

T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HEMŞİRELİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**İLERİ GEBE RATLARDA FARKLI TİP KİMYASAL
AJANLARLA OLUŞTURULAN DİABETES MELLİTUS'UN
YENİDOĞANLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Neslihan CANLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ



İSTANBUL, 2014

T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
HEMŞİRELİK YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**İLERİ GEBE RATLARDA FARKLI TİP KİMYASAL
AJANLARLA OLUŞTURULAN DİABETES MELLİTUS'UN
YENİDOĞANLAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Neslihan CANLI

Tez Danışmanları

Prof. Dr. Hediye ARSLAN ÖZKAN

Prof. Dr. Ali RİŞVANLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL, 2014

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı hiçbir davranışımın olmadığını, tezimdaki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması sonucu elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlar için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Neslihan CANLI



İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. DİABETES MELLİTUS	4
4.2. GEBELİKTE DİABETES MELLİTUS	4
4.2.1. GEBELİKTE DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI.....	6
4.2.1.1. Fetal komplikasyonlar	7
4.2.1.2. Maternal Komplikasyonlar	9
4.3. RATLARDA ÜREME FİZYOLOJİSİ.....	10
4.3.1. Seksüel (Östrus) Siklusu.....	10
4.3.2. Çiftleşme.....	11
4.3.3. Ratlarda gebelik ve doğum	12
4.3.3.1. Doğum	12
4.3.4. Abort ve ölü doğum.....	12
4.4. DENEYSEL DİYABET MODELLERİ.....	12
4.4.1. Diyabetin farmakolojik indüksiyonu	12
4.4.1.1. Streptozotosin	13
4.4.1.2. Alloksan.....	13
5. MATERYAL VE YÖNTEM	14
5.1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE TİPİ	14
5.2. ARAŞTIRMADA YANITLARI ARANAN SORULAR	14
5.3. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI.....	14
5.4. ARAŞTIRMA GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ	14
5.5. ARAŞTIRMAYA ALINMA KRİTERLERİ	15
5.6. ARAŞTIRMANIN VERİLERİNİN TOPLANMASI	15
5.6.1. Uygulama Grupları	16
5.7. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI	17
5.8. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ.....	17
5.9. ARAŞTIRMANIN VERİLERİNİN İSTATİSTİKİ ANALİZLERİ	17
5.10. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI	18

5.11. ARAŞTIRMANIN ETİK VE SOSYAL YÖNÜ	18
5.12. ARAŞTIRMANIN TAMAMLANMASINDA KARŞILAŞILAN DURUMLAR	18
5.12.1. Olumlu	18
5.12.2. Olumsuz.....	18
6. BULGULAR	19
7. TARTIŞMA.....	22
8. SONUÇ	24
9. TEŞEKKÜR.....	25
10. KAYNAKLAR.....	26

SİMGE VE KISALTMALAR

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists

HbA1c: Glikolize hemoglobin

HHS: Hiperozmolar Hiperglisemik Sendrom

IDDM: İnsülin Dependent Diabetes Mellitus

IDF: International Diabetes Federation

Ca: Kalsiyum

P: Fosfor

T.C Fırat Üniversitesi Hayvan Deneşleri Etik Kurulu Tarafından 05.09.2013/96 Numaralı Karar İle Onaylanmıştır.

Araştırma Proje Numarası: HEM/1652013

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 4.1. Ratlarda seksüel siklüs dönemlerine göre vaginal sitolojik görünüm.....	10
Şekil 5.1. Wistar ırkı ratların yaşadıkları kafeslerden bir görünüm.....	15
Şekil 5.2. Vaginal irrigasyon işleminden bir görünüm.....	16

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 4.2.1. Gebelikte diyabet sınıflandırması.....	5
Tablo 4.2.2. Diyabetik gebeliklerde doğum zamanını etkileyen faktörler.....	6
Tablo 4.2.1.1. Maternal ve fetal komplikasyonlar.....	6
Tablo 4.2.1.1.1. Diyabetik anne bebeği tanılı olgularda biyokimyasal değerler.....	8
Tablo 4.2.1.1.2. Diyabetik anne bebeklerinde görölen başlıca konjenital anomaliler.....	8
Tablo 4.3.1.1. Ratlara ait bazı fizyolojik değerler.....	11
Tablo 6.1. Gebeliğin 16. gününde ratların kan glikoz konsantrasyonları.....	19
Tablo 6.2. Gruplar arasında sonuçların dağılımı.....	20
Tablo 6.3. Doğan yavruların biyokimyasal değerleri.....	21

1. ÖZET

Gebelikte şekillenen diabetes mellitus, hem anne sağlığı hem de yavru sağlığı için son derece önemli ve giderek görülme sıklığı artan bir metabolik bozukluktur. Bu hastalığın gelişimi ve tedavisine yönelik yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada da ileri gebe ratlarda farklı tip ve dozlardaki kimyasal ajanlarla oluşturulan diabetes mellitus'un yavru sağlığı üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, 35 adet ileri gebe rat kullanıldı. Ratlar rastgele beş gruba ayrılarak 1. gruptaki hayvanlar kontrol grubu olarak ayrıldı. Alloksan 2. gruptaki hayvanlara 40 mg/kg, 3. gruptaki hayvanlara 60 mg/kg dozda intraperitoneal olarak uygulandı. Streptozotosin 4. gruptaki ratlara 40 mg/kg, 5. gruptaki hayvanlara ise 60 mg/kg dozda intraperitoneal olarak enjekte edildi. Daha sonra hayvanların doğumları takip edilerek doğan yavru sayıları, yaşama oranı, laktasyon süresi, kongenital anomalileri kaydedildi ve gruplar arasında istatistiki karşılaştırmalar yapıldı. Çalışma sonunda diyabetli annelerden doğan birer dişi yavrunun kanları alındı ve kan serumlarında glikoz, total protein, albümin, trigliserit, kolesterol, kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) düzeyleri ölçülerek gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı. Yapılan uygulamalar sonunda, iki ve üçüncü gruptan birer hayvan abort yaptı. 40 mg/kg Streptozotosin uygulanan 4. gruptaki ratlardan doğan bir erkek yavru da körlük tespit edildi. Diğer gruplardaki doğan yavrularda herhangi bir anomali tespit edilmedi. Çeşitli dozlarda uygulanan diyabetik ajanların gebelik süresini uzattığı tespit edildi. En fazla yavru ölümünün Alloksan uygulanan gruplarda olduğu gözlemlendi. Streptozotosin uygulanan gruplarda da yavru ölümlerinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğu, ancak Alloksan uygulanan hayvanlara nazaran daha az yavrunun öldüğü tespit edildi. Yavruların kan serumu glikoz, total protein, albümin, trigliserit, kolesterol, Ca ve P değerleri açısından herhangi bir fark belirlenemedi.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Rat, Streptozotosin, Alloksan, Yenidoğan

2. SUMMARY

INFLUENCE OF DIABETES MELLITUS INDUCED WITH DIFFERENT TYPES OF CHEMICAL AGENTS IN PREGNANT RATS WITH ADVANCED PREGNANCY

Diabetes mellitus during pregnancy is a metabolic disease which is extremely important for both mother and offspring and has increasingly high incidence. New researches required for treatment and development of this disease. This study was conducted to determine effects of diabetes mellitus formed with different types and doses of chemical agents on health of the offsprings. For this purpose, 35 rats with advanced pregnancy were used. Rats were divided into five groups randomly and animals in first group were selected to be control group. Alloxan administered intraperitoneally with doses of 40 mg/kg for group 2, and of 60 mg/kg for group 3 Streptozotocin injected to rats of group 4 with doses of 40 mg/kg and to animals of group 5 with 60 mg/kg intraperitoneally. After birth, number of born offspring, survival rate, lactation period, and congenital anomalies were recorded and statistical comparisons between groups were performed. At the end of study, blood of one female offspring born to mothers with diabetes were taken and levels of glucose, total protein, albumin, triglycerides, cholesterol, calcium (Ca), phosphorus (P) in blood serum was measured and compared between groups. Due to applications, one animal per second and third group were aborted. In group 4 which administered with 40 mg/kg Streptozotocin, blindness in a male offsprings were determined. No anomalies were detected in other groups. Diabetic agents administered with various doses were found to prolong the gestation period. Death rates was found to be maximum in the group treated with Alloxan. Death of offsprings in Streptozotocin-treated group was found to higher compared to control group, but less than Alloxan-treated animals. No difference were determined for values of glucose, total protein, albumin, triglycerides, cholesterol, Ca and P in blood serum of offsprings.

