

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİABETİK VE NON- DİABETİK FARE KALBİNDE OKSİTOSİN  
RESEPTÖRÜNÜN İMMUNOHİSTOKİMYASAL LOKALİZASYONUNUN  
İNCELENMESİ**

**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**Biyolog Serkan ARICI**

**Danışman**

**Doç. Dr. Seyit Ali BİNGÖL**

**HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KARS 2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**

**KAFKAS ÜNİVERSİTESİ**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİABETİK VE NON- DİABETİK FARE KALBİNDE OKSİTOSİN  
RESEPTÖRÜNÜN İMMUNOHİSTOKİMYASAL LOKALİZASYONUNUN  
İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Biyolog Serkan ARICI**

**Danışman**

**Doç. Dr. Seyit Ali BİNGÖL**

**Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı**

**Bu çalışma KAÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından  
desteklenmiştir.**

**Proje No: TS-42 2016**

**KARS 2019**

T.C.  
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Tez Programı çerçevesinde Serkan ARICI tarafından hazırlanmış olan “**Diyabetik ve non-Diyabetik Fare Kalbinde Oksitosin Reseptörünün İmmunohistokimyasal Lokalizasyonunun İncelenmesi**” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy **birliği** ile **kabul** edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18/06/2019

Adı Soyadı:

İmza:

Başkan: Prof. Dr. Abit AKTAŞ

Üye: Prof. Dr. Şahin ASLAN

Üye: Doç. Dr. Seyit Ali BİNGÖL

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../ .../... gün ve .....sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa No</b>
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
TABLolar DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
ÖNSÖZ	IX
ÖZET	X
SUMMARY	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Diyabetes Mellitus'un Tanı ve Sınıflaması	3
2.1.1.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	3
2.1.1.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	3
2.1.1.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	4
2.1.1.4. Pre-diyabetik	4
2.1.1.5. Diğer Spesifik Tipler	4
2.2. Kalp	4
2.2.1. Kalbin Histolojisi	4
2.2.2. Kalbin Anatomisi	6
2.2.3. Kalbin Fizyolojisi	7
2.3. Streptozotosin	8

2.4. Oksitosin ve Oksitosin Reseptörü	9
2.4.1. Oksitosin ve Oksitosin Reseptörünün Pankreas ve Şeker Metabolizması Üzerine Etkisi	10
2.4.2. Oksitosin ve Oksitosin Reseptörünün Kardivasküler Sistemle İlişkisi	10
3. MATERYAL VE METOT	12
3.1. Materyal	12
3.1.1. Deneş Hayvanı Materyalinin Temini ve Barındırılması	12
3.2. Metot	12
3.2.1. Deneş Gruplarının Oluşturulması	12
3.2.2. Diyabet Oluşturulması	13
3.2.2.1. STZ Solüsyonunun Hazırlanması	13
3.2.2.2. Sodyum Sitrat Çözeltisinin Hazırlanışı	13
3.2.3. Ağırlık Ölçümlerinin Yapılması	13
3.2.4. Kan Şekeri Seviyesinin Belirlenmesi	14
3.2.5. Doku Örneklerinin Alınması	14
3.2.6. Histolojik İncelemeler İçin Doku Hazırlanması	14
3.2.7. İmmunohistokimyasal İnceleme	15
3.2.8. İstatistiksel Analizler	16
4. BULGULAR	17
4.1. İstatistiksel Bulgular	17
4.1.1. Canlı Ağırlık Bulguları	17

4.1.2 Kalp Ağırlık Bulguları	18
4.1.3 Açlık Kan Glikoz Bulguları	18
4.2 Histolojik Bulgular	19
4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular	28
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	38
6. KAYNAKLAR	42
7. ÖZGEÇMİŞ	50



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

**ABC:** Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleks

**DAB:** Diaminobenzidin

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Hidrojen Peroksit

**H&E:**Hematoksilen Eosin

**i.p.:**İntraperitoneal

**mM:** Milimolar

**mg:** Miligram

**ml:** Mililitre

**µg:** Mikrogram

**µl:** Mikrolitre

**µm:** Mikrometre

**NO:** Nitrik Oksit

**O<sup>2-</sup>:** Superoksit

**OH:** Hidroksil

**OT:** Oksitosin

**OTR:** Oksitosin Reseptörü

**PAS:** Periyodik Asit Schiff

**PBS:** Fosfat Buffer Salin

**SD:** Standart Sapma

**SOD:** Superoksit Dismutaz

**TABLolar DİZİNİ**

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1.</b> Deney grupları ve yapılan uygulamalar.	13
<b>Tablo 2.</b> Dokulardaki OTR immünoreaktivitesinin derecelendirilmesi	16
<b>Tablo 3.</b> Canlı ağırlıkların grup içinde 0. ve 30.günlere göre karşılaştırması	18
<b>Tablo 4.</b> Kalp ağırlıklarının 30.günde gruplar arasında karşılaştırması	18
<b>Tablo 5.</b> Gruplar arasında açlık kan glikoz değerlerinin karşılaştırması	19
<b>Tablo 6.</b> Kalp dokudaki yapıların Oksitosin Reseptörü İmmunoreaktivite yoğunluğu	29



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Resim 1:</b> Diyabet grubu kalp dokusundaki kolleteral dallanmaların histolojik görünümü H&E boyama	21
<b>Resim 2:</b> Kontrol grubu kalp dokusundaki kolleteral dallanmaların histolojik görünümü H&E boyama	21
<b>Resim 3:</b> Sham grubu kalp dokusundaki kolleteral dallanmaların histolojik görünümü H&E boyama	22
<b>Resim 4:</b> Diyabet grubunda kalp dokusunda miyositlerdeki dejenerasyonun histolojik görünümü. H&E boyama	22
<b>Resim 5:</b> Kontrol grubunda kalp dokusundaki miyositlerin histolojik görünümü. H&E boyama	23
<b>Resim 6:</b> Sham grubunda kalp dokusundaki miyositlerin histolojik görünümü H&E boyama	23
<b>Resim 7:</b> Diyabet grubu, kalp dokusunda perikardiyum ve miyokardiyumun histolojik görünümü. Triple boyama	24
<b>Resim 8:</b> Kontrol grubu, kalp dokusunda perikardiyum ve miyokardiyumun histolojik görünümü. Triple boyama	24
<b>Resim 9:</b> Diyabet grubu kalp dokusu ve kapakçık dokusunun histolojik görünümü. PAS boyama	25
<b>Resim 10:</b> Sham grubu kalp dokusu ve kapakçık dokusunun histolojik görünümü PAS boyama	25
<b>Resim 11:</b> Kontrol grubu kalp dokusundaki endokardiyum ve purkinje hücrelerinin histolojik görünümü. PAS boyama	26
<b>Resim 12:</b> Kontrol grubu büyük damar histolojik görünüm PAS boyama	26
<b>Resim 13:</b> Diyabet grubu kalp dokusunun boyuna kesitinde interkalat disk görünümü. H&E boyama	27
<b>Resim 14:</b> Kontrol grubu kalp dokusunun boyuna kesitinde interkalat disk görünümü. H&E boyama	27
<b>Resim 15:</b> Sham grubu kalp dokusunun boyuna kesitinde interkalat disk görünümü. H&E boyama	28
<b>Resim 16:</b> Diyabet grubu kalp dokusundaki OTR immunoreaktivitesi	30

<b>Resim 17:</b> Kontrol grubu kalp dokusundaki OTR immunoreaktivitesi	30
<b>Resim 18:</b> Sham grubu kalp dokusundaki OTR immunoreaktivitesi	31
<b>Resim 19:</b> Diyabet grubu kalp dokusu, miyokardın iç bölgesi (A) ve epikardiyuma yakın perifer bölgesi (B).	31
<b>Resim 20:</b> Kontrol grubu kalp dokusundaki OTR immunoreaktivitesi bazı hücrelerde sitoplazmik immunoreaktivite	32
<b>Resim 21:</b> Sham grubu kalp dokusunda hücreler arası membranda OTR immunoreaktivitesi (ok ucu)	32
<b>Resim 22:</b> Sham grubu kalp dokusundaki purkinje hücresindeki OTR immunoreaktivite ok ucu	33
<b>Resim 23:</b> Sham grubu kalp dokusu endokardiyumdaki bazı hücrelerin çekirdeklerindeki OTR immunoreaktivitesi	33
<b>Resim 24:</b> Sham grubu kalp kapakçıklarında OTR immunoreaktivitesi	34
<b>Resim 25:</b> Diyabet grubu kalp dokusunda purkinje hücrelerinde OTR immunoreaktivitesi	34
<b>Resim 26:</b> Diyabet grubu kalp dokusunda purkinje hücreleri ve miyosit hücreleri membranında OTR immunoreaktivitesi	35
<b>Resim 27:</b> Kontrol grubu kalp dokusunda purkinje hücrelerinde OTR immunoreaktivitesi	35
<b>Resim 28:</b> Kontrol grubu kalp dokusunun enine kesitinde hücre membranlarında (kısa ok), purkinje hücresinde (uzun ok), endotel yasısı epitelindeki (turuncu ok) OTR immunoreaktivitesi	36
<b>Resim 29:</b> Diyabet grubu kalp dokusu enine kesitinde miyosit hücrelerindeki OTR immunoreaktivitesi	36
<b>Resim 30:</b> Sham grubu kalp kası enine kesitinde miyosit hücre membranında OTR immunoreaktivitesi (kısa ok), hücreler arası bağ dokuda OTR immunoreaktivitesi izlenmemektedir (uzun ok)	37
<b>Resim 31:</b> Kontrol grubu kalp kası boyuna kesitte hücrelerin sitoplazmasında OTR immunoreaktivitesi, interkalat disklerde (Ok) az reaktivite görülmektedir	37
<b>Resim 32:</b> Sham grubu kalp kası, negatif kontrol	38

## ÖNSÖZ

Yüksek Lisans eğitimim sürecinde, eğitimime büyük katkıları olan başta tez danışmanım Doç. Dr. Seyit Ali BİNGÖL'e, eğitimim ve araştırmam süresince benden desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Şahin ASLAN, Prof. Dr. Ebru KARADAĞ SARI, Doç. Dr. Turgay DEPREM, Doç. Dr. Serap KORAL TAŞCI, Doç. Dr. Sevda ELİŞ YILDIZ, Prof. Dr. Abit AKTAŞ, Doç. Dr. Muzaffer Başak ULKAY'a laboratuvar çalışmalarındaki desteklerinden dolayı, Doktora Öğrencileri Serdar YİĞİT ve Ayşe AYDOĞAN'a, Dr. Engin YALMANCI, ayrıca sağladığı finansmandan ötürü Kafkas Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP)'ne, aynı zamanda bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve hayatımın tüm aşamalarında olduğu gibi yüksek lisans eğitimim süresince de desteklerini esirgemeyen aileme ve son olarak sevgili eşim Derya ARICI'ya teşekkür ederim.

## ÖZET

Bu çalışmada, diyabetik ve non-diyabetik fare kalp dokusunda oksitosin reseptörünün immunohistokimyasal lokalizasyonunun incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada 18 adet Balb-c cinsi erkek fare kullanıldı. Deney grupları; kontrol, sham ve diyabet grubu olarak belirlendi. Diyabet grubuna i.p. enjeksiyonla Streptozotosin (STZ) verildi ve diyabet oluşturuldu. Sham grubuna yine i.p. yolla sodyum sitrat çözeltisi uygulandı. Kontrol grubundaki hayvanlara ise herhangi bir uygulama yapılmadı. STZ uygulandıktan 30 gün sonra farelere eter anestezi altında servikal dislokasyon yapıldıktan sonra kalp dokuları alındı. Alınan her bir kalp dokusu düşey olarak ikiye bölünerek rutin histolojik işlemlerden geçirilerek parafinde bloklanıp kesitler alındı. Alınan kesitlere, histolojik olarak incelenmek üzere Crossman'ın üçlü boyaması (triple), H&E ve PAS yapıldı. Oksitosin reseptörü'nün immunoreaktivitesi Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleks (ABC) metodu uygulanarak belirlendi. Deney süresi bitiminde; grupların canlı ağırlıkları, kan glikoz seviyesi, doku ağırlıkları ve kalp doku örneklerinde oksitosin reseptörünün immunohistokimyasal lokalizasyonu ve dokunun histolojik yapısı karşılaştırıldı. Diyabet grubunda ilk ve son gün canlı ağırlığı karşılaştırıldığında son gün canlı ağırlığında azalma belirlendi. Kalp dokusunun ağırlıkları gruplar arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel düzeyde bir fark olmadığı. Histolojik incelemeler sonucunda diyabet grubunda diğer gruplardan histolojik açıdan belirgin bir farklar olduğu tespit edildi. Immunohistokimyasal incelemeler sonucunda, sham ve kontrol gruplarında oksitosin reseptörünün benzer özellikte immunoreaktivite gösterdiği görüldü. Diyabet grubunda ise diğer gruplara göre oksitosin reseptörünün immunoreaktivitesinin endotel ve kapiller alanlarda benzer, hücre membranı, sitoplazma ve purkinje hücrelerinde daha az olduğu görüldü.

**Anahtar Sözcükler:** Diyabet, immünohistokimya, Kalp, Oksitosin, Oksitosin Reseptörü

## SUMMARY

The aim of this study was to investigate the immunohistochemical localization of oxytocin receptor in diabetic and non-diabetic mouse heart tissue. Eighteen male Balb-c mice were used in the study. Animals were divided into three groups; control, sham and diabetes. The diabetes group was given STZ by i.p injections and diabetes was induced. Sham group was again treated with sodium citrate solution by ip. The animals in the control group did not receive any treatment. After 30 days of STZ application, mice were cervical dislocated under ether anesthesia and their heart tissues were removed. Each heart tissue was vertically divided into two parts and routine histological procedures were applied and then tissues were blocked in paraffin and sections were taken. For histological examination, Crossman triple staining, H&E and PAS were applied to the sections. Immunoreactivity of OTR was determined by Avidin-Biotin-Peroxidase Complex (ABC) method. At the end of the study period; live weight of the groups, blood glucose level, tissue weights and immunohistochemical localization of OTR in heart tissue samples and histological structure of tissue were compared. When the first and last day body weight were compared in the DM group, it was determined a decrease in the last day and in control group, it was determined an increase in the last day. When weights of heart tissue were compared between the groups, there was no statistically significant difference between the groups. As a result of histological examinations, it was found that there was a significant difference histologically in the diabetes group from the other groups. Immunohistochemical examinations showed that oxytocin receptor showed similar immunoreactivity in sham and control groups. In the diabetic group, the immunoreactivity of oxytocin receptor was similar in endothelial and capillary areas, but less in cell membrane, cytoplasm and purkinje cells.

**Keywords:** Diabetes, immunohistochemistry, Heart, Oxytocin and Oxytocin Receptor

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülin salgılanmasında yetersizlik ve/veya insülin etkisindeki bozukluklar nedeniyle ortaya çıkan, hiperglisemi ile tanınan ve bir çokkomplikasyon ile karakterize bir hastalıktır (Roth 2007). American Diyabetes Association (ADA) kriterlerine göre, açlık kan şekerinin (AKŞ) normal değeri <100 mg/dl olması gerekmektedir. AKŞ'nin  $\geq 126$  mg/dl olması durumunda kişi aşikar DM olarak kabul edilmektedir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2013).

2005'te dünya genelinde 230 milyon diyabet hastası olduğu bildirilmiştir. 2013'te 382 milyon olan diyabetli sayısının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (<http://www.idf.org/diyabetesatlas/data-visualisations>).

Oksitosin(OT); 9 aminoasitten oluşan peptit yapılı bir hormondur (Du Vigneaud 1956).OT'nin şeker metabolizması üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Oksitosinin glisemik kontrolde etkili olduğu, pankreastan salgılanan insülin ve glukagon sekresyonunun artmasına neden olduğu literatürlerde belirtilmiştir (Bjorkstrand 1996).

Oksitosin kardiyak kök hücrelerinde diferansiyasyonu uyarır (Soares ve ark.1999, Favaretto ve ark 1997). ANP üzerinden natriürez sağlar (Petersson 2008). Sistemik kan basıncını düşürdüğü ayrıca oksitosinin kalpte parasempatik uyarı (negatif inotrop ve kronotropik) etkiler gösterdiği bilinmektedir (Houshmand 2009). Oksitosinin hipertansiyon gelişimini önlediği de belirtilmiştir (Ondrejckova 2009).

Oksitosin ve Oksitosin Reseptörü kalpte bulunmaktadır. Oksitosin kalpte direkt veya ANP, NO stimülasyonu sağlayarak kardioprotektif etkiler (apoptozis önleyici) oluşturmaktadır (Paquin ve ark. 2002, Jankowski 2004).

Bu çalışmada, DM'un kalp dokusundaki Oksitosin Reseptörünün immünoaktivitesi, lokalizasyonu ve kalp dokusunun genel histolojik yapısı üzerine olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus pankreastaki beta hücrelerinin insülin üretimindeki bozukluklardan veya insülin etkisindeki bozukluklardan kaynaklanan metabolik bir hastalıktır. Diyabetes mellitusun akut ve kronik komplikasyonları görülmektedir. Hastalığın ilerlemesiyle tüm dokularda nöropatik ve kardiyovasküler bozukluklar görülmektedir (Watkins 1996, Tanyeri 1996). Diyabet gelişiminde; sağlıksız beslenme, geçirilen enfeksiyonlar, nörolojik bozukluklar, genetiksel yatkınlık, tiroid bezi, hipofiz bezi ve böbrek üstü bezlerindeki patolojik değişimlerde etkilidir (Yılmaz 1999).

DM da en sık görülen belirtileri, aşırı bir şekilde görülen açlık hissi ve çok yemek yeme (polifaji), ağız kuruluğu ve buna bağlı olarak çok su içme (polidipsi) ve sık sık idrara çıkmadır (poliüri). Ayrıca bulanık görme, deri enfeksiyonları, yaraların geç iyileşmesi ve baş ağrısı gibi klinik belirtilerinde görüldüğü de bilinmektedir (İmamoğlu ve ark. 1995).

2005 yılında tüm dünyada 230 milyon diyabet hastası olduğu belirtilmiştir. 2013'te 382 milyona ulaşan bu sayının 2035 yılında 592 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (<http://www.idf.org/diyabetesatlas/data-visualisations>). Diyabet tüm dünya görülen bir hastalıktır. Ancak gelişmiş ülkelerde daha sık görüldüğü bilinmektedir (Wild ve ark. 2004). 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 (<http://www.idf.org/diyabetesatlas/data-visualisations>).

Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TURDEP)'nin 1997-1998 yıllarında 20 yaş ve üzeri 24788 kişide yaptığı çalışmada, diyabet prevalansı %7,2 olarak belirtilmiş, 2010 yılında 20 yaş ve üzeri 26499 kişide yaptığı ikinci bir çalışmada ise bu prevalansı, yaklaşık iki kat artışla %13,7 olarak bildirilmiştir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2011 yılında, 20-79 yaş grubu için DM prevalansının %8,3 olduğunu belirtmiş ve bu durumun, 2030'da %9,9 olacağını bildirmiştir.

### **2.1.1.Diyabetes Mellitus'un Tanı ve Sınıflaması**

2003 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabeti; Tip 1 DM, Tip 2 DM, Gestasyonel DM (GDM), spesifikdiyabet tipleri ve prediyabet olarak beş klinik sınıfta incelenmiştir (Başkal 2003).

#### **2.1.1.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus**

Tip 1 Diyabetes Mellitus (T1DM), Pankreas  $\beta$  hücrelerinin yıkımından kaynaklanan insülin salgımadaki yetersizlik sonucu gelişen hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bozukluktur (Craigve ark. 2009).

Tip 1 DM çocukluk ve juvenil çağda en sık görülen endokrin hastalığıdır. Doğumdan sonraki ilk 6 ay nadir görülürken 9. Aydan itibaren görülme sıklığı artmaya başlar. 5-7 yaş grubunda ve puberte döneminde en yüksek seviyede görüldüğü bilinmektedir.

T1DM, komplikasyon riski ile çocukların yaşam kalitelerini, sosyal faaliyetlerini, fiziksel ve ruhsal halleri olumsuz etkilenmektedir (Rubin ve Peyrot, 1999, Johson ve Perwien, 2001). Tip1 DM daha çok kış mevsiminde daha çok karşılaşılan bir hastalıktır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumlarda diyabet prevalansının hızla arttığı bilinmektedir (Zimmet ve ark. 1999).

