

Diyabetes Mellitusun Vasküler Cevaba Olan Etkisinin İskemi Reperfüzyon Modelinde İncelenmesi

Samet Yalçın¹, Bülent Yalçın²

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Diyabetes mellitus sistemik bir hastalıktır. Bu hastalıktaki vasküler komplikasyonlar hem oldukça sık, hem de mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Bu çalışmada uzun süreli (14 haftalık) oluşturulan, deneysel diyabetin iskemik reperfüzyon modelinde, endotel fonksiyon bozukluğuna etkisi araştırıldı.

Yöntem: Ondört haftalık diyabet oluşturulmuş grupta 6 ve kontrol grubunda 6 olmak üzere toplam 12 Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanın torasik aortalarından endotelli ve endotelsiz olmak üzere ikişer halka alındı. Bu iskemik-reperfüzyon modelinde fenilefrin, asetilkolin ve sodyum nitroprusid ile damar halkalarının cevabına bakıldı.

Bulgular: Kontrol ve Diyabetik gruplarda, iskemik öncesi maksimal sodyum-nitroprusid gevşeme yanıtları değerlendirildiğinde, anlamlı bir fark yok iken, iskemik sonrası yanıtlarında sınırdaki bir farklılık bulunmuştur ($p=0.049$). Diğer fenilefrin kasılma ve asetilkolin gevşeme yanıtlarında ise, gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$).

Sonuç: Diyabetin, iskemik-reperfüzyon modelinde endotel cevabına etkisinin anlaşılabilmesi için yapılacak çalışmaların, daha uzun süreli oluşturulmuş diyabet modellerinde yapılması daha faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, endotel cevabı, iskemik-reperfüzyon

Cerrahpaşa Tıp Derg 2008; 39: 136-143

Effects of diabetes mellitus on vascular reactivity at ischemia- reperfusion model

Abstract

Objectives: Diabetes mellitus is a systemic disorder. Vascular complications of diabetes are not rare. In this study, we aimed to assess the effect of long-term diabetes (14 weeks) on vascular reactivity in ischemia-reperfusion model.

Methods: Twelve Sprague-Dawley male rats divided into two groups as diabetes and control. 2 rings with endothelium, 2 rings without endothelium gained from thoracic aorta of every rat. Vascular response to phenylephrine, acetylcholine and nitroprusside was assessed.

Results: There was no statistically significance for sodium-nitroprusside relaxation response between diabetes and control groups before ischemia. However, after ischemia there was minimal significance ($p=0.049$). No statistically significances were observed for other molecules between two groups ($p>0.005$).

Conclusion: We conclude that in order to understand the effects of diabetes mellitus on the endothelial response in ischemia-reperfusion model new studies should be planned on diabetic models with longer duration.

Key words: Diabetes mellitus, vascular reactivity, ischemia-reperfusion

Cerrahpasa J Med 2008; 39: 136-143

Diyabetes mellitus sistemik bir hastalıktır. Bu hastalığın vasküler komplikasyonları hem oldukça sık, hem de mortalitenin en önemli nedenleri arasındadır. Bu komplikasyonların engellenmesinde, diyabetin re-

gülasyonu dışında etkinliği kanıtlanmış, herhangi bir yöntem mevcut değildir.

Literatürde genellikle kısa süreli oluşturulmuş deneysel diyabette, iskemik reperfüzyon hasarının etkileri üzerinde çalışmalar bulunmaktadır [1-4]. Bu çalışmada uzun süreli oluşturulan, on dört haftalık deneysel diyabetin iskemik-reperfüzyon modelinde endotel fonksiyon bozukluğuna etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Alındığı Tarih: 14 Ekim 2008
Yazışma Adresi (Address): Dr. Samet Yalçın
Kardelen Mahallesi, 468.inci sokak, Aşağı Emek sitesi, No: 31, Batıkent
06370 - Yenimahalle - Ankara
e-posta: : sametyalcin71@yahoo.com

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya “Etik Kurul Onayı” alındıktan sonra başlanmıştır. Sıçanlar, ikişerli kafeslerde, 22°C’de, 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık oluşturulabilen odada gözlem altına alındı. Hayvanlar ile ilgili yapılan bütün deneylerde uluslararası hayvan hakları ile ilgili olan bütün bakım ve kullanım kurallarına özen gösterildi.