Keywords: Diabetes Mellitus, Rat, Streptozotocin, Alloxan, Newborn

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus, çeşitli etiyolojik nedenlerle insülinin yetersiz salınması ve/veya yetersiz etkisi sonucu ortaya çıkan ve hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diyabetteki kronik hiperglisemi, başta göz, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar olmak üzere birçok organda hasara yol açarak farklı klinik durumlarla karşımıza çıkar.

Diabetes mellitus, insanlarda en sık rastlanan metabolik hastalık olup değişik popülasyonlarda yaklaşık %2-8 arasında görüldüğü bildirilmektedir ve bu oran her geçen yıl daha da artmaktadır. Toplumdaki yaygınlığına paralel olarak değişik popülasyonlarda gebeliklerin %1-14'u gestasyonel diyabet , % 0,5'i de pregestasyonel diyabet ile komplike olmaktadır (1).

Diyabetle komplike olmuş gebelikler normal gebe grubuna göre birtakım maternal ve fetal riskler içermektedir. Geçen yüzyılın başlarında diyabetle komplike olmuş gebeliklerde maternal mortalite %45 ve perinatal mortalite %60'lar gibi çok yüksek oranlarda seyretmekteydi. 1920'lerde insülinin tedavide kullanılmaya başlamasıyla bu oranlar oldukça düşmüştür. Buna rağmen hala bazı komplikasyonlara bu gebelerde daha sık rastlanılmaktadır (2).

Sunulan tezde kimyasal ajanlarla diyabet oluşturulmuş ileri gebe ratlarda meydana gelen gebelik diyabetinin yenidoğanlar üzerindeki etkisini, oluşacak muhtemel riskleri saptamayı ve bunları literatürdeki mevcut bilgilerle kıyaslayarak etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus pankreasın insülin üretimindeki bozukluklardan veya insülin etkisindeki defektler sebebiyle oluşan ve tıbbi bakım gerektiren metabolik bir hastalıktır.

Diabetes mellitus akut komplikasyonların yanısıra, ilerleyen dönemlerde tüm dokularda nöropatik ve kardiyovasküler bozukluklara yol açan, morbidite ve erken mortalite riskini arttıran yaygın bir hastalıktır. 2005 yılında tüm dünyada 230 milyon diyabet hastası olduğu bildirilmiştir. 2013'te 382 milyon olan diyabetli sayısı hiçbir şey yapılmaz ise 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (3).

Diyabet tüm dünya ülkelerinde görülen metabolik bir hastalıktır. Ancak gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir (4).

2013 yılında (20-79 yaş arası) diyabetli sayısının en yüksek olduğu 5 ülke arasında Türkiye 7 milyonla 3. sıradaydı. Diyabet yaygınlığının en yüksek olduğu 5 ülke sıralamasında ise 1. sırada % 14,85 ile Türkiye yer almaktaydı (3).

4.2. GEBELİKTE DİABETES MELLİTUS

Gebelikte diabetes mellitus, gebelikte pankreas hücrelerinin yeterli insülin salgılayamaması durumunda glikoza karşı toleransın azaldığı geçici bir diyabet durumudur (5).

Gebelikte diabetes mellitus semptomların devam etmesiyle kronikleşir. Ailesinde gebelikte diabetes mellitus öyküsü olan kişilerde, 30 yaş üstü ve fazla kilolu bayanlar da gebelikte diabetes mellitus'a daha fazla rastlanmaktadır (6).

Gebelik döneminde diyabet şu şekilde sınıflandırılabilir (7):

1. Pregestasyonel diyabet (Tip 1 ve Tip 2 diabet)
2. Gebelikte diabetes mellitus

Priscilla White (8) yaklaşık 50 yıl önce gebelik diabetes mellitus'unu sınıflandırmış, 1986 yılında ise American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tablo 4.2.1'deki sınıflandırma biçimini önermiştir. Tabloya göre gebelik diyabeti tanısı konmuş olan hastalar glisemi düzeylerine göre alt gruplara ayrılmışlardır.

Oral glikoz tolerans testi anormal olup tablo 4.2.1'deki değerlere sahip olan hastalar A1 sınıfına dahil edilir. Açlık kan şekeri 105mg/dl ve üzerinde olanlar A2 sınıfındadır.

Gebelikte diabetes mellitus tanısı olanların sadece ortalama %15'inde açlık glikoz seviyesi yüksektir (9). Priscilla White sınıflamasına karşılık gelen B-H arası sınıflandırma, pregestasyonel diyabet tanısı olan gebelerin sınıflanmasıdır. Klas D, F, R'de vasküler hastalığın artmasıyla fetal kayıp ve diyabetin şiddeti artar. Klas A ve C arasında makrosami, D ve R arasında da intrauterin gelişme geriliği ve fetal kayıp daha fazladır (10).

Tablo 4.2.1. Gebelikte diyabet sınıflandırması (ACOG 1986) (10)

Klas	Başlangıç	Açlık plazma glikozu	Postprandiol glikozu (2 saat)	Tedavi
A1	Gestasyonel	<105 mg/dl	<120 mg/dl	Diyet
A2	Gestasyonel	≥105 mg/dl	≥120 mg/dl	İnsülin
Klas	Başlangıç yaşı (yıl)	Süre (yıl)	Vasküler hastalık	Tedavi
B	>20	<10	--	İnsülin
C	10-19	10-19	--	İnsülin
D	<10	>20	Bening Retinopati	İnsülin
F	Herhangi	Herhangi	Nefropati*	İnsülin
R	Herhangi	Herhangi	Proliferatif Retinopati	İnsülin
H	Herhangi	Herhangi	Kalp	İnsülin

* Gebelikte tanı konulduğunda <20 gestasyon haftasından önce 24 saatlik 500 mg ve üzeri proteinüri

Gebelikte diabetes mellitus olgusu tüm gebeliklerin %7'sini etkilemekte ve bu oran farklı popülasyonlarda %1 ile %4 arasında değişmektedir (11).

Tablo 4.2.2'de diabetik gebeliklerde doğum zamanını etkileyen faktörler özetlenmiştir.

Tablo 4.2.2. Diyabetik gebeliklerde doğum zamanını etkileyen faktörler (10)

MATERNAL	FETAL
Vasküler hastalık	Tahmini fetal ağırlık
Glisemik kontrol	Fetal distress şüphesi
Serviksin durumu	Anomali varlığı
Önceki obstetrik öykü	

4.2.1. GEBELİKTE DİABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI

Gebelik diabetes mellitus'u olan anne ve bebeklerde morbiditeyi arttıran sorunlar metabolik, gestasyonel ve fetal olarak üç grupta toplanabilir.

