

18202

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTUSU
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DENEYSEL OLARAK STREPTOZOTOSİN İLE
DİABET OLUŞTURULAN SİÇANLARDA
DEĞİŞİK GRUP KALSİYUM KANAL BLOKERLERİNİN
KAN VE DOKU PROTEİNLERİ ÜZERİNE
ETKİLERİ

DOKTORA TEZİ

Araş.Gör.F.Alev AKDOĞAN

Y. G.
Yükseköğretim Kurumu
Dokümantasyon Merkezi

DANIŞMAN
Prof.Dr.Hüseyin TAN

İSTANBUL-1991

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ.....	1
LİTERATÜR BİLGİSİ.....	3
MATERYAL VE METOD.....	34
BULGULAR.....	39
TARTIŞMA.....	54
ÖZET.....	68
SUMMARY.....	71
LİTERATÜR LİSTESİ.....	74
TEŞEKKÜR.....	92
ÖZGEÇMİŞ.....	93

G i R i Ő

Diabetes mellitus, konjenital veya immun sistemdeki patolojik değişiklikler sonucu meydana gelen hormonal bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (16,49).

Bugün Türkiye nüfusunun yaklaşık % 2'sinde görülen diabetik olguların ortalama 1/4' ünü insuline bağımlı (IDDM) hastaların oluşturduğu saptanmıştır (16). Bu kişilerde meydana gelen komplikasyonlar arasında, ileri safhalarda görme fonksiyonu kaybına neden olan retinopati ve katarakt oluşum insidensinin küçümsenmeyecek düzeyde olduğu saptanmıştır (84). Hayvanlarda ise özellikle diabetik köpeklerin % 90' ında katarakt olgusunun görüldüğü bildirilmiştir (39,80).

Diabetin organizmada meydana getirdiği bozuklukları makro (organ) ve mikro (hücre) düzeyde olmak üzere iki grupta incelemek mümkündür. Hastalığın akut ve kronik komplikasyonlarının oluşumunda rol oynayan moleküler düzeydeki bozuklukların oluşum nedeni iki teori ile açıklanmaktadır. Benson, Brown (8) ve Gabbay (45); hiperglisemili diabetik hastalarda glikozun aşırı miktarda sorbitole dönüşerek, yine sorbitol halinde hücre içinde biriktiğini bildirmişlerdir. Böylece oluşan hücre içi ozmotik stres nedeni ile gelişen mikrotravmalar, moleküler düzeyde bozukluklara sebep olmaktadır. Diğer taraftan, bu tür bozuklukların glikozilasyon sonucu oluşan dönüşümsüz glikozilasyon son ürünlerinin proteinler üzerinde birikmesi sonucu, proteinlerin hem fonksiyonel hem de yapısal özelliklerinin bozulması nedeni ile oluştuğu teorisi savunulmaktadır (7,11,12,44). Bununla birlikte, diabetes

mellitus'da kalsiyum miktarının arttığı belirtilmiştir (12,129). Mazzanti ve arkadaşları (99), diabette kalsiyum miktarı artışının hücre içine fazla miktarda kalsiyum girişi ile olduğunu saptamışlardır. Ancak Cruz (25), bu artışın non-enzimatik glikozilasyon sonucu yapıları değişen proteinlerin daha yüksek oranda kalsiyum bağlaması nedeni ile oluştuğunu öne sürmüştür.

Sonuç olarak, artık bugün kalsiyumun diabetik komplikasyonların gelişiminde önemli bir yere sahip olduğu kabul edilmektedir. Dolayısıyla, diabette kalsiyumun fonksiyonunu azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmakla oluşacak komplikasyonların insidensinin azaltılabileceği veya daha hafif bir seyir göstereceği düşünülebilir. Bu düşünce ışığında yapılan çalışmada, kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil, nifedipin ve diltiazem kullanarak kronik diabetes mellitus nedeni ile oluşan komplikasyonların gelişiminde önemli bir rol oynayan kalsiyumun etki derecesini minimum düzeye indirmek amaçlanmaktadır.

L İ T E R A T Ü R B İ L G İ S İ

A- TANIM

Diabetes mellitus, esas olarak relativ veya absolut insulin sekresyonu yetersizliği ve hedef dokularda insulinin metabolik etkisine karşı gelişen bir direnç veya duyarsızlık hali ile karakterize metabolik bir hastalık olarak tanımlanmıştır (38,49,80).

Diabetin; mikrovasküler bozukluklar, makrovasküler bozukluklar, nöropati, nöromusküler fonksiyon bozuklukları, embriyopati ve infeksiyonlara karşı direncin azalması gibi bir dizi komplikasyonlara sebep olduğu bildirilmiştir (12,38,49,67,80).

B- EPİDEMİYOLOJİ

Diabetes mellitus, klinik olarak 2000-3000 yıl önce saptanmasına rağmen, diabetin etkin tedavisi 1921 yılında Banting ve Best tarafından pankreas dokusundan insulin ekstrakte edilinceye kadar mümkün olamamıştır. Bu konudaki araştırmaların devamı ile sülfonamid türevi antibiyotiklerin hipoglisemik etkileri üzerinde yapılan çalışmalar sonucu oral hipoglisemik bir ajan olan Sulfonilüras (Sulfonylureas) bulunmuştur (49). Bu ajan, endojen insulinin yeterli miktarda salgılanmadığı diabetik hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Tip I diabetes mellitus'lu hastaların tedavisi amacı ile 1920'li yılların ortalarından bu yana insulinin klinik kullanımına rağmen, diabetes mellitus ve komplikasyonları hala önemini korumaktadır.

Diabetes mellitus'lu hastalar diabetik ketoasidozis veya hiperozmolar non-ketotik koma sonucu gelişebilen bazı defektlere rağmen kolaylıkla yaşamlarını sürdürürken, diabetin kronik komplikasyonları büyük sorunlara neden olmaktadır.

Diğer taraftan, diabetes mellitus'un hayvanlarda görülme oranının insanlara göre daha az olduğu bildirilmiştir (38). Klinik gözlemlere göre kedi ve köpek gibi küçük hayvanlarda diabet oluşum insidensinin büyük hayvanlara göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir (38,91). Ono ve arkadaşları (114), 3 yaşlı bir Japon Esmeri'nde spontan diabet olgusu saptamışlardır.

Marmor ve arkadaşları (96), hayvanlarda gelişen diabetin genellikle 4-14 yaşları arasında görülmesine karşın, diabet pik yaşının 7-9 yaş arasında olduğunu söylemektedirler. Yapılan son epidemiyolojik çalışmalarla Pulik, Cairn terrier, minyatür Pincher ırkı köpeklerin Cocker Spaniel, German Sephard, Collie, Pekingese ve Boxer ırkı köpeklere nazaran diabete karşı daha hassas olduğu saptanmıştır (38). Klinik çalışmalar ise dişilerin diabetik olma risklerinin erkeklere göre iki kat daha fazla olduğunu göstermektedir (38,73).

Diabetes mellitus'un kedilerde genellikle 5 yaşın üzerinde görüldüğü bildirilmiştir (38,91). Kedilerde diabet oluşumunda cinsiyet faktörünün rolü kesin olarak bilinmemekle birlikte, Schaer (130) klinik olguların % 67 oranında erkeklerde görüldüğünü tespit etmiştir.

C- ETYOLOJİ

Diabetes mellitus'un insanlarda daha çok genetik olmak üzere diabetik predispozisyon ve obezite nedeni ile primer veya sekonder olarak geliştiği saptanmıştır (49). Hayvanlarda ise genetik predispozisyon, diet, obezite, hormonal bozukluklar, pankreas adacıklarının hasarı ve stres gibi faktörlerin diabet oluşumuna sebep olduğu bildirilmiştir (38,80,91,131).

Hasta sahiplerinden hayvanlarının aile anamnezi hakkında bilgi almak her zaman mümkün değildir. Diabetik kedi ve köpeklerin büyük bir çoğunluğunun obez olduğu bildirilmiş (38,91) olmakla birlikte, yakın bir zamana kadar diabette ana risk faktörü olarak kabul edilmesine rağmen, yapılan son çalışmalarla insuline bağımsız, tip II diabet oluşumunun dietteki karbohidrat miktarına bağlı olmadığı saptanmıştır (6,49).

Glukokortikoidlerin ve progesteronun küçük hayvanlarda diabete sebep olduğu bildirilmiş (38,91) olup, kedi ve köpeklerde adrenal kortikosteroidlerin sistemik olarak kullanılması veya nadir de olsa dermatolojik bozuklukların tedavisinde topikal aplikasyon şeklinde uygulanmasının steroid diabete neden olduğu saptanmıştır (38). Bununla birlikte, ilaçların kullanımı kesildiğinde diabetin düzeldiği kaydedilmiştir (38,91). Lubberink (68), klinik gözlemlerine dayanarak köpeklerde görülen hiperadrenokortikoizme ilgili diabet olgularının % 5-10 oranında olduğunu bildirmiştir. Kedilerde ise hiperadrenokortikoizme ilgili diabete daha az oranda rastlanılmaktadır. Özellikle kedilerde progesteron tedavisinin reversibl diabete sebep olduğu saptanmıştır (38,73). Diğer taraftan ACTH, glukagon, östrojen ve epinefrin gibi hormonların da köpeklerde diabete benzer belirtilere yol açtığı bildirilmiştir (91). Bununla birlikte, östrojen ve özellikle progesteronun insuline olan hassasiyeti azaltması nedeni ile östrus siklusunun diabetin oluşumunda önemli bir rol oynadığı saptanmıştır (38). Foster (41) ile Gartner ve arkadaşları (52) bu tür olgulardaki ilk semptomların östrus veya diöstrus dönemlerinde görüldüğünü belirtmişlerdir.

Hayvanlarda travma, cerrahi maniplasyon, neoplazmlar ve streptozotosin (Streptozotocin), alloksan (Alloxan) gibi diabetojenik ajanlar nedeni ile pankreas β -hücrelerinin zarar görmesi sonucu da diabetes mellitus'un gelişebileceği bildirilmiştir (38). insanlarda olduğu gibi hayvanlarda da

diabetin gelişiminde stres faktörünün büyük önem taşıdığı gözlenmiş (38,73,91), ve herhangi bir yaralanma, infeksiyon, gebelik veya akut bir hastalık diabet oluşumuna zemin hazırlayan etkenler olarak kaydedilmiştir (38).

D- SINIFLANDIRMA

Diabetes mellitus genel olarak insanlarda tip I ve tip II (50), hayvanlarda ise tip I, tip II ve tip III (38,80,91) olarak sınıflandırılmaktadır.

1- Tip I, insuline Bağımlı Diabetes Mellitus

Diabetin bu formu, endojen insulin sekresyonunun azlığı veya tamamen yokluğu olarak tanımlanmaktadır (16,38,49).

insanlarda her yaşta görülebilen tip I diabet insidensinin özellikle yaşamın ilk 10 yıllık yarısında ve ergenliğin hızlandığı dönemde arttığı saptanmıştır (122). Tip I diabetes mellitus'da aile anamnezi tip II diabet formuna göre daha az sıklıkla pozitif olmakla birlikte, tip I diabetin patogenezinde genetik predispozisyonun önemli bir yer tuttuğu bildirilmektedir (49). Ketozise eğilimli olduğu için " Ketozise Eğilimli Diabetes Mellitus " veya " Juvenil Diabetes Mellitus " olarak da adlandırılan diabetin bu formu; klinik olarak genellikle poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı ve halsizlik ile ani bir şekilde başlar. Tüm bu belirtiler çoğunlukla ketoasidozisin gelişiminden önceki yaklaşık 2-4 hafta arasında görülmektedir (16,49,80,122). Hayvanlarda nadir olarak rastlanılan diabetin bu formunun genellikle ergin ve yaşlı köpeklerde görüldüğü bildirilmiştir (38,80).

Endojen insulin sekresyonunun olmaması sebebi ile tip I diabetli hastaların yaşamlarını sürdürebilmeleri için, düzenli

bir şekilde eksojen insuline ihtiyaçları olduğu bildirilmiştir (16,38,49,80).

2- Tip II, insuline Bağımlı Diabetes Mellitus

Tip II diabetes mellitus formu, açlık hiperglisemisi ve karbohidrat intoleransı gibi glikoz metabolizmasına ilgili bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (16,49,80). Tip II diabetik hastalar endojen insulin salgılayabilmeleri nedeni ile ketozise karşı dirençlidirler (6,49,80). Diabetin bu formu, insanlarda 40 yaşın üzerinde görüldüğü için " Adult Diabetes Mellitus " veya " Ketozise Dirençli Diabetes Mellitus " olarak da adlandırılmaktadır (49,80).

Yapılan araştırmalarda, tip II diabetik hastaların yaklaşık olarak % 80'inde orta dereceli bir obezite bulgusu saptanmıştır (49,80). Bu nedenle obezliğin insulin reseptör miktarını azaltarak tip II diabet formunun oluşumunda ana risk faktörü olarak rol oynadığı düşünülmektedir (49,132). Bununla birlikte tip II diabetin bir çok formunun aktarımında, kalıtsal etkilerin olduğu bildirilmiştir (16). Diabetik köpeklerin yaklaşık % 80'inde diabet fenotipinin bulunduğu saptanmış (80) olup, tip II diabetli köpeklerde glikoz yüklemesine karşı yeterli insulin sekresyonunun olmadığı tespit edilmiştir (38,80). Bununla birlikte, Dachshund ve Poodle ırkı köpeklerin tip II diabete yakalanma oranlarının diğer ırklara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (80).

3- Tip III, Subklinik Diabetes Mellitus

Köpeklerde görülen tip III diabetes mellitus formu, açlık kan şekeri normal sınırlar içinde olduğu halde glikoz metabolizmasının bozukluğu ile ilgili bir diabet şekli olarak tanımlanmaktadır (80).

Tip III diabette, açlık plazma glikoz konsantrasyonunun normal olmasına karşın, hayvanda glikoz intoleransının bulunduğu ve glikoz yüklemesinde insulin sekresyonunun normal sınırların altında olduğu saptanmıştır (38,80). Obez köpeklerde kilo kaybını takiben de glikoz intoleransının gelişebileceği bildirilmiştir (80).

4- Sekunder Diabetes Mellitus

insulin salınımını bozan veya insulinin etkisine karşı bir anti-mekanizma oluşturan herhangi bir hastalık nedeni ile, gerek insanlarda gerekse hayvanlarda sekunder diabetes mellitus'un gelişebileceği bildirilmiştir (38,49).

Sekunder diabetes mellitus'da glikoz metabolizması normal işlemesine karşın, hastalığın etyo-patogenezinden yetersiz insulin salınımının sorumlu olmadığı belirtilmiştir (49). Hastalığın başlangıç yaşı ve seyri sebebe göre değişiklik göstermekte olup, köpeklerde akut pankreatitis ve sekunder diabete ilgili kusma ve anoreksi gibi ciddi gastro-intestinal bozuklukların oluşabileceği belirtilmektedir (80). Diğer taraftan tiazid, furasemid, progesteron ve glukokortikoidler gibi bazı ilaçların da glikoz toleransının bozulmasına ve hiperglisemiye yol açtığı bildirilmiştir (49).

Gebelik öncesi diabetik olmamasına rağmen, bir kadında özellikle gebeliğin 3. ayında glikoz intoleransı veya sekunder diabetes mellitus'un gelişebileceği bildirilmiştir (16,49). Çoğu hastada gebelik sonrası bu durumun normale döndüğü, daha azında ise gebelik sonrası da devam ettiği gözlenmiştir (16). Diabetik kedi ve köpeklerde ise; östrus ve gebelik esnasında insuline olan ihtiyacın artması nedeni ile, hasta sahiplerine hayvanlarının gebe kalmalarını önlemeleri ve kan şekeri regülasyonu sonrası hayvanlarını kısırlaştırmaları önerilmektedir (38,80).

E- PATO-FİZYOLOJİ

1- Karbohidrat, Protein ve Yağ Metabolizması

1.1. Karbohidrat ve Enerji Metabolizması

Gıda ile alınan karbohidrat düzeyine göre hücrelerin insulin sekresyonu uyarılarak, artan glikoz konsantrasyonu azaltılır. Alınan karbohidratın büyük bir bölümü sonradan kullanılmak üzere perifer dokulara geçmeden önce karaciğer tarafından kullanılarak, hepatik glikojen halinde depolanır (49). Hepatik depolar glikojene doyduğunda, karaciğerdeki karbohidrat şekil değiştirerek yağ asitleri formunda depolanır. Bu esnada insulin yağ asidi sentezini başlatır (38,132). Zamanla biriken bu yağ asitleri esterleşerek trigliseridleri oluştururlar ve daha sonra çok düşük dansiteli lipoproteinler (Very Low Density Lipoprotein, VLDL) olarak karaciğerden atılırlar. Atılan bu VLDL partikülleri adipoz dokuyu çevreleyen kapillar damarlarda hidrolize olarak, tekrar doku tarafından alınır ve trigliseridler halinde depolanırlar (6,70). Bu safhadan sonra insulin yağ dokularında glikoz transportunu ve glikolizisi arttırarak α - gliserol fosfattan trigliserid sentezleme oranını yükseltir (6,49,94).

1.2. Protein Metabolizması Regülasyonu

Proteinden fakir diet ile beslenmenin hem glukagon hem de insulin sekresyonunu stimule ederek amino asidemiye sebep olduğu saptanmıştır (49). Artan glukagon konsantrasyonu ise karaciğer tarafından amino asid kullanımını stimule ederek hepatik glikogeneze katkıda bulunur (12,49). Protein alınımı sonrası ise insulin ile perifer dokulardaki protein sentezi stimule edilir ve oluşan amino asidler hepatik protein sentezinde kullanılmak üzere karaciğer tarafından depolanır (16,49).

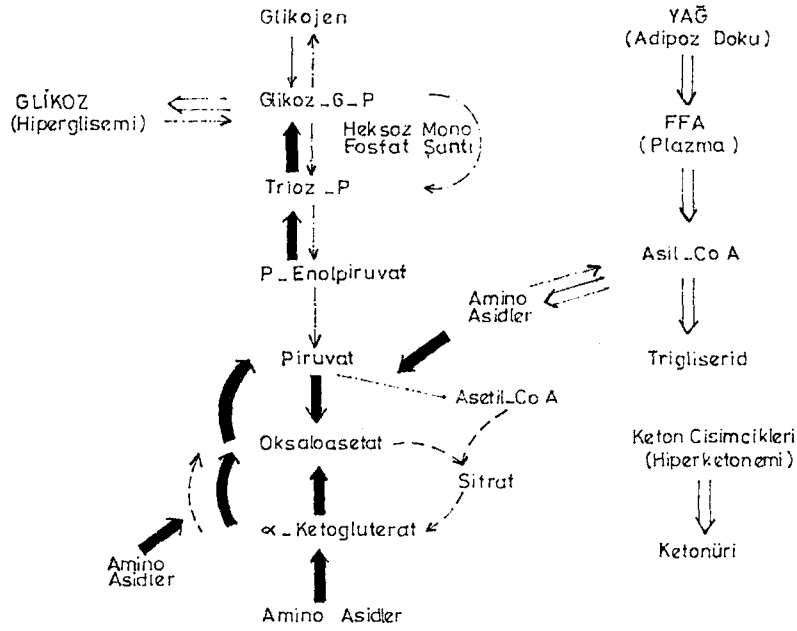
1.3. Açlık Anında Glikoz Oluşumu

Dolaşımdaki glikoz konsantrasyonunun sabit ve sürekli olması glikoneogeneze bağlıdır. Açlık anında veya sentral sinir sisteminde karbohidratların parçalanması ile oluşan glikoz karbonu kaybını desteklemek için, glikoz olmayan kaynaklardan büyük miktarlarda karbon mobilize edilerek glikoza dönüştürülür (49). Açlık durumunda keton cisimcikleri birçok doku tarafından şeker yerine kullanılır. Bu nedenle ketogenezis oluşumu ile glikoneogenezis arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (3).

Açlık anında kasda protein oluşumunun, kısmen kas proteini sentezlenmesini sağlayan ve kas proteinin yıkılmasını geciktiren insulin tarafından ayarlandığı saptanmıştır (49). Kas protein kitlesi, özellikle açlık döneminde hepatik glikoz üretimini devam ettirmek için glikoneojenik bir prekürsör olarak serbest kalabilmektedir (122).

1.4. Hepatik Ketogenez Regülasyonu

Alınan kaloriler trigliseridler halinde depolandığından, açlık durumunda yağ asitleri birçok doku için bir enerji kaynağı görevi görmektedirler. Bu sebeple de iskelet kası, kalp, karaciğer ve diğer dokuların çoğu enerji üretimi için kendi yağ asidi metabolizmasını hızlandırır. Merkezi sinir sistemi ise enerji gereksinimini karşılamak için keto asitleri kullanmaktadır (49,70). Açlık esnasında oluşan hepatik yağ asidi oksidasyonu hızının hepatik mitokondrial karnitin-asiltransferaz aktivitesinin artışı, yüksek glukagon ve düşük insulin seviyeleri ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (16), (şekil I).