Çalışmaya 200–250 g ağırlığındaki Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlar alındı. Diyabet oluşturulması gereken sıçanlara, 45 mg/kg dozunda Streptozotosin, %0.9 NaCl ile karıştırılarak, hafif eter anestezisi altında, tek doz olarak kuyruk veninden enjekte edildi. Streptozotosin enjeksiyonunu takiben, 3 gün sonra, kuyruk veninden kan şekeri düzeyleri ‘Glucometer, Ames 3’ glukostick ile ölçüldü. Kan glukoz düzeyi, 250 mg/dl ve üzeri olanlar diyabetik olarak kabul edilerek, deneye alındı. 14 hafta boyunca kan şekerleri ve vücut ağırlıkları düzenli olarak kontrol edildi. Diyabetik olan sıçanların kan şekerlerinin 300-400 mg/dl düzeyinde olduğu, ileri derecede poliürik ve polidipsik oldukları ve 14 hafta sonunda diyabetik olan sıçanların ileri derecede kilo kaybetmiş oldukları görüldü (Tablo 1 ve 2).

On dört hafta sonunda çalışmada kullanılan tüm hayvanlar deney öncesi bir gece aç bırakıldıktan sonra,

periton içine verilen ketamin 50 mg/kg (Ketalar, Parke-Davis) ve xylazine 10 mg/kg (Rompun, Bayer) ile uyutuldu. Deney süresince hayvanlar maske ile oksijen desteği altında kendi solunumlarına bırakıldı. Sıçanların torasik aortaları çıkarıldı. İzole aortalar, oksijenlendirilmiş krebs çözeltisi içeren petri içine alındı. Daha sonra vakit kaybetmeden aortalar, yağ ve bağ dokularından arındırıldı ve 3 mm’lik damar halkası oluşturularak, organ banyosuna asılmak üzere hazırlandı.

Kontrol grubunda 6 adet, diyabet grubunda 6 adet sıçan çalışmaya alındı. İzole edilen her bir torasik aortadan, endotelli (endotel +) ve endotelsiz (endotel -) olmak üzere ikişer adet üç milimetrelik damar halkaları hazırlandı. Halkalar hazırlandıktan sonra, içinde krebs çözeltisi bulunan organ banyosu içine dikkatli bir şekilde asıldı. Krebs solüsyonunda milimol değerler olarak; 118 NaCl, 4,7 KCl, 1,2 MgSO₄, 1,2 KH₂PO₄, 11,2 glukoz, 25 NaHCO₃, 0,03 Na₂-etilen-diamin-tetra-asetik asit (EGTA) ve 2,5 CaCl₂ bulunur. Organ banyosu, önceden sıcaklığın 37°C derecede olması sağlanarak, %95 O₂, %5 CO₂ içeren gaz karışımı ile havalandırıldı. Halkalar 2 grama kadar kasılabilecek şekilde ayarlandı.

Tüm deneylerde, Ringler öncelikle 40 dakikalık bir inkübasyona tabi tutuldu ve her 10 dakikada bir Krebs

Tablo 1. Kontrol grubunda deneklerin fiziksel özellikleri ve kan değerleri.

Kontrol Grubu					
Denekler	Vücut Ağırlığı (g)	Kan Şekeri (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)	VLDL (mg/dL)
n1	321.9	140	65	71	14.2
n2	277	145	63	93	18.6
n3	314.5	107	61	89	19.2
n4	341.7	129	55	74	14.8
n5	353	127	53	68	13.6
n6	354	155	49	54	6.4
Hafif	- 1	Mukozal	- 1	Hafif	- 1
Orta	- 2	Submukozal	- 2	Orta	- 2
Şiddetli	- 3	Transmural	- 3	Ağır	-

Tablo 2. Diyabet grubunda deneklerin fiziksel özellikleri ve kan değerleri.