Türkiyede çoğu okul yaşında 15000 civarında diyabetli çocuğun olduğu ve her yıl 1500-1700 civarında çocuğa Tip 1 Diyabet tanısı konduğu öngörülmektedir (Çocuk Endokrin Derneği [ÇED], 2010). Dünya genelinde ise her yıl 14 yaş altı 79000 çocuğa T1DM tanısı konduğu tahmin edilmektedir (International Diabetes Federation [IDF], 2014).

#### **2.1.1.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus**

Yetişkin insanlarda görülen, organizmanın ürettiği insülinin, hücre reseptörlerince algılanamayıp hücre içerisine alınamadığı durumda hücre içerisinde absorbe edilen glukoz enerji olarak kullanılamaz bu durumda tip 2 diyabet gelişmeye



başlar. Tip 2 diyabette periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir ve glukoz tutulumunun az olduğu bilinmektedir. Tip 2 DM'de diyabet belirtileri geç ortaya çıkmaktadır bu nedenle diyabet tanısı geç konmaktadır (American Diabetas Assocation 2010, Whittington ve ark 2001).

### **2.1.1.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus**

Gebeliğin 24. haftasından önce bilinen karbonhidrat intoleransı olmayan gebelerin 24-28. haftada AKŞ nin 126 mg/dl üzerinde olması durumunda birey GDM olarak kabul edilir (Metzger 1991).

### **2.1.1.4. Pre-diyabetik**

Kan şekeri düzeyi normalden yüksek olduğu halde, diyabet tanısı koymaya yeterli yükseklikte değilse bu durumda kişi pre-diyabetik (gizli şeker hastası) olarak tanımlanır (Erdoğan 1997).

### **2.1.1.5. Diğer Spesifik Tipler**

Diyabetin diğer spesifik tipleri; insülin saygılayan hücrelerde genetiksel bozukluklar, ekzokrin pankreas hastalıkları ve endokrinopatigibi bozukluklar sonucunda görülmektedir (Olgun 2002).

## **2.2. KALP**

### **2.2.1. Kalbin Histolojisi**

Kalp; kalp kasından oluşan ritmik kontraksiyonlar yaparak kanın tek yönlü akışını sağlayan bir organdır. 2 atrium ve 2 ventrikül olmak üzere dört odacıktan oluşur. Atriumlar kalbin kanı alan odacıklarıdır. Venrikuluslar ise kanı dolaşıma gönderen odacıklardır. Kalbin sağ ve sol bölümleri interatrial ve intervenriküller septumlar ile birbirinden ayırır. Kalbin pompaladığıkan, akciğer dolaşımı ve sistematik dolaşımı şeklinde diğer organlara gönderilir. Kan vena kava kranialis ve vena kava kaudalis ile sağ atriuma gelir,buraya gelen kan atrioventriküler (tiküspid

kapakçık) yol ile sağ ventriküle geçip temizlenmek üzere arteriya pulmonalis aracılığıyla akciğere pompalanır. Akciğerde temizlenen kan; vena pulmonalis aracılığı ile kalbin sol atriumuna dönen kan atriyo ventriküller valvül (biküspit=mitral kapak) ile sol ventriküle oradanda aorta ile sistematik dolaşıma pompalanır. Atriyoventriküler kapakçıklar kanın atriyumlara dönüşünü engellerken aorta yakınında yer alan semilunar kapakçıklar kanın kalbe dönüşünü engeller. Kalp içten dışa doğru 3 katmandan oluşmaktadır(Özer ve ark. 2013).

**Endokardiyum:**Kalbin iç yüzünü örter. Tek katlı yassı endotel hücrelerinden oluşan endotel ve fibroelastik bağ dokudan oluşan subendotel katmanları endokardiyumu oluşturur. Subendotel katmanı elastik iplikler ve düz kas hücreleri bakımından zengindir ayrıca impuls iletim sistemini sağlayan purkinje hücreleri bu katmanda bulunmaktadır (Özer ve ark. 2013).

**Miyokardiyum:** Endokardiyumdan sonra gelen katmandır. Kalp duvarının esas unsurları burada bulunmaktadır. Miyokardiyum, ventriküllerde atriyuma oranla daha kalındır(Girgin ve ark. 2015).

Kalp kasında miyofibrillerden kaynaklanan bantlaşmalar görülür bu nedenle çizgili görünümüleri vardır. Kalp kası hücrelerinin çekirdeği hücre merkezinde bulunmaktadır. Kalp kası tellerinin birbirine bağlandığı noktalar kalın diskler şeklinde görülmektedir. Bu diskler interkalat disk olarak adlandırılmaktadır. Işık mikroskopunda merdiven gibi görünmektedir. İnterkalat diskler en çok M. Papillaris bölümünde belirgindir. Kalp kası hücreleri komşu hücrelerine kollateral kollar olarak bilinen yan kollarla bağlanırlar. Bu hücrelerin arasında bağ doku ile dolu olup kan damarından zengindir. Kalp kası tellerinde sarkoplazma retikulumu boldur ancak enine tubuluslar iyi gelişmemiştir. Kalp kasında terminal sistem yerine diyardlar gelişmiştir. Sarkoplazmik retikulumlar invaginasyon yaparak kalsiyumun depolandığı kesecikleri oluşturur(Özer ve ark. 2013).

**Perikardiyum(Epikardiyum):**Kalbi dışardan saran seröz zarıdır. Kalbin dış yüzü tek katlı yassı mezotel hücreleri ve gevşek bağ dokudan oluşmuştur. Bu katmanda sinirler, sinir gangliyonları, damarlar ve kalbi sarı yağ doku bulunmaktadır(Özer ve ark. 2013).

Kalp valvülleri endotelin yaptığı kıvrımlardan oluşur. Dış yüzü endotel hücreleriyle örtülür iç kısmında ise fibröz doku bulunmaktadır. Fibröz doku kalp iskeleti içinde kordo tendinea olarak bilinen ipliksel uzantılar meydana getirir. Bu uzantılar kantraksiyon anında ventriküllerin ters dönmesini engellemektedir(Girgin ve ark. 2015).

### 2.2.2. Kalbin Anatomisi

Göğüs boşluğu (*cavitas thoracis*) mediastinum ile sağ ve sol plevra boşluklara ayrılır. Mediastinum her iki yandan akciğerlere komşudur. Burada kalp, damarlar, gevşek bağ doku içine yerleşmiş lenf düğümleri, timüs, özafagus ve trakea bulunmaktadır (Cordon ve ark 2005).

Sistem ve pulmoner dolaşımın müsküler pompası olan kalp; damarlarca zengin olan perikard kesesi içinde yer almaktadır. Kalp, tabanı üstte tepe kısmı altta olan koni şekilli hafif yassı bir organdır. Mediastinumun orta bölümünde 2-6. kaburgalar hizasında, hafif sola doğru eğik olarak sternumun arkasında bulunmaktadır. İnsanda ortalama ağırlığı 300gr, hacmi ise 500-700cm<sup>3</sup> civarındadır (Cordon ve ark 2005).

Kalpte iki atrium ve iki ventrikül olmak üzere dört boşluk bulunmaktadır. Atrium ve ventriküllerin dış yüzeyini intravenriküler(sulcus intervenricularisanteriyor et posteriyor) ve koroner oluklar (sulcus coronaris) belirler. Kan dolaşımı atriumlar ile venriküller ve ventriküllerle aorta ve pulmoner trunkus arasında bulunan tek yöne açılan kapakçıklar sayesinde devam ettirilir (Cordon ve ark 2005).

Kalbin ön yüzünün (*facies sternocostalis*) büyük bir bölümünü sağ ventrikül oluşturmaktadır. Ön yüz vertikal yönde seyreden koroner oluk aracılığıyla sağ ventrikülden ayrılmaktadır. Sol ventrikülden ise ön oluk (sulcus interventricularis anterior) sayesinde ayrılmaktadır. Kalbin ön yüzü yukarıya doğru aortanın ve pulmoner arterin başlangıç kısmını oluşturmaktadır. Kalbin arka yüzü (*basis cordis*) dört köşeli olup dört pulmoner venin açıldığı sol atrium tarafından şekillenir. Apex cordis kalbin sol alt tarafında yer alır sol ventrikülün uç noktası apex cordis ile son

bulmaktadır. Kalbin alt yüz (facies diaphragmatica) hatlarını önde sağ ve sol ventriküller, arkada ise sağ atrium oluşturmaktadır. Sol yüzün bir bölümü sol atrium büyük bir kısmını ise sol ventrikül oluşturmaktadır. Bu yüz sol akciğer ile temas halindedir. Kalbin sağ yüzünde bulunan sağ atrium sağ akciğerle doğrudan temas halindedir. Kalbin bu boşluğu üstten vena cava superior alttan da vena cava inferior açılmaktadır (Cordon ve ark 2005).

### **2.2.3. Kalbin Fizyolojisi**

Kalp kası yapısal olarak iskelet kasına fonksiyon bakımından düz kasa benzemektedir. Kalp; atrium kası, ventrikül kası ve özelleşmiş uyarıcı kas lifleri olmak üzere üç tip kas lifinden oluşturmaktadır. Atrium ve ventrikül kaslarının kasılma süresi uzundur. Bu kaslar sadece kasılma özelliği ile iskelet kasından farklılık gösterirler. Özelleşmiş uyarıcı ve iletici kas lifleri çok az miktarda miyofibril içerirler. Bu lifler implus oluşturma ve iletme özelliği ile kalp fonksiyonlarında önemli bir yere sahiptir. Özelleşmiş uyarıcı ve iletici liflerinin kasılma özelliği çok zayıftır. Atrium ve ventrikül kasları iskelet kasından farklı olarak birbirine paralel seyrederek bir araya gelen kas liflerinin kafese benzer şekilde organizasyonundan meydana gelir (Cordon ve ark 2005).

Kalp kası hücreleri birbirlerine gap junction olarak bilinen oluklu bağlantılarla bağlanırlar. Bu bölgeler interkalat disk olarak isimlendirilir. Hücrelerden her hangi birine gelen implus bir hücreden diğerine böylece bütün atrium ve ventrikül kaslarına yayılır. Sadece kalp kaslarında görülen bu durum sinsisyum özelliği olarak adlandırılmaktadır. İki ventrikül duvarını oluşturan ventrikül sinsisyumları ve iki atrium duvarını oluşturan atrium sinsisyumları olmak üzere kalp iki ayrı sinsisyumdan oluşmaktadır (Cordon ve ark 2005).

Atrium ve ventrikülleri birbirinden ayıran kapakçıkların etrafında fibröz doku bulunmaktadır. Fibröz doku yalıtkan özellik gösterdiğinden dolayı atriuma iletilen aksiyon potansiyelleri, atrium sinsisyumundan ventrikül sinsisyumuna sadece özelleşmiş bir ileti sistemi aracılığıyla geçmektedir. Bu durum Atriyum-Ventrikül düğümünden implusun geçmesini geciktirmektedir. Böylece ventriküller atriumlardan

kısa bir süre sonra kasılır. Bu sistem kalbin pompa etkisinin devamlılığı açısından oldukça önemlidir (Cordon ve ark 2005).

### 2.3. STREPTOZOTOSİN

Streptozotosin nitrozüre grubu taşıyan alkilleyici bir kemoterapötiktir. 1950 yılında *Streptomyces achromogenes* mantarından izole edilmiştir. Deoksiribonükleik asitte alkillenme oluşturarak hücre ölümüne yol açmaktadır (Khaki ve ark. 2010) Sıçanlarda deneysel diyabet oluşturmak için en çok kullanılan doz i.p. yöntemle 60-80 mg/kg'dır (Kushwaha ve Jana 2013). Ancak daha yüksek dozlar da kullanılabilir. Fare dozu 150 mg/kg'dır. Sıçanlarda 40 mg/kg dan daha düşük dozlar diyabet oluşturmak için yetersiz kalmaktadır. Streptozosin pH 4.5, 0.1 mollük sitrat tampon içinde çözülerek uygulanır (Rajasekaran ve ark.2005).Streptozosin verildikten 48 saat sonra kuyruk veninden ölçülen kan glukoz seviyesi 200-300 mg/dL'den yüksek olması durumunda denekler diyabetik kabul edilir (Khaki ve ark. 2010).

Diyabetin Dünya genelinde hızla artması bu hastalığın anlaşılmasına yönelik yapılan deneysel diyabet modellerini yaygınlaştırmıştır (Öztürk ve ark. 2002, Khaki ve ark. 2010, Kushwaha ve Jana 2013).

STZ uygulanan hayvanların kan glikoz değerinde 3 faz görülür. STZ uygulandıktan hemen sonra başlayan faz hiperglisemik faz olarak adlandırılmaktadır. Bu aşamada plazma insülin düzeyi düşük kan şekeri düzeyi oldukça yüksek olmaktadır. Uygulamadan hemen sonraki ilk 2 saat içerisinde karaciğerdeki glikojenin ani yıkımından dolayı geçici hiperglisemi görülür. İkinci faz; uygulamadan 6 saat sonra başlar ve hipoglisemi ile karakterize edilir. Uygulanan STZ pankreas beta hücrelerinin kümeler halinde ölmesine neden olur böylece aşırı miktarda insülin salgınır ve hipoglisemi görülür. Bu dönemde plazma insülin düzeyi çok yüksektir. Üçüncü faz; 10- 12 saat sonra başlayan hiperglisemi dönemidir. Plazma insülin düzeyi düşer ve ilerleyen zamanlarda da düşük olarak kalır (Rajasekaran ve ark.2005).

#### 2.4. Oksitosin ve Oksitosin Reseptörü

Oksitosin(OT); Sistein- Tirozin- sistein- prolin- lösün- glisin izolösün- glutamin- asparajin- dizilimine sahip, 9 aminoasitten oluşan peptit yapılı bir hormondur. Hipofizin arka lobudan salgılanır. Oksitosinin atom ağırlığı 1007 daltondur. 1 mol oksitosin 1007,19gramdır (Ross ve ark. 2009).

Oksitosin; 1906 yılında Sir Hanry Dale tarafından bulunmuştur. Gebe kedilerin uterusunda ilk defa görülen Oksitosinin uterusu kontraksiyonu sağlayarak doğumu hızlandırdığı Dale tarafından farkedilmiştir. Oksitosin yunanca hızlı doğum anlamına geldiğinden dolayı Dale'nin hormona bu ismi verdiği bilinmektedir (Hanry Dale 1906).

Oksitosin sentezi yapılan ilk peptid hormondur. 1953 yılında Vincent du Vigneaud tarafında sentez edilen Oksitosin sentez edilen ilk peptid horman olması nedeniyle 1955 yılında Vincent du'ya Nobel ödülü kazandırmıştır (Vigneaud 1956). Oksitosin; hipotalamus supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde, magnosellüler nörosekretuar hücrelerde yapılıp, arka hipofize, nörofizinden taşınır. Ayrıca bu bölgeden çıkan aksonlar nukleus akkumbense projekte olurlar (Ross ve ark. 2009).

Oksitosinin, beyin omurilik sıvında (BOS) ölçümlerinden diüurnal ritmi olduğu belirtilmiştir. Oksitosin Reseptörü (OTR) membranda bulunur ve Gq üzerinden etkili olduğu bilinmektedir (Amico ve ark, 1983) OT ve OTR'nin birçok dokuda etkili olduğu bilinmektedir.

Oksitosin ve Oksitosin Reseptörünün erkek genital sistemde Ejukulasyon, prostatik üretra, mesane boynunda ve duktus ejukulatoriusta etkilerinin bulunduğu bilinmektedir. Oksitosin erkek genital sistemdeki etkisini V1a reseptörü üzerinden yapar (Gupta ve ark. 2008).

Oksitosin Reseptörünün beyinde çok yaygın olarak bulunmaktadır. Limbic system (santral amygdaloid nukleus, ventral subikulum, talamus, hipotalamus ventromedial nukleus), Basal ganglionlar, beyin sapı, spinal kord oksitosin reseptörünün yoğun olarak bulunduğu yerler arasındadır (Tribollet ve ark 1992).

Oksitosinin hayvanlarda lokomotor aktiviteyi azalttığı bilinmektedir. Yüksek dozda oksitosin sedatif etkiler oluşturmaktadır. (Uvnas ve ark. 1994). Oksitosin

verilen erişkinlerde sinirlilik ve anksiyetenin azaldığı bilinmektedir. Ayrıca öğrenmede azalmanın meydana geldiği de bildirilmiştir (Bruins ve ark. 1992).

#### **2.4.1. Oksitosin ve Oksitosin Reseptörü'nün Pankreas ve Şeker Metabolizması Üzerine Etkisi**

Oksitosinin şeker metabolizması üzerinde etkili glisemik kontrolde etkili olduğu bilinmektedir. Oksitosin pankreastan salgılanan insulin ve glukagon sekresyonunun arttırmasına neden olmaktadır (Bjorkstrand ve ark 1996).

Oksitosin farklı dozlarda fare, tavşan, koyun, köpek inek gibi denekler üzerinde uygulanmıştır. Oksitosin uygulamalarının pankreasta Oksitosinin bağlanma bölgelerinin (OTR) artmasına neden olduğu bildirilmiştir (Sulu ve ark. 1999).

Koyunlara yapılan Oksitosin uygulamasında insülin ve glukagon salınımını arttırdığı belirtilmiştir (Mineo ve ark. 1997, Wallin ve ark. 1989).

Tavşanlara yapılan Oksitosin uygulamasının ikinci dakikadan itibaren insülin düzeyinde anlamlı bir artışa neden olurken glikoz ve glukagon düzeylerini etkilemediği belirtilmiştir (Knudison 1981).

Köpeklerdeki Oksitosin uygulamasında onbeş dakikadan sonra plazma glikoz, insülin ve glukagon düzeylerinde artış olduğu bilinmektedir (Aitszuler ve Hamshire 1981). Ayrıca hipoglisemide Oksitosin düzeyinin arttığı da bilinmektedir (Gutkowska ve ark. 1997). Hayvanlara verilen oksitosinin vagal kolinerjik aktivasyon ile insulin salınımını arttırır (Danalache 2007).

#### **2.4.2. Oksitosin ve Oksitosin Reseptörü'nün Kardiovasküler Sistemle İlişkisi**

Merkezi sinir sisteminde Oksitosin içeren aksonların kalp damar sistemini kontrol eden beyindeki hücre çekirdeklerinde desonlanmaktadır. Bu bağlantı Oksitosinin kalp-damar sisteminin merkezel düzenlenmesinde etkili olduğunu düşündürmektedir Çevresel Oksitosinin uygulamalarının canlıların arteriyel basıncında düşüşe neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Petty ve ark.

1985).İntravenöz ve intraperitonel yollarla hayvanlara enjekte edilen Oksitosinin Atrial Natriüretik Peptit (ANP) salınımını arttırarak idrar aracılığıyla sodyum atılımını hızlandırdığı bilinmektedir (Haanwinckel ve ark 1985).

Oksitosin ve reseptörü kalpte bulunmaktadır. Oksitosin kalpte direkt veya ANP, NO stimülasyonu sağlayarak kardioprotektif etkiler (apoptozis önleyici) oluşturmaktadır. (Paquin 2002 ve ark, Jankowski 2004)

Oksitosin kardiyak kök hücrelerin diferansiyasyonu uyarır (Soares ve ark.1999, Favaretto 1997). ANP üzerinden natriürez sağlar (Petersson 2007). Sistemik kan basıncını düşürür. Oksitosin kalpte ayrıca negatif inotropve kronotropik(yavaşlatıcı) etkiler gösterir (Houshmand 2008). Parasempatik sistem üzerine nöromodulator etkilidir. Hipertansif sıçanlara doğumdan itibaren Oksitosin verildiği bir çalışmada Oksitosinin hipertansiyon gelişmesini önlediği belirtilmiştir (Ondrejckova 20099. Miyokard infarktüs (MI) hayvanlarda, Oksitosinin kardiyak fonksiyonları iyileştirdiği bildirilmiştir (Authier ve ark 2009, Miki ve ark 2009). Tavşan miyokard iskemi-reperfüzyon modelinde oksitosin verilmesi ERK1/2, AKT ve eNOS sistemini aktive ettiğide bilinmektedir (Asad ve ark 2001).