Tablo 4.2.1.1. Maternal ve fetal komplikasyonlar (12)

Metabolik Komplikasyonlar		Gestasyonel Komplikasyonlar	Fetal Komplikasyonlar
Akut	Kronik		
Hipoglisemi	- Mikrovasküler komplikasyonlar (mikroanjiopati)	Preeklampsi	Abortus
	Retinopati	Polihidroamnios	Konjenital malformasyonlar
	Nefropati	Üriner enfeksiyonlar	Makrozomi ve
Hiperglisemi	Nöropati	Preterm doğum	Miad aşımı
	-Makrovasküler komplikasyonlar	Hiperozmolar	İntrauterin
	Koroner kalp hastalığı	hiperglisemik sendrom (HHS)	Fetal ölüm
	Periferik damar hastalığı	Diyabetik ketoasidoz	Doğum yaralanmaları
	Serebrovasküler hastalıklar		Akut fetal distress
	Arterioskleroz		
	Beyin arterlerinde değişiklikler		

4.2.1.1. Fetal komplikasyonlar

Gebelik diabetes mellitusun'da makrozomi oranı olmayanlara göre %6-19 oranında daha fazladır. Makrozomik bebeklerde hipertrofik kardiyomyopati görülür (13).

Makrozominin ortaya çıkardığı başlıca problemler enstürmantal doğum oranlarının artması ve doğum yaralanmalarına sebep olabilmesidir (14). Naylor ve ark. (13) 1996 yılında yaptıkları çalışmada gebelik diabetes mellitus'u olan annelerde sezaryen oranı %30 olarak bildirilmiştir.

Diabetes mellitus'lu gebeliklerde konjenital malformasyon görülme oranı %6-10 arasında olup normal gebeliklere göre bu oran 3-5 kat daha fazladır (7,8).

Yapılan bir çok araştırmada maternal glikoz düzeyinin prekonsepsiyonel dönemde malformasyon oluşumu üzerinde büyük etkisi olduğu ortaya çıkmıştır (15,16).

Greene ve ark. (17) insüline bağımlı diyabeti olan hastalarda 1. trimesterdaki HbA1c (glikohemoglobin A1c) seviyesi ile ilgili majör malformasyonları araştırmış, HbA1c \leq % 9,3 ise malformasyon oranı %3,2, HbA1c $>$ %14,4 ise malformasyon oranını %40 olarak bildirmişlerdir.

Ancak Akarsu ve ark. (18) diyabetik anne bebekleri üzerine yapmış oldukları bir çalışmada annenin HbA1c seviyesi ile Respiratuar Distres Sendromu, hipoglisemi, hipokalsemi, polisitemi, yenidoğan sarılığı arası ilişki ve komplikasyonlarda artma oranı belirlenememiştir.

Ayrıca yine Akarsu ve ark. (18) 22 diyabetik anne bebeği üzerinde yapmış oldukları çalışmada bebeklere ait elde edilen klinik ve biyokimyasal bulguları Tablo 4.2.1.1.1'deki gibi bildirmişlerdir.

Tablo 4.2.1.1.1. Diyabetik anne bebeği tanılı olgularda biyokimyasal bulgular (18)

Semptom ve bulgular	
<u>Laboratuvar</u>	<u>n (%)</u>
Hipoglisemi	12 (54,5)
Hiperbilirubinemi	11 (50)
Kan grubu uyuşmazlığı	4 (36)
Hipokalsemi	2 (9)
Polisitemi	2 (9)
Anemi	2 (9)
Trombositopeni	1 (4,5)

Genel popülasyona oranla diyabetli anne bebeklerinde malformasyon oranı 4-8 kat daha fazla olmasının yanı sıra yine diyabet gebelikteki en önemli perinatal ölüm nedenidir. Diabetes mellitus'lu anne bebeklerinde görülen en çok malformasyonlar kardiyak ve merkezi sinir sistemi anomalileridir (19).

Tablo 4.2.1.1.2. Diyabetik anne bebeklerinde görülen başlıca konjenital anomaliler (10)

Kardiovasküler Sistem	İskelet Sistemi	Gastrointestinal Sistem
Büyük arterlerin transpozisyonu	Kaudal Regresyon sendromu	Trakeösofajial
Ventriküler septal defekt	Spina bifida	fistül
Atrial septal defekt		Barsak atrezisi
Situs inversus		İmperfore anüs

Santral Sinir Sistemi	Genitoüriner Sistem
Anensefali	Potter sendromu
Meningomyelosel	Polikistik böbrekler
Mikrosefali	Çift üreter

Hiperglisemi ve hiperketoneminin organogenez döneminde fetüste malformasyon yarattığı ratlarda yapılan deneylerde görülmüştür. Deneylerde glikoz seviyesi iki katına çıkarıldığında malformasyon oranı %20 iken dört katına çıkarıldığında %50 olduğu gözlenmiştir (20).

Sonuç olarak, glikolize hemoglobin seviyesi yükseldikçe, fetusun etkilenme riski de artmaktadır.

Diabetes mellitus'lu anne bebeklerinde yenidoğan dönemde hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi ve polisitemi oranlarında artış görülmüştür (21).

Diabetes mellitus'lu anne bebeklerinde hematokritin %65'ten büyük olması polisitemiyi tanımlar ve bu diabetes mellitus'lu anne bebeklerinin %10-40'ında görülür (8,22).

Respiratuar distres sendromu diabetes mellitus'lu anne bebeklerinde 5-6 kat daha sık görülür (7).

4.2.1.2. Maternal Komplikasyonlar

Preeklampsi proteinüri gibi komplikasyonları olan diyabetiklerde görülmektedir. Arteriyel kan basıncı normal olan gebelere oranla preeklampitik diyabetik gebelerde mortalite 20 kat artmaktadır (23).

Retinopati diyabetin süresi ile alakalı olup kronik bir komplikasyona dönüşmüşse 5-15 yıl arasında bu oran %70-75 artmaktadır. Gebelik diyabetik retinopatinin prognozunu kötüleştirir (24,25).

Polihidroamnios diyabetik olmayan gebelere oranla insidansı 30 kat daha fazladır (26,27).

Diyabetli gebelerde %20 oranında asemptomatik bakteriüri ve bunların dörtte birinde pyelonefrit bulgusu görülür (26).

Diyabetli gebelerde preterm doğum oranı yüksek olduğundan neonatal morbidite ciddi problem oluşturmaktadır. Diyabetli kadınlarda diyabetik olmayanlara göre perinatal mortalite oranı 2 kat fazladır. Ayrıca diyabetli gebelerin prekonsepsiyonel dönemlerinde glisemi kontrolü yetersizse spontan düşük oranlarının da arttığı görülmüştür (7).

4.3. RATLARDA ÜREME FİZYOLOJİSİ

Ratlar burun, dudaklar, kulaklar, ayakaltı ve avuç içleri dışında vücudu tüyler ile kaplı kemirgenlerdir. Dişi ratlar genellikle ilk birkaç ayda olgunlaşırken, erkek ratlarda büyüme ve kemikleşme 2 yaşına kadar sürebilir (28-30).

Ratlarda cinsiyet tayini perineal bölgeye bakılarak saptanabilir. Erkek ratlarda anüs ile üretral açıklık arasında skrotum görülür. Anogenital açıklığa bakılarak cinsiyet tayini de yapılabilir. Erkek ratlarda anogenital açıklık dişilere göre daha fazladır. Erkek ratlarda meme ucu bulunmamaktadır (31).