Kontrol Grubu					
Denekler	Vücut Ağırlığı (gram)	Kan Şekeri (mg/dL)	Kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)	VLDL (mg/dL)
n1	180	600	80	135	38.2
n2	233.5	366	75	92	27
n3	280	600	71	92	18.4
n4	197	498	68	98	19.6
n5	236	464	66	70	14
n6	240	600	65	232	46.4

çözeltisi değiştirildi. Kırk dakika sonra bir deneme yanıtına yani, asetilkolin gevşeme yanıtına bakıldı (Bu işlem, halkalar hazırlanırken, endoteli korunması istenen halkanın, endoteli korunup korunmadığını, endoteli tamamen temiz olması gereken halkanın, gerçekten temizlenip temizlenmediğini, anlamak için yapılır). Bu deneme yanıtında istenilen cevap elde edildiğinde asıl deneye geçildi. Aksi takdirde yeni halka asılarak tekrar deneme yanıtı alındı.

Endotel (+) halkalardan birisinde önce fenilefrin (Ph) ile submaksimal bir kasılma yanıtı alındıktan sonra, asetilkolin (Ach) gevşeme yanıtı alındı. Diğer endotelli halkada fenilefrin'in kümülatif kasılma yanıtı alındı.

Diğer endotel (-) halkalardan "birisinde, öncelikle Ph ile submaksimal kasılma yanıtı alındıktan sonra, sodyum nitroprusid (SNP) gevşeme yanıtı alınırken, diğer endotel (-) halkada, Ph' in kümülatif kasılma yanıtı alındı.

Farmakolojik Deneyler

Birinci Grup Deneyler

Endotel (+) halkada, endotel varlığının saptanabilmesi amacıyla, ph submaksimal dozu (10^{-7} Molar) kullanılarak, ön kasılma sağlandı. Platoya erişilince, Ach (10^{-9} - 10^{-5}) Molar dozlarda, gevşeme yanıtlarına bakıldı. Arkasından 30 dakikalık % 95 O₂ içeren krebs solüsyonunda inkübasyona bırakıldı. Daha sonra 60 dakika is-

kemi oluşturmak için % 95'lik azot gazına tabi tutuldu [5-7]. Azotlu ortamda iken klasik krebs çözeltisi değiştirilerek, Azot gazına uygun pH: 5,2'de krebs kullanıldı. 60 dakika sonra tekrar %95 O₂ içeren klasik krebs çözeltisi ile değiştirilerek 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Deney süresince inkübasyon dönemlerinde, her 10 dakikada bir azotlu ve oksijenli ortama uygun krebs ile dokular yıkandı. Son 30 dakikalık inkübasyondan sonra tekrar Ph ile submaksimal kasılmadan sonra, asetilkolinin (10^{-9} - 10^{-5}) Molar dozlarda olan konsantrasyonlarda gevşeme yanıtları alındı.

İkinci Grup Deneyler

Endotel (+) halkada, Ph' nin (10^{-9} - 10^{-5}) Molar dozlarda kümülatif kasılma yanıtları alındı. Deney yukarıda anlattığımız protokole uygun olarak yapıldı. Hem azot gazı (iskemik ortam) öncesi, hem de sonrası Ph kümülatif kasılma yanıtları alındı. Inkübasyon periyodlarında, her 10 dakikada bir dokunun içinde bulunduğu çözelti değiştirildi.

Üçüncü Grup Deneyler

Endotel (-) halkada, Ph'nin submaksimal kasılma yanıtı alındıktan sonra, platoya erişilince, SNP (10^{-11} - 10^{-6}) Molar dozlarda, gevşeme yanıtları alındı. Bu yanıtlara hem azot gazı öncesi, hem de azot gazı sonrası dönemde bakıldı.

Dördüncü Grup Deneyler

Endotel (-) diğer halkada ise, Ph' nin (10^{-9} - 10^{-5}) Molar dozlarda, kümülatif kasılma yanıtları alındı. Hem azot gazı öncesi, hem de azot gazı sonrası, Ph kümülatif kasılma yanıtları alındı. İnkubasyon periyodlarında, her 10 dakikada bir organ banyosu uygun Krebs çözeltisi ile değiştirildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular, ortalama ve standart hatalarıyla birlikte gösterilmiştir (Tablo 3- 6). Damar yanıtlarının değerlendirilmesinde, eşleştirilmiş örneklerde, yani iki grup karşılaştırılırken Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanılmıştır.