Oksitosinin kalp kası üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçlayan bir çalışmada kalbin sağ kulakçığı inkübe edilerek kan hacminde artışın olduğu ve bunun baroreseptörler tarafından algılanarak hipotalamusa iletilmesi sonucu Oksitosin salınımının başladığı bildirilmiştir. Salgılanıp kana verilen Oksitosin, dolaşımila sağ atriüma gelmekte ve burada buluna Oksitosin Reseptörü moleküllerini aktifleştirerek ANP salınımını uyarmaktadır (Favaretto ve ark. 1997). ANP reseptörler aracılığıyla guinilat siklazı (sGMP) aktifleştirmektedir. Salgılanan sGMP sinoatrial düğümün uyarı oluşturma sıklığını azaltmaktadır. Serbest kalan sGMP moleküllerinin negatif inotropik etki oluşturduğu böylece sağ kulakçıktan çıkan kan hacminde azalma olduğu belirtilmiştir. Artış gösteren ANP molekülleri sağ karıncıkta negatif inotropik etki oluşturmaktadır. Sonuç olarak bu döngü kalbin sağ bölmelerini etkileyerek kalpten kan çıkışını azalttığı bildirilmiştir.

ANP molekülleri böbrekten Na çıkışını arttırmaktadır. Böylece böbrekten çıkan kan hacminin azalmasını sağlamaktadır (Favaretto ve ark. 1997).



### **3. MATERİYAL VE METOT**

Bu çalışma için Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan (KAÜ-HADYEK) 25.05.2016 tarihinde 2016-042 sayılı etik kurulu numarası ile onay alınmıştır. Deneysel aşamalar Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde, laboratuvar aşaması ise Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir.

#### **3.1. Materyal**

##### **3.1.1. Deney Hayvanı Materyalinin Temini ve Barındırılması**

Çalışmada kullanılan deney hayvanları Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edildi. Çalışmada 18 adet erkek *Balb-c* cinsi fare kullanıldı. Her kafeste 6 hayvan olmak üzere denekler rastgele ayrıldı. Hayvanlar  $25 \pm 2$  sıcaklıkta ve % 60-65 civarında nem koşullarında barındırıldı. Barındırma ortamınının 12 saat karanlık ve 12 saat aydınlıkta olmasına dikkat edildi. Kafesve suluklar her gün temizlendi. Hayvanlar pelet yemlerle ve çeşme suyu ile beslendi. Beslenmede kullanılan standart fare yemi Erzurum Bayramoğlu Yem Fabrikasından temin edildi. Yemler özel çelik kaplarda, su ise çelik bilyeli suluklarda verildi.

#### **3.2. Metot**

##### **3.2.1. Deney Gruplarının Oluşturulması**

Hayvanlar temin edildikten sonraki iki hafta hiç bir uygulamayapılmadan ortama adapte olmaları sağlandı. Adaptasyon sonrası denekler Tablo 1' de gösterildiği gibi gruplara ayrıldı.

**Tablo 1. Deney grupları ve yapılan uygulamalar.**

Deney Grupları	Denek Sayısı	Yapılan Deneysel Uygulama
Kontrol Grubu	(n=6)	Her hangi bir uygulama yapılmadı
Sham Grubu	(n=6)	Sodyum sitrat çözeltisi i.p olarak tek seferlik uygulandı. (pH:4.5)
Diabet Grubu	(n=6)	pH değeri 4.5 olan 0.1 M Sitrat tamponu içerisinde çözdürülmüş Streptozotocin (STZ) 100 mg/kg dozda i.p yolla, tek sefer uygulandı.

### 3.2.2. Diabet Oluşturulması

#### 3.2.2.1. STZ Solüsyonunun Hazırlanması

STZ (Sigma S0130-1G); 40mg/1ml oranında Sodyum sitrat tamponu içerisinde çözdürüldü. STZ taze hazırlanıp alüminyum folyo ile sarılı tüpte ve buz dolu beherde muhafaza edilerek ışık ve sıcaktan korundu. Deney grubuna intra-peritoneal olarak 1ml'lik insülin enjektörü ile hayvan ağırlıklarına göre 100mg/kg oranında tek doz şeklinde uygulandı (Bingöl ve Kocamış, 2009).

#### 3.2.2.2. Sodyum Sitrat Çözeltisinin Hazırlanışı

0.294 gr sodyum sitrat dihidrat ( $C_6 H_5 Na_3 O_7 \cdot 2H_2O = 294,1 \text{ g/mol}$ ) alınarak deiyonize su ile hacim 100 ml' ye tamamlandı ve 1 Normal HCl ile pH sı 4.5'e ayarlandı.

#### 3.2.3. Ağırlık Ölçümlerinin Yapılması

Hayvanların ağırlıkları STZ uygulamasından önce (0.gün) ve dokuların alındığı gün (30.gün ) hassas dijital terazi (Precisa-XB220A) ile tartılarak kaydedildi.

### 3.2.4. Kan Şekeri Seviyesinin Belirlenmesi

Bütün hayvanların kan glikoz seviyeleri STZ uygulamasına geçilmeden önce kuyruk venlerinden alınan birer damla kanla glikometri cihazı (Rocho Accucheck Go) kullanılarak ölçüldü. Açlık kan şekeri ölçülmeden önce bütün hayvanlar 12 saat aç bırakıldı.

Diabet grubundaki hayvanlar 72 saat sonra tekrar 12 saat aç bırakılarak açlık kan glikoz düzeyleri kuyruk venlerinden alınan kandan ölçüldü.

Açlık kan glikoz düzeyi 200 mg/dl üzerinde olan hayvanların diabet olduğu kabul edildi (Kanitkar ve Bhonde 2004). Çalışmanın 30. günündedokular alınmadan önce hayvanlar yine 12 saat aç bırakıldı ve kan glikoz seviyeleri son defa ölçüldü.

### 3.2.5. Doku Örneklerinin Alınması

Diyabet grubuna STZ uygulandıktan sonraki 30. günde eter anestezi altında servikal dislokasyon uygulandı ve bütün gruplar ötenazi edilerek deneklerin kalp dokuları çıkarıldı. Dokular alınmadan önce hayvanlar 12 saat aç bırakılarak son açlık kan glikoz seviyeleri ve ağırlık ölçümleri kaydedildi.

Alınan bütün dokuların ağırlıkları hassas terazide belirlendi. İkiye bölünen kalp dokuları immunohistokimyal ve histolojik çalışmalarda kullanılmak üzere rutin histolojik işlemlerden geçirildi.

### 3.2.6. Histolojik İncelemeler İçin Doku Hazırlanması

Alınan kalp dokuları histolojik ve immunohistokimyasal olarak incelenmek üzere % 10'luk formol ve buoin solisyonlarında tespit edildi. Ardından dereceli alkoller, metil benzoat ve benzol serilerinden geçirilerek parafinde bloklandı. Hazırlanan bloklardan krom-alum-jelatin ile kaplanan lamlara 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kalp dokusunun genel olarak histolojik yapısını incelemek amacıyla Crossman'ın üçlü boyaması (triple boyama), Hemotoksilen-Eosin (H&E) ve Periyodik Asit Shiff (PAS) boyama teknikleri uygulandı (Luna 1968). Kapatılan prepratlar değerlendirilmek üzere ışık mikroskopunda (Olympus Bx43, Japan) incelenip gerekli kısımlar Olympus DP21 fotoğraf makinesi ile fotoğraflandı.

### 3.2.7. İmmunohistokimyasal İncelemeler

Bloklanan dokulardan 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitlerin bir kısmı rutin histolojik incelemeler için kullanıldı. Geriye kalan kesitler ise Oksitosin Reseptörünün kalp dokusunda immunohistokimyasal lokalizasyonunu incelemek amacıyla kullanıldı. Kalp dokusunda Oksitosin Reseptörü immunoreaktivitesini incelemek için Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleksi (ABC) uygulandı (Hsu ve ark 1981). Alınan kesitlere deparafinizasyon ve dehidrasyon işlemleri uygulanıp fosfat buffer salin (PBS) (0,1 M, pH; 7,2)'de çalkalanarak endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için 0,1 M'lik PBS'te hazırlanmış % 3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'de 20 dk. inkübe edildi. Kesitler PBS ile tekrar yıkandıktan sonra antijenleri açığa çıkarmak amacıyla 12 dk mikrodalga fırında sitrat buffer solüsyonunun içinde 600 watt ısı uygulandı. Kesitler tekrar 3-5 dk boyunca PBS ile yıkayıp ardından spesifik olmayan bağlanmaları önlemesi için sekonder antikora uygun UV serumda (%10) 10 dk inkübe edilip PBS ile yıkandı. Daha sonra kesitler üzerine anti-OTR antikoru (abcam:ab217212 (1:250 dilüsyon oranında)) uygulandı ve oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi. Primer antikorum inkübasyonundan sonra tekrar PBS ile yıkanan dokulara primer antikorum üretildiği türe karşı olan biotinlenmiş sekonder antikoru uygulandı ve oda sıcaklığında 30 dk bekletildi. Örnekler tekrar PBS ile yıkandıktan sonra streptavidin peroksidaz ile oda ısısında 30 dk. inkübe edildi. Tekrar PBS ile yıkandıktan sonra kromojen uygulaması için Diaminobenzidine (DAB (Thermo TA-125-HD)) tekniği uygulandı (shu ve ark 1988).

Kesitlere kromojen solüsyonu uygulandıktan sonra ışık mikroskopunda kontrol edilerek immunoreaktivitenin oluşumuna göre reaksiyon distile su ile durduruldu. Hazırlanan dokulara son olarak zıt boya olarak hemotoksilen uygulandı ve dehidrasyon-saydamlaştırma işlemleri sonucunda kesitler entellan yardımıyla lamelle kapatıldı.

Hazırlanan preparatlar Olympus Bx43 ışık mikroskobu ile incelenerek, Olympus DP21 fotoğraf makinesiyle fotoğraflandı. Kesitlerde, boyanan hücrelerin boyanma dereceleri belirlendi. Boyanma derecesi: 0 (reaksiyon yok), +1 (az yoğun), +2 (orta derecede yoğun), +3 (çok yoğun) olarak değerlendirildi.

Dokulardaki Oksitosin Reseptörü(OTR) immunoreaktivitesinin spesifik olup olmadığını tespit etmek amacıyla negatif kontrole primer antikor aşaması atlatılarak diğer işlemler aynı şekilde uygulandı.

**Tablo 2. Dokulardaki OTR immünoreaktivitesinin derecelendirilmesi.**

Dokulardaki reaksiyon yoğunluğu	Semboller
Çok Yoğun	+++
Yoğun	++
Az	+
Yok	-

### 3.2.9. İstatistiksel Analizler

İstatistik analiz için SPSS programının 16.0 versiyonu kullanıldı (SPSS 2007). Gruplar arası çoklu karşılaştırmalar için one-way ANOVA kullanıldı. Homojen gruplar için Benferroni, homojen olmayan gruplar için Tamhene testleri uygulandı. İkili karşılaştırmalar için ise paired-samplest testi uygulandı.

## **4. BULGULAR**

Çalışmamızda diyabetik ve non diyabetik Balb-c cinsi farelerin canlı ağırlıkları, kalp ağırlıkları ve kan-glikoz değerleri istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca kalp dokusunun genel histolojik yapısı ve oksitosin reseptörü immünoreaktivitesi incelenip bulgular değerlendirilmiştir.

### **4.1. İstatiksel Bulgular**

Çalışmamızda 18 adet fare bulunmaktadır. Üç grupta incelenen deneklerin canlı ağırlık ile kalp ağırlıkları ve glikoz değerlerinin istatistiksel olarak değişip değişmediği istatistiksel olarak belirlenip gruplar arasında karşılaştırma yapılmıştır.

#### **4.1.1. Canlı Ağırlık Bulguları**

Hayvanların canlı ağırlıklarıyla ilgili değerlendirmeler 0. ve 30. günlerde yapılmıştır. Aynı günlerde belirlenen canlı ağırlıklar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda gruplar arasında karşılaştırma yapılmamıştır. Her grup kendi içinde 0. ve 30.gün ağırlıklarına göre karşılaştırılmıştır. Sham gurubunda 0. ve 30.gün arasında canlı ağırlık bakımından istatistiksel bir fark tespit edilmemiştir. Kontrol gurubunda 0. ve 30.gün arasında canlı ağırlık bakımından istatistiksel bir fark tespit edilmiş olup bu farkın artış yönünde olduğu görülmüştür. Ancak diyabet gurubunda 0. ve 30.gün arasında canlı ağırlık bakımından tespit edilen istatistiksel farkın ağırlık azalışından kaynaklandığı görülmüştür (Tablo 3) ( $P < 0,05$ ).

**Tablo 3. Canlı ağırlıkların grup içinde 0. ve 30.günlere göre karşılaştırması.**

Gruplar	Günler	N	Canlı ağırlık ortalaması (gr)	SD	P
Diyabet	0.gün	6	37,67	3,27	0,010*
	30.gün	6	31,00	3,90	
Sham	0.gün	6	36,17	4,36	0,217
	30.gün	6	39,00	2,97	
Kontrol	0.gün	6	35,00	4,34	0,026*
	30.gün	6	41,00	3,52	

\*P<0.05 (SD:Standart sapma)

#### 4.1.2. Kalp Ağırlığı Bulguları

Her üç grubun kalp dokusu aynı gün alınıp ağırlıkları ölçüldü. Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonucunda gruplar arasında istatistiksel düzeyde bir fark görülmedi fakat diyabet grubunda sham ve kontrol gruplarına göre kalp ağırlığı ortalamasının göreceli olarak az olduğu görüldü (Tablo 4).

**Tablo 4. Kalp ağırlıklarının 30.günde gruplar arasında karşılaştırması.**

Gruplar	N	Kalp ağırlık ortalaması (gr)	SD	Minimum	Maximum	F
Diyabet	6	1,62	0,29	0,12	1,93	2,428
Shame	6	1,76	0,12	0,05	1,91	
Kontrol	6	1,88	0,17	0,07	2,04	

(SD:Standart sapma)

#### 4.1.3. Açlık Kan Glikoz Bulguları

Bütün grupların kan-glikoz değerleri 0. ve 30. günlerde belirlendi. Yapılan ölçüm sonuçları gruplar arasında karşılaştırılığında 0. günde elde edilen değerlerin her üç

grupta da benzer olduğu belirlendi. 30. günde yapılan ölçümde ise kan glikoz değerlerinin, diyabet grubunda sham ve kontrol gruplarına göre belirgin bir şekilde arttığı görüldü (Tablo 5).

**Tablo 5. Gruplar arasında açlık kan glikoz değerlerinin karşılaştırması.**

Gruplar	N	Kan glikoz düzeyi (mg/dl)	SD	Minimum	Maximum	F
Diyabet 0. gün	6	81,50 <sup>a</sup>	10,05	71,00	95,00	88,775*
Shame 0.gün	6	91,00 <sup>a</sup>	13,89	72,00	108,00	
Kontrol 0.gün	6	86,33 <sup>a</sup>	6,62	78,00	95,00	
Diyabet 30.gün	6	265,50 <sup>b</sup>	40,49	218,00	318,00	
Shame 30.gün	6	87,67 <sup>a</sup>	9,09	76,00	102,00	
Kontrol 30.gün	6	93,50 <sup>a</sup>	8,76	83,00	106,00	

Farklı üst karakterler arasında istatistiksel düzeyde anlamlı fark vardır. \*P<0.05 (SD:Standart sapma)

#### 4.2. Histolojik Bulgular

Tüm grubuplarda Triple, H&E ve PAS boyamaları yapıp Olympus Bx43 ışık mikroskopunda incelendi. Yapılan incelemeler sonucu longitudinal kesitlerde kalp kası lifleri horizontal ve düzenli olarak uzadığı görüldü. Kalbin genel histolojik yapısı incelenip endokardiyum (Resim 11), miyokardiyum ve perikardiyum katmanları belirlendi (Resim 7-8). Endokardiyumda bulunan düz kas hücreleri ve tek katlı yassı endotel hücreler görüldü (Resim11). Subendotel katmanı ve bu katmanda belirgin bir şekilde bulunan purkinje hücreleri görüldü (Resim11). Miyokardiyum katmanında kalp kası tellerinde miyoflamanların enine bantlaşmaları, iki kalp kası hücrelerini birbirine bağlayan interkalat diskler (13-15) ve kalp kası hücrelerinin yanlara yaptığı kolletarel bağlantılar belirgin olarak görüldü (Resim 1-3). En dış kısımda perikardiyum katmanı ve burada bulunan kan damarları yağ hücreleri ve diğer histolojik yapılar görüldü (Resim 3 ve 4). Histolojik incelemelerde büyük damarlar

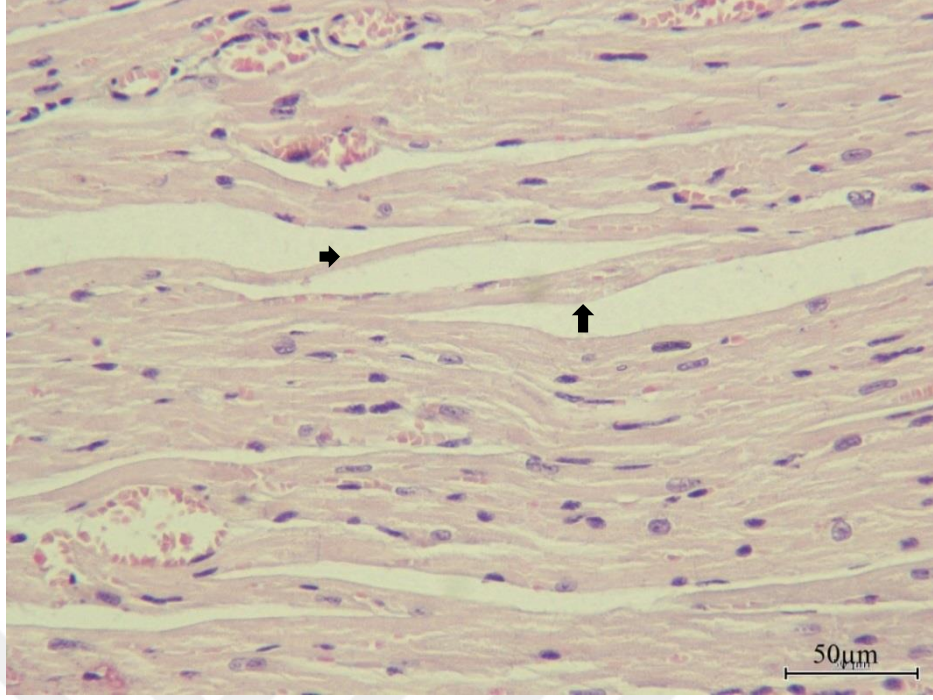


(Resim 12) ve kalp kapakçıkları tespit edildi (Resim 9 ve 10). Tüm gruplarda kalp kapakçıklarının ve büyük damar duvar katmanlarının PAS boymasıyla en belirgin şekilde boyandığı görüldü (Resim 9, 10 ve 12). PAS boymasıyla boyanan kesitlerde Purkinje hücrelerinin kontrol ve sham grubunda diabet grubuna göre daha belirgin şekilde boyandığı görüldü (Resim 9 ve 11).