→ Normal ⇨ Normalden Fazla ⇨ Artmış Glükoneogenezis
- - - - - Bozulmuş ····· Normalin Altında

ŞEKİL I. Tedavi Edilmeyen Diabetiklerde Karaciğer Metabolizması

1.5. Yağ Asidi Metabolizması Regülasyonu

insulinin trigliseridlerin oluşumu sırasında, lipo-protein lipaz aktivitesini stimüle ederek trigliserid depolanma oranını arttırıcı bir rol oynadığı saptanmıştır (16,70,132). insulin ve glüköz serbest yağ asidlerinin esterleşmesinde beraber rol oynadığından, yağ dokusu glüköz transportu için insuline gereksinim duyar. Büyüme hormonu ve kortizolün adipoz dökuda

trigliserid yıkımlanması üzerine etkili olduğu, anti-insulin hormonların ise adipoz dokuda serbest yağ asidi oluşumunu hızlandırdığı tespit edilmiştir (49). Bu esnada glukagon ve katekolamin stimülasyonu ile serbest yağ asidi düzeyinin normal değerlerin 10-20 katı kadar artabileceği bildirilmiştir (111). Diabetes mellitus'da artan trigliserid oluşumu ve hidrolizi kanda serbest yağ asidi oranını yükselterek hepatik ketogenezi hızlandırır. Bu nedenle ketoasidozisin gelişiminde önemli rol oynayan serbest yağ asitlerinin kandaki seviyeleri diabetli hastalarda oluşabilecek komplikasyonların değerlendirilmesinde ve tedavide çok büyük önem taşımaktadır (12,133).

2- Glikoz-Protein ilişkisi

Her dokunun glikoza karşı geçirgenlik derecesinin farklı olduğu bildirilmiştir (84,116). Karak ve arkadaşları (116); kalp, iskelet kası, yağ dokusu ve eritrosit gibi insulin yokluğunda glikoza geçirgen olmayan dokularda, intrasellüler glikoz oranı deprese edildiğinde bu duruma karşı gelişen bir mekanizma ile insulin enjeksiyonu sonrası glikozun hücrelere girdiğini saptamışlardır. Diğer taraftan karaciğer, retina, lens, kan damarları, böbrek, beyin ve periferik sinirler gibi glikoza geçirgen dokularda intrasellüler glikoz oranının kısa süreli düştüğü veya uzun süreli arttığı görülmüştür (84). Klinik gözlemler sonucu kronik komplikasyonların özellikle bu dokularda geliştiği bildirilmektedir (8,84).

Yapılan çalışmalarda, insulinin lens fibrillerinin glikoz transportunda hiç bir etkiye sahip olmadığı saptanmıştır (8,84). Bu nedenle glikoz seviyesi yükseldiğinde (> 200 mg/dl) aqueous humor ve lens içi dengenin yeniden düzenlenebilmesi için lenste glikolizis arttırılır. Bundan dolayı, gerek in vivo gerekse in vitro katarakt oluşumunun direkt olarak heksoz konsantrasyonu ile ilişkili olduğu söylenmektedir (9,71,84).

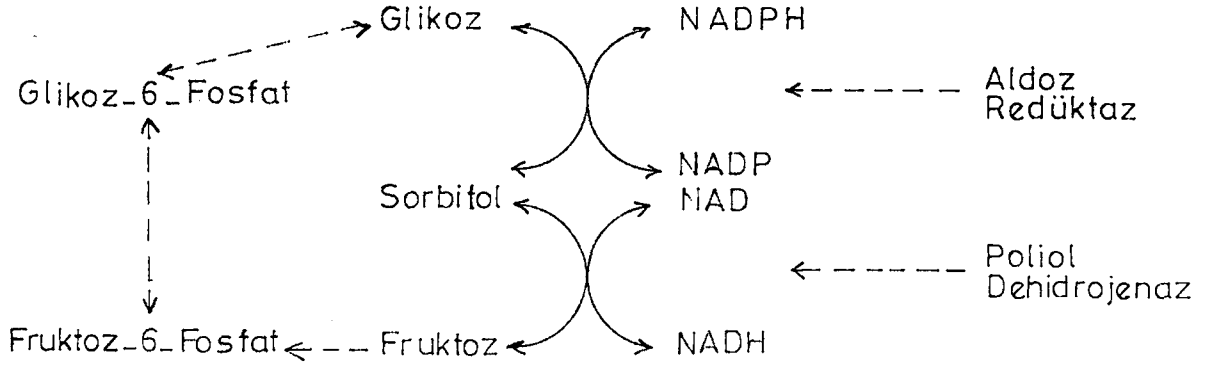
Büyük bir kısmı vücutta glikojen halinde depo edilen glikozun bir kısmı Krebs siklüsüne girerken, geri kalan kısmı çeşitli şekillerde metabolize olur(71,84).

2.1. Sorbitol Yolu

Suda eriyebilir lens proteinlerinin kaybedilmesi sonucu meydana geldiği saptanan kataraktın oluşum mekanizması, ilk defa 1959 yılında Embden-Meyerhof ve pentoz fosfat siklüsü ile Van Hayningen tarafından açıklanmış ve tüm bu reaksiyonlar zinciri " Sorbitol Yolu " olarak adlandırılmıştır. Bu bilgiye dayanılarak, uzun süreli diyabetin sebep olduğu komplikasyonlar ile dokularda sorbitol birikimi arasında bir ilişki olduğu savunulmaktadır (84).

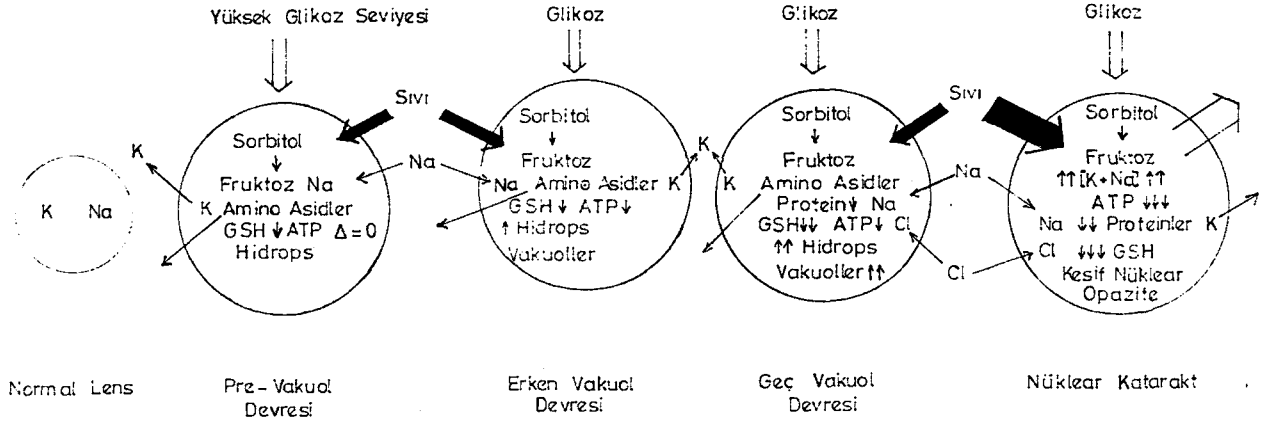
Diyabetin bir komplikasyonu olarak gelişen kataraktın, alloxan (Alloxan) ve streptozotosin (Streptozotocin) gibi kimyasal ajanlar ile pankreas adacıkları tahrip edilerek deneysel olarak da meydana getirilebileceği saptanmıştır (36,145). Diğer taraftan, herhangi bir ilaç uygulanmaksızın yüksek oranda galaktoz içeren diet ile beslenen (148) veya selenyum verilen (115) hayvanlarda da katarakt olgusunun geliştiği tespit edilmiştir. Aldoz redüktaz enziminin, glikoza nazaran galaktoza karşı daha fazla afinite duyması nedeni ile galaktoz kataraktının glikoz kataraktına göre daha kısa sürede geliştiği bildirilmiştir (8,12,45). Yapılan çalışmalarda galaktoz kataraktının ortalama 16 günde, diyabetik kataraktın ise ortalama 3 ayda oluştuğu gözlenmiştir (45,148).

Sorbitol yolunda ilk adım redüktaz enzimi yardımı ile glikozun NAD (Nikotin amid-adenin dinükleotid) ile sorbitole dönüşmesidir. Oluşan bu sorbitol NAD'ın NADPH'ya indirgenmesi ile fruktoza metabolize olmaktadır (93), (şekil II).



ŞEKİL II. Sorbitolün Metabolize Oluş Zinciri

Sorbitol veya galaktitol şekerlerinin aqueous humor içinde yüksek oranlarda bulunması, aldozun lenste penetre olmasına neden olur. Daha sonra bu şekerler aldoz redüktaz enzimi vasıtası ile şeker alkollerine dönüşür (46). Kinoshita ve arkadaşları (79), bu şeker alkollerinin birikimi ile lenste sıvı miktarının artışı ve lentikular şişme arasında paralellik olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı grubun yaptığı bir başka çalışma ile lens içine sodyum girişinin lens fibrillerinin şişmesine, potasyum iyonlarının kaybına ve amino asid miktarının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (75). Başlangıçta bu tür lenslerde ATP seviyeleri normal olmasına karşın daha sonra ATP miktarı azalmaya başlar. Diğer taraftan, önemli bir antioksidan olan glutatyonun azalması ile birlikte lenste şeker alkollerinin birikim oranına bağlı olarak intrasellüler myo-inositol seviyesinin de düştüğü saptanmıştır (9), (Şekil III).



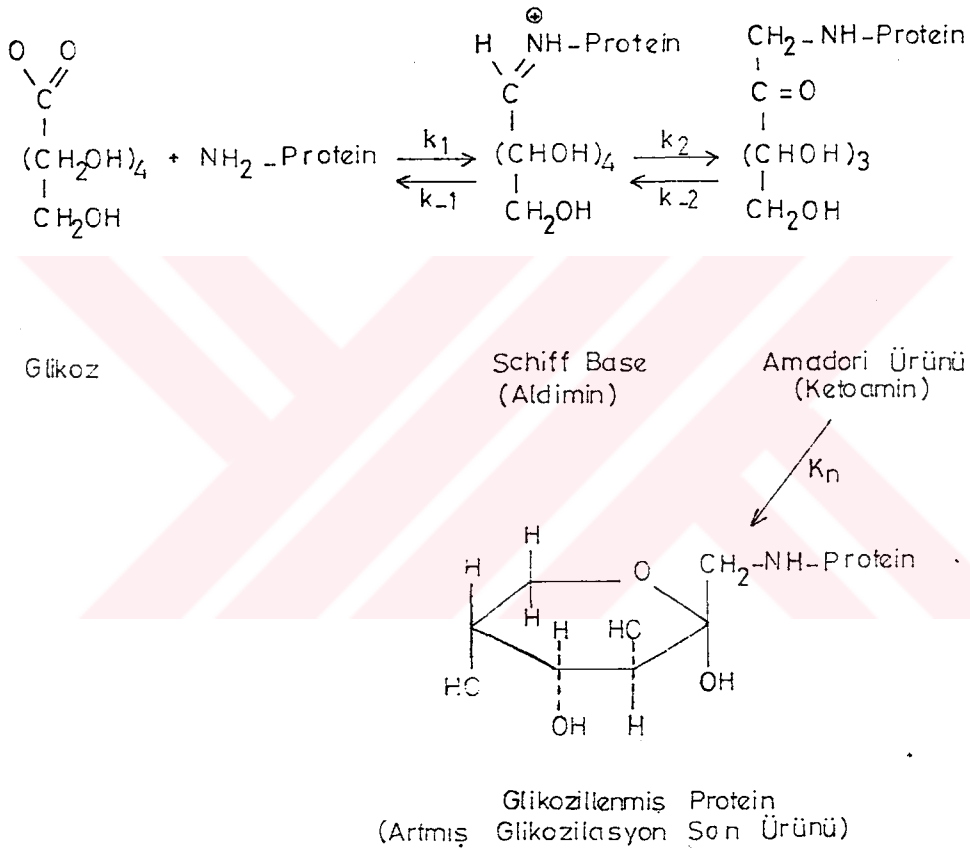
ŞEKİL III. Şeker Kataraktının Gelişimi Esnasında Meydana Gelen Değişiklikler

Benson ve arkadaşları (8) ile Gabbay (45), myo-inositol'ün özellikle intrasellüler tuz dengesini sağlayan Na^+K^+ ATP ase'nin fonksiyonu için temel bir çatı oluşturduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak, şeker alkollerinin ve ketozun devamlı birikimi ile lens fibrillerinin şişmesi ve elektrolit dengesinin bozulması (yoğun sodyum iyonu ve sıvı girişi) ile ozmotik integritenin kaybolduğu bildirilmiştir (45,54,150). Lens fibrillerinin eriyip, yırtılması sonucu ekvatorial vakuollerin oluştuğu bu devre " Nükleer Katarakt " olarak adlandırılmaktadır. Daha ileri safhalarda ise muhtemelen lentikular proteinlerdeki büyük agregat oluşumları nedeni ile " Total Lentikular Opasifikasyon "un geliştiği bildirilmiştir (8,45,84).

2.2 Non-Enzimatik Glikozilasyon

Glikoz gerek in vivo gerekse in vitro non-enzimatik bir reaksiyon ile kovalent bir bağ oluşturarak proteinlere bağlanır

(12,44,77,105). Reaksiyonun ilk basamağında glikozun lizin rezidülerinin ζ -amino veya N-terminal asid rezidülerinin α -amino gruplarına bağlanması sonucu " Schiff Base " olarak adlandırılan reversibl ürünlerin meydana geldiği saptanmıştır (12), (şekil IV).



ŞEKİL IV. Non-Enzimatik Reaksiyon Sonucu Schiff Base, Amadori ve Artmış Glikozilasyon Son Ürünlerinin (AGE) Oluşumu

Yavaş bir şekilde oluşan Schiff base ürünlerinin birkaç hafta içinde kendisinden daha stabil ve reversibl " Amadori " ürünlerine dönüştüğü tespit edilmiştir (7,12,44). çok kısa yarılanma ömrüne sahip olan proteinlerde glikozilasyon son ürününün ketamin olduğu bildirilmiştir (7). Ancak daha uzun

yarılanma ömrüne sahip proteinler üzerindeki amadori ürünlerinin yavaş bir şekilde bir takım ileri reaksiyonlar geçirmesi ile irreversibl " Artmış Glikozilasyon Son Ürünleri (Advanced Glycated End-Product, AGE) " nin oluştuğu saptanmıştır (8,11,44). Kollojen ve bazal membran gibi uzun ömürlü proteinler üzerinde biriken AGE ürünlerinin diabetik komplikasyonların gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (12,72,141).

Bugün artık non-enzimatik glikozilasyon sonucu oluşan Amadori ürünlerinin miktarını belirleyen glikozillenmiş hemoglobin (GHb) tayini yöntemi ile, diabetik hastaların kan şeker düzeyleri izlenebilmektedir (11,15,30,50,103,120,135).

Hücre içi bir komponent olan hemoglobin majör ve minör hemoglobin olmak üzere ikiye ayrılır. Total hemoglobinin % 90'ını oluşturan Hb_O " Majör Hemoglobin ", HbA_{1a1}, HbA_{1a2}, HbA_{1b} ve HbA_{1c} ise " Minör Hemoglobin " olarak adlandırılmaktadır (11,15,46,83). Diabetik hastalarda kan glikozunun uzun süreli kontrolünde bir indikatör olarak kabul edilen HbA_{1c}, glikoz ile reaksiyona giren HbA'nın post-translasyonel modifikasyonlarını göstermektedir (13,15,46,120). Normal kişilerde total hemoglobinin yaklaşık olarak % 3-6'sını oluşturan HbA_{1c} miktarının diabetin başlangıcında iki kat arttığı bildirilmiştir (14,47,50,53,83,118). Yine aynı şekilde Wood ve Smith (151), farklı ırk diabetik köpeklerde glikozillenmiş HbA_{1c} oranının non-diabetiklere göre daha fazla olduğunu saptamışlardır.

Koenig (83), insan ve farelerde şiddetli hiperglisemi ile glikozillenmiş hemoglobin arasında belirgin bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. Gabbay (46) ile McDonald ve arkadaşları (101) ise diabetik hastalarda HbA_{1c} seviyeleri ile açlık kan şekeri ve idrar glikozu arasında güçlü bir korelasyonun bulunduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte, HbA_{1c} ölçümünün idrar glikoz tayinine göre daha çok, glikoz tolerans testine göre ise daha az hassas olduğu bildirilmiştir (15,156).

Non enzimatik glikozilasyona uğrayan diğer önemli bir protein grubu ise lens proteinleridir (8). Bir lensin ortalama % 65'i su, % 35'i ise kuru dokudur. Kuru doku oranının yaklaşık olarak % 95'ini oluşturan proteinlerin ortalama % 90'ı, lensin suda eriyen strüktür proteinleri olan α , β , ζ kristalinlerin oluşturduğu saptanmıştır (19,29,64,89). Lens metabolik enerjisini glikozun anaerobik yıkımlanması ile oluşan ATP'dan sağlamaktadır (20). Liang ve arkadaşları (89), senil ve diabetik kataraktlı lens proteinlerinde meydana gelen glikozilasyonun normal lenslerdekine oranla daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmaya paralel olarak Garlick ve arkadaşları (51), glikozilasyonun diabetik olmayan lenslerde yaşlanmayla arttığını ve diabetik lenslerdeki glikozillenme oranının normal lenslerdekine kıyasla daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde sığan ve sığır lens kristalinleri glikozilasyonunun diabetik kataraktın oluşumunda önemli bir rol oynadığı tespit edilmiştir (74,153). Furth (44) ise lenste glikozilasyonun artışı sonucu lens proteinlerinde konformasyonel değişikliklerin meydana geldiğini bildirmiştir.

Diabetes mellitus glikoz seviyesi çok yüksek olduğunda akut, orta derecede olduğunda ise kronik katarakt oluşumuna sebep olmaktadır (95). Akut şeker kataraktının, aldoz redüktaz enzimi tarafından glikozun büyük oranlarda metabolize edilmesi ile oluştuğu bildirilmiştir (8). Kronik kataraktın ise muhtemelen hem kan aldoz redüktaz enziminin hem de lens proteinlerinin glikozilasyonu ile meydana geldiği düşünülmektedir (76,95,154). Lens kapsülünün (çoğunlukla lens epitel hücreleri bazal membranı) glikozillenmesinin de katarakt oluşumuna yol açabileceği belirtilmektedir (8,95). Diğer taraftan, bazı araştırmacılara göre gerek in vivo gerekse in vitro yüksek glikoz seviyeleri sülfidril (-SH) gruplarının daha fazla okside olmasına yol açarak lens kristalinlerinin glikozillenmesine neden olmaktadır (91,108,125,140). Proteinlerin bu disülfid (-S-S)

gruplarına bağlanması ile lenste yüksek molekül ağırlıklı agregatların oluşumu sonucu opazitenin geliştiği bildirilmiştir (8,95). Kabasawa ve Kinoshita (74), sığır lens proteinleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada üç ayrı lens kristalini arasında α -kristalinin diğerleri içinde en fazla şeker bağına sahip olduğunu saptamışlardır. Yine Chiou ve arkadaşları (20), aynı tür bir çalışmada özellikle yaşlanma ile birlikte daha çok α -kristalinlerde olmak üzere, tüm kristalinlerde glutikolizin miktarının arttığını saptamışlardır. Stevens ve arkadaşları (140) ise sığan lenslerinde saptadıkları benzer değişiklikler ile bu sonuçları desteklemektedirler.

3- Glikoz-Protein-Kalsiyum ilişkisi

Hücrenin hayati fonksiyonlarının devamında kalsiyum iyonları, önemli bir role sahiptirler. Fizyolojik koşullarda ekstrasellüler kalsiyum oranının hücre içinden 1000-10.000 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (112). Hücre içi kalsiyum iyonu miktarının yaklaşık olarak 10^{-8} mol olduğu tespit edilmiştir. Hücre uyarılıp kalsiyum içeri girince ve yoğunluğu belli bir eşik değerinin üzerine çıkınca bir çeşit kalsiyum bağlayıcı protein olan kalmodulin tarafından dört kalsiyum iyonu bağlanır. Hücre uyarılması durunca, kalmodulin bağladığı kalsiyum iyonlarını bırakarak eski halini alır (112). Aslında hücre içi toksik bir madde olan kalsiyumun stoplazmik kalsiyum miktarı, kalmodulin ve kalsiyum pompası olmak üzere hücre içi homestazını düzenleyen üç temel unsur vardır (112). Voltaja bağlı olarak veya kation alış-verişi ile hücre içine giren kalsiyum, Na^+Ca^{2+} değişim mekanizması ve kalsiyum pompası ile hücre dışına atılır (35,88,112,142).

Hücre içinde pek çok önemli olaya katılan kalsiyumun pankreastan insulinin salınmasında vital bir role sahip olduğu tespit edilmiştir. insulin sekresyonu için ilk fizyolojik

stimülatör olan glikozun bu etkisi, kalsiyumun pankreas adacıklarına girişi ile olmaktadır (88,144). Plazma membranlarındaki kalsiyum transportu ise kalmodulin tarafından stimüle edilen plazma membran pompası ve Ca^{2+} -ATP ase tarafından sağlanır (17,68).

Chan ve Junger, 1984 yılında yaptıkları bir çalışmada STZ ile diabetik yapılan sıçanlarda karaciğer membran veziküllerinde kalsiyum girişinin arttığını saptamışlardır (17). Bu çalışma, STZ ile deneysel olarak diabetik yapılmış hayvanlarda artan Ca^{2+} -ATP ase ile sellüler kalsiyum fonksiyonunun normal olmadığını göstermektedir.

Diabetik komplikasyonların önemli derecede hasara sebep olduğu lenste, hücre içi kalsiyum dengesinin sağlanmasında ve lens şeffaflığının devam ettirilmesinde esas olarak iyonların rolü büyüktür. Agregate olan α -kristalinler üzerinde yapılan incelemeler, kataraktın patogeneğinde lens içinde kalsiyum birikiminin bir rolü olabileceğini göstermektedir (12,59,71,81,129). Hightower ve arkadaşları (59), lensteki kalsiyum miktarında meydana gelen değişikliklerin, transport enzimi Ca^{2+} -ATP ase'in inhibisyonu sonucu oluşabileceğini bildirmişlerdir .

Diğer iyonlar yanında özellikle kalsiyum iyonu lens fizyolojisinde önemli bir kaç fonksiyona sahiptir. Lens kalsiyum miktarındaki bir artışın lensteki ışık dağılımında artmaya, protein sentezinde azalmaya ve lens stoplazmasının destabilize olmasına neden olduğu saptanmıştır (62).

Tavşan lenslerinde yapılan in vitro bir çalışma ile, lensteki opasifikasyonun oluşumunda lens kalsiyum konsantrasyonu ve lensin bu konsantrasyona maruz kalma süresinin büyük önem taşıdığı belirtilmiştir (61).

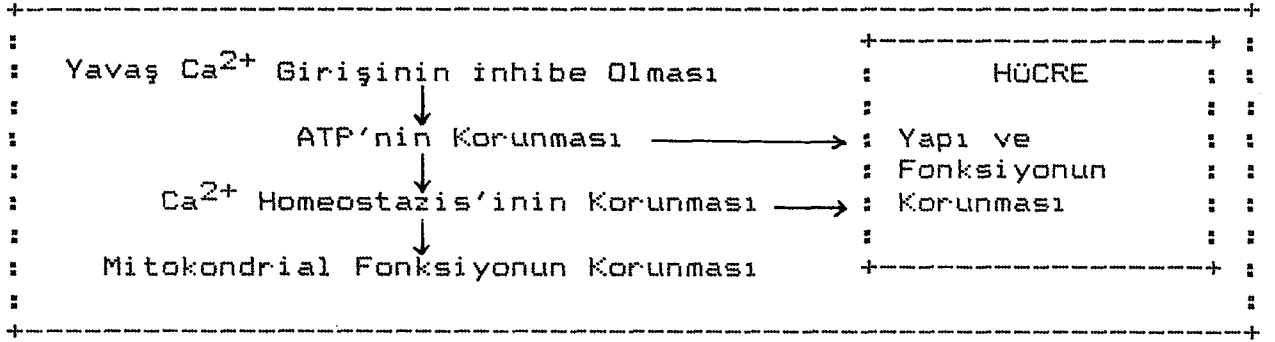
Dana lensi üzerinde yapılan in vitro çalışmalarda, kalsiyumun düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (Low Molecular Weight, LMW) agregasyonuna neden olarak yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin (High Molecular Weight, HMW) oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir (71,138). Bir çok araştırmacıya göre (60,61,63,68,71,85,138) katarakt oluşumunda gerek in vivo ve gerekse in vitro koşullarda ana rol oynayan etkenin kalsiyum olduğu kesinlik kazanmıştır. Bu durum göz önüne alınarak son yıllarda lens içi artan kalsiyum konsantrasyonunun azaltılması veya lens içinde kalsiyum birikiminin engellenmesi konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda " Kalsiyum Kanal Blokeri " veya " Kalsiyum Antagonistleri " olarak genel bir ad altında toplanan ilaçlar denenmektedir (121).

4- Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Yapı ve Fonksiyonları

Vazodilatatör, antiaritmik, kardiyoprotektif ve anti-hipertansif etkileri ile kardiyovasküler tedavide bugün yaygın olarak kullanılan kalsiyum kanal blokerlerinin etki mekanizması; yavaş kanallardaki kalsiyum transportunu engelleyerek iskeminin erken döneminde fazla kalsiyumu hücre dışına atacak olan ATP kullanımını azaltması; dolayısıyla hücre içinde Ca^{2+} birikmesine rağmen, bu durumu tolere edebilecek miktarda ATP enerjisinin korunması ile açıklanmaktadır (34). ATP enerjisi, sitozol ve mitokondriyalarda Ca^{2+} konsantrasyonunun optimal düzeylerde kalmasını sağlar (10,35), (şekil V).

ŞEKİL V

Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Hücreye Etkisi



Bir kalsiyum kanal blokerinin tüm Ca^{2+} kanallarını bloke etmesi beklenemeyeceği gibi, tüm Ca^{2+} kanallarının da aynı özellikte olması kabul edilemez (35). Dolayısıyla, bu tür ilaçların vazodilatatör özelliklerinin uniform olmadığı saptanmıştır (2). Yapılan çalışmalar verapamil, nifedipin ve diltiazem arasındaki farklılıkların; intrasellüler Ca^{2+} salınımının inhibisyonu, kalmodulin ile etkileşim, siklik AMP fosfodiesteraz'ın inhibisyonu, kalsiyum pompasının ve Na^+K^+ ATP ase'ın stimülasyonu ile kontraktıl proteinler üzerine olan etki düzeylerindeki değişiklikler sebebi ile oluşabileceğini göstermektedir (2,37). Lugier ve arkadaşları (93), yüksek konsantrasyonlar dışında verapamil ve diltiazem'in kalmodulin ile zayıf bir etkileşme gösterdiğini bildirmişlerdir. Norman ve arkadaşları (111) ise nifedipin'in fosfodiesteraz aktivitesini inhibe ettiğini, ancak verapamil ve diltiazem'in fosfodiesteraz üzerinde çok küçük bir etkiye sahip olduklarını saptamışlardır.

Nakaya ve arkadaşları (110), miyokard fibrilleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada verapamil'in (-) inotropik, nifedipin'in (+) inotropik etkiye sahip olduğunu, diltiazem'in

ise kontraktiliteyi değiştirmediğini tespit etmişlerdir. Köpek bazillar ve sığan mezenterik arterlerde yapılan ęalıřmalarda ise diltiazem'in ęok düşük konsantrasyonlarda dahi kalsiyum girişini bloke ettiği saptanmıştır (2).

Kalsiyum kanal blokerlerinin endokrin bezler üzerine olan etkileri konusunda da ęeřitli görüşler vardır. Verapamil'in hipofizde oksitosin ve vazopressin ile pankreastan insulin salınımını bloke ettiği bildirilmiştir (2,57). Diğer taraftan, insulinoma tedavisinde diltiazem'in önemli bir yerinin olduğu (58) savunulmasına karşın, Zsoter ve Church (2) kardiyovaskuler hastalıkların tedavisinde kullanılan dozlarda kalsiyum kanal blokerlerinin endokrin bezler üzerinde herhangi bir etkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir.

Spesifik kalsiyum kanal blokerleri, kimyasal yapılarına göre üç ayrı gruba ayrılırlar (104,142,158) :

- Grup I- Verapamil (Isoptin)
- Grup II- Dihidropiridin türevi (Nifedipin)
- Grup III- Benzotiazepin (Diltiazem)

Verapamil; iskemik kalp rahatsızlıklarında ve supraventikular taşiaritmilerde kullanılan bir ilaçtır. Oral olarak iyi bir şekilde absorbe edilen verapamil, karaciğerde yıkımlanır ve yüksek oranda plazma proteinlerine (albumin, α -1 asid glikoprotein) bağlanır. Günlük dozu 240-280 mg olup, ilacın hemodinamik etkisi 1-2 saat içinde başlar ve 4-5 saat içinde pik seviyeye ulaşır. Verapamil'in kullanımı ile birlikte hastalarda; hipotansiyon, baş ağrısı, baş dönmesi ve konstipasyon gibi dönüşümlü etkiler görülebilir. ilacın vücuttan başlıca atılım yolu böbreklerdir (2,35,58,100,104,142).

Nifedipin; iskemik kalp rahatsızlıklarında sistemik arteriyel hipertansiyonda güçlü bir vazodilatatör etkiye sahiptir. Verapamil'in aksine nifedipin kardiyak kondüsyon üzerine etkili olmadığı için supraventikular taşiaritmiyi tedavi edici özelliğe sahip değildir. Oral yolla iyi bir şekilde absorbe edilen nifedipin'in metabolizasyonu serbest asidlere ve az oranda lakton'a okside olması ile gerçekleşir. Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanan ilacın günlük dozu 10-40 mg'dır. Oral kullanımı takiben 20 dakika, sublingual kullanımı takiben ise 5 dakika içinde etkisini göstermeye başlar. Hastalarda; baş ağrısı, baş dönmesi, ateş ve dizestezia gibi dönüşümlü etkilere sebep olabilen nifedipin'in başlıca atılım yolu böbreklerdir (2,58,100,104,142).

Diltiazem; iskemik kalp rahatsızlıklarında kullanılan ve supraventikular taşiaritmilerin tedavisinde verapamil'e benzer etki gösteren bir ilaçtır. Oral yolla iyi bir şekilde absorbe edilir ve % 80 oranında proteinlere bağlanır. Dönüşümlü etkileri pek olmamakla birlikte, bazı vakalarda baş ağrısı, baş dönmesi, ateş ve gastro-intestinal bozukluklar, ile deri döküntüleri gibi bazı şikayetler görülebilir. Günlük dozu 160-360 mg olan diltiazem'in atılım yolu genellikle gaitadır (2,58,100,104,142).

F- DiABETES MELLITUS'UN KOMPLİKASYONLARI

1- Akut Komplikasyonlar

Diabetes mellitus'un akut komplikasyonlarından biri olan diabetik ketoasidozis; hepatik glikojenolizis, glikoneojenezis ve ketogenezin artması sonucu kanda glikoz ve ketoasid konsantrasyonunun yükselmesi sebebi ile yaşamı tehdit eden metabolik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır (12,38,41). insanlara nazaran hayvanlarda görülme oranı daha az olan ketoasidozisin etyolojisinde ; obezite, kardiyovasküler

bozukluklar, infeksiyon ve stresin rol oynadığı bildirilmiştir (38,49,80,97). Köpeklerde 1-7 gün içinde diabet semptomları ile gelişen diabetik ketoasidozis olgularında ketonüri bulgusunun patognomik olduğu kaydedilmiştir (38,49,80). Diğer taraftan, kedi ve köpeklerde diabetik ketoasidozisin serebral ödem ve hipokalemi nedeni ile ölüme sebep olduğu belirtilmektedir (80).

Diabetin diğer bir komplikasyonu olan hiperozmolar non-ketotik diabetes mellitus, kedi ve köpeklerde oldukça nadir görülen bir bozukluktur (38). Şiddetli hiperglisemi (>600 mg/dl) ve hiperozmolarite (>350 mOsm/kg) ile seyreden non-ketotik diabetes mellitus idrar ve kanda keton cisimciğinin bulunmayışı ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (38,80). Etiyolojisinde stres, bazı ilaç uygulamaları ve pnömoninin rol oynadığı bu sendromda ölüm sebebinin genellikle renal yetmezlik olduğu bildirilmiştir (38).

2- Kronik Komplikasyonlar

Diabetik hastalarda makrovasküler bozukluklar nedeni ile oluşan konjestif kalp yetmezliği oranının % 70'den fazla olduğu tespit edilmiştir (49). Yapılan klinik çalışmalar, diabetiklerdeki ateroskleroz oranının non-diabetiklere göre 2.5 kat daha fazla olduğunu göstermektedir (70,84,139). Patogenezi tam anlamı ile açıklanamayan aterosklerozisin etyolojisinde en önemli faktörün, intravasküler lipid miktarındaki artış olduğu kabul edilmektedir (6,70,132).

Diğer taraftan, endotel fonksiyonun bozulması sebebi ile kapillar bazal membranın kalınlaşması sonucu, mikrovasküler bozuklukların meydana geldiği bildirilmiştir (49,123). Mikrovasküler bozuklukların bazal membranda hücre içi sorbitol, hücre dışı ise tip IV kollajen benzeri glikoproteik materyalin birikimi sonucu oluştuğu tespit edilmiştir (49,70).

Klinik diabetin diğ er bir komplikasyonu ise özellikle tip I diabetik hastaların % 50'sinde görülen ve klinikman albuminüri ve azotemi ile karakterize olan diabetik nefropati olgusudur (49,97,98). Diabetik bir hastadaki proteinüri bulgusu diabetik nefropati için patognomik olarak kabul edilmektedir (6,97,137).

Diabetes mellitus'un gözde meydana getirdiği bozuklukların, özellikle retina ve lenste yoğunluk kazandığı bildirilmiştir (8,38,67,80,84). Retinopati, gözle takibi mümkün olmayan bir mikro-anjiyopati olması nedeniyle retinopati diabetin klinik seyrinin anlaşılmasında önemli bir yere sahiptir. Retinopatinin patogenezinde iki görüş hakim olup; bunlardan en çok tutulana retinopatinin gelişiminde uzun süreli yüksek glisemi düzeyinin sorumlu olduğunu kabul eden görüştür (8,26,113,). Diabetik retinopatinin ortaya çıkması için gerekli olan sürenin diabetin tipine göre değiştiği tespit edilmiştir. İnsanlarda tip I diabetiklerde retinopatinin 3-5 yıldan, tip II diabetiklerde ise 8-10 yıldan önce gelişmediği saptanmıştır (84). Patz ve arkadaşları (117), diabetik köpeklerde yaptıkları çalışmalar sonucu diabet yaşı 1'in üzerinde olan iki diabetik retinopati olgusu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, retinopati oluşumundaki en önemli risk faktörünün diabetin kendisi olduğu kaydedilmektedir (42,86). Bu durum doğal olmakla birlikte klinikman diabet manifest hale gelmeden dahi diabetik retinopati görülen hastalar bildirilmiştir (8). Diabetik retinopatinin patogenezinde bazal membranın kalınlaşması (21) ve mikrovasküler perisit kaybının rol oynadığı belirtilmiş (8,27,84,113) olup, olayın ilerlemesi sonucu zamanla hastanın görme fonksiyonunun kaybolabileceği kaydedilmiştir (8,43,113). Diğer taraftan, Engermann (36) alloksan ile diabetik yapılmış köpeklerde iyi bir bakım ve tedavi ile retinopati oluşum insidensinin azaltılabileceğini bildirmiştir.

Özellikle diabetin erken safhalarında periferel sinir sisteminin bozukluğu sonucu meydana gelen nöropati, tedaviye en çok cevap veren bir diabet komplikasyonu olarak bilinmektedir (49). Patogenezi tam anlamı ile çözülememekle birlikte, diabetik nöropatinin aşırı sorbitol birikimi sonucu Schwan hücrelerinin ölümü ile geliştiği düşünülmektedir (49,70). Hayvanlardaki diabetik nöropati olgularında, özellikle kedilerde distal bölgelerde nöropatik bozukluklar sonucu oluşan topallık, patella refleksinde azalma ve ağrı görüldüğü bildirilmektedir (38,67). Diğer taraftan, bazı kedi ve köpeklerde gastro-intestinal nöropati nedeni ile diarenin geliştiği de gözlenmiştir (38,80,91).

Tüm bu komplikasyonların yanı sıra diabetes mellitus'lu hastalarda genellikle kompleks olmak üzere pek çok deri lezyonlarına rastlanmaktadır. Bu lezyonlar içinde gerek tip I gerekse tip II diabetik kişilerde " necrobiosis lipodica diabetorum " olgusunun yaygın olarak görüldüğü bildirilmiştir (122). Diabetik kedi ve köpeklerde ise kuyruk ucunda kapanmayan yaralar ile deride frunkulozis ve flegmonun gelişebileceği belirtilmektedir (67).

B- KLİNİK BULGULAR

Komplike olmamış diabetik olgularda sadece polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybı görülebilir. ilerlemiş olaylarda ise pankreatitis, renal yetmezlik, karaciğer bozukluğu nedeni ile ketoasidozis gelişebilir. Kedilerde polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybı görülmeksizin şekillenen diabetin stres nedeni ile oluştuğu bildirilmektedir. Diabete ilgili şikayetlere sahip kedi ve köpeklerin çoğunun obez olduğu tespit edilmiştir (38). Bununla birlikte bu tür diabetik hayvanların fiziksel kondüsyonlarının oldukça iyi olduğu gözlenmiştir (38,91). Yağların aşırı mobilizasyonu sonucu oluşan hepatik lipidozis (38) nedeni ile

diabetik hayvanlarda gerek palpasyonda gerekse radyografide hepato-megali tablosunun geliştiği bildirilmektedir (38,80).

Ketoasidozis ile komplike olmuş hastalarda kusma, nefeste aseton kokusu, ketonüri, dehidrasyon ve kaşeksi semptomları ile Kussmaul solunumu patognomiktir (38,67). Diğer taraftan, Feldman (37), diabetiklerde glomeruluslarda oluşan hasar veya üriner sistem infeksiyonu ile proteinürinin gelişebileceğini kaydetmiştir. Yine diabetik köpeklerde daha çok çift taraflı olmak üzere yaygın bir katarakt bulgusuna rastlanıldığı bildirilmiştir (38,80,91).

H- LABORATUVAR BULGULARI

Diabetik köpeklerde 70-110 mg/dl olan normal glikoz düzeyinin 150 mg/dl'yi geçtiği ve hipergliseminin şiddeti ve süresine bağlı olarak glikozillenmiş hemoglobin (GHb) değerinin arttığı tespit edilmiştir (52,80).

Kusma, diare, anoreksi ve dehidrasyon sebebi ile diabetik hayvanlarda elektrolit ve asid-baz dengesi bozulmuştur (38,80).

Bu tür olgularda serum trigliserid, kolesterol, lipoprotein ve serbest yağ asidlerinin artışı ile gelişen bir lipemi tablosu bildirilmiştir (38). Ganong (48), köpeklerde görülen bu hiperkolestroleminin oluşum sebebini; trigliseridlerin artışı sonucu kanda kolesterol içeren çok düşük dansiteli (Very Low Dansity Lipoprotein, VLDL) ve düşük dansiteli (Low Dansity Lipoprotein, LDL) β -lipoprotein oranlarının yükselmesi ile açıklamıştır. Diğer taraftan Karam (75), tedavi edilen diabetik köpeklerde serum trigliserid düzeyinin azaldığı, ancak serum kolesterol düzeyinin aylarca sabit kaldığını bildirmiştir. Yine Ganong (48) hiperkolestroleminin, kolestrolün hepatik

yıkımlanması sonucu da gelişebileceğini belirtmektedir. Bu tür olgularda karaciğer yağ infiltrasyonu sebebi ile serum glutamik okzalasetik transaminaz (SGOT) ve alkali fosfataz (AP) düzeylerinin arttığı gözlenmektedir (38).

Ling ve arkadaşları (91), kedi ve köpeklerde gerek akut gerekse kronik pankreatitis nedeni ile gelişen diabet olgularında serum lipaz enzim değerinin yükseldiğini bildirmişlerdir.

Komplike olmamış diabetik olgularda tam kan sayımı (CBC) ve kan üre değerleri normal sınırlar içinde olup, kanda lökosit (WBC) miktarının artışı hastada bir infeksiyon bulunduğunun, kan üre nitrojeninin (BUN) yüksek oluşu ise prerenal üreminin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (38,80).

I- TEŞHİS

Normal kan şekeri değerleri kedilerde 64-118 mg/dl, köpeklerde ise 70-110 mg/dl arasında değişmektedir (38,80).

Kan şekeri düzeyi ortalama 175-225 mg/dl olan ve diabet teşhisi konulan hayvanlarda, diastiks (diastix) stripler ve klinitest (clinitest) tabletleri ile saptanabilen bariz bir glikozüri bulgusu vardır (38,80,91). Finco ve arkadaşları (39), hiperglisemiye bağlı olmayan glikozürinin çoğunlukla Norveç Elkhound ve Basanji ırkı köpeklerde görüldüğünü ve bu durumun diabetten ziyade renal bir bozukluk sebebi ile oluşabileceğini bildirmişlerdir. Glikozürisi bulunmayan ve hiperglisemik sınırdaki (120-175 mg/dl) olan bu tür köpeklerde oral veya IV glikoz tolerans testi (GTT) yapılabildiği, ancak bu testin prognoz ve tedaviyi değiştirmedeği bildirilmiştir (127). Diabetik köpeklerde diabetin tipine göre glikoz ve insulin oranlarındaki değişimler Tablo I'de gösterilmiştir.

TABLO I

Diabetik Köpeklerde Diabetin Tipine Göre GTT Sonuçları

Diabetin Tipi	Klinik Bulgular	G ₀	GTT	K	I ₀	IPR	$\Delta I/\Delta G$	TIS
Tip I	+	↑	int.	↓	-	-	-	-
Tip II, nonobez	+	↑	int.	↓	N	-	-	-
Tip II, obez	+	↑	int.	↓	↑	-	-	-
Tip III, nonobez	-	↑	int.	↓	N	↓	↓	↓
Tip III, obez	-	↑	int.	↓	↑	↑	↑	↑

G ₀	Plazma Glikozu	I ₀	Plazma insulini
GTT	Glikoz Tolerans Testi	IPR	insulin Pik Seviyesi
K	Glikozun Kaybolma Katsayısı	$\Delta I/\Delta G$	insulinojenik indeks
int.	intolerans	TIS	Total insulin Sekresyonu

J- SEYİR VE PROGNOZ

Hayvanlarda diabetes mellitus'un hızlı bir seyir izlediği ve daha çok yaşlı hayvanlarda görüldüğü için sekonder bir enfeksiyona yol açtığı tespit edilmiştir (38,80,91). Erken teşhis edilen komplike olmamış olgularda, düzenli bir diet ve insulin tedavisinin iyi bir sonuç verebileceği kaydedilmiş (38,80), komplike olgularda ise prognozun kötü olduğu bildirilmiştir (38,91).

K- TEDAVİ

1- Diet Uygulaması

Alınan besinler günlük insulin gereksinimini etkilediğinden dolayı, diabetik hastaların beslenmesi çok önemlidir. Normal bir insanın yaklaşık olarak günlük 30-40 kcal/kg vücut ağırlığı, büyük bir boy köpeğin ise 55 kcal/kg vücut ağırlığı kaloriye ihtiyacı olduğu tespit edilmiştir (38). Alınması gereken bu kalori miktarının günlük olarak düzenlenebilmesi için kedi ve köpek gibi küçük hayvanlarda konserve mamaların kullanılması tavsiye edilmektedir (38,80). Diğer taraftan Anderson ve Ward (1) ile Miranda ve Horwitz (107), bazı diabetik hastalarda bol lifli ve bol karbohidratlı bir diet ile beslenme sonucu kan glikoz seviyesinin düştüğünü bildirmişlerdir. Bununla birlikte, obez diabetik hastalarda uygulanacak dietteki kalori miktarı iyi bir şekilde ayarlanmalı ve bu tip hastaların kilo vermeleri için uygun bir diet önerilmelidir (38).

2- Oral Hipoglisemik Ajanların Kullanımı

Bu tür ilaçlar genellikle tip II diabetes mellitus'lu kişilerde kullanılmakta olup, insanlarda kullanılan hipoglisemik bir ajan olan tolbutamid'in köpeklerde hepatotoksik bir etki gösterdiği bildirilmiştir (67,91).

3- insulin Tedavisi

Halen günümüzde ortalama 30 insulin preparatı bulunmaktadır. Diabetik kedi ve köpeklerde en yaygın şekilde kullanılan insulin preparatı ise NPH insulindir (38,80,91). Diabetik köpeklerde kullanılan insulin preparatları Tablo II'de sunulmuştur.

TABLO II

Diabetik Köpeklerde Kullanılan insulın Preperatları

Tipi	Yapısı	Veriliş Yolu	Etki Başlangıcı (h)	Maksimum Etkisi (h)	Etki Süresi (h)
Regular	Solusyon	IM	1/4	1-3	4-8
Regular	Solusyon	SC	1/2	2-4	6-8
NPH	Kristalize	SC	1/3	4-8	12-20
PZI	Amorf	SC	3-4	14-20	24-36

Kediler ve küçük boy köpekler (ortalama 4-5 kg) daha küçük dozlarda insuline gerek duyduklarından , bazı araştırmacılara göre insulinin izotonik solüsyon ile 1:3 (91), bazılarına göre ise 1:10 oranında sulandırılması tavsiye edilmektedir (38). Tedavi başlangıcında insulinin köpeklerde yaklaşık olarak 0.5-1 U/kg vücut ağırlığı, kedilerde ise ortalama 0.25 U/kg vücut ağırlığı dozunda SC olarak uygulanması önerilmektedir (38). Tablo III'de diabetik kedi ve köpeklerdeki günlük tedavi programı verilmiştir.

TABLO III

Diabetik Kedi ve Köpeklerde Günlük Tedavi Programı

8 ⁰⁰	idrar Glikozu Miktar Tayini
8 ¹⁵	insulın Enjeksiyonu
8 ³⁰	Günlük Total Besinin 1/8-1/4'ü
16 ⁰⁰ - 17 ⁰⁰	Günlük Total Besinin 3/4'ü

Hastada kan şekeri kontrol altına alındıktan ve stabil hale geçtikten sonra insulin tedavisinin başlangıcında verilen sabah öğünü yavaş bir şekilde azaltılırken, akşam öğününün arttırılması önerilmektedir (38).

Diğer taraftan, günlük egzersiz miktarının alınacak insulinin dozunu etkilediği tespit edilmiştir (38,67,73,80,91). Bu nedenle, av köpekleri gibi aktif iş gören köpeklerin günlük olarak diğer türlere nazaran daha az insuline gereksinim duyacağı bildirilmiştir (38,80,91).

Hiperglisemiyi düzeltmek için uygulanan insulin tedavisi dikkatli bir şekilde yapılmadığında bir takım komplikasyonlara neden olabilmektedir. Eğer insulin tedavisine rağmen hastanın sabah yapılan idrar muayenesinde glikozüri bulgusu saptanıyorsa, insulinin çok hızlı bir şekilde metabolize olduğu düşünülmelidir (38). Geçici insulin aktivitesi veya insulin rezistansı olarak adlandırılan ve köpeklere nazaran kedilerde daha çok görülen bu rezistanslık durumunun tedavisinde PZI insulinin kullanılması önerilmektedir (38,80). Diabetin kontrol altına alınabilmesi için Schaer (48) günde iki kez yapılan PZI insulin tedavisini önermesine rağmen, hasta sahipleri açısından daha kolay olması sebebi ile diabetik hayvanlarda tek doz PZI insulin tedavisi uygulanmaktadır. Bununla birlikte Somogy (37,75), diabetik hastalarda aşırı doz insulin alınımını takiben oluşan hipoglisemi sonrası ciddi bir hiperglisemi tablosunun geliştiğini bildirmiş ve bu reaksiyonu " Somogy Fenomeni " olarak tanımlamıştır. Kortizol ve büyüme hormonunun rol oynadığı (16,38,49) Somogy fenomeninde hepatik ketogenezin artması nedeni ile hastada ketozisin gelişebileceği bildirilmiştir (133).

M A T E R Y A L V E M E T O D

A- Deney Hayvanları

Deney hayvanı olarak Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde (DETAM) üretilen 200 ± 20 g ağırlığındaki erkek Wistar Albino sıçanlar kullanıldı. Deney öncesi gerekli anti-paraziter ilaçmalar yapılarak hayvanlar deneye alındı.

B- Deney Grupları

Çalışmada kullanılacak hayvanların tartım işlemleri yapılarak ikisi kontrol, üçü ilaç uygulanan grup olmak üzere aşağıda belirtildiği şekilde toplam 5 deney grubu oluşturuldu.

- I. GRUP Non-Diabetik Kontrol Grubu, n= 10
- II. GRUP Diabetik Kontrol Grubu, n= 9
- III. GRUP Diabetik + Verapamil Grubu, n= 12
- IV. GRUP Diabetik + Nifedipin Grubu, n= 9
- V. GRUP Diabetik + Diltiazem Grubu, n= 12

C- Diabetin Oluşturulması

Tüm hayvanlar kulaklarından işaretlenerek, Non-diabetik kontrol grubu hariç olmak üzere, Diabetik kontrol grubu ile ilaç uygulanacak üç deney grubuna 65 mg/kg vücut ağırlığı streptozotosin (Streptozotocin, Sigma Chemical Co, St. Louis Missouri) % 0.9 NaCl solusyonu içinde IV olarak verildi. Non-diabetik kontrol grubuna ise aynı miktarda ve aynı yol ile yalnız % 0.9 NaCl solusyonu enjekte edildi.

D- ilaç Uygulaması

Streptozotosin (STZ) enjeksiyonunu takiben 48. saatin sonunda eter anestezisi altında non-diabetik kontrol grubu da dahil olmak üzere, tüm sıçanların kuyruklarından kan alınarak **Glikoz-Oksidaz yöntemi (Biotrol,France)** ile hayvanların kan şeker düzeyleri saptandı. Kan şeker düzeyi 270 mg/dl ve üzeri olan hayvanlar çalışmaya katılarak deneye başlandı. STZ enjeksiyonunu takiben 72. saatin sonuna kadar tüm deney gruplarındaki hayvanlara her gün temiz su ve yeterli miktarda normal pelet yem verildi. Bu sürenin sonunda üç ayrı kalsiyum kanal blokleri verilecek hayvanlara, pilot çalışma göz önüne alınarak aşağıda belirtilen dozlarda ilaç uygulanmaya başlandı.

I. GRUP_ Non-Diabetik kontrol Grubu

Normal su ve pelet yem verildi

II. GRUP_ Diabetik Kontrol Grubu

Normal su ve pelet yem verildi

III. GRUP_ Diabetik + Verapamil Grubu

Normal pelet yem ve içme suyu içinde 25 mg/kg vücut ağırlığı verapamil hidroklorür verildi. Su şişesi alüminyum folyo ile kaplandı.

IV. GRUP_ Diabetik + Nifedipin Grubu

Normal su ve yem içinde 20 mg/kg vücut ağırlığı nifedipin (polietilen glikol içinde çözündürülmüş) verildi. Köfte haline getirilmiş ilaçlı yemlerin verilmeden önce üzerleri örtüldü.

V. GRUP_ Diabetik + Diltiazem Grubu

Normal pelet yem ve içme suyu içinde 30 mg/kg vücut ağırlığı diltiazem hidroklorür verildi. Su şişesi alüminyum folyo ile kaplandı.

Deney periyodu süresince tüm hayvanlara aynı çevre koşulları (kafes, ısı, ışık, havalandırma v.s.) uygulandı.

E- Klinik Gözlemler

Deney süresince tüm gruplardaki hayvanların genel durumları tespit edildi. Haftalık ağırlık ölçümleri ile hayvanların ağırlık kayıpları belirlendi. Her gün yapılan kafes temizliği sonunda hayvanların kafes içindeki tutumları (duruş, konulan yem ve suya karşı tutum, kafesi temizleyen kişiye olan tutum) incelendi. 15 günlük aralıklarla hayvanlar kafes dışına alınarak 15 dakika süre ile dış çevreye olan tavırları incelendi. Bu verilere dayanarak deney süresince hayvanlar hipoaktif ve hiperaktif olarak iki ayrı kategoride sınıflandırıldı.

F- Canlı Muayene

Deney boyunca hayvanların lenslerinde meydana gelen değişiklikleri saptamak amacı ile deneye başlanmadan önce tüm hayvanların gözlerine 5'er dakika ara ile 3'er defa Siklomid (% 1 Siklomid hidroklorür, LIBA) ve Felinefrin (% 10 Felinefrin hidroklorür, LIBA) damlatılarak tüm lensler biomikroskop altında incelendi. Yapılan bu muayene sonucu, sıçanların lenslerinde herhangi bir patolojik bulgunun olmadığı saptandı. Deneye başlandıktan sonra; deney öncesi yapılan bu işlem, literatür bilgilerine dayanılarak diabetin oluşumunu takiben haftalık uygulamalarla rutin hale getirildi. 13 haftalık deney süresinin bitiminde lenslerde oluşan değişikliklerin son durumu yine aynı şekilde saptanarak, hafif kortikal kesafet, belirgin kortikal kesafet, olgun katarakt ve saydam lens olmak üzere 4 ayrı açıdan değerlendirildi.

13 haftalık deney süresinin bitiminde tüm hayvanların ağırlıkları saptandı. Deney öncesi ve deney boyunca elde edilen veriler ile deney sonrası değerler arasında bir değerlendirilme yapılarak, çalışma süresince hayvanların ağırlıklarında meydana gelen değişiklikler incelendi.

G- Laboratuvar Muayeneleri

Canlı muayene işlemleri bitirildikten sonra, eter anestezisi altında alınan intra-kardiyak kan örneklerinden glikoz-oksidadaz yöntemi ile hayvanların kan şeker düzeyleri saptandı.

Total protein kiti (Biüret-Tartarate Method, Cyclovo) kullanılarak tüm hayvanlarda total serum protein miktarı tespit edildi.

Serum örneklerindeki protein fraksiyonları DAVIS-P.A.G.E. elektroforezi yöntemiyle (28) incelendi.

Glikozillenmiş hemoglobin (G1Hb) tayini tiobarbitürik asid metodu ile yapıldı (40).

H- Bulguların Değerlendirilmesi

Elde edilen veriler dört ayrı istatistik yöntemle değerlendirilmiş olup, kan şekere düzeyleri Wilcoxon testi (143), vücut ağırlığı değişimleri t testi (152), Hb, G1Hb ve serum total protein verileri varyans analizi (143), sıçanların lenslerinde meydana gelen değişiklikler ise Kolmogrov-Simirnov testi ile değerlendirildi (143).

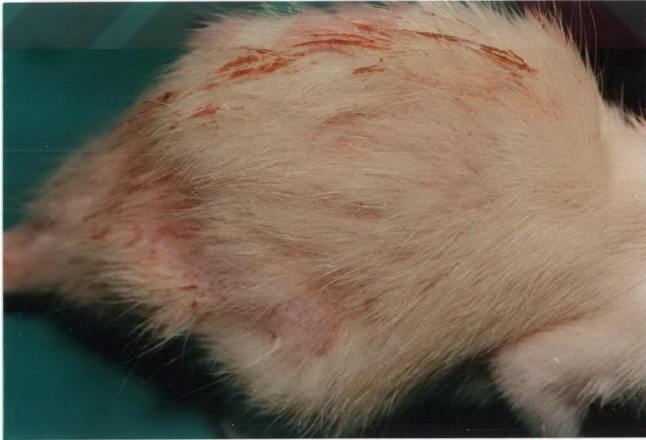
B U L G U L A R

13 haftalık deney süresince her gün hayvanların konulan yem ve suya karşı olan tutumları, kafesi temizleyen kişiye karşı davranışları incelendiğinde; diabetik kontrol grubunda olan sıçanların ilaç uygulanan gruptaki hayvanlara nazaran daha agresiv ve hipoaktif olduğu gözlemlendi. Yine bu gruptaki hayvanların konulan yem ve su için birbirlerine karşı daha kavgacı bir tavır takındıkları ve hatta kavga ettikleri izlendi. Kalsiyum kanal blokleri uygulanan gruplardaki hayvanların diabetik kontrol grubundaki hayvanlara nazaran daha canlı ve hareketli oldukları gözlemlendiğinden, bu hayvanlar hiperaktif olarak nitelendirildi. Diğer taraftan, ilaç uygulanan hayvanlar arasında hiperaktivite açısından bir değerlendirilme yapıldığında, gruplar sırası ile diltiazem, verapamil ve nifedipin olarak belirlendi. Yine, bu gruptaki hayvanların kafesi temizleyen kişiye yakın davrandıkları, diabetik kontrol grubu hayvanların ise daha korkak davrandıkları gözlemlendi.

Tedavi edilmeyen diabetik hayvanlar genel durumları açısından değerlendirildiğinde, bu gruptaki hayvanların çoğunda ileri bir kaşeksinin yanısıra, generalize bir tüy dökülmesi saptandı, (Resim I, II ve III).



Resim I. Tedavi Edilmeyen Diabetik Sıçanlarda İleri Kaşeksi Durumu



Resim II. Diabetik Sıçanlarda Oluşan Genarilize Tüy Dökülmeleri



RESİM III. Non-Diabetik ve Diabetik Kontrol Grupları Arasında Gözlenen Genel Durum Farklılıkları

- I - Non-Diabetik Kontrol Grubu
- II - Diabetik Kontrol Grubu

ilaç uygulanan gruplarda ise verapamil, nifedipin ve diltiazem alan hayvanların genel durumlarının Diabetik kontrol grubundaki hayvanlara göre daha iyi olduğu saptandı, (Resim IV, V ve VI).



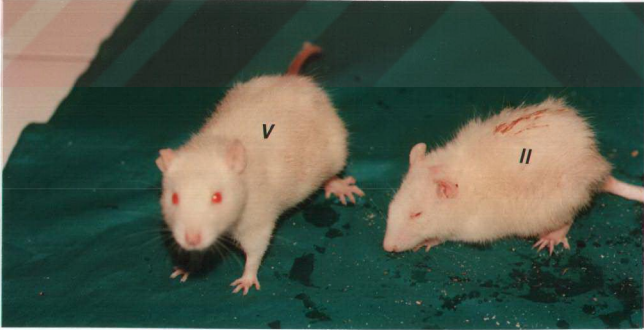
RESİM IV. Diabetik Kontrol Grubu ile Verapamil Uygulanan Grup Arasında Gözlenen Genel Durum Farklılıkları

- II - Diabetik Kontrol Grubu
- III - Diabetik + Verapamil Grubu



RESİM V. Diabetik Kontrol Grubu ile Nifedipin Uygulanan Grup Arasında Gözlenen Genel Durum Farklılıkları

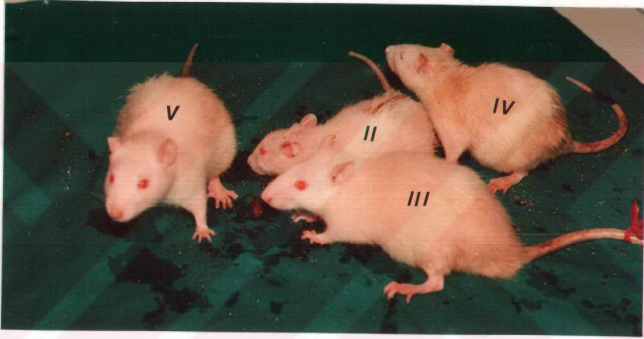
II - Diabetik Kontrol Grubu
IV - Diabetik + Nifedipin Grubu



RESİM VI. Diabetik Kontrol Grubu ile Diltiazem Uygulanan Grup Arasında Gözlenen Genel Durum Farklılıkları

II - Diabetik Kontrol Grubu
V - Diabetik + Diltiazem Grubu

Diabetik + Diltiazem grubundaki hayvanların ise hem Diabetik kontrol hem de Diabetik + Verapamil ve Diabetik + Nifedipin grubu hayvanlarına göre daha üstün bir kondüsyona sahip olduğu gözlemlendi, (Resim VII).



RESİM VII. Diabetik Kontrol Grubu ile ilaç Uygulanan Gruplar Arasında Gözlenen Genel Durum Farklılıkları

- II - Diabetik Kontrol Grubu
- III - Diabetik + Verapamil Grubu
- IV - Diabetik + Nifedipin Grubu
- V - Diabetik + Diltiazem Grubu

Diğer taraftan, Non-diabetik kontrol grubundaki hayvanlarda çok ileri düzeyde ($p < 0.001$) ağırlık artışı saptanırken, Diabetik kontrol grubunda ileri düzeyde ($p < 0.01$) ağırlık kaybı olduğu gözlemlendi. Üç ayrı kalsiyum kanal blokleri uygulanan deney grupları karşılaştırıldığında, Diabetik + Verapamil grubu ($p < 0.05$) ile Diabetik + Diltiazem grubu ($p < 0.01$)

hayvanların ağırlıklarının anlamlı bir şekilde arttığı saptanırken, Diabetik + Nifedipin grubunda bu parametre yönünden anlamlı bir fark bulunamadı, (Tablo IV).

TABLO IV

Deney öncesi ve Sonrası Tüm Deney Gruplarının Ağırlık Değerleri

* Deney Başlangıç Ağırlığı (g) ** Deney Bitiş Ağırlığı (g)

Kontrol		Diabetik		Diabetik + Verapamil		Diabetik + Nifedipin		Diabetik + Diltiazem	
n=10		n=9		n=12		n=9		n=12	
*	**	*	**	*	**	*	**	*	**
220	290	190	110	220	160	180	100	225	210
190	320	220	120	150	180	150	180	190	180
210	300	190	120	170	150	210	190	190	170
180	320	200	180	190	130	210	190	205	190
195	322	180	160	210	140	180	175	200	175
200	260	170	170	240	100	190	170	190	190
190	300	180	140	180	190	200	122	190	152
170	300	200	180	180	180	230	190	190	140
200	270	200	140	180	220	230	220	210	180
180	290			200	200			180	200
				200	150			180	170
				180	180			210	180

13 haftalık deney süresinin bitiminde, tüm gruplardaki hayvanların lenslerinde saptanan kesafet değişiklikleri Tablo V'de gösterilmiştir.

TABLO V

Tüm Deney Gruplarındaki Hayvanların 13 Haftalık Deney Süresince Lenslerinde Meydana Gelen Değişiklikler

	Kontrol n=10	Diabetik n=9	Diabetik + Verapamil n=12	Diabetik + Nifedipin n=9	Diabetik + Diltiazem n=12
SAYDAM	10	-	4	6	8
HAFİF KORTİKAL KESAFET	-	3	7	1	3
BELİRGİN KORTİKAL KESAFET	-	3	1	2	1
OLGUN KATARAKT	-	3	-	-	-

Diabetik kontrol grubundaki hayvanların lenslerinde oluşan hafif kortikal kesafet, belirgin kortikal kesafet ve olgun katarakt olgularının hayvanlar arasında eşit bir dağılım gösterdiği tespit edildi. Hiç saydam lensin bulunmadığı Diabetik kontrol grubunun aksine Diabetik + Diltiazem grubunda 8, Diabetik + Nifedipin grubunda 6, Diabetik + Verapamil grubunda ise 6 hayvanda lenslerin saydam kaldığı saptandı. Bununla birlikte, deney süresince üç ayrı kalsiyum kanal blokleri uygulanan grupların hiç birinde olgun katarakt olgusuna rastlanmadı. Diabetik + Verapamil grubunda 7, Diabetik + Diltiazem grubunda ise 1 hayvanın lensinde hafif kortikal kesafet olduğu belirlendi. Diğer taraftan Diabetik + Nifedipin grubunda 2, Diabetik + Verapamil ve Diabetik + Diltiazem gruplarında ise 1'er hayvanda belirgin kortikal kesafet olgusu saptandı.

Lenslerde oluşan değişiklikler açısından tüm gruplar arasında yapılan istatistiki değerlendirmede; Non-diabetik kontrol grubu ile Diabetik kontrol grubu ve Diabetik + Verapamil

grupları arasındaki farkın anlamlı, Diabetik + Nifedipin ve Diabetik + Diltiazem grupları arasındaki farkın ise anlamsız olduğu tespit edildi.

Diabetik kontrol grubu ile ilaç uygulanan gruplar karşılaştırıldığında; Diabetik kontrol grubu ile Diabetik + Diltiazem grubu arasındaki farkın anlamlı, Diabetik + Nifedipin ve Diabetik + Verapamil grupları arasındaki farkın ise anlamsız olduğu saptandı.

ilaç uygulanan grupların kendi aralarında yapılan değerlendirme sonucu bu gruplardaki hayvanların lenslerinde meydana gelen değişiklikler arasında anlamlı bir farkın olmadığı belirlendi.

Non-diabetik kontrol grubu dışındaki deney hayvanlarının STZ enjeksiyonunu takiben 48. saatte belirlenen kan şeker düzeyleri ile 13 haftalık deney süresinin bitiminde saptanan kan şeker düzeyleri Tablo VI'da gösterilmiştir.

TABLO VI

Deney öncesi ve Sonrası Tüm Deney Gruplarının Kan Şeker Düzeyleri

* Deney Başlangıç Kan Şekeri (mg/dl) ** Deney Bitiş Kan Şekeri (mg/dl)

Kontrol n=10		Diabetik n=9		Diabetik + Verapamil n=12		Diabetik + Nifedipin n=9		Diabetik + Diltiazem n=12	
*	**	*	**	*	**	*	**	*	**
122	93	304	393	350	376	306	317	350	361
131	98	270	387	435	410	338	430	270	413
144	130	379	380	383	272	334	114	369	290
141	128	270	299	405	326	381	296	341	210
139	111	297	392	429	194	310	326	348	192
140	130	348	280	350	317	323	314	386	168
100	103	304	411	383	317	354	378	310	358
92	91	300	418	376	342	298	173	392	172
100	110	354	468	313	444	322	345	414	427
118	116			325	388			332	310
				366	455			416	266
				371	398			378	388

Diabetik kontrol grubundaki hayvanların deney bitimindeki kan şekeri düzeylerinin deney öncesine göre anlamlı bir şekilde yükseldiği ($p<0.05$) saptanırken, Non-diabetik kontrol grubu ile üç ayrı kalsiyum kanal blokleri uygulanan deney gruplarının deney öncesi ve sonrası kan şekeri düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı ($p>0.05$) tespit edildi.

Tüm deney gruplarındaki hayvanların hemoglobin düzeyleri Tablo VII'de gösterilmiştir.

TABLO VII

Tüm Deney Gruplarının Deney Bitiminde Saptanan Hemoglobin Değerleri (g/dl)

Kontrol	Diabetik	Diabetik + Verapamil	Diabetik + Nifedipin	Diabetik + Diltiazem
n=10	n=9	n=12	n=9	n=12
15.6	5.5	8.6	7.4	8.8
13.2	9.8	11.0	6.6	8.1
11.8	6.7	6.3	9.7	6.4
13.7	3.7	5.0	9.6	6.8
14.6	6.1	8.6	15.6	6.6
14.8	3.7	12.9	12.0	6.6
10.5	5.1	8.8	5.9	7.2
13.9	17.3	11.0	10.7	7.7
14.5	9.4	8.3	8.8	8.5
15.4		11.4		7.4
		4.0		12.0
		9.6		11.0

Non-diabetik kontrol grubuna göre kıyaslama yapıldığında, diğer grupların hemoglobin değerlerinin Non-diabetik kontrol grubu hemoglobin değerlerine göre ileri düzeyde ($p<0.01$) düştüğü saptandı.

Diabetik kontrol grubu ile kalsiyum kanal blokleri uygulanan gruplar arasında ise hemoglobin değerleri yönünden anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Yine aynı şekilde, ilaç uygulanan grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmada da hemoglobin düzeylerinde anlamlı bir değişmenin olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

13 haftalık deney süresinin bitiminde deney gruplarının saptanan glikozillenmiş hemoglobin (G1Hb) değerleri Tablo VIII'de gösterilmiştir.

TABLO VIII

Tüm Deney Gruplarının Deney Bitiminde Saptanan Glikozillenmiş
Hemoglobin (G1Hb) Değerleri
(nmol Fruktoz/mgHb)

Kontrol n=10	Diabetik n=9	Diabetik + Verapamil n=12	Diabetik + Nifedipin n=9	Diabetik + Diltiazem n=12
3.20	10.78	3.84	11.25	8.50
3.10	9.09	3.34	3.47	6.94
2.70	8.05	7.05	1.48	5.40
3.30	9.52	8.92	5.22	4.62
3.20	6.55	4.33	3.85	5.37
2.80	11.82	3.91	4.63	5.28
3.00	7.32	6.36	11.12	9.77
2.90	4.48	5.73	4.94	6.87
3.40	8.16	9.89	7.48	8.25
2.80		5.41		10.09
		10.82		5.55
		7.50		7.06

ilaç uygulanan ve uygulanmayan diabetik grupların GlHb değerlerinin Non-diabetik kontrol grubuna göre ileri düzeyde arttığı saptandı ($p<0.01$).

Diabetik kontrol grubu ile ilaç uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, Diabetik + Verapamil ve Diabetik + Nifedipin gruplarındaki hayvanların GlHb değerlerinin Diabetik kontrol grubundaki hayvanlara göre anlamlı bir şekilde arttığı görüldü ($p<0.05$). Diabetik + Diltiazem grubu ile Diabetik kontrol grubu arasında aynı parametre yönünden anlamlı bir fark bulunamadı.

Yine ilaç uygulanan gruplar arasında GlHb değeri açısından önemli bir değişiklik saptanmadı.

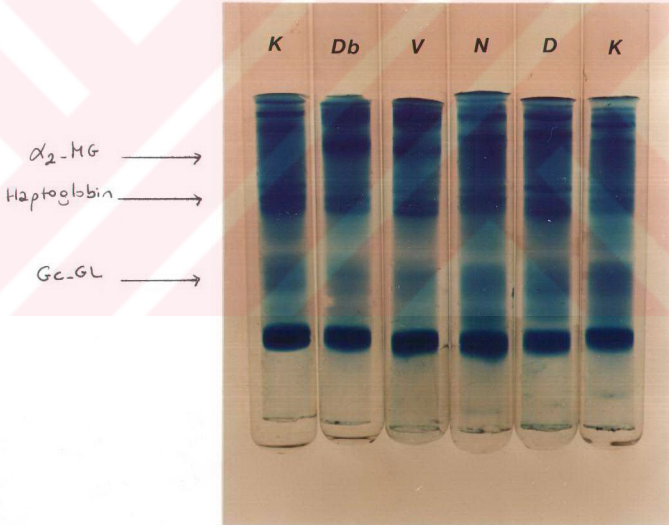
TABLO IX

Tüm Deney Gruplarının Deney Bitiminde Saptanan Total Protein Değerleri (g/dl)

Kontrol	Diabetik	Diabetik + Verapamil	Diabetik + Nifedipin	Diabetik + Diltiazem
n=10	n=9	n=12	n=9	n=12
5.70	2.38	4.75	4.71	6.97
7.87	4.47	5.61	4.66	5.06
6.10	4.36	4.76	5.72	7.80
6.84	5.44	6.76	3.86	7.04
6.82	7.92	5.11	6.67	5.89
7.01	6.01	7.40	8.17	5.53
8.41	7.23	4.73	6.50	5.56
6.95	6.78	6.74	4.96	5.44
5.94	6.52	6.60	7.16	7.61
5.92		5.49		5.79
		5.75		8.02
		7.84		5.98

Elde edilen sonuçlardan total protein miktarı yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$), (Tablo IX).

Miktar açısından değerlendirilen serumlar, daha sonra Davis-P.A.G.E. elektroforezi yapılarak incelendi. Proteinleri denatüre etmeden ayırma esasına dayanan Davis poliakrilamid gel elektroforezinde elde edilen bantlar Resim VIII'de gösterilmiştir.



RESİM VIII. Farklı Deney Gruplarına Ait Serum Örneklerinin DAVIS-P.A.G.E. Elektroforezinde Elde Edilen Bantlar

Elektroforez sonucu elde edilen bantlar standardize insan serum proteini Davis-P.A.G.E. dansitogramı ile karşılaştırıldığında, Diabetik kontrol grubu ile Diabetik + Verapamil gruplarında α_2 - makroglobulin bandında bariz bir artış olduğu görüldü. Haptoglobin bölgesine karşılık gelen kısımda ise Diabetik kontrol grubunda çok silik bir bant seçilirken, bu bandın Diabetik + Verapamil grubundan başlayarak gittikçe koyulaştığı ve Diabetik + Diltiazem grubunda belirgin bir şekil alarak, normal hale döndüğü saptandı. Diğer taraftan, Diabetik kontrol grubu ile Diabetik + Verapamil grubunda Gc-globulin bölgesinde hiç bir bant görülmemesine rağmen, Diabetik + Nifedipin ve Diabetik + Diltiazem gruplarında bu bölgeye karşılık gelen bantta bir artış olduğu belirlendi.

Çalışma sonucu tespit edilen parametrelerin standart hatalarını gösteren istatistiksel değerlendirimi Tablo X, XI, XII ve XIII' de sunulmuştur.

TABLO X

Tüm Grupların Deney öncesi ve Sonrası Ağırlık Verilerinin istatistikî Ortalamaları (\bar{x}), Standart Hataları (S_x) ve Aralarındaki Farkın önemi (p)

GRUPLAR	n	ilk Ağırlık (g) $\bar{x} \pm S_x$	Son Ağırlık (g) $\bar{x} \pm S_x$	ilk ve Son Ağırlık Arasındaki Fark t
I	10	193.5±14.91	297.2±20.83	11.21 *
II	9	192.2±14.81	146.6±26.92	4.06 ***
III	12	195.8±20.23	166.6±27.08	2.20 **
IV	9	194.4±12.36	176.3±50.70	2.30
V	12	196.6±13.53	177.6±19.35	3.10 ***

* p < 0.05

** p < 0.01

*** p < 0.001

TABLO XI

Tüm Grupların Deney Sonrası Lenste Oluşan Kesafet Oranlarının istatistiki Ortalamaları (\bar{x}), Standart Hataları (Sx) ve Aralarındaki Farkın önemi (p)

Gruplar	n	Gruplar Arası Karşılaştırma En Büyük Fark (EBF) Değeri			
		II	III	IV	V
I	10	1.00 *	0.66 *	0.33 *	0.33
II	9	—	0.58	0.66 *	0.66 *
III	12	—	—	0.33	0.33
IV	9	—	—	0.33	0.13
V	12	—	—	—	—

* p < 0.05

TABLO XII

Tüm Grupların Deney öncesi ve Sonrası Kan Şeker Verilerinin istatistiki Ortalamaları (\bar{x}), Standart Hataları (Sx) ve Aralarındaki Farkın önemi (p)

Gruplar	n	ilk Kan	Son Kan	ilk ve Son Kan
		şekeri (mg/dl)	şekeri (mg/dl)	şekeri Arasındaki Fark
		$\bar{x} \pm Sx$	$\bar{x} \pm Sx$	t
I	10	122.7 \pm 19.48	111.0 \pm 14.88	7.5 *
II	9	314.0 \pm 37.97	380.8 \pm 58.16	4.00 *
III	12	373.8 \pm 37.19	348.1 \pm 82.05	30
IV	9	307.3 \pm 69.95	299.2 \pm 98.04	24
V	12	358.8 \pm 42.77	296.2 \pm 94.62	19

* p < 0.05

TABLO XIII

Tüm Grupların Deney Sonrası Hb, GlHb ve Total Protein (TP) Verilerinin istatistikî Ortalamaları (x), Standart Hataları (Sx) ve Aralarındaki Farkın önemi (p)

		Hb (g/dl)	Gruplar Arası Karşılaştırma (t)			
Gruplar	n	x ± Sx	II	III	IV	V
I	10	13.8±1.60	5.13 *	4.28 *	3.36 *	4.88 *
II	9	7.47±4.27	-	1.18	1.72	-0.60
III	12	8.84±2.56	-	-	-0.66	0.62
IV	9	9.58±2.58	-	-	-	1.24
V	12	8.09±1.77	-	-	-	-

		GlHb (nmol Fruktöz/mgHb)				
Gruplar	n	x ± Sx	II	III	IV	V
I	10	3.04±0.23	-5.30 **	-3.49 **	-2.85 *	-4.16 **
II	9	8.42±2.21	-	2.13 *	2.38 *	1.48
III	12	6.42±2.47	-	-	0.41	-0.70
IV	9	6.27±3.00	-	-	-	-1.05
V	12	6.97±1.83	-	-	-	-

		TP (g/dl)				
Gruplar	n	x ± Sx	II	III	IV	V
I	10	6.75±0.88	1.92	1.53	1.67	0.71
II	9	5.67±1.71	-	-0.51	-0.24	-1.31
III	12	5.96±2.47	-	-	0.25	-0.85
IV	9	5.82±3.00	-	-	-	-1.04
V	12	6.36±1.03	-	-	-	-

* p < 0.05

** p < 0.01

T A R T I Ő M A

Kendiliğinden gelişen veya deneysel olarak streptozotosin ve alloxan gibi diabetojenik ajanlar ile oluşturulan (92,155) diabetes mellitus'un daha çok göz, böbrek, sinir ve arterlerde olmak üzere organizmada pek çok bozukluklara sebep olduğu gözlenmiştir (12). Oluşan bu kronik komplikasyonların hiperglisemi nedeni ile hücre içi aşırı sorbitol üretimi sonucu meydana gelen mikrotravmalar (8,45) veya non-enzimatik glikozilasyon sonucu oluşan stabil ürünlerin, proteinler üzerinde birikimi ile meydana geldiği kabul edilmektedir (7,11,12,44). Yapılan çalışmalar özellikle karaciğer, retina, lens, kan damarları, böbrek, beyin ve periferik sinirler gibi serbestçe glikoza geçirgen dokularda bu tür kronik komplikasyonların oluşumunda kalsiyumun da rol oynadığı saptanmıştır (12,129).

Chan ve Junger (17) streptozotosin ile deneysel diabet modeli oluşturdukları sıçanlarda, karaciğer membran veziküllerinde kalsiyum girişinin arttığını saptamışlardır. Dunbar ve arkadaşları (34) ise in vitro olarak yaptıkları bir çalışmada yüksek glikoz düzeylerinde pankreas adacıklarının kalsiyum tutma kapasitesinin arttığını gözlemişlerdir. Aynı şekilde, diabetik kişilerde ve deneysel diabet oluşturulan hayvanlarda platelet (31,99,149), eritrosit (82) ve arterlerde (149) intrasellüler kalsiyum düzeyinin arttığı saptanmıştır. Diğer taraftan Gronda ve arkadaşları (55), D-glikoz'un pankreas adacıklarının plazma membranındaki Ca^{2+} -ATP ase aktivitesi üzerine indirekt bir inhibitör etkisinin olduğunu

bildirmişlerdir. Bu konuda yapılan çalışmalar insulinin böbrek, karaciğer, kalp ve adipozitlerdeki plazma membran Ca^{2+} -ATP ase aktivitesini direkt olarak regüle ettiğini göstermektedir (65,87).

Bu bilgilere paralel olarak lenste yapılan çalışmalar sonucu, insulinin lens fibrillerinin glikoz transportu üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı ve lens içindeki glikoz oranının plazma glikoz düzeylerine göre değiştiği saptanmıştır (8,84). Jedniziak (71) ve Spector (138) gibi bazı araştırmacılara göre katarakt, lensteki düşük molekül ağırlıklı proteinlerin yüksek molekül ağırlıklı agregatlara dönüşümü sonucu oluşmaktadır. Spector ve arkadaşları (138) ise yüksek molekül ağırlıklı proteinlerin oluşumundan kalsiyumu sorumlu tutmakta, ancak mekanizmayı tam olarak açıklayamamaktadırlar. Aynı şekilde, McFall-Ngai ve arkadaşları (102) yaşlanma ile birlikte insan lenslerinde protein kompozisyonunun değiştiğini ve yüksek molekül ağırlıklı agregatların oluştuğunu bildirmektedirler. Hightower ve arkadaşları (62) kataraktın, lens kalsiyum oranının artışı sonucu protein sentezinin engellenmesi nedeni ile geliştiğini belirtmektedirler. Yine Hightower ve arkadaşları (61) tavşan lenslerinde yaptıkları in vitro bir çalışma ile lenste opazite oluşumunun, lens kalsiyum konsantrasyonunu ve lensin bu konsantrasyona maruz kalma süresine bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

Lensteki relatif iyon konsantrasyonunun yaşlanma ile birlikte arttığı tespit edilmiştir. Salit ve arkadaşları (128), normal sıçanlarda lens ağırlığına göre Na^+ , K^+ ve Ca^{2+} iyon miktar tayinlerini yapmışlar ve sabit iyon oranını $K^+:Na^+:Ca^{2+} = 1000:343:56$ olarak saptamışlardır. Yine Hart ve arkadaşları (56), ergin sıçan lenslerindeki kalsiyum oranının genç sıçanlardakine oranla 5 kat arttığını tespit etmişlerdir. Rink ve Twenhöven (126) ise 0.3-24 yaş arasındaki sığırların lenslerindeki

kalsiyum miktarının sıçan ve tavşanlarda olduğu gibi yaşlanma ile birlikte arttığını bildirmişlerdir. Tavşan (59) ve fare (68) lenslerinde yapılan çalışmalar sonucu lens içi kalsiyum dengesinin Ca^{2+} -ATP ase enzim aktivitesi ile sağlandığı tespit edilmiştir. Hightower ve arkadaşları (59,63), opak lenslerde membrana bağlı kalsiyum oranının normale göre 4 kat arttığını saptamışlar ve bunu Na^+ - K^+ ATP ase transport sisteminin inaktivasyonuna bağlamışlardır. Diğer bir deyişle, lens membran permeabilitesinin artışı ile kalsiyumun rahat bir şekilde lens içine girdiğini savunmaktadırlar. Bununla birlikte, Delamere ve Paterson (33) hayvanlarda olduğu gibi insanlarda da kataraktın gelişiminde Na^+ / K^+ dengesinin bozulmasının yanısıra lens içi kalsiyum miktarının da arttığını bildirmişlerdir.

Lens içi kalsiyum, sodyum ve potasyum miktar değişimlerinin özellikle lens proteinlerinin sentezinde önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir (33,59). Hightower (60) lens proteinlerinin sentezinde, kalsiyum ile Na^+ ve K^+ arasında sinerjik bir etkileşmenin olduğu görüşündedir. Yapmış olduğu in vitro bir çalışmada, Na^+ / K^+ oranındaki değişikliklerin kalsiyuma göre protein sentezini daha az oranda inhibe ettiğini saptamış ve fazla oranda kalsiyuma maruz kalan lenslerde protein sentezinin % 50 oranında azaldığını belirtmiştir. Bununla birlikte, lens içi ATP oranını değiştirerek etki ettiği düşünülen kalsiyumun, lens kristalinleri üzerine olan inhibitör etkisinin direkt veya indirekt olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır.

Delamere ve Paterson (32) albino tavşan lenslerinde yaptıkları in vitro bir çalışmada, lens içi kalsiyum artışının eksternal kalsiyum oranına bağlı olmadığını bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada, eksternal kalsiyum oranının 1 mM'ın altına düşmesi halinde lensin kalsiyum alma oranının bariz bir şekilde arttığını gözlemişlerdir. Tüm bu çalışmaların ışığında, azalan eksternal kalsiyum konsantrasyonunun lens membranını sodyuma

karşı daha geçirgen yaptığı ve düşük eksternal kalsiyum oranının voltaja bağlı kation alış-verişini etkileyebileceği belirtilmektedir (69). Reuter (124) ise lensteki kalsiyum permeabilitesinin voltaja bağlı olmaksızın değiştiği ve bu durumun kalsiyum kanal blokerlerine karşı insensitiv olduğunu bildirmiştir.

Glikoz ile kalsiyum arasındaki bağlantının çözülmesi konusunda in vitro çalışmaların yanısıra, alloksan ve streptozotosin gibi ajanlar ile oluşturulan deneysel diabet modelleri üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Frey ve Fleckenstein (43), alloksan diabetik sıçanlarda 6.5 aylık diabet periyodu içinde kalsiyum miktarının artışına bağlı olarak lens saydamlığının kaybolduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar lens kalsiyum konsantrasyonunun non-diabetik sıçan lenslerinde ortalama 1 mMol/kg, diabetik lenslerde ise ortalama 7-8 mMol/kg olarak saptamışlardır.

Lens kristalinlerinin yaşlanma ve diabet nedeni ile non-enzimatik glikozilasyona maruz kaldığı bildirilmektedir (76,89,109,147). Liang ve arkadaşları (89,90), 80 yaş civarındaki diabetik insan lenslerinde yaptıkları gel kromatografisi sonucu, glikozillenmiş kristalin oranının % 20-30 arasında olduğunu saptamışlardır. Yine aynı araştırmacılar, glikozillenmiş kristalinlerdeki glikozilasyon oranının yüksek molekül ağırlıklı kristalinlerde daha fazla olduğunu belirtmektedir. Elde edilen sonuçlara göre; α _ kristalinlerdeki glikozillenme oranının β ve γ _ kristalinlere göre yaklaşık olarak 2-4 kat daha fazla olduğu, en az glikozillenmenin ise γ _ kristalinlerde meydana geldiği bildirilmiştir. Benzer olarak Chiou ve arkadaşları (20) yaşlanma ile birlikte sığır lens kristalinlerinde glikozilasyonunun en fazla α _ kristalinlerde olduğunu saptamışlardır. Stevens ve arkadaşları (140) ise sığır ve sıçanlarda oluşturdukları şeker kataraktı ile bu sonuçları

desteklemektedirler. Garlick (51) ve Kasai ile arkadaşları (76), diabetik lens kristalinlerinde glikozillenme oranının arttığını ve bu nedenle proteinlerde sekonder değişikliklerin meydana gelebileceğini bildirmektedir. Liang ve arkadaşları (89) ise proteinlerde oluşan bu konformasyonel değişikliklerin en çok α - kristalinlerde meydana geldiğini saptamışlardır.

STZ ile deneysel diabet modeli oluşturulan sıçanlarda yapılan çalışmalarda, Yano ve arkadaşları (153) glikozilasyonun oluşum derecesi ile katarakt oluşumunun paralellik gösterdiğini tespit etmişlerdir. Aynı şekilde Perry ve arkadaşları (119), STZ ile diabetik yapılmış sıçanlarda lens kristalinlerinin aşırı glikozilasyonu ile yüksek moleküler ağırlıklı agregatların oluşumu sonucu proteinlerde meydana gelen konformasyonel değişikliklerin katarakt oluşumuna yol açabileceğini bildirmektedir.

Yapılan bu çalışmalar sonucu, diabetik hastalarda kalsiyumun hücre içine girişinin azaltılması veya engellenmesi halinde diabet nedeni ile oluşabilecek hücresel disfonksiyonların önlenebileceği düşünülebilir. Bu düşünce ile yapılan çalışmalarla gerçekten de kalsiyum kanal blokerleri kullanarak doku ve hücre düzeyinde kalsiyum miktarının azaltılabileceği saptanmıştır (43,121).

Buradan yola çıkılarak yapılan bu çalışmada, streptozotosin ile diabet oluşturulan sıçanlarda değişik grup kalsiyum kanal blokerlerinin kan ve doku proteinleri üzerine olan etkileri incelenmiştir.

Doku örneği olarak gerek insan gerekse hayvanlarda en bariz diabet komplikasyonunun olduğu lens dokusu seçildi. Literatür bilgileri dikkate alınarak çalışmada 200 ± 20 g ağırlığındaki genç sıçanlar kullanıldı. Kalsiyum kanal blokeri

olarak ise bugün halen diabetik hastalar tarafından antihipertansif tedavide yaygın bir şekilde kullanılan Isoptin [®] (Verapamil hidroklorür, KNOLL), Nifedipin [®] (Nifedipin, DiF) ve Diltiazem [®] (Diltiazem hidroklorür, MUSTAFA NEVZAT) preparatları seçildi.

Daha önce belirlenen dozlarda (20 mg/kg vücut ağırlığı nifedipin, 25 mg/kg vücut ağırlığı verapamil hidroklorür ve 30 mg/kg vücut ağırlığı diltiazem hidroklorür) ve şekillerde (sırasıyla yem içinde ve su içinde) kalsiyum kanal blokleri uygulanan salt diabetik gruptaki hayvanlar lens saydamlığının kaybolma derecesi açısından değerlendirildi. Deney başlangıcından itibaren günlük aralıklarla, ikinci ayın sonundan itibaren haftalık göz muayeneleri ile katarakt gelişimi incelendi. 13 haftalık deney süresinin bitiminde yapılan biomikroskopik muayene sonucu Diabetik kontrol grubundaki 9 adet sıçandan hiç birinde saydam lense rastlanmadı. Bu gruptaki sıçanların 3 tanesinde (% 33.3) hafif, 3 tanesinde (% 33.3) belirgin kortikal kesafet ve yine 3 tanesinde (% 33.3) olgun katarakt bulgusu saptandı. Kalsiyum kanal blokleri uygulanan Diabetik + Diltiazem grubunda bulunan 12 sıçandan 8 tanesinde (% 66.6) lenslerin saydam kaldığı görüldü. Geriye kalan hayvanların 3'ünde (% 25) hafif, 1'inde (% 8.3) ise belirgin kortikal kesafet olgusu saptandı. Diabetik + Nifedipin grubunda bulunan 9 hayvandan 6'sının (% 66.6) lenslerinin saydam olduğu belirlendi. Bu grupta 1 hayvanda (% 11.1) hafif, 2 hayvanda (% 22.2) ise belirgin kesafet olgusu saptandı. Son olarak, Diabetik + Verapamil grubunda 12 hayvandan 4 tanesinin (% 33.3) lenslerinin saydam olduğu görüldü. Yine aynı gruptan 7 sıçanda (% 58.3) hafif, 1'inde (% 8.3) ise belirgin kortikal kesafet olgusu saptandı. Elde ettiğimiz bu veriler oral olarak kullanılan kalsiyum kanal blokerleri ile diabetin lenste oluşturduğu katarakt komplikasyonunun belirli bir oranda engellenebileceğini göstermektedir. Frey ve Fleckenstein (43) ile Pierce ve arkadaşları (121) in vivo bir çalışmalarıyla

bulgularımızı desteklemektedirler. Bununla birlikte bu konuda nifedipin ile yapılmış ne in vivo ne de in vitro bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak nifedipin'in günümüzde yaygın bir şekilde kullanılması sebebi ile bu preparat çalışmada belirlenen dozda deneye dahil edilmiştir.

Kalsiyum kanal blokerlerinin lenste katarakt oluşumu üzerine olan etkilerini derecelendirdiğimizde sıralamayı; diltiazem, nifedipin ve verapamil olarak yapabiliriz. Ancak Diabetik + Diltiazem ve Diabetik + Nifedipin gruplarındaki saydam lens oranı aynı olmamakla birlikte, nifedipin uygulanan grubtaki hayvan sayısının verapamil uygulanan gruba göre daha az olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca Diabetik + Verapamil grubundaki hafif kortikal kesafet oranı da küçümsenmeyecek kadar önemlidir. Çünkü amaç; lenste oluşacak kesafet oluşumunu mümkün olduğunca minimum düzeye indirmektir. Yukarıda verilen değerlere göre Diabetik + Verapamil grubunda oluşan belirgin kesafet oranı Diabetik + Nifedipin grubuna göre daha azdır. Bununla birlikte, kalsiyum kanal blokeri uygulanan grupların hiç birinde olgun katarakt olgusu saptanmamıştır.

Diğer taraftan, çalışma esnasında gerek diabet gerekse ilaç toksitesi nedeni ile oluşan ölümlerin en çok Diabetik + Nifedipin grubunda meydana geldiği görülmüştür. Ayrıca ilaçların suda eriyip erimemesine göre farklı şekillerde uygulanmasının da böyle bir sonuca sebep olabileceği düşünülebilir. Bu nedenle doku örneği olarak seçilen lenste elde ettiğimiz bu bulguların ve uygulanan kalsiyum kanal blokerlerinin birbirlerine olan üstünlük derecelerinin klinikman değerlendirilebilmesi için diğer faktörler (ağırlık kaybı, genel durum, dış çevreye olan uyum) ve kan parametreleri (Hb, GlHb, total serum proteini, serum elektroforezi) ile birlikte bir bütün olarak değerlendirilmesinin bu ajanların güncel kullanım amaçları açısından daha faydalı olacağına inanıyoruz.

13 haftalık deney süresince kişisel gözlemlerimizde salt diabetik olan hayvanların kalsiyum kanal blokleri uygulanan gruplardaki hayvanlara göre daha agresiv olduğu ve dış çevreye karşı ilgisiz kaldığı saptandı. İlaç uygulanan gruplardan en çok Diabetik + Diltiazem grubundaki hayvanların diğerlerine göre daha aktif ve canlı olduğu belirlendi. Ancak gerek Diabetik kontrol grubundaki, gerekse kalsiyum kanal blokleri uygulanan gruplardaki hayvanların hiç biri Non-diabetik kontrol grubu hayvanları kadar canlı ve aktif değildi. Bu konuda diabetik obez köpeklerin normal köpeklere göre halsiz, uyur vaziyette olduğu ve hareketlerinin ağırlaştığına dair bilgiler (38,80), bulgularımızı desteklemektedir.

Genel durumları açısından (tüylerin parlaklığı, kendini temizleme, ağırlık) değerlendirildiğinde, Diabetik kontrol grubundaki hayvanların tüylerindeki parlaklığın kaybolduğu ve hatta bazı hayvanlarda lokalize tüy dökülmelerinin olduğu gözlemlendi. İlaç uygulanan gruplardaki hayvanların ise Non-diabetik kontrol grubundakiler kadar olmamakla birlikte Diabetik kontrol grubuna göre çok daha iyi durumda olduğu saptandı. Diğer taraftan, ilaç uygulanan gruplardan özellikle Diabetik + Verapamil ve Diabetik + Nifedipin grubundaki hayvanlarda zaman zaman konstipasyon olgularının şekillendiği gözlemlendi. Deney başlangıcı ile 13 haftalık deney bitiminde yapılan tartımlar sonucu Non-diabetik kontrol grubundaki hayvanların ağırlıklarında ortalama % 27'lik bir artış saptanırken, Diabetik kontrol grubunda ortalama % 31 oranında bir azalma görüldü. İlaç uygulanan gruplarda ise ortalama ağırlık kaybı Diabetik + Diltiazem grubunda % 9, Diabetik + Nifedipin grubunda % 16 ve Diabetik + Verapamil grubunda % 17 olarak belirlendi. Bundan da anlaşılacağı gibi deney boyunca ilaç uygulanan tüm gruplardaki hayvanlar, gerek genel durum gerekse ağırlık açısından Diabetik kontrol grubuna göre üstünlük göstermişlerdir. Kalsiyum kanal blokleri uygulanan üç gruptan en az ağırlık kaybına uğrayan

grup Diabetik + Diltiazem grubu olmuştur. Bu konuda herhangi bir literatür bilgisine rastlanmamıştır.

Görüldüğü gibi kalsiyum kanal blokerleri tedavi edilmeyen diabetiklerde oluşan kilo kaybını belli bir oranda azaltmaktadır. Bu durum kanal blokerlerinin ağırlık açısından metabolik kontrol üzerine etkili olduğunu göstermektedir. Bu konuda herhangi bir literatür bilgisine rastlanmamıştır.

Tüm hayvanların 13 haftalık deney periyodunun başlangıcı ile sonunda yapılan kan şeker düzeylerinin belirlenmesi sonucu, Non-diabetik kontrol grubunun ilk ve son kan şeker düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Diabetik kontrol grubunda kan şeker değerleri anlamlı ölçüde yükselirken ($p < 0.05$), ilaç uygulanan gruplarda her iki kan şekeri değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Şeker tayini için kan alma işlemi sırasında tüm hayvanlara aynı koşullar uygulandığı halde, Diabetik kontrol grubu ile ilaç uygulanan gruplar arasında ortaya çıkan bu farklılığın kalsiyum kanal blokerlerinden dolayı meydana geldiği düşünülebilir.

Diğer taraftan, ilaç uygulanan gruplardaki kan şeker değerlerinin anlamlı olarak değişmemesi " acaba bu ilaçlar kan şekerini düşürüyor mu " diye bir soru akla getirebilir. Chellingsworth ve arkadaşları (18) insuline bağımlı olmayan, tip II diabetik hipertansiv hastalarda diabet tedavisine rağmen nifedipin'in verapamil ve diltiazem'e göre kan şekerini anlamlı ölçüde yükselttiğini, buna karşılık verapamil ve diltiazem'in kan şekeri üzerine herhangi bir etkisinin bulunmadığını bildirmişlerdir. Aynı şekilde Zezulka ve arkadaşları (157) ile Cordingley (22) ve Crawford (24) nifedipin'in diabetojenik etkisinin olduğunu belirtmektedirler. Bu çalışmada nifedipin'in kan şekerini yükseltici bir etkisinin saptanamamış olmasının nedeni; 13 haftalık deney periyodu süresince oral olarak

gereken ilacın, zorluğu sebebi ile gavaj yerine yem içinde verilmesine bağlanabilir. Dolayısıyla, direkt olarak oral kullanıldığında etkisinden bir şey kaybetmeyen nifedipin, hayvanların yiyeceği köfteler hazırlanırken yumurta akı ve ısı faktörlerinden etkilenecek aktivitesini bir miktar kaybetmiş olabilir. Bu sebeple çalışmamız sırasında nifedipin'in diabetojenik etkisinin direkt kullanıma göre azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı düşünülebilir. Ancak çalışma süresince Diabetik + Nifedipin grubunda ölen hayvan sayısının diğer ilaç uygulanan gruplardakine oranla daha fazla olması, yem içinde verilen nifedipin'in kan şekerini arttırıcı özelliğini tamamen kaybetmediğini düşündürmektedir. Fakat, çalışma esnasında ölen hayvanların ölüm anına en yakın kan şeker değerlerini saptayamadığımızdan dolayı hayvanların kesin olarak aşırı hiperglisemi nedeni ile öldüğünü söyleyememekteyiz.

Diğer taraftan, yapılan bazı çalışmalar sonucu nifedipin'in (78,136) ve diğer iki kalsiyum kanal blokerinin (136) antioksidan etkiye sahip oldukları bildirilmektedir. Bu özelliklerinden dolayı diabet esnasında oluşan metabolitler üzerinde etkili olarak kan şekerini değiştirmedikleri düşünülebilirse de, oluşum mekanizması henüz açıklığa kavuşturulamamıştır.

Çalışma sonucu elde edilen hemoglobin değerleri açısından gruplar arasında bir karşılaştırma yapıldığında, Non-diabetik kontrol grubuna göre diğer gruplardaki hemoglobin değerlerinin ileri düzeyde ($p < 0.01$) düşük olduğu saptandı. Gerek Diabetik kontrol grubu ile ilaç uygulanan gruplar arasında, gerekse kalsiyum kanal blokeri uygulanan grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarda hemoglobin değerleri yönünden anlamlı bir fark saptanamamış olup, Chellingsworth ve

arkadaşlarının (18) bu konuda yaptığı benzer bir çalışma bulgularımızı desteklemektedir.

Diabetin takibinde önemli bir yere sahip olan glikozillenmiş hemoglobin (GHb) değerinin tüm gruplarda Non-diabetik kontrol grubuna göre ileri düzeyde ($p<0.01$) arttığı saptandı. Diabetik + Verapamil ve Diabetik + Nifedipin gruplarında GHb değerleri Diabetik kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde azalırken ($p<0.05$), Diabetik + Diltiazem grubunda benzer bir değişimin olmadığı gözlemlendi. ilaç uygulanan grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında ise, gruplar arasında GHb değeri açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Jain ve arkadaşları (70) diabetik hastalarda, eritrosit membranı lipid peroksidasyonunun artışı ile hemoglobinin glikozillenme oranının paralellik gösterdiğini bildirmektedirler. Dolayısıyla, kalsiyum kanal blokeri uyguladığımız grupların GHb değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamasının sebebi; daha önce de belirtildiği gibi bu ilaçların lipid peroksidasyonu (78,136) ve glutasyon (78) üzerine olan antioksidan etkilerine bağlanabilir. Diğer taraftan, Chellingsworth ve arkadaşları (18) tip II diabetiklerde verapamil ve nifedipin'in GHb değerini değiştirmedığını bildirmektedirler. Ancak verapamil ve nifedipin uygulanan gruplardak GHb değerlerinin Diabetik kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olması Chellingsworth ve arkadaşlarının (18) bulgularına ters düşmektedir. Bu nedenle verapamil ve nifedipin'in STZ diabetik sıçanlarda eritrosit membranı üzerine antioksidan etkilerinin diltiazem'e göre daha az olabileceğini düşünebiliriz. Bu ilaçların tip I ve STZ diabetiklerde GHb değeri üzerine olan etkilerine ilişkin hiç bir literatüre rastlanmamıştır.

13 haftalık çalışma sonunda Non-diabetik kontrol grubu da dahil olmak üzere tüm deney gruplarının serum protein

değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Chellingsworth ve arkadaşlarının (18) bulguları sonuçlarımızı desteklemektedir.

Tedavi edilmeyen diabetik hastalarda mikro veya makroalbuminüri ile seyreden bir nefropati olgusunun gelişebileceği bildirilmiştir (66,97,98,146). Ancak, çalışmamızda sıçanların idrar örneklerini değerlendiremediğimiz için serum elektroforezlerini yaptık. Bazı araştırmacılara göre tip I diabetik hastalarda kanda artan α_2 -makroglobulin'ler (α_2 -MG) diabetin vasküler komplikasyonlarının insidensi ve şiddeti ile bir korelasyon göstermektedir (66,106,134). Hunter (66) ise bir proteinaz inhibitörü olan α_2 -MG'lerin karaciğer hastalıkları, diabet ve nefrosis'de artabileceğini bildirmektedir. Serum örneklerinin elektroforezi ile elde ettiğimiz bantlar standardize insan serum proteini Davis-P.A.G.E. dansitogramı ile karşılaştırıldığında, Diabetik kontrol grubu ile Diabetik + Verapamil grubunda α_2 -makroglobulinlerde artış, Haptoglobin bandında ise bir azalma tespit edildi. Bu konuda Hunter (66), Miller (106) ve Viberti (146)'nin çalışmaları bulgularımızı desteklemektedir. Yine aynı gruplarda, Gc-globulin bölgesinde hiç bir bant görülmediği halde Diabetik + Diltiazem ve Diabetik + Nifedipin gruplarında diğer proteinlerde olduğu gibi Gc-globulin bölgesinde de normal bant oluşumu görüldü. Bu konuda Hunter (66) üç ayrı genetik tipi bulunan Gc-globulinlerin karaciğer hastalıklarının diağnozunda önemli bir yer tuttuğunu bildirmiştir. Genel olarak tüm grupların serum Davis-P.A.G.E. elektroforezleri değerlendirildiğinde, Diabetik kontrol grubu ile Diabetik + Verapamil grubundaki hayvanlarda muhtemel bir karaciğer bozukluğu veya nefropati olgusu düşünülebilir. Diabetik + Nifedipin ve Diabetik + Diltiazem gruplarındaki bantların Non-diabetik kontrol grubu ile çok yakın bir benzerlik göstermesi ise bu gruplara uygulanan ilaçların bir diabet komplikasyonu olarak gelişen mikro-anjiyopati üzerine olan etkilerine

bağlanabilir. Kalsiyum kanal blokerlerinin tip I diabette serum proteinleri üzerine olan etkileri konusunda herhangi bir literatüre rastlanmamıştır.

Sonuç olarak elde ettiğimiz tüm veriler değerlendirildiğinde, gerçekten de kalsiyum kanal blokerleri ile diabetik hayvanlarda gelişebilecek bazı komplikasyonların engellenebileceği veya şiddetinin azaltılabileceği görülmektedir. Diabetik kişilerin büyük bir çoğunluğunun hipertansif olması ve bu nedenle verapamil , nifedipin ve diltiazem gibi bir anti-hipertansif kullanmaları sebebi ile bu çalışmanın klinik açıdan diabet komplikasyonlarının proflaksisine ışık tutacağı kanısındayız.

Kullanılan kalsiyum kanal blokerleri verapamil , nifedipin ve diltiazem'in diabet ve komplikasyonları üzerine olan etkileri açısından bir karşılaştırma yapıldığında, bu üç ilaç içinde diltiazem'in önemli bir yere sahip olduğu görülmektedir. Özellikle diabetin en önemli komplikasyonlarından biri olan kataraktın önlenmesi konusunda Diabetik + Diltiazem grubunda elde edilen sonuçlar diğer gruplara göre oldukça üstünlük göstermektedir. Bununla birlikte, uzun süreli oral kullanım sonucu oluşabilecek ilaç toksite ve yan etkileri bakımından diltiazem uygulanan gruptaki hayvanların tedavi edilmedikleri halde aktivite ve canlı ağırlık kaybı bakımından diğer gruplardaki hayvanlara göre daha iyi durumda olması bu ilacın hipertansif diabetiklerde tercih edilmesi gerektiğini göstermektedir. Çalışma sonuçlarımıza göre, diabet ve komplikasyonları üzerine olan etkileri açısından diltiazem'i sırası ile verapamil ve nifedipin izlemektedir. Ancak, kalsiyum kanal blokerlerinin kan proteinleri üzerine olan etkileri bakımından verapamil ve nifedipin arasındaki farklılık derecesi diltiazem ile bu ilaçlar arasındaki kadar büyük değildir. Katarakt komplikasyonu gelişiminin önlenmesinde ise kullandığımız

ilaçları üstünlük derecelerine göre diltiazem > verapamil > nifedipin olarak sıralayabiliriz.

Çalışma sonucu klinikman diabetik ve aynı zamanda hipertansif olan hastalarda hiperglisemi düzeyi ve bu düzeye maruz kalma süresine bağlı olarak gelişen diabet komplikasyonlarının kalsiyum kanal blokerleri- verapamil, nifedipin ve diltiazem' in oral kullanımları ile önemli ölçüde azaltılabileceği kanısına varılmıştır.

Ayrıca, bu ilaçların genetik olayları indüklemeye özelliklerinin bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Elde edilen verileri kesinleştirmek ve ana bozukluğun nedenini belirleyebilmek için daha ileri çalışmaların yapılması gereklidir.

Ö Z E T

Bu çalışmada streptozotosin ile diabetik yapılmış sıçanlarda kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil, nifedipin ve diltiazem'in kan ve doku proteinleri üzerine olan etkisi incelendi.

Materyal olarak Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAM)'inde yetiştirilen 200 ± 20 g ağırlığında, 52 adet erkek Wistar Albino sıçan kullanıldı. Aşağıdaki gibi 5 deney grubu oluşturuldu : (1) Non-diabetik kontrol grubu (n=10), (2) Diabetik kontrol grubu (n=9), (3) Diabetik + Verapamil (n=12), (4) Diabetik + Nifedipin (n=9), (5) Diabetik + Diltiazem (n=12). Diabetes mellitus 65 mg/kg vücut ağırlığı tek doz IV streptozotosin enjeksiyonu ile oluşturuldu.

Çalışma öncesi tüm gruptaki hayvanların kan şeker düzeyleri ile ağırlıkları, 13 haftalık çalışma periyodu sonunda ise kan şekeri, Hb, GlHb, total serum protein düzeyleri, ağırlık değişimleri, lenste oluşan vakuolizasyon dereceleri ve serum Davis-P.A.G.E. elektroforezi ile protein fraksiyonlarındaki değişimler incelendi.

13 haftalık çalışma sonunda Non-diabetik kontrol grubundaki tüm hayvanların lensleri saydam olduğu halde, Diabetik kontrol grubundaki hayvanların hiç birinde saydam lense rastlanmadı. ilaç uygulanan gruplar arasında en fazla saydam lensin bulunduğu grup Diabetik + Diltiazem grubu olarak belirlendi.

Non-diabetik kontrol grubundaki hayvanların ağırlıklarında % 27' lik bir artış görülürken, Diabetik kontrol grubunda % 31 oranında bir azalma olduğu saptandı. Diabetik + Verapamil, Diabetik + Nifedipin ve Diabetik + Diltiazem gruplarındaki hayvanların ağırlıklarının ise sırası ile % 17, 16 ve 9 oranlarında azaldığı belirlendi.

Çalışma öncesi ve sonrası saptanan kan şekeri değerlerinin Diabetik kontrol grubunda artarken, Non-diabetik kontrol grubu ile ilaç uygulanan gruplarda bir değişme olmadığı saptandı.

Hemoglobin değerlerinin Non-diabetik kontrol grubunda değişmediği halde, Diabetik kontrol grubunda ileri düzeyde düştüğü belirlendi. Diabetik kontrol grubu ile ilaç uygulanan gruplar arasında ise anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Diabetin izlenmesinde büyük önem taşıyan glikozillenmiş hemoglobin (GHb) değerinin, Non-diabetik kontrol grubuna göre Diabetik kontrol grubunda ileri düzeyde arttığı gözlemlendi. Diabetik + Verapamil ve Diabetik + Nifedipin gruplarındaki hayvanların GHb değerlerinin Diabetik kontrol grubundaki hayvanlara göre anlamlı ölçüde azalırken, Diabetik + Diltiazem grubunda herhangi bir değişme saptanmadı.

Çalışma bitiminde tüm grupların total serum protein değerleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Aynı serum örneklerinin Davis-P.A.G.E. elektroforezinde Diabetik kontrol grubu ile Diabetik + Verapamil grubunda α_2 -makroglobulin bandı bölgesinde belirgin bir artış olduğu gözlemlendi. Diabetik kontrol grubunda çok silik bir şekilde görülen Haptoglobin bandının ise Diabetik + Diltiazem grubunda

normal halini aldığı belirlendi. Diabetik kontrol grubu ile Diabetik + Verapamil gruplarında Gc-globulin bölgesinde hiç bir bant görülmemesine karşın, Diabetik + Nifedipin ve Diabetik + Diltiazem gruplarında bu bandın normal olduğu gözlendi.

Sonuç olarak, hipertansif diabetik hastalarda kullanılan kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil, nifedipin ve diltiazem'in başta diabetik katarakt olmak üzere diabet komplikasyonlarının insidensini azaltabileceği kanısına varılmıştır.



S U M M A R Y

In this study, the effects of calcium channel blockers- verapamil, nifedipine and diltiazem on the proteins of blood and tissue were investigated.

52 male Wistar Albino rats, weighing approximately 200g were obtained from Center for Experimental Medical Research and Application (DETAM), were used. The following groups were formed : (1) Non-diabetic control group (n=10), (2) Diabetic control group (n=9), (3) Diabetic + Verapamil (n=12), (4) Diabetic + Nifedipine (n=9), (5) Diabetic + Diltiazem (n=12). Diabetes was induced by single intravenously injection of streptozotocin (65 mg/kg body weight).

Before the beginning of the study, blood sugar, body weight of all animals; and at the end of 13-wk experimental period were observed blood sugar, body weight, Hb, GlHb, the levels of total serum protein, the degrees of vacuolisation in the lens, the changes of protein fractions by Davis-P.A.G.E. electrophoresis.

At the end of the 13-wk experimental period, all of the lenses in the Non-diabetic control group were transparent, but there was no transparent lens in Diabetic control. Among the groups receiving treatment, the most transparent lenses were found in Diabetic + Diltiazem.

An increase of 27 % in Non-diabetic control group and a decrease of 31 % in Diabetic control group in body weight

were noticed. The weights of Diabetic + Verapamil, Diabetic + Nifedipine and Diabetic + Diltiazem groups decreased, by 17, 16 and 9 % respectively.

While an increase in blood sugar in the first and second levels in Diabetic group was observed, no change was seen in Non-diabetic group and diabetic groups which had had treatment.

While there was no change in hemoglobin levels in Non-diabetic control, a quite decrease was seen in Diabetic control. There was no difference between Diabetic control and treated groups.

Glycated hemoglobin (G1Hb) which is important in following diabetes was increased in the Diabetic control than Non-diabetic control. The levels of G1Hb in Diabetic + Verapamil and Diabetic + Nifedipine were observed to decrease compared to Diabetic control, there was no change in Diabetic + Diltiazem group.

At the end of this study, there was no difference in the levels of the total serum protein in all groups.

In Davis-P.A.G.E. electrophoresis of the same serum proteins, an increase both in Diabetic group and Diabetic + Verapamil was observed in α_2^- macroglobulin site. There was a light band at the site of Haptoglobin in Diabetic control; this band was normal in shape in Diabetic + Diltiazem. Although in either Diabetic control or Diabetic + Verapamil, it was decreased, it was normal in shape in diabetic groups treated with nifedipine and diltiazem. There was no band in Diabetic control and Diabetic + Verapamil at the site of Gc-globulin, it was normal in shape in Diabetic + Nifedipine and Diabetic + Diltiazem.

Based on foregoing findings, calcium channel blockers- verapamil, nifedipine and diltiazem , used in hypertensive diabetics, decreased the incidence of diabetic complications, especially diabetic cataract.



L I T E R A T Ü R L i S T E S i

- 1- ANDERSON, J.V.; WARD, K. (1978): Long-term Effects of High-carbohydrate, High-fiber Diets on Glucose and Lipid Metabolism: A Preliminary Report on Patients with Diabetes. *Diabetes Care* 1: 77-82.
- 2- ANDERSON, K.E. (1986): Pharmacodynamic Profiles of Different Calcium Channel Blockers. *Acta Pharmacol. Toxicol. (Supp II)* 58: 31-42.
- 3- ANSARI, N.H.; AWASTHI, Y.C., SRIVASTAVA, S.K. (1980): Role of Glycosylation in Protein Disulfide Formation and Cataractogenesis. *Exp.Eye.Res.* 31: 9-19.
- 4- BAYNES, J.W.; THORPE, S.R.; MURTIASHAW, M.H. (1984): *Methods in Enzymology*. F.Wold & K.Moldave Ed., Academic Press, New York 106: 88-98.
- 5- BELL, R.K., HYE, R.J. (1983): Animal Models of Diabetes Mellitus: Physiology and Pathology. *J.Surg.Res.* 35: 433-460.
- 6- BELFIORE, F.; GALTON, D.J.; REAVEN, G.M. (1984): Etiopathogenesis and Metabolic Aspects. In *Frontiers in Diabetes*. S.Karger A.G., 1. Ed., Vol. 4, Basel-Switzerland 1-168.
- 7- BELFIORE, F.; MOLINATTI, G.M.; WILLIAMSON, J.R. (1987): Vascular and Neurologic Complications of Diabetes Mellitus. In *Frontiers in Diabetes*. S.Karger A.G., 1. Ed., Vol. 8, Basel, Switzerland 1-107.

- 8- BENSON, W.E.; BROWN, G.C. (1988): Diabetes and Its Ocular Complications. W.B.Saunders Company. Harcourt Brace Jovanovich, Inc., Chap. 5, Philadelphia 27-32.
- 9- BHATNAGAR, S.K.; AMIN, M.H.; AL-YUSUF, A.R. (1984): Diabetogenic Effects of Nifedipine. Br.Med.J. 289: 19.
- 10- BRAUNWALD, E. (1982): Mechanism of Disease of Action of Calcium Channel Blocking Agents. N.Eng.J.Med. 307: 1618-1627.
- 11- BROWNLEE, M.; VLASSARA, H.; CERAMI, A. (1984): Non-enzimatic Glycosylation and the Pathogenesis of Diabetic Complications. Ann. Intern. Med. 101: 527-537.
- 12- BROWNLEE, M.; VLASSARA, H.; CERAMI, A. (1987): Diabetic Complications: Scientific and Clinical Aspects. In Diabetic Complications. Churchill Livingstone, Chap. 5-6, Edinburg, 9-140.
- 13- BUNN, H.F.; HAMEY, D.N.; KAMIN, S.; GABBAY, K.H.; GALLOR, P.M. (1976): The Biosynthesis of Human Hemoglobin A_{1c}: Slow Glycosylation of Hemoglobin In Vivo. J.Clin.Invest. 57: 1652-1659.
- 14- BUNN, H.F.; GABBAY, K. H.; GALLOR, P.M. (1978): The Glycosylation of Hemoglobin: Revelance to Diabetes Mellitus. Science 200: 21-27.
- 15- BUNN, H.F. (1981): Non-enzimatic Glycosylation of Protein: Revelance to Diabetes. Am. J. Med. 70: 325-330.
- 16- BÜYÜKDEVRİM, A.S. (1989): Diabetes Mellitus I. T.C. istanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınları, No 3.
- 17- CHAN, K.J.; JUNGER, D. (1984): The Effect of Streptozotocin-Induced Diabetes on The Plasma Membrane Calcium Uptake Activity of Rat Liver. Diabetes 33: 1072-1077.

- 18- CHELLINGSWORTH, M.C.; KENDALL, M. J.; WRIGHT, A.D.; PASI, S.; PASI, J. (1989): The Effects of Verapamil, Diltiazem, Nifedipine and Propranolol on Metabolic Control in Hypertensives with Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *J.Hum.Hypertens.* 3: 35-39.
- 19- CHENK, H.; CHYLACK, L.T. (1985): Lens Metabolism. In *Ocular Lens*. Marcel Dekhar Inc., Chap. 1, New York, 223-265.
- 20- CHIOU, S.H.; CHYLACK, Jr L.T.; TUNG, W.H.; BUNN, H.F. (1981): Non-enzimatic Glycosylation of Bovine Lens Crystallins, Effects of Aging. *J.Biol.Chem.* 256: 5176-5180.
- 21- COLWELL, J.A.; WINOCOUR, P.D.; HALUSHKA, P.V. (1983): Do Platelets Have Anything to Do with Diabetic Microvascular Disease? *Diabetes* 32 (Suppl. 2): 14-19.
- 22- CORDINGLEY, F.T.; CROWFORD, G.P.M. (1984): Diabetogenic Effects of Nifedipine. *Br.Med.J.* 289: 19.
- 23- COURT, M.; DODMAN, N.H.; NORMAN, W.M.; SECLER, D.C. (1988): Anaesthetic Management of Small Animal Patients with Endocrin Disease. *Br. Vet. J.* 144: 323-342.
- 24- CROWFORD, O.B.; RENOLD, A.E. (1965): Glucose Uptake by Incubated Rat Epididymal Adipose Tissue: Rate-Limiting Steps and Site of Insulin Action. *J.Biol.Chem.* 240: 14.
- 25- CRUZ, E. (1985): Reversal of Diabetic Cataract by Sorbinil and Aldose Reductase Inhibition. *Diabetes* 34: 14-21.
- 26- CUNHA-VAZ, J.G. (1978): Pathophysiology of Diabetic Retinopathy. *Br. Med. Ophthalmol.* 62: 351-355.

- 27- CUNHA-VAZ, J.G. (1983): Studies on The Pathophysiology of Diabetic Retinopathy, The Blood-Retinal Barrier in Diabetes. Diabetes 32: 20-27.
- 28- DAVIS, B.J. (1964): Disc Electrophoresis, II Method and Application to Human Serum Proteins. Ann.N.Y.Acad.Sci. 121: 404-427.
- 29- Davson, M. (1969): Physiology of The Eye. In The Lens. Academic Press, 1. Ed., Chap. 5, New York & London, 126-135.
- 30- DAY, J.F.; INGEBRETSEN, C.G.; INGEBRETSEN, W..R.; BAYNES, J.W.; THORPE, S.R. (1980): Non-enzimatic Glycosylation of Serum Proteins and Hemoglobin: Response to Changes in Blood Glucose Levels in Diabetic Rats. Diabetes 29: 524-527.
- 31- DEFEUDIS, F.V. (1983): Calcium Antagonists and Atherosclerosis - Basic Studies and Therapeutic Implications. Life Sci. 32: 557-563.
- 32- DELAMERE, N.A.; PATERSON, C. A. (1979): The Influence of Calcium - Free Solutions Upon Permeability Characteristics of The Rabbit Lens. Exp.Eye Res. 28: 45-53.
- 33- DELAMERE, N.A.; PATERSON, C.A. (1985): Characteristics of Ca^{2+} Uptake by The Rabbit Lens. Exp.Eye Res. 41: 11-17.
- 34- DUNBAR, J.C.; HOUSER, F.; LEVY, J. (1989): β -cell Desensitization to Glucose Induced by Hyperglycemia is Augmented by Increased Calcium. Diabetes Res.Clin.Pract. 7: 187-196.
- 35- EKMEKÇİ, A.; MERİÇ, M.; KOYLAN, N. (1983): Kalsiyum Antagonistleri. istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları.
- 36- ENGERMAN, R.; BLOODWORTH, J.M.B.; NELSON, S. (1977): Relationship of Microvascular Disease to Metabolic Control. Diabetes 26: 760-769.

- 37- FELDMAN, E.C. (1980): Diabetic Ketoacidosis in Dogs. *Comp.Cont.Ed.* 11: 456-463.
- 38- FELDMAN, E.C. (1983): Diseases of Endocrin Pancreas. In *Textbook of Veterinary Internal Medicine, Disease of The Dog and Cat*. W.B. Saunders Company. 2. Ed., Chap. 67, Vol. II, Philadelphia, 1615-1650.
- 39- FINCO, D.R.; KURTZ, H.J.; LOW, D.G.; PERMAN, V. (1970): Familial Renal Disease in Norwegian Elkhound Dogs. *J.A.V.M.A.* 156: 747-760.
- 40- FLUCKIGER, R.; WINTERHLALTER, K.H. (1976): In Vitro Synthesis of HbA_{1c}. *Febs.Lett.* 71: 356-360.
- 41- FOSTER, S.J. (1975): Diabetes Mellitus- A Study of The Disease in The Dog and Cat in Kent. *J.Small Anim.Pract.* 16: 295-315.
- 42- FRANK, R.N. (1989): Etiologic Mechanism in Diabetic Retinopathy. In *Retina*. C.F. Mosby Company, 1. Ed., Chap. 70, Vol. II, Saint Louis, 301-326.
- 43- FREY, M.; FLECKENSTEIN, A. (1985): Die bedeutung der Lenticularen Calcium-überladung für die Cataract-entstehung bei Alloxan-diabetischen Ratten. *Fortschr.Ophthalmol.* 82: 517-519.
- 44- FURTH, A.J. (1988): Methods for Assaying Non-enzimatic Glycosylation (Review). *Anal.Biochem.* 175: 347-360.
- 45- GABBAY, K.H. (1973): The Sorbitol Pathway and The Complications of Diabetes. *N. Eng. J. Med.* 228: 831-836.
- 46- GABBAY, K.H.; HASTY, K.; BRESLOW, J.L.; ELLISON, C.; BUNN, F.; GALLOP, P.M. (1976): Glycosylated Hemoglobins and Long-Term Blood Glucose Control in Diabetes Mellitus. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 44: 859-864.

- 47- GABBAY, K.H.; SOSENKO, A.M.; BANUCHI, G.A.;
MININSOHN, M.J.; FLUCKIGER, K. (1979): Rapid
Publication: Glycosylated Hemoglobins- Increased
Glycosylation of Hemoglobin A in Diabetic Patients.
Diabetes 28: 337-340.
- 48- GANONG, W.F. (1979): The Pancreas. In Review of
Medical Physiology. Lange Medical Publications,
Los Altos Co., 257-277.
- 49- GARBER, A.J. (1987): Diabetes Mellitus. In Internal
Medicine. 2. Ed., Little Brown Company, Boston &
Toronto, 1997-2024.
- 50- GARLICK, R.L.; MAZER, J.; HIGGINS, P.J.;
BUNN, H.F. (1983): Characterization of Glycosylated
Hemoglobins Relevance to Monitoring of Diabetic
Control and Analysis of Other Proteins.
J.Clin.Invest. 71: 1062-1072.
- 51- GARLICK, R.L.; MAZER, J.; CHYLACK, J.L.T.;
TUNG, W.H.; BUNN, H.F. (1984): Non-enzimatic
Glycosylation of Human Lens Crystallins: Effects
of Aging and Diabetes Mellitus. J. Clin. Invest.
74: 1742-1749.
- 52- GARTNER, K.; KIRSCHNER, M.A.; MANOL, I. (1968):
Untersuchungen zur Disposition der Hundin für
Diabetes Mellitus. Zbl.Vet.Med. 15: 517-526.
- 53- GOLDSTEIN, D.E.; PETH, S.B.; ENGLAND, J.D.;
HESS, R.C.; DACOSTA, J. (1980): Effects of Acute
Changes in Blood Glucose on HbA_{1c}. Diabetes
29: 623-628.
- 54- GREEN, D.A. (1965): Myo-inositol: The Mystery
Molecul of Diabetic Complications. Clin. Diabetes
3: 80-81.
- 55- GRONDA, C.M. ; GAGLIARDO J.J. (1988): Effect of
Different Insulin Secretagogues and Blocking Agents
on Islet Cell Ca²⁺- ATP ase Activity.
Biochim.Biopys.Acta. 943: 183-189.

- 56- HART, W.M.; PECKHAM, R.H.; KIMEL, H.F. (1963): Sodium, Potassium and Calcium in The Normal Maturing Crystallin Lens. Arch.Ophthalmol. 69: 110-116.
- 57- HATEMi, H.; AKKAN,G.; KAPTANOĞLU, Z.; ÖZÜNER, Z.; GÜNDOĞDU, S.; DEMİROĞLU, C. (1990): Kalsiyum Kanal Blokeri Verapamil'in (D-365) izole Köpek Pankreasında insulin Salınımına Etkisi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dergisi 21: 167-170.
- 58- HENRY, P.D. (1980): Comparative Pharmacology of Calcium Antagonists: Nifedipine, Verapamil and Diltiazem. Am.J.Cardiol. 46: 1047-1058.
- 59- HIGHTOWER, K.R.; LEVERENZ, V.; REDDY, V.N. (1980): Calcium Transport in The Lens. Inv.Opht.Vis.Sci. 19: 1059-1066.
- 60- HIGHTOWER, K.R. (1983): The Influence of Calcium on Protein Synthesis in The Rabbit Lens. Inv.Opht.Vis.Sci. 24: 1422-1426.
- 61- HIGHTOWER, K.R.; DERING, M. (1984): Development and Reversal of Calcium Induced Opacities in Vitro. Inv.Opht.Vis.Sci. 25: 1109-1111.
- 62- HIGHTOWER, K.R.; HARRISON, S.; DUNCAN, G. (1985): Intracellular Calcium Concentration and Calcium Transport in The Rabbit Lens. Inv.Opht.Vis.Sci. 26: 1032-1034.
- 63- HIGHTOWER, K.R.; HARRISON,S. UNAKAR, N.J.; ISUI, J. (1985): Effects of Intracellular Calcium on Lens Membrane Permeability. Curr.Eye Res. 4: 693-701.
- 64- HOENDERS, H.J.; BLOMENDA, H. (1982): Veränderungen des Protein Stoffwechsels beim Altern die Linse. Mayr.GrumbH.Mierback. 45-58.

- 65- HOPE-GILL, H.F.; NANADA, V. (1979): Stimulation of Calcium ATPase by Insulin, Glucagon, Cyclic AMP and Cyclic GMP in Triton X-100 Extracts of Purified Rat Liver Plasma Membrane. *Horm. Metab. Res.* 11: 698-700.
- 66- HUNTER, R.L. (1974): History and Future of Isozyme Separation Techniques. *Electrophoresis and Isoelectric Focusing in Polyacrylamid Gel: Advances of Methods and Therories Biochemical and Clinical Applications.* Chap.9, R.C.Allen & H.R.Maurer, Walter de Gruyter, Berlin & New York, 265-274.
- 67- İMREN, H.Y.; ŞAHAL, M. (1990): Veteriner iç Hastalıkları. Aydoğdu Ofset, Ankara 886-871.
- 68- IWATA, S. (1985): Calcium-Pump and Its Modulation in The Lens (Review). *Curr.Eye Res.* 4: 299-305.
- 69- JACOB, T.J.C.; DUNCON, G. (1983): The Role of Divalent Cations in Controlling Amphibian Lens Membrane Permeability; The Mechanism of Toxic Cataracts. *Exp.Eye Res* 36: 595-606.
- 70- JAIN, S.K.; McVIE, R.; DVETT, J.; HERBST, J.J. (1989): Erythrocyte Membrane Lipid Peroxidation and Glycosylated Hemoglobin in Diabetes. *Diabetes* 38: 1539-1543.
- 71- JEDZINIAK, J.A.; KINOSHITA, J.H.; YATES, E.M.; HOCKER, L.O.; BENEDEK, G.B. (1972): Calcium-Induced Aggregation of Bovine Lens Alpha Crystallins. *Invest.Opht.* 11: 905-915.
- 72- JONES, R.L.; PETERSON, C.M. (1981): Hematologic Alterations in Diabetes Mellitus. *J. Am. Med* 70: 339-352.
- 73- JUND, A.; LAMBERT, A.E.; STAVFFACHER, W.; RENOLD, A.E. (1969): Diabetogenic Action of Streptozotocin: Relationship of Dose to Metabolic Response. *J.Clin.Invest.* 48: 2129-2139.

- 74- KABASAWA, I.; KINOSHITA, J.H. (1973): Carbohydrate Associated with - crystallins Effects of Aging. *Exp.Eye Res.* 16: 143-150.
- 75- KARAM, J. (1980): Personal Communications.
- 76- KASAI, K.; NAKAMURA, T.; KASE, N. (1983): Increased Glycosylation of Proteins from Cataractous Lenses in Diabetes. *Diabetologia* 25: 36-38.
- 77- KENNEDY, A.L.; MEHL, T.D.; MERIMEE, T.J. (1980): Non-enzimaticaly Glycosylated Serum Protein: Supurious Elevation Due to Free Glucose in Serum. *Diabetes* 29: 413-415.
- 78- KEYER-UYSAL, M.; KABASAKAL, L. (1990): The Effect of Lithium and Calcium Antagonists on Brain Lipid Peroxide Levels in Mice. *Euro. J. Pharmacol.* 183: 2439.
- 79- KINOSHITA, J.H.; KADOR, P.; CATILES, M. (1981): Aldose Reductase in Diabetic Cataracts. *J.A.M.A.* 246: 257-261.
- 80- KIRK, R.W.; BISTNER, S.I. (1985): *Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment.* W. B. Saunders Company, 4. Ed., Philadelphia, 138-146/664-670.
- 81- KOCH, H.R.; FISHER, A.; KAUFMANN, H. (1978): The Spontaneously Hypertensive Rat: An Animal Model for Presenile Cataract Development. *Intendiscipl.Topics Geront.* 12: 90-93.
- 82- KOÇAK-TOKER, N.; SEÇKİN, S.; SEVER, M.; KOÇAK, N. (1990): Erythrocyte Lipid Peroxidation and Ca^{2+} -ATP ase Activity in Chronic Renal Failure. *Turk.J.Med.Biol.Res.* 1: 33-36.
- 83- KOENIG, R.J.; PETERSON, C.M.; JONES, R.; SAUDEK, C.; LEHRMAN, M.; CERAMI, A. (1976): Correlation of Glucose Regulation and Hemoglobin A_{1c} in Diabetes Mellitus. *N.Eng.Med.* 295: 417-420.

- 84- KOHNER, E.M.; DOLLERY, C.T. (1975): Diabetic Retinopathy. In Complications of Diabetes. Edward Arnold Ltd., 1.Ed., Chap. 2, London-England, 7-99.
- 85- KURIYAMA, H.; SASAKI, K.; FUKUDA, M. (1983): Studies on Diabetic Cataract in Rats Induced by Streptozotocin, II. Biochemical Examination of Rat Lenses in Relation to Cataract Stages. *Opht.Res.* 15 191-198.
- 86- LAURITZEN, T.; FROST-LARSEN, K.; DECKERT, T.; LARSEN, H.W. (1983): Effects of 1 Year of Near Normal Blood Glucose Levels on Retinopathy in Insulin-Dependent Diabetics. *Lancet* 1: 200-204.
- 87- LEVY, J.; GAVIN, J.R.; MORIMOTO, S.; HAMMERMAN, M.R.; AVIOLI, L.V. (1986): Hormonal Regulation of $(Ca^{2+} + Mg^{2+})$ -ATPase Activity in Canine Renal Basolateral Membrane. *Endocrinology* 19: 2405-2410.
- 88- LEVY, J.; ZEMEL, M.B.; SOWERS, J.R. (1989): Role of Cellular Calcium Metabolism in Abnormal Glucose Metabolism and Diabetic Hypertension. *Am.J.Med.* 87 (Suppl. 6A): 7A-16A.
- 89- LIANG, J.N.; HERSHORIN, L.L.; CHYLACK, L.T. (1986): Non-enzymatic Glycosylation in Human Diabetic Lens Crystallins. *Diabetologia* 29: 225-228.
- 90- LIANG, N.J.; CHYLACK, L.T. (1987): Spectroscopic Study on The Effects on Non-enzymatic Glycation in Human - crystallin. *Inv. Opht. Vis. Sci.* 28: 790-794.
- 91- LING, G. (1974): Diabetes Mellitus. In Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice. W. B. Saunders Company, 5. Ed, Chap. 12, Philadelphia, 814-818.

- 92- LIKE, A.A.; ROSSINI, A.A. (1976): Streptozotocin-Induced Pancreatic Insulinitis: New Model of Diabetes Mellitus. *Science* 193: 415-417.
- 93- LUGNIER, C.; FOLLENIUS, A.; GERARD, D.; STOCLET, J.T. (1984): Bepriidil and Flunarizine as Calmodulin Inhibitors. *Euro. J. Pharmacol.* 98: 157-158.
- 94- MALAISSE, W.J. (1985): Biochemical Aspects of Insulin Secretation. *J. Pediatr. Endocrinol.* 1: 161-165.
- 95- MANDEL, S.S.; SHIN, D.T.; NEWMAN, B.L. (1953): Glycosylation In Vivo of Human Lens Capsule (Basement Membrane) and Diabetes Mellitus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 117: 51-56.
- 96- MARMOR, M.; WILLEBERG, P.; GLICKMAN, L.T.; PRIESTER, W.A.; CXPRESS, R.H.; HURWITZ, A. (1982): Epidemiologic Patterns of Diabetes Mellitus in Dogs. *Am. J. Vet. Res.* 43: 465-470.
- 97- MAVER, S.M.; STEFFES, M.W.; BROWN, D.M. (1981): The Kidney in Diabetes. *Am. J. Med.* 70: 603-612.
- 98- MAVER, S.M.; STEFFES, M.W.; GOETZ, F.C. SUTHERLAND, E.R.; BROWN, D.M. (1983): Diabetic Nephropathy. *Diabetes* 32: 52-55.
- 99- MAZZANTI, L.; RABINI, R.; FALDIA, E.; FUMELLI, P.; BERTOLI, E.; DePIRRO, R. (1980): Altered Cellular Ca^{2+} and Na^{+} Transport in Diabetes Mellitus. *Diabetes* 39: 850-854.
- 100- McALLISTAR, R.G.; HAMANIN, S.R.; BLOUN, R.A. (1985): Pharmacokinetics of Calcium-Entry Blockers. *Am. J. Cardiol.* 55: 30B-40B.
- 101- McDONALD, J.M.; DAVIS, J.E. (1979): Glycosylated Hemoglobins and Diabetes Mellitus. *Hum. Pathol.* 10: 279-291.

- 102- McFALL-NGAI, M.J.; DING, L.L.; TAKEMOTO, L.J.; HORWITZ, J. (1985): Spatial and Temporal Mapping of The Age-Related Changes in Human Lens Crystallins. *Exp.Eye Res.* 41: 745-758.
- 103- McFARLAND, K.E.; CATALAND, E.W.; DAY, J.F.; THORPE, S.R.; BAYNES, J.W. (1979): Non-enzimatic Glycosylations of Serum Proteins in Diabetes Mellitus. *Diabetes* 28: 1011-1014.
- 104- MEYER, H.; BOSSERT, F.; WEHINGER, E.; TOWART, R.; BELLEMANN, P. (1983): Chemistry of Calcium Antagonists. *Hypertension* 5(Suppl. II): 1-7.
- 105- MILLER, J.A.; GRAVALLESE, E.; BUNN, H.F. (1980): Non-enzimatic Glycosylation of Erythrocyte Membrane Proteins. *J.Clin.Invest.* 65: 896-901.
- 106- MILLER, L.L.; TREAT, D.E.; FRIDD, B.; WEMETT, D. (1990): Effects of Streptozotocin Diabetes in The Rat on Blood Levels of Ten Specific Plasma Proteins and on Their Net Biosynthesis by The Isolated Perfused Liver. *Hepatology* 11: 635-645.
- 107- MIRANDA, P.M.; HORWITZ, D.L. (1978): High-Fiber Diets on The Treatment of Diabetes Mellitus. *Ann.Intern.Med.* 88: 482-486.
- 108- MONNIER, V.M.; STEVENS, V.D.; CERAMI, A. (1979): Non-enzimatic Glycosylation, Sulfhydryl Oxidation and Aggregation of Lens Proteins in Experimental Sugar Cataracts. *J.Exp.Med.* 150: 1098-1107.
- 109- MONNIER, V.M.; CERAMI, A. (1981): Non-enzimatic Browing In Vivo: Possible Process for Ageing Long-lived Proteins. *Science* 211: 491-493.
- 110- NAKAYA, H.A.; SCHWARTZ, A.; HILLARD, R.W. (1983): Reflex Chronotropic and Inotropic Effects of Calcium Channel-Blocking Agents in Conscious Dogs. Diltiazem, Verapamil and Nifedipine Compared. *Circ.Res* 52: 302-311.

- 111- NORMAN, J.A.; ANSELL, J.; PHILLIPS, M.A. (1983): Dihydropyridine Ca^{2+} - entry Blockers Selectively Inhibit Peak I cAMP Phosphodiesterase. Euro.J. Pharmacol. 93: 107-112.
- 112- NOYAN, A. (1988): Fizyoloji Ders Kitabı. Meteksan Ltd. Şirketi. 5. Ed., Ankara 145-180.
- 113- ONO, K.; YASUDA, K.; IWATA, H.; NAKAYAMA, H.; HASEGAWA, A.; TOMODA, I. (1986): Fluorescein Angiogram in Diabetic Dogs. Jpn. J. Vet. Sci. 48: 1257-1261.
- 114- ONO, K.; HASEGAWA, T.; HASEGAWA, A.; TOMODA, I. (1989): The Cellular Composition in The Pancreatic Islet of A Cow with Spontaneous Diabetes Mellitus. Jpn.J.Vet.Sci. 51: 1067-1069.
- 115- OVALI, T. (1988): Sığınlarda Selenyum ile Oluşturulan Katarakt Modelinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi. istanbul, 1-12.
- 116- PARK, C.R.; REINWEIN, D.; HENDERSON, M.J.; CADENAS, E.; MORGAN, H.E. (1959): The Action of Insulin on The Transport of Glucose Though The Cell Membrane. Am.J.Med. 26: 674.
- 117- PATZ, A.; BERKOW, J.M.; MAUMENCE, A.; COX, J.; BALTIMORE, B.S. (1965): Studies on Diabetic Retinopathy, II. Retinopathy and Nephropathy in Spontaneous Canine Diabetes. Diabetes 14: 700-708.
- 118- PECORARD, R.E.; GRAF, R.J.; HALTER, J.B.; BEITER, H.; PORTE, D. (1979): Comparison of A Colometric Assay for Glycosylated Hemoglobin with Ion - Exchange Chromatography. Diabetes 28: 1120-1125.
- 119- PERRY, R.E.; SWAMY, M.S.; ABRAHAM, E.C. (1987): Progressive Changes in Lens Crystallin Glycation and High- Molecular- Weight Aggregate Formation Leading to Cataract Development in Streptozotocin- Diabetic Rats. Exp.Eye Res 44: 269-282.

- 120- PETERSON, C.M.; JONES, R.L.; KOENIG, R.J.;
MELVIN, E.T.; LEHRMAN, M.L. (1977): Reversible
Hematologic Sequelae of Diabetes Mellitus.
Ann.Intern.Med. 86: 425-429.
- 121- PIERCE, G.N.; AFZAL, N.; KROEGER, E.A.;
LOCKWOOD, M.K.; KUTRYK, M.J.B.; ECKHERT, C.D.;
DHALLIA, N.S. (1989): Cataract Formation is
Prevented by Administration of Verapamil to
Diabetic Rats. Endocrinology 125: 730-735.
- 122- PLOWMAN, P.N. (1987): Endocrinology and Metabolic
Diseases. A Wiley-Phoenix Publication, Chichester-
England, 91-130.
- 123- PRESTON, F.E.; WARD, J.D.; MARCOLA, S.H.;
PORTER, N.R.; TEMPERLEY, W.R. (1978): Elevated
 β -Thromboglobulin Levels and Circulating Platelet
Aggregates in Diabetic Microangiopathy. The Lancet
4: 238-240.
- 124- REUTER, H. (1983): Calcium Channel Modulation by
Neurotransmitters, Enzymes and Drugs. Nature
301: 569-574.
- 125- RINGENS, P.J.; BISTERVELS, B.; HOENDERS, H.J.
WOLLENSAK, J. (1986): Lens Proteins in Intumescent
Cataract. Opht.Res. 18: 61-67.
- 126- RINK, H.; TWENHOVEN, H. (1985): Content and
Distribution of Calcium in Bovine Lenses of
Different Ages. Opht.Res. 17: 321-324.
- 127- ROTTIERS, R.; MATTHEUWS, D.; KANEKO, J.J.;
VERMEULEN, A. (1981): Glucose Uptake and Insulin
Secretory Responses to Intravenous Glucose Loads
in The Dog. Am.J.Vet.Res. 42: 155-158.
- 128- SALIT, P.W.; SWAN, K.C.; PAUL, W.D. (1942):
Changes in The Mineral Composition of Rat Lenses
with Galactose Cataract. Am.J.Opht. 25: 1482.

- 129- SASAKI, K.; KURIYAMA, H.; YEH, I.; FUKUDA, M.
(1983): Studies on Diabetic Cataract in Rats
Induced by Streptozotocin. *Ophth.Res.* 15: 185-190.
- 130- SCHAER, M. (1976): Transient Insulin Response in
Dogs and Cats with Diabetes Mellitus. *J.A.V.M.A.*
168: 417-418.
- 131- SCHMIDT-NELSON, K.; HAINS, H.B.; HACKEL, D.B.
(1964): Diabetes Mellitus in The Sand Rat Induced
by Standart Laboratory Diets. *Science*
143: 689-690.
- 132- SCHNATZ, J.D.; FORMANIAK, J.M.; CHOLOUE-RAKIS, C.
(1972): The Origin of Hypertriglyceridemia in
Streptozotocin Diabetic Rats. *Diabetologia*
8: 125-130.
- 133- SCHWABEDAL, P.E.; PARTENHEIMER, U.; FISCHER, A.
(1983): Untersuchungen zur Hypertonie und
Kataraktenstehung bei Spontan - hypertensiven
Ratten. *Klin.Mbl.Augenheilk.* 183: 115-119.
- 134- SHAW, S.; PEGRUM, G.D.; WOLFF, S.; ASHTON, W.L.
(1967): Platelet Adhesiveness in Diabetes
Mellitus. *J.Clin.Path.* 20: 845-847.
- 135- SHIMA, K.; ABE, F.; CHIKAKIYO, H.; ITO, N. (1989):
The Relative Value of Glycated Albumin, Hemoglobin
A_{1c} and Fructosamin When Screening for Diabetes
Mellitus. *Diabetes Res.Clin.Pract.* 7: 243-250.
- 136- SHIRIDE, F.; ROBAK, J. (1988): The Influence of
Calcium Channel Blockers on Superoxide Anions.
Pharm.Res.Commun. 20: 13-21.
- 137- SOLERTE, S.B.; APRILE, C.; FIORAVANTI, M.;
VIOLA, C.; BACCHELLA, L.; ZANOLETTI, M.;
PATTI, A.L.; FERRARI, E. (1986): Decreased Renal
Plasma Flow. Blood Hyperviscosity and Plasma
Protein Changes in Type I (Insulin -Dependent)
Diabetics with Overt Nephropathy. *Transplant.Proc.*
18: 1641-1642.

- 138- SPECTOR, A.; ADAMS, D.; KRUL, K. (1974): Calcium and High Molecular Weight Protein Aggregates in Bovine and Human Lens. *Inv.Opht.* 13: 982-990.
- 139- SPIRO, R.G. (1976): Search for A Biochemical Basis of Diabetic Microangiopathy. *Diabetologia* 12: 1-14.
- 140- STEVENS, V.J.; ROUZER, C.A.; MONNIER, V.M.; CERAMI, A. (1978): Diabetic Cataract Formation Potential Role of Glycosylation of Lens Crystallins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 75: 2918-2922
- 141- SVENDSEN, P.A.; CHRISTIANSEN, J.S.; WELINDER, B.; NERUP, J. (1979): Fast Glycosylation of Hemoglobin. *Lancet* 1: 603.
- 142- SWALES, J.D.; POOLE-WILSON, P.A.; BARNETT, D.B.; LITTLER, W.A. (1986): Calcium Antagonists. Gower Medical Publishing.
- 143- ŞENOCAK, M. (1986): Biyoistatistik Ders Notları. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul.
- 144- TAMAGAWA, T.; NIKI, H.; NIKI, I. (1986): Regulation of Insulin Release Independent of Changes of Cytosolic Calcium Concentration. *Adv.Exp.Med.Biol.* 211: 293-303.
- 145- VAN HAYNINGEN, R. (1959): Formation of Polyols by The Lens of The Rat with Sugar Cataract. *Nature* 184: 195-196.
- 146- VIBERTI, G.; KEEN, H. (1984): The Patterns of Proteinuria in Diabetes Mellitus: Revelance to Pathogenesis and Prevention of Diabetic Nephropathy (Review). *Diabetes* 33: 686-692.
- 147- VIDAL, P.; CABAZAS-CERRATO, J. (1989): 2-D Electrophoresis Distribution of Stable ¹⁴C- glycation Products from Pig Lens Crystallins in Relation to Diabetic Cataract Formation. *Diabetes Res.Clin.Pract.* 6: 233-236.

- 148- VINSON, J.A.; FOSSANZA, C.J.; DRACK, A.V. (1986):
The Effect of Ascorbic Acid on Galactose-Induced
Cataracts. *Nut.Rep.Inter.* 33- 665-668.
- 149- WINDCOUR, P.D. (1989): The Role of Platelets in
The Pathogenesis of Diabetic Vascular Disease,
Molecular and Cellular Biology of Diabetes
Mellitus. In *Complications of Diabetes Mellitus*.
4. Ed., Chap. 5, Vol III., Alan R, Liss, Inc.,
New York, 37-47.
- 150- WISE, P.H.; WEIR, B.J.; HINE, J.H. (1968):
Implications of Hyperglycemia and Cataract in
A Colony of Tuco-Tucos (*Cytenomys talarum*).
Nature 219: 1374-1376.
- 151- WOOD, P.; SMITH, J. (1980): Glycosylated
Hemoglobin and Canine Diabetes Mellitus.
Am.J.Vet.Med.Ass. 176: 1267-1268.
- 152- YALÇIN, C. (1986): Biyoistatistik Ders Notları.
i.Ü.Veteriner Fakültesi, İstanbul.
- 153- YANO, M.; MATSUDA, S; BANDO, Y.; SHIMA, K. (1989):
Lens Protein Glycation and The Subsequent Degree
of Opacity in Streptozotocin - Diabetic Rats.
Diabetes Res.Clin.Pract. 7: 259-262.
- 154- YEH, L.; RAFFORD, C.E.; BEYER, T.A.; HUTSON, N.J.
(1986): Effects of The Aldose Reductase Inhibition
Sorbitol on The Isolated Cultured Rat Lens.
Metabolism 35(Suppl. 1): 4-9.
- 155- YILDIRIM, M. (1989): Farklı Soylardaki Sıçan ve
Farelerde Multipl Subdiabetojenik Streptozotocin
Uygulamalarının Etkileri. Yüksek Lisans Tezi,
İstanbul.
- 156- YUE, D.E.; MORRIS, K.; McLENNAN, S.; TURTLE, J.R.
(1980): Glycosylation of Plasma Membrane Protein
and Its Relation to Glycosylated Hemoglobin in
Diabetes. *Diabetes* 29: 296-300.

- 157- ZEZULKA, A.V.; GILL, J.S.; BEEVERS, D.G. (1984):
Diabetogenic Effects of Nifedipine. Br.Med.J.
289: 438.
- 158- ZSOTER, T.T.; CHURCH, J.G. (1983): Calcium
Antagonists: Pharmacodynamic Effects and Mechanism
of Action. Drugs 25: 93-112.



T E Ş E K K Ü R

Değerli katkılarıyla araştırmamı tamamlamamı sağlayan doktora yöneticim Sayın Prof.Dr.Hüseyin Tan'a; Sayın Prof.Dr.Çetinkaya Şendil ve değerli çalışma arkadaşlarıma; çalışmamda kullandığım deney hayvanlarının teminini ve düzenli bir şekilde çalışmamı sağlayan Sayın Prof.Dr.A.Sevim Büyükdevrim, Sayın Bio.Dr.Tuncay Altuğ ile DETAM personel ve hizmetlilerine; elektroforez çalışmalarımıdaki yardımlarından dolayı Sayın Prof.Dr.Demir Tiryaki ve ist.Üniv.Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı çalışanlarına; gerek araştırmam sırasında bana büyük destek veren, gerekse çalışmam sonunda elde ettiğim göz bulgularının değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Uzm.Dr.Tunç Ovalı'ya teşekkür ederim.

Ö Z G E Ç M İ Ş

1965 yılında istanbul'da doğdum. ilk öğrenimimi 19 Mayıs ilkokulu, orta ve lise öğrenimimi ise istanbul Kız Lisesi'nde tamamladım. 1982 yılında ist.Üniv.Veteriner Fakültesi'ne girdim ve 1987 yılında mezun oldum. Aynı yıl I.A.E.S.T.A. kuruluşu tarafından burslu olarak stajımı yapmak üzere 2 ay süre ile Polonya'ya gittim. Dönüşümde ist.Üniv.Veteriner Fakültesi i; Hastalıklar Anabilim Dalı'ında doktora öğrenimime başladım. 1988 yılından beri aynı Anabilim Dalı'ında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.