Bulgular

Kasılma Yanıtları

Endotel (+) Halkada Fenilefrin-Kasılma Yanıtı

Ph'nin artan dozlarının, her iki grupta, doza bağımlı kasılma oluşturduğu gözlemlenmiştir. İzole aorta preparatlarının artan konsantrasyonlarda, iskemi-reperfüzyon modelinde, iskemi (azot gazı) öncesi ve sonrası, Ph'ye verilen yanıtlar incelendiğinde, kontrol ve diyabetik her iki grupta da kasılma yanıtları arasında anlamlı bir fark

bulunmadı ($p>0.05$). Bunun yanında, her grup kendi içerisinde, iskemi öncesi kasılma ile iskemi sonrası kasılma yanıtları değerlendirildiğinde, anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$) (Tablo 3).

Endotel (-) Halkada Fenilefrin-Kasılma Yanıtı

Ph' nin artan dozlarının her grupta, doza bağımlı kasılma oluşturduğu görülmüştür. İzole aorta preparatlarını artan konsantrasyonlarda Ph' ye verilen yanıtlar incelendiğinde, diyabetik ve kontrol grup hayvanlardan elde edilen kasılma yanıtları arasında, anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi ($p>0.05$). Aynı zamanda her grubun kendi içerisinde azot öncesi ve sonrası kasılmalarına bakıldığında, fark anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 4).

Gevşeme Yanıtları

Endotel (+) Halkada Asetilkolin-Gevşeme Yanıtı

Deney gruplarından elde edilen izole aortaların önceden tek doz Ph 10^{-7} Molar dozunda submaksimal kastırılmasını takiben Ach'nin artan dozlarının uygulanmasıyla gevşeme yanıtları elde edilmiştir. Ach'nin 10^{-9} - 10^{-5} Molar kümülatif dozları uygulanmış ve maksimal gevşeme yanıtları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde diyabetik hayvanların aortalarında gözlenen gevşeme yanıtları, kontrol grup hayvanlara göre iskemi önce-

Tablo 3. İskemi öncesi kontrol grubuna ait endotelli (E (+)) ve endotelsiz (E (-)) alt gruplarda, fenilefrin (Ph), asetilkolin (Ach) ve sodyum nitroprussid (SNP) etkilerine bağlı kasılma ve gevşeme yanıtlarının aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

		Kontrol Grubu						
		(Aritmetik Ortalama ± Standart Hata)						
		10^{-11}	10^{-10}	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}
E (+)	Ph ile kasılma (milinewton)			0.37±0.05	1.04±0.36	5.04±1.23	11.55±1.85	15.18±1.84
	Ach ile gevşeme (%)			5.77±1.71	23.95±6.74	58.38±11.42	79.73±2.8	88.86±2.43
E (-)	Ph ile kasılma (milinewton)			0.33±0.05	1.79±0.79	11.07±1.52	17.70±2.13	20.04±2.3
	SNP ile gevşeme (%)	4.3±1.61	10.98±3.17	37.59±14.56	70.25±14.46	98.16±4.37	103.01±5.69	

Tablo 4. İskemi öncesi diyabet grubuna ait endotelli (E (+)) ve endotelsiz (E (-)) alt gruplarda, fenilefrin (Ph), asetilkolin (Ach) ve sodyumnitroprussid (SNP) etkilerine bağlı kasılma ve gevşeme yanıtlarının aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

		Kontrol Grubu						
		(Aritmetik Ortalama ± Standart Hata)						
		10 ⁻¹¹	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
E (+)	Ph ile kasılma (milinewton)			0.2±0.09	1.55±2.62	10.76±2.64	17.67±2.82	20.72±2.82
	Ach ile gevşeme (%)			2.19±0.32	12.54±4.37	63.12±6.66	78.84±5.51	80.86±4.59
E (-)	Ph ile kasılma (milinewton)			0.8±0.24	5.25±0.46	22.2±3.35	27.3±4.2	29.6±4.71
	SNP ile gevşeme (%)	2.32±0.92	15.01±4.1	57.38±8.54	85.53±12.48	92.11±13.2	104.11±6.64	

si ve sonrası anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 5). Aynı zamanda her iki grubun kendi içerisindeki iske-mi öncesi ve sonrası maksimal gevşeme yanıtları arasında da fark yoktu ($p>0.05$).