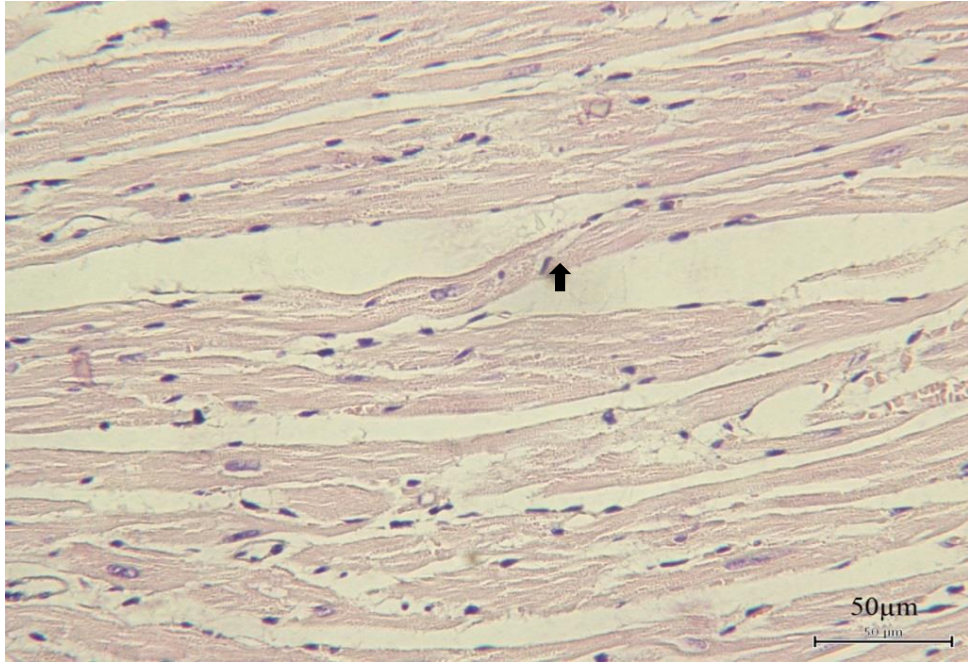
Kontrol gurubu incelenğinde bu guruba ait kalp dokusu katmanlarında herhangi bir değişiklik görülmemiştir. Bunun yanı sıra, düz kas hücreleri, endotel ve purkinje hücrelerinde, miyokardiyumdaki histolojik yapılarda, kalp kası hücreleri ve oluşumlarında herhangi bir bozukluk olmadığı tespit edildi (Resim 5). Kontrol ve sham guruplarında, kalp kası dokusunda perikardiyuma yakın bölgelerde ve miyokard iç bölgelerinde bazı hücrelerin triple boyama ile diyabet grubuna göre daha koyu boyandığı tespit edildi (Resim7-8).

Sham gurubu incelendiğinde kontrol grubuyla benzer yapılar tespit edildi. Kalp dokusunda bulunan tüm histolojik yapıların normal yapıda olduğu görüldü (Resim 6).

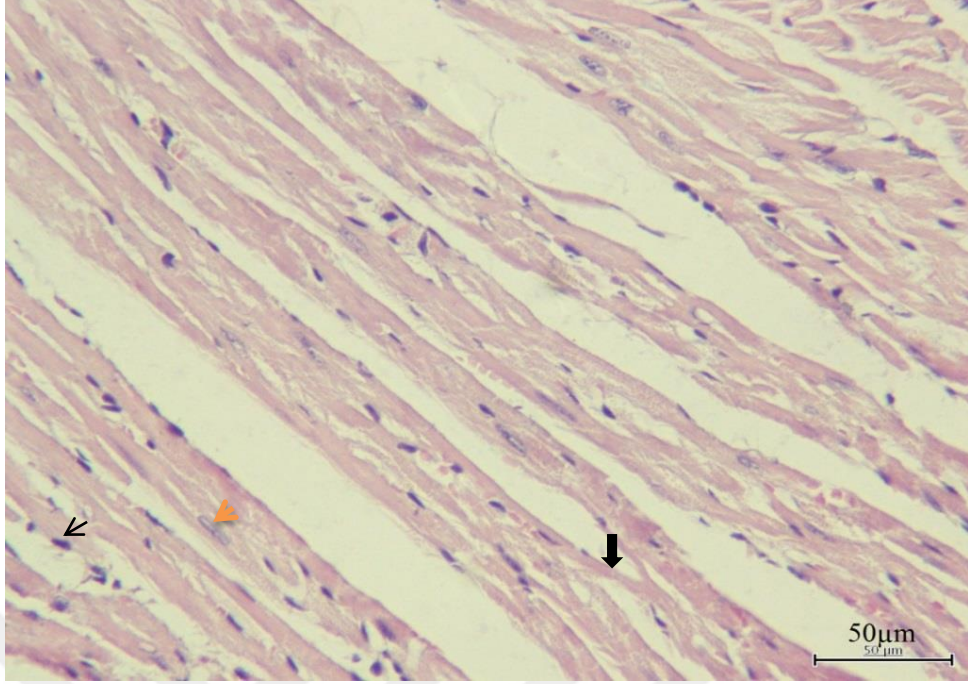
Diyabet grubu kalp dokusu incelendiğinde bazı miyokard bölgelerinde hafif düzeyde kalp kası hücrelerinde dejenerasyon olduğu görüldü (Resim 4). Kontrol grubu dokularının interkalat disklerinde düzgün bantlaşmalar ve düzenli bir yapı görülürken diyabet grubunda bazı interkalat disklerin konturlarında bozulmalar olduğu gözlemlendi (Resim13).



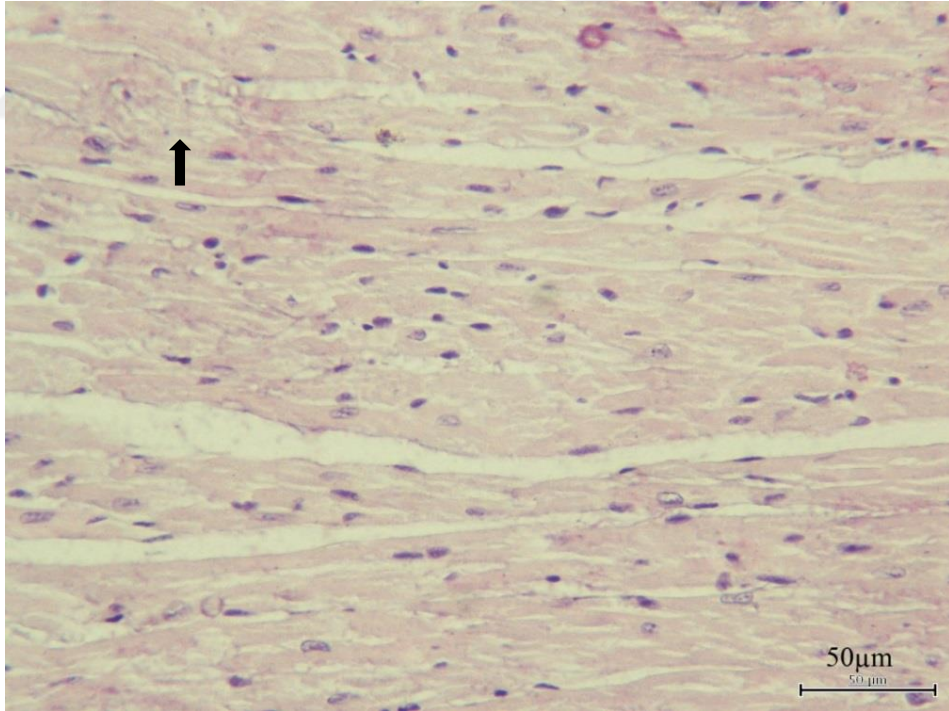
**Resim 1:** Diyabet grubu kalp dokusundaki kolleteral dallanmaların (ok ucu) histolojik görünümü, H&E boyama. Bar: 50µm.



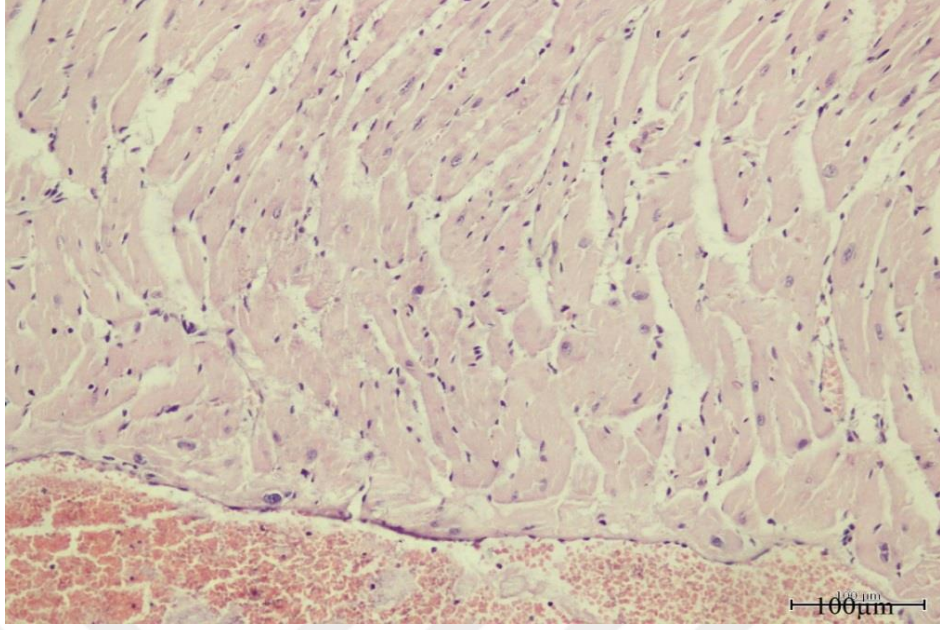
**Resim 2:** Kontrol grubu kalp dokusundaki kolleteral dallanmaların (Ok ucu) histolojik görünümü. H&E boyama. Bar: 50µm.



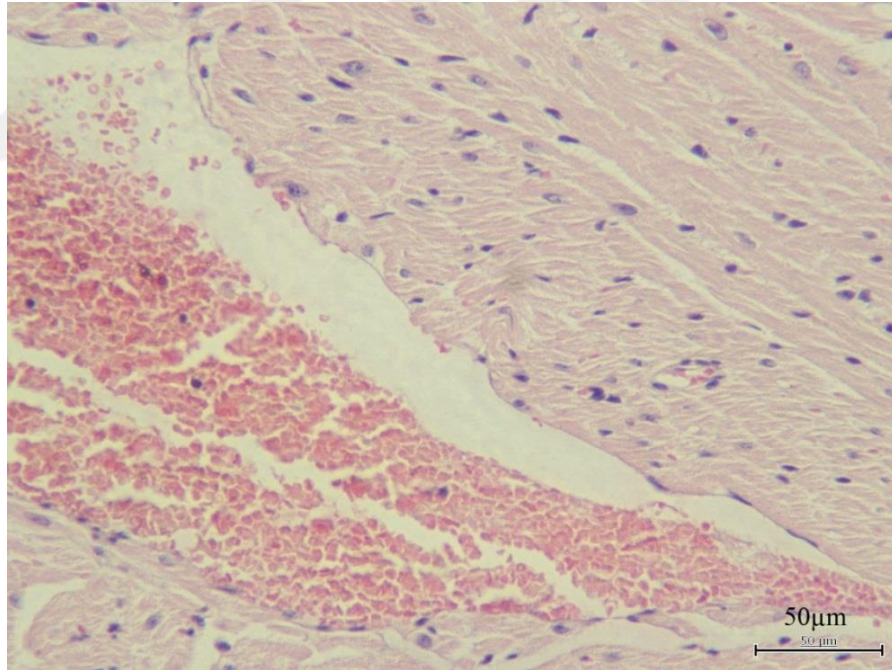
**Resim 3:** Sham grubu kalp dokusundaki kolleteral dallanmaların (siyah kalın ok) histolojik görünümü, endotel çekirdeği (siyah ince ok), kalp kası çekirdeği (turuncu ok) H&E boyama. Bar:50µm.



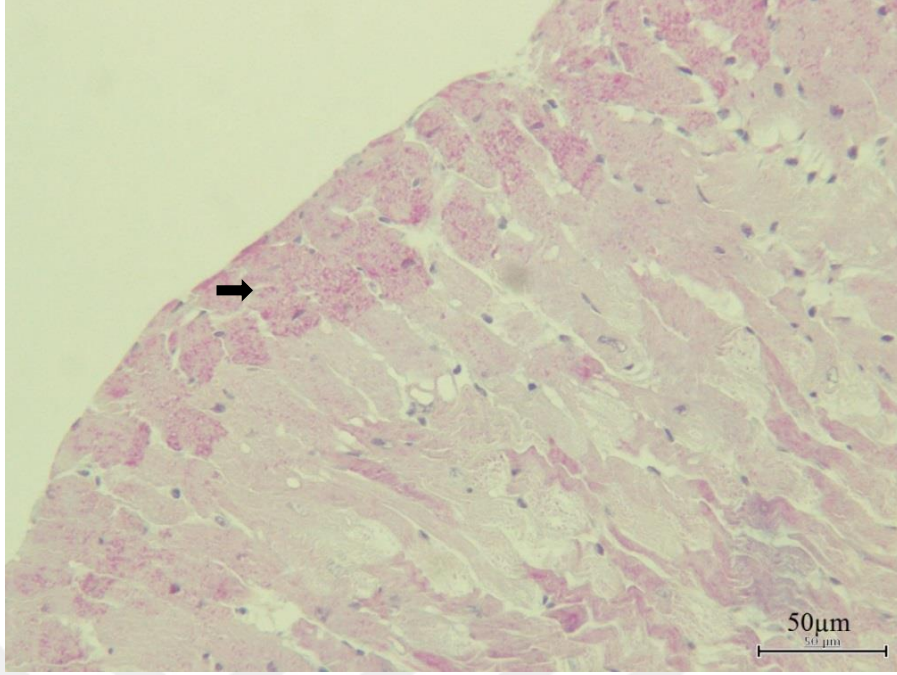
**Resim 4:** Diyabet grubunda kalp dokusunda miyositlerdeki dejenerasyonun (siyah ok) histolojik görünümü. H&E boyama. Bar: 50µm.



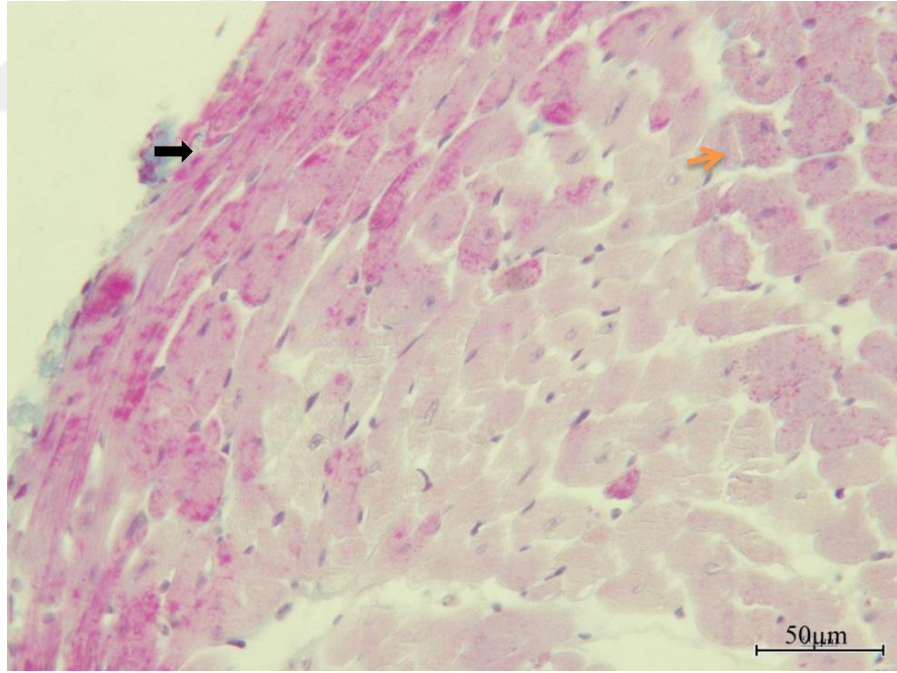
**Resim 5:** Kontrol grubunda kalp dokusundaki miyositlerin histolojik görünümü. H&E boyama. Bar: 100µm.



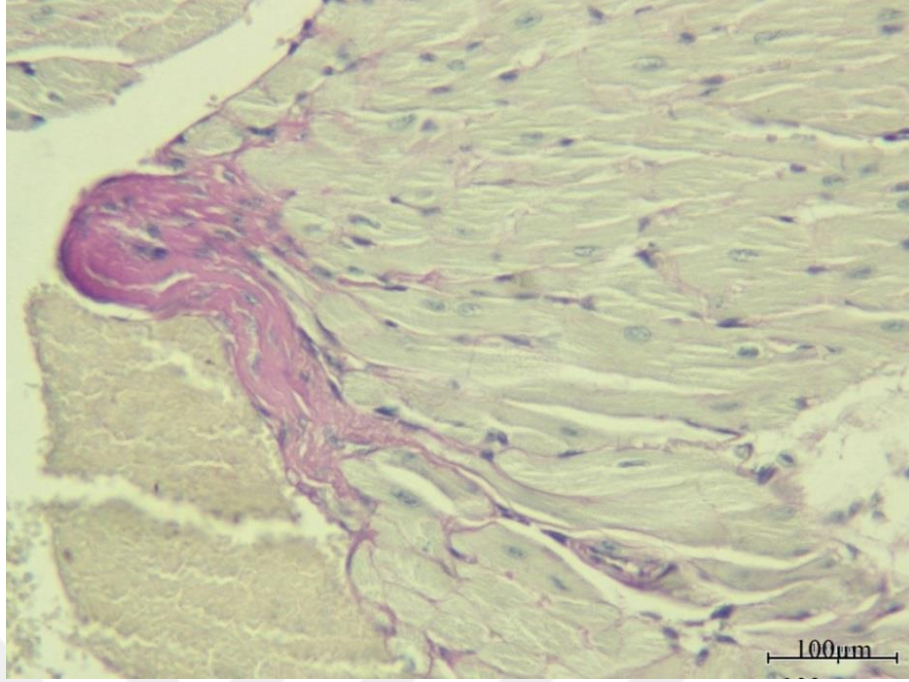
**Resim 6:** Sham grubunda kalp dokusundaki miyositlerin histolojik görünümü. H&E boyama .  
H&E boyama Bar:50µm.



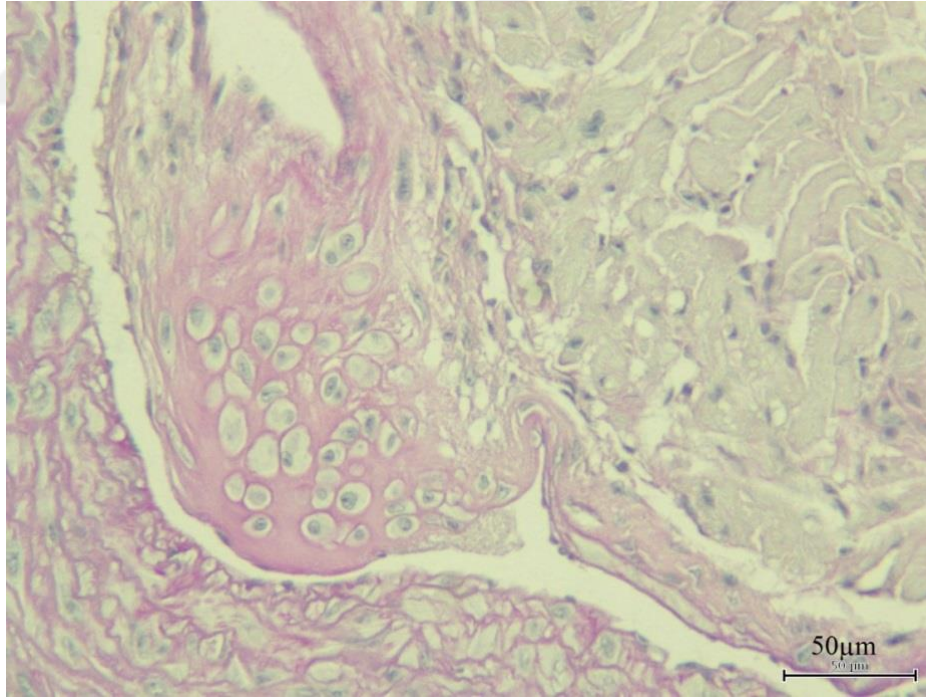
**Resim 7:** Diyabet grubu, kalp dokusunda perikardiyum ve miyokardiyumun histolojik görünümü. Koyu boyanan bölge (ok ucu). Triple boyama, Bar:50μm.