Puberte dönemini başlatan faktör tam olarak bilinmemekle birlikte, erkek ratlarda puberte descensus testis ve spermatogenesis ile başlar. İlk sperm üretimi doğumdan sonraki 45. gündür (32). Dişi ratlarda pubertenin tetikleyicisi vaginal açıklık ve ilk proöstrustur. Vaginal açıklık 33-42. günlerde meydana gelir. Düzenli östrus siklüsü ise vaginal açıklık başladıktan bir hafta sonra başlar (33).

4.3.1. Seksüel (Östrus) Siklusu

Rat seksüel siklus 4-5 gün sürmektedir. Siklus proöstrus, östrus, metaöstrus ve diöstrus olmak üzere 4 aşamadan meydana gelir. Proöstrus evresi 12 saat devam eder ve bu evre sonunda dişi erkeği kabul etmeye başlar. Östrus evresi de 12 (9-15) saat devam eder. Bu evrede dişi erkeği kabul etmeye devam eder ve lordosis hareketi gözlemlenir. Metaöstrus evresinde dişi artık erkeği kabul etmez. Diöstrus evresi ise 57 saat sürer (34-36).



Şekil 4.1. Ratlarda seksüel siklüs dönemlerine göre vaginal sitolojik görünüm (37)

Barnaklarda uygulanan ışık süresinin seksüel siklüs üzerinde önemli etkileri vardır. Aydınlık/karanlık süresi 12saat/12 saat olan ratlarda seksüel siklüs 4 gün sürerken 16 saat/8 saat olan ratlarda seksüel siklüs 5 gündür. Ratların ışığa maruz kalma süreleri

uzadıkça seksüel siklüsün düzensizleştiği ve üreyemedikleri görülmüştür. Sürekli kırmızı ışığa maruz kalan ratlarda seksüel siklüsün uyarıldığı görülmüştür (38,39).

Rat yavruları göz ve kulak kanalları kapalı, tüysüz olarak doğarlar (34). Yavru sayısı doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Dişi ratlarda 7-9 aya kadar fertilizasyon görülür. Erkek ratların üreme yetenekleri dişilere göre daha uzun sürer ve ancak 2 yaşından sonra fertilité azalmaya başlar (34,40).

Seksüel siklüs döngüsünün dönemlerinin bilinmesi ve takibi çok miktarda ve aynı dönemde gebe kalmış rat elde etmek için gereklidir.

Tablo 4.3.1.1. Ratlara ait bazı fizyolojik değerler (41).

Ratlara ait bazı fizyolojik değerler	
Erişkin vücut ağırlığı (dişi)	200-300 g
Erişkin vücut ağırlığı (erkek)	300-500 g
Doğum ağırlığı	5-6 g
Yaşam süresi	2,5-3,5 yıl
Seksüel olgunluk (dişi)	65-110 gün (13 hafta)
Seksüel olgunluk (erkek)	65-110 gün (13 hafta)
Siklüs uzunluğu	4-5 gün
Östrus süresi	14 gün
Gebelik süresi	21-23 gün
Yavru sayısı	6-12
Postpartum östrus	doğumdan 24 saat sonra fertil
Doğum ağırlığı	6 g
Sütten kesme	4 hafta
Doğurganlık süresi	350-440 gün
Işık peryodu (aydınlık/karanlık)	12/12

4.3.2. Çiftleşme

Dişi ratlarda lordosis çiftleşmenin olduğunu gösteren bir davranıştır (42). Erkek ratlarda testosteron varlığında çiftleşme gözlemlenebilir. Çiftleşme daha çok karanlık evrede meydana gelir (43). Çiftleşme vaginal smearde sperm varlığı veya çiftleşme olayının gözlemlenmesi ile doğrulanabilir (44).

4.3.3. Ratlarda gebelik ve doğum

Vaginal smearde spermin varlığı gebeliğin görülmesi açısından en belirleyici tanı aracıdır (44). 14. günden itibaren meme bezi gelişimi başlar. Gebelik çiftleşmeden doğuma kadar ortalama 21-23 gün sürmektedir (28).

Dişi ratın gebeliğin 16. gününde erkek rattan ayrılması gerekir. Çünkü erkek rat yenidoğanları yiyebilir ve dişide mastitise neden olabilir (45).

4.3.3.1. Doğum

Doğumdan 2-3 gün önce dişi rat yuva yapmaya başlar ve bu laktasyon boyunca devam eder (28). Ortamdaki ısı değişikliği, yüksek ses ve yavrulara dokunulması annenin yavruları öldürmesine veya reddetmesine sebep olur (46).

4.3.4. Abort ve ölü doğum

Eğer dişi kötü çevre koşullarına maruz kalmışsa, kötü beslenmişse, ağır kimyasallara maruz kalmışsa, bir hastalığı varsa abort veya ölü doğum yapabilir. Ancak anne fetal materyali yediği için çoğu kez bu durum fark edilmeyebilir (45).

4.4. DENEYSEL DİYABET MODELLERİ

Diyabet çeşitli hayvan türlerinde cerrahi, farmakolojik veya genetik yollarla oluşturulabilir. Bu deneylerin çoğu kemirgen hayvanların üzerinde yapılır (47).

Günümüzde rat diyabet için en çok kullanılan deney hayvanı modelidir (48,49).

4.4.1. Diyabetin farmakolojik indüksiyonu

1996-2006 yılları arasında yapılmış araştırmaların pek çoğunda hayvanlarda diyabet oluşturmak için farmakolojik indüksiyon modeli kullanılmıştır (50). Streptozotosin (%69) ve Alloxan (%31) en sık kullanılan kimyasallardır. Bu maddeler diyabet oluşturma özelliklerini intraperitoneal, intravenöz ve subkutan olarak enjekte edildikten sonra gösterirler. Kullanılan ajanların dozu hayvan türlerine ve ajanların veriliş yollarına göre farklılıklar gösterir (51,52). Yapılan diyabet çalışmalarında açlık kan şekeri düzeyi 250 mg/dL'nin üzerinde olan hayvanlar diyabetli olarak kabul edilmektedir (53).

4.4.1.1. Streptozotosin

Streptozotosin pankreasın yapısında değişiklikler meydana getirerek, β -hücrelerinin nekrotik hasarına sebep olup hem insüline bağımlı hem de insülininden bağımsız diyabete neden olmaktadır. Streptozotosin'in hayvanlarda diyabet indüklemesinde tercih edildiği bildirilmiştir (51,54,55) Streptozotosin diyabet araştırmalarında kullanılan en uygun ajandır (56,57). İlk defa 1963'te Rakieten vd. Streptozotosin'in diyabet oluşturmada kullanılabilecek bir ajan olduğunu bildirmiştir. Streptozotosin'in neden olduğu hipoinsülinizm sendromuna *Streptozotosin diyabeti* adı verilmektedir (58). Streptozotosin uygulanan deney hayvanlarında aynı gün diyabet oluştuğu kabul edilir (59).

4.4.1.2. Alloksan

Alloksan pankreas β hücrelerini hasarlayan selektif bir ajandır. Pankreas β hücreleri Alloksan'ı spesifik olarak hücre içine alır ve biriktirir (60,61). Alloksan uygulamasına bağlı olarak pankreastan yoğun insülin salınımı gerçekteşir. Bu sebepten fetal (ölümcül) hipoglisemi gelişme olasılığı vardır. Yapılan ölçümlerde açlık kan şekeri düzeyi 200-260 mg/dL olanlar çalışmaya alınır (62,63).

5. MATERİYAL VE YÖNTEM

5.1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE TİPİ

İleri gebe ratlarda farklı tip kimyasal ajanlarla oluşturulan diyabetin yenidoğanlar üzerindeki etkilerinin neler olduğunun belirlenmesi amacıyla araştırma deneysel olarak planlandı ve gerçekleştirildi.