Endotel (-) Halkada Sodyum

Nitroprussid-Gevşeme Yanıtı

Deney gruplarından elde edilen izole aorta preparatların önceden tek doz Ph'nin 10⁻⁷ Molar submaksimal

dozu ile kastırılmasından sonra, SNP'nin artan dozlarının uygulanmasıyla gevşeme yanıtları elde edilmiştir. SNP'nin 10⁻¹¹-10⁻⁶ Molar kümülatif dozları uygulanmış, iske-mi öncesi ve sonrası her grup kendi içerisinde istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark görülmemiştir ($p>0.05$). Bunun yanında kontrol ve diyabetik grupların iske-mi öncesi maksimal SNP gevşeme yanıtları değerlendirildiğinde istatistik olarak fark yok iken, iske-mi sonrası yanıtlarında sınırda bir farklılık bulunmuştur ($p= 0.049$) (Tablo 6).

Tablo 5. İskemi sonrası kontrol grubuna ait endotelli (E (+)) ve endotelsiz (E (-)) alt gruplarda, fenilefrin (Ph), asetilkolin (Ach) ve sodyumnitroprussid (SNP) etkilerine bağlı kasılma ve gevşeme yanıtlarının aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

		Kontrol Grubu						
		(Aritmetik Ortalama ± Standart Hata)						
		10 ⁻¹¹	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
E (+)	Ph ile kasılma (milinewton)			0.41±2.68	1.37±0.39	5.41±1.42	12.08±1.42	15.96±1.42
	Ach ile gevşeme (%)			7.43±3.16	27.71±6.43	72.02±5.7	78.98±3.17	81.91±3.49
E (-)	Ph ile kasılma (milinewton)			0.79±0.36	1.58±3.54	7.62±1.62	15.75±2.52	18.91±2.74
	SNP ile gevşeme (%)	6.82±1.49	15.77±5,35	40.8±10.78	75.53±12.91	98.63±4.19	109±4.25	

Tablo 6. İskemi sonrası diyabet grubuna ait endotelli [E (+)] ve endotelsiz [E (-)] alt gruplarda, fenilefrin (Ph), asetilkolin (Ach) ve sodyum nitroprussid (SNP) etkilerine bağlı kasılma ve gevşeme yanıtlarının aritmetik ortalama ve standart hata değerleri.

		Kontrol Grubu						
		(Aritmetik Ortalama ± Standart Hata)						
		10 ⁻¹¹	10 ⁻¹⁰	10 ⁻⁹	10 ⁻⁸	10 ⁻⁷	10 ⁻⁶	10 ⁻⁵
E (+)	Ph ile kasılma (milinewton)			0.45±0.09	1.3±0.24	11.4±1.9	16.65±2.29	19.32±1.04
	Ach ile gevşeme (%)			5.53±2.26	14.95±2.75	69.04±5.25	84.92±3.33	86.28±2.15
E (-)	Ph ile kasılma (milinewton)			0.7±0.14	3.25±0.69	18±2.88	25.5±3.91	28.35±4.06
	SNP ile gevşeme (%)	7.58±1.25	19.44±3.78	53.91±9.73	78.65±14.27	84.08±13.93	99.25±1.72	

Tartışma

Diyabetes mellitus, sistemik bir hastalıktır. Antik çağlardan bu yana bilinen, artmış açlık ve/veya tokluk kan glukozu ile kendini gösteren, mikrovasküler, makrovasküler ve nörolojik değişimlerin olduğu, etyolojik, epidemiyolojik, genetik ve patolojik zeminlerde gelişen, karmaşık bir sendromdur [8]. Bu nedenle diyabetli hastalardaki vasküler tutulumların fizyopatolojisini bilmek, komplikasyonların engellenmesinde çok önemlidir.