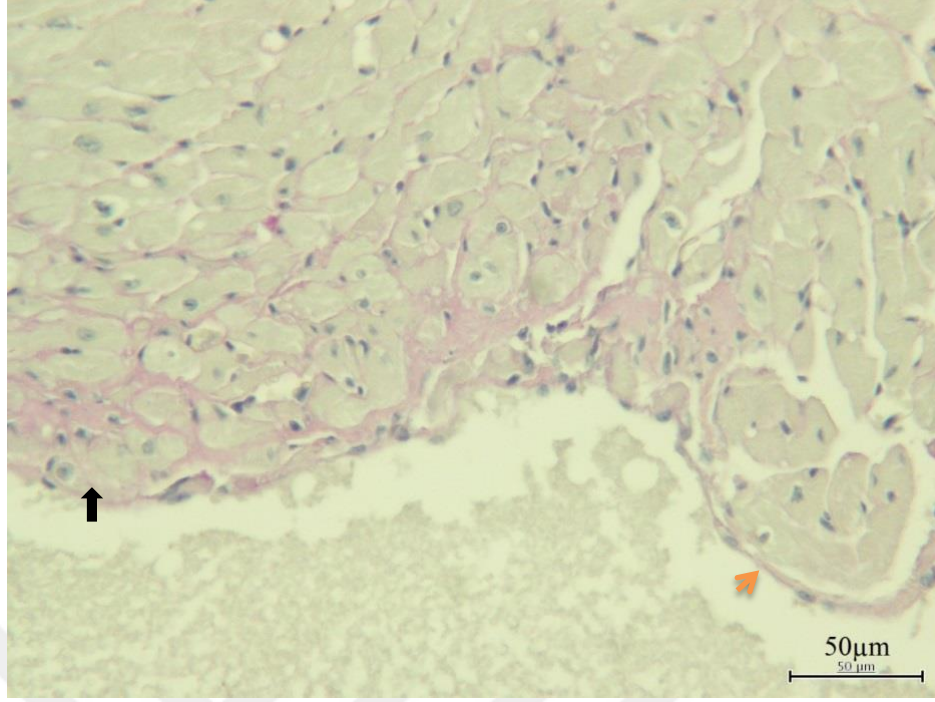
**Resim 8:** Kontrol grubu, kalp dokusunda perikardiyum ve miyokardiyumun histolojik görünümü. Perikardiyuma yakın miyositler (siyah ok). Miyokardın iç bölgelerindeki bazı miyositler (turuncu ok). Triple boyama. Bar:50μm



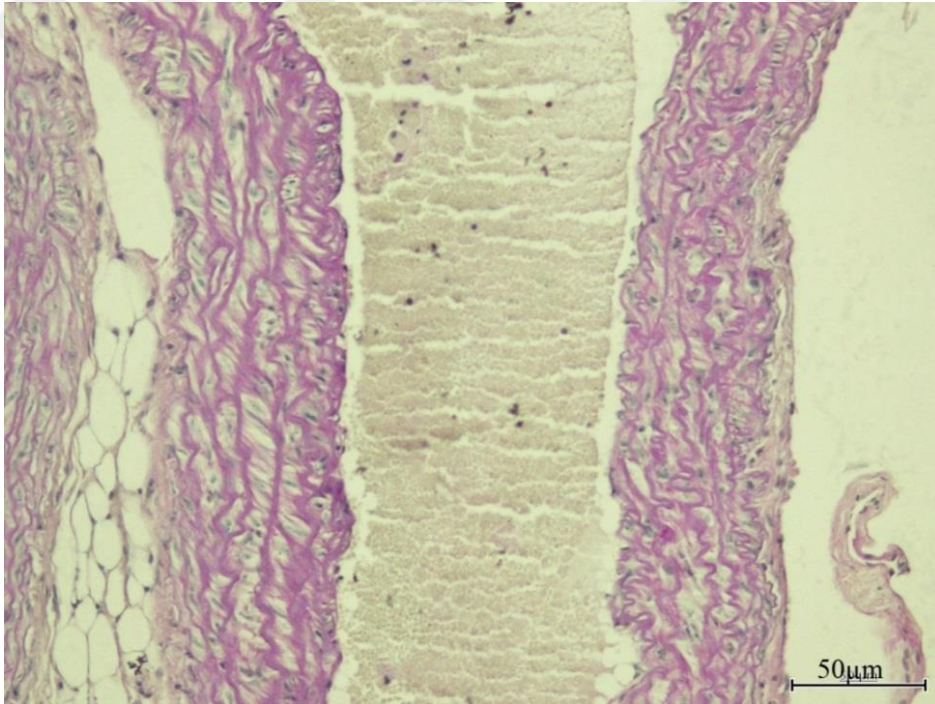
**Resim 9:** Diyabet grubu kalp dokusu ve kapakçık dokusunun histolojik görünümü. PAS boyama. Bar: 100µm.



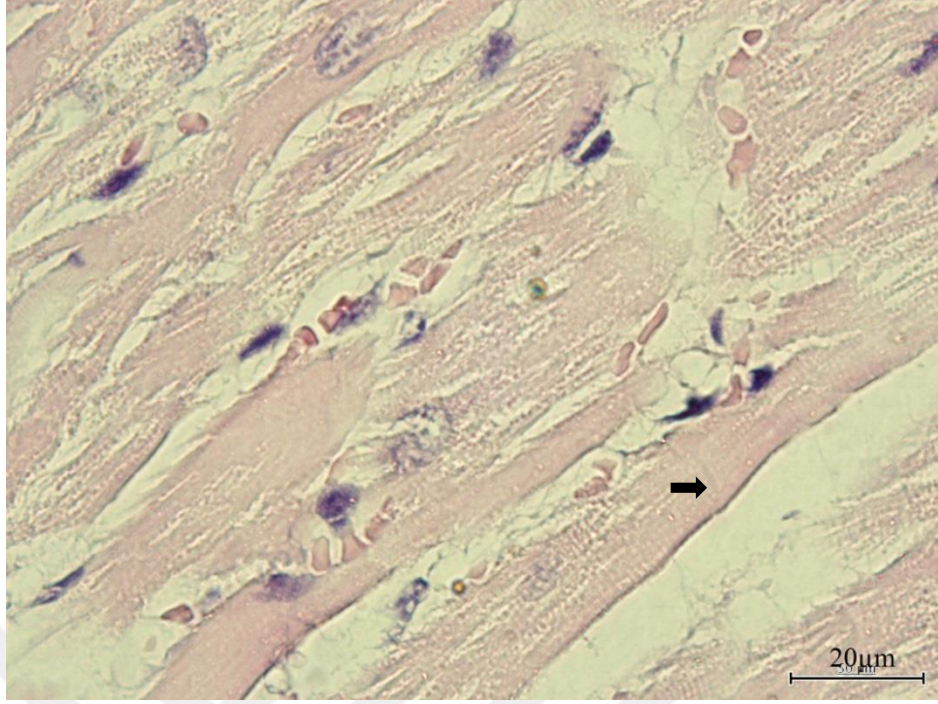
**Resim 10:** Sham grubu kalp dokusu ve kapakçık dokusunun histolojik görünümü. PAS boyama. Bar: 50µm.



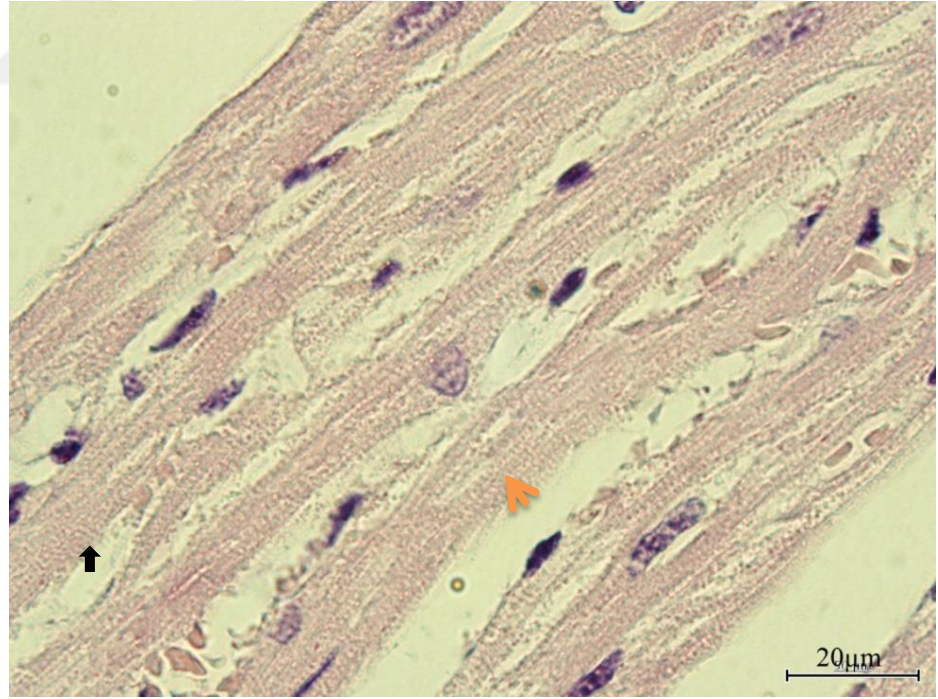
**Resim 11:** Kontrol grubu kalp dokusundaki endokardiyum ve purkinje hücrelerinin histolojik görünümü. Purkinje hücreleri (siyah ok), endokardiyum endoteli (turuncu ok). PAS boyama. Bar:50μm.



**Resim 12:** Kontrol grubu büyük damar histolojik görünüm. Kontrol grubu PAS boyama. Bar: 50μm.

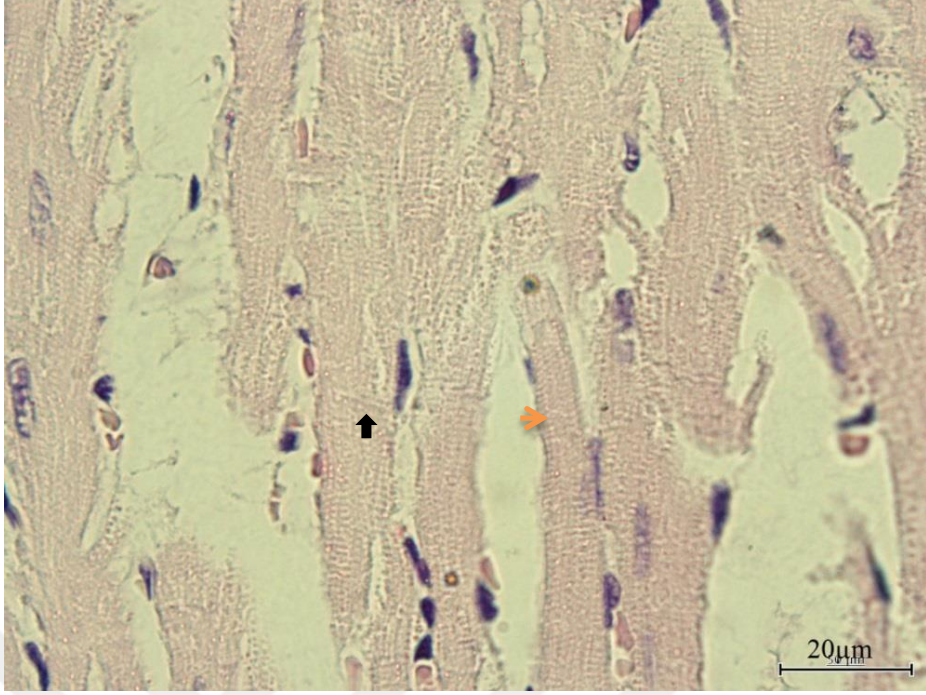


**Resim 13:** Diyabet grubu kalp dokusunun boyuna kesitinde interkalat disk (Siyah ok) görünümü. H&E boyama. Bar: 50μm.



**Resim 14** Kontrol grubu kalp dokusunun boyuna kesitinde interkalat disk görünümü. Siyah ok (interkalat disk) Enine bantlaşma (turuncu ok). H&E boyama. Bar: 50μm.





**Resim 15:** Sham grubu kalp dokusunun boyuna kesitinde interkalat disk (siyah ok) görünümü, enine bantlaşma (turuncu ok). H&E boyama. Bar: 50 $\mu$ m.

### 4.3. İmmünohistokimyasal Bulgular

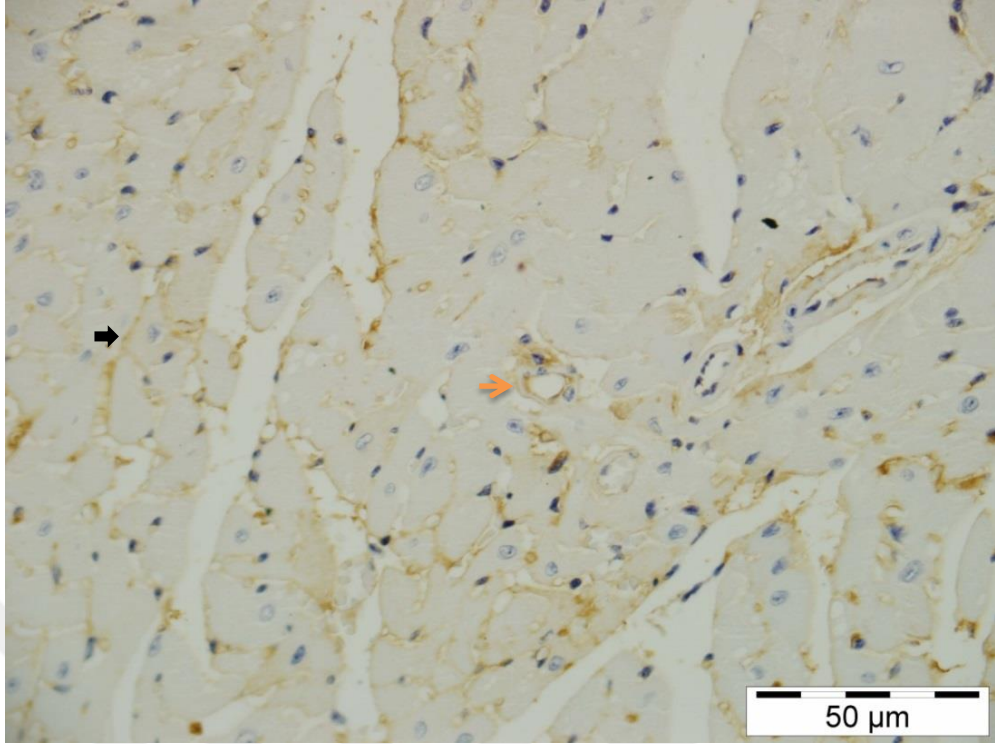
Kontrol, sham ve diyabet gruplarından alınan kalp dokularında oksitosin reseptörünün immunohistokimyasal lokalizasyonu incelendi. Yapılan incelemelerde tüm gruplarda oksitosin reseptörü immunoreaktivitesi tespit edildi. Kontrol ve sham grubundaki immunoreaktivitenin diyabet grubuna göre daha güçlü olduğu gözlemlendi. Kontrol ve sham grubunda miyosit hücrelerinin zarında diyabet grubu miyosit hücre zarlarına göre daha güçlü bir reaksiyon gözlemlendi (Resim 21, 26, 28 ve 30) (Tablo 5) Tüm gruplarda genelde çekirdekte immunoreaktivite görülmezken, kontrol ve sham grubunda diyabet grubuna göre bazı kalp kası hücreleri çekirdeklerinde OTR immunoreaktivitesinin daha güçlü olduğu görüldü (Resim 23-27). Diyabet grubunda sitoplazmada görülen immunoreaktivitenin diğer gruplara göre daha zayıf olduğu görüldü. Ayrıca tüm grupların kapillerinde ve endotel tabakalarında güçlü immunoreaktivite gözlemlendi (Resim 16, 17, 28 ve 30). Yine endokardiyumdaki purkinje hücrelerinin OTR immunoreaktiviteleri üç gruba göre karşılaştırıldığında kontrol ve sham grubunda yoğun reaktivite varken diyabet grubunda az reaktivite görüldü

(Resim 26-28). Bazı kesitlerde sitoplazmada genelde immunoreaktivite olmamasına karşın az sayıdaki bazı hücrelerin sitoplazmalarında immunoreaktivite görüldü (Resim20-31). Gruplar arası görülen OTR immunoreaktivitesi, kalbin farklı histolojik bölgelerinde skorlanarak yoğunlukları belirlendi (Tablo 5). Kontrol ve sham gruplarında immünoreaktivitenin yoğun olduğu (Resim17-31), diyabet grubunda ise az yoğunlukta olduğu görüldü (Resim 16-29). Kalp kapakçıklarında ve miyosit membranlarında OTR immunoreaktivitesi gözlenmiştir (Resim 24).

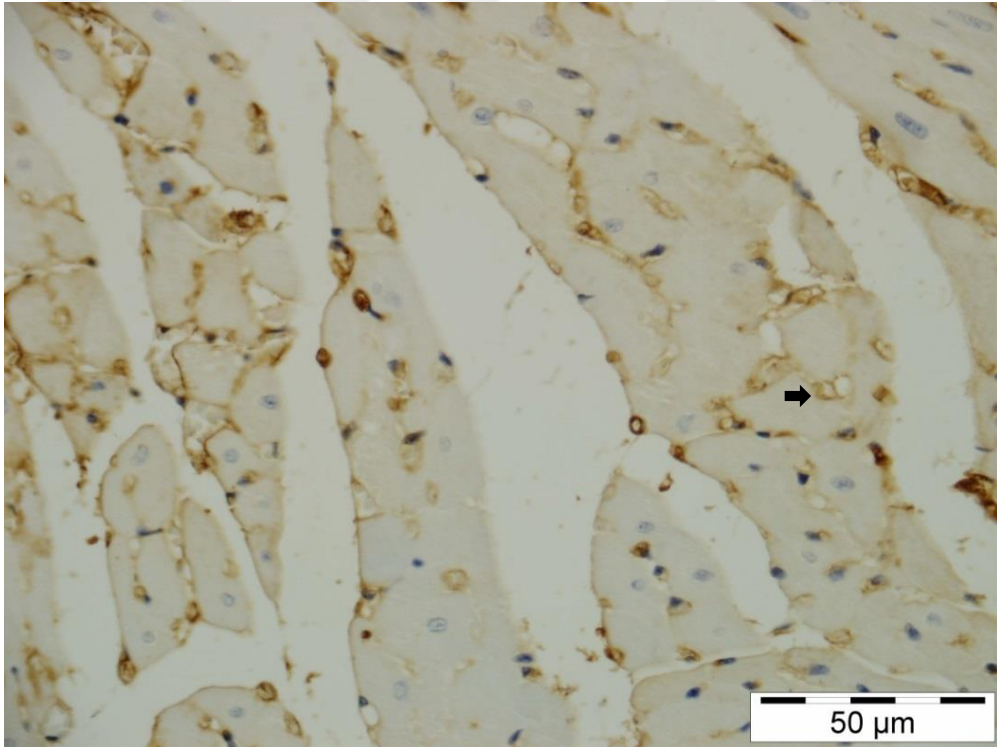
Tüm gruplardan alınan kalp dokularındaki Oksitosin reseptörü immunoreaktivitesinin spesifik olup olmadığını değerlendirmek amacıyla yapılan negatif kontrolde oksitosin reseptörü immunoreaktivitesine rastlanmadı (immunohistokimya protokolündeki primer antikor dışında tüm aşamalar uygulandı) (Resim 32).

