



ARAŞTIRMA MAKALESİ/RESEARCH ARTICLE

STREPTOZOTOSİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSSEL DİYABETİN SIÇAN UTERUSUNDA ASETİLKOLİN VE PROSTAGLANDİN F_{2α} KASILMALARI ÜZERİNE ETKİLERİ Yusuf ÖZTÜRK¹, Tuba HEREKMAN-DEMİR^{1,2}

ÖZ

Metabolik bir hastalık olan diyabet, düz kas fonksiyonları ile ilgili çeşitli uzun vadeli komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu komplikasyonlar benzer biçimde deneysel diyabet modellerinde de oluşmaktadır. Bu çalışmada, streptozotosin ile oluşturulan altı haftalık diyabetin sıçan uterus düz kasında asetilkolin ve prostaglandin F_{2α} ile oluşturulan kasılmalar üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Streptozotosin injeksiyonundan 3 gün sonra kan şekerleri ölçülen dişi sıçanlar altı hafta süre ile metabolik kafeslerde tutulup tükettikleri yem ile su miktarları ölçülmüş ve vücut ağırlıklarındaki değişimler izlenmiştir. Bu arada hayvanların çıkardıkları feçes ve idrar miktarları da takip edilmiştir. Streptozotosin injekte edilen hayvanlarda kan şekerinin yüksekliğinin yanısıra, polifaji, poliüri ve polidipsi gibi tipik diyabet semptomları gözlenmiştir. Altı haftanın sonunda diyabetik hayvanlardan alınan kan numunelerinde glukoz, kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri ölçülmüş ve kontrole göre istatistiksel anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Kontrol ve diyabetik hayvanlardan uterus dokuları çıkarılarak tartılmış ve izole organ banyosunda asetilkolin ve prostaglandin F_{2α} cevapları incelenmiştir. Streptozotosin diyabetik sıçanların uteruslarındaki kontraktil asetilkolin ve prostaglandin F_{2α} cevaplarının kontrollere göre istatistiksel anlamlı biçimde düşük olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Streptozotosin, Asetilkolin, Prostaglandin F_{2α}, Uterus

EFFECTS OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED EXPERIMENTAL DIABETES ON ACETYLCHOLINE AND PROSTAGLANDİN F_{2α} CONTRACTIONS IN RAT UTERUS

ABSTRACT

As a metabolic disease, diabetes may cause various long-term complications, which are related to smooth muscle functions. Similarly, these complications may occur in the experimental models of diabetes. In the present study, it was aimed to investigate the effects of six weeks of diabetes, induced by streptozotocin, on the contractions of rat uterus elicited by acetylcholine and prostaglandin F_{2α}. Female rats whose blood glucose levels were measured three days after the injection with streptozotocin were housed in metabolic cages for six weeks, and, during this period, their food and water consumptions and changes in their body weights were monitored. Urine and faeces amounts of animals were also recorded. In addition to high blood glucose levels, typical symptoms of diabetes such as polyphagia, polydipsia and polyuria were observed in animals injected with streptozotocin. At the end of six weeks period, glucose, cholesterol and HDL-cholesterol levels were measured in blood samples from diabetic animals and statistically significant changes were detected in these parameters comparing to controls. Uterus tissues from diabetic animals and their controls were weighed after their excision and their responses to acetylcholine and prostaglandin F_{2α} were examined in the isolated organ bath. The contractile responses of streptozotocin-diabetic rat uterus to acetylcholine and prostaglandin F_{2α} were found to be decreased significantly relative to those obtained from controls.

Key words: Diabetes, Streptozotocin, Acetylcholine, Prostaglandin F_{2α}, Uterus

¹ Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Tepebaşı, 26470 Eskişehir.

E-posta: yozturk@anadolu.edu.tr

² Yeni Adresi: Kıvılcım Eczanesi, Cengiz Topel Cad. No.7/B Eskişehir. **E-posta:** tuba.demir@ttnet.net.tr

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus 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 vd., 1999; Öztürk vd., 1998; Öztürk, 1999). Model olarak çeşitli laboratuvar hayvanlarının kullanıldığı deneysel diyabette de belirtilen hastalık ve komplikasyon tabloları görülmektedir (Altan vd., 1986; Öztürk vd., 1996a;1998; Öztürk, 1999). Deneysel diyabet modellerinde insülin (Yıldızoğlu-Arı vd., 1988; Altan vd., 1989b; Karasu vd., 1990; Özüarı vd., 1993; Lafçı-Erol vd., 1994; Öztürk vd., 1992b; 1993a; 1996a; 1997; Aydın vd., 1996; Gür vd., 1997) ve oral sülfonilüreler (Özüarı vd., 1993; Öztürk vd., 1994c), aldoz redüktaz inhibitörleri (Altan, 2003), vanadyum (Pekiner vd., 1989; Ozansoy vd., 1993b; Özçelikay vd., 1992; 1993b; 1994; Öztürk vd., 1994d), molibden (Özçelikay vd., 1996), lityum bileşikleri (Altan vd., 1986; Öztürk vd., 1992c) gibi antidiyabetik özellikli çeşitli maddelerin gerek diyabetin metabolik özellikleri gerekse kısa ve uzun vadeli komplikasyonları üzerindeki etkileri de incelenmektedir. Belirli deney hayvanlarına tek doz streptozotosin injeksiyonu ile oluşan tablo "kimyasal diyabet" olarak da adlandırılan, çok sayıdaki deneysel diyabet modellerinden sadece birisidir (Rakieten vd., 1963; Öztürk vd., 1996a). Tıpkı klinik diyabetteki gibi, deneysel diyabet modellerinde de çok çeşitli vücut sistemleri uzun vadeli komplikasyon olarak etkilenmektedir (Öztürk vd., 1996a;1998).

Deneysel diyabetin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri çok yoğun biçimde araştırılmıştır (Tomlinson vd., 1992; Öztürk vd., 1996a); kalp kası (Karasu vd., 1990; Özüarı vd., 1993; Özçelikay vd., 1993b; Öztürk vd., 1993a; 1996a; Gür ve Öztürk, 1994; Gür vd., 1997) ve damar düz kasları (Özçelikay vd., 1994; Öztürk vd., 1994b; 1996a; Aydın vd., 1996) çeşitli şekillerde etkilenmektedir. Kalp kasının β -adrenerjik reseptör uyarılara verdiği pozitif inotropik ve kronotropik yanıtlar deneysel diyabete bağlı olarak azalma göstermektedir (Karasu vd., 1990; Özüarı vd., 1993; Özçelikay vd., 1993b; Öztürk vd., 1993a). Bu gözlemlerle bağlantılı olarak deneysel diyabetik sıçanların kalbinde β_1 -adrenerjik reseptör sayısında azalma ve β_3 -reseptör sayısında artış gözlenmiştir (Dinçer vd., 2001). Kalpteki adozin yanıtları ise tam tersi deneysel diyabet sonucunda artmaktadır (Gür ve Öztürk, 1994; Gür vd., 1997). Damar endotel işlevlerinin deneysel diyabete bağlı olarak bozulduğunu gösteren çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (Altan vd., 1989a; Karasu ve Altan, 1994; De Vriese vd., 2000). Damar düz kaslarının çeşitli agonistlere karşı cevabının ve kontraktilesinin deneysel diyabete bağlı olarak ya arttığı, ya azaldığı ya da değişmediğini bildiren çeşitli

araştırmalar bulunmaktadır (Tomlinson vd., 1992; Öztürk vd., 1996a). Araştırma sonuçlarındaki bu farklılıkların nedenleri olarak diyabet süresindeki ve mekanik aktivitenin ölçümündeki değişkenlikler sorumlu tutulmaktadır (Orie vd., 1993; Öztürk vd., 1996a). Diyabetin damar düz kasları üzerindeki etkisinde kronobiyojik parametrelerin etkili olması kuvvetli bir olasılık olarak gözükmektedir.

Deneysel diyabetin sindirim sistemi üzerindeki etkileri de yoğun biçimde araştırılmıştır (Öztürk vd., 1996a). Deneysel diyabetin α_2 -adrenerjik ve χ -opioid reseptörlerin agonistlerinin barsaktan içeriğin geçiş zamanı üzerindeki etkilerini azalttığı gösterilmiştir (Ramabadran vd., 1989; 1990). Deneysel diyabet sıçanlarda bazal ve histamin ile stimüle edilmiş mide asid sekresyonunu azaltmaktadır (Öztürk vd., 1990a; Özçelikay vd., 1993a). Histamin etkisi ile oluşan mide asid sekresyonundaki vagal komponentin deneysel diyabette etkilendiği görülmektedir (Özçelikay vd., 1990; 1993a; Öztürk vd., 1991). Bu gözlem, deneysel diyabete bağlı olarak ortaya çıkan sözkonusu hiposekresyonun diyabetik otonomik nöropati ile bağlantısı olduğunu göstermektedir. Diyabetik otonomik nöropatiden kaynaklandığı öne sürülen bir başka gastrointestinal komplikasyon da "megakolon" olarak adlandırılan durumdur ve bu durum deneysel diyabet modelinde de kanıtlanmıştır (Nelson, 1976; Lincoln vd., 1976). Bunun yanısıra deneysel diyabetin gastrointestinal kanalın çeşitli düz kaslı yapılarını etkilediği görülmektedir (Altan vd., 1987; Öztürk vd., 1992a; 1996a). Deneysel diyabete bağlı olarak sıçan mide fundus şeritlerinin serotonine verdiği yanıtlar azalmaktadır (Altan vd., 1987; Yıldızoğlu-Arı vd., 1988; Öztürk vd., 1992c). Bunun yanısıra, deneysel diyabet sonucunda barsağın duodenum, jejunum ve ileum gibi çeşitli kesimlerinde β -adrenerjik yanıtlarının azaldığı çeşitli çalışmalar ile kanıtlanmıştır (Altan vd., 1987; Yıldızoğlu-Arı vd., 1988; Öztürk vd., 1990b; 1992a; 1992b; 1992c; 1993a; 1994b; 1994c). Barsakların β -adrenerjik yanıtlarında deneysel diyabete bağlı olarak ortaya çıkan bu azalma çok büyük bir olasılıkla adenilat siklaz enziminin aktivitesinin azalmasından kaynaklanmamaktadır (Altan vd., 1987; Öztürk vd., 1992c) ve barsaklardaki β -adrenerjik reseptör yoğunluğunun azalması (down-regulation) ile bağlantılıdır (Altan vd., 1987; Yıldızoğlu-Arı vd., 1988; Öztürk vd., 1992a; 1992b). Barsaklarda deneysel diyabete bağlı olarak çeşitli kontraktil agonistlerin yanıtlarının azaldığı saptanmıştır (Liu vd., 1988; Mathison ve Davison, 1988). Barsağın kontraktil etkinliğindeki bu azalma büyük bir olasılıkla barsak düz kaslarının kalsiyum yanıtlarındaki azalma ile ilişkilidir (Öztürk vd., 1987; Öztürk vd., 1996b; 1997). Kalsiyum yanıtlarındaki bu azalma ise diyabete bağlı olarak barsak düz kasındaki kalmodulin düzeyinin azalmış olmasından kaynaklanmaktadır (Öztürk vd., 1994b; 1997; Aydın vd., 1996).