Diyabetes mellitus, koroner, serebrovasküler ve periferik arter hastalığı gelişme riskini, yaklaşık 4 kat artırır [9]. Hastalık şiddeti arttıkça vasküler yatakta bozukluk gelişme riski de artar. Diyabetli olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, diyabetik hastalarda, kardiyovasküler hastalık progresyonu ve mortalitesi daha yüksek bulunmuştur [10].

Pek çok araştırmacı, diyabet ile birlikte gelişen hipertansiyonun sorumlusu olarak, nitrik oksit (NO) sentezindeki bozukluğu göstermiştir [11,12]. Pek çok çalışmada da hipertansif hastaların damar yataklarında NO'nin azalmış olduğu gösterilmiştir [13,14]. Diyabette vasküler endotel hücrelerinde NO sentezinin azaldığını gösteren araştırmaların yanı sıra, aterosklerotik lezyonların ileri dönemlerinde, monosit ve diğer kan hücrelerinin

baskınına uğrayan endotel hücrelerinde, nitrik oksit sentetaz (NOS)'ın indüklendiği bildirilmiştir [15,16].

Yapılan deneysel çalışmaların pek çoğunda, kısa süreli oluşturulmuş deneysel diyabette, iskemi reperfüzyon hasarının etkileri araştırılmıştır [1-4]. Çalışmamızın amacı, literatürden farklı olarak, uzun süreli oluşturulan (14 haftalık) deneysel diyabetin iskemi-reperfüzyon modelinde endotel fonksiyon bozukluğuna etkisini araştırmak olmuştur. Literatürde de anlatıldığı gibi iskemi-reperfüzyonda, endotel fonksiyonu kesinlikle bozulmaktadır [17]. Günümüzde iskemi reperfüzyonun, etkilenen endotelde NO salınımında azalma ile karakterize ağır bir fonksiyon bozukluğuna neden olduğu iyice anlaşılmıştır. Reperfüzyonun hemen ardından oksidan üretiminde bir patlama ve NO seviyelerinde azalma izlenir. Reperfüzyon aynı zamanda endojen süperoksit dismutaz ve katalaz aktivitesinde inhibisyona neden olur [17]. Bizim çalışmamızda 30 dakika %95O₂, %5CO₂ 60 dakika %95N₂, %5CO₂ daha sonra tekrar %95O₂, %5CO₂ gazları ile iskemi-reperfüzyon gerçekleştirildi [5-7].

Kasılma Yanıtları

Çalışmamızda, iskemi-reperfüzyon öncesi ve sonrası, gerek endotelli ve gerekse de endotelsiz halkalardan elde edilen kümülatif Ph kasılma yanıtları değerlendiril-

diğinde, kontrol ve diyabetik gruplar arasında, istatistik olarak hiç fark olmadığı görüldü. Literatürde iskemi-reperfüzyon sonrası, endotel fonksiyonu bozulduğu için, damardaki Ph'ye bağlı kasılmaların istatistik olarak anlamlı olarak artmasına karşın, bizim çalışmamızda, hem kontrol grubunda, hem de diyabet grubunda, hem de gruplar arasında iskemi-reperfüzyon öncesi ve sonrası, Ph kasılma yanıtlarında hiçbir farklılık bulunmamıştır.

Diyabetik deney hayvan çalışmalarında, izole aorta preparatlarının, vazokonstriktör agonistlere karşı yanıtları incelenmiş ve farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Pek çok araştırmacı, Ph, noradrenalin, serotonin gibi vazokonstriktör agonistlere karşı kasılma yanıtlarının arttığını gösterirken, birtakım araştırmacılar bu tür agonistlere karşı yanıtların azaldığını, diğer bazı araştırmacılar da değişmediğini göstermiştir [18-33]. Bizim çalışmamızda da, kasılma yanıtlarında bir fark görülmemiştir.

