

# DeneySEL Diyabetin SıçAN Endokrin Pankreasında Oluşturduğu Morfolojik Değişiklikler

## MORPHOLOGICAL CHANGES OF RAT ENDOCRINE PANCREAS IN EXPERIMENTAL DIABETES

Nigar VARDI\*, Muharrem UÇAR\*, Mustafa IRAZ\*\*, Feral ÖZTÜRK\*

\* Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji- Embriyoloji AD,

\*\* Dr., İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji AD, MALATYA

### Özet

**Amaç:** Diyabet,  $\beta$  hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun yetersiz miktarda ya da hiç salgılanmaması sonucu meydana gelen metabolik bir hastalıktır.

Bu çalışmada; deneysel tip 1 diyabet oluşturulan ve tip 2 diyabet fizyopatolojisinin taklit edildiği sıçanlarda Langerhans adacıklarında oluşan morfolojik değişikliklerin, ışık mikroskopik seviyede araştırılması ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Çalışmada kullanılan 15 adet erişkin Sprague- Dawley cinsi erkek sıçan, kontrol, streptozotosin (STZ) ve fruktoz gruplarına ayrıldı. STZ grubuna tek doz intraperitoneal 45mg/kg STZ uygulanarak deneysel tip 1 diyabet oluşturuldu. Fruktoz grubuna 8 hafta boyunca % 10 D-fruktoz içeren içme suyu verilerek, tip 2 diyabet fizyopatolojisi taklit edildi. 8 haftanın sonunda her 3 grup sakrifiye edilerek, pankreasları alındı. Rutin tesbit ve doku takibi sonrası ışık mikroskopik olarak incelendi.

**Bulgular:** Serum-glikoz düzeyi, fruktoz grubunda  $158.4 \pm 28.8$  mg/dl, STZ grubunda ise  $445.8 \pm 73.8$  mg/dl olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Fruktoz ve STZ gruplarının her ikisinde de pankreasın ekzokrin bölümünde herhangi bir patoloji izlenmedi. Fruktoz ve kontrol grubuna göre, STZ grubunda adacıklar küçülmüş ve yapısı bozulmuştu. Aldehit- fuksin (A-F) ile boyanan preparatlarda,  $\beta$  hücre granülleri STZ ve fruktoz gruplarının her ikisi de azalmıştı.

**Sonuç:** Bu çalışma; STZ grubunda pankreas adacıklarının sınırlarının ve şeklinin bozulduğunu, ancak fruktoz grubunda adacık yapısının kontrole yakın olduğunu gösterdi. Buna rağmen her iki grupta da (STZ ve fruktoz)  $\beta$  hücre granülleri belirgin derecede azaldı.

**Anahtar Kelimeler:** Deneysel diyabet, Pankreas, Sıçan

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:27-32

### Summary

**Purpose:** Diabetes mellitus is a metabolic disease which develops when the insulin hormone released from  $\beta$  cell is insufficient or non-existent.

The purpose of this study was to examine and evaluate the light microscopic changes in the morphology of the islets of Langerhans in the rat following streptozotocin (STZ) and fructose- induced experimental diabetes.

**Material and methods:** Fifteen male Sprague- Dawley adult rats were divided into three groups. One has fed by normal diet and tap water (control group, n=5), second has given one dose of 45 mg/kg STZ intraperitoneally and fed by normal rat diet (STZ group, n=5) and tap water, third has fed by normal rat diet and tap water containing 10 % D-Fructose (fructose group, n=5) for 8 weeks. At the end 8 weeks, their pancreas was examined by light microscope.

**Results:** Plasma- glucose level was  $445.8 \pm 73.8$  mg/dl in STZ group while  $158.4 \pm 28.8$  mg/dl in fructose groups ( $p<0.05$ ). In both STZ and fructose groups pathologic evidence were not present in exocrine pancreas. Islets structure was disrupted in STZ group. Pancreatic islets were smaller in STZ group when compared with the fructose and control groups. Secretory granules of  $\beta$  cells were found decreased both STZ and fructose groups with Aldehyde -fuchsin (A-F).

**Conclusion:** This study showed that the shape and border of the pancreatic islets were disrupted in STZ group. Whereas islet structure in fructose group was closer to the control . However  $\beta$  cell granules remarkably decreased in both STZ and fructose groups.