5.2. ARAŞTIRMADA YANITLARI ARANAN SORULAR

Kimyasal ajanlarla oluşturulan gebelik diyabetinin yavru ratların klinik bulguları ve laboratuvar değerleri üzerinde ne gibi etkileri vardır?

Gebelik diyabeti yavrularda ve ileri gebe ratlarda ne gibi komplikasyonlar meydana getirebilir?

5.3. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Birimi'nde Eylül 2013 – Şubat 2014 tarihleri arasında yürütüldü.

5.4. ARAŞTIRMA GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ

Bu tezde hayvan materyali olarak, 200-250 gram ağırlığında, 3-4 aylık, 35 adet Wistar ırkı dişi rat kullanıldı. Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Birimi'nde bulunan 300 adet dişi rat içerisinde vaginal irrigasyonla östrüste oldukları tespit edilen 35 adet hayvan seçildi. Hayvanlar üçerli gruplar halinde kafeslere kondu. Her kafese fertilitesi daha önceden tespit edilmiş bir adet erkek hayvan yerleştirilerek çiftleşmeleri takip edildi.



Şekil 5.1. Wistar ırkı ratların yaşadıkları kafeslerden bir görünüm

5.5. ARAŞTIRMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Deneysel çalışmalar sırasında seçilen ratların dişi ve östrus döneminde olmalarına dikkat edildi. Doğumlar sonunda sadece dişi yavru ratların kan örnekleri değerlendirmeye alındı. Dişi yavruların seçilmesi bir örnekliğin sağlanması açısından tercih edilmiştir.

5.6. ARAŞTIRMANIN VERİLERİNİN TOPLANMASI

Vaginal irrigasyonlar Rişvanlı ve ark.'nın (2003) (64) tarif ettiği şekilde uygulandı. Lastik puar ve pipet ucu kullanılarak steril distile su ile irrigasyonlar yapıldı.



Şekil 5.2. Vajinal irrigasyon işleminden bir görünüm

İrrigasyon sonrası elde edilen sıvı lam üzerine konarak 40X büyütme de mikroskopta incelendi. Hazırlanan preparatlardaki hücre tiplerinin yoğunlukları +, ++, +++ olarak değerlendirildi. Süperfisiyel hücre yoğunluğu +++ olan hayvanlar östrüste olduğu kabul edildi. Vajinal irrigasyonla hazırlanan preparatlarda spermatozoit görülen hayvanlar çiftleşmiş olarak kabul edildi. Bu tarih gebeliğin 0. günü olarak belirlendi.

5.6.1. Uygulama Grupları

Gebeliğin 13. gününde hayvanlar aşağıdaki gibi gruplandırıldı.

1. grup: kontrol grubu intraperitoneal serum fizyolojik (n=7),
2. grup: Alloksan (Sigma) 40 mg/kg intraperitoneal (n=7) (65),
3. grup: Alloksan (Sigma) 60 mg/kg intraperitoneal (n=7) (65),
4. grup: Streptozotosin (Sigma) 40 mg/kg intraperitoneal (n=7) (66),
5. grup: Streptozotosin (Sigma) 60 mg/kg intraperitoneal (n=7) (66) enjekte edildi.

Streptozotosin ve Alloksan 0,1 M sitratlı fosfat tamponunda çözülerek belirtilen dozlarda hazırlanmıştır.

Enjeksiyonlardan 3 gün sonra yani gebeliğin 16. gününde ratların kuyruklarından kan alınarak glukometre ile glikoz konsantrasyonları ölçüldü. Normal kan glikoz değeri 90-110

mg/dl olarak kabul edilirken; kan glikoz düzeyleri 250 mg/dl'nin üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edildi (67).

Çalışma süresince ratlara gün boyu 12 saat karanlık 12 saat aydınlık rejimi uygulandı. Hayvanlara yiyebildikleri kadar yem ve su verildi.

5.7. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Çalışmada deneysel verilerden yararlanılarak sonuca gidilmeye çalışıldı. Bu amaçla, hayvanlar bireysel kafeslere konarak doğumları takip edildi; doğan yavru sayıları, yaşayan yavru sayıları, kongenital anomalileri kaydedildi ve gruplar arasında istatistikî karşılaştırmalar yapıldı.

Yavrular 1 aylık olduktan sonra her hayvanın sağlıklı 1 dişi yavrusu dekapite edildi. Dekapite edilen hayvanların kanları alındı ve rutin işlemler sonrası serumları ayrılarak ölçümler yapılana kadar -20 °C'de saklandı.

Yavruların kan serumlarında glikoz, total protein, albümin, trigliserit, kolesterol, Ca ve P düzeyleri ölçülerek gruplar arasında karşılaştırmalar yapıldı. Ölçümler spektrofotometrik yöntemle yapıldı.

5.8. ARAŞTIRMANIN DEĞİŞKENLERİ

İleri gebe ratlara farklı dozlarla uygulanan diyabetik ajanların dişi yavruların bazı kan parametreleri üzerine etkileri, bağımsız gruplar arasında değerlendirilmiştir.

5.9. ARAŞTIRMANIN VERİLERİNİN İSTATİSTİKİ ANALİZLERİ

Gruplar arasındaki gebelik sürelerinin, yavruların kan serumu glikoz, total protein, albümin, trigliserit, kolesterol, Ca ve P karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi yapıldı. Bu testte önemlilik çıktığı durumlarda önemlilik derecesinin belirlenebilmesi için Mann Whitney U testi kullanıldı. Yavru yaşama oranlarının belirlenebilmesi için Fisher'in Ki-Kare testi uygulandı. İstatistikî analizler, bilgisayar ortamında SPSS 11,5 programında yapıldı.

5.10. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI

Deneysel çalıŐmanın baŐında ratların seksüel siklusları senkronize edilmediği için östrustaki hayvanların bulunması uzun zaman almıŐtır. Ayrıca özellikle Alloksan uygulanan gruplarda hem anne hem de yavru ölümleri gözlenmiŐtır.

5.11. ARAŞTIRMANIN ETİK VE SOSYAL YÖNÜ

Tez için Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları Etik kurulundan “Etik Kurul Raporu” alındı (FÜHADEK 2013/07-96).

5.12. ARAŞTIRMANIN TAMAMLANMASINDA KARŞILAŞILAN DURUMLAR

5.12.1. Olumlu

Çalışmada gebelik diyabetinin anne ve yavru sağlığı üzerinde ne gibi olumsuz etkilere sebep olduğu görölmüŐtür. Özellikle Streptozotosin uygulanan gruplarda daha az sorunla karŐılaŐılmıŐtır.

5.12.2. Olumsuz

Gebe ratlardan bazılarının abort yapması, doğum sürelerinin uzaması, alınan kan örneklerinden bazılarının yeterli olmaması çalıŐmanın hızını düşürmüŐtür.

6. BULGULAR

Bu bölümde deney hayvanlarının kan glikoz değerleri, diyabetik kimyasal ajanlardan hangi oranda etkilendikleri ve sonuçta doğan yavrular üzerindeki etkileri tablolarla detaylı olarak açıklanmıştır.

Gebeliğin 16. gününde anne ratların kan glikoz konsantrasyonlarının ortalamaları tablo 6.1’de verilmiştir.