Gevşeme Yanıtları

Bilindiği gibi iskemi-reperfüzyonda endotel fonksiyonu bozulmaktadır. Dolayısıyla, iskemi-reperfüzyon sonrası, literatüre göre Ach gevşeme yanıtının azalması gerekmektedir. Bizim çalışmamızda, iskemi-reperfüzyon öncesi ve sonrası hem kontrol grubunda, hem diyabet grubunda, hem de gruplar arasında Ach gevşeme yanıtları arasında hiçbir fark olmadığı görülmüştür. İskemi-reperfüzyon sonrası Ach gevşeme yanıtı hiç azalmamış olup, aksine aynı miktarda gevşeme yanıtı elde edilmiştir. Bu şekilde, birçok literatürden farklı sonuçların elde edilmesi, deneyde kullanılan ratların uzun süreli diyabetik (on dört haftalık diyabetik ratlar) olmasına bağlı olabilir. Bununla ilgili olarak, aterosklerotik lezyonların daha ileri dönemlerinde, monosit ve diğer kan hücrelerinin baskısına uğrayan endotel hücrelerinde, nitrik oksit sentezinin indüklendiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [16]. Bu bulgular, uzun süreli diyabetik ratlardan elde ettiğimiz sonuçlarımızla paralellik göstermektedir [16].

Sonuç olarak, diyabetes mellitusun iskemi-reperfüzyon modelinde endotel cevabına etkisinin anlaşılabilmesi için, daha uzun süreli oluşturulmuş diyabet modellerinde deneylerin yapılmasının daha faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Nosal'ova V, Drabikova K, Zurova-Nedelcevo J, Jancinova V, Okruhlicova L, Nosal R, Sotnikova R. Ischaemia/reperfusion-induced organ injury in low dose streptozotocin diabetes. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 2: 152-155.
2. Salas A, Panes J, Rosenbloom CL, Elizalde JJ, Anderson DC, Granger DN, Pique JM. Differential effects of a nitric oxide donor on reperfusion-induced microvascular dysfunction in diabetic and non-diabetic rats. *Diabetologia* 1999; 42: 1350-1358.
3. Suzuki O, Matsubara T, Kanashiro M, Nakao O, Terada J, Nishimura H, Haruta K, Ikeda T, Sakamoto N. Are diabetic hearts more resistant to ischemia/reperfusion injury? *Jpn Circ J* 1993; 57: 328-334.
4. Nawata T, Takahashi N, Ooie T, Kaneda K, Saikawa T, Sakata T. Cardioprotection by Streptozotocin-induced diabetes and insulin against ischemia/reperfusion injury in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 40: 491-500.
5. Korthuis RJ, Smith JK, Carden DL. Hypoxic reperfusion attenuates postischemic microvascular injury. *Am J Physiol* 1989; 256: 315-319.
6. Pape D, Beuchard J, Guillo P, Allain H, Bellissant E. Hypoxic Contractile Response in Isolated Rat Thoracic Aorta: Role of Endothelium, Extracellular Calcium and Endothelin. *Fundam Clin Pharmacol* 1997; 11: 121-126.
7. Gao H, Korthuis RJ, Benoit JN. Effects of Hypoxia/Reoxygenation on Aortic Vasoconstrictor Responsiveness. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 591-600.
8. Lebovitz, H.E. Etiology and Pathogenesis Diabetes Mellitus. *Pediatrics Clinics of North America* 1984; 31: 521-530.
9. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-2581.
10. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1717-1723.
11. Tesfamariam P, Halpern W. Endothelium Dependent and Endothelium Independent Vasodilation in Resistance Arteries from Hypertensive Rats. *Hypertension* 1988; 11: 440-444.