**Key Words:** Experimental diabetes, Pancreas, Rat

T Klin J Med Sci 2003, 23:27-32

İnsülin 21 amino asitli A ve 30 amino asitli B zincirlerinin sülfidril gruplarının (-SH) ortaklaşa yaptığı disülfür köprüleri ile birbirine bağlanmış polipeptid yapısında bir hormondur. Pankreasın Langerhans adacıklarındaki  $\beta$  hücreleri tarafından sentezlenip

salgılanmaktadır.  $\beta$  hücreleri tarafından salgılanan insülin hormonunun mutlak ya da göreceli yetersizliği sonucu, hiperglisemi ile seyreden diabetes mellitus oluşur (1,2). Devam eden hiperglisemi, bazal membran bileşenlerinin (kollajen gibi), diğer proteinlerin ve hemoglobinin

glikozilasyonuna neden olur. Bu şekilde ortaya çıkan glikozilasyon ürünleri bazal membran kalınlaşmasına, kapillerlerin ve periferel sinirlerin yapısının ve fonksiyonunun değişmesine neden olur (3).

Diyabetes mellitus tip 1 (insüline bağımlı) ve tip 2 (insüline bağımlı olmayan) olmak üzere iki gruba ayrılır. Tip 1 diyabette en önemli özellik  $\beta$  hücre yıkımıdır. Bunun sonucunda insülin azlığı veya yokluğu oluşur. Ancak insülin reseptörlerinde insüline karşı normal cevap göze çarpar (4). Tip 2 diyabet ise insülin aktivasyonuna karşı direnç ve beta hücre fonksiyonunda değişiklikler ile karakterizedir (5).

Streptozotosin (STZ) diyabetojenik özelliği olan dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Antibiyotik olmasına rağmen, antineoplastik ve immunosüpresant olarak da kullanılır (2). STZ insülin salgılayan  $\beta$  hücrelerine toksik etkisi nedeniyle tip 1 diyabet için hayvan modeli oluşturmada sıklıkla kullanılan kimyasal bir ajandır (6,7,8).

Tip 2 diyabet ise deney hayvanlarında ancak fizyopatolojisi taklit edilerek oluşturulabilmektedir. Bu amaçla deney hayvanlarına yüksek doz sukroz ya da fruktoz içeren diyetler verilerek, tip 2 diyabette izlenen insülin direnci oluşturulmaktadır (9).

Bu çalışmada, deneysel olarak tip 1 ve tip 2 diyabet oluşturulmuş sıçanların pankreas Langerhans adacıklarında oluşan morfolojik değişikliklerin karşılaştırılması olarak, ışık mikroskopik düzeyde incelenmesi amaçlanmıştır.

## Materyal Metod

### Diyabet Oluşturulması

Çalışmada, başlangıç ağırlıkları 230-280 gr arasında, 15 erişkin Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden sağlandı. Deney boyunca barınma ve beslenmeleri, aynı merkezde yapıldı. Sıçanlar 3 gruba ayrıldı. Bu 3 grup sırasıyla kontrol (n=5), deneysel tip 1 diyabet (streptozotosin STZ grubu, n=5) ve fizyopatolojisi taklit edilen tip 2 diyabet (fruktoz grubu, n=5) olarak belirlendi. Deneysel tip 1 diyabet oluşturulmadan önce, sıçanlar 12 saat aç bırakıldı. Daha sonra tek doz 45 mg/kg STZ serum fizyolojik içerisinde intraperitoneal olarak verildi (6). Uygulamadan 4

saat sonra deneklerin yiyecekleri tekrar verildi. Üç gün sonra, 6 saatlik açlık sonrası kuyruk ucundan alınan kapiller kanda el glukometresi (Glucometer Elite-Bayer) ile kan-glikoz değerleri ölçüldü. 270 mg/dl ve üzerinde olanlar çalışmaya dahil edildiler. Uygun kan- glikoz seviyesine ulaşan sıçanlar 8 hafta boyunca standart sıçan yemi ve içme suyu ile beslendiler. Fruktoz grubundaki sıçanların içme sularına %10 D-Fruktoz katılarak beslendiler. Sekiz haftanın sonunda kan-glikozu 150 mg/dl ve üzerinde olanlar çalışmaya dahil edildiler.

### Işık Mikroskobi

Sekiz haftanın sonunda üreten (1.2-1.4 gr/kg) anestezisi altında sıçanların pankreasları alınarak Bouin solusyonu içinde tespit edildi. Rutin doku takibi sonrasında dokular parafine gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan alınan 5  $\mu$ luk kesitler; hematoksilen eozin (H-E), aldehit fuksin (A-F) ve periyodik-asit Schiff-hematoksilen (PAS-H) ile boyandı (10). Boyanan kesitler Olympus BH2 araştırma mikroskopunda incelenerek fotoğrafları çekildi.