Tablo 6.1. Gebeliğin 16. gününde ratların kan glikoz konsantrasyonları

Grup	Glikoz mg/dl
1. grup (n=7)	118,00±12,01
2. grup (n=7)	263,71±9,30
3. grup (n=7)	283,29±28,14
4. grup (n=7)	344,86±85,12
5. grup (n=7)	356,86±70,14

Yapılan çalışma sırasında 2, 3 ve 5. gruplardan birer hayvan enjeksiyonlar sonrası öldü. İki ve üçüncü gruptan birer hayvan da abort yaptı (Tablo 6.2).

40 mg/kg Streptozotosin uygulanan 4. gruptaki ratlardan doğan bir erkek yavruda körlük tespit edildi. Diğer gruplardaki doğan yavrularda herhangi bir anomali tespit edilmedi (Tablo 6.2).

Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında gebelik süresinin kontrol grubu (1. grup) ratlarda diğer gruptaki hayvanlara nazaran daha kısa olduğu (21,00±0,31) ve çeşitli dozlarda uygulanan diyabetik ajanların gebelik süresini uzattığı tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 6.2).

Yavruların yaşama oranı açısından gruplar karşılaştırıldığında ise en fazla yavru ölümünün Alloksan uygulanan gruplarda (2. grup 30; 3. grup 27) olduğu gözlemlendi ($P<0,01$) (Tablo 6.2). Streptozotosin uygulanan gruplarda da yavru ölümlerinin (4. grup 7; 5. grup 4) kontrol grubuna göre daha fazla olduğu ancak Alloksan uygulanan hayvanlara nazaran daha az yavrunun öldüğü tespit edildi ($p<0,01$) (Tablo 6.2).

Tablo 6.2. Gruplar arasında doğan yavru sayısı, yaşayan yavru sayısı, ölen yavru sayısı ve anomalili yavru sayılarının karşılaştırılması.

Gruplar	Gebelik süresi (Gün)	Yavru yaşama oranı			AYS	Abort
		<u>DYS</u>	<u>YYS</u>	<u>ÖYS</u>		
1. grup (n=7)	21,00±0,31 ^a	68	67 ^a	1 ^a	0	0
2. grup (n=6)	22,20±0,37 ^b	43	13 ^b	30 ^b	0	1
3. grup (n=6)	22,00±0,0 ^b	41	14 ^c	27 ^c	0	1
4. grup (n=7)	22,43±0,20 ^b	62	55 ^d	7 ^d	1	0
5. grup (n=6)	22,83±0,07 ^b	45	41 ^{ad}	4 ^{ad}	0	0
P	*		**	**		

DYS: Doğan yavru sayısı, YYS: Yaşayan yavru sayısı, ÖYS: Ölen yavru sayısı, AYS: Anomalili yavru sayısı. Gebelik sürelerinin karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi yapıldı. Yavru yaşama oranlarının karşılaştırmaları için Fisher'in Ki-Kare testi uygulandı.

* p<0,05; ** p<0,01

a,b,c,d: Aynı sütunda farklı harflerle gösterilen değerler arasındaki fark önemli

Doğan yavruların biyokimyasal parametreleri Tablo 6.3'te özetlenmiştir. Ancak yavruların kan serumu glikoz, total protein, albümin, trigliserit, kolesterol, Ca ve P değerleri açısından herhangi bir fark belirlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 6.3. Doğan yavruların biyokimyasal değerleri

Gruplar	Glikoz mg/dl	Total protein g/dl	Albümin g/dl	Trigliserit mg/dl	Kolesterol mg/dl	Ca mg/dl	P mg/dl
1. grup (n=7)	141,86±5,14	4,89±0,10	3,26±0,04	93,71±19,42	70,14±4,67	10,17±1,69	6,99±0,1
2. grup (n=5)	106,40±14,98	4,87±0,16	3,24±0,07	56,40±5,33	62,60±3,61	10,83±0,28	8,63±0,83
3. grup (n=5)	129,80±9,19	4,17±0,29	3,20±0,30	56,60±13,10	51,00±6,23	10,71±0,32	7,56±0,55
4. grup (n=7)	129,00±5,85	4,74±0,07	3,24±0,04	78,00±13,99	56,57±2,99	11,39±0,15	7,36±0,53
5. grup (n=6)	138,00±1,03	4,88±0,07	3,26±0,04	78,50±8,72	58,50±1,63	11,75±0,20	6,96±0,44
P	-	-	-	-	-	-	-

- Gruplar arasındaki fark önemsiz ($p>0,05$).

Karşılaştırmalar için Kruskal Wallis testi yapıldı. Bu testte önemlilik çıktığı durumlarda önemlilik derecesinin belirlenebilmesi için Mann Whitney U testi kullanıldı.

7. TARTIŞMA

Bu tezde, maternal–fetal mortalite ve morbiditede etkili olan ve pek çok değişik etiyojoloji ile ortaya çıkan gebelik diyabetinin ve bunun yenidoğan sağlığı üzerindeki etkilerini araştırmak için ileri gebe ratlarda farklı tip kimyasal ajanlar kullanılarak oluşturulan diabetes mellitusun yenidoğanlar üzerine etkisi araştırılarak sonuçlar değerlendirildi.

Genel olarak bazı özellikler diyabetik gebelerde normoglisemik olanlara göre daha fazla görülmektedir. İleri yaş, artmış gebelik öncesi beden kitle indeksi, parite ve makrozomik bebek doğurma hikayeleri diyabetik gebelerde daha sık rastlanmaktadır (68-70). Nitekim sunulan bu çalışmada doğum süresinde uzama, ölü doğumlar, abort, kimyasal ajanlarla indüklenen ratlarda körlük ve maternal ölümler diyabetik ratlarda diyabet olmayan ratlara kıyasla karşılaşılan sorunlar arasındadır.

Sunulan çalışmada diyabet oluşturulmuş ratlarda ortalama 20-22 gün olan doğum süresinin kontrol grubu (1. grup) ratlarda diğer gruptaki hayvanlara nazaran daha kısa olduğu ($21,00\pm 0,31$) ve çeşitli dozlarda uygulanan diyabetik ajanların gebelik süresini uzattığı tespit edildi ($p<0,05$).

Diyabetle komplike olmuş gebeliklerde özellikle gebelik öncesinde varlığı bilinen diyabette birtakım fetal ve maternal komplikasyonlar daha sık izlenmektedir ve bu komplikasyonlara bağlı olarak bir çok gebelik erken haftalarda sonlandırılmaktadır. Ayrıca ilerlemiş gebelik haftalarında açıklanamayan fetal kayıplar görülmektedir (7, 71-73). Diyabet oluşturmak için ratlarda kullanılan farklı tipteki kimyasal ajanların yavruların yaşama süreleri üzerinde bir takım değişikliklere neden olduğu görülmüş, kullanılan Alloksan kimyasalının uygulandığı gebe ratların yavrularından 57 tanesinin, Streptozotosin uygulanan gebe ratların yavrularından ise 11 tanesinin ölümüne sebep olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise 1 tane yavru ölmüştür. Fakat Streptozotosin kimyasalının kontrol grubuna göre daha fazla Alloksan grubuna göre daha az yavru ölümüne sebep olduğu anlaşıldı.

Diyabetik kadınların gebeliklerinde en korkutan komplikasyon ileri gebe haftalarında meydana gelen ölü doğumdur. Ratlar üzerinde yapılan çalışmada uygulama gruplarında abortlara rastlanmıştır.