12. Dohi Y, Thiel M.A. Activation of the Endothelial L-Arginin Pathway in Pressurized Mesenteric Resistance Arteries: Effect of Age and Hypertension. *Hypertension* 1990; 15: 170-179.
13. Moncada S, Higgs E.A. Molecular Mechanism and Therapeutic Strategies Related to NO. *Faseb J* 1995; 9: 1319-1330.
14. Panza J.A, Brush J.E. Abnormal Endothelium Relaxation in Patients with Essential Hypertension. *N Eng J Med* 1990; 323: 22-27.
15. Cooke J.P, Andon N.A. Arginine Restores Cholinergic Relaxation of hypercholesterolemic Rabbit Aorta. *Circulation* 1991; 83: 1057-1062.
16. Lopez-Virella M.F, Virella G. Immune Mechanism of Atherosclerosis in Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1992; 41: 86-91.
17. Anaya-Prado R, Toledo-Pereyra LH, Lentsch AB, et al. Ischemia/reperfusion injury. *J Surg Res* 2002; 105: 248-258.
18. Macleod KM. Effect of Insulin Treatment on Changes in Vascular Reactivity in Chronic Experimental Diabetes. *Diabetes* 1985; 34: 1160-1167.
19. Piper G.M. Review of Alterations in Endothelial Nitric Oxide Production in Diabetes. Protective Role Arginine on Endothelial Dysfunction. *Hypertension* 1998; 31: 1047-1060.
20. Karasu Ç, Altan V.M. The Role of Endothelial Cells on Alterations in Vascular Reactivity Induced by Insulin Dependent Diabetes Mellitus: Effect of Insulin Treatment. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 743-755.
21. Karasu Ç, Ozansoy G, Bozkurt O, Erdoğan G, Ömeroğlu S. Antioxidant and Triglyceride Lowering Effects of Vitamine E Associated with the Prevention of Abnormalities in the Reactivity and Morphology of Aorta from STZ Diabetic Rats. *Metabolism* 1997; 46: 872-879.
22. Taylor PD, Oon B.B, Thomas C.R, Poston L. Prevention by Insulin Treatment of Endothelial Dysfunction but not Enhanced Noradrenaline Induced Contractility in Mesenteric Resistance Arteries from STZ-Induced Diabetic Rats. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 35-41.
23. Pfaffman M.A, Hilman R, Darby A. Contractilite and Relaxing Activity of Arterial Smooth Muscle from STZ-Diabetic Rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1980; 30: 283-299.
24. Ramanadham S, Lynes W.H, Tenner T.E. Alterations in Aortic and Tail Artery Reactivity to Agonists After STZ. Treatment. *Can J Physiol Pharmacol* 1984; 62: 418-423.
25. Head R.J, Longhurst P.A, Panek R.L, Stitzel R.E. A Contrasting Effect of the Diabetic State up on the Contractile Responses of Aortic Preperation from the Rat and Rabbit. *Br J Pharmacol* 1987; 91: 275-286.
26. Takiguchi Y, Satoh N, Hashimoto H, Nakashima M. Reserval Effects of Thyroxine on Altered Vascular Reactivity in Diabetic Rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: 520-524.
27. Sikorski B.W, Hodgson W.C, King R.G. Effects of Hemoglobin and N-Nitro-L-Arginine on constrictor and Dilator Responses of Aortic Rings from STZ-Diabetic Rats. *Eur J Pharmacol* 1994; 242: 275-282.
28. Owen M.P, Carrier G.O. Alteration in Vascular Smooth Muscle Sensitivity to Vasoconstrictor Agents by STZ-Induced Diabetic Diabetes. *Proct West Pharmacol Soc* 1979; 22: 363-366.
29. Fortes Z.B, Garcia L.C, Scivoletto R. Vascular Reactivity in Diabetes Mellitus: Role of Endothelial Cells. *Br J Pharmacol* 1983; 79: 771-781.
30. Ramos O.L. Diabetes Mellitus and Hypertension: State of Art. *Lecture* 1988; 11: 114-118.
31. Mulhern M, Docherty J. Effects of Experimentals Diabetes on Responsiveness of Rat Aorta. *Br J Pharmacol* 1989; 97: 1007-1012.
32. Abiru T, Kamata K. Effects of Diabetes on Vascular Responses of Basillary Artery and Aorta from Rabbits with Alloxan-Induced Diabetes. *Res. Commun. Chem Pathol Pharmacol* 1991; 74: 71-87.
33. Fulton D.J.R, Hodgson W.C. Attenuated Responses to Endothelin-1 KCL and CaCl₂ but not Noradrenaline of Aorta from Rats with STZ-induced Diabetes Mellitus. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 928-932.