Bir pankreas kesitinde ortalama 8-10 adacık incelenebilmektedir. Ortalama adacık çaplarının 30-35  $\mu$  olduğu gözönünde tutularak her dokuzuncu kesit alınmış ve bu işlem her blok için 3 defa tekrar edilmiştir. Böylece her pankreastan, birbirinden bağımsız olması muhtemel, 25-30 adacık incelenmiştir.

### İstatistiksel Değerlendirme

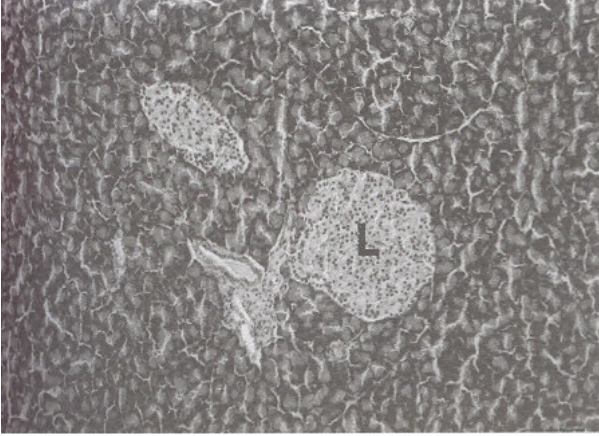
Kan-glikoz değerleri ve vücut ağırlıklarının normal dağılım göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile saptandı ( $p>0.05$ ). Bu nedenle istatistiksel değerlendirmelerde parametrik olmayan testler kullanıldı. Gruplar arası farklılıkları test etmekte Kruskal-Wallis Varyans Analizi, ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U Testi kullanıldı (11).

### Bulgular

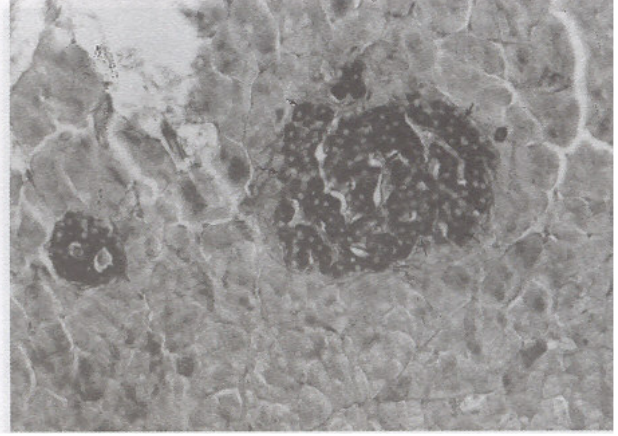
**Kan- glikoz değerleri ve Vücut ağırlığı:** STZ, fruktoz ve kontrol grubundaki sıçanların kan-glikoz değerleri ve vücut ağırlıkları Tablo 1'de verilmiştir. Kan-glikoz değerleri yönünde gruplar arasındaki fark önemli bulundu ( $p<0.05$ ). Farkı yaratan grup ya da grupları bulmak için yapılan ikili karşılaştırma sonucu: kontrol ile STZ verilen grup, STZ ile fruktoz verilen gruplar arasında

**Tablo 1.** STZ, fruktoz ve kontrol grubundaki sıçanların vücut ağırlıkları (gr) ve kan-glikoz (mg/dl) değerleri.

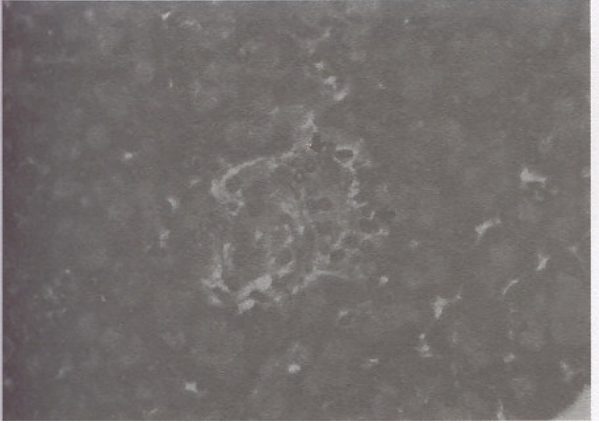
Grup	n	Vücut Ağırlığı (gr)		Kan-glikoz seviyeleri (mg/dl)	
		Başlangıç (Ort $\pm$ ss)	Bitiş (Ort $\pm$ ss)	Ort $\pm$ ss	Ort $\pm$ ss
STZ	5	297.6 $\pm$ 23.15	269.8 $\pm$ 18.79	445.8 $\pm$ 73.8	
Fruktoz	5	274.2 $\pm$ 23.47	353.8 $\pm$ 43.3	158.4 $\pm$ 28.8	
Kontrol	5	270.8 $\pm$ 36.27	323.0 $\pm$ 30.7	104.4 $\pm$ 28.2	