Boşaltım sisteminin düz kasları da deneysel diyabette etkilenmektedir. Bu sistemde en fazla araştırılan kas mesane detrusor düz kasıdır. Diyabetik sıçan

uterusunda en fazla çalışma Longhurst ve araştırma grubu tarafından yapılmıştır. Bu dokuda da tıpkı trakea ve vas deferens dokusunda olduğu gibi muskarinik yanıtlarda artış görülmektedir (Longhurst vd., 1991a; 1991b). Bu artış çok büyük bir olasılıkla mesane düz kasının muskarinik kolinerjik reseptör sayısındaki artıştan (up-regulation) kaynaklanmaktadır (Latifpour vd., 1991). Ancak, streptozotosin-diyabetik sıçanların mesanelerinden elde edilen bu sonuçlar diğer bir deneysel diyabet modeli olan genetik diyabetli BB-sıçanlarda doğrulanmamıştır ve bu kez mesanede azalmış muskarinik kolinerjik yanıtlar ile diyabete bağlı olarak değişim göstermemiş ATP, serotonin ve fenilefrin yanıtları elde edilmiştir (Longhurst, 1991a; Longhurst ve Levin, 1991). Üstelik tıpkı damar düz kasında olduğu gibi kas preparatının hazırlanma ve kasılmanın ölçülme tekniğine bağlı olarak elde edilen sonuçlarda da farklılıklar olduğu anlaşılmıştır (Longhurst ve Belis, 1986; Longhurst vd., 1990; Öztürk vd., 1996a). Ayrıca yine damar düz kaslarında olduğu gibi diyabet süresindeki farklılıklar da mesaneden elde edilen kontraktıl yanıtlarda değişime neden olmaktadır (Öztürk vd., 1996a). Burada da kronobiyojik değişkenlik rol oynamaktadır.

Üzerinde çok fazla araştırma yapılmamış olmasına karşın, solunum sisteminin düz kasları da deneysel diyabetten etkilemektedir. Deneysel diyabetli sıçanlardan alınan trakeal düz kas preparatında diyabetin süresine bağlı olarak kolinerjik agonistlere karşı duyarlılık artışı ve azalması bildirilmiştir (Mongold vd., 1988; Cross vd., 1992; Ozansoy vd., 1993a; 1993b; Öztürk, 2002). Kontraktıl etkinlikteki azalmanın deneysel diyabete bağlı olarak trakeal kastaki kalmodulin düzeylerinin azalması ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (Öztürk vd., 1994b; Aydın vd., 1996; Öztürk, 2002).

Deneysel diyabetin genital sistemdeki etkileri de fazla araştırılmamıştır. Uzun süreli diyabetli erkek sıçanların vas deferensinde adrenerjik sinir stimülasyonuna yanıtın düşük olduğu, buna karşın ekzojen olarak uygulanan noradrenalin, fenilefrin ve asetilkolin ile elde edilen yanıtların kontrollere göre daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır (Tomlinson vd., 1982; Tomlinson ve Yusof, 1983; Peredo vd., 1984; Peredo ve Borda, 1985; Sakai ve Honda, 1987; Longhurst vd., 1989; Longhurst, 1990). Ancak, kısa süreli streptozotosin-diyabetli sıçanlar ile genetik diyabetli hayvanlar olan BB-sıçanlar ve C57BL/KS db/db farelerden elde edilen vas deferens dokularındaki yanıtlarda kontrollere göre bir farklılık bulunmamıştır (Tomlinson vd., 1982; Longhurst, 1991b; Wilson vd., 1982). Vas deferensinde deneysel diyabete bağlı olarak artmış olan kontraktıl yanıtların nedeni olarak postreseptör mekanizmalarda bozulma ve α -adrenerjik reseptör afinite veya sayılarında değişim olduğu düşünceleri öne sürülmüştür. Öztürk vd. (1994b) tarafından sıçan vas deferensindeki α -adrenerjik yanıtların kısa süreli deneysel diyabete bağlı olarak arttığı uzun süreli diyabete bağlı olarak azaldığı anlaşılmıştır. Bununla bağlantılı bir gözlem olarak, uzun süreli deneysel diyabet sonucunda sıçan vas deferensindeki kalmodulin düzeylerinin kontrollere göre azaldığı, an-

çak kısa süreli diyabette değişmediği saptanmıştır (Öztürk vd., 1994a; Aydın vd., 1996).

Uterus dokusu içinde arakidonik asid metabolizma ürünlerinin yapımının deneysel diyabete bağlı olarak fazla değişmediği ve tromboksan A₂ yapımında artma ile lökotrien B₄ yapımında azalma olduğu bildirilmiştir. Prostanoidlerin bu dokuda yapım profilleri overektomize diyabetik sıçanlarda vazodilatör prostanoidlerden vazokonstriktör olanlara doğru kayma göstermektedir (El Tahir vd., 1982; Franchi vd., 1988; Jawerbaum vd., 1994). Bu değişim dışarıdan östrojen verilmesi ile normalize edilememektedir (Franchi vd., 1988). Ayrıca arakidonik asidin uterus düz kası hücrelerinin membran fosfolipidlerine katılma oranının deneysel diyabete bağlı olarak azaldığı ve bu azalmanın hayvanlara östrojen verilmesi ile tekrar arttığı bildirilmiştir (Chaud vd., 1990). İzole sıçan uterusu dokusunda glukoz, glikojen ve trigliserid metabolizmasında değişimler saptanmıştır (Jawerbaum vd., 1993; 1994; 1996). Sıçan uterusunda sözkonusu parametreler diyabete bağlı olarak değişim gösterirken, diyabetik dişilerin embriyolarında bu tür metabolik değişimlerin gözlenmemesi ilginç bir durumdur (Jawerbaum vd., 1993). Ancak buna karşın diyabetik dişilerden doğan yavrular hem normale göre 24 saat kadar geç doğmakta hem de bazı anomaliler taşımaktadır (Jawerbaum vd., 1996). Bunlar arasında insülin hipersekresyonu ve periferik dokularda düşük düzeyde "insülin uptake" gibi insülin metabolizması problemleri yer almaktadır (Aerts vd., 1988). Klinikte görülene benzer biçimde deneysel diyabet, gebelik sırasında embriyonun intrauterin gelişimini geciktirmekte ve yavaşlatmaktadır (Padmanabhan ve Shafiullah, 2001; Aerts ve Van Assche, 2003; Lang vd., 2003). Deneysel diyabete bağlı yavaşlamış embriyonik gelişimde plasentanın önemine dikkat çekilmiştir (Padmanabhan ve Shafiullah, 2001). Ayrıca, hem plasental hem de embriyonik gelişimde deneysel diyabetin etkisi açısından uterus ve plaseenta bölgesindeki yerel kan akımının önemli olduğu ve deneysel diyabete bağlı olarak sözkonusu kan akımının azaldığı ifade edilmektedir (Aerts ve Van Assche, 2003; Lang vd., 2003). Ayrıca, embriyonik gelişimin yavaşlamasında uterus ortamının karbohidrat metabolizmasının bozulması (Aerts ve Van Assche, 2003) ve diyabete bağlı olarak gonadotrop hormonlar (Vomachka ve Johnson, 1985), gonadotropin saliverici hormon (GnRH), östrojen (Katayama vd., 1984) gibi hormonların kontrollere göre düşük miktarlarda salınması sorumlu mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür. Öte yandan embriyonik gelişim için en önemli hormonun embriyonun kendi pankreasında salıverilen insülin olduğu savı ileri sürülmüştür (Fowden, 1992; Aerts ve Van Assche, 2003). Tüm bu sayılan hormonal faktörler aynı zamanda uterusu desidualizasyon ve embriyonun implantasyonunu sağlayan faktörler olduğu için diyabete bağlı olarak fertilitede de azalma olması gerekmektedir. Gerçekten de deneysel diyabete bağlı olarak endometriyal desidualizasyonda bozukluklar oluşmakta ve bu durum embriyonun implantasyonunu güçleştirmektedir (Zakaria vd., 1998; 2000; Padmanabhan ve Shafiullah, 2001). Deneysel diyabetik sıçanlarda implantasyon bölgesi sayısının kontrollere göre %20

daha az olduğu saptanmıştır (De Hertogh vd., 1989). Endometriyal desidualizasyon bozukluğunun nedeni olarak diyabete bağlı östrojen/testosteron dengesizliği neden olarak gösterilmiştir. Benzer bir dengesizlik diyabetik gebe sıçanların uteruslarındaki östrojen/progesteron reseptör sayılarında göze çarpmaktadır. Özellikle endometriyumun implantasyon bölgesinde normale göre düşük miktarda sitozolik östrojen reseptörü ile yüksek miktarda sitozolik ve nükleer progesteron reseptörü bulunduğu anlaşılmıştır. Bu değişimin nedeninin kandaki östrojen ve testosteron hormon miktarları ile bağlantılı olup olmadığı henüz anlaşılamamıştır. Miyometriyumda ise sözkonusu bu reseptörlerin miktarlarında belirgin bir farklılık gözlenmemiştir (De Hertogh vd., 1989). Diyabetik dişilerde östrojen düzeyinin düşük salınımı (Katayama vd., 1984), belki de testosteron etkinliğinin göreceli olarak yükselmesine yol açmaktadır (Zakaria vd., 1998). Gerçekten de deneysel diyabetik sıçanların antiandrojenik bir ilaç olan siproteron ile tedavisi desidualizasyon bozukluğunu düzeltmektedir (Zakaria vd., 2000). Deneysel diyabette ayrıca over işlevlerinde de bozulma söz konusudur (Katayama vd., 1984). Garris ve Garris (2004) dişilerde infertiliteye yol açan her iki bozukluğun temelinde uterus ve overlerde hipersitolipidemi ve buna bağlı organ atrofisinin rol oynadığını mutant diyabetik db/db fareler ile yaptığı araştırmalar sonucunda ileri sürmüştür. Bu durumda, söz konusu gelişimlerde leptin'in de rol oynaması muhtemeldir, çünkü farelerdeki db/db mutasyonu leptin reseptörlerinde defekte yol açmaktadır (Garris ve Garris, 2004). Azalmış olan fertilitate yeteneğine karşın gebe kalan dişilerde ise embriyotoksiste sonucu abortus ve teratojenez ortaya çıkmaktadır (Freinkel, 1988; Buchanan vd., 1994). Uterus düz kasının mekanik etkinliğinin deneysel diyabete bağlı abortus ve infertilite fenomenlerindeki işlevsel konumu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun en önemli nedeni uterus düz kasının hem spontan mekanik aktivitesinin hem de fizyolojik agonistlere karşı kontraktil/relaksan yanıtının ayrıntılı olarak henüz yeterince incelenmemiş olmasıdır. Deneysel diyabetli sıçanların izole uteruslarında karbakole karşı süpersensitivite bildirilmiştir ve diyabete bağlı olarak ortaya çıkan bu değişimde izole uterusun içinde bulunduğu ortamın magnezyum konsantrasyonunun cevaplar açısından önemli olduğu ifade edilmiştir (Hemmings vd., 1993). Bu çalışmada, streptozotosin ile deneysel diabetes mellitus oluşturulmuş sıçanlarda kontraktil asetilkolin ve prostaglandin F_{2α} yanıtlarının kontrollere göre ne biçimde değiştiği araştırılmıştır. Sözkonusu bu iki agonist ile elde edilen doz-yanıt eğrilerinin farmakodinamik parametreleri yardımı ile oluşan değişimlerin mekanizması sorgulanmıştır. Ayrıca oluşan değişimler ile ölçülen çeşitli metabolik parametreler arasında bağlantı kurulmaya çalışılmıştır.

2. MATERYAL ve YÖNTEM

2.1. Kullanılan deney hayvanları

Tüm çalışmalarda deney hayvanları 1964 Helsinki Deklarasyonu'nda benimsenen ilkelere ve ilgili diğer

mevzuata uygun olarak kullanılmıştır (NRC ILAR, 1996). Çalışmalarda aynı yaşta 200-300 g ağırlığında dişi Wistar sıçanlar kullanılmıştır. Kontrol ve diyabetik deney hayvanları aynı ortamda serbest yem ve su verilerek, klima ile havalandırılmış özel odada tutulmuştur. Deney süresi boyunca diyabetik sıçanlar ve aynı yaştaki kontrolleri her kafeste tek hayvan bulunacaktır. Deney biçiminde bilgisayara bağlı mikroprosesör kontrollü metabolik kafeslerde (No.41700-031, Ugo Basile, Varese, İtalya) tutulmuşlardır.

2.2. Kullanılan ilaç ve kimyasal maddeler

Hayvanlarda östrus siklusunu oluşturup uterus preparatının daha iyi çalışmasını sağlamak için kullanılan dietilstilbestrol ve hayvanları diyabetik hale getirmek için kullanılan streptozotosin ile uterus düz kası preparatında agonist olarak kullanılan asetilkolin ve prostaglandin F_{2α} Sigma firmasından (St.Louis, MO, ABD) satın alınmıştır. Uterus preparatlarının çalışması için izole organ banyosunun ortamını oluşturan De Jalon çözeltilisinin hazırlanmasında kullanılan NaCl, KCl, CaCl₂, MgCl₂, NaHCO₃ ve glukoz Merck firmasından (Darmstadt, Almanya) sağlanmıştır. Deneysel diyabetli ve kontrol sıçanlardan alınan kan numunelerinde kolesterol, HDL kolesterol ve glukoz düzeylerinin ölçümünü yapmak için kullanılan Reflotron® yarı-otomatik klinik analizör kitleri Roche Diagnostics GmbH'den (Mannheim, Almanya) satın alınmıştır.

2.3. Deneysel diyabet

Diyabet oluşturmak için 0.1 M sitrat tamponu içinde hazırlanmış streptozotosin tek dozda (60 mg/kg) dişi deney hayvanlarının kuyruk venleri içine injekte edilmiştir (Aydın vd., 1996). Kontrol grubu olarak kullanılacak dişi sıçanlara da aynı hacimlerde sitrat tamponu uygulanmış ve injeksiyon hacminin 0.2 mL'yi aşmamasına özen gösterilmiştir. İnjesiyondan 3 gün sonra kuyruk venlerinden alınan kan örneklerinin kan şekeri düzeyi Glukotrend® stikleri kullanılarak ölçülmüş ve kan glukoz düzeyi 300 mg/dL ve üstünde olanlar diyabetli olarak kabul edilmiştir. Diyabetli olan hayvanlar ve aynı yaştaki kontrolleri yiyecek ve su kısıtlanması uygulanmaksızın altı hafta süre ile metabolik kafeslerde tutulmuş ve aşağıda belirtilen metabolik parametreler ölçülmüştür.

2.4. Metabolik ve Biyokimyasal Parametreler

Kontrol ve diyabetik deney hayvanları metabolizma kafeslerinde altı hafta boyunca yaşatılarak her gün şu metabolik parametreler ölçülerek hayvanlar izlenmiştir: Vücut ağırlığı, yem tüketimi, su tüketimi, idrar ekskresyonu ve feçes miktarı. Altı haftalık sürenin sonunda izole uterus preparatı deneyleri için kontrol ve diyabetli hayvanların öldürülmesi sırasında alınan carotid arter kan örneklerinde şu biyokimyasal parametreler ölçülmüştür: Kan şekeri, kolesterol ve HDL kolesterol. Bu parametrelerin ölçümü için uygun kitler kullanılarak yarı-otomatik klinik analizör cihazında (Reflotron®, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ölçümler gerçekleştirilmiştir. İzole organ

banyosu deneylerinden hemen önce kontrol ve diyabetik deney hayvanlarının uterusları çıkarılmış ve karşılaştırma amacıyla ıslak ağırlıkları tartılmak suretiyle ölçülmüştür.

2.5. İzole uterus deneyleri

200-300 g ağırlığındaki kontrol ve diyabetik deney hayvanlarına izole uterus deneylerinden 24 saat öncesinde intraperitoneal yoldan tek doz dietilstilbestrol (0.1 mg/kg) verilmiştir (Barabe vd, 1975). Bu uygulamanın amacı farklı östrus sikluslarında olabilen hayvanların östrus fazında standardize edilmesi ve mekanik cevaplar arasındaki farklılıkların azaltılmasıdır. Söz konusu bu hayvanların uterusları, servikal dislokasyon ve carotid arter kesilmesi suretiyle öldürüldükten sonra çıkarıldı. Dokular çevrelerindeki bağ ve yağ dokularından temizlenip saat camı üzerinde çabuk bir biçimde tartıldıktan hemen sonra bir Petri kutusu içindeki De Jalon çözeltisine konarak yaklaşık 30 dk buzdolabında (+4°C de) bekletildi. Kullanılan De Jalon çözeltisinin bileşimi (mM): NaCl 154.0, KCl 5.6, CaCl₂ 0.54, MgCl₂ 0.05 NaHCO₃ 11.9 glukoz 3 biçimindedir.

Streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlar ve aynı yaştaki kontrollerinden çıkarılan 2 cm boyundaki uterus dokuları 32°C de De Jalon çözeltisi içeren 10 ml hacimli rezervuarı olan izole organ banyosuna yerleştirilip 1.00 g. lık gerilim uygulanmış ve tüm deney süresince %5 CO₂ + %95 O₂ gaz karışımı ile havalandırılmıştır (Erspamer vd., 1962; Lembeck vd., 1991). Doku onbeşer dakikalık aralıklarla yıkanarak uygulanan bir saatlik inkübasyon süresinden sonra "Gemini" model çift kanal recorder (No:7070, Ugobasile, Varese, İtalya) ve buna bağlı izotonik transduser (No:7005, Ugobasile, Varese, İtalya) yardımı ile 1.0x10⁻⁹-1.0x10⁻³ M konsantrasyon aralığında asetilkolin (Margort e Silva vd., 2000) ve 5.0x10⁻⁹-1.0x10⁻⁵ M konsantrasyon aralığında prostaglandin F_{2α} (Farmer vd., 1988) için uterusların kontraktıl yanıtları elde edilmiş ve konsantrasyon-yanıt ilişkileri oluşturulmuştur. Bu agonistler için deneysel konsantrasyon aralığı ilgili literatürlerdeki veriler esas alınarak belirlenmiştir. Konsantrasyon-yanıt ilişkilerinin oluşturulmasında kümülatif doz tekniğinden yararlanılmıştır (Van Rossum, 1963; Van Rossum ve Van Den Brink, 1963). Kayıt sisteminde aynı duyarlılık düzeyi kullanılarak kontrol hayvanlarından alınan uterus dokusunda agonistler olan asetilkolin ve prostaglandin F_{2α} yinelenabilir ikişer kümülatif konsantrasyon-yanıt ilişkisinden sonra diyabetik hayvanlardan izole edilen uteruslarda ikişer konsantrasyon-yanıt eğrisi elde edilmiştir. Muhtemel bir taşıyıcı ve desensitizasyondan korunmak için her iki kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrisi alınma işlemi arasında 15 dakika bekleme süresi verilmiş ve bu süre içinde uterus dokuları hep eşit sayı ve hacimde De Jalon çözeltisi ile yıkanmıştır. Konsantrasyon-yanıt ilişkilerinin analizi için aşağıda anahatları belirtilen yöntemler uygulanmış ve Ariëns tarafından geliştirilmiş olan "Modifiye Reseptör İşgal Teorisine" ait pD₂ (görünür afinite değişmezi) ile α^E (intrinsic etkinlik) parametreleri hesaplanmıştır.

2.6. Veri Analizi ve İstatistiksel Değerlendirme

Hayvanlardan elde edilen tüm değerler, tek tek deneysel verilerin aritmetik ortalamalarıdır. Ayrıca ortalamaların standart hataları hesaplanmış ve bunlar grafiklerde hata barı olarak ve tablolarda ± değer biçiminde gösterilmiştir. Her bir deneyde kullanılan hayvan sayısı "n" olarak belirtilmiştir. Kontroller ve streptozotosin uygulanan hayvanlar arasında görülen farklılıklar Student t-testi ve varyans analizi uygulanarak istatistiksel anlamlılık açısından karşılaştırılmıştır (Goldstein, 1964). Farklı dozlara karşı alınan yanıtların doza bağımlılık derecelerini ve konsantrasyon-yanıt eğrilerinin muhtemel paralelliklerini saptamak için lineer regresyon analizleri uygulanmıştır (Finney, 1978). Deneylerde kullanılan tüm agonistler için görünür afinite konstantları (pD₂) ve intrinsic etkinlik (α^E) değerleri hesaplanmıştır (Ariëns ve Van Rossum, 1957; Ariëns ve Simonis, 1964). Herbir agonist için intrinsic etkinlik değerinin hesaplanması için o agonist ile kontrol hayvanın uterusundan elde edilen maksimum kontraktıl yanıt 1.00 olarak kabul edilmiş ve diyabetik hayvanlardan elde edilen maksimum kontraktıl yanıt kontrol yanıtına oranlanarak hesaplanmıştır. Her bir agonistin dokulardaki cevabı için görünür afinite değişmezlerinin hesaplanmasında şu eşitlikten yararlanılmıştır pD₂= -log EC₅₀. Burada EC₅₀ bir agonist için uterus dokusunda maksimum yanıtın %50'sini oluşturan agonist molar konsantrasyonudur ve sözkonusu bu konsantrasyon her bir agonist ile kontrol ve diyabetik hayvanların uteruslarından elde edilen konsantrasyon-yanıt eğrilerinin lineer regresyon analizlerinden hesaplanarak bulunmuştur.

Tablo 1. Streptozotosin diyabetik sıçanlar ve aynı yaştaki kontrollerinin su ve yem tüketimleri ile idrar ve feçes üretimleri (Her deneysel grup için n=6).

	Kontrol	Streptozotosin Diyabetik
Su Tüketimi (mL/gün)	61.33 ± 7.00	434.00 ± 22.00*
Yem Tüketimi (g/gün)	72.65 ± 12.31	127.42 ± 7.00*
İdrar Üretimi (mL/gün)	56.33 ± 3.70	304.00 ± 47.00*
Feçes Üretimi (g/gün)	47.17 ± 6.46	111.60 ± 13.00*

*p<0.005 kontrollere göre istatistiksel anlamlı farklılıklar

3. BULGULAR

3.1. Deney hayvanlarındaki diyabet tablosu

Deneylerden elde edilen metabolik ve biyokimyasal parametreler, streptozotosin injekte edilen sıçanlarda diyabetin klasik belirtileri olan glisemi, polifaji,

polidipsi ve poliüri geliştiği görülmektedir, çünkü kontrol hayvanları ile kıyaslandığında altı haftalık deney süresinin sonunda bu hayvanların su ve yem tüketimleri ile idrar ve feçes üretimlerinin istatistiksel anlamlı düzeyde artmış oldukları görülmektedir (Tablo 1). Ayrıca, streptozotosin injekte edilen sıçanların kan glukoz düzeylerinin injeksiyondan sonraki 3. günden itibaren kontrollere göre dramatik biçimde yüksek olduğu ve altı haftalık deney süresinin sonunda da bu yüksekliğin devam ettiği görülmektedir. Bu hayvanlardaki metabolik değişimler bunlarla sınırlı kalmamaktadır. Streptozotosin injekte edilen hayvanlarda kandaki kolesterol düzeyleri kontrollere göre düşük, HDL kolesterol düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ayrıca, streptozotosin injekte edilen hayvanların vücut ve uterus ağırlıkları aynı yaştaki kontrol hayvanlarına göre istatistiksel düzeyde düşüktür (Tablo 2).

Tablo 2. Streptozotosin diyabetik sıçanlar ve aynı yaştaki kontrollerinin vücut ve uterus ağırlıkları, kan glukoz, kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri (Her deneysel grup için n=6).

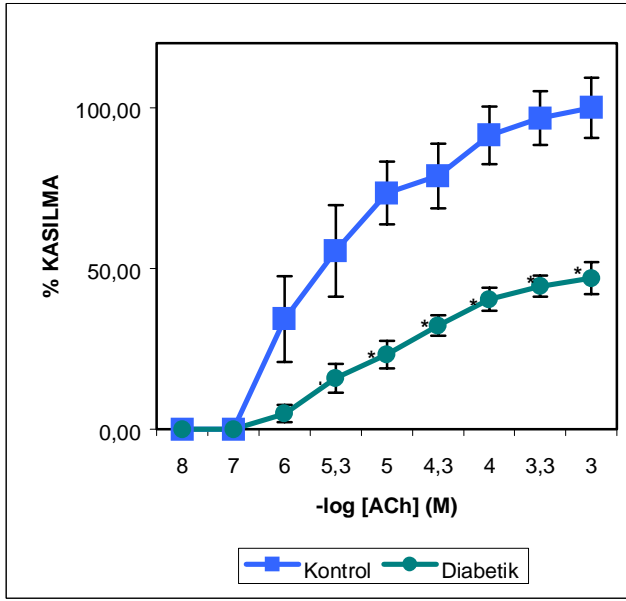
	Kontrol	Streptozotosin Diyabetik
Vücut ağırlığı (g)	243.50 ± 5.30	193.40 ± 9.00*
Uterus ağırlığı (g)	0.90 ± 0.10	0.26 ± 0.02*
Kan Şekeri (3.Gün) (mg/dL)	97.33 ± 5.60	418.83 ± 15.70*
Kan Şekeri (6.Hafta) (mg/dL)	116.00 ± 6.52	380.00 ± 8.50*
Kan Kolesterolü (mg/dL)	108.00 ± 1.67	102.00 ± 1.15**
Kan HDL Kolesterolü (mg/dL)	10.94 ± 0.42	13.47 ± 1.25*

*p<0.005 ve **p<0.05 kontrollere göre istatistiksel anlamlı farklılıklar

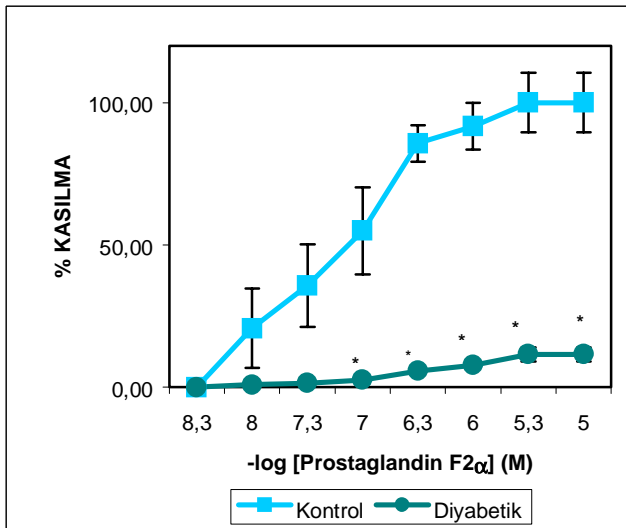
3.2. Kontraktıl uterus yanıtları

İzole sıçan uterusunda agonist olarak asetilkolin ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ kullanılmıştır. Hem kontrol hayvanlarından hem de streptozotosin ile diyabetli sıçanlardan alınan uterus dokularında 1.0×10^{-9} - 1.0×10^{-3} M konsantrasyon aralığında asetilkolin ve 5.0×10^{-9} - 1.0×10^{-5} M konsantrasyon aralığında prostaglandin $F_{2\alpha}$ ile kümülatif olarak artan konsantrasyonlara karşı artan yanıtlar elde edilmiş ve böylece konsantrasyon-yanıt eğrileri oluşturulmuştur (Şekil 1 ve 2). Kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrileri oluşturma işlemleri arasında yukarıda belirtilen sürede bekleme yapılıp dokular yıkandığı için deneyler sırasında herhangi bir taşifilaksi (desensitizasyon) ve duyarlılık artışı fenomeni gözlenmemiştir. Yukarıda belirtilen Tablo 3'de görüldüğü gibi konsantrasyon yanıt eğrileri için uygulanan regresyon analizlerindeki korelasyon katsayılarının (r^2 değerleri) gerek diyabetik gerekse non-diyabetik hayvanlarda her iki agonist için istatistiksel açıdan anlamlı olması, asetilkolin ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ için elde edilen yanıtların konsantrasyona bağımlılığını açıkça ortaya koymaktadır.

Streptozotosin-diyabetik sıçanların uteruslarından elde edilen kontraktıl asetilkolin yanıtlarının kontrol yanıtlarına göre istatistiksel anlamlı düzeyde ($p < 0.005$) ve dramatik biçimde azaldığı görülmektedir (Şekil 1). Benzer biçimde istatistiksel anlamlı ve dramatik azalma kontraktıl prostaglandin $F_{2\alpha}$ yanıtlarında da saptanmıştır (Şekil 2). Her iki agonistin diyabetik sıçan ve kontrol uteruslarından elde edilen kontraktıl yanıtları için hesaplanan görünür affinite konstantları ve intrinsik etkinlik değerleri ile konsantrasyon-yanıt eğrileri parametreleri toplu biçimde Tablo 3 içinde verilmiştir. Her iki agonistin izole sıçan uterusundaki yanıtlarının deneysel diyabetten etkilenmesi benzerliklere karşın bir ölçüde farklı profiller taşımaktadır. Her iki agonistin de uterus dokusundaki maksimum kontraktıl yanıtları streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabet sonucunda dramatik bir biçimde azaldığı için intrinsik etkinlikleri (α^F değeri) kontrollere göre istatistiksel anlamlı bir biçimde ($p < 0.005$) azalmaktadır. Her iki agonistin diyabetten etkilenme farklılığı görünür agonist affinite konstantlarında (pD_2 değerleri) ortaya çıkmaktadır. Asetilkolin'in izole sıçan uterusundaki kontraktıl yanıtları için hesaplanan pD_2 değeri deneysel diyabete bağlı olarak istatistiksel anlamlı düzeyde azalmaktadır ($p < 0.005$). İzole sıçan uterusundaki kontraktıl prostaglandin $F_{2\alpha}$ yanıtları için hesaplanan pD_2 değeri de bir ölçüde azalmaktadır. Ne varki bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bulunmamıştır. Söz konusu iki agonistin uterusundaki kontraktıl yanıtlarının deneysel diyabetten etkilenmesindeki diğer bir farklılık konsantrasyon-yanıt eğrilerinin doğrusal kısımlarının eğimlerinde göze çarpmaktadır. Deneysel diyabetli sıçanların uterusunda elde edilmiş olan kümülatif asetilkolin eğrisinin eğimi kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı değildir. Diğer bir deyişle her iki durumda asetilkolin için elde edilen kümülatif konsantrasyon-yanıt eğrilerinde paralellik söz konusudur. Deneysel diyabetli sıçanların uterusunda elde edilmiş olan kümülatif prostaglandin $F_{2\alpha}$ eğrisinin eğimi kontrollerden elde edilene göre çok daha düşük değerdedir ve bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p < 0.005$). Bu bulgu prostaglandin $F_{2\alpha}$ için her iki deneysel durumda elde edilen konsantrasyon-yanıt eğrileri arasında paralellik olmadığını işaret etmektedir.



Şekil 1. Kontrol ve diyabetik sıçanların uteruslarından elde edilen asetilkolin (ACh) konsantrasyon-yanıt eğrileri. * $p < 0.025$ ve * $p < 0.005$ Kontrolle göre istatistiksel anlamlı farklılıklar (Her bir deneysel grup için $n=6$)



Şekil 2. Kontrol ve diyabetik sıçanların uteruslarından elde edilen prostaglandin $F_{2\alpha}$ konsantrasyon-yanıt eğrileri. * $p < 0.005$ Kontrolle göre istatistiksel anlamlı farklılıklar (Her bir deneysel grup için $n=6$)

Tablo 3. Streptozotosin diyabetik sıçan ve kontrol uteruslarından elde edilen kontraktıl asetilkolin ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ yanıtları için hesaplanan görünür affinite konstantları ve intrinsik etkinlik değerleri ile konsantrasyon-yanıt eğrileri parametreleri (Her deneysel grup için $n=6$).

	Kontrol	Streptozotosin Diyabetik
<i>Asetilkolin</i>		
pD_2	6.28 ± 0.71	$4.96 \pm 0.20^*$
α^E	1.00 ± 0.09	$0.46 \pm 0.05^*$
Regresyon denklemi	$y = 9.60x + 23.05$	$y = 6.33x - 0.92$
r^2 (6 nokta için)	0.946	0.986
Eğim	9.60 ± 2.79	6.33 ± 2.01
Kesişim	23.05 ± 11.79	$-0.92 \pm 0.89^*$
<i>Prostaglandin $F_{2\alpha}$</i>		
pD_2	7.33 ± 0.34	6.61 ± 0.29
α^E	1.00 ± 0.11	$0.26 \pm 0.06^*$
Regresyon denklemi	$y = 16.21x + 0.20$	$y = 1.52x - 1.41$
r^2 (5 nokta için)	0,983	0.932
Eğim	16.21 ± 1.64	$1.52 \pm 0.08^*$
Kesişim	0.20 ± 14.60	-1.41 ± 0.57

* $p < 0.005$ kontrollere göre istatistiksel anlamlı farklılıklar

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kanada'lı araştırmacılar olan Banting ve Best'e 1923 yılında Nobel Ödülünü kazandıran diyabet tedavisi için en önemli aşama olarak (Anonim, 2000, Öztürk, 2003), 1921 yılında insülin'in keşfini izleyen yıllarda tedaviye girmesi ve etkin oral antidiyabetik ilaçların geliştirilmesi (Luft, 1989; Manchester, 1997) sonucunda Diabetes mellitus'un kısa dönemdeki etkilerine bağlı ölüm oranları belirgin bir biçimde azalmış ve hastaların ortalama ömür süreleri önemli bir düzeyde uzamıştır. Bu gelişmelerin diğer bir sonucu olarak diyabetik hastaların yaşam kalitesinde ciddi artışlar sağlanmıştır. Her ne kadar diyabet için yeni ilaçlar ile yeni ilaç uygulama şekilleri geliştirilmekte ve diyabetten korunmak için insülin genleri üzerinde çalışılmalar sürdürülmekteyse de (Bailey, 2000; Corbett, 2001) şeker hastalarında kronik dönemde ortaya çıkan ve yaşam kalitesini düşüren komplikasyonların niteliği tam olarak anlaşılammıştır.

Dünyada milyonlarca kişi Diabetes mellitusun etkisindedir ve komplikasyonları nedeniyle bir çok ülkede ölümlere sebep olmaktadır. Örneğin, sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 15 milyondan çok diyabetli bulunmaktadır ve diyabet ölüm nedenleri arasında yedinci sırayı almaktadır (Accili, 2000). Komplikasyonları, akut ve kronik dönemde görülmektedir ve bunlar hastaların morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Dünya nüfusunun yaklaşık %10'luk bir bölümü gizli ya da tanısı konmamış diyabetli olarak yaşamını sürdürmektedir (Öztürk, 1999). İnsülin ve oral antidiyabetik ilaçların tedaviye girmesi sayesinde (Mirouze, 1983), akut dönemdeki komplikasyonlar ve yaşamsal riskler azalmakla beraber, diyabetik hastaların ömürlerinin uygulanan tedaviler sayesinde uzaması nedeniyle kronik dönemde oluşan komplikasyonların insidensi yükselmiştir. Bunun sonucu olarak diyabetli

kişinin yaşam kalitesi düşmekte ve ciddi iş gücü kayıplarına neden olmaktadır. Ayrıca, uzun süreli oluşan bu komplikasyonların tedavisi için oluşan maliyetler de ülkelerin ekonomilerinde yüksek pay tutmaktadır. 1992 yılı verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabetin ülke ekonomisindeki direk ve indirekt yıllık mali yükü 92.6 milyar dolar olarak belirlenmiştir (Björk, 2001; Javitt ve Chiang, 1995). Bu mali yükün büyük bir bölümü indirekt harcamalardır ve bu harcamalar esas olarak diyabetik komplikasyonlar ile mücadele için yapılmaktadır. Bunlarla beraber her üç diyabetliden birinin de gizli diyabetik olduğu sanılmaktadır. Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılı sağlık verilerine göre yaklaşık 5.4 milyon "gizli diyabet hastası" bulunmaktadır. Gizli diyabet geç teşhis edilebilmesi ve teşhis edildiğinde tedavisiz geçen süreye bağlı olarak ilerlemiş durumdaki komplikasyonlar nedeniyle oldukça ciddi bir durumdur (Pal, 2000).

Uzun vadeli komplikasyon olarak bir çok doku, organ ve sistemin işlevleri diabetes mellitus ile 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 vd., 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 (Shipley ve Danley, 1947; Gaither vd., 1999). Ne var ki, bu komplikasyonların oluşum mekanizmaları tam olarak anlaşılamadığından tedavi yaklaşımları da henüz tam olarak sağlanamamaktadır.

Bu çalışmada, streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabetin izole sıçan uterusundaki asetilkolin ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ yanıtı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Öncelikle Tablo 1 ve 2'de özetlenen metabolik ve biyokimyasal parametreler, tek doz streptozotosin enjeksiyonu ile oluşan tablonun geçerli bir deneysel diyabet modeli olduğunu göstermektedir, çünkü sözkonusu enjeksiyonun yapıldığı hayvanlarda belirgin bir biçimde hiperglisemi, polifaji, polidipsi ve poliüri gibi diabetes mellitusa özgü semptomlar geliş-

mektedir. Gelişen bu semptomların çok belirgin olması ve vücut ağırlıklarının istatistiksel anlamlı düzeyde düşmüş olması, hayvanlarda ortaya çıkan bu tablonun "insüline bağımlı (tip 1) diyabet" olduğu izlenimini yaratmaktadır. Çeşitli araştırmacılar tarafından da tek doz streptozotosin enjeksiyonunun sıçanlarda tip 1 diyabete benzer bir deneysel model oluşturduğu vurgulanmıştır (Bell ve Hye, 1983; Öztürk vd., 1996a). Ancak bu modelin tam olarak tip 1 diyabet olarak tanımlanması olanaksızdır, çünkü insülin tedavisi olmaksızın gerçek anlamda tip 1 diyabet taşıyan hayvanların 5-6 hafta süre ile yaşatılması olanaksızdır ve teorik olarak streptozotosin injekte edilerek diyabetli yapılan hayvanların pankreaslarında insülin "hiç" bulunmaması gerekmektedir. Ancak yapılan araştırmalar streptozotosin injekte edilip diyabetli yapılan hayvanların pankreaslarında hala "bir miktar" insülin bulunduğunu ve hayvanların bu durumlarıyla aylarca insülin verilmeksizin hayatta kalabildiklerini göstermektedir (Rerup ve Tarding, 1969; Bell ve Hye, 1983). Bu hayvanların tip 2 diyabetli olarak kabul edilmeleri de olanaksızdır, çünkü streptozotosin injekte eden hayvanlar kaşektiktir ve hiperinsülinemi sözkonusu değildir. Ancak iki günlük sıçanların peritoneal kavitelerine yapılan tek doz streptozotosin enjeksiyonu ile tip 2 diyabetli hayvanlar oluşturulmaktadır. Her ne kadar tüm yönleri ile mükemmel bir deneysel diyabet modeli henüz bulunamamışsa da, genetik diyabetli BB sıçanlar gibi hayvanların yaşamlarını sürdürebilmeleri her gün verilen insülin'e bağımlıdır (Nakhoda vd., 1977; Bell ve Hye, 1983). Literatür verilerine göre bu çalışmada streptozotosin uygulaması ile elde edilen model tip 1 diyabetin uterus düz kası üzerindeki etkilerini araştırmak için uygun olduğu anlaşılmaktadır (Altan vd., 1987; Aydın vd., 1996; Liu vd., 1988; Longhurst, 1990; Özçelikay vd., 1994; Öztürk vd., 1992b; 1993a; 1994a;d; 1997; Pekiner vd., 1989; Yıldızoğlu-Arı vd., 1988).

İzole organ deneylerinde elde edilen sonuçlar, her iki agonist ile uterusunda elde edilen yanıtların bu deneysel diyabet modelinde dramatik bir biçimde ve istatistiksel anlamlı düzeyde azalmış olduğunu göstermektedir (Şekil 1 ve 2, Tablo 3). Asetilkolin ile izole sıçan uterusunda elde edilen kasılmalara ait görünür agonist afinite konstantları (pD_2) deneysel diyabete bağlı olarak azalma göstermektedir. Bu durum sıçan uterusundaki muskarinik reseptörlerin afinitesinin streptozotosin ile oluşan diyabete bağlı olarak azaldığını düşündürmektedir. Bu düşüncüyü destekleyen diğer bir deneysel parametre de asetilkolin konsantrasyon-yanıt eğrilerinin eğimleridir. Kontrol ve diyabetik sıçan uteruslarından elde edilen asetilkolin konsantrasyon-yanıt eğrilerinin eğimleri istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık sergilememektedir. Bu durum her iki deneysel durumdaki konsantrasyon-yanıt eğrilerinin paralellik gösterdiğini ve deneysel diyabetik uterusunda elde edilen eğride sağa doğru doz kayması olduğunu göstermektedir. İntrinsik etkinlik değerinin (α^E) düşmesi de sıçan uterusunda muskarinik reseptörler tarafından etkilenen postreseptör transdüksiyon sistemlerinin deneysel diyabete bağlı olarak değişime uğradığını akla getirmektedir. Bu bulgular, streptozotosin

diyabetik sıçan uterusunda artmış karbakol yanıtları elde eden Hemming vd. (1993)'nin gözlemleri ile bir ölçüde çelişmektedir. Ancak araştırmacılar dokunun içinde bulunduğu ortamın Mg^{2+} konsantrasyonunun cevapların niteliğini değiştirebileceğini ifade etmektedir.

Prostaglandin $F_{2\alpha}$ izole sıçan uterusunda elde edilen kontraktıl yanıtlara ilişkin görünür agonist afinite konstantı (pD_2) değişmemekte ve intrinsik etkinlik (α^E) değeri ile konsantrasyon-yanıt eğrisinin eğimi deneysel diyabete bağlı olarak istatistiksel anlamlı düzeyde düşüş göstermektedir. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde uterustaki prostanoid reseptörlerinin afinitesinin deneysel diyabete bağlı olarak değişmediği, ancak prostanoid reseptörleri tarafından etkilenen postreseptör transdüksiyon sistemlerinin deneysel diyabete bağlı olarak değişime uğradığı anlaşılmaktadır. Uterus dokusu içinde çeşitli arakidonik asid ve prostanoid ürünlerinin yapımlarında deneysel diyabete değişimler saptanmış olmasına karşın (Chaud vd., 1990; Jawerbaum vd., 1993; 1994; 1996), uterus dokusunun prostanoidlere verdiği mekanik yanıtların deneysel diyabetteki durumu ilk kez bu çalışma ile ortaya konmuştur.

Diğer düz kaslarda olduğu gibi, uterusun 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 vd., 1987; Öztürk 1996a). Bu duyarlılık azalması kalmodulin afinitesinin veya düzeyinin deneysel diyabete bağlı olarak düşmesinden kaynaklanması kuvvetli bir olasılıktır, çünkü kalmodulin düzeyleri sıçanların aorta, trakea, vas deferens ve duodenum düz kaslarında ölçülmüş ve uzun süreli diyabette kalmodulin seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Kısa süreli diyabet ise bu dokulardaki kalmodulin düzeylerini değiştirmemektedir (Aydın vd., 1996; Öztürk vd., 1994a;1997). İzole sıçan uterusunda agonistlere karşı azalmış olan kontraktıl yanıtların da benzer biçimde kalmodulin düzeylerinin azalmasından kaynaklanması muhtemeldir. Deneysel diyabette sıçan uterusunda gözlenen bu değişimlere östrojen hormon eksikliğinin aracılık etmesi de kuvvetli bir olasılıktır, çünkü diyabette östrojen hormon düzeylerinde azalma görülmektedir (Katayama vd., 1984). Diyabete bağlı olarak üreme sisteminde görülen bir çok değişimin östrojen verilerek hemen hemen eski haline getirilebilmesi (Chaud vd., 1990; Garris ve Garris, 2004) ve östrojenin K_{ATP} kanalları aracılığı ile insülinotropik etkiler göstermesi (Nadal vd., 1988) bu olasılığı pekiştirmektedir. Ancak bu konuda kesin yargıya varabilmek için başka deneysel verilere gereksinim bulunmaktadır. Sonuç olarak, bu çalışma ile elde edilen bulgular ışığında uterus kontraktilitesindeki değişimlerin klinikte tanımlanmış üreme sistemi komplikasyonları ile bağlantılı olduğu düşünülmelidir. Ancak, bu bağlantıların tam olarak aydınlatılabilmesi için gerekli olan diğer çalışmalar halen laboratuvarlarımızda devam etmektedir.

Teşekkür

“Deneysel diyabette üreme fonksiyon bozuklukları ve tedavi yaklaşımları” başlıklı ve 000347 nolu tamamlanmış genel amaçlı projemizin bir bölümünü teşkil eden bu çalışmaya verilen destek için Anadolu Üniversitesi Araştırma Projeleri Komisyonuna şükranlarımızı sunarız.

KAYNAKÇA

- Accili D. (2000). New perspective in diabetes research and treatment. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 11, 349-350.
- Aerts, L., Sodoyez-Goffaux, F., Sodoyez, J.C., Malaisse, W.J. ve Van Assche, F.A. (1988). The diabetic intrauterine milieu has a long-lasting effect on insulin secretion by B cells and on insulin uptake by target tissues. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 159, 1287-1292.
- Aerts, L. ve Van Assche, F.A. (2003). Intra-uterine transmission of disease. *Placenta* 24, 905-911.
- Altan, N., Arslan, M., Altan, V.M., Öztürk, Y. ve Daryavuz, M. (1986). The effects of lithium on carbohydrate metabolism in normal and alloxan diabetic rats., *Balkan Contribution to Endocrinology and Metabolism*, Ed: S. Koloğlu, L.B. Koloğlu, vol. 1, ss.373-377, Ankara.
- Altan, V.M. (2003). The pharmacology of diabetic complications. *Current Medicinal Chemistry* 10, 1317-1327.
- Altan, V.M., Karasu, Ç. ve Özüarı, A. (1989a). The effects of type-1 and type-2 diabetes on endothelium-dependent relaxation in rat aorta. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 33, 519-522.
- Altan, V.M., Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N., Nebigil, C., Lafçı, D. ve Özçelikay, A.T. (1989b). Insulin action on different smooth muscle preparations. *General Pharmacology* 20, 529-535.
- Altan V.M., Yıldızoğlu N., Öztürk Y. (1987). Decreased gastro-intestinal responses to certain agonists in streptozotocin and alloxan-diabetic rats in vitro. *Pharmacology* 31, 143-148, (1987).
- Anonim (2000). The Nobel prize in physiology or medicine 1923. <URL <http://www.nobel.se/medicine/laureates/1923/>>

- Ariëns, E.J. ve Van Rossum, J.M. (1957). pD_x , pA_x and pD'_x Values in Analysis of Pharmacodynamics. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* 110, 275-299.
- Ariëns, E.J. ve Simonis, A.M. (1964). Drug receptor interaction: Interaction of one or more drugs with a receptor system. In: *Molecular Pharmacology*, Ed. Ariëns, E.J., Vol.1, Academic Press, London, pp.119-286.
- Aydın, S., Öztürk, Y., Altan, V.M., Yıldızoğlu-Arı N. ve Özçelikay, A.T. (1996). Effect of insulin treatment on smooth muscle calmodulin levels in rats with long-term streptozotocin-diabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology* 116, 67-71.
- Bailey, C.J. (2000). Potential new treatment for type 2 diabetes. *Trends in Biochemical Sciences* 21, 259-265.
- Barabe, J., Park, W.K. ve Regoli, D. (1975). Application of drug reseptor theories of the analysis of the myotropic effects of bradikinin. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 53, 345-353.
- Bell, R.H.Jr. ve Hye, R.J. (1983). Animal models of diabetes mellitus: Physiology and pathology. *Journal of Surgical Research* 35, 433-460.
- Björk, S. (2001). The cost of diabetes and diabetes care. *Diabetes Research and Clinical Practice* 54(Suppl.), 13-18.
- Buchanan, T.A., Denno, K.M., Sipos, G.F. ve Sadler, T.W. (1994). Diabetic teratogenesis in vitro evidence for a multifactorial etiology with little from glucose per se. *Diabetes* 43, 656-660.
- Chaud, M., Franchi, A.M., Gonzalez, E.T., Gimeno, A.L. ve Gimeno, M.A. (1990). Uptake and incorporation of of arachidonic acid and of dihomogamma-linolenic acid into tissue lipids in uterine strips isolated from ovariectomized and from ovariectomized-diabetic rats: Effects of 17-beta-estrodinol. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 41, 207-213.
- Corbett, J.A. (2001). K cells: A novel target for insulin gene therapy for the prevention of diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 12, 140-142.
- Cross, G., Gies, J.P., Cahard, D., Cohen, P., Filipek, B., Mongold, J.J. ve Serrano, J.J. (1992). Impairment of contractility associated with muscarinic supersensitivity in trachea isolated from diabetic rats: Lack of correlation with ultrastructural changes or quinuclidinyl benzoate binding to lung membranes. *Molecular and Cellular Biochemistry* 109, 181-183.
- De Hertogh, R., Vanderheyden, I., Glorieux, B. Ve Ekka, E. (1989). Oestrogen and progesteron levels in myometrium and endometrium at the time of blastocyte implantation in pregnant diabetic rats. *Diabetologia* 32, 568-572.
- De Vriese, A.S., Verbeuren, T.J., De Voorde, J.V. ve Lameire, N.H. (2000). Endothelial dysfunction in diabetes. *British Journal of Pharmacology* 130, 963-974.
- Dincer, U.D., Bidasee, K.R., Guner, S., Tay, A., Ozcelikay, AT ve Altan, VM. (2001). The effect of diabetes on expression of beta1-, beta2-, and beta3-adrenoreceptors in rat hearts. *Diabetes* 50, 455-461.
- El Tahir, K.E., Williams, K.I. ve Betteridge, D.J. (1982). The effect of experimental diabetes on prostacyclin production by tissues from pregnant rats. *Prostaglandins and Leukotrienes in Medicine* 8, 429-435.
- Erspamer V. ve Falconieri-Erspamer G. (1962). Pharmacological effects of eledoisin on extravascular smooth muscles. *British Journal of Pharmacology* 19, 337-354.
- Farmer, S.G., Burch, R.M., Dehaas, C.J., Togo, J. ve Steranka, L.R. (1988). $[Arg^1-Dphe^7]$ -substituted analogs of bradykinin inhibit vasopressin- and bradykinin-induced contractions of uterine smooth muscle. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 248, 677-681.
- Finney, D.J.(1978). *Statistical Methods in Biological Assay*. Griffin, London.
- Fowden, A.L. (1992). The role of insulin on fetal growth. *Early Human Development* 29, 177-181.
- Freinkel, N. (1988). Diabetic embryopathy and fuel mediated organ teratogenesis: lessons from animal models. *Hormones Metabolic Research* 20, 463-475.
- Gaither, K., Quraishi, A.N. ve Isley, N.P. (1999). Diabetes alters the expression and activity of the human placental GLUT-1 glucose transporter. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84, 695-701.

- Garris, D.R. ve Garris, B.L. (2004). Diabetes (db/db) mutation-induced female reproductive tract hypercytolipidemia: Estrogenic restoration og utero-ovarian indices. *Reproductive Toxicology* 18, 641-651.
- Goldstein, A. (1964). *Biostatistics*. An introductory Text. Macmillan, New York.
- Gür, S., Arı, N. ve Öztürk, Y. (1997). Increased responses to adenosine in isolated left atria from streptozocin-diabetic rats: Evidence for the involvement of hypothyroidism. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 29, 174-179.
- Gür, S.ve Öztürk, Y.(1994). The negative inotropic effect of adenosine in left atria of insulin-dependent diabetic, non-insulin-dependent diabetic and hypothyroid rats. *Drug Development Research* 31, 275.
- Hemmings, F.J., Rai, J., Padgham, C. ve Birch, N.J. (1993). Magnesium inhibition of carbachol-induced contractions of the rat uterus and gastrointestinal tract: Ex vivo effect of long-term streptozotocin-induced diabetes. *Magnesium Research* 6, 343-348.
- Javitt, J.C. ve Chiang, Y. (1995). Economic Impact of Diabetes. In: *Diabetes in America*, Ed. National Diabetes Data Group, 2nd Edition., ss.601-613.
- Jawerbaum, A., Gonzalez, E.T., Rosello Catafau, J., Rodriguez, R.R., Gomez, G., Gimeno, A.L. ve Gimeno, M.A. (1993). Glucose, glycogen and triglyceride metabolism, as well as prostaglandin production in uterine strips and in embryos from diabetic pregnant rats. Influences of the presence of substrate in the incubation medium. *Prostaglandins* 46, 417-431.
- Jawerbaum, A., Rosello Catafau, J., Gonzalez, E.T., Novaro, V., Gomez, G., Gelpi, E., Gimeno, A.L. ve Gimeno, M.A. (1994). Glucose metabolism, triglyceride and glycogen levels, as well as eicosanoid production in isolated uterine strips and in embryos in a rat model of non-insulin-dependent diabetes mellitus during pregnancy. *Prostaglandins* 47, 81-96.
- Jawerbaum, A., Rosello Catafau, J., Gonzalez, E.T., Novaro, V., Gomez, G., Gelpi, E. ve Gimeno, M.A. (1996). Eicosanoid production, metabolism and contractile activity in the isolated uterus from non-insulin-dependent diabetic rats during late pregnancy. *Prostaglandins* 51, 307-320.
- Jovanovic, L., Metzger, B.E., Knopp, R.H., Conley, M.R., Park, E., Lee, Y.J., Simpson, J.L., Holmes, L., Aarons, J.H. ve Mills, J.L. (1998). The diabetes in early pregnancy study. *Diabetes Care* 21, 1978-1984.
- Karasu, Ç. ve Altan, V.M. (1994). The role of the endothelium on enhanced contractile response of non-insulin-dependent diabetic rat aortae: effects of insulin treatment. *General Pharmacology* 25, 795-802.
- Karasu Ç., Öztürk Y., Altan N., Yıldızoğlu-Arı N., İ-kizler C. ve Altan V.M. (1990). Thyroid hormones mediated effect of insulin on alloxan diabetic rat atria. *General Pharmacology* 21, 735-740.
- Katayama, S., Brownschidle, C.M., Wootten, V. ve Lee, J.B. (1984). Absent or delayed preovulatory luteinizing hormone surge in experimental diabetes mellitus. *Diabetes* 33, 324-327.
- Katzung, B.G. (1988). Pancreatic Hormones and Antidiabetic Drugs. *Basic and Clinical Pharmacology*, 7th Ed., ss.684-685, Stanford, Connecticut.
- Lafçı-Erol, D., Altan, V.M. ve Öztürk Y. (1994). Increased α_1 -adrenergic responsiveness of alloxan diabetic rat atria: Effects insulin therapy and thyroidectomy. *General Pharmacology* 25, 559-564.
- Lang, U., Scott Bake, R., Braems, G., Zygmunt, M., Künzel, W. ve Clark, K.E. (2003). Uterine blood flow- a determinant of fetal growth. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 110, S55-S61.
- Latifpour, J., Nishimoto, T., Marian, M.J., Yoshida, M. ve Weiss, R.M. (1991). Differential regulation of bladder β -adrenergic and muscarinic cholinergic receptor in experimental diabetes. *Diabetes* 40, 1150-1156.
- Lembeck, F., Griesbacher, T., Eckhardt, M., Hence, S., Brepohl, G. ve Knolle J. (1991). New, long-acting, potent bradykinin antagonists. *British Journal of Pharmacology* 102, 297-304.
- Lincoln, J., Bokor, J.T., Crowe, R., Griffith, S.G., Haven, A.J. ve Burnstock, G. (1984). Myenteric plexus in streptozotocin-treated rats: Neurochemical and histochemical evidence for diabetic neuropathy in the gut. *Gastroenterology* 86, 654-661.

- Liu, H.S., Karakida, T. ve Homma, S. (1988). Acetylcholine and substance P responsiveness of intestinal smooth muscles in streptozotocin diabetic rats. *Japanese Journal of Physiology* 38, 787-797.
- Longhurst, P.A. (1990). The effect of testosterone or insulin treatment on contractile responses of the rat vas deferens following castration or streptozotocin-induced diabetes mellitus. *General Pharmacology* 21, 427-434.
- Longhurst, P.A. (1991a). Urinary bladder function 6 months after the onset of diabetes in the spontaneously diabetic BB-rat. *Journal of Urology* 145, 417-422.
- Longhurst, P.A. (1991b). In vitro contractile responses of vasa deferentia from spontaneously diabetic BB rats. *Journal of Autonomic Pharmacology* 11, 63-71.
- Longhurst, P.A. ve Belis, J.A. (1986). Abnormalities of rat bladder contractility in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 238, 773-777.
- Longhurst, P.A., Brotcke, T.P., Burrell, C.L. ve Belis, J. (1989). Comparison of the effects of castration and streptozotocin-induced diabetes mellitus on contractile responses of the rat vas deferens. *Pharmacology* 38, 253-262.
- Longhurst, P.A., Kang, J., Wein, A.J. ve Levin, R.M. (1990). The influence of intravesical volume upon contractile responses of the whole bladder preparation from streptozotocin diabetic rats. *General Pharmacology* 21, 687-692.
- Longhurst, P.A., Kauer, J. ve Levin, R.M. (1991a). The ability of insulin treatment to reverse or prevent the changes in urinary bladder function caused by streptozotocin-induced diabetes. *General Pharmacology* 22, 305-311.
- Longhurst, P.A. ve Levin, R.M. (1991). Changes in bladder function in the one year spontaneously diabetic BB rat. *Journal of Urology* 146, 481-485.
- Longhurst, P.A., Wein, A.J. ve Levin, R.M. (1991b). In vitro models of bladder contraction and function. *Neurology of Urodynamics* 10, 97-109.
- Luft, R. (1989). Oscar Minkowski: Discovery of the pancreatic origin of diabetes, 1889. *Diabetologia* 32, 399-401.
- Manchester, K.L. (1997). Before insulin. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 8, 295-298.
- Margort e Silva, M.J., Capaz, F.R. ve Vale, M.R. (2000). Effects of the water soluble fraction from leaves of *Ageratum conyzoides* on smooth muscle. *Phytotherapy Research* 14, 130-132.
- Mathison, R. ve Davison, J.S. (1988). Modified smooth muscle responses of jejunum in streptozotocin-diabetic rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 244, 1045-1050.
- Mironneau J. (1994). Uterine Smooth Muscle: Electrophysiology and Pharmacology. *Pharmacology of smooth muscle*. Ed. Szekeres L., Papp J.Gy. Springer-Verlag, Hungary, p.450.
- Mirouze, J. (1983). Insulin Treatment: A non-stop revolution. *Diabetes* 25, 209-211.
- Mongold, J.J., Cross, G.H., Michell, A., McNeill, J.H. ve Serrano, J.J. (1988). Diabetes-induced rat tracheal segment supersensitivity to carbachol. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 66, 660-662.
- Nadal, A., Rovira, J.M., Lariba, O., Leon-Quinto, T., Andreu, E., Ripoll, C. ve Soria, B. (1998). Rapid insulinotropic effect of 17 β -estradiol via a plasma membrane receptor. *FASEB Journal* 12, 1341-1348.
- Nakhooda, A.F., Like, A.A., Chappel, C.I., Murray, F.T. ve Marliss, E.B. (1977). The spontaneously diabetic Wistar rat: Metabolic and morphologic studies. *Diabetes* 26, 100-112.
- Nelson, J.S., Lacy, P.E. ve Hirshberg, G.E. (1976). Megacolon and autonomic neuropathy in diabetic rats. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 35, 335.
- Nilsson, P.M. (1999). Increased weight and blood pressure in adolescent male offspring to mothers with pre-pregnancy diabetes. A genetic link? *Journal of Human Hypertension* 13, 793-795.
- NRC ILAR (National Research Council Institute of Laboratory Animal Resources Commission on Life Sciences (1996). Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy Press, Washington D.C.
- Orie, N.N., Aloamaka, C.P. ve Iyawe, V.I. (1993). Duration-dependent attenuation of acetylcholine – but not histamine-induced relaxation of the rat

- aorta in diabetes mellitus. *General Pharmacology* 24, 329-332.
- Ozansoy, G., Karasu, Ç. ve Altan, V.M. (1993a). The effects of acetylcholine on insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic rat tracheal segments. *General Pharmacology* 24, 159-164.
- Ozansoy, G., Karasu, Ç. ve Özçelikay, A.T. (1993b). The effect of oral vanadyl treatment on the reactivity of tracheal smooth muscle obtained from insulin-dependent diabetic rats. *General Pharmacology* 24, 115-119.
- Özçelikay, A.T., Altan, V.M., Yıldızoğlu-Arı, N., Altinkurt, O., Onur, F. ve Öztürk, Y. (1993a). Basal and histamine-induced gastric acid secretion in alloxan diabetic rats. *General Pharmacology* 24, 121-126.
- Özçelikay, A.T., Altinkurt, O., Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N. ve Altan, V.M. (1990). Biostatistical modeling of the effect of intravenous histamine-infusion on the gastric acid secretion. *Journal of Pharmacological Methods* 24,241-250.
- Özçelikay, A.T., Becker, D.J., Ongemba, L.N., Pottier, A.M., Henquin, J.C. ve Brichard, S.M. (1996). Improvement of glucose and lipid metabolism in diabetic rats treated with molybdate. *American Journal of Physiology* 270(2 Pt 1), E344-E352.
- Özçelikay, T., Özüarı, A., Öztürk, Y., Arı, N. ve Altan, V.M. (1992). The effect of vanadyl on diabetic rat aorta. *Pharmaceutisch Weekblad* 14(5, Suppl.F), 36.
- Özçelikay, A.T., Pekiner, C., Arı, N., Öztürk, Y., Özüarı, A. ve Altan, V.M. (1994). The effect of vanadyl treatment on vascular responsiveness of streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 37, 572-578.
- Özçelikay, A.T., Yıldızoğlu-Arı, N., Özüarı, A., Öztürk, Y. ve Altan V.M. (1993b). Effect of vanadate on alloxan-diabetic rat atria. *Diabetes Research and Clinical Practice* 19, 189-194.
- Öztürk, Y. (1999). Neden şeker hastalığı? Neden deneysel diabet modelleri? *Türk Farmakoloji Derneği Bülteni* 55, 18-19.
- Öztürk, Y. (2002). Streptozotocin (STZ) diabetes causes an impairment in Ca^{2+} -calmodulin dependent contractions in rat tracheal muscle: Effect of insulin treatment. *Pharmacologist* 44(Suppl.1), A155.
- Öztürk, Y. (2003). Farmakolojinin Nobel ödüllerindeki ağırlığı. *Türk Farmakoloji Derneği Bülteni* 77, 6-10.
- Öztürk, Y., Altan, V.M. ve Arı, N. (1998). Diabetic complications in experimental models. *Turkish Journal of Medical Sciences* 22, 331-341.
- Öztürk, Y., Altan, V.M. ve Yıldızoğlu-Arı, N. (1992a). β -Adrenergic Responsiveness of the Gastrointestinal Tract in Diabetic Rats. *Pharmacology and Toxicology* 71, 250-253.
- Öztürk, Y., Altan, V.M. ve Yıldızoğlu-Arı, N. (1996a). Effect of Experimental Diabetes and Insulin on Smooth Muscle Functions. *Pharmacological Reviews* 48, 69-112.
- Öztürk, Y., Altan, V.M., Özçelikay, A.T. ve Yıldızoğlu-Arı, N. (1992b). Beneficial effect of insulin on the decreased gastrointestinal β -adrenergic responses in streptozotocin diabetic rats: A contributing role of protein biosynthesis. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie* 317, 81-92.
- Öztürk, Y., Aydın, S., Altan, V.M., Yıldızoğlu-Arı, N. ve Özçelikay A.T. (1994a). Effect of short and long term streptozotocin diabetes on smooth muscle calmodulin levels in the rat. *Cell Calcium* 16, 81-86.
- Öztürk, Y., Aydın, S., Özçelikay, A.T., Altan, V.M. ve Yıldızoğlu-Arı N. (1997). Calmodulin content and in vitro contractility of duodenum from streptozotocin-induced diabetic rats: effects of insulin therapy and calmodulin antagonism. *European Journal of Pharmacology* 321, 59-65.
- Öztürk, Y., Özçelikay, A.T., Altan, V.M. ve Altinkurt, O. (1991). Linear modeling of the effect of intravenous histamine infusion on rat gastric acid secretion: A biostatistical evaluation by splitting the time-effect curves. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 13, 463-469.
- Öztürk, Y., Özçelikay, A.T., Yıldızoğlu-Arı, N., Altan, V.M. ve Altinkurt, O. (1990). Effect of diabetes on histamine-induced gastric acid secretion in the rat. *European Journal of Pharmacology* 183, 2091.
- Öztürk, Y., Altan, V.M. ve Yıldızoğlu-Arı, N. (1996b). Duration-dependent changes in calcium responsiveness in the alloxan-diabetic rat intestine. *Journal of Diabetes and its Complications* 10, 288-293.

- Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N. ve Altan, V.M. (1992c). Effect of lithium on gastrointestinal complications in alloxan-diabetic rats. *General Pharmacology* 23, 769-773.
- Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N. ve Altan, V.M. (1994b). Altered α -adrenergic responses of vas deferens to noradrenaline and tyramine from rats with short- and long-term alloxan diabetes. *General Pharmacology* 25, 1519-1524.
- Öztürk, Y., Yıldızoğlu, N., Altan, V.M. ve Karasu, Ç. (1987). Altered responses to calcium and trifluoperazine in K^+ -depolarized duodenum from alloxan diabetic rats. *Pharmacological Research Communications* 19, 597-608.
- Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N., Altan, V.M. ve Özçelikay, A.T. (1993a). Effect of insulin on the decreased β -adrenergic responses of duodenum and atrium isolated from streptozotocin diabetic rat. *General Pharmacology* 24, 217-223.
- Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N., Özüarı, A. ve Altan, V.M. (1994c). The effects of glyburide and insulin on the decreased β -adrenergic responsiveness of the gastrointestinal tract in rats with non-insulin-dependent diabetes. *General Pharmacology* 25, 1511-1517.
- Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N., Özüarı, A., Özçelikay, A.T. ve Altan, V.M. (1990b). Decreased β -adrenergic responses of rat small intestine due to non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 9, 123-127.
- Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N., Pekiner, C., Özçelikay, A.T. ve Altan, V.M. (1994d). Vanadate treatment reverses gastrointestinal complications in the streptozotocin-diabetic rats. *General Pharmacology* 25: 1109-1114, (1994b).
- Özüarı, A., Öztürk, Y., Yıldızoğlu-Arı, N., Özçelikay, A.T. ve Altan, V.M. (1993). The effects of glyburide and insulin on the cardiac performance in rats with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *General Pharmacology* 24, 165-169.
- Padmanabhan, R. ve Shafiullah, M. (2001). Intrauterine growth retardation in experimental diabetes: Possible role of the placenta. *Archives of Physiology and Biochemistry* 109, 260-271.
- Pal, S. (2000). "Silent" Diabetes Affects 5.4 Million. *US Pharmacist* 26, 145-146 <URL <http://www.uspharmacist.com>>
- Pekiner, C., Altan, N., Öztürk, Y. ve Altan, V.M. (1989). The effect of sodiumorthovanadate on insulin sensitivity of streptozotocin-diabetic rats. *Helleniki Latriki* 55(Suppl.1), 37.
- Peredo, H., Agostini, M.D.C., Gimeno, M.F. ve Borda, E.S. (1984). Hypersensitivity to norepinephrine in vasa deferentia from diabetic rats: Possible participation of metabolic products of arachidonic acid. *Prostaglandins Leukotrienes* 15, 229-239.
- Peredo, H. ve Borda, E. (1985). The effects of norepinephrine and acetylcholine in the rat vas deferens from normal and diabetic rats: Influence of ouabain and verapamil. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 7, 573-577.
- Rakieten, N., Rakieten, M.L. ve Nadkarni, M.V. (1963). Studies on the diabetogenic actions of streptozotocin (NSC-37917). *Cancer Chemotherapy Reports* 29, 91-98.
- Ramabadran, K., Bansinath, M., Turndorf, H. ve Puig, M.M. (1989). Hyperglycemia as a factor of affecting χ opiate agonist-induced inhibition of the gastrointestinal transit in mice. *Journal Pharmacy and Pharmacology* 41, 496-498.
- Ramabadran, K., Bansinath, M., Turndorf, H. ve Puig, M.M. (1990). Streptozotocin-diabetes attenuates α_2 -adrenoceptor agonist-induced delay in small intestinal transit in mice. *Journal of Autonomic Pharmacology* 10, 163-171.
- Rerup, C. ve Tarding, F. (1969). Streptozotocin and alloxan diabetes in mice. *European Journal of Pharmacology* 7, 89-96.
- Rodrigues, B., Poucheret, P., Battell, M.L. ve McNeill, J.H. (1999). Streptozocin-Induced Diabetes: Induction, Mechanism(s) and Dose Dependency. *Experimental Models of Diabetes*. Ed: J.H. McNeill, ss.3-4, CRC Press, Boca Raton.
- Sakai, Y. ve Honda, H. (1987). Hyperreactivity of Ca channels in vasa deferentia smooth muscle of diabetic rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 27, 227-229.
- Shipley, E.G. ve Danley, K.S. (1947). Pituitary and ovarian dysfunction in experimental diabetes. *American Journal of Physiology* 150, 84-95.
- Tomlinson, D.R., Gillon, K.R. ve Smith, M.G. (1982). Axonal transport of noradrenaline and noradrenergic transmission in the rats with

streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 22, 199-204.

Tomlinson, D.R. ve Yusuf, A.P. (1983). Autonomic neuropathy in the alloxan-diabetic rats. *Journal of Autonomic Pharmacology* 3, 257-263.

Tomlinson, K.C., Gardiner, S.M., Hebden, R.A. ve Bennett, T. (1992). Functional consequences of streptozotocin-induced diabetes mellitus, with particular reference to the cardiovascular system. *Pharmacological Reviews* 44, 103-150.

Van Rossum, J. (1963). Cumulative dose-response curves. II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 143, 299-330.

Van Rossum, J. ve van den Brink, F. (1963). Cumulative dose-response curves. I. Introduction to the technique. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 143, 240-246.

Vomachka, M. ve Johnson, D.C. (1985). Altered hypothalamic-pituitary function in the adult female rat with streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 28, 38-44.

Wilson, H.F., Mayer, J.H., Clarke, S.A. ve Tomlinson, D.R. (1982). An examination of autonomic nervous function in genetically diabetic mice. *Journal of Autonomic Pharmacology* 2, 147-153.

Yıldızoğlu-Arı, N., Altinkurt, O., Öztürk, Y., Altan, V.A., Pekiner, C. ve Karasu, Ç. (1988). Decreased gastro-intestinal responses to solbutamol and serotonin in streptozotocin-induced diabetes: improving effect of insulin in vivo and in vitro. *General Pharmacology* 19, 665-668.

Zakaria, R., Ismail, Z., Than, M. ve Chatterjee, A. (1998). Inappropriate ovarian oestrogen and impaired endometrial decidualization in streptozotocin diabetic rats. *Biomedical Research* 9, 235-239.

Zakaria, R., Ismail, Z. ve Chatterjee, A. (1998). Cyproterone acetate and reversal of the impaired endometrial decidualization in streptozotocin-diabetic pseudopregnant rats. *Pharmacological Research* 42, 183-186.



Yusuf Öztürk, 1958 yılında Ankara'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Ankara'da tamamladı. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 1980 yılında mezun oldu. Aynı fakültenin Farmakoloji Anabilim Dalında "Sıçan duodenumundaki bradikinin reseptörleri" başlıklı tezi ile 1985 yılında TÜBİTAK bursu ile doktorasını tamamladı. 1984 yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalına araştırma görevlisi olarak atandı. 1986 yılında Yardımcı Doçent, 1987 yılında Doçent ve 1993 yılında Profesör oldu. 1997 yılında Eczacıbaşı Tıp ve Eczacılık Ödülü ile TÜBİTAK Bilim Teşvik ödülünü, 2001 yılında Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Ödülünü kazandı. 1987 yılından Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalının başkanlığını yürütmektedir. Halen Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü müdürü olarak görev yapmaktadır.



Tuba Herekman-Demir, 1972 Eskişehir'de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Eskişehir'de tamamladı. Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 1994 yılında mezun oldu. Aynı yıl Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalına araştırma görevlisi olarak atandı. Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji yüksek lisans programını "*Hypericum perforatum* Fraksiyonlarının Hepatoprotektif Etkisi" başlıklı tezi ile 1996 yılında; doktora programını "Streptozotocin ile Oluşturulan Deneysel Diyabetin Üreme Sistemi Üzerine Etkileri: İnsülin Tedavisinin Sonuçları" başlıklı tezi ile 2002 yılında tamamladı. 1998 yılında bir yıl süre ile Michigan State University-Ann Arbor (ABD)'da bulundu. 2002 yılında Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalına Yardımcı Doçent olarak atandı. 2004 yılında üniversitedeki görevinden ayrılarak serbest eczacılık yapmaya başladı. Halen bu görevini sürdürmektedir.