**Tablo5. Kalp dokudaki yapıların Oksitosin Reseptörü İmmunoreaktivite yoğunluğu**

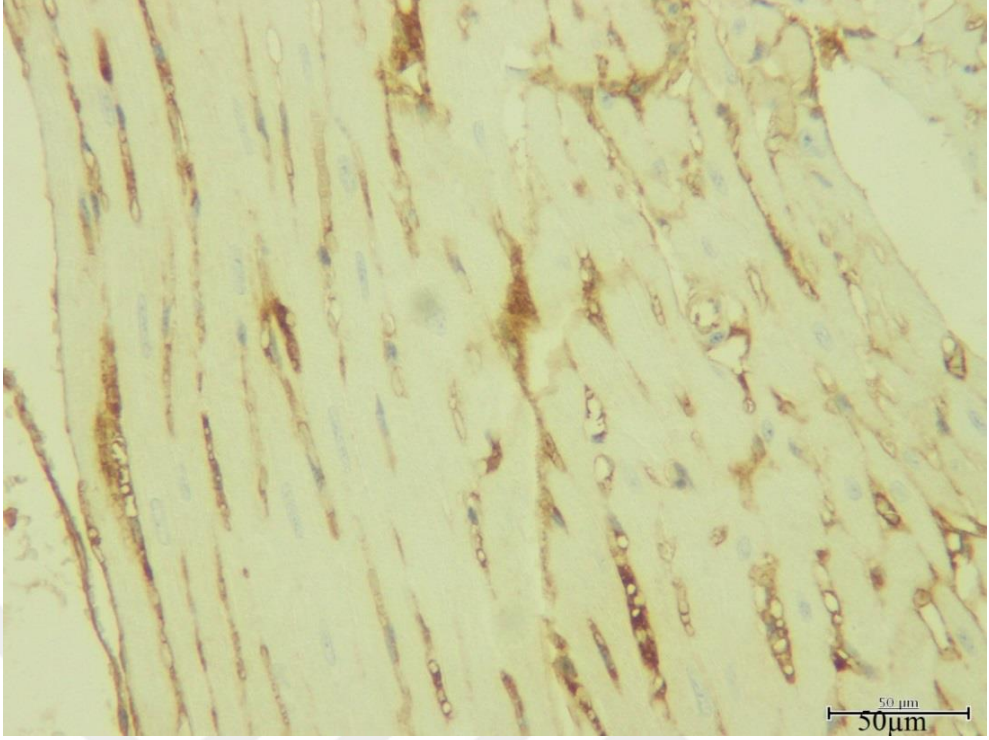
<b>Kalp dokusundaki yapılar/ Reaksiyon yoğunluğu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>Sham Grubu</b>	<b>Diyabet Grubu</b>
Hücre zarı	+++	+++	++
Sitoplazması	++	++	+
Çekirdek	++	++	+
Endotelyum	+++	+++	+++
Purkinje hücreleri	++	++	+
Küçük kapiller	+++	+++	+++



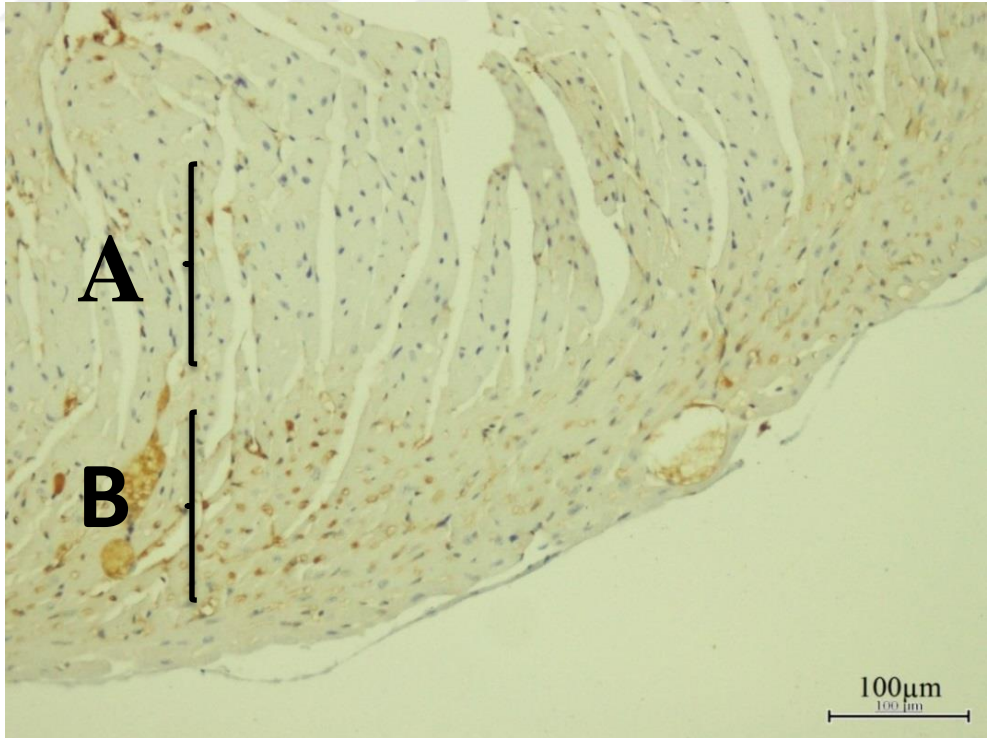
**Resim 16:** Diyabet grubu kalp dokusundaki OTR immunoreaktivitesi az yoğun ince ok: endotelde reaktivite, kalın ok ucu: hücre membranında reaktivite. Bar: 50µm.



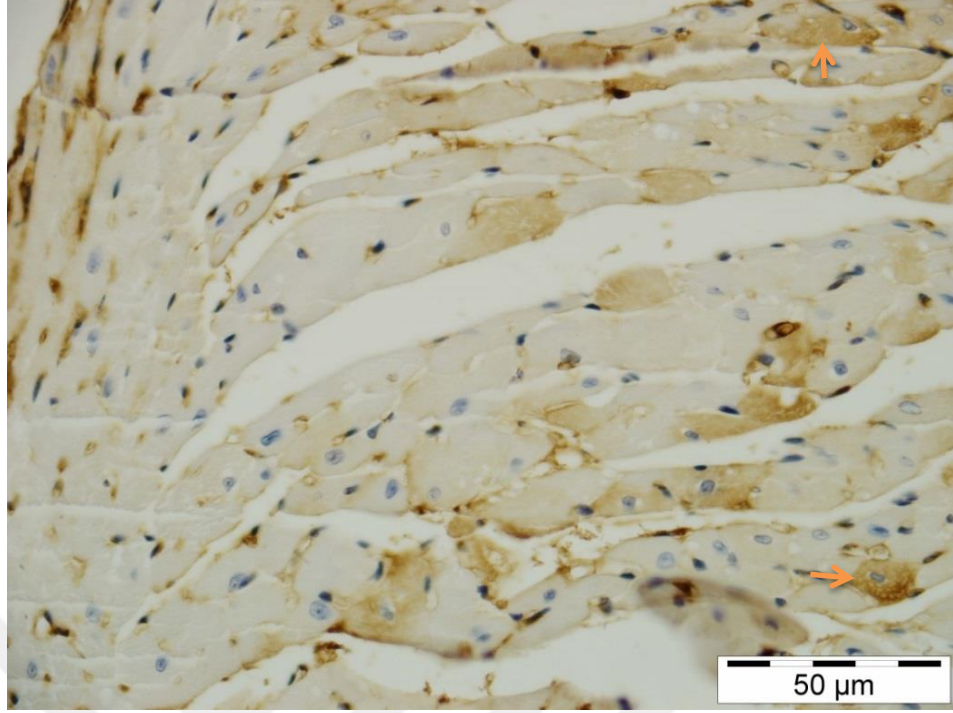
**Resim 17:** Kontrol grubu kalp dokusundaki OTR immunoreaktivitesi. Ok: Kapillerdeki immunoreaktivite. Bar: 50µm.



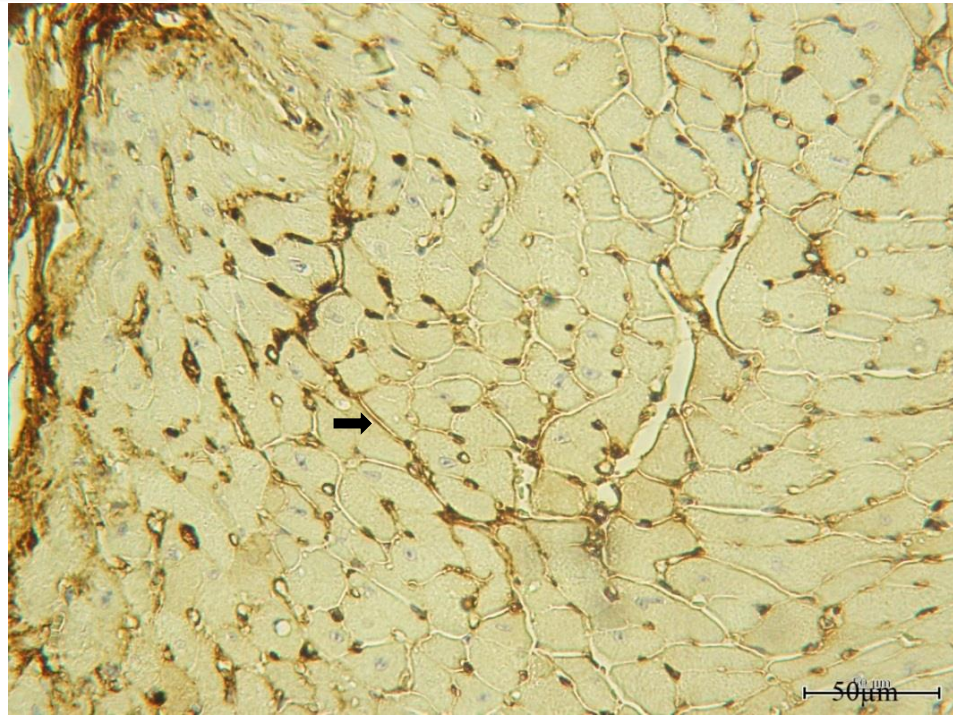
**Resim 18:** Sham grubu kalp dokusundaki OTR immunoreaktivitesi. Bar:50μm.



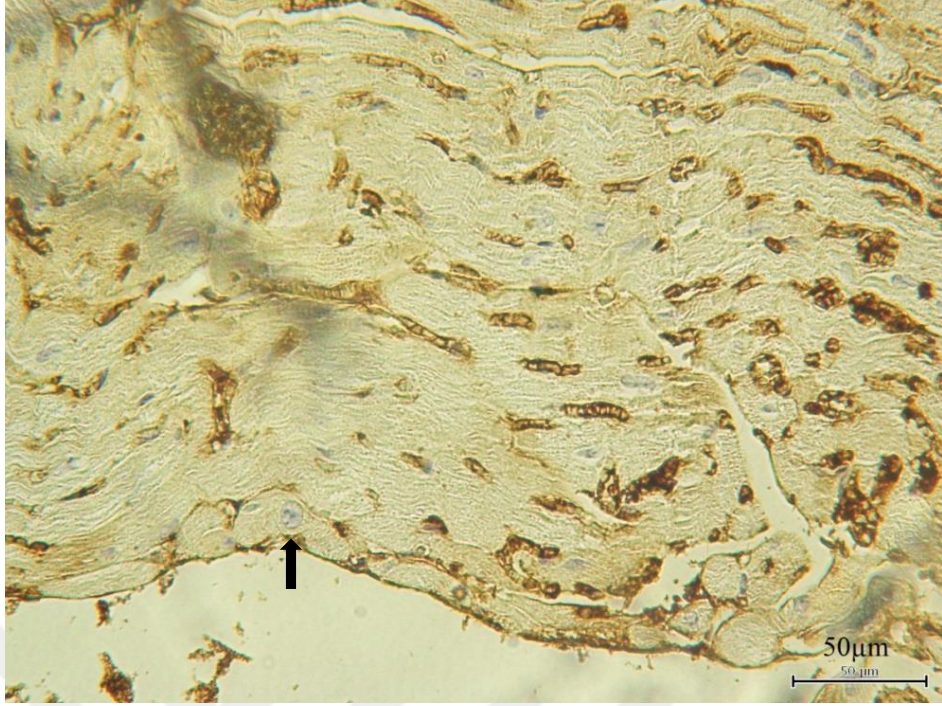
**Resim 19:** Diyabet grubu kalp dokusu, miyokardın iç bölgesi (A) ve epikardiyuma yakın perifer bölgesi (B). Bar: 100μm.



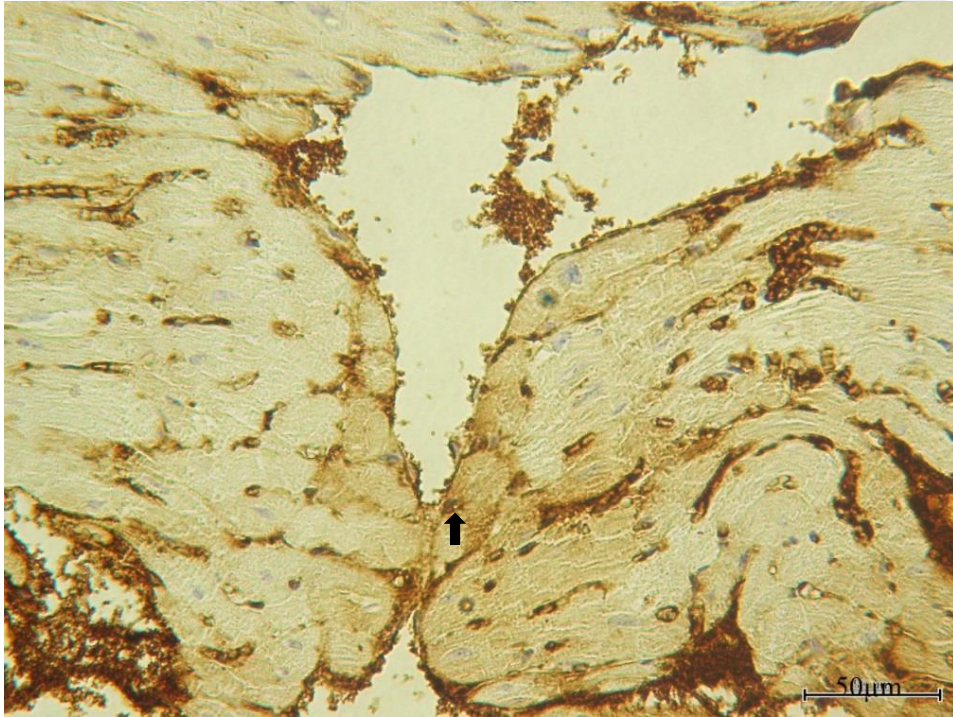
**Resim 20:** Kontrol grubu kalp kası dokusundaki OTR immunoreaktivitesi, bazı hücrelerde sitoplazmik immunoreaktivite. Ok: Çekirdek etrafındaki sitoplazmada immunoreaktivite. Bar: 50μm.



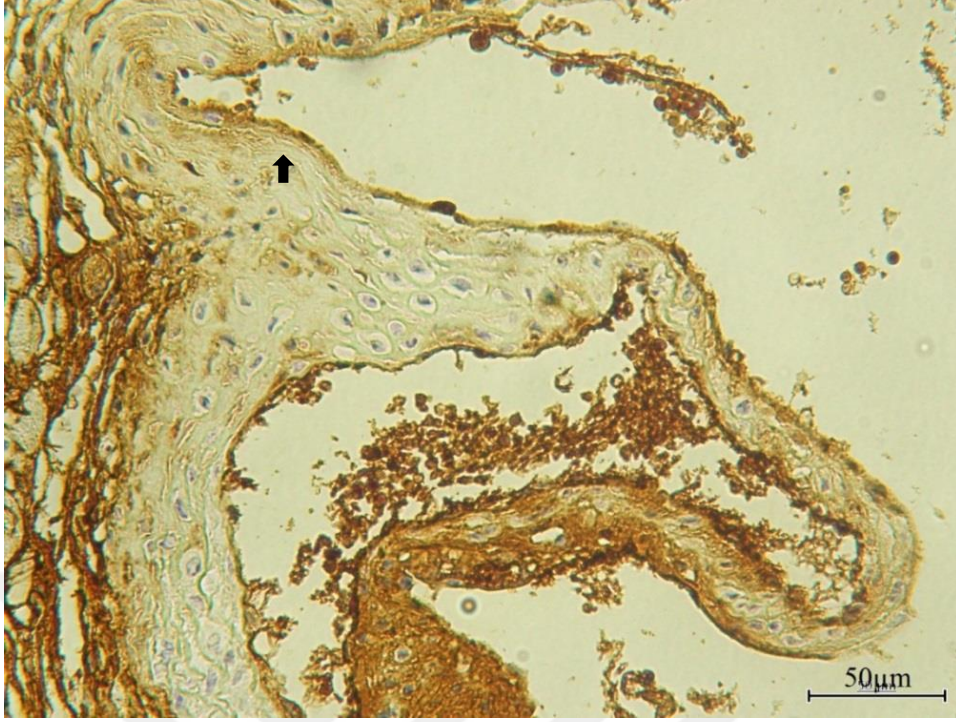
**Resim 21:** Sham grubu kalp dokusunda hücreler arası membranda OTR immunoreaktivitesi (ok ucu). Bar: 50μm.



**Resim 22:** Sham grubu kalp dokusundaki purkinje hüresindeki OTR immunoreaktivite ok ucu.  
Bar:50μm.



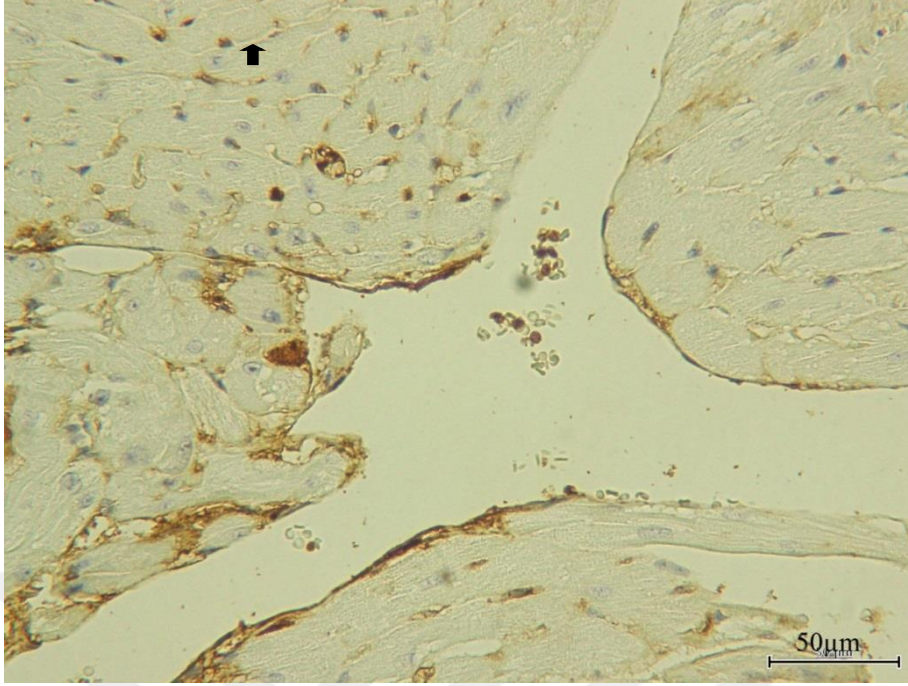
**Resim 23:** Sham grubu kalp dokusu endokardiyumdaki bazı hürelere çekirdeklerindeki OTR immunoreaktivitesi (Ok). Bar:50μm.



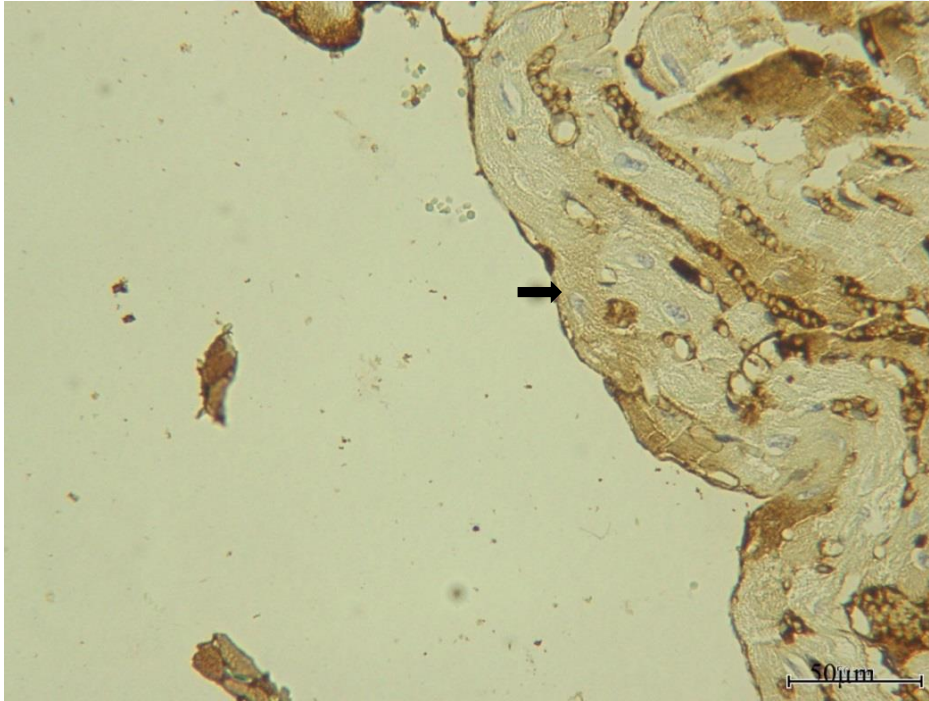
**Resim 24:** Sham grubu kalp kapakçıklarında OTR immunoreaktivitesi (Ok). Bar:50 $\mu$ m.



**Resim 25:** Diyabet grubu kalp dokusunda purkinje hücrelerinde OTR immunoreaktivitesi (Ok). Bar:50 $\mu$ m.

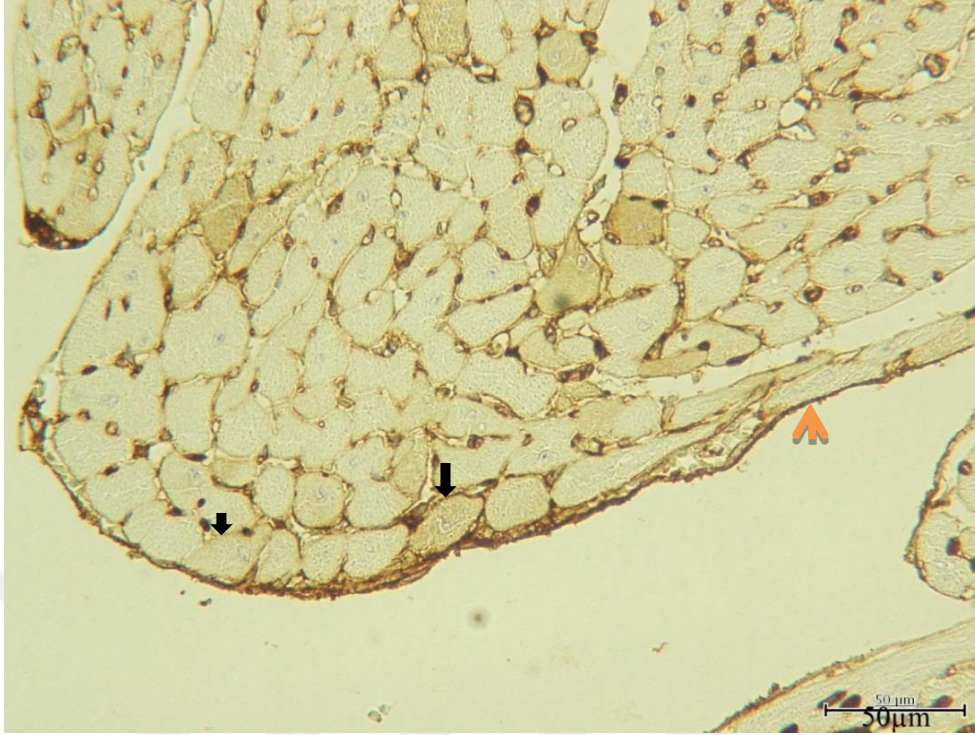


**Resim 26:** Diyabet grubu kalp dokusunda purkinje hücreleri ve miyosit hücreleri membranında OTR immunoreaktivitesi (Ok). Bar:50 $\mu$ m.

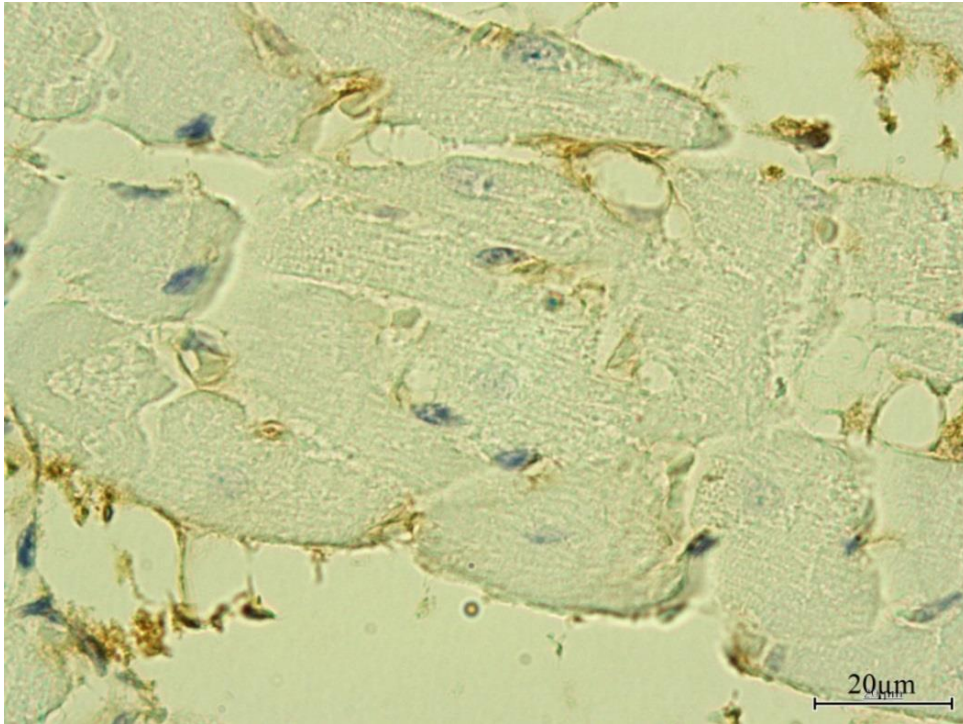


**Resim 27:** Kontrol grubu kalp dokusunda purkinje hücreleirnde OTR immunoreaktivitesi (Ok). Bar: 50 $\mu$ m.

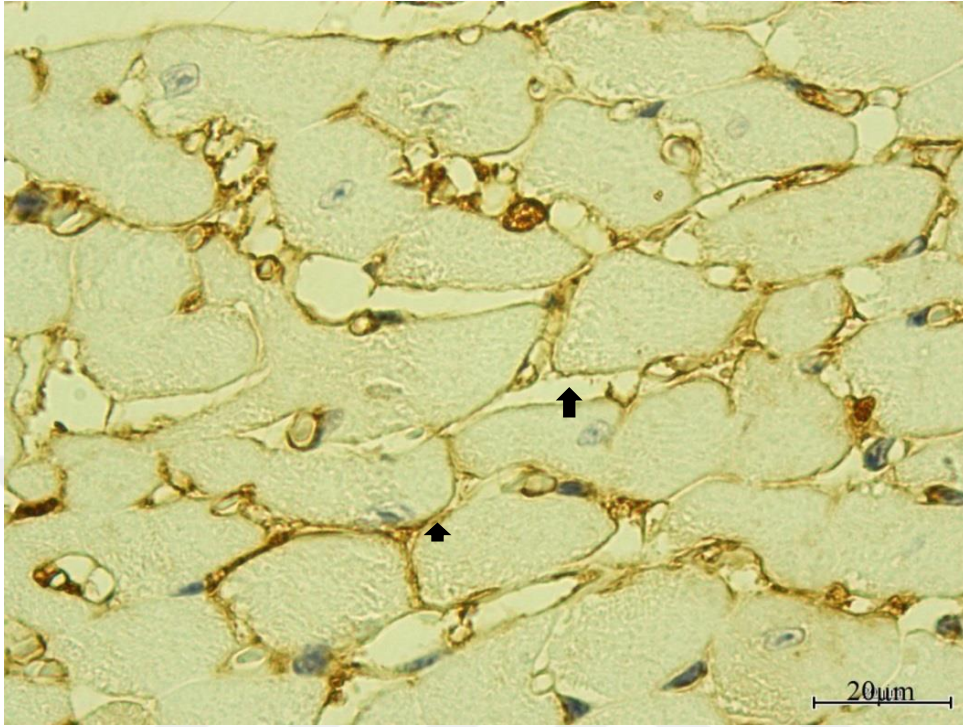




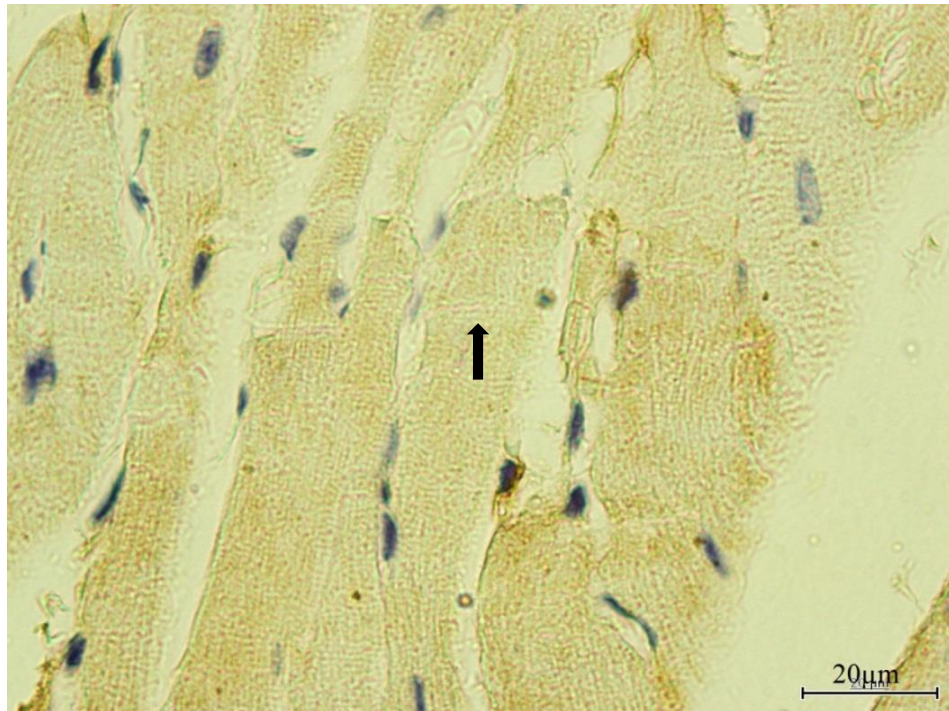
**Resim 28:** Kontrol grubu kalp dokusunun enine kesitinde hücre membranlarında (kısa ok), purkinje hüresinde (uzun ok), endotel yasısı epitelindeki (turuncu ok) OTR immunoreaktivitesi. Bar : 50μm.



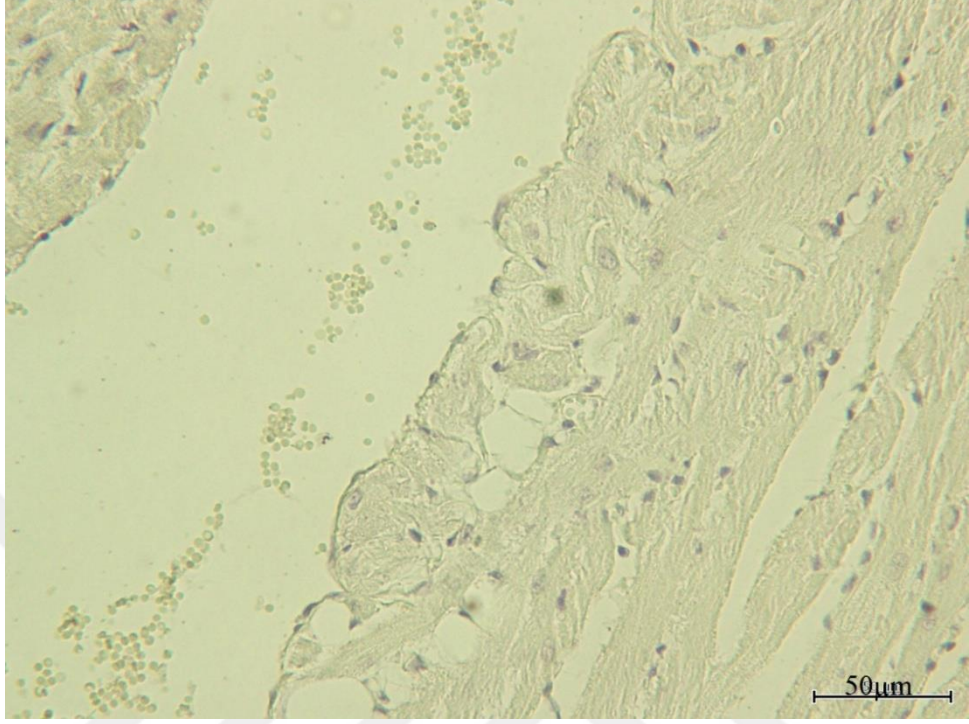
**Resim 29:** Diyabet grubu kalp dokusu enine kesitinde miyosit hücrelerindeki OTR immunoreaktivitesi. Bar:20 $\mu$ m.



**Resim 30:** Sham grubu kalp kası enine kesitinde miyosit hücre membranında OTR immunoreaktivitesi (kısa ok), hücreler arası bağ dokuda OTR immunoreaktivitesi izlenmemektedir (uzun ok). Bar: 20 $\mu$ m.



**Resim 31:** Kontrol grubu kalp kası boyuna kesitte hücrelerin sitoplazmasında OTR immunoreaktivitesi, interkalat disklerde (Ok) az reaktivite görülmektedir. Bar:20 $\mu$ m.



**Resim 32:** Sham grubu kalp kası, negatif kontrol. Bar:50 $\mu$ m.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Çalışmamızda STZ uygulanarak deneysel diyabet oluşturulan farelerde; canlı ağırlık, kalp ağırlığı ve açlık kan şekeri değerlendirilmiştir. Ayrıca kalp dokusunda Oksitosin reseptörünün immunohistokimyasal lokalizasyonuna bakılmıştır.

Bingöl ve Kocamış (2009), Aydoğan ve Bingöl (2017), farelere 100 mg/kg oranında tek doz olarak uygulanan STZ de diyabetin gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Kanitkar ve Bhonde (2004), farelerde ip olarak 100 mg/kg STZ enjekte ettiklerini ve 24 saat sonra deneklerin diyabet olduğunu bildirmişlerdir. Yine Wada ve ark. (2001), farelere 200 mg/kg STZ uygulanmasında diyabetin oluşturduğunu bildirmişlerdir. Grover ve ark. (2001), farelerde 150 mg/kg STZ'nin i.p. olarak enjeksiyonuyla yine diyabetin gerçekleştiğini ve kan glikoz seviyesinin 400 mg/dl olduğu belirtmişlerdir. Young ve Wright (2002), farelere intra venöz olarak STZ enjekte ettiklerini ve diyabetin 150 mg/kg oranında gerçekleştiğini belirtmişlerdir. Yaptığımız çalışmada

bu kaynaklara paralel olarak farelere i.p.yolla 100 mg/kg oranında STZ enjekte edildi.

Yeğın ve Mert (2013), alışmalarında STZ uygulamasından sonra açlık kan şekeri 210 mg/dl'den yüksek olan ratların diyabet olduğunu kabul etmişlerdir. Büyükleblebici ve Karagl (2012), ratlarda yaptıkları deneysel diyabette yaptıkları çalışmada STZ uygulamasından 72 saat sonra açlık kan şekeri 250 mg/dl'nin üzerinde olan ratların diyabet olarak kabul etmişlerdir. Demir ve Yılmaz (2013), STZ ile oluşturdukları diyabette 72 saat sonra ratların açlık kan şekerinin 140-200 mg/dl arasında olduğu belirtilip diyabet kabul edilmiş. Yine Kanitkar ve Bhonde (2004) STZ uygulanan farelerde açlık kan şekeri düzeyinin 200mg/dl olduğunu belirtmiş ve bu hayvanları diyabet kabul etmişlerdir. Bu çalışmaya paralel olarak Young ve Wright (2002), kan glikoz seviyesi 200 mg/dl olan farelerde deneysel diyabetin gerçekleştiğini kabul ettiklerini belirtmişlerdir. Yaptığımız alışmada Kanitkar ve Bhonde (2004), Young ve Wright (2002), Yeğın ve Mert (2013), Büyükleblebici ve Karagl (2012), Demir ve Yılmaz (2013)'in çalışmalarına paralel olarak AKş değeri 200 mg/dl ve üzeri olan fareler diabet olarak kabul edildi. Köroğlu ve ark.(2014), Kanter ve ark. (2012), Bal ve ark. (2011), Khaki ve ark. (2009), deneysel diyabet oluşturdukları ratlarda diyabet grubuyla kontrol grupları arasında ağırlık farkı olduğunu, diyabetin canlı ağırlığında anlamlı azalmalara neden olduğunu bildirmişlerdir. Grover ve ark. (2001), STZ uygulayarak deneysel diyabet oluşturdukları farelerde herhangi bi şekilde kilo kaybı olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmaların aksine; Shin ve ark (2014), Kim ve ark.(2006), Haan ve ark. (2005), Noyan ve ark. (2004),Wada ve ark. (2001), STZ ile oluşturdukları deneysel diyabette, diyabetin canlı ağırlık kaybına neden olduğunu belirtmişlerdir. Bizim alışmamızda da bu çalışmalara paralel olarak diyabetik grubun canlı ağırlığında azalma olduğu görülmüştür. Yine bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak kontrol grubunda ağırlık artışının istatistiksel farklılık gösterecek düzeyde olduğu görülmüştür.

Cai ve ark. (1989) STZ enjeksiyonu ile oluşturdukları deneysel diyabette erkek sıçanların kalp dokuların değerlendirmişlerdir. Diyabetin kalp dokusunda miyokard tabakasının incelmesine neden olduğunu bildirmişlerdir. Oluşturduğu

diyabet modellerinde, 12 hafta sonunda miyokard tabakasında incelmeye gözlemlenmiştir. Zhu ve ark. (1994), Seager ve ark. (1984), Cai (1989). STZ ile oluşturulan deneysel diyabette, sıçanların kalp kası hücrelerinde myofibrillerde hasar olduğu belirtilmiştir. Harackova ve Murphy (1988), deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda kontrol grubuna göre ventriküler kalp kası hücrelerinde belirgin değişiklikler olmadığını belirtmiştir. Çetin ve ark. (2013), deneysel diyabet oluşturdukları grupta kalp kasında eozinofilik sitoplazmalı ve piknotik nükleuslu hücreler ve sarkoplazmada miyofibril kaybı olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca kalp kası hücrelerinin sitoplazmaları içerisinde irili ufaklı vakuoller oluştuğunu da belirtmişlerdir. Yaptığımız çalışmada diyabetik farelerin kalplerinde enine ve boyuna kesitlerde bazı bölgelerde miyositlerde dejenerasyon, bazı interkalat disklerde düzensizlik görüldü.

Diyabet oluşturulmuş fare kalbinde oksitosin reseptörünün immünoaktivitesi ile ilgili kaynağa rastlanmamıştır. Jankowski ve ark. (2004) oksitosin reseptörünün ontojenik gelişimi üzerine yaptığı çalışmada oksitosin reseptörünün ratlarda embriyonik gelişimin 21. gününde ve postnatal 1.günde kalbin endotel hücrelerinde görüldüğünü bildirmiştir. Bizim çalışmamızda oksitosin reseptörünün immünoaktivitesinin tüm gruplarda kalp kası hücrelerinin hücre membranında, memrana yakın sitoplazmada, bazı hücrelerin sitoplazmalarında, çekirdeklerinde, Purkinje hücrelerinde, interkalat disklerde, küçük kapillerde ve Jankowski ve ark. (2004) çalışmalarına paralel olarak endotelium yassı epitelinde olduğu görüldü. Diyabetik grupta oksitosin immünoaktivitesinin kontrol ve sham grubuna göre daha zayıf olduğu görüldü.

## SONUÇ

Bu çalışmada histolojik incelemeler sonucu, kontrol ve sham grupları arasında histolojik olarak herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Diyabet grubunda ise kalp dokusunu genel yapısında bazı bölgelerde dejeneratif değişiklikler olduğu görüldü. Canlı ağırlıklar istatistiksel olarak değerlendirildi. Grupların canlı ağırlığında diyabet grubunda günlere göre azalma olduğu, kontrol grubunda artış olduğu ve sham grubunda ise bir fark olmadığı görüldü. Kalp dokusu ağırlığının tüm gruplarda benzer olduğu görüldü. Yapılan immünohistokimyasal incelemelerde kalp dokusunda oksitosin reseptörünün lokalizasyonuna bakıldı. Oksitosin reseptörünün immunoreaktivitesinin kontrol ve sham gruplarında benzer yoğunlukta diyabet grubunda ise daha az olduğu gözlemlendi. Histolojik açıdan diyabetle ilgili birçok çalışma bulunmasına rağmen kalp dokusunda oksitosin reseptörünün immünohistokimyası ile ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma oksitosin reseptörü, diyabet ve kalp dokusu üçlüsü arasında önemli bir ilişkinin olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak diyabetin oksitosin reseptörü üzerinden de kardiovasküler sistem üzerinde etkili olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. KAYNAKLAR

Agbaje IM, Rogers DA, Mcvicar CM, McClure N, Atkinson AB, Mallidis C: Insulin dependent diyabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum Reprod*, 22(7):1871-7,2007.

Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diyabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17 edition. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2004. p.1947-72.

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 diyabetic animals. *J Ethopharmacol* 1994, 43:167-171.

Aitszuler N and Hamshire J: Oxytocin infusion increases plasma insüline and glucagon levels and glucose production and uptake in the dog. *Diyabetes*, 30:112-114,1981.

Amico JA, Tenicela R, Johnston J, Robinson AG. A timedependent peak of oxytocin exists in cerebrospinal fluid but not in plasma of humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1983;57:947-951

American Diyabetes Association. Standards of Medical Care in Diyabetes-Diyabetes Care 32:13-61. 2009.

Arison RN, Ciaccio EI, Glitzer MS, Cassaro JA, Pruss MP. Light and electron microscopy of lesions in rats rendered diyabetic with streptozotocin. *Diyabetes*. 1967, 16:51-56.

Authier S, Tanguay JF, Geoffroy P, Gauvin D, Bichot S, Ybarra N, Otis C, Troncy E. Cardiovascular effects of oxytocin infusion in a porcine model of myocardial infarct. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2009.

Asad M, Shewade DG, Koumaravelou K, Abraham BK, Vasu S, Ramaswamy S. Gastric antisecretory and antiulcer activity of oxytocin in rats and guinea pigs. *Life Sci*. 2001; 70: 1724.

Aslı Ç., Nigar V., Doğan O. deneysel diyabetin sıçan kalp dokusunda meydana getirdiği histolojik değişiklikler üzerine aminoguanidinin iyileştirici etkileri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Cilt 1 Sayı1-2013.

Aydoğan ve Seyit Ali Bingöl, diabetik ve non- diabetik fare testisinde oksitosin reseptörünün immunohistokimyasal lokalizasyonu ve rt-pcr ile gen ekspresyonunun incelenmesi. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences Dergisi(IJBMS)*. S.695-700. 2017.

Bağrıaçık N.,Tam, komplikasyonlara yaklaşım, tedavi konsensus el kitabı.Novo Nordisk diyabetservisiyayınları.İstanbul 1997.

Bal R., Türk, G., Tuzcu, M., Yilmaz, O., Ozercan, I., Kuloglu, T., Gür, S., Nedzvetsky, V. S., Tykhomyrov, A. A., Andrievsky, G. V., Baydas, G., Naziroglu, M. Protective effects

of nanostructures of hydrated C(60) fullerene on reproductive function in streptozotocin-diabetic male rats. *Toxicology*, 282(3), 69-81. 2011.

Başkal N. Diyabetes Mellitus Tanım, Klasifikasyon, Tanı, Klinik, Laboratuar ve Patogenez, Erdogan G. Klinik Endokrinoloji, 3. Baskı. Ankara, Baran Ofset 2003.

Bliss, M. The Discovery of Insulin. University of Chicago Press, , Chicago, USA, 2000.

Bingöl S.A ve Kocamış H: Sağlıklı ve Diyabet Oluşturulmuş Farelerin Böbrek Dokusunda Katalaz Enziminin RT-PCR ile Gen ve İmmunohistokimyasal Olarak Protein Ekspresyonu Kafkas Univ Vet Fak Derg.16 (5): 825-834, 2010.

Bjorkstrand E, Eriksson M, Uvna Moberg K. Evidence of a peripheral and a central effect of oxytocin on pancreatic hormone release in rats. *Neuroendocrinology*. 1996; 63:377-383.

Bruins J, Hijman R, Van Ree JM. Effect of a single dose of desglycinamide-[Arg8] vasopressin or oxytocin on cognitive processes in young healthy subjects. *Peptides*. 1992; 13: 461-468.

Cassoni P, Sapino A, Negro F & Bussolati G. Oxytocin inhibits proliferation of human breast cancer cell lines. *Virchows Archiv*. 1994;425: 467-472.

Cai F. Studies of enzyme histochemistry and ultrastructure of the myocardium in rats with streptozotocin-induced diabetes (PMID : 2529954)*Zhonghua yixue za zahi*. 69(5): 276-8, 20, 1989.

Cordon J, Yeşilbursa D, Baran İ, Güllülü S: *Kardiyoloji*. Bursa, 262-272,2005

Coşkun O, Kanter M, Korkmaz A, Oter S. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and  $\beta$ -cell damage in rat pancreas. *Pharmacol Res*.51(2):117-23, 2005.

Craig, M.E., Hattersley, A., Donaghue, K. Clinical Practice Consensus Guidelines. Definition, epidemiology and classification of diyabetes in children and adolescents. *Pediatric Diyabetes*,10(12), 3-12. 2009.

Dawood MY, Khan-Dawood FS, Wahi RS, Fuchs F. Oxytocin release and plasma anterior pituitary and gonadal hormones in women during lactation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1981;52: 678683.

Demir E., Yılmaz, Ö. Streptozotosin ile Tip-2 diyabet oluşturulan sıçanlarda çam yağının antihiperglisemik ve bazı biyokimyasal parametrelere etkisi. *Marmara Fen Bilimleri Dergisi*, 25(3), 140- 156. 2013.

Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.2013.



Du Vigneaud V. Trail of sulfur research: From insulin to oxytocin. *Science*. 1956;123:967-974

Danalache BA, Paquin J, Donghao W, Grygorczyk R, Moore JC, Mummery CL, Gutkowska J, Jankowski M. Nitric oxide signaling in oxytocin-mediated cardiomyogenesis. *Stem Cells*. 2007; 25: 679688.

EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 11:873-6.

Erdoğan G: Diyabetes mellitusun tedavisi 1. baskı. Bilimsel tıp yayınevi Ankara, 1997.

Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Pathophysiology of Insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.411-26.

Favaretto ALV, Ballejo GO, Albuquerque-Araujo WIC, Gutkowska J, Antunes-Rodrigues J and McCann SM: Oxytocin releases atrial natriuretic peptide from rat atria in vitro that exerts negative inotropic and chronotropic action. *Peptides*, 18:9,1377-1381,1997.

Favaretto AL, Ballejo GO, Albuquerque Araujo WI, Gutkowska J, Antunes-Rodrigues J, McCann SM. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide from rat atria in vitro that exerts negative inotropic and chronotropic action. *Peptides* 1997; 18: 1377-1381.

Fuchs AR, Fuchs F, Soloff MS. Oxytocin receptors in nonpregnant human uterus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1985;60:37-41.

Fröde TS, Medeiros YS. Animal models to test drugs with potential antidiabetic activity. *J Ethnopharmacol*. 2008, 115:173-183.

Gutkowska J, Jankowski M, Lambert C, Mukaddam-Daher S, Zingg HH, McCann SM: Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 94: 11704-11709,1997.

Gupta J, Russell R, Wayman C, Hurley D, Jackson V. Oxytocin-induced contractions within rat and rabbit ejaculatory tissues are mediated by vasopressin V1A receptors and not oxytocin receptors. *Br J Pharmacol*. 2008;155:118-126.

Green A, Patterson CC. Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 2001; 44:B3-B8.

Grover JK, Vats V, Rathi SS, Dawar R. Traditional Indian anti-diabetic plants attenuate progression of renal damage in streptozotocin induced diabetic mice. *J Ethnopharmacol*, 76(3): 233-8. 2001.

Haanwinckel MA, Elias LK, Faverotto ALV ve Antunes-Rodrigues J: Oxytocin mediates atrial natriuretic peptide release and natriuresis after volume expansion in the rat. Proc. Natl Acad Sci, 92:7902-7906,1995.

Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:1553-78.

Houshmand F, Faghihi M, Zahediasl S. Biphasic protective effect of oxytocin on cardiac ischemia/reperfusion injury in anaesthetized rats. *Peptides*. 2009.

Hua Y, James R. Wright, Jr Human:  $\beta$  Cells Are Exceedingly Resistant to Streptozotocin in Vivo *Endocrinology*. Volume, 2491–2495. 2002.

<http://www.idf.org/diyabetesatlas/data-visualisations>. Number of peoples with diyabetes(20-79 years),2013 Accessed:10.12.2013.

<http://www.idf.org/diyabetesatlas/data-visualisations> (18.07.2018)

Heperkan Y. Tıpta İstatistik Yöntem ve Uygulamaları. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını, 1981.

International diyabetes federation. Triennial (1991-1994) report and directory 1984.IDF, 4 D. Rue Washington,1050 BrusselsBelgium

İmamoğlu Ş, Akalın S, Yılmaz T.M: Diyabet ve Siz. İstanbul Ceren Tanıtım Ltd. Şti, 1995.

Jankowski M, Danalache B, Wang D, Bhat P, Hajjar F, Marcinkiewicz, M, Paquin J, McCann SM, Gutkowska J. Oxytocin in cardiac ontogeny. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 13074-13079.

Johnson, S.B., Perwien, A.R. Koot, H.M., Wallander, J.L., (Ed.), *Insulin-dependent diyabetes mellitus*. In (2001).

Judy B. de Haan, Nada Stefanovic, David Nikolic-Paterson, Lyndee L. Scurr, Kevin D. Croft, Trevor A. Mori, Paul Hertzog, Ismail Kola, Robert C. Atkins, and Gregory H. Tesch. Kidney expression of glutathione peroxidase-1 is not protective against streptozotocin-induced diabetic nephropathy *American Journal of Physiology Renal Physiology* 289: F544 -551, 2005.

Olgun N: Hipoglisemi ve hiperglisemi. *Diyabet Hemşireliği istanbul:Tavashı Matbaacılık, S.2002.*

Olga Büyükleblebici, Hilal Karagül Streptozotosin İle Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulan Ratlarda Kromun Biyokimyasal Etkileri. *Kafkas Univ Vet Fak Dergi*18 (1): 21-26, 2012.

Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diyabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diyabetologia* 1999; 42:1395-403.

Ondrejčáková M, Ravingerová T, Bakos J, Pancza D, Jezová D. Oxytocin exerts protective effects on in vitro myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 87: 137-142.

Khaki A, Fathiazad F, Nouri M, Khaki AA, Maleki NA, Khamnei HJ, Ahmadi P: Beneficial effects of quercetin on sperm parameters in streptozotocin- induced diabetic male rats. *Phytotherapy Research*, 24(9): 1285-1291, 2010.

Kanitkar M1, Bhonde R. The Review of Diabetic Studies. Winter; 1(4): 185-92, 2004.

Kanter, M., Aktas, C., & Erboga, M Protective effects of quercetin against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Food and chemical toxicology*, 50(3), 719-725. 2012.

Karunanayake EH, Baker JR, Christian RA, Hearse DJ, Mellows G. Autoradiographic study of the distribution and cellular uptake of (14C)-streptozotocin in the rat. *Diyabetologia*. 1976, 12:23-128.

Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diyabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diyabetes Care* 2000; 23:1516-26. 12. LaPorte RE, Matsushima M, Chang YF.

Kim, N.N., Stankovic, M., Cushman, T.T., Goldstein, I., Munarriz, R., Traish, A.M., Streptozotocin-induced diabetes in the rat is associated with changes in vaginal hemodynamics, morphology and biochemical markers. *BMC. Physiol.* 6, 1-9. 2006.

Koroglu, P., Senturk, G. E., Yucel, D., Ozakpinar, O. B., Uras, F., Arbak, S. The effect of exogenous oxytocin on streptozotocin (STZ)-induced diabetic adult rat testes, *Peptides*, 63, 47-54,2014.

Knudizon J: Acute effect of oxytocin and vasopressin on plasma levels of glukagon, insulin and glucose in rabbits. *Horm Metabol Res.* 15:103-106, 1981.

Kushwaha S, Jena GB: Telmisartan ameliorates germ cell toxicity in the STZ-induced diabetic rat: Studies on possible molecular mechanisms. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 755(1): 11-23, 2013.

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 Diyabetes*. Ed: E. Shafrir. Birkhauser, Boston, 1996:113-122.

Metzger BE: Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diyabetes Mellitus. *Diyabetes* 40 Suppl 2:197-20,1991.

Mineo H, Ito M, Muto H, Kamita H: Effect of oxytocin arginine-vasopressin and lysine-vasopressin on insulin and glucagon secretion in sheep. *Res in Veterinary Science*. 62:105-110.1997.

Miki T, Miura T, Tanno M, Nishihara M, Naitoh K, Sato T, Takahashi A, Shimamoto K. Postinfarct treatment with oxytocin improves cardiac function and remodeling via activating cell survival signals and angiogenesis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2009; 102(2):163-70.

McNeilly AS, Robinson ICAF, Houston MJ & Howie PW. Release of oxytocin and prolactin in response to suckling. *British Medical Journal* 1983;286:257-259.

Mehta MK, Garde SV, Sheth AR. Occurrence of FSH inhibin and other hypothalamic-pituitary-intestinal hormones in normal fertility subfertility and tumors of human testes. *International Journal of Fertility and Menopausal Studies.* 1995; 40: 39-46.

M.J. Seager, P.K. Singal, R. Orchard, G.N. Pierce and N.S. Dhalla 623 Cardiac cell damage: a primary myocardial disease in streptozotocin-induced chronic diabetes 22-Br. *J. exp. Path.* 65, 613-623, 1984.

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.

Masiello P. Animal models of type-2 diabetes with reduced pancreatic  $\beta$ -cell mass. *Int J Biochem Cell B*, 2006, 38:873-893.

Nicholson HD, Swann RW, Burford GD, Wathes DC, Porter DG & Pickering BT. Identification of oxytocin and vasopressin in the testis and in adrenal tissue. *Regulatory Peptides.* 1984; 8: 141-146.

Norris A.W, Wolfsdorf J.I. Diabetes Mellitus. In: Brook G.D.C, Clayton P.E, Brown RS, Savage M.O (eds). *Clinical Pediatric Endocrinology.* 5 edition. Massachusetts (USA): Blackwell Publishing Ltd; 2005. p.436-91.

Noyan T, Balahoroğlu R, Kömoroğlu U. Diyabetik sıçanlarda insülinle kombine edilmiş A, E, ve C vitamini tedavisinin antioksidan enzimler üzerine etkileri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2: 113-9, 2004.

Pala Ö., Tip I DM Epidemiyolojisi, Patogenezi, Klinik, Komplikasyon ve Tedavisi İstanbul, Turgut yayıncılık ve Ağ, Kanaat basımevi; 1-27, (1997).

Paquin J, Danalache BA, Jankowski M, McCann SM, Gutkowska J. Oxytocin induces differentiation of P19 embryonic stem cells to cardiomyocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99: 9550-9555.

Petersson M, Uvnäs-Moberg K. Postnatal oxytocin treatment of spontaneously hypertensive male rats decreases blood pressure and body weight in adulthood. *Neurosci Lett* 2008; 440:166-169.

Pett MA, Lang RE, Uger T ve Ganten D: The cardiovascular effect of oxytocin conscious male rats. *Eur J Pharmacol*, 112:203-210, 1985.

Prince PSM, Menon VP, Pari L. Hypoglycaemic activity of *Syzygium cumini* seeds: effect on lipid peroxidation in alloxan diabetic rats. *J Ethnopharmacol.* 61:1-7. 1998,

Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramanian S. Antioxidant effect of Aloe vera gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacol Rep*,57(1):90-6,2005.

Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramanian S. Antioxidant effect of Aloe vera gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacol Rep*,57(1):90-6,2005.

Ross HE, Cole CD, Smith Y, Neumann ID, Landgraf R, Murphy AZ, Young LJ. Characterization of the Oxytocin System Regulating Affiliative Behavior in Female Prairie Voles. *Neuroscience*. 2009;162(4): 892903

Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2005, 22: 359-370.

Rosenbloom A.I, Silverstein J.H. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F (eds). Roth KI. Diabetes Treatment Bridging The Divide. *N Engl J Med* 356: 1499-501. 2007.

Rubin, R.R., Peyrot, M. [Quality of life and diabetes]. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 15, 205– 218(1999).

*Pediatric Endocrinology*. 4 edition. New York (USA): Marcel Decker; 2003. p.611-51.

Saka H.N. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtuluş S (eds). *Pediatric Endocrinology*. 1. Baskı. *Pediatric Endocrinology ve Oksoloji Derneği Yayınları*, Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p.415-55.

Sanborn BM, Qian A, Ku CY, Wen Y, Anwer K, Monga M et al. Mechanisms regulating oxytocin receptor coupling to phospholipase C in rat and human myometrium. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1995;395:469-479.

Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S: Population-based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25:1551-6, 2002.

Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincçag N: Twelve-year Trends in the Prevalence and Risk Factors of Diabetes and Prediabetes in Turkish Adults. *Eur J Epidemiol*, 28:169-80,2013.

Shin JH, Seong JK, Yi SS. Sequential alterations of glucocorticoid receptors in the hippocampus of STZ-treated type 1 diabetic rats. *Journal of Veterinary Science*. 15(1):19-26. 2014.

Sulu N, Uzun M, Sel T and Çınar A: Effect of intravenous injection of oxytocin on plasma levels of insulin and glucose in dairy cows, *Israel J of Veterinary Medicine*. 54:4.118-121,2002.

Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res*. 2001, 50: 536-546.

Taylor AH, Ang VTY, Jenkins JS, Silverlight JJ, Coombes RC, Luqmani YA. Interaction of vasopressin and oxytocin with human breast carcinoma cells. *Cancer Research*. 1990; 50:7882-7886.

Tanyeri F: Diyabetes mellitusun sınıflandırılması ve prevalansı, *Aktüel Tıp dergisi*, 7:500-503(1996).

Tribollet E, Dubois DM, Dreifuss JJ, Barberis C, Jard S. Oxytocin receptors in the central nervous system. Distribution, development, and species differences. *Ann NY Acad Sci.* 1992; 652: 29- 38,

Tjalve H, Wilander E, Johansson EB. Distribution of labelled streptozotocin in mice: uptake and retention in pancreatic islets. *J Endocrinol.* 1976, 69:455-456.

Uvnas MK, Ahlenius S, Hillegaard V, Alster P. High doses of oxytocin cause sedation and low doses cause an anxiolytic-like effect in male rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1994; 49: 101-106

Quarero HWP, Noort WA, Fry CH & Kierse MJNC. Role of prostaglandins and leukotrienes in the synergistic effect of oxytocin and corticotropin-releasing hormone (CRH) on the contraction force in human gestational myometrium. *Prostaglandins.* 1991;42:137150

Quality of Life in Child and Adolescent Illness: Concepts, Methods, and Findings. (pp.373–401). East Sussex, UK, Brunner-Routledge

Wada T, Furuichi K, Sakai N, Iwata Y, Yoshimoto K, et al. Upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. *Kidney Int,* 58(4):1492-9, 2000.

Watkins P.J., Drury P.L., Howell S.L. :Diyabetes and its management 5 th ed. Blackwell Co. P:3(1996).

Walian LA, Fawcett CP and Rosenfeld CR: Oxytocin stimulates glucagon and insulin secretion in fetal and neonatal sheep. *Endoc.* 125:2289-2296, 1996.

Whittington K, Assinder SJ, Parkinson T, Lapwood KR, Nicholson HD: Function and localization of oxytocin receptors in the reproductive tissue of rams. *Reproduction,* 122:317-325, 2001.

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.* 27: 1047-1053. 2004.

Yagihashi S, Yamagishi SI, Wada Ri R, Baba M, Hohman TC, Yabe-Nishimura C, Kokai Y. Neuropathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase and effects of aldose reductase inhibitor. *Brain.* Dec;124(Pt 12):2448-58, 2001.

Yeğin SÇ, Mert N. Deneysel Olarak Diyabet oluşturulmuş sıçanlarda hba1c, mda, gsh-px ve sod miktarlarının tayini. *YYU Veteriner Fakültesi Dergisi.* 24: 51-4. 2013.

Zimmet P., Taft P., Thoma K., et al. The high prevalence of Diabetes mellitus on a central Pacific Island. *Diabetologia;* 13: 111-115.(1997)

Zimmet P.Z. Diabetes epidemiology as a tool to trigger Diabetes research and care. *Diabetologia;* 13: 11-115 (1999)

## 7. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Ankara'da doğdum. İlköğretim, ortaokul ve lise eğitimimi Amasya'da tamamladıktan sonra Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü 2003 yılında tamamladım. 2014 yılına kadar özel okul ve dershanelerde Biyoloji Öğretmeni olarak çalıştıktan sonra MEB atandım ve halen çalışmaktayım. Evliyim, 2016 yılında Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Emriyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimime başladım.