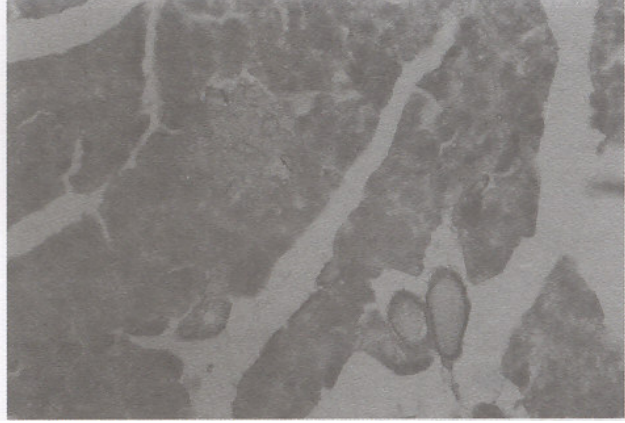
**Resim 1.** Kontrol grubunda ekzokrin bölüm ve Langerhans adacıkları (L). H-E X 10.



**Resim 2.** Kontrol grubunda adacığın merkezinde mor granülleri ile tanınan  $\beta$  hücreleri (ok). A-F X 20.



**Resim 3.** STZ grubunda küçülmüş ve sınırları düzensizleşmiş Langerhans adacıkları. Eozinofilik materyal (ok), biraraya gelmiş hücre çekirdekleri (kalın ok). H-E X 20.



**Resim 4.** STZ grubunda  $\beta$  hücre granülleri boyanmayan Langerhans adacığı (oklar). A-F X 20.

fark bulundu ( $p < 0.05$ ). Kontrol ve fruktoz grupları arasındaki fark önemli değildi ( $p > 0.05$ ).

Ağırlık kazanımları yönünden gruplar arasındaki fark önemli bulundu ( $p < 0.05$ ). Kontrol ve STZ verilen grup ile fruktoz ve STZ verilen gruplar arasında fark varken ( $p < 0.05$ ), kontrol grubu ile fruktoz grupları arasındaki fark önemli bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Fruktoz ve kontrol grubunda deney süresince ağırlık kazanımı devam etti. STZ verilen grupta ise deney boyunca ağırlık kazanımı kaydedilmediği gibi deneyin sonunda ortalama  $27.8 \pm 25.3$  gr kilo kaybettikleri tespit edildi.

### ***Işık Mikroskopik Bulgular***

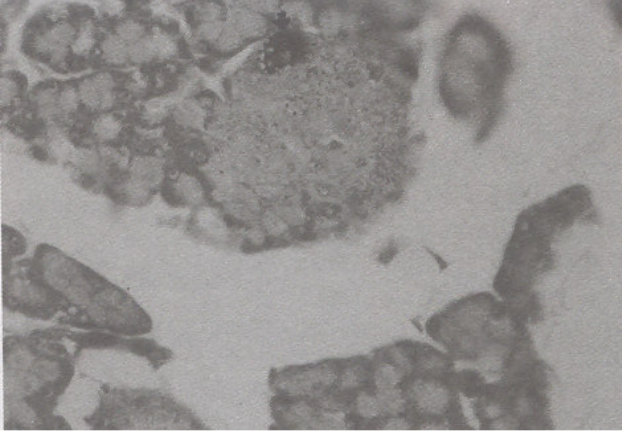
#### **Kontrol Grubu:**

Rutin H-E ile boyanan kesitlerde pankreasın ekzokrin

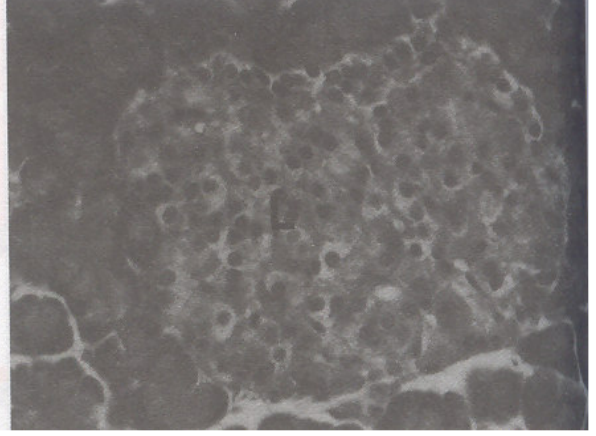
bölümü ve Langