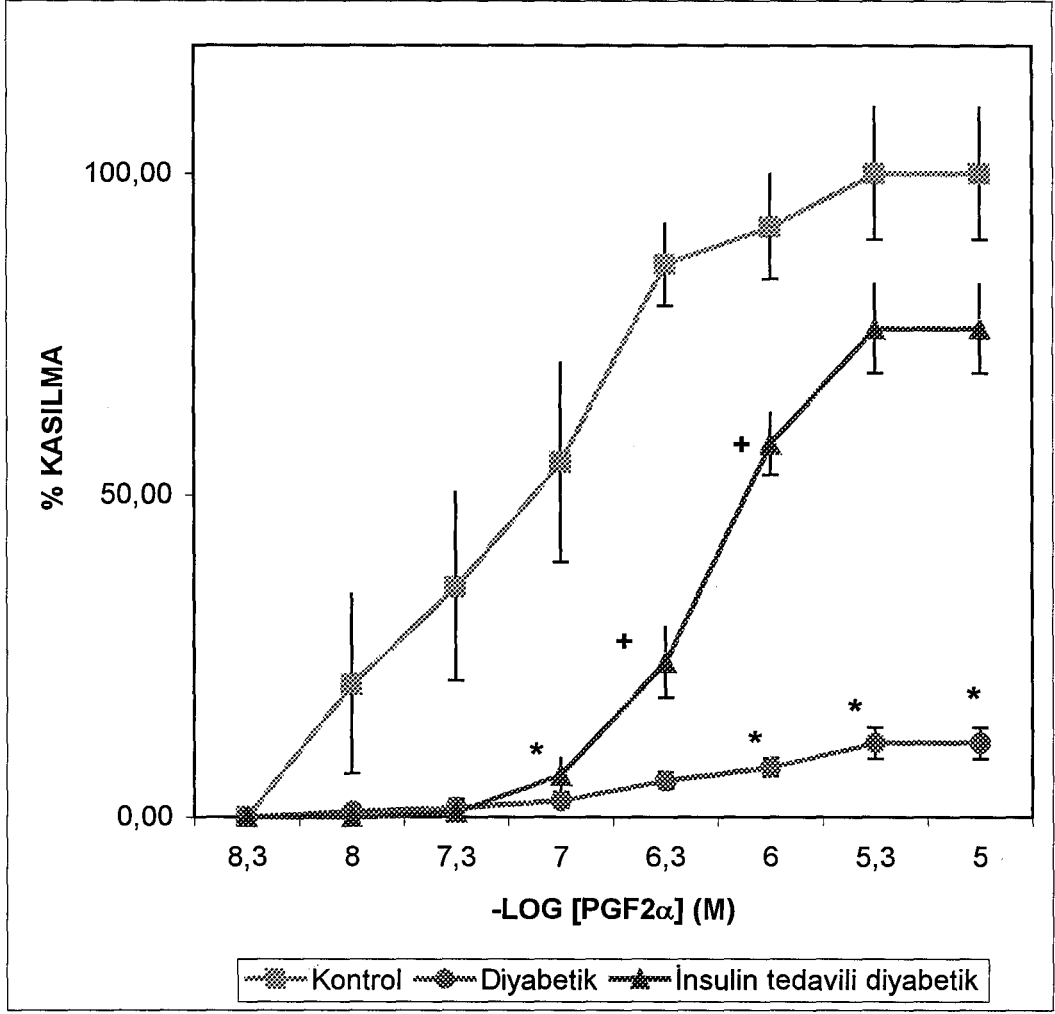
**Tablo 4.1.** Kontrol, diyabetik ve insülin tedavili diyabetik deney hayvanlarının biyokimyasal analizleri.

TEDAVİ	GLUKOZ	HDLP (mg/dl)	KOLESTROL (mg/dl)
KONTROL	116±6,52	10,94±0,42	108±1,67
DIYABETİK	380±8,5 *	13,47±1,25*	102±1,15
İNSÜLİN TED. DIYABETİK	246±52 *	10±1	102±2

\* p < 0,005 Kontrol göre anlamlı farklılıklılık



**Şekil 3.1.** Kontrol, diyabetik ve insülin tedavili diyabetik deney hayvanlarının metabolik kafeste idrar, feçes miktarları ve su, yem tüketimleri. ( $\pm$  SEM, n=6)  
\*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılık.



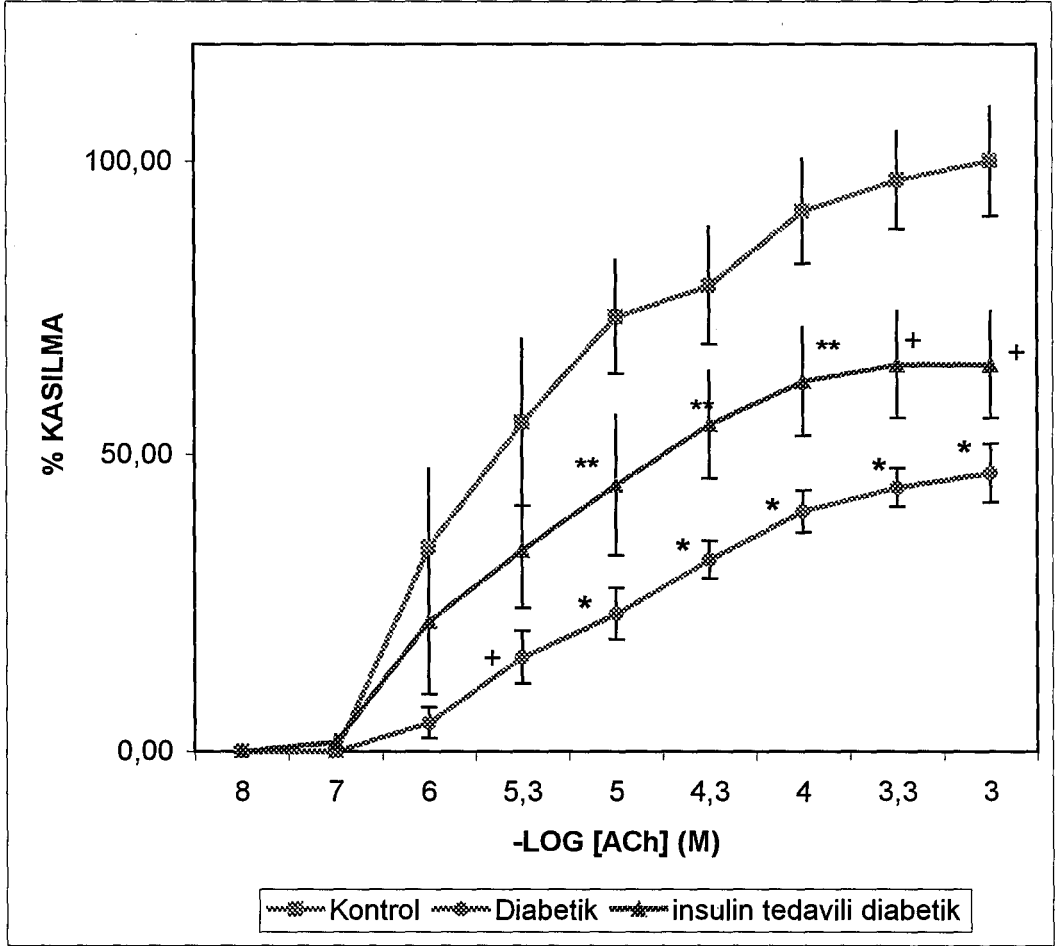
**Şekil 4.1.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların PGF<sub>2α</sub> doz-yanıt eğrileri. \* p < 0,005 + p < 0,05 Kontrole göre anlamlı farklılıklılık

**Tablo 5.1.** PGF<sub>2α</sub> için kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik gruplar arası pD<sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (± SEM; n=6)

AGONIST	TEDAVİ	pD <sub>2</sub>	α
PGF <sub>2α</sub>	KONTROL	3,39±0,41	1,0000±0,1125
	DIYABETİK	2,78±0,14*	0,2591±0,0591*
	İNSÜLİN TED.	3,48±0,37	0,7954±0,0262

\* p < 0,005 Kontrole göre anlamlı farklılıklılık



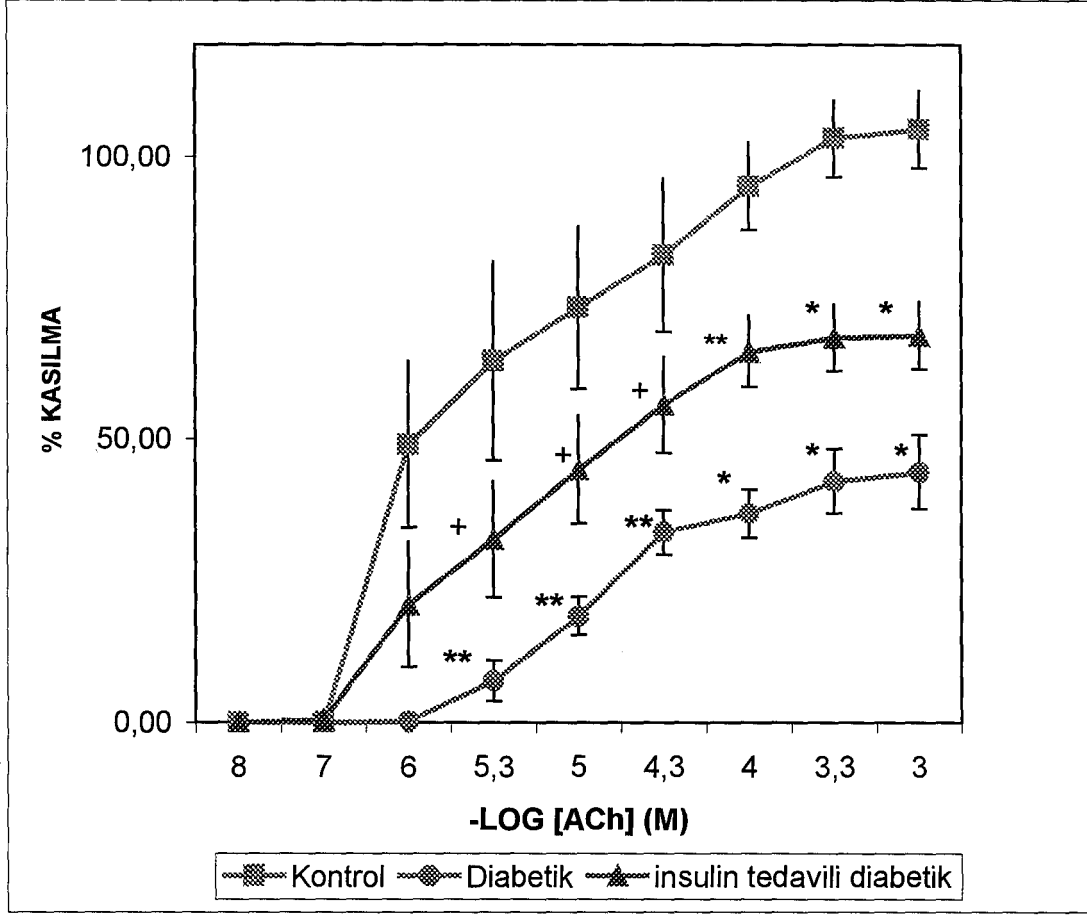


**Şekil 5.1.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların ACh (asetilkolin) doz-yanıt eğrileri. +  $p < 0,025$ , \*\* $p < 0,05$  \*  $p < 0,005$  Kontrole göre anlamlı farklılıklılık

**Tablo 6.1.** ACh için kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik gruplar arası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$  SEM;  $n=6$ )

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
ACh	KONTROL	$6,28 \pm 0,71$	$1,0000 \pm 0,0935$
	DIYABETİK	$4,96 \pm 0,20^*$	$0,4694 \pm 0,0496^{**}$
	İNSÜLİN TED.	$5,67 \pm 0,39$	$0,6530 \pm 0,0911^*$

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,005$  Kontrole göre anlamlı farklılıklılık

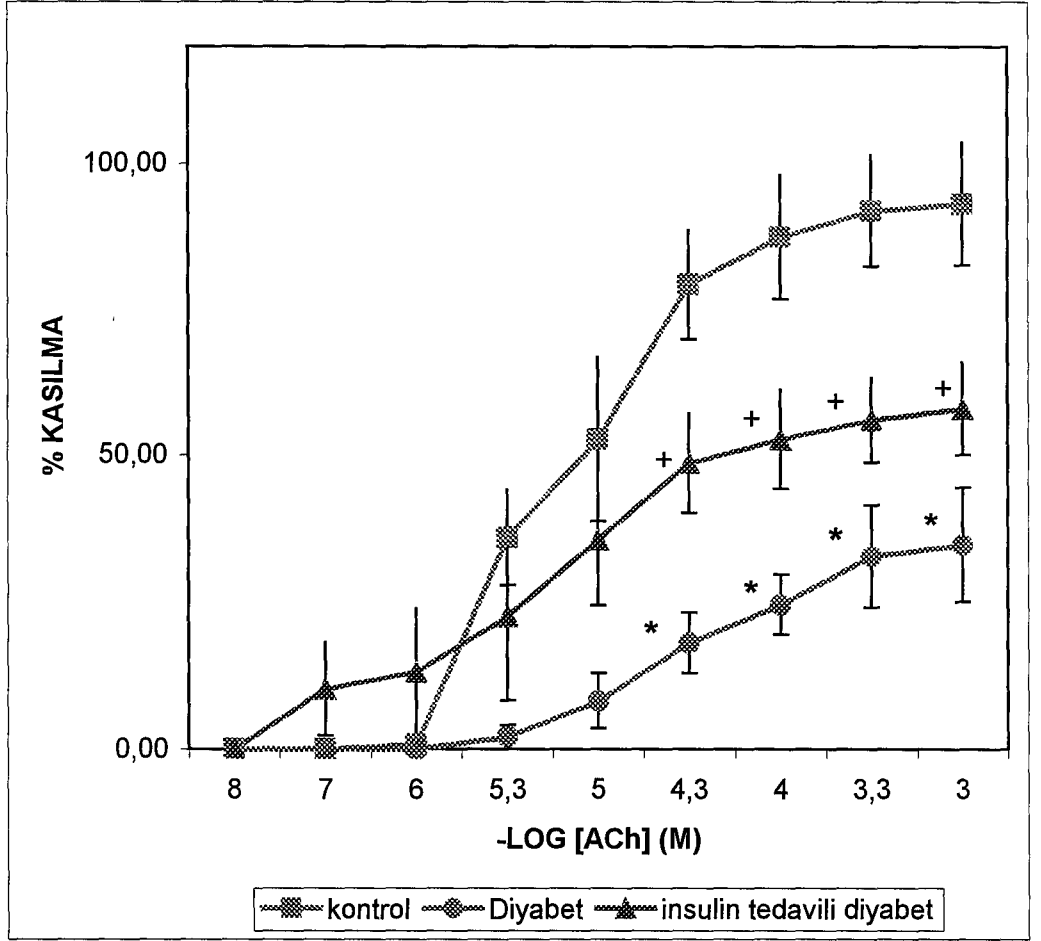


**Şekil 5.2.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 30 dk in vitro insülin tedavisi sonrası ACh (asetilkolin) doz-yanıt eğrileri. + p < 0,1, \*\* p < 0,01, \* p < 0,005 kontrole göre anlamlı farklılıklılık.

**Tablo 6.2.** Ach için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 30 dk in vitro insülin tedavisi sonrası pD<sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (±SEM; n=6)

AGONIST	TEDAVİ	pD <sub>2</sub>	α
Ach	K 30 dk.	6,41±0,70	1,0490±0,0691
	D 30 dk.	4,82±0,09*	0,4408±0,0654**
	I 30 dk..	5,67±0,39	0,6816±0,0593

\* p < 0,01 \*\* p < 0,005 kontrole göre anlamlı farklılıklılık

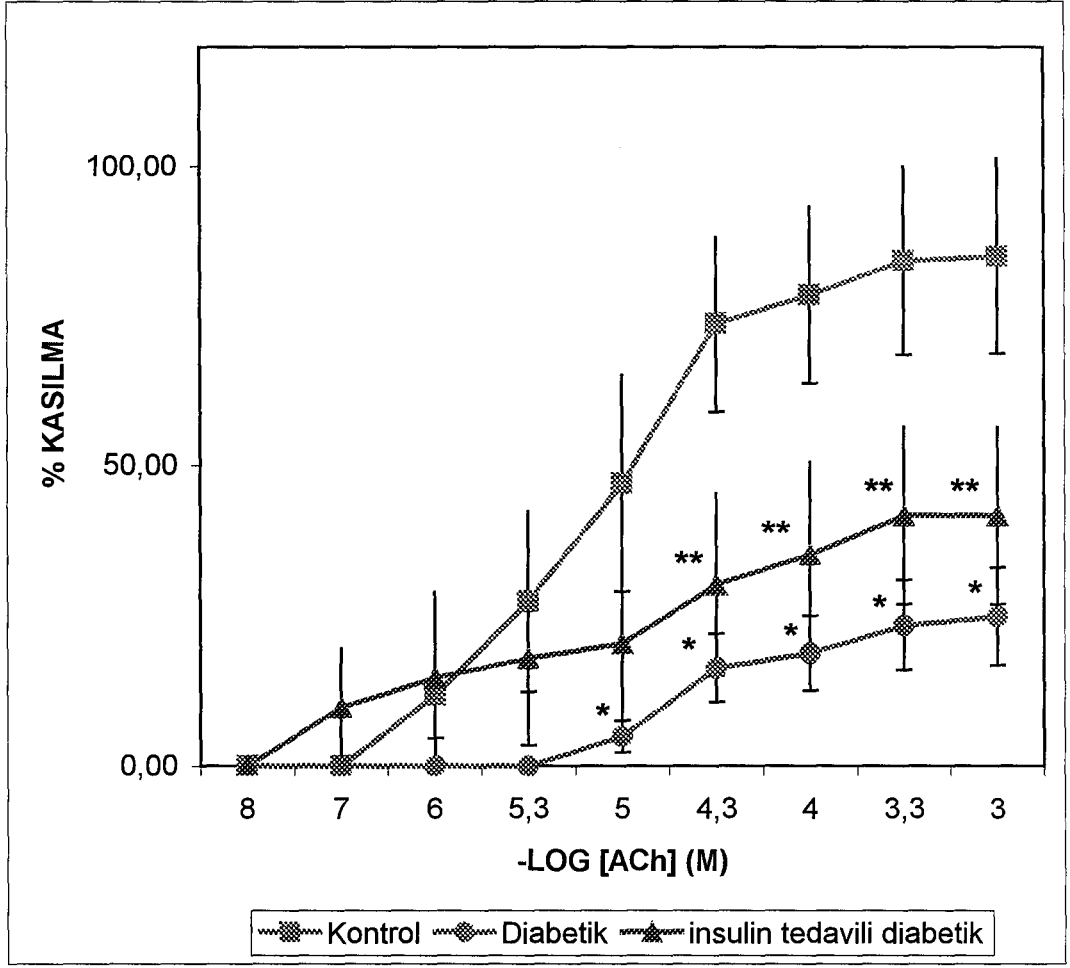


**Şekil 5.3.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 2 saat in vitro insülin tedavisi sonrası ACh (asetilkolin) doz-yanıt eğrileri. +  $p < 0,025$ , \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılıklılık

**Tablo 6.3.** ACh için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 2 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$  SEM;  $n=5$ )

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
ACh	K 2 saat	$5,04 \pm 0,09$	$0,9307 \pm 0,1054$
	D 2 saat	$4,23 \pm 0,25^*$	$0,3470 \pm 0,0971^{**}$
	I 2 saat	$5,49 \pm 0,60$	$0,5797 \pm 0,0790^{**}$

\*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılıklılık

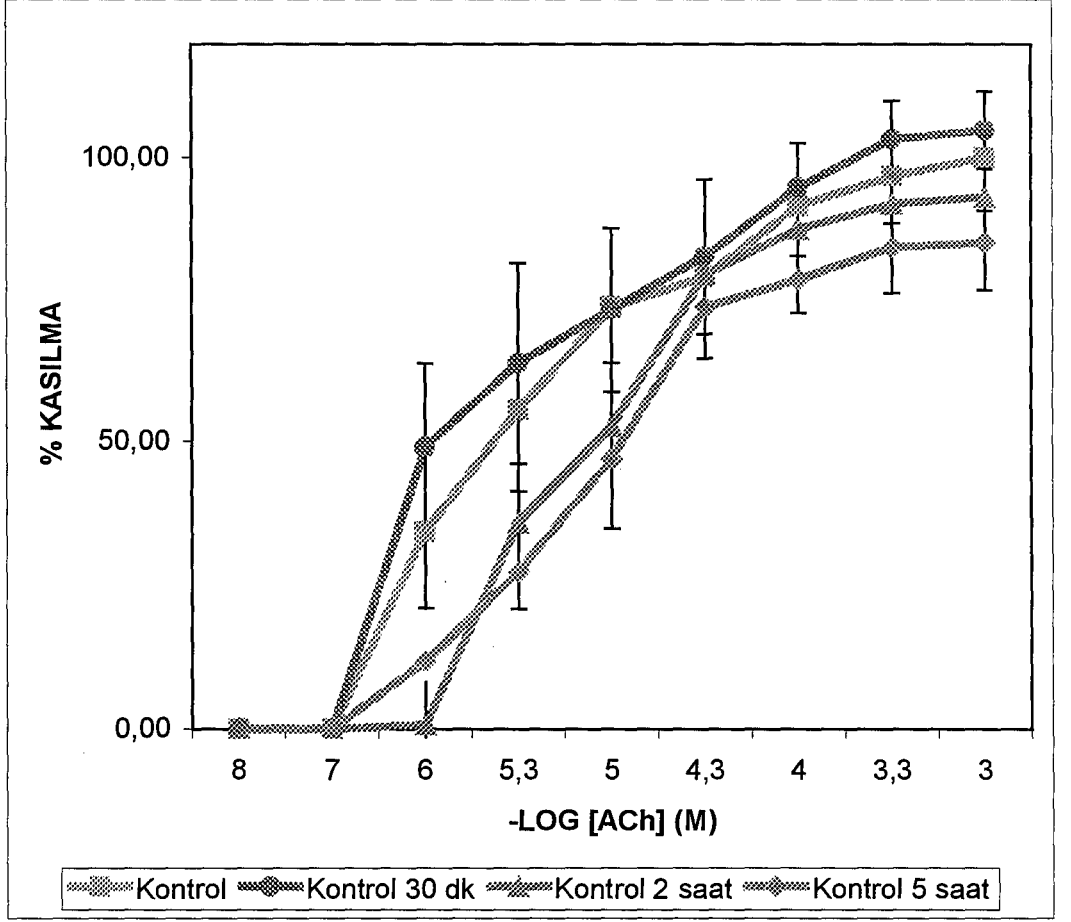


**Şekil 5.4.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası ACh (asetilkolin) doz-yanıt eğrileri. \*\*  $p < 0,025$ , \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılıklılık

**Tablo 6.4.** Ach için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$  SEM; n=5)

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
ACh	K 5 saat	$5,16 \pm 0,26$	$0,8490 \pm 0,1651$
	D 5 saat	$3,58 \pm 0,90^*$	$0,2490 \pm 0,0810^*$
	I 5 saat	$5,18 \pm 0,80$	$0,4163 \pm 0,1470^*$

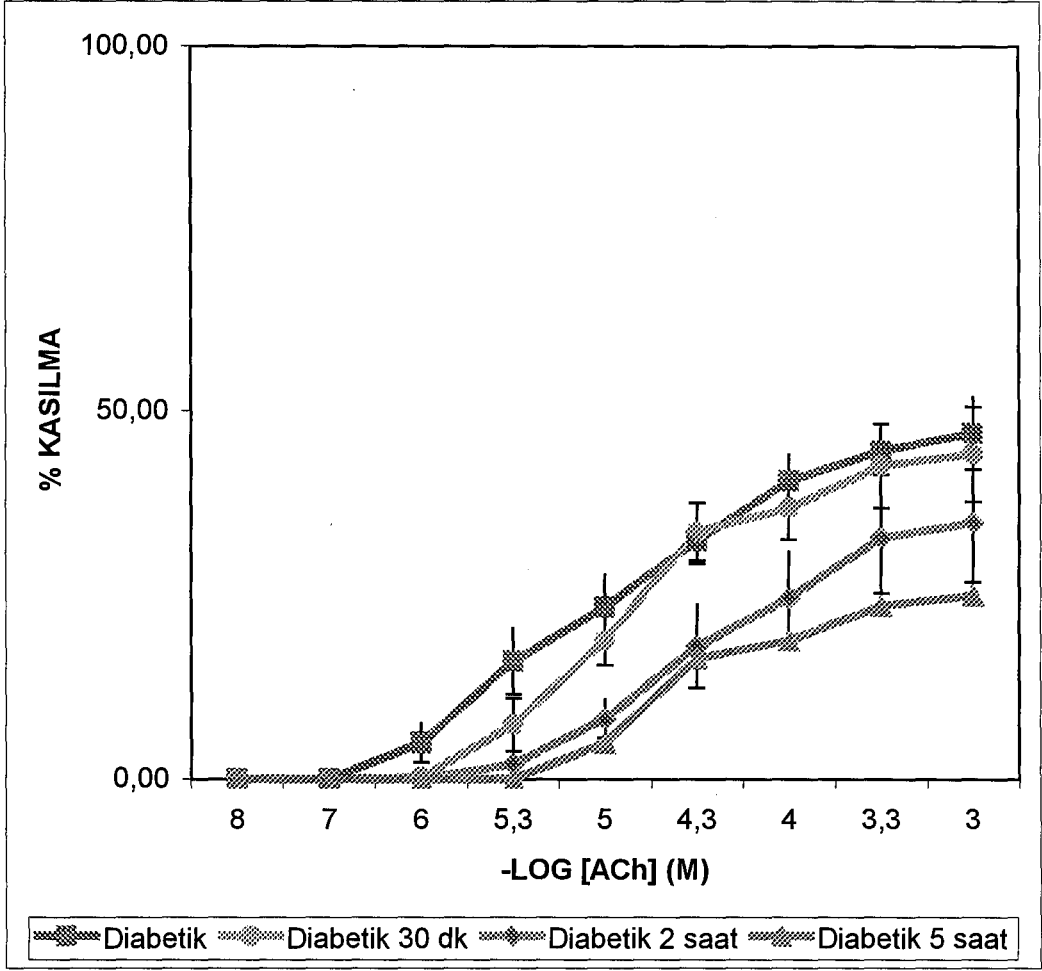
\*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılıklılık



**Şekil 5.5.** Kontrol sıçanların 30 dk.; 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası ACh (asetilkolin) doz-yanıt eğrileri.

**Tablo 6.5.** ACh için kontrol grubunda 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$  SEM; n=5)

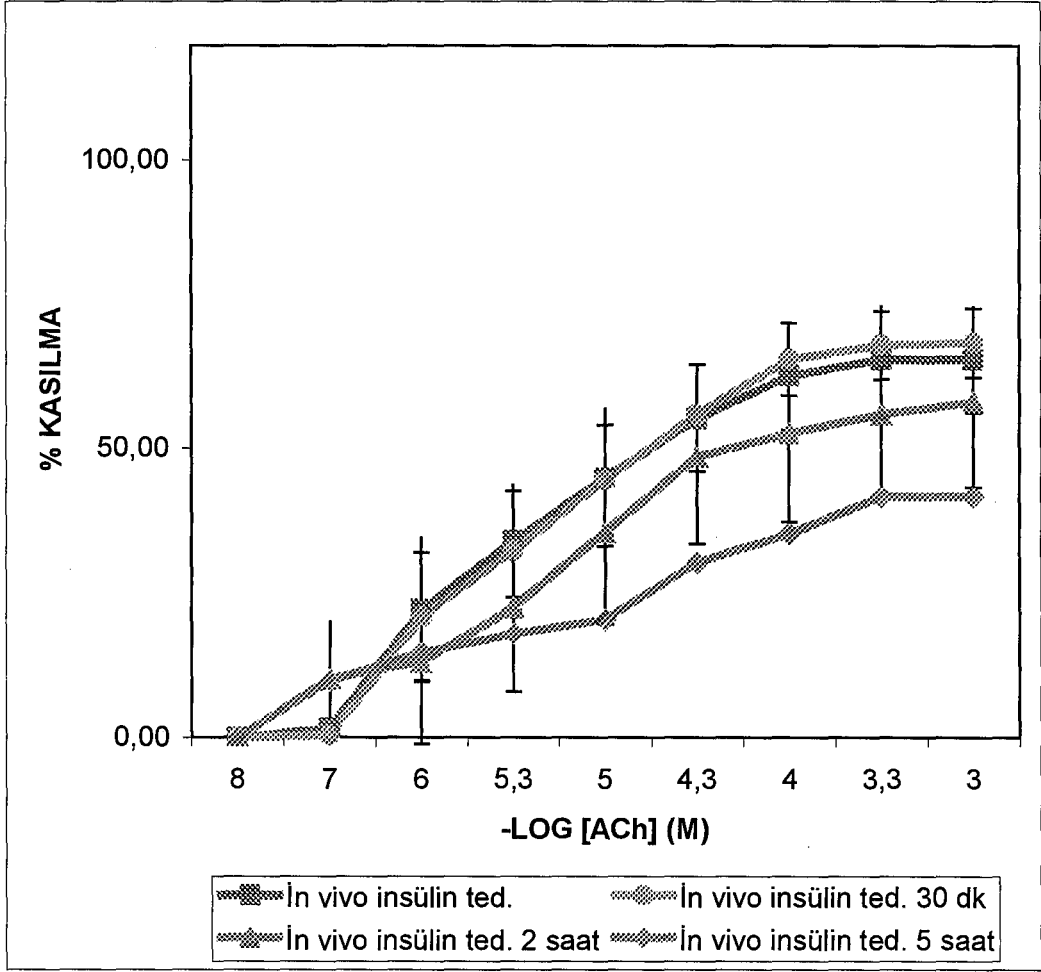
AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
ACh	KONTROL	6,28 $\pm$ 0,71	1,0000 $\pm$ 0,0935
	K 30 dk	6,41 $\pm$ 0,70	1,0490 $\pm$ 0,0691
	K 2 saat	5,04 $\pm$ 0,09	0,9307 $\pm$ 0,1651
	K 5 saat	5,13 $\pm$ 0,26	0,8490 $\pm$ 0,1651



**Şekil 5.6.** Diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası ACh (asetilkolin) doz-yanıt eğrileri.

**Tablo 6.6.** ACh için diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası pD<sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (± SEM; n=5)

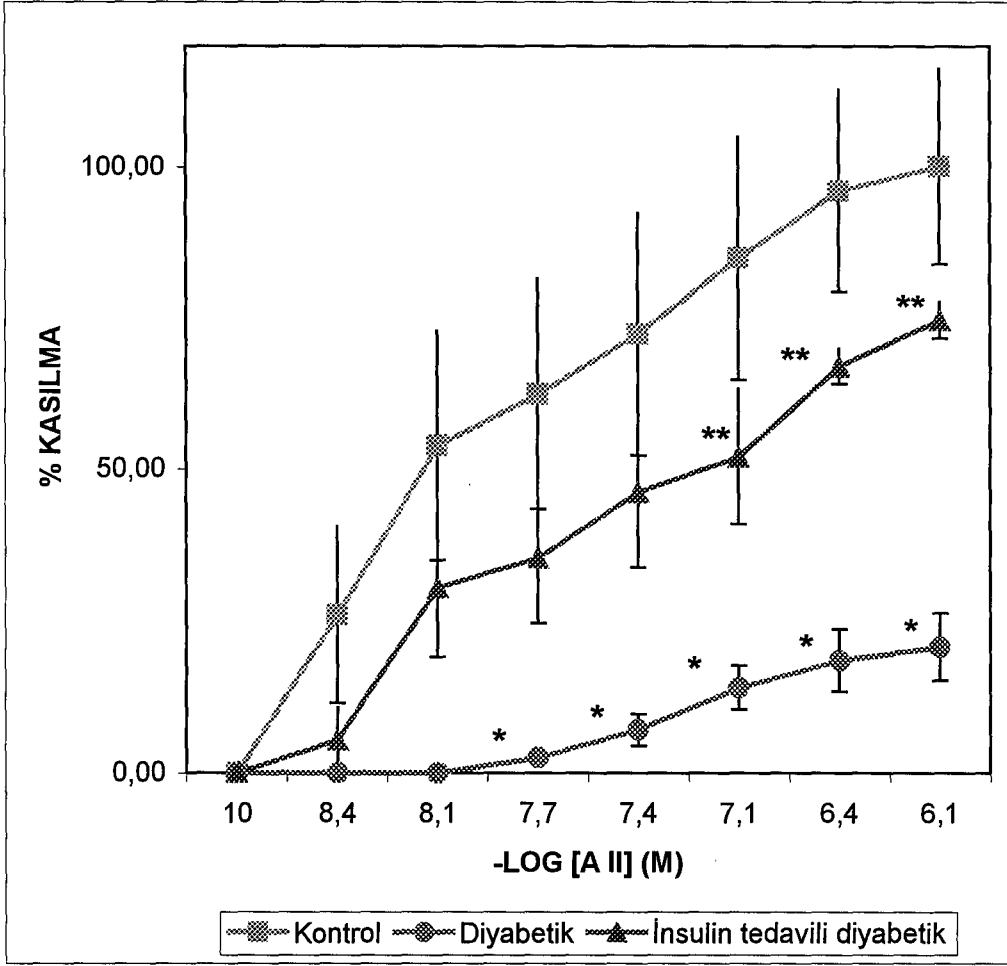
AGONIST	TEDAVİ	pD <sub>2</sub>	α
ACh	DIYABETİK	4,96±0,20	0,4694±0,0496
	D 30 dk	4,82±0,09	0,4408±0,0654
	D 2 saat	4,23±0,25	0,3470±0,0971
	D 5 saat	3,58±0,90	0,2490±0,0810



**Şekil 5.7.** In vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası ACh (asetilkolin) doz-yanıt eğrileri.

**Tablo 6.7.** ACh için in vivo insülin tedavili diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
ACh	İNSÜLİN	5,67 $\pm$ 0,39	0,6530 $\pm$ 0,9110
	İ 30 dk	5,67 $\pm$ 0,39	0,6816 $\pm$ 0,0593
	İ 2 saat	5,49 $\pm$ 0,60	0,5797 $\pm$ 0,1470
	İ 5 saat	5,18 $\pm$ 0,80	0,4163 $\pm$ 0,1470



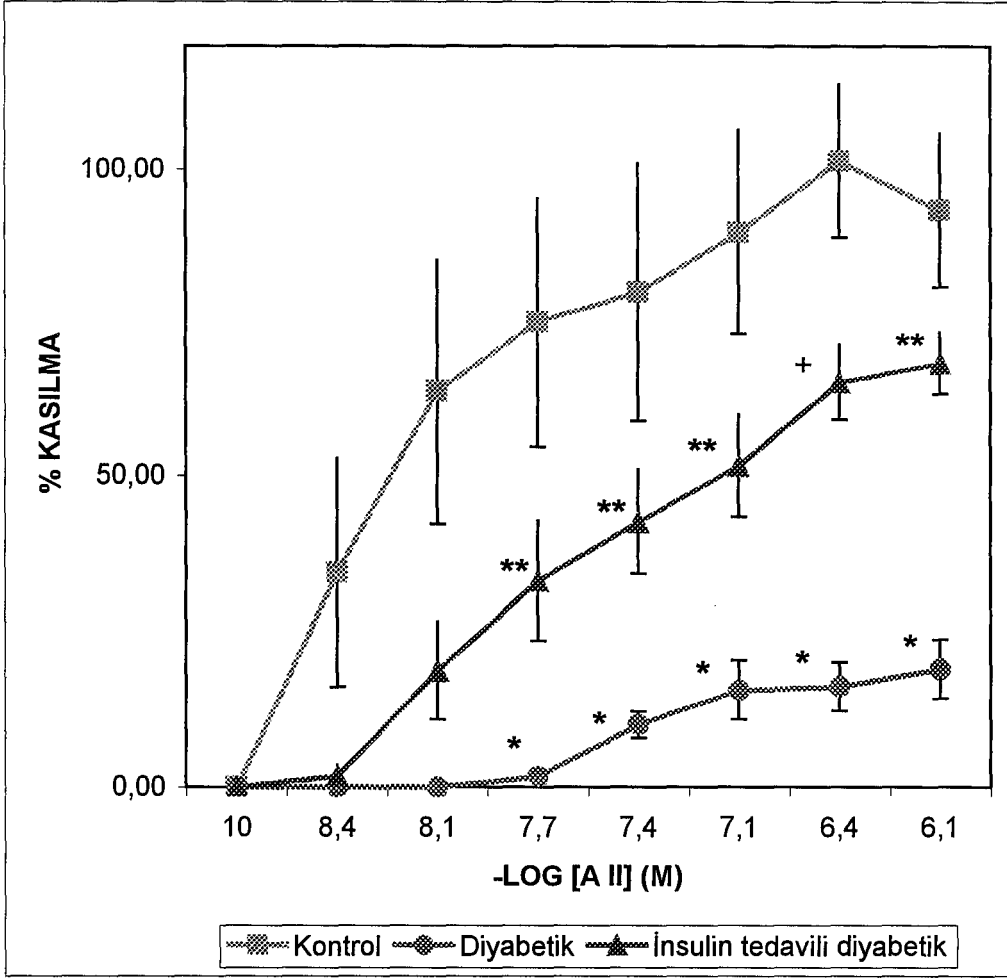
**Şekil 6.1.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların anjiyotensin (A II) doz-yanıt eğrileri. \*\* p < 0,01, \* p < 0,005 kontrole göre anlamlı farklılıklılık.

**Tablo 7.1.** A II için kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik gruplar arası pD<sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (±SEM; n=5)

AGONIST	TEDAVİ	pD <sub>2</sub>	α
A II	KONTROL	7,83±0,48	1,0000±0,1627
	DİYABETİK	7,21±0,11	0,2075±0,0560**
	İNSÜLİN TED.	7,32±0,45	0,7444±0,0303

\* p < 0,005 kontrole göre anlamlı farklılıklılık



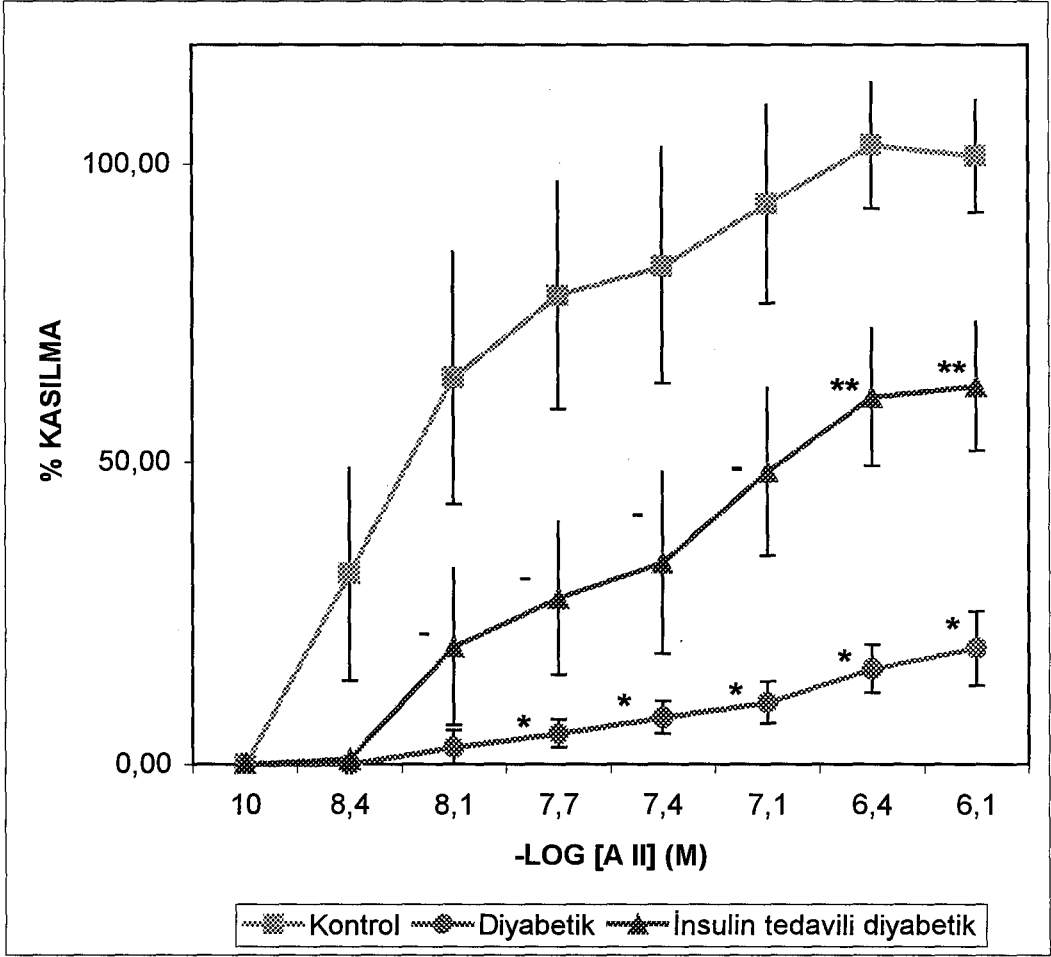


**Şekil 6.2.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 30 dk in vitro insülin tedavisi sonrası anjiyotensin doz-yanıt eğrileri.+  $p < 0,025$ , \*\*  $p < 0,05$ , \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılıklılık.

**Tablo 7.2.** A II için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 30 dk in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM;  $n=5$ )

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
A II	K 30 dk.	$8,33 \pm 0,56$	$0,9327 \pm 0,1257$
	D 30 dk.	$7,40 \pm 0,05$	$0,1906 \pm 0,0472^*$
	I 30 dk..	$7,47 \pm 0,30$	$0,6816 \pm 0,0499^*$

\*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılıklılık

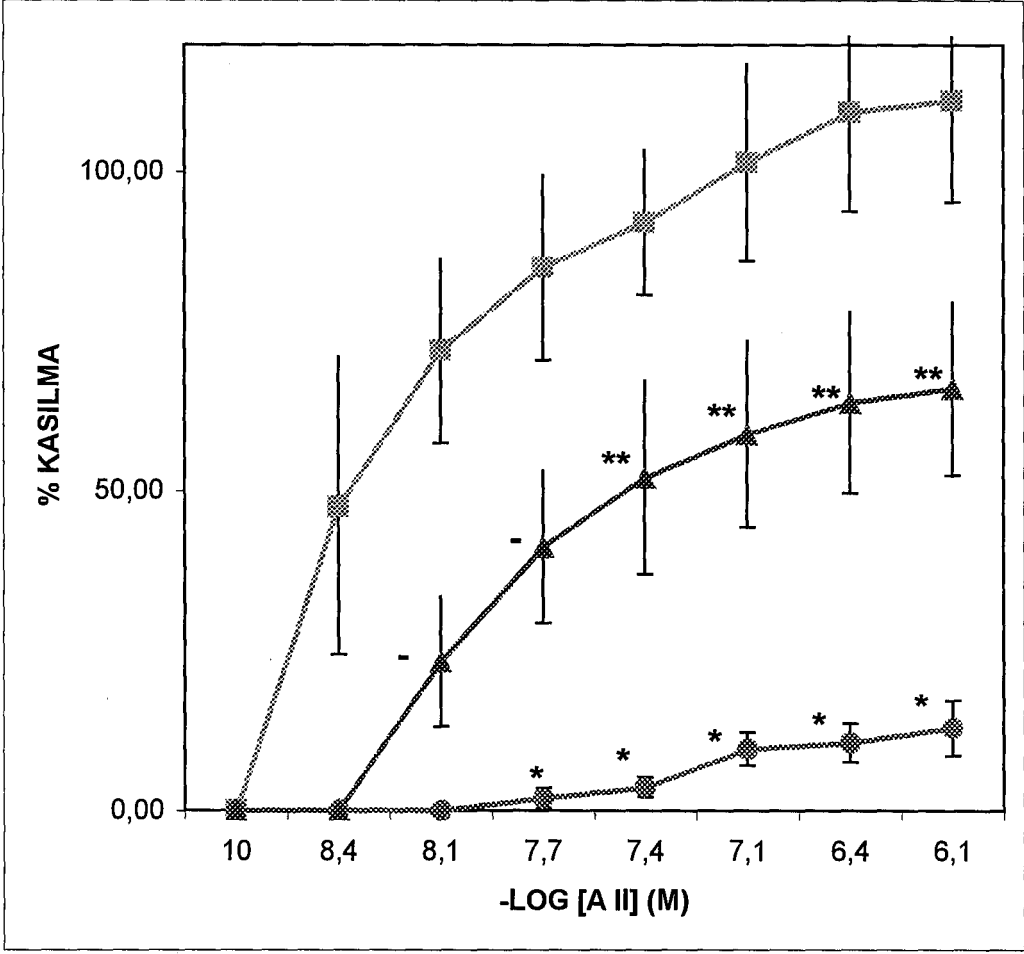


**Şekil 6.3.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 2 saat in vitro insülin tedavisi sonrası anjiyotensin doz-yanıt eğrileri. —  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,025$ , \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılıklılık.

**Tablo 7.3.** A II için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 2 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM;  $n=5$ )

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
A II	K 2 saat	$8,25 \pm 0,50$	$1,0134 \pm 0,0946$
	D 2 saat	$7,15 \pm 0,29^*$	$0,1906 \pm 0,0610^{**}$
	I 2 saat	$7,24 \pm 0,33$	$0,6278 \pm 0,1082$

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılıklılık

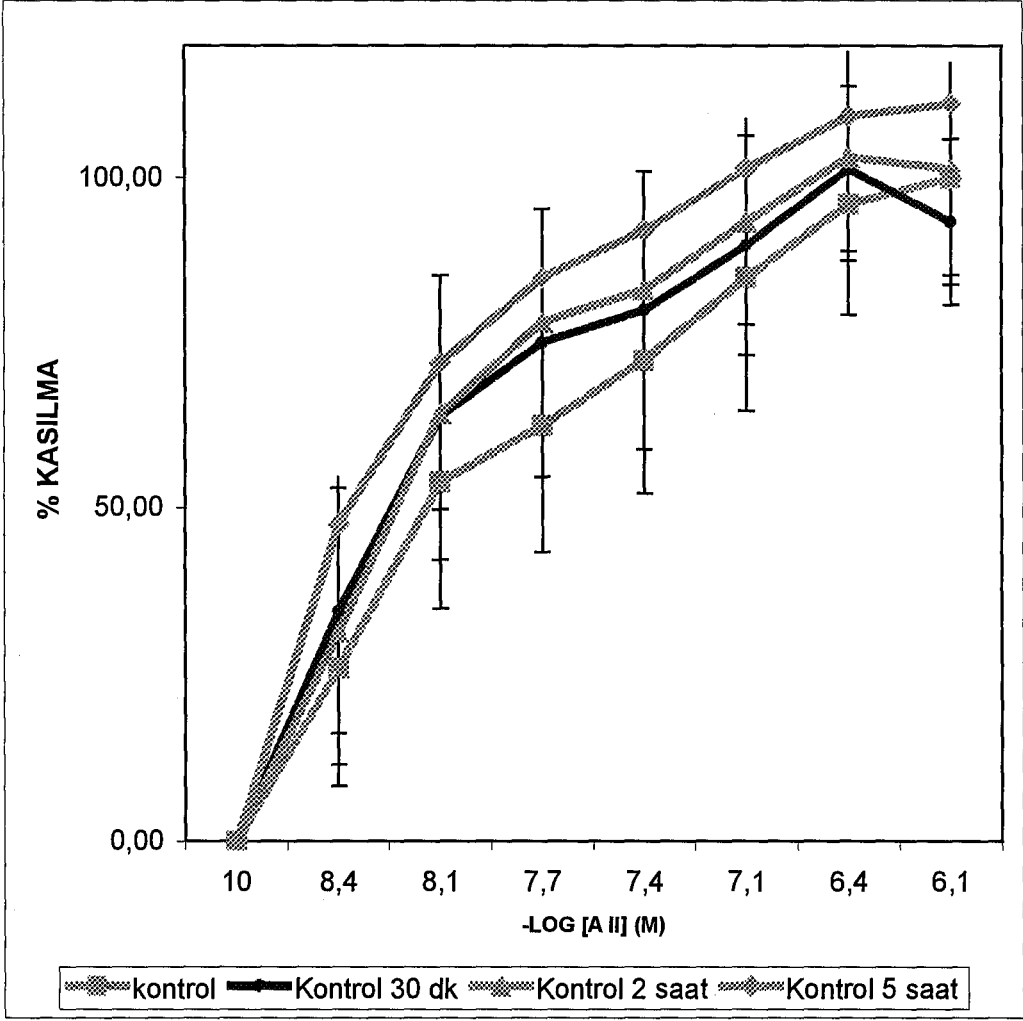


**Şekil 6.4.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası anjiyotensin doz-yanıt eğrileri. –  $p < 0,025$ , \*\*  $p < 0,05$ , \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılıklılık

**Tablo 7.4.** All için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
A II	K 5 saat	$8,65 \pm 0,42$	$1,1121 \pm 0,1610$
	D 5 saat	$7,27 \pm 0,20^*$	$0,1289 \pm 0,0433^{**}$
	I 5 saat	$7,62 \pm 0,19$	$0,6592 \pm 0,1343^{**}$

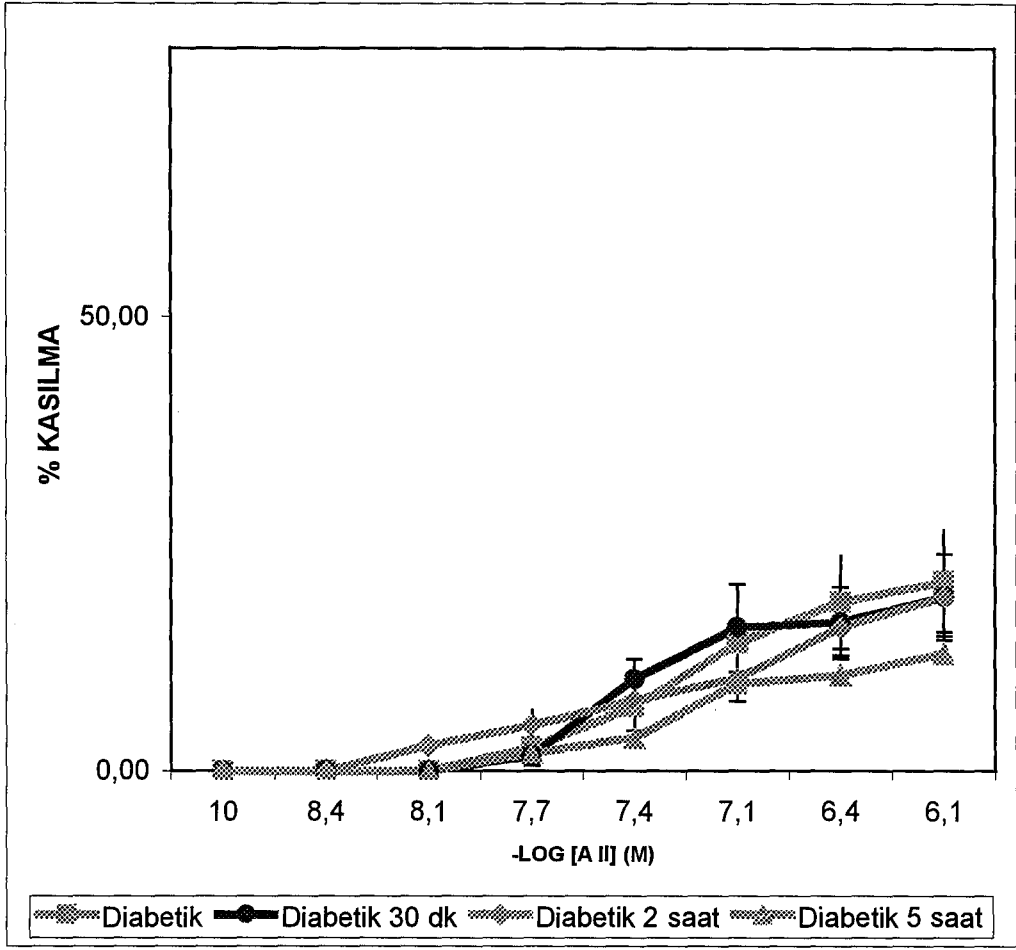
\*  $p < 0,01$ ,  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılıklılık



**Şekil 6.5.** Kontrol sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası anjiyotensin doz-yanıt eğrileri.

**Tablo 7.5.** All için kontrol grubunda 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)

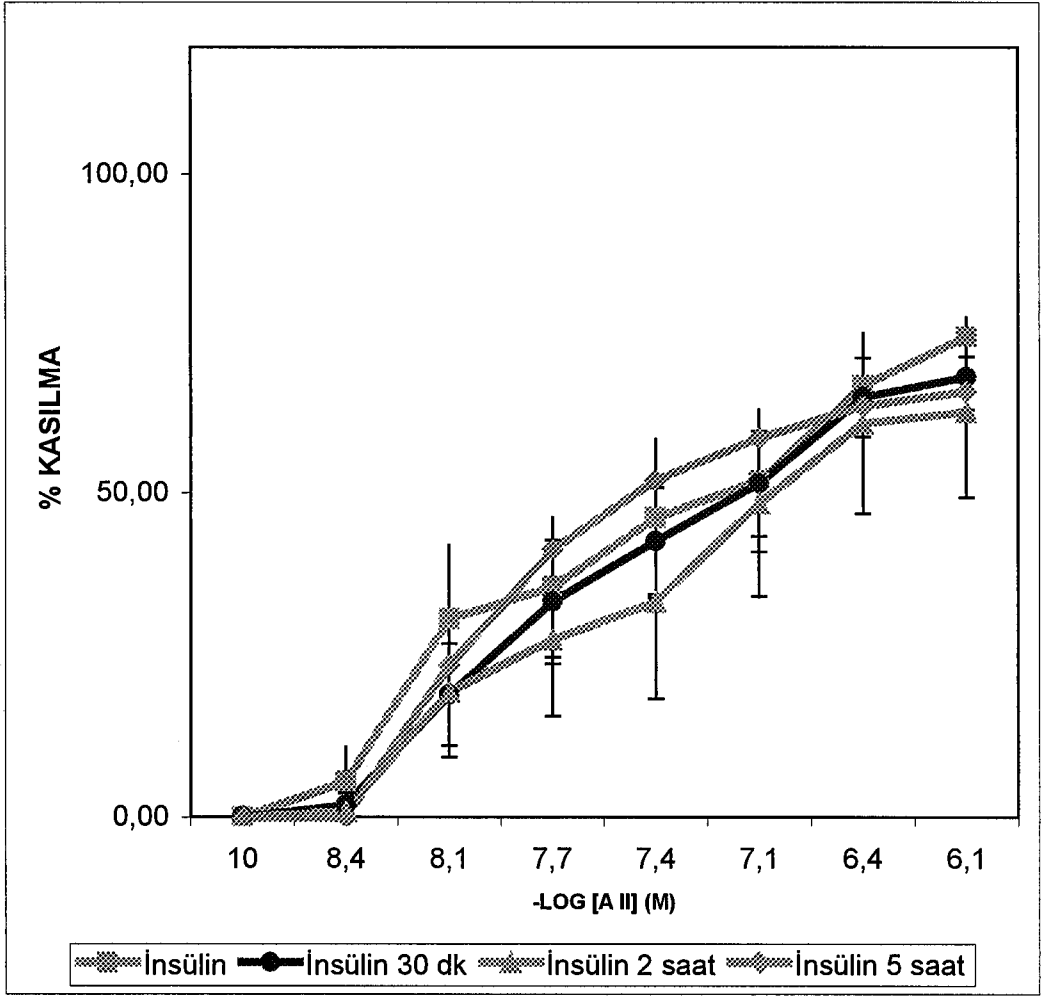
AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
A II	KONTROL	$7,83 \pm 0,48$	$1,0000 \pm 0,1627$
	K 30 dk	$8,33 \pm 0,56$	$9,327 \pm 0,1257$
	K 2 saat	$8,25 \pm 0,50$	$1,0134 \pm 0,0946$
	K 5 saat	$8,65 \pm 0,42$	$1,1121 \pm 0,1610$



**Şekil 6.6.** Diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası anjiyotensin doz-yanıt eğrileri.

**Tablo 7.6.** A II için diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)

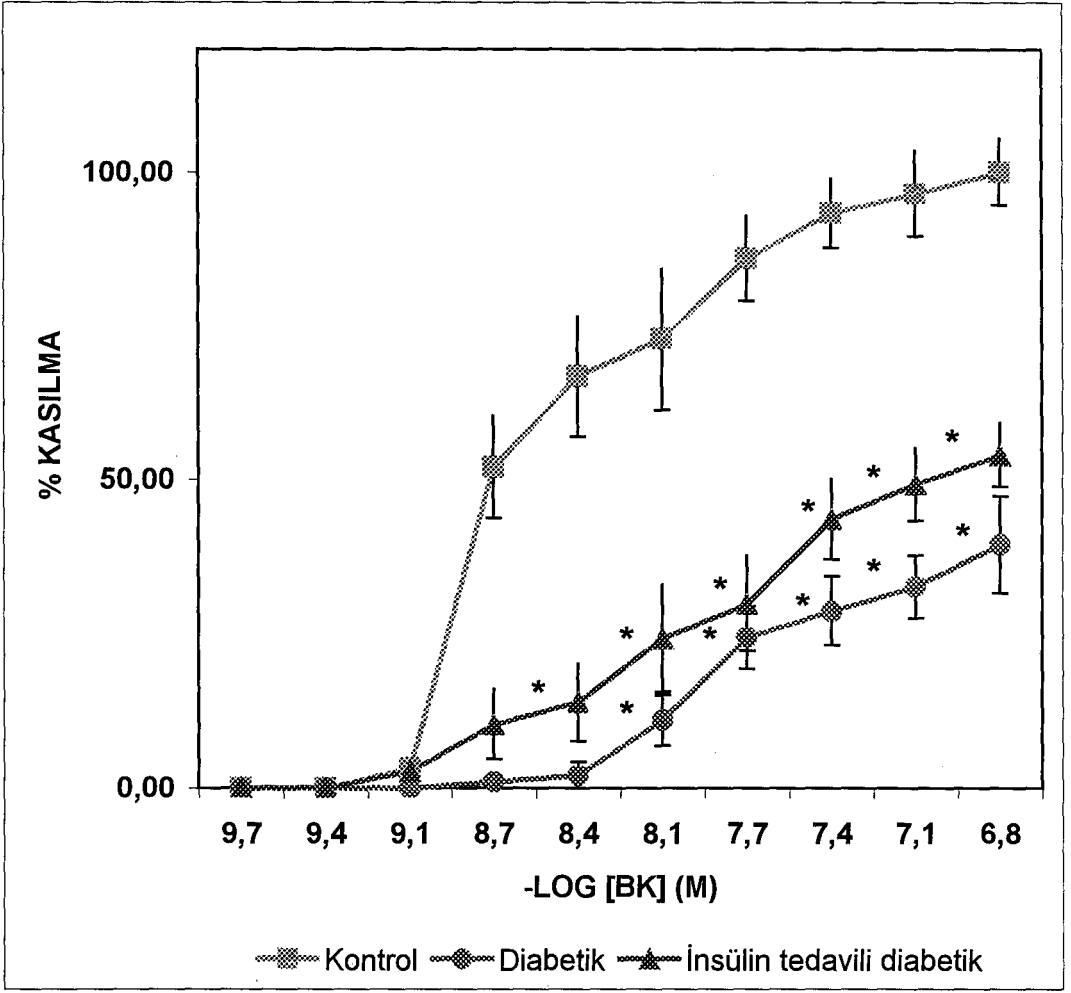
AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
A II	DİYABETİK	7,21 $\pm$ 0,11	0,2075 $\pm$ 0,0560
	D 30 dk	7,40 $\pm$ 0,05	0,1906 $\pm$ 0,0472
	D 2 saat	7,15 $\pm$ 0,29	0,1906 $\pm$ 0,0610
	D 5 saat	7,27 $\pm$ 0,20	0,1289 $\pm$ 0,0433



**Şekil 6.7.** İn vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası anjiyotensin doz-yanıt eğrileri.

**Tablo 7.7.** A II in vivo insülin tedavili diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
A II	İNSÜLİN	$7,32 \pm 0,45$	$0,7444 \pm 0,0,303$
	İ 30 dk	$7,47 \pm 0,30$	$0,6816 \pm 0,0499$
	İ 2 saat	$7,24 \pm 0,33$	$0,6278 \pm 0,1082$
	İ 5 saat	$7,62 \pm 0,19$	$0,6592 \pm 0,1343$

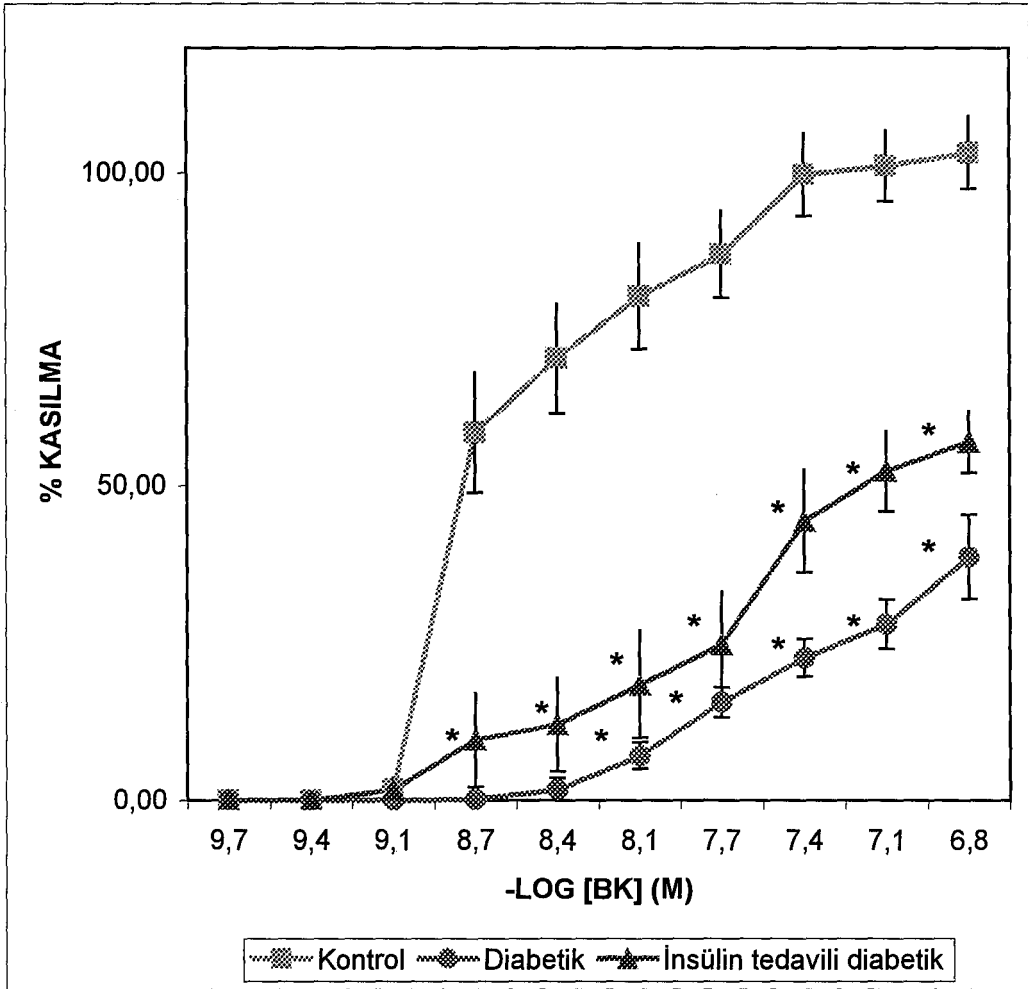


**Şekil 7.1.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların bradikinin (BK) doz-yanıt eğrileri. \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılıklılık.

**Tablo 8.1.** BK için kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik gruplar arası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM;  $n=5$ )

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
BK	KONTROL	$9,09 \pm 0,33$	$1,0000 \pm 0,0549$
	DİYABETİK	$7,80 \pm 0,07^*$	$0,3203 \pm 0,0262^*$
	İNSÜLİN TED.	$7,94 \pm 0,22^{**}$	$0,5410 \pm 0,0636^*$

\*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılıklılık.



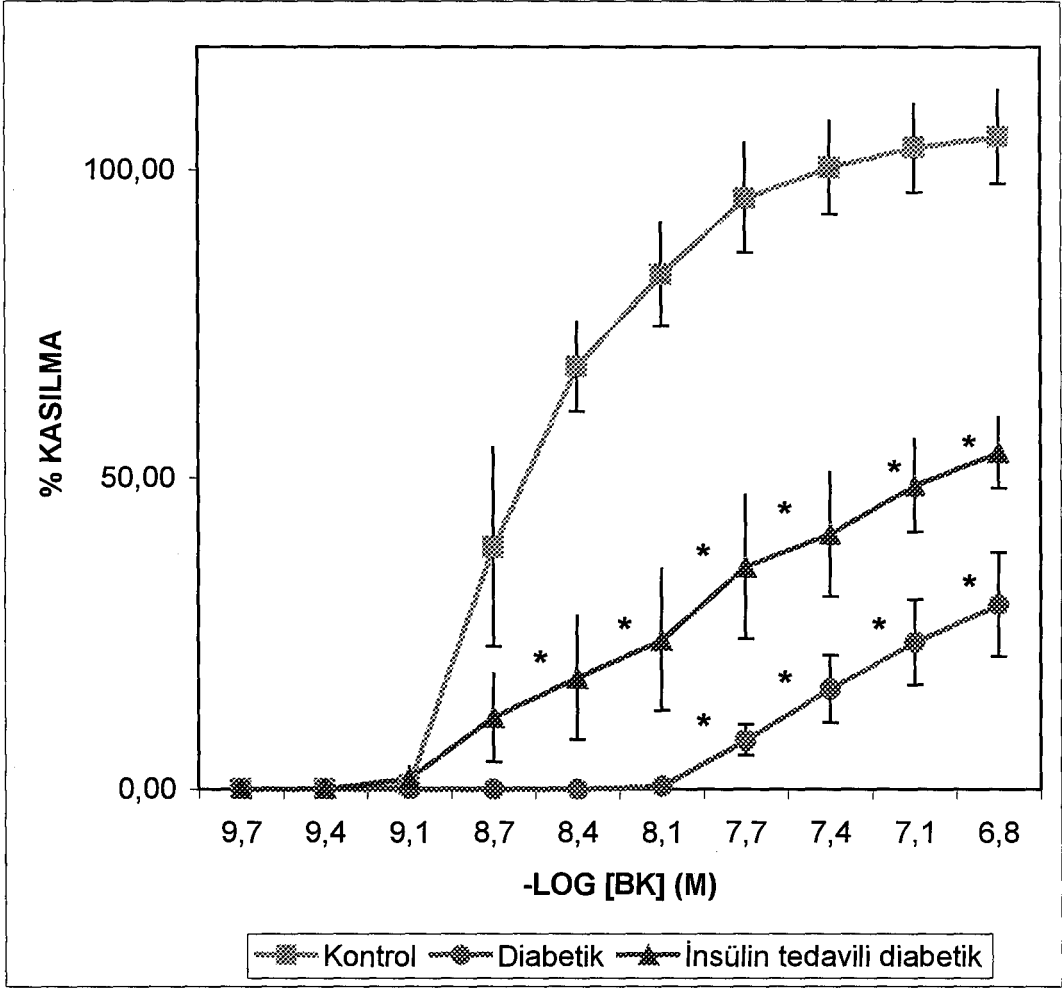
**Şekil 7.2.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 30 dk in vitro insülin tedavisi sonrası bradikinin (BK) doz-yanıt eğrileri. \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılıklılık.

**Tablo 8.2.** BK için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 30 dk in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM;  $n=5$ )

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
BK	K 30 dk.	$9,24 \pm 0,40$	$0,8149 \pm 0,2114$
	D 30 dk.	$7,46 \pm 0,27^*$	$0,4181 \pm 0,0764^{**}$
	I 30 dk..	$7,76 \pm 0,27^{**}$	$0,4556 \pm 0,1238^{**}$

\*\*  $p < 0,01$ , \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılık.



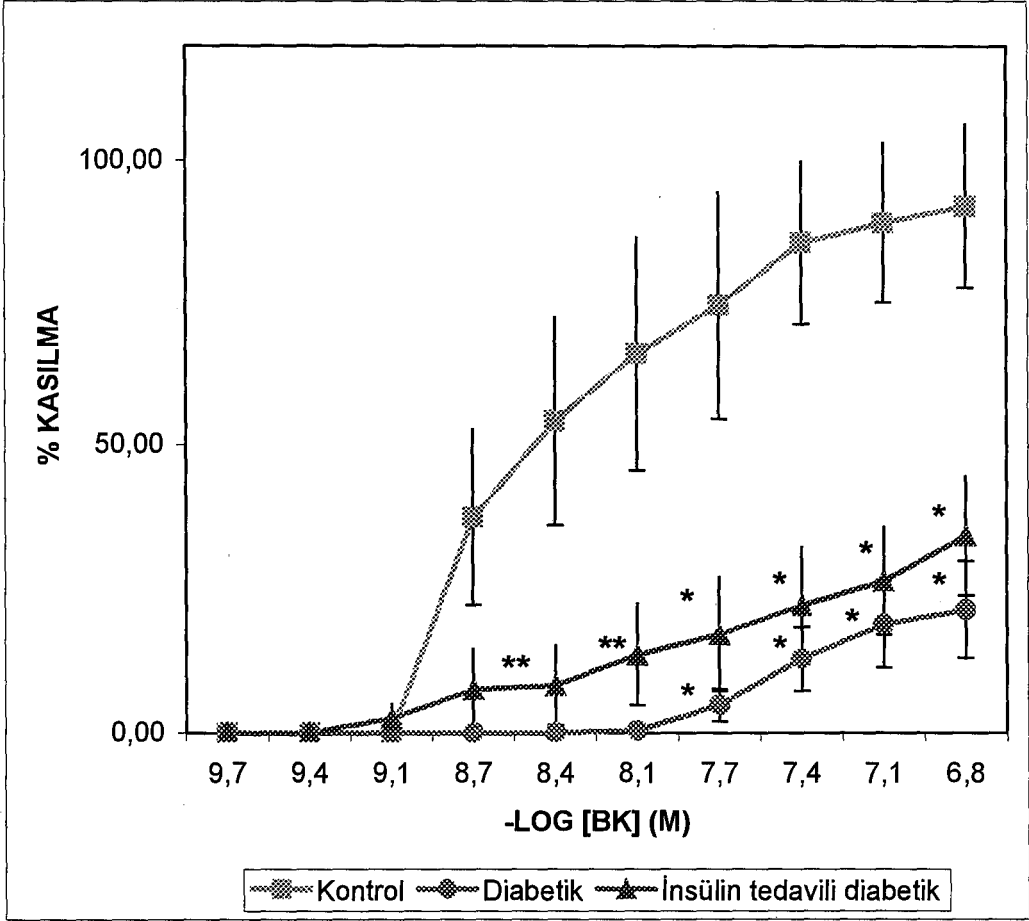


**Şekil 7.3.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 2 saat in vitro insülin tedavisi sonrası bradikinin (BK) doz-yanıt eğrileri. \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılık.

**Tablo 8.3.** BK için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (İ) tedavili diyabetik gruplar arası 2 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM;  $n=5$ )

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
BK	K 2 saat	$8,71 \pm 0,22$	$1,0534 \pm 0,0758$
	D 2 saat	$7,03 \pm 0,20^*$	$0,2358 \pm 0,0760^{**}$
	İ 2 saat	$7,80 \pm 0,43^{**}$	$0,5410 \pm 0,0575^{**}$

\*\*  $p < 0,05$ , \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılık.

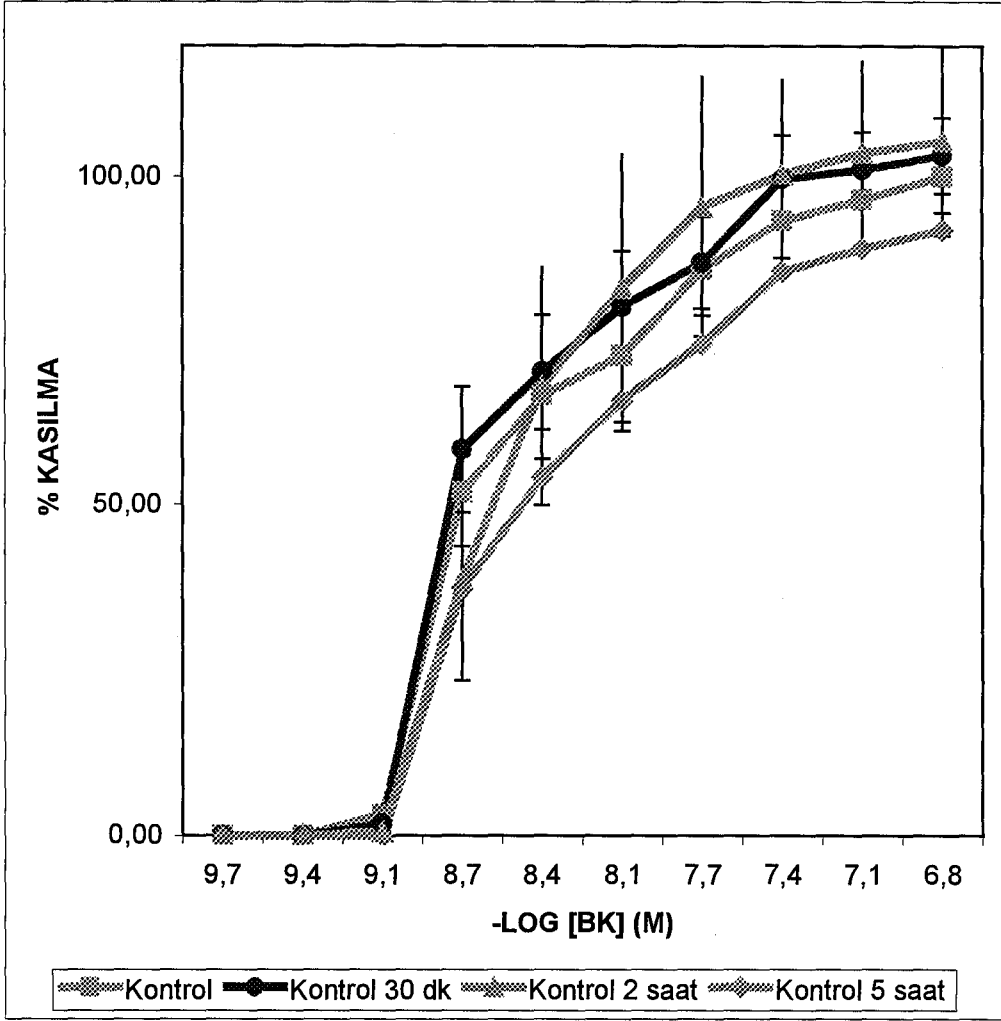


**Şekil 7.4.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası bradikinin (BK) doz-yanıt eğrileri. \*\*  $p < 0,025$ , \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılık.

**Tablo 8.4.** BK için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM;  $n=5$ )

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
BK	K 5 saat	$8,64 \pm 0,37$	$0,9182 \pm 0,1140$
	D 5 saat	$5,78 \pm 1,45^*$	$0,1512 \pm 0,0736^*$
	I 5 saat	$6,50 \pm 0,98^{**}$	$0,3417 \pm 0,1035^*$

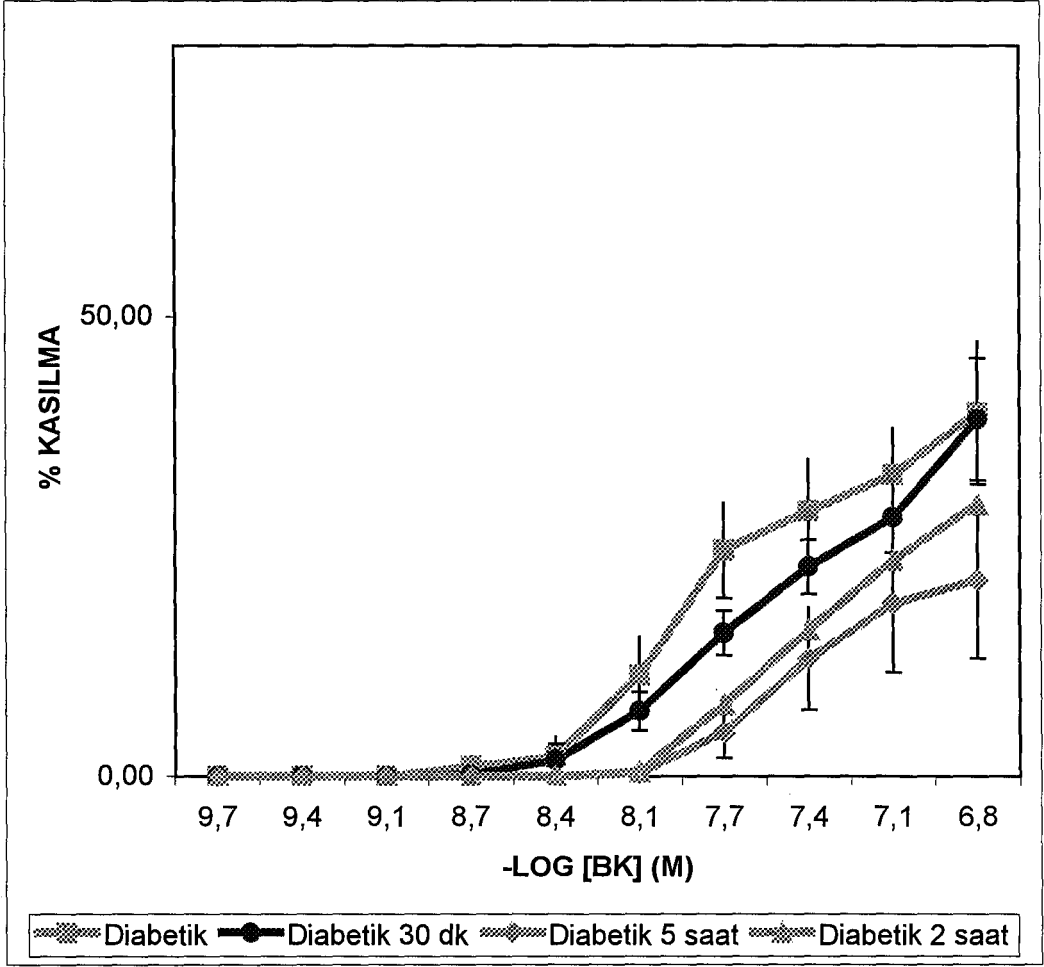
\*\*  $p < 0,05$ ,  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılık.



**Şekil 7.5.** Kontrol sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası bradikininin (BK) doz-yanıt eğrileri.

**Tablo 8.5.** BK için kontrol grubunda 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)

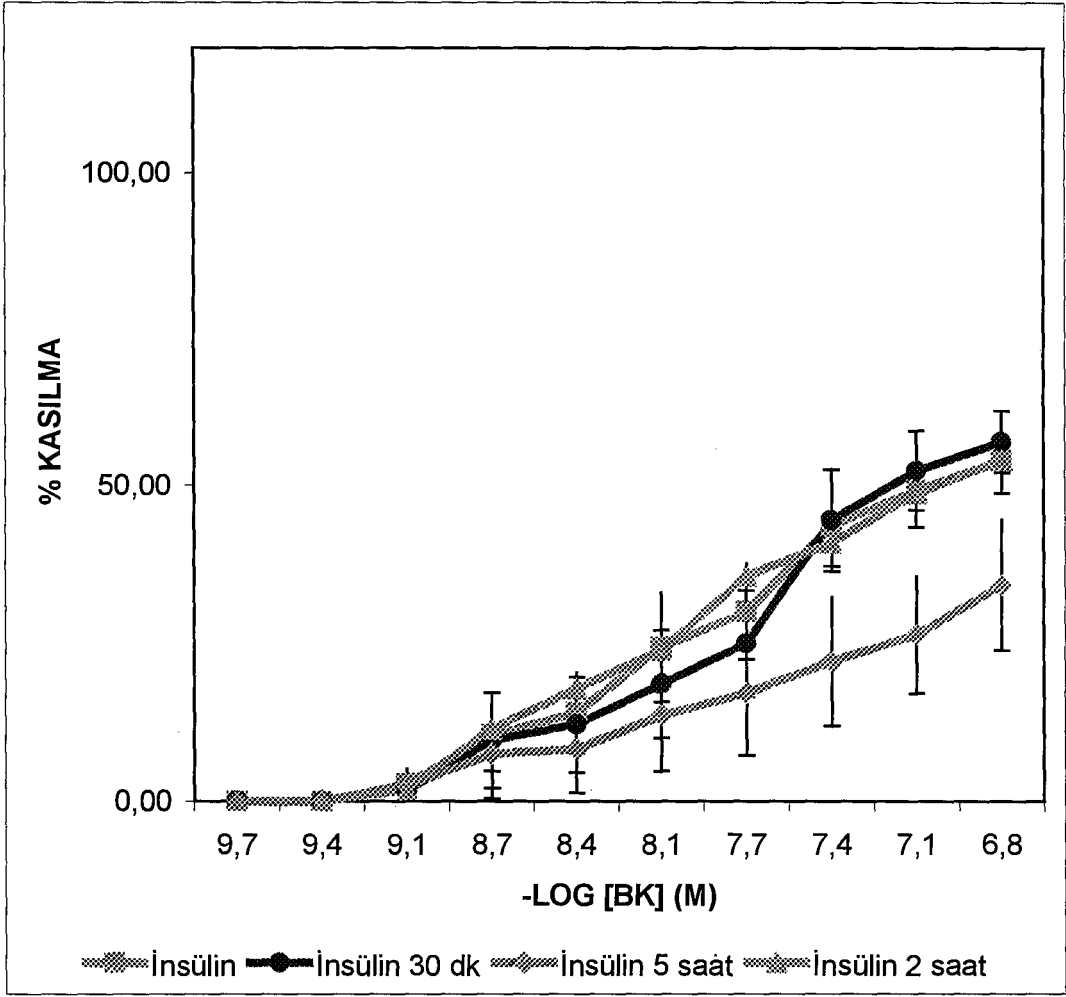
AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
BK	KONTROL	9,09 $\pm$ 0,33	1,0000 $\pm$ 0,0549
	K 30 dk	9,24 $\pm$ 0,40	0,8149 $\pm$ 0,2114
	K 2 saat	8,71 $\pm$ 0,22	1,0534 $\pm$ 0,0758
	K 5 saat	8,64 $\pm$ 0,37	0,9182 $\pm$ 0,1440



**Şekil 7.6.** Diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası bradikininin (BK) doz-yanıt eğrileri.

**Tablo 8.6** BK için diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)

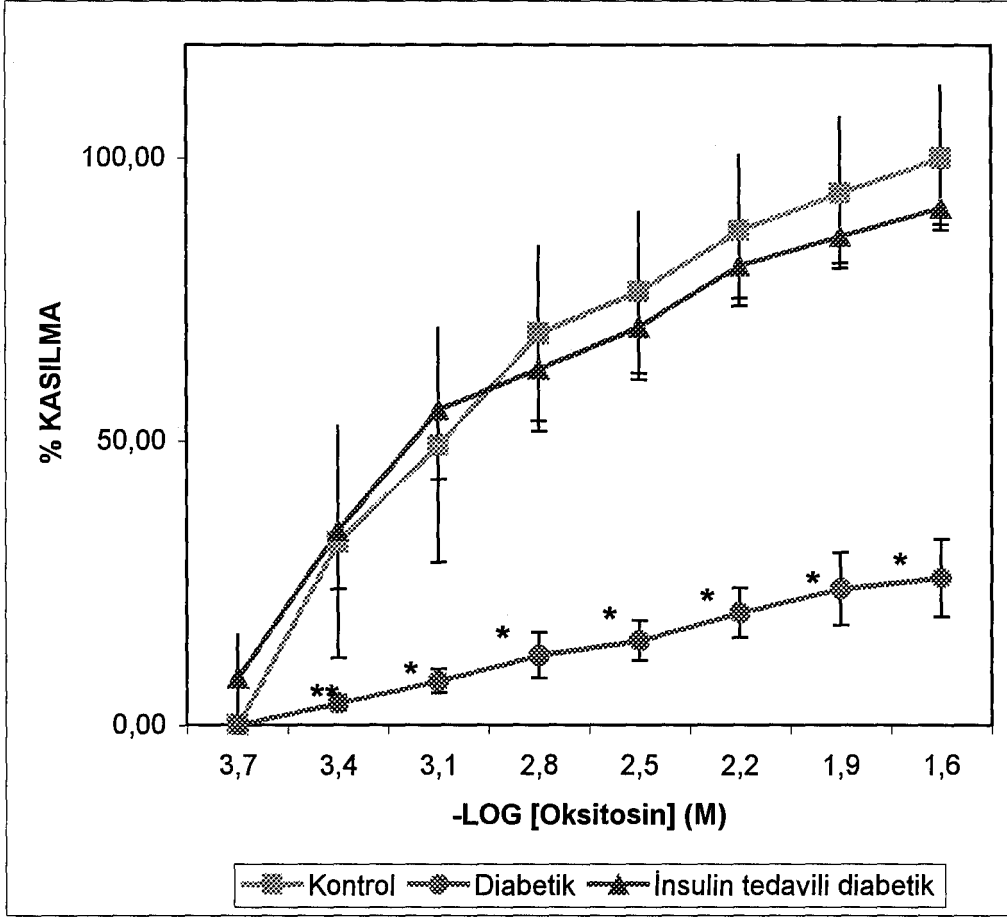
AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
BK	DIYABETİK	$2,78 \pm 0,14$	$0,2591 \pm 0,0591$
	D 30 dk	$2,83 \pm 0,11$	$0,2785 \pm 0,0763$
	D 2 saat	$2,85 \pm 0,12$	$0,2157 \pm 0,0483$
	D 5 saat	$2,01 \pm 0,68$	$0,1503 \pm 0,0452$



**Şekil 7.7.** İn vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası bradikinin (BK) doz-yanıt eğrileri.

**Tablo 8.7.** BK için in vivo insülin tedavili diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
BK	İNSÜLİN	7,94 $\pm$ 0,22	0,5410 $\pm$ 0,0636
	30 dk	7,76 $\pm$ 0,27	0,4556 $\pm$ 0,1238
	2 saat	7,80 $\pm$ 0,43	0,5410 $\pm$ 0,0575
	5 saat	6,50 $\pm$ 0,98	0,3417 $\pm$ 0,1035

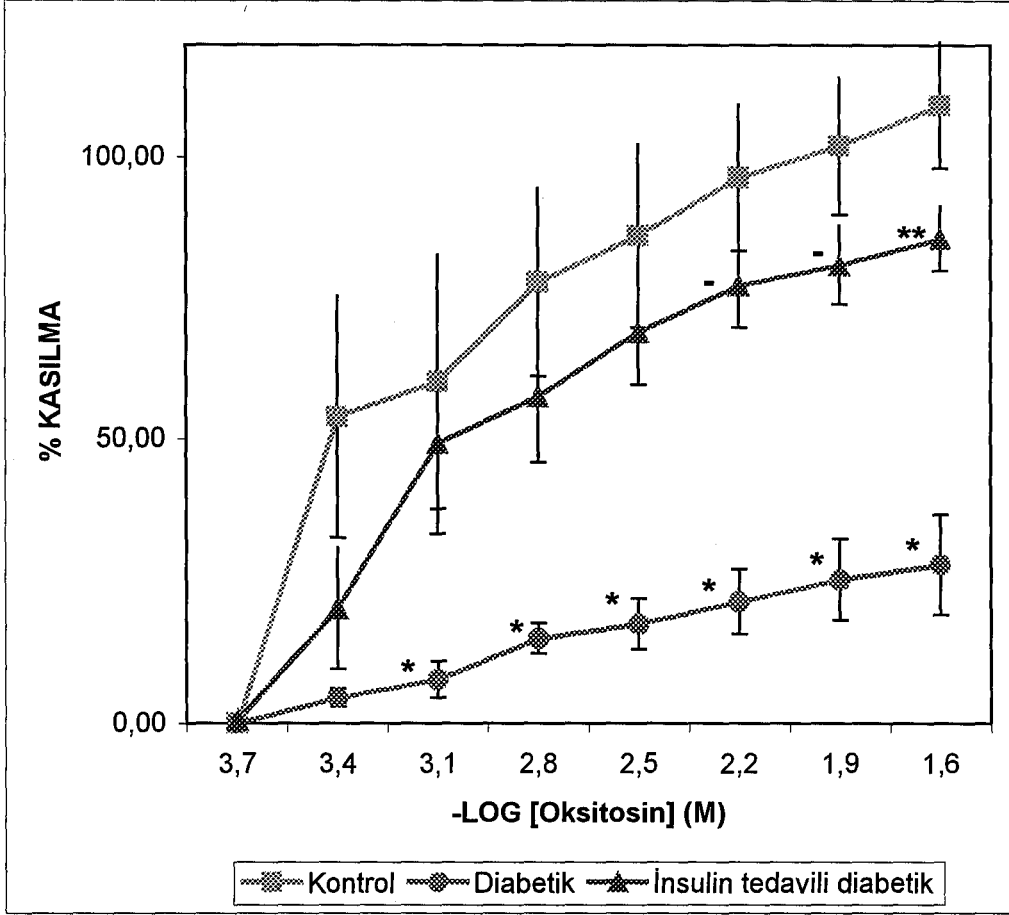


**Şekil 8.1.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların oksitosin doz-yanıt eğrileri.\*\*  $p < 0,05$ , \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılık.

**Tablo 9.1.** Oksitosin için kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik gruplar arası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM;  $n=6$ )

AGONİST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
Oksitosin	KONTROL	$3,39 \pm 0,41$	$1,0000 \pm 0,1125$
	DİYABETİK	$2,78 \pm 0,14^{**}$	$0,2591 \pm 0,0591^*$
	İNSÜLİN TED.	$3,48 \pm 0,37$	$0,7954 \pm 0,0262$

\*\*  $p < 0,1$ ,  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılık.

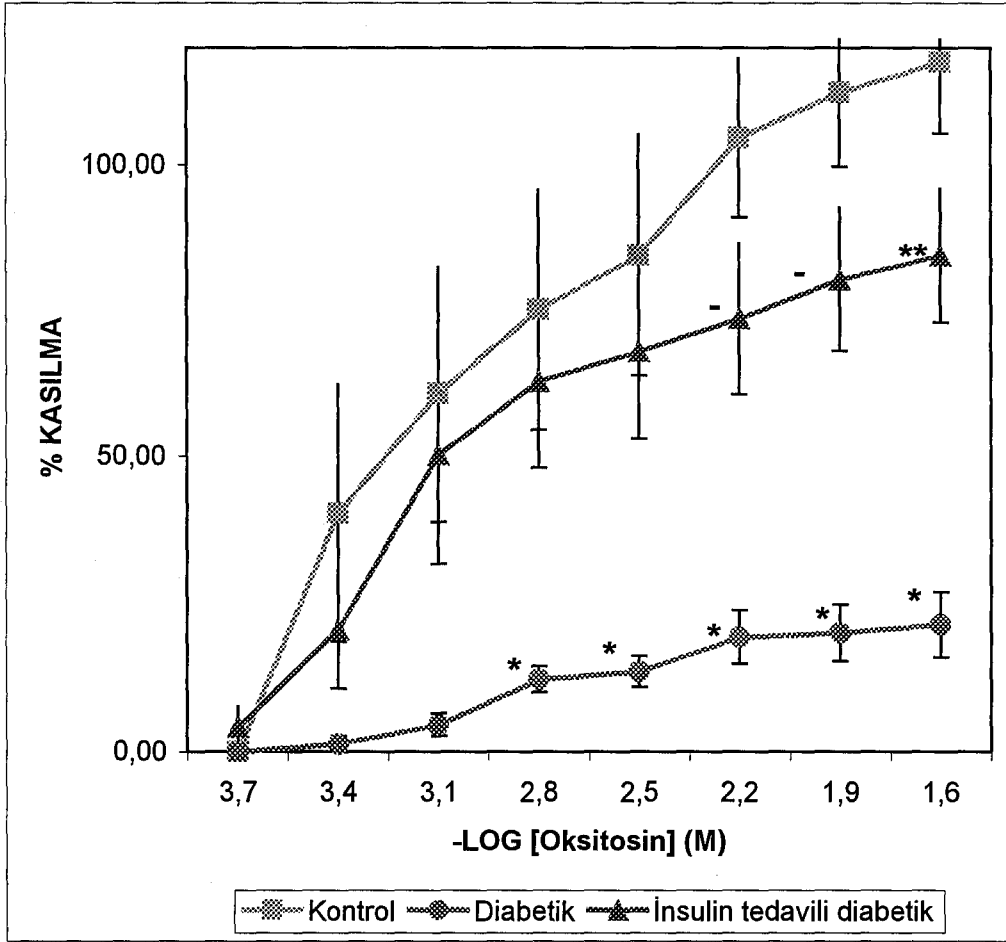


**Şekil 8.2.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 30 dk in vitro insülin tedavisi sonrası oksitosin doz-yanıt eğrileri. –  $p < 0,1$ , \*\*  $p < 0,05$ , \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılık.

**Tablo 9.2.** Oksitosin için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 30 dk in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM;  $n=5$ )

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
Oksitosin	K 30 dk.	$4,08 \pm 0,90$	$1,0933 \pm 0,0978$
	D 30 dk.	$2,83 \pm 0,11^*$	$0,2785 \pm 0,0763^*$
	I 30 dk..	$3,18 \pm 0,23$	$0,7457 \pm 0,0500$

\*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılık



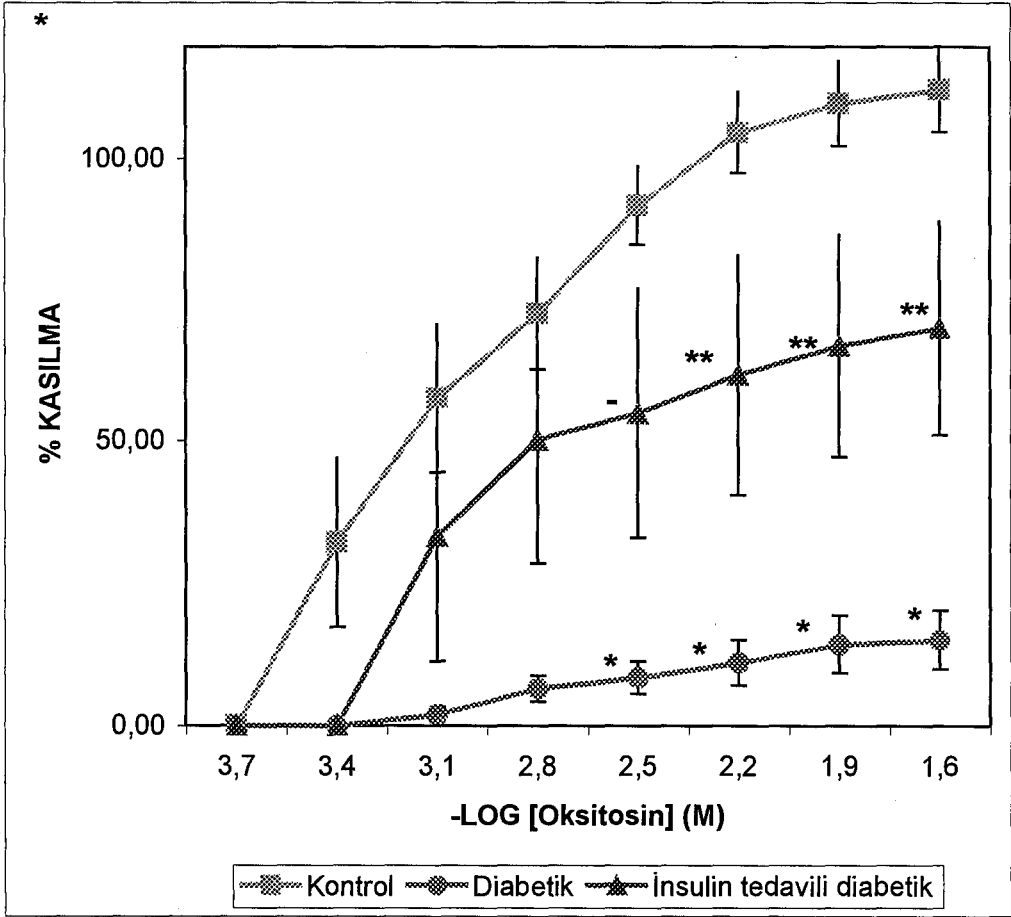
**Şekil 8.3.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 2 saat in vitro insülin tedavisi sonrası oksitosin doz-yanıt eğrileri.-  $p < 0,1$ , \*\*  $p < 0,05$ , \*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılık.

**Tablo 9.3.** Oksitosin için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 2 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
Oksitosin	K 2 saat	$3,29 \pm 0,46$	$1,1761 \pm 0,1062$
	D 2 saat	$2,85 \pm 0,12$	$0,2157 \pm 0,0483^*$
	I 2 saat	$3,16 \pm 0,22$	$0,7366 \pm 0,1002$

\*  $p < 0,005$  kontrole göre anlamlı farklılık.



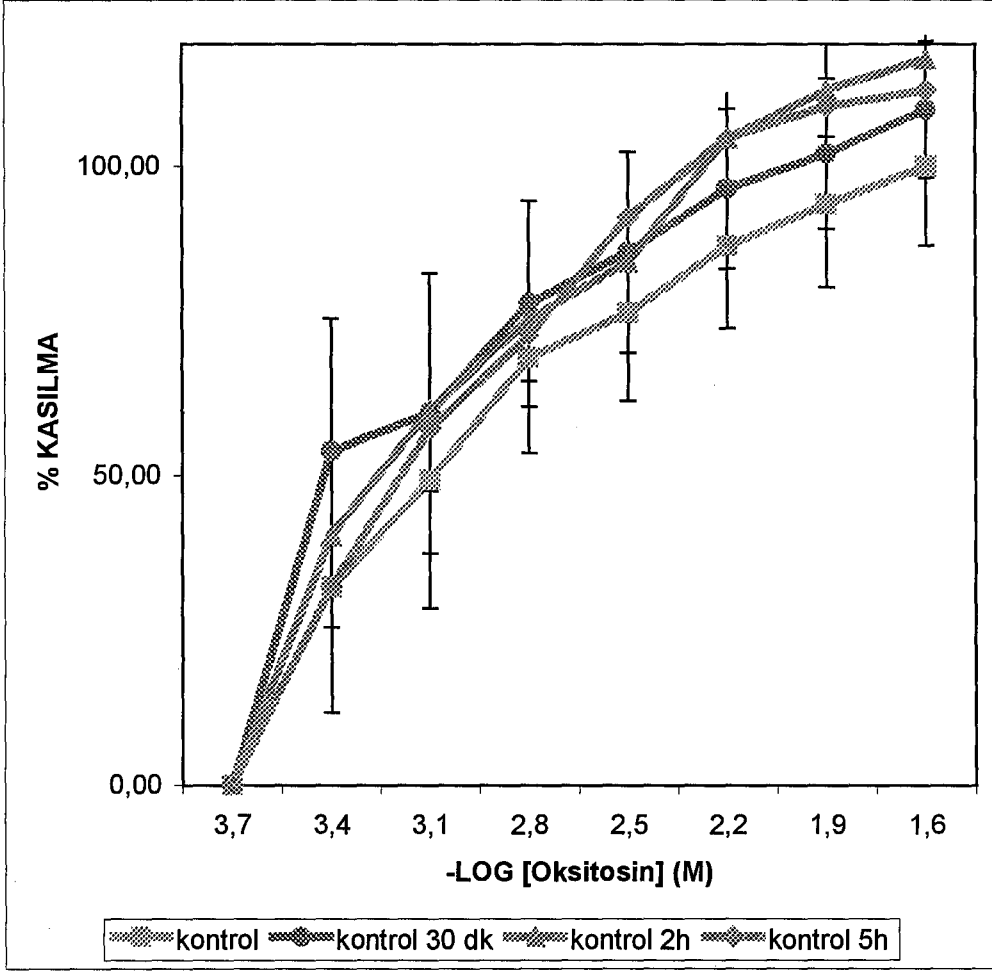


**Şekil 8.4.** Kontrol, diyabetik ve in vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası oksitosin doz-yanıt eğrileri.- p < 0,1, \*\* p < 0,05, \* p < 0,005 kontrole göre anlamlı farklılık.

**Tablo 9.4.** Oksitosin için kontrol (K), diyabetik (D) ve in vivo insülin (I) tedavili diyabetik gruplar arası 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası pD<sub>2</sub> ve α değerlerinin karşılaştırılması (±SEM; n=5)

AGONIST	TEDAVİ	pD <sub>2</sub>	α
Oksitosin	K 5 saat	3,31±0,32	1,1243±0,0664
	D 5 saat	2,01±0,68**	0,1503±0,0452*
	İ 5 saat	2,52±0,30**	0,6100±0,1650**

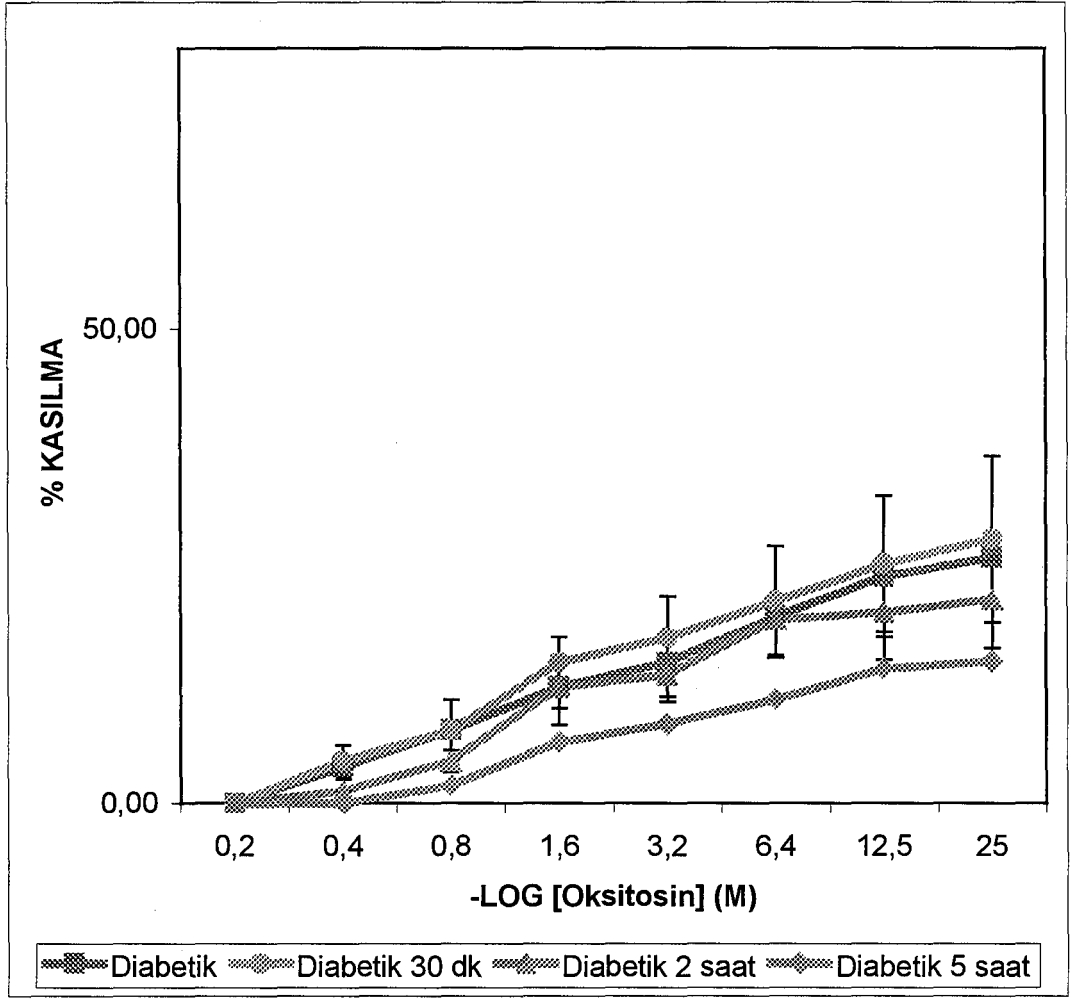
\*\* p < 0,1, \* p < 0,005 kontrole göre anlamlı farklılık.



**Şekil 8.5.** Kontrol sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası oksitosin doz-yanıt eğrileri.

**Tablo 9.5.** Oksitosin için kontrol grubunda 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)

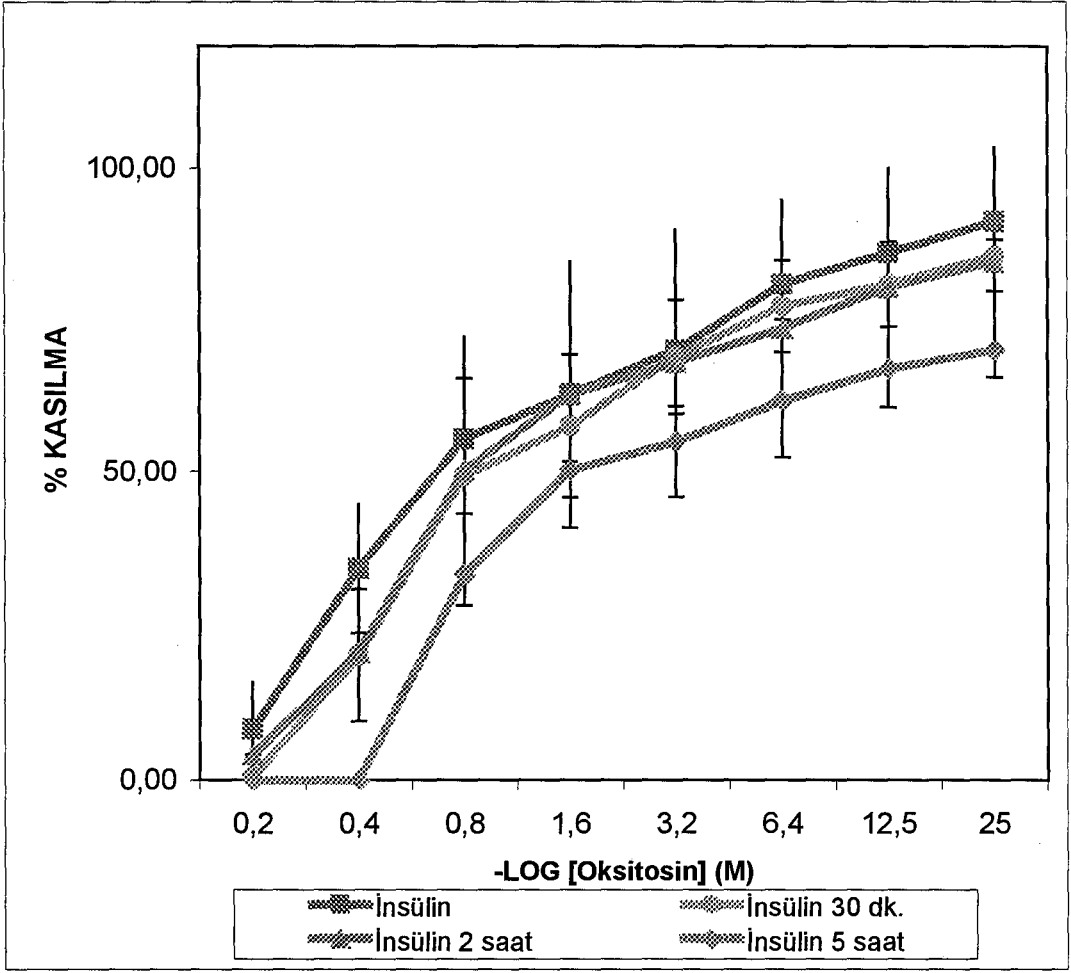
AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
Oksitosin	KONTROL	$3,39 \pm 0,41$	$1,0000 \pm 0,1125$
	K 30 dk	$4,08 \pm 0,90$	$1,0933 \pm 0,0978$
	K 2 saat	$3,29 \pm 0,46$	$1,1761 \pm 0,1062$
	K 5 saat	$3,31 \pm 0,32$	$1,1243 \pm 0,0664$



**Şekil 8.6.** Diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası oksitosin doz-yanıt eğrileri.

**Tablo 9.6.** Oksitosin için diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
Oksitosin	DIYABETİK	$2,78 \pm 0,14$	$0,2591 \pm 0,0591$
	D 30 dk	$2,83 \pm 0,11$	$0,2785 \pm 0,0763$
	D 2 saat	$2,85 \pm 0,12$	$0,2157 \pm 0,0483$
	D 5 saat	$2,01 \pm 0,68$	$0,1503 \pm 0,0452$



**Şekil 8.7.** In vivo insülin tedavili diyabetik sıçanların 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası oksitosin doz-yanıt eğrileri.

**Tablo 9.7.** Oksitosin için in vivo insülin tedavili diyabetik grupta 30 dk., 2 saat ve 5 saat in vitro insülin tedavisi sonrası  $pD_2$  ve  $\alpha$  değerlerinin karşılaştırılması ( $\pm$ SEM; n=5)

AGONIST	TEDAVİ	$pD_2$	$\alpha$
Oksitosin	İNSÜLİN	$3,48 \pm 0,37$	$0,7954 \pm 0,0262$
	İ 30 dk	$3,18 \pm 0,23$	$0,7457 \pm 0,0500$
	İ 2 saat	$3,16 \pm 0,22$	$0,7366 \pm 0,1002$
	İ 5 saat	$2,52 \pm 0,30$	$0,6100 \pm 0,1650$

## 5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus kadınlarda üreme sistemi ile ilgili ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Bu komplikasyonlar esas olarak kadınların üreme döneminde önem kazanırken, etiopatogenezi hakkında ancak sınırlı düzeyde klinik ve deneysel çalışmalar yapılmıştır. Hamilelikte diyabet hem anne hem de fetus için ciddi bozukluklara sebep olabilmektedir. Diyabetik annenin fetusunda gelişen konjenital bozuklukların haftalara göre oluşum sırası tablo 10.1.'de verilmiştir. Ayrıca doğan bebeklerde rastlanan tıbbi problemler de oldukça ciddidir (Lal, 2001).

**Tablo 10.1.** Hamilelikte konjenital malformasyonun zamanları

Haftalar	
0	Ovülasyon
1. hafta	
2. hafta	
3. hafta	Caudal gerileme
4. hafta	Spina bifida
5. hafta	Transpozisyon, renal anormallik, anensefali
6. hafta	Ventrikular septal defekt, anal atrezi
7. hafta	

Diyabetik annelerden doğan bebeklerde en sık rastlanan medikal problemler ise şunlardır

1. Makrozomi
2. Hipoglisemi
3. İntrauterin gelişmede gecikme
4. Geç dönem fetus ölümü

5. Kardiyopati
6. Pulmoner hipertansiyon
7. İdiopatik solunum güçlüğü sendromu
8. Hiperbilirubinemi
9. Hipokalsemi ve hipomagnezemi
10. Tromboz ve anormal pıhtılaşma

İyi glisemik kontrol bu riskleri diyabette azaltabilmektedir. Eğer HbA<sub>1c</sub> tip I diyabetik hamilelerinde artarsa fetal malformasyon riski de artmaktadır (Suhonen ve ark., 2000). Ayrıca hamilelik öncesi diyabetli kadınların üreme sistemi problemleri de ilerdeki hamilelik döneminde önem kazanmaktadır.

Bu tez deneylerinde sıçanlar STZ ile diyabetik yapılmıştır. STZ *Streptomyces achromogenes*'den izole edilmiş diyabetojenik bir ajandır. STZ spesifik olarak  $\beta$  hücrelerinin toksinidir (Rakieten ve ark., 1963). STZ glukoz transporterleri GLUT-2 sayesinde  $\beta$  hücrelerini etkilemektedir (Schneidl ve ark., 1994). Direkt olarak DNA hasarı (Delaney ve ark., 1995) ve indirekt olarak da NO in üretiminin (Turk ve ark., 1993) bozulması diyabetojenik etki sürecinde yer almaktadır. Sonuçta  $\beta$  hücreleri nekroz sonucunda ölmektedir (Like ve ark., 1978, Mabley ve ark., 2001). Benzer biçimde, tip 1 diyabet de pankreastaki Langerhans adacıklarının insülin salgılayan  $\beta$  hücrelerinin harap olması ile karakterizedir. Çalışmalarımızda STZ injekte edilmiş sıçanların kan-glukoz düzeyleri ölçülmüş, 300 mg/dl ve üstünde olanlar diyabetli olarak değerlendirilmiştir (Tablo 3.1). Ayrıca metabolik kafes ölçümlerinde de beklendiği gibi, tedavi edilmemiş diyabetik sıçanlarda poliüri, polifaji, polidipsi ve feçes miktarında artış gözlenmiştir. In vivo insülin tedavisi bu artışı biraz olsun indirmektedir (Şekil 3.1). Öte yandan tedavi edilmemiş deney hayvanlarının vücut ağırlıkları da normale göre azalmaktadır (Tablo 3.1).

Daha önceden yapılan bir çalışmadaki gözlemler ile uyumlu olarak (Pinna ve ark, 2000), kontrole göre uterus ağırlıkları 6 haftanın sonunda diyabetik deney hayvanlarının uterus ağırlıklarıyla karşılandığında anlamlı şekilde düştüğü bu tez kapsamında gözlenmiştir (Tablo 3.1.). Buna karşın insülin ile tedavi edilmiş deney hayvanlarının uterus ağırlıklarında anlamlı bir düzelme olamamıştır (Tablo 3.1.).

Öte yandan alloksan ve STZ ile diyabetik yapılmış deney hayvanlarının düz kaslarının çeşitli agonistlere verdiği cevapları değiştirdiği rapor edilmiştir (Öztürk ve ark., 1996). Yapılan çok sayıda çalışma göstermiştir ki, deneysel diyabetik sıçanlarda gastrointestinal kanalın çeşitli agonistlere karşı verdiği mekanik yanıtlar değişmektedir. STZ diyabetik sıçanların mide fundus şeritlerinde ACh ve KCl, barsakların da ACh ve substans P yanıtlarının arttığı gözlenmiştir. (Aihara ve ark., 1989; Liu ve ark., 1988). Ayrıca mide fundusunun serotonine verdiği yanıtların azaldığı saptanmıştır (Altan ve ark.,1988; Yıldızoğlu-Arı ve ark., 1988). Yine STZ diyabetik sıçanlardan izole edilen jejunumun bradikinin ve nörotensin, nörokinin A ve B tarafından oluşturulan kasılmalarının arttığı saptanmıştır (Mathison ve ark., 1988). Deneysel diyabetik sıçanlardan izole edilen K<sup>+</sup>-depolarize duodenumda kalsiyum yanıtlarının azaldığı anlaşılmıştır ( Öztürk ve ark.,1987; Öztürk ve ark., 1996b; Öztürk ve ark., 1997). İzole sıçan çekumlarında da  $\alpha$ -adrenerjik yanıtlarda azalma görülmüştür. Ancak ne kolinerjik ne de pürinerjik yanıtlarında bir değişme görülmemiştir. (Hoyle ve ark., 1988). Ancak, diğer bir çalışmada STZ ile diyabet yapılmış sıçan kolonlarının ACh cevaplarının yükseldiği savunulmuştur (Gür ve Karahan, 1997). Ayrıca deneysel Tip 1 ve Tip 2 diyabette de çeşitli dokulardaki  $\beta$ -adrenerjik yanıtların azaldığı gösterilmiş (Öztürk ve ark., 1992a; Öztürk ve ark., 1993; Öztürk ve ark., 1992b; Öztürk ve ark., 1990, Öztürk ve ark., 1992c). Bunların dışında diyabetik sıçanların aorta düz kasında noradrenalin ve fenilefrine verdiği yanıtların azaldığı saptanmıştır (Pfaffman ve ark., 1980; Pfaffman ve ark., 1982; Fortes ve ark., 1983; Head ve ark., 1987). Sıçan aortasındaki  $\alpha$ -adrenerjik

yanıtlardaki bu azalma insülin tedavisi ile ortadan kalkmaktadır (Pfaffman ve ark., 1982; Fortes ve ark., 1983; Head ve ark., 1987). Ayrıca idrar kesesi düz kasında in vitro koşullarda prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ve KCl gibi uyarılara verdiği kasılma cevapları diyabette bağı olarak arttığı ve insülin tedavisiyle normalize edildiği gösterilmiştir (Longhurst ve ark., 1991). Vas deferens düz kası üzerine yapılan çalışmalarda da diyabetik deney hayvanlarında kontrole göre adenerjik agonistlerinin verdiği cevabın arttığı bildirilmiştir (Kamata ve Kirisava, 1998). Yapılan bir diğer çalışmada sıçan vas deferensi agonist cevaplarındaki azalmaların testosteron seviyesine bağı olduğu bildirilmiştir (Longhurst, 1990). Görüldüğü gibi deneysel diyabet bir çok düz kasta çok çeşitli bozukluklara yol açmaktadır. Bu bozuklukların diyabetin uzun vadeli klinik komplikasyonları ile bağlantılı olması çok güçlü bir olasılıktır (Öztürk ve ark., 1996). Ancak üreme sisteminin en önemli komponentlerinden biri olan uterusun tonüs ve motilitesi hakkında pek fazla deneysel çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Tez kapsamında yer alan deneylerimizde STZ ile diyabetik yapılmış deney hayvanlarının uterus düz kasındaki kontraktıl oksitosin,  $PGF_{2\alpha}$ , ACh, anjiotensin II ve bradikinin cevapları, diyabetik olmayan deney hayvanlarınıninki ile karşılaştırıldı. Kontrole göre uterus düz kasındaki kontraktıl ACh,  $PGF_{2\alpha}$ , Oksitosin, A II ve BK cevaplarında diyabete bağı olarak istatistiksel biçimde anlamlı düşmeler olduğu bulunmuştur (Şekil 4.1- 8.1.) .

Yukarıda belirtilen kontraktıl cevap bozukluklarının in vitro ve in vivo insülin tedavisi sonucunda ne yönde değiştiği de bu tez kapsamında yaptığımız deneyler ile araştırılmıştır. Gerek in vivo gerekse in vitro insülin tedavisinin deneysel diyabet nedeniyle düz kaslarda oluşan değişimler üzerine etkileri daha önce literatüre geçmiş çeşitli çalışmalarda irdelenmiştir. Diyabetik deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda gastrointestinal kanalda ve atriumda  $\beta$ -adrenerjik cevaplarda azalma olduğu gösterilmektedir. (Özüarı A ve ark., 1993; Altan ve ark., 1987; Öztürk ve



ark., 1990). Bununla beraber gastrointestinal düz kas fonksiyonlarının düzenlenmesinde insülinin önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Yıldızoğlu-Arı ve ark. (1988) in vitro insülin ile 4-5 saatlik inkübasyon sonrası duodenumdaki  $\beta$ -adrenerjik cevabın arttığını göstermiştir. Aynı şekilde diyabetik sıçan fundusun da 5-HT cevaplarındaki azalmada in vivo insülin tedavisiyle artmaktadır, ancak in vitro insülin tedavisi etkili olamamaktadır. Burada in vivo insülin etkisinde indirek mekanizmaların rol oynadığı iddia edilmiştir. Diyabetik sıçanların duodenum düz kası üzerindeki bu insülin etkisinin hücresel protein sentezinin ve buna bağlı olarak reseptör sentezinin artmasının yol açtığı ileri sürülmektedir (Yıldızoğlu-Arı ve ark, 1988; ) 4-5 saatlik bir periyot protein sentezi (Danon ve ark., 1978) ve reseptör sentezi için yeterli bir süre olduğu bildirilmiştir (Regoli ve ark., 1978). Bununla beraber insülinin bu etkisinin insülin antikoru veya protein sentez inhibitörlerinin engellenebileceği bildirilmiştir (Öztürk ve ark, 1993). Diğer bazı düz kaslarda gözlenen in vitro insülin etkisi, yaptığımız deneylerde uterus düz kasındaki ACh, BK, A II ve oksitosin cevaplarındaki düşme üzerine gözlenememiştir. (Şekil 5.2-8.2). Buna karşın in vivo insülin tedavisi sonucunda tüm bu agonistlerin azalan cevaplarında artma olmaktadır. Özellikle oksitosin ve de  $PGF_{2\alpha}$  nın uterus düz kasındaki kasılma cevapları, in vivo insülin tedavisi ile non-diyabetik sıçanların uterus kasındaki cevaplara hemen hemen tamamen geri dönmüştür.

Oksitosin uterustaki aktivitesini östrojen aracılığı ile göstermektedir. Östrodiol reseptörleri bir çok memelinin ürogenital organlarında bulunmaktadır. Ovariectomi sonrası hem diyabetik hemde diyabet olmayan deney hayvanlarının uretral preparatlarda ATP, noradrenalin ve KCl cevaplarında azalma gösterilmiştir. Ovariectominin sebep olduğu fonksiyonel anomalilerin de östrojen tedavisiyle biraz olsun onarılabildiği bildirilmiştir (Pinna ve ark, 2000). Yapılan diğer bir çalışmada overiektomili diyabetik sıçanların östrodiol tedavisi, noradrenalin cevaplarını etkilerken, histamin ve L-NMA (N-metil L-arjinin asetat) cevaplarının düzeltmediği gösterilmiştir (Bolego ve ark., 1999). Nadal ve ark. (1988) da östrodiol'ün

insülinotropik etkisi olduğu ve bu etkisini de  $K_{ATP}$  kanallarının aktivitesini düzenleyerek yaptığını öne sürmektedir. Tüm bu çalışmalar göstermektedir ki, diyabet ile östrojen arasında yakın bir ilişki vardır. Bunların ışığında, oksitosin ve prostaglandin  $F_{2\alpha}$  nin kasılma cevaplarındaki in vivo insülin tedavisi sonucu görülen düzelmenin östrojen ile bağlantılı olduğu düşünülebilir. Ancak, bunun anlaşılabilmesi için yeni deneylerin yapılması gerekmektedir.

Miyometriyumun, diğer düz kaslarda olduğu gibi, kasılması sitoplazmadaki serbest  $Ca^{2+}$  konsantrasyonunun artmasına bağlıdır (Mironneau, 1994). Daha önceden yapılan çalışmalarda uzun süreli diyabetin bazı düz kasların  $Ca^{2+}$  duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir (Öztürk ve ark., 1987). Bu duyarlılık azalması kalmodulin afinitesinin veya seviyesinin azalması sonucu olabilir. Kalmodulin düzeylerine sıçanlarda aorta, trakea, vas deferens ve duodenum düz kaslarında bakılmış ve uzun süreli diyabette kalmodulin seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (Öztürk ve ark., 1994a) ancak insülin tedavisinin kalmodulin düzeylerindeki değişimi düzeltmediği bildirilmiştir (Aydın ve ark., 1996).

$pD_2$  ve  $\alpha$  değerleri ele alındığında;  $PGF_{2\alpha}$  ve oksitosine ait bu parametrelerin deneysel diyabette dramatik olarak düştüğü ve in vivo insülin tedavisi ile normalize olduğu görülmektedir. Bu durum bize anılan bu iki agonistin uterusdaki reseptör sayısında ve/veya afinitesinde diyabete bağlı spesifik değişimler olduğunu düşündürmektedir. Ancak, diğer agonistlerde de görülen değişimler uterus düz kasında kontraktıl mekanizmalarda da, (örneğin  $Ca^{2+}$ /kalmodulin metabolizması gibi) bozulmaların olduğunu göstermektedir. In vitro insülin tedavisinin ise hemen hemen hiç etkili olamaması ise insülin'in beligin biçimde  $PGF_{2\alpha}$  ve oksitosin üzerinde görülen düzeltici etkisinin, vücuttaki başka mekanizmaların aracılığı ile oluşabileceğini akla getirmektedir. Östrojenik hormonların bu düzeltici etkiye aracılık etmesi bizce güçlü bir olasılık olmasına karşın, bu konuda yeni deneylerin yapılması gerekmektedir. Tez

kapsamında elde ettiğimiz bulgular, deneysel diyabete bağlı olarak test ettiğimiz agonistlerin uterustaki kontraktil cevaplarında görölen azalmaların, diabetes mellitus'un üreme sistemiyle ilgili klinik komplikasyonları ile bağlantılı olduğunu da ortaya koymaktadır.

## 6. KAYNAKLAR

Accili D. New Perspective in Diabetes Research and Treatment. *Trends Endocrinol. Metab.*, **11**, 349-350, (2000).

Aihara K., Sakai Y. Hyperreactivity of Contractile Response in Gastric Fundus Smooth Muscle from Rats with Diabetes Induced by Streptozotocin. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **302**, 220-231, (1989).

Alici B., Gümüştaş M.K., Özkara H., Akkuş E., Demirel G., Yencilek F., Hattat H. Apoptosis in the Erectile Tissues of Diabetic and Healthy Rats. *Br. J. U. Int.*, **85**, 326-329, (2000).

Altan V.M., Yıldızoğlu N., Öztürk Y. Decreased Gastro-İntestinal Responses To Certain Agonists in Streptozotocin and Alloxan-Diabetic Rats in vitro. *Pharmacology*, **31**, 143-148, (1987).

Altan V.M., Yıldızoğlu-Arı N., Öztürk Y. İnsülin, Oral Hipoglisemik İlaçlar, Glukagon Ve Somatostatin. Farmakoloji ders kitabı. (Ed.) Bökesoy T.A., Çakıcı İ., Melli M. Gazi Kitapevi, Ankara, (2000), s. 366.

Altan V.M., Yıldızoğlu-Arı N., Öztürk Y., Decrease Gastro-İntestinal Resposes To Certain Agonists in Alloxan and Streptozotocin-Diabetic Rats in vitro. *Gen. Pharmacol.*, **19**, 665-668, (1988).

American Diabetes Association (A.D.A.) Standarts of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **25**, 213-217, (2002).

American Diabetes Association (A.D.A.). Report of Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **23**, suppl. 1, (2000).

Anonymous (2000). The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1923. <URL <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1923/>>

Ariëns, E.J., Van Rossum, J.M., pD<sub>x</sub>, pA<sub>x</sub> and pD'<sub>x</sub> Values in Analysis of Pharmacodynamics. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **110**, 275-299, (1957).

Aydın S., Öztürk Y., Altan V.M. Yıldızoğlu-Arı N., Özçelikay A.T. Effect of Insulin Treatment on Smooth Muscle Calmodulin Levels in Rats with Long-Term Streptozotocin-Diabetes. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **116**, 67-71, (1996).

Bailey C.J. Potential New Treatment for Type 2 Diabetes. *Trends Biochem. Sci.*, **21**, 259-265, (2000).

Barabe J., Park W.K., Regoli D. Application of Drug Reseptor Theries of the Analysis of the Myotropic Effects of Bradikinin. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **53**, 345-353, (1975).

Bargen J.A, Bollman J.L, Kepler E.J. " Diarrhea of Diabetes" and Steatorrhea of Pankreatic Insufficiency. *Mayo Clin. Proc.*, **11**,737-742, (1936).

Berk-Nielsen H., Henriksen J.E., Vaag A., Hother-Nielsen O. Pathophysiology of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **28** Suppl. 13-25, (1995).

Bienia R., Ripoli I. Diabetic Ketoacidosis. *JAMA*, **241**(5), 510-511, (1979).

Björk S. The Cost of Diabetes and Diabetes Care. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **54** Suppl., 13-18, (2001).

Bolego C., Cignarella A., Zancan V., Pinna C., Zanardo R., Puglisi L. Diabetes Abolishes the Vascular Protective Effects of Estrogen in Female Rats. *Life Sci.*, **64**, 741-749, (1999).

Cirkel U., Burkart W., Stahker E., Buchholz R. Effects of Alloxan-Induced Diabetes Mellitus on the Metabolism of the Rat Placenta. *Arch. Gynecol.* **237**, 155-163, (1986).

Corbett J.A. K Cells: A Novel Target for Insulin Gene Therapy for the Prevention of Diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.*, **12**, 140-142, (2001).

Danon A., Assouline G. Inhibition of Prostaglandin Biosynthesis by Corticosteroids Requires RNA and Protein Synthesis. *Nature*, **273**, 552-554, (1978).

Delaney C.A., Dunger A.M., Matteo M., Cunningham J.M., Green M.H.L., Green I.C. Comparison of Inhibition of Glucose-Stimulated Insulin by STZ and Methyl and Ethyl Nitrosoureas and Methane Sulphanates: Lack of Correlation with Nitric Oxide Relasing or O<sub>6</sub>-Alkylating Ability. *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 2015-2020, (1995).

De Vriese A.S., Verbeuren T.J., De Voorde J.V., Lameire N.H. Endothelial Dysfunction in Diabetes. *Br. J. Pharmacol.*, **130**, 963-974, (2000).

Dorman J.S., Steenkiste A.R., Foley T.P., Strotmeyer E.S., Burke J.P., Kuller L.H., Kwoh C.K. Menopause in Type 1 Diabetic Women: Is it Premature? *Diabetes* **50**, 1857-1862, (2001).

Dunne F.P. Pregestational Diabetes Mellitus and Pregnancy. *Trends Endocrinol. Metab.*, **10**, 179-181, (1999).

Erspamer V., Falconieri-Erspamer G. Pharmacological of Eledoisin on Extravascular Smooth Muscle. *Br. J. Pharmacol.*, **19**, 337-354, (1962).

Faraci, F.M., Heistad D.D. Regulation of the Cerebral Circulation: Role of Endothelium and Potassium Channels. *Physiol. Rev.*, **78**, 53-97, (1998).

Farmer S.G., Burch R. M., Dehaas C.J., Togo J., Steranka L.R. [Arg1-Dphe7]-substituted analogs of bradykinin inhibit vasopressin- and bradykinin-induced

contractions of uterine smooth muscle. *J. Pharmacol Exp. Ther.*, **248**, 677-681, (1988).

Feingold K.R., Funk J.L. Disorders of the Endocrine Pancreas. In: Pathophysiology of Disease. An Introduction to Clinical Medicine. Ed. McPhee S.J., Lingappa V.R., Ganong W.F., Lange J.D., Appleton and Lange, New York. 3<sup>rd</sup> Ed., (2000) p.454.

Finney D.J. Statistical Methods in Biological Assay. Griffin, London, (1978).

Fjier J.S. İnsülin Receptors and Insulin Resistance. *Ann. Rev. Med.*, **34**, 145-60, (1983).

Fortes Z.B., Garcia L.J., Scivoletto R. Vascular Reactivity in Diabetes Mellitus: Role of the Endothelial Cell. *Br.J.Pharmacol.*, **79**, 771-778, (1983).

Gaither K., Quraishi A.N, Isley N.P. Diabetes Alters the Expression and Activity of the Human Placental GLUT-1 Glucose Transporter. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **84**, 695-701, (1999).

Gale E.A.M. The Discovery of Type 1 Diabetes. *Diabetes*, **50**, 217-225, (2001).

Ganong W.F. Endocrine Function of the Pancreas and Regulation of Carbohydrate Metabolism. In: Review Of Medical Physiologi. 19<sup>th</sup> Ed., Appleton and Lange, Stanford, Connecticut, (1999), s.318-340.

Greenberg R.A., Sacks D.B. Screening for Diabetes: Is it Warranted? *Clin. Chim. Acta*, **315**, 61-69, (2002).

Grodsky G.M. Kinetics of Insulin Secretion Underlying Metabolic Events. In: Diabetes Mellitus. A Fundamental and Clinical Text. Ed. LeRoith D., Taylor S.I., Olefsky J.M., Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2<sup>nd</sup> Ed., (2000), pp.2-9.

Guyton A.C., Hall, J.E. İnsülin, Glukagon ve Diabetes Mellitus. In: Textbook of Medical Physiology (Tıbbi Fizyoloji), Çev. Çavuşoğlu H., Yeğen B.Ç., Aydın Z., Alican İ., 10. Ed., Nobel Tıp Kitapevi, ss.884-897. (2000).

Gür S., Ari N., Öztürk Y. Increased Responses to Adenosine in Isolated Left Atria from Streptozocin-Diabetic Rats: Evidence for the Involvement of Hypothyroidism. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **29**, 174-179, (1997).

Gür S., Karahan S.T. Effects of Adenosine 5'-Triphosphate, Adenosine and Acetylcholine in Urinary Bladder and Colon Muscles from Streptozotocin Diabetic Rats.. *Arzneim. Forsch.*, **47**, 1226-1229, (1997).

Gür S., Öztürk Y. The Negative Inotropic Effect of Adenesine in Left Atria of Insulin-Dependent Diabetic, Non-İnsulin-Dependent Diabetic and Hypothyroid Rats. *Drug Dev. Res.*, **31**, 275, (1994).

Hanson U., Persson B., Thunell S. Relationship Between Haemolobin A<sub>1c</sub> in Early Type I (Insulin-Dependent) Diabetic Pregnancy and the Occurrence of

- Spontaneous Abortion and Fetal Malformation in Sweden. *Diabetologia*, **33**, 100-104, (1990).
- Head P.J., Longhurst P.A., Panek R.L., Stitzel R.E. A Contrasting Effect of the Diabetic State upon the Contractile of Aortic Preparations from the Rat and Rabbit. *Br. J. Pharmacol.*, **91**, 275-286, (1987).
- Hoyle C.H.V., Reilly W.M., Lincoln J., Burnstock G. Adrenergic, But Not Cholinergic or Purinergic Responses Are Potentiated in the Caecum of Diabetic Rats. *Gastroenterology*, **94**, 1357-1367, (1988).
- Hytinanti T.K., Koistinen H.A., Teramo K., Karonen S.L., Koivisto V.A., Andersson S. Increased Fetal Leptin in Type I Diabetes Mellitus Pregnancies Complicated by Chronic Hypoxia. *Diabetologia*, **43**, 709-713, (2000).
- Irlbeck M., Zimmer H.G. Functional Responses of the Left and Right Heart of Diabetic Rats To  $\alpha$ - and  $\beta$ - Adrenergic Receptor Stimulation. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **31**, 79-86, (1996).
- Jackson F.L., Hutson J.C. Altered Responses to Androgen in Diabetic Male Rats. *Diabetes*, **33**, 819-824, (1984).
- James P.C., Goldspink F. Maternal Diabetes in Rats II. Effects on Fetal Growth and Protein Turnover. *Diabetes*, **37**, 1671-1677, (1988).
- Javitt J.C., Chiang Y. Economic Impact of Diabetes. In: Diabetes in America, Ed. National Diabetes Data Group, 2<sup>nd</sup> Ed., (1995), pp.601-613.
- Jeremy J.Y., Thompson C.S. Mikhailidis D.P., Dandona P. Experimental Diabetes Mellitus Inhibits Prostacyclin Synthesis by the Rat Penis: Pathological Implications. *Diabetologia*, **28**, 365-368, (1985).
- Jovanovic L., Metzger B.E., Knopp R.H., Conley M.R., Park E., Lee Y.J., Simpson J.L., Holmes L., Aarons J.H., Mills J.L. The Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care*, **21**, 1978-1984, (1998).
- Kamata K., Kirisawa H. Changes in Electrophysiological Properties and Noradrenaline Response in Vas deferens of Diabetic Rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **350**, 237-241(1998).
- Karasu Ç., Öztürk Y., Altan N., Yıldızoğlu-Arı N., İkizler C., Altan V.M. Thyroid Hormones Mediated Effect of Insulin on Alloxan Diabetic Rat Atria. *Gen. Pharmacol.*, **21**, 735-740, (1990).
- Katzung B.G. Pancreatic Hormones and Antidiabetic Drugs. In: Basic and Clinical Pharmacology. Stanford, Connecticut, 7<sup>th</sup> Ed., (1988) pp.684-685.
- Kautzky-Willer A., Pacini G., Tura A., Biegelmayer C., Schneider B., Ludvik B., Prager R., Waldhausl W. Increased Plasma Leptin in Gestational Diabetes. *Diabetologia*, **44**, 164-172, (2001).

Kayaalp, S.O., İnsülin, Oral ve Diğer Antidiyabetik İlaçlar ve Glukagon. Rasyonel tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji'de. 2. Cilt, Hacettepe Taş Kitapevi, Ankara, (2000), s.1244.

Keshvarzian A., Iber F.L. Intestinal Transit in Insulin-Requiring Diabetics. *Am. J. Gastroenterol.*, **81**, 257-260, (1986).

Keskil (Aktuna) Z., Bayram M., Ercan Z.S.; Türker R.K. The Contribution of Nitric Oxide and Endothelins to Angiotensin II. Evoked Responses in the Rat Isolated Uterus Smooth Muscle. *Gen. Pharmacol.*, **33**, 307-312, (1999).

Kıkta D.C., Fregly M.J. Effect of in vitro Administration of Captopril on Vascular Reactivity of Rat Aorta. *Hypertension*, **4**, 118-24, (1982).

Kostraba J.N., Klein R., Dorman J.S., Becker D.J., Drash A.L., Maser R.E., Orchard T.J. The Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Am. J. Epidemiol.* **133**, 381-391, (1991).

Lafçı-Erol D., Altan V.M., Öztürk Y. Increase  $\alpha_1$ -Adrenergic Responsiveness of Alloxan Diabetic Rat Atria: Effects Insulin Therapy and Thyroidectomy. *Gen. Pharmacol.*, **25**, 559-564, (1994).

Lal L.S., Offiong C. Pregnancy in a Diabetic Patient, *US Pharmacist*, **26(11)**, (2001) <URL <http://www.uspharmacist.com> >

Lembeck F., Griesbacher T., Eckhardt M., Hence S., Brepohl G., Knolle J. New, Long-Acting, Potent Bradykinin Antagonists. *Br. J. Pharmacol.*, **102**, 297-304, (1991).

Like A.A., Appel M.C., Williams M., Rossini A.A. Streptozotacin-Induced Pancreatic Insulinitis in Mice. *Lab. Invest.*, **38**, 470-486, (1978).

Liu H.S., Karakita T., Homma S. Acetylcholine and Substance P Responsiveness of Intestinal Smooth Muscles in STZ Diabetic Rats. *Jap. J. Physiol.*, **38**, 787-797, (1988).

Longhurst P.A., Kauer J., Levin R.M. The Ability of Insulin Treatment to Reverse or Prevent the Changes in Urinary Bladder Function Caused by Streptozotacin-Induced Diabetes Mellitus. *Gen. Pharmacol.*, **22**, 305-311, (1991).

Longhurst P.A. The Effects of Testosterone or Insulin Treatment on Contractile Responses of the Rat Vas deferens Following Castration or Streptozotacin-Induced Diabetes Mellitus. *Gen Pharmacol.*, **21**, 427-34, (1990).

Luft R. Oscar Minkowski: Discovery of the Pancreatic Origin of Diabetes, 1889. *Diabetologia*, **32**, 399-401, (1989)

Mabley J.G., Suarez-Pinzon W.L., Hasko G., Salzman A.L., Rabinovitch A., Kun E., Szabo C. Inhibition of Poly(Adp-Ribose) Synthetase by Gene Disruption or Inhibition with 5-Indo-6-Amin-1,2-Benzopyrone Protects Mice from Multiple-Low-Dose-STZ-Induced Diabetes. *Br. J. Pharmacol.*, **133**, 909-919, (2001).



- Maffei M., Volpe L., Di Cianni G., Bertacca A., Ferdeghini M., Murru S., Teti G., Casadidio I., Cecchetti P., Navalesi R., Benzi L. Plasma Leptin Levels in Newborns from Normal and Diabetic Mothers. *Horm. Metab. Res.*, **30**, 575-580, (1998).
- Malins J.M., French J.M. Diabetic Diarrhea. *Q. Jl. Med.*, **26**, 461-480, (1957).
- Manchester K.L. Before Insulin. *Trends Endocrinol. Metab.*, **8**, 295-298, (1997).
- Margon N.G. Regulation of Insulin Secretion by  $\alpha(2)$ -Adrenergic Agonists. *Trends Pharmacol. Sci.*, **8**, 369-370, (1987).
- Margort e Silva M.J., Capaz F. R., Vale M. R. Effects of the Water Soluble Fraction from Leaves of *Ageratum conyzoides* on Smooth Muscle. *Phytother. Res.*, **14**, 130-132, (2000).
- Mathison R., Davison J.S. Modified Smooth Muscle Responses of Jejunum in Streptozocin-Diabetic Rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **244**, 1045-1051, (1988).
- Mc Culloch D.K., Young R.J., Prescott R. J., Campbell I.W., Clarke B.F. The Natural History of Impotence in Diabetic Men. *Diabetologia*, **26**, 437-440, (1984).
- Mc Nally E.F., Reinhard A., Schwartz P. Small Bowel Motility in Diabetics. *Am. J. Dig. Dis.*, **14**, 163-169, (1969).
- McNeil J.H., Tahilliani A.G. Diabetes Induced Cardiac Changes. *Trends Pharmacol. Sci.*, **7**, 364-367, (1986).
- Mironneau J. Uterine Smooth Muscle: Electrophysiology and Pharmacology. In: Pharmacology of smooth muscle. Ed. Szekeres L., Papp J.Gy. Springer-Verlag, Hungary, (1994), p.450.
- Mirouze J. Insulin Treatment: A Non-Stop Revolution. *Diabetes*, **25**, 209-211, (1983).
- Moley K.H. Hyperglycemia and Apoptosis: Mechanisms for Congenital Malformations and Pregnancy Loss in Diabetic Woman. *Trends Endocrinol. Metab.*, **12**, 78-82, (2001).
- Montelongo A., Lasuncion M.A. Pallardo L.F., Herrera E. Longitudinal Study of Plasma Lipoproteins and Hormones During Pregnancy in Normal and Diabetic Women. *Diabetes*, **41**, 1651-1659. (1992).
- Morris J.A. Fetal Origin of Maturity-Onset Diabetes Mellitus. Genetic Or Environmental Cause? *Med. Hypothesis*, **51**, 285-88, (1998).
- Nadal A., Rovira J.M., Lariba O., Leon-Quinto T., Andreu E., Ripoll C., Soria B. Rapid Insulinotropic Effect of  $17\beta$ -Estradiol Via a Plasma Membrane Receptor. *FASEB J.*, **12**, 1341-1348, (1998).
- Nilsson P.M. Increased Weight and Blood Pressure in Adolescent Male Offspring to Mothers with Pre-Pregnancy Diabetes. A Genetic Link?. *J. Human Hypertension*, **13**, 793-795, (1999).

Niwa T., Matsukawa Y., Senda T., Nimura Y., Hidaka H., Niki I. Acetylcholine Activates Intracellular Movement of Insulin Granules in Pancreatic  $\beta$ -Cells Via Inositol Triphosphate-Dependent Mobilization of Intracellular  $Ca^{+2}$ . *Diabetes*, **47**, 1699-1705, (1998).

Orci L., Vassalli J.D., Perrelet A. The Insulin Factory. *Sci. Amer.*, **259**, 50-61, (1988).

Özçelikay A.T., Altan V.M., Yıldızoğlu-Arı N., Altınkurt O., Onur F., Öztürk Y. Basal and Histamine-Induced Gastric Acid Secretion in Alloxan Diabetic Rats. *Gen. Pharmacol.*, **24**, 121-126, (1993b).

Özçelikay A.T., Altınkurt O., Öztürk Y., Yıldızoğlu-Arı N., Altan V.M. Biostatistical Modeling of the Effect of Intravenous Histamine-Infusion on the Rat Gastric Acid Secretion. *J. Pharmacol. Meth.*, **24**, 241-250, (1990).

Özçelikay A.T., Yıldızoğlu-Arı N., Özüarı A., Öztürk Y., Altan V.M. Effect of Vanadate on Alloxan-Diabetic Rat Atria. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **19**, 189-194, (1993a)

Öztürk Y. Neden Şeker Hastalığı? Neden Deneysel Diabet Modelleri? *TFD Bülteni*, **55**, 18-19, (1999).

Öztürk Y., Altan V.M., Yıldızoğlu-Arı N., Duration Dependent Changes in Calcium Responsiveness in Alloxan-Diabetic Rat Intestine. *J. Diabetes Complic.*, **10**, 288-293, (1996 b)

Öztürk Y., Altan V.M., Özçelikay A.T., Yıldızoğlu-Arı N. Beneficial Effect of Insulin on the Decreased Gastrointestinal  $\beta$ -Adrenergic Responses in Streptozotocin Diabetic Rats: A Contributing Role of Protein Biosynthesis. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **317**, 81-92, (1992b)

Öztürk Y., Altan V.M., Yıldızoğlu-Arı N. Effect of Experimental Diabetes and Insulin on Smooth Muscle Functions. *Pharmacol. Rev.* **48**, 69-112, (1996a).

Öztürk Y., Altan V.M., Yıldızoğlu-Arı N.  $\beta$ -Adrenergic Responsiveness of the Gastrointestinal Tract in Diabetic Rats. *Pharmacol. Toxicol.* **71**, 250-253, (1992c).

Öztürk Y., Aydın S., Altan V.M., Yıldızoğlu-Arı N., Özçelikay A.T. Effect of Short and Long Term Streptozotocin Diabetes on Smooth Muscle Calmodulin Levels in the Rat. *Cell Calcium*, **16**, 81-86, (1994a).

Öztürk Y., Aydın S., Özçelikoğlu A.T., Altan V.M., Yıldızoğlu-Arı N. Calmodulin Content and in vitro Contractility of Duodenum from Streptozotocin-Induced Diabetic Rats: Effects of Insulin Therapy and Calmodulin Antagonism. *Eur. J. Pharmacol.* **321**, 59-65, (1997).

Öztürk Y., Özçelikay A.T., Altan V.M., Altınkurt O. Linear Modeling of the Effect of Intravenous Histamin Infusion on Rat Gastric Acid Secretion: A Biostatistical Evaluation by Splitting the Time-Effect Curves. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **13**, 463-469, (1991).

Öztürk Y., Özçelikay A.T., Yıldizoğlu-Arı N., Altan V.M., Altinkurt O. Effect of Diabetes on Histamin-Induced Gastric Acid Secretion in Alloxan Diabetic Rats. *Gen. Pharmacol.*, **24**, 121-126, (1993b).

Öztürk Y., Yıldizoğlu-Arı N., Altan V.M., Özçelikay A.T. Effect of Insülin on the Decreased  $\beta$ -Adrenergic Responses of Duodenum and Atrium Isolated from Streptozotocin Diabetic Rats. *Gen. Pharmacol.*, **24(1)**, 217-223, (1993).

Öztürk Y., Yıldizoğlu-Arı N., Altan V.M. Altered  $\alpha$ -Adrenergic Responses of Vas Deferens to Noradrenaline and Tyramine from Rats with Short- and Long- Term Alloxan Diabetes. *Gen. Pharmacol.* **25**, 1519-1524, (1994b).

Öztürk Y., Yıldizoğlu-Arı N., Altan V.M. Effect of Lithium on Gastrointestinal Complications in Alloxan-Diabetic Rats. *Gen. Pharmacol.*, **23**, 769-773, (1992a)

Öztürk Y., Yıldizoğlu-Arı N., Altan V.M., Özçelikay A.T. Effect of Insulin on the Decreased  $\beta$ -Adrenergic Responses of Duodenum and Atrium Isolated from Streptozotocin Diabetic Rat. *Gen. Pharmacol.*, **24**, 217-223, (1993a)

Öztürk Y., Yıldizoğlu-Arı N., Altan V.M., Karasu Ç. Altered Response to Calcium and Trifluoperazine in  $K^+$ -Depolarized Duodenum from Alloxan Diabetic Rat. *Pharmacol. Res. Commun.*, **19**, 597-608, (1987).

Öztürk Y., Yıldizoğlu-Arı N., Özüarı A., Özçelikay A.T. Altan V.M. Decreased Adrenargic Responses of Rat Small Intestine due to Non-Insulin Dependent Diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, **9**, 123-127, (1990).

Özüarı A., Öztürk Y., Yıldizoğlu-Arı N., Özçelikay A.T., Altan V.M. The Effects of Glyburide and Insulin on the Cardiac Performance in Rats with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Gen. Pharmacol.* **24**, 165-169, (1993).

Pal S. "Silent" Diabetes Affects 5.4 Million, *US Pharmacist*, **26(11)**, (2000) <URL <http://www.uspharmacist.com> >

Persson B., Hanson U. Epidemiologic Observations of Spontaneous Abortions and Congenital Malformations in Diabetic Pregnancy: Relationship to Influence of Hba<sub>1c</sub> in Early Pregnancy. In: Diabetes, Ed. Larkins R., Zimmet P., Chisholm D., Elsevier, Amsterdam, (1989), pp.743-745.

Pfaffman M.A., Ball C.R., Darby A., Hilman R. Insulin Reversal of Diabetes-Induced Inhibition of Vascular Contractility in the Rat. *Am. J. Physiol.*, **242**, H490-H495, (1982).

Pfaffman M.A., Hilman R., Darby A. Contractile and Relaxing Activity of Arterial Smooth Muscle from Streptozotocin Diabetic Rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.*, **30**, 283-299, (1980).

Pickup J.C. Williams G. Sexual Function in Diabetic Man. In: Chronic complication of diabetes. Blackwell Scientific Publ., Oxford, (1994a), pp.277-281.

Pickup J.C. Williams G. Sexual Function in Diabetic Women. In: Chronic complication of diabetes. Blackwell Scientific Publ., Oxford, (1994a), pp.273-276.

Pinna C., Zanardo R., Cignarella A., Bolego C., Eberini I., Nardi F., Zancan V., Puglisi L. Diabetes Influences the Effects of 17 $\beta$ -Estradiol on Mechanical Responses of Rat Urethra and Detrusor Strips. *Life Sci.*, **66**, 617-627, (2000).

Rakieten N., Rakieten M.L. Nadkarni M.V. Studies on the Diabetogenic Action of Streptozotocin. *Cancer Chemother. Rep.* **29**, 91, (1963).

Ramanadham S., Tenner T.E. Chronic Effects of Streptozotocin Diabetes on Myocardial Sensitivity in the Rat. *Diabetologia*, **29**, 741-748, (1986).

Regoli D., Marceau F., Barabe J. De Novo Formation of Vascular Receptors for Bradykinin. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **56**, 674-677, (1978).

Robinson J., Canavan J.P., El Haj A.J., Goldspink D.F. Maternal Diabetes in Rats I. Effects on Placental Growth and Protein Turnover. *Diabetes*, **37**, 1665-1670, (1988).

Rodrigues B., Poucheret P., Battell M.L., McNeill J.H. Streptozocin-Induced Diabetes: Induction, Mechanism(s) and Dose Dependency. In: Experimental Models of Diabetes. Ed. McNeill J.H. CRC Press LLC, Boca Raton., Flo., (1999). p.3-4.

Rodriguez R.R., Renauld A., Celener D., Perez R.L., Susemihl M.C. Offspring of Streptozotocin Diabetic Rats: Size Changes in Langerhans Islets with Time After Birth. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **41**, 95-100, (1998).

Salans L.B. Diabetes Mellitus, A Disease That is Coming into Focus. *J. Am. Med. Assoc.*, **247**, 590-596, (1982).

Savarese J.J., Berkowitz B.A.  $\beta$ -Adrenergic Receptor Decrease in Diabetic Rat Hearts. *Life Sci.*, **25**, 2075-2078, (1979).

Scarpello J.H.B., Hague R.V., Cullen D.R., Sladen G.E. The <sup>14</sup>C-Glycocholate Test in Diabetic Diarrhea. *Br. Med. J.*, **2**, 673-675, (1976).

Schnedl W.J., Ferber S., Johnson J.H., Newgard C.B. STZ Transport and Cytotoxicity. Specific Enhancement in Glut-2 Expressing Cells. *Diabetes*. **43**, 1326-1333, (1994).

Schöffling K., Federlin K., Ditschuneit H., Pfeiffer E.F. Disorders of Sexual Function in Male Diabetics. *Diabetes*, **12**, 519-527, (1963).

Scobie I.N. Acute Complications of Diabetes An Atlas of Diabetes Mellitus, The Parthenon publishing, Newyork (1998a) p.22-23.

Scobie I.N. Acute Complications of Diabetes: An Atlas of Diabetes Mellitus, The Parthenon publishing, Newyork (1998b) p.29.

Sheridan E.P., Bailey C.C. Diabetic Nocturnal Diarrhea. *J. Am. Med. Assoc.*, **130**, 632-634, (1946).

Shiple E.G., Danley K.S. Pituitary and Ovarian Dysfunction in Experimental Diabetes. *Am.J. Physiol*, **150**, 84-95, (1947).

Suhonen L., Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic Control During Early Pregnancy and Fetal Malformations in Women with Type I Diabetes Mellitus. *Diabetologia*, **43**, 79-82, (2000).

Sundaresan P.R., Sharma U.K., Girgoid S.L., Banerjee P.S. Decreased Beta-Adrenarjic Reseptors in Rat Heart in Streptozotocin-Induced Diabetes: Role of Thytoïd Hormones. *Endocrinol.*, **114**, 1358-1363, (1984).

Turk J., Corbett J.A., Ramanadham S., Bohrer A., Mcdaniel M.L. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **197**, 1458-1464, (1993).

Villar A., D'ocon P., Anselmi E. Role of Intracellular Calcium Stores in the Contractile Response of Uterus To Several Agonist. *J. Pharmacol.* **17**, 541-546, (1986).

Ward J.D. Diabetic Neuropathy. *Br. Med. Bull.*, **45**, 111-126, (1989).

Whalen G.E., Soergel K.H., Geenen J.E. Diabetic Diarrhea: A Clinical and Pathophysiological Study. *Gastroenterol.*, **79**, 1217-12771, (1969).

WHO Study Group, Diabetes mellitus, *Technical Report Series 727*, World Health Organization, Geneva, (1999).

Williams G. Management of Non-Insülin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet*, **343**, 95-100, (1994).

Williams G., Pickup J.C. Handbook of Diabetes. 2. Ed. Blackwell Science, Oxford, (1999) p.6-7.

Williams R.S., Schaible T.F., Scheuer J., Kennedy R. Effects of Experimental Diabetes on Adrenergic and Cholinergic Receptors of Rat Mycardium. *Diabetes*, **32**, 881-886, (1983).

Yıldızoğlu-Arı N., Altinkurt O., Öztürk Y., Altan V.A., Pekiner C., Karasu Ç. Decrease Gasro-İntestinal Responses To Salbutamol and Serotonin in Streptozotocin-Induced Diabetes: Improving Effect of Insulin in Vivo and in Vitro. *Gen. Pharmacol.* **19**, 665-668, (1988).