Taşpınar'ın (12) yaptığı çalışmada pregestasyonel diyabeti olan kadınlarda ortalama gebelik süresi 36,8 hafta olarak görülmüş ve bu çalışmadaki diğer gruplara göre anlamlı derecede bir azalma olduğu saptanmıştır. Gestasyonel diyabetiklerin, bozulmuş glikoz

toleransı olanların ve normoglisemiklerin ortalama doğum haftalarının 38,8 ile 39,0 hafta arasında değiştiği tespit edilmiştir. Ratlarla yürütülen sunulan çalışmada ise kimyasal ajanla oluşturulan diyabet sonrası gebe ratların gebelik sürelerinin insan örneğinde olduğunun tersine uzadığı gözlemlendi. Bu durumun tür farklılığından kaynaklandığı tahmin edilmektedir.

İnsan popülasyonunda %1-2 sıklığında görülen konjenital anomaliler özellikle pregestasyonel bilinen diyabeti olanlarda 4-8 kat daha fazladır ve diyabetik gebeliklerde önemli bir perinatal ölüm nedenidir (8,7,15,74). Ancak sunulan çalışmada gestasyonel diyabet gruplarından sadece 40 mg Streptozotosin verilen bir yavruda körlük tespit edildi. Fakat uygulama gruplarında yüksek abort oranlarına rastlanmıştır.

8. SONUÇ

Değişik düzeylerde glikoz toleransının gebelikte birtakım sorunlara yol açtığı, fetal, maternal ve neonatal komplikasyonları arttırdığı bu tezle tekrar ortaya konulmuştur. Ratlarda yapılan bu çalışmada normal doğum süresinin uzaması, anomalili ve ölü doğumların ve abortların meydana gelmesi dışında insan modelinde olduğu gibi hayvan modelinde de laboratuvar bulgularında herhangi bir çarpıcı sonuca rastlanmamıştır.

Diabetes mellitus'lu ileri gebe ratlardan sağ olarak doğan dişi yavrularda, yavruların kan serumu glikoz, total protein, albümin, trigliserit, kolesterol, Ca ve P değerleri açısından herhangi bir fark belirlenememiştir. Bu sonuçlar bize diabetes mellitus'lu ileri gebe ratların insan modellerinde olduğu gibi çoğunlukla yavrunun klinik olarak etkilendiğini göstermiştir.

Gebelikte diabetes mellitus'lu ileri gebe ratlarda elde edilen bulgular bu bozukluğun doğumdan önce ve doğumdan sonra çeşitli problemlere yol açtığını ortaya koymuştur. İleri gebe ratlarda ve yavrularında oluşan bu komplikasyonlar incelenen literatürlerle de uyumludur.

Ayrıca, bu tezde elde edilen sonuçlar doğrultusunda ileri gebe ratlarda diyabet oluşturmak için Streptozotosin'in Alloksan'a nazaran daha rahat kullanılabileceği kanaatine varılmıştır.

9. TEŞEKKÜR

Bana çalışma fırsatı veren çalışmamı büyük bir sabırla yönlendiren ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocalarım sayın Prof. Dr. Hediye ARSLAN ÖZKAN'a (İstanbul Bilim Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü ABD) ve sayın Prof. Dr. Ali RİŞVANLI'ya (Fırat Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji ABD), çalışmalar süresince maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme ayrıca laboratuvarlarını bu çalışmaya açan Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

10. KAYNAKLAR

1. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of Type 2 diabetes: asystematic review. *Diabetes Care*. 2002, 25:1862-1868.
2. Kulh C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic woman. *Acta Endocrinol*. 1995, 79:709.
3. <http://www.idf.org/diabetesatlas/data-visualisations>. Number of peoples with diabetes(20-79 years),2013 Accessed:10.12.2013
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004, 27: 1047-1053.
5. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1997, 20:7.
6. Buhling K, Dudenhausen J. Diabetes and pregnancy. *Ernahr Umsch*. 2001, 48-58.
7. Thomas R. Moore Diabetes in pregnancy. In: Maternal Fetal Medicine. Ed: R.K. Creasy and R. Resnik. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004:1023-1061.
8. Cunningham FG. Diabetes. In: Williams Obstetrics. Eds: F.G. Cunningham, P.C. Mac Donald, N.F. Gont, et al: 21th ed. Appleton & Lange 2001:567-618.
9. Sheffield JS. Gestational diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv* 1999, 6:6A.
10. Dölen İ, Özdeğirmenci Ö. Diabetes mellitus ve Gebelik. In: Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ed: M.N. Çiçek, C. Akyürek, Ç. Çelik, A. Haberal. İstanbul, Güneş Kitabevi, 2006:435-450.
11. American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2003, 26, suppl 1: 103-105.
12. Taşpınar B. Pregestasyonel ve gestasyonel diabetes mellitusda takip-tedavi protokollerimiz ve maternal perinatal sonuçları. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 2006.
13. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean deliveryin relation to birth weight and gestational glucose tolerance. Pathophysiology or practice style? *JAMA*. 1996, 275:1165-1170.

14. Jolly MC, Sebire NJ, Harris JP, Regan L, Robinson S. Risk factors for macrosomia and its clinical consequences: a study of 350, 311 pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003, 111:9-14.
15. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart.* 2003, 89:1217-1220.
16. Jensen MD, Damm P, Ovesen P, et al: Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies: *Diabetes Care.* 2004, 27:2819-2823.
17. Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF. Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *New Engl J Med.* 1987, 316:599-606.
18. Akarsu S, Çıtak Kurt A, Kurt N, Yılmaz E, Aygün D. Diyabetik anne bebeğinde klinik ve laboratuvar bulgular. *Fırat Tıp Derg.* 2008, 13:199-204.
19. Aker Çırpan A, Özel M, Doğanay M. Gestasyonel ve pregestasyonel diabette fetomaternal ve neonatal karakteristiklerin ve takiplerin diabetik olmayan gebeler ile karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2002, 12:121-125.
20. Reece EA. Ultrastructural analysis of malformations of the embryonic neural axis induced by in vitro hyperglycemia conditions. *Teratology.* 1985, 32:363-373.
21. Ogata ES. Perinatal morbidity in off spring of diabetic mothers. *Diabetes Rev.* 1995, 3: 652-657.
22. Falls J, Milio L. Endocrine Disease in Pregnancy. In: The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics. Eds: J.B. Brandon, E.H. Amy. 2th ed. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins 2002:162-182.
23. Garner P. Type 1 diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet.* 1995, 346:157.
24. Metin A, Göksun A. Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflama. İç Hastalıkları 2. Baskı Güneş Kitabevi 2003: 2279-2331.
25. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care.* 2004, 27:84-87.
26. Spellacy WN. Diabetes mellitus in, pregnancy In: Donforth's obstetrics and gynecology. Ed: R.J. Scott, P.J. Disaia. 7th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1997: 343-350.
27. Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Sivan E. The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Am J Perinatal.* 1996;13: 449-451.

28. Bennett JP, Vickery BH. Rats and Mice. In: The Laboratory Animals Reproduction and Breeding. Ed: M.A. Suckow, S.H. Weisbroth, C.L. Franklin. Philadelphia, Lea and Febiger, 1970: 299-315.
29. Lohmiller JJ, Swing SP. Reproduction and Breeding In: The Laboratory Rat. Ed: M.A. Suckow, S.H. Weisbroth, C.L. Franklin. Burlington: Elsevier Academic press, 2006:148-159.
30. Fox RR, Laird CW. Sexual cycles. In: Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals. Ed. Hafez ESE, ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1970: 299-315.
31. Cowie AT. Lactation In: Reproduction in Animals, Volume 3. Ed: C.R. Austin, R.V. Short. New York: Cambridge University Press;1984:195-231.
32. Russell LD. Normal development of the testis. In: Pathobiology in the Aging Rat. Ed: U. Mohr, D.L. Dungworth, C.C. Capen. Volume 1, Washington D.C: ILSI Press, 1992: 395-405.
33. Maeda KL, Ohkura S, Tsukamura H. Physiology of reproduction. In: The Laboratory Rat. Ed. G.J. Krinke. New York: Academic Press, 2000: 145-176.
34. Lohmiller JJ, Swing SP. Reproduction and breeding In: The Laboratory Rat. Ed: M.A. Suckow, S.H. Weisbroth, C.L. Franklin. Burlington: Elsevier Academic press, 2006: 148-153
35. Westwood FR. The female rat reproductive cycle: a practical histological guide to staging. *Toxicol Pathol.* 2008, 38:375-384.
36. Oba G, Arslan S, Kaymaz M. Gebelik ve siklus dönemlerinin belirlenmesi amacıyla ratlarda vaginal sitolojinin kullanılması. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2001, 48:51-57.
37. [http://oslovet.veths.no/Homepage.Examination of vagina smears in the rat](http://oslovet.veths.no/Homepage.Examination%20of%20vagina%20smears%20in%20the%20rat). Accessed: 09.09.2010. Available from: <http://oslovet.veths.no/teaching/rat/oestrus/>.
38. Faith RE, Hessler JR. Housing and environment. In: The Laboratory Rat. Ed: M.A. Suckow, S.H. Weisbroth, C.L. Franklin. Academic Press, 2006: 314-315.
39. Singh KB. Persistent estrus models of polycystic ovary disease: on update. *Fertil Steril.* 2005, 84:1228-1234.
40. Mattheij JAM, Sworts JJM. Quantification and classification of pregnancy wastage in 5-day cyclic young and middle-aged rats. *Lab Anim.* 1991, 25:30-34.
41. Kaya M, Çenesiz M. Deneysel hayvanlarının fizyolojisi. In: Laboratuvar Hayvanları. Ed: A. Aksoy, F. Kolbakır, M. Hökelek. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yayınları. 2010:42.
42. Maeda KL, Ohkura S, Tsukamura H, Physiology of reproduction, In: The Laboratory Rat. Ed: G.J. Krinke. New York: Academic Press, 2000:145-146.

43. Mercier O, Perraud J, Stadler JA. Method for routine observation of sexual behaviour in rats. *Lab Anim.* 1987, 21:125-130.
44. Baker DEJ. Reproduction and breeding. In: *The Laboratory Rat, Volume 1.* Ed: H.J. Baker, J.R. Lindsey, S.H. Weisbroth. New York: Academic Press, 1979:153-168.
45. Richardson V. *Diseases of Small Domestic Rotents.* UK, Blackwell Publishing, 2nd Edition, 2003.
46. Freeman ME. The ovarian cycle in the rat. In: *The Physiology of Reproduction.* Ed: E. Knobil, J.D. Neill. New York: Raven Press, 1998:1983.
47. Bliss, M. *The Discovery of Insulin.* University of Chicago Press, , Chicago, USA, 2000.
48. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2005, 22: 359-370.
49. Masiello P. Animal models of type-2 diabetes with reduced pancreatic O-cell mass. *Int J Biochem Cell B,* 2006, 38:873-893.
50. Fröde TS, Medeiros YS. Animal models to test drugs with potential antidiabetic activity. *J Ethnopharmacol.* 2008, 115:173-183.
51. Lenzen S, Tiedge M, Jorns A, Munday R. Alloxan derivatives as a tool for the elucidation of the mechanism of the diabetogenic action of alloxan. In: *Lessons from Animal Diabetes.* Ed: E. Shafrir. Birkhauser, Boston, 1996:113-122.
52. Mythili MD, Vyas R, Akila G, Gunasekaran S. Effect of streptozotocin on the ultrastructure of rat pancreatic islets. *Microsc Res Techniq.* 2004, 63: 274-281.
53. Heparikan Y. *Tıpta İstatistik Yöntem ve Uygulamaları.* Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını, 1981.
54. Arison RN, Ciaccio EI, Glitzer MS, Cassaro JA, Pruss MP. Light and electron microscopy of lesions in rats rendered diabetic with streptozotocin. *Diabetes.* 1967, 16:51-56.
55. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 2001, 50: 536-546.
56. White FR. Streptozotocin. *Cancer Chemoth Rep.* 1963; 30:49-53.
57. Schein PS, O'Connell MJ, Blom J. Clinical antitumor activity and toxicity of streptozotocin (NSC-85998). *Cancer.* 1974, 34:993-1000.
58. Schein PS, Cooney DA, Vernon ML. The use of nicotinamide to modify the toxicity of streptozotocin diabetes without loss of antitumor activity. *Cancer Res.* 1967, 27:2324-2332.

59. Sitasawad SL, Shewade Y, Bhonde R. Role of bittergourd fruit juice in stz-induced diabetic state in vivo and in vitro. *J Ethnopharmacol* 2000, 73:71-79.
60. Tjalve H, Wilander E, Johansson EB. Distribution of labelled streptozotocin in mice: uptake and retention in pancreatic islets. *J Endocrinol.* 1976, 69:455-456.
61. Karunanayake EH, Baker JR, Christian RA, Hearse DJ, Mellows G. Autoradiographic study of the distribution and cellular uptake of (14C)-streptozotocin in the rat. *Diabetologia.* 1976, 12:23-128.
62. Prince PSM, Menon VP, Pari L. Hypoglycaemic activity of *Syzigium cumibni* seeds: effect on lipid peroxidation in alloxan diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 1998, 61:1-7.
63. Al-Shamaony L, Shahba M, Al-Khazraji Twaij HAA. Hypoglycaemic effect of *Artemisia herba alba*. II. Effect of a valuable extract on some blood parameters in diabetic animals. *J Ethopharmacol* 1994, 43:167-171.
64. Rişvanlı A, Aydın M, Kaygusuzoğlu E, Timurkan H. The effect of thyroidectomy on sexual cycle and pregnancy rates in rats. *Turk J Vet Anim Sci.* 2003, 27:873-877.
65. Diamond MP, Moley KH, Pellicer A, et al. Effects of streptozotocin- and alloxan-induced diabetes mellitus on mouse follicular and early embryo development. *J Reprod Fertil* 1989; 86:1–10.
66. Thamocharan M, McKnight RA, Thamocharan S, et al. Aberrant insulin-induced GLUT4 translocation predicts glucose intolerance in the offspring of a diabetic mother. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003, 284:901–914.
67. Büyükleblebici O, Karagül H. Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda kromun biyokimyasal etkileri. *Kafkas UnivVet Fak Derg.* 2012; 18:21-26.
68. O'Sullivan JB. Screening criteria for high risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 1973, 116:895-900.
69. Berkus MD, Longer O. Glucose tolerance test: Degree of glucose abnormality correlates with neonatal outcome. *Obstet Gynecol.* 1993, 81:344.
70. Owen J, Phelon ST, London MB, Gabbe SG. Gestational diabetes survey. *Am J Obstet Gynecol.* 1995, 172:615-620.
71. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol.* 2000, 182:364.
72. Noraihan MN, Justen WHW, Nyi NN, et al. Comparison of maternal-fetal outcomes in gestational diabetes and lesser degrees of glucose intolerance. *J Obstet Gynecol Res.* 2006, 32:107-114.

73. Gunton JE, McElduff A, Sulway M, et al. Outcome of pregnancies complicated by pre-gestational diabetes mellitus. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 2000, 40:38-43.
74. Reece EA, Sivan E, Francis G, et al. Pregnancy outcomes among women with and without diabetic microvascular disease versus non-diabetic controls. *Am J Perinatol* 1998, 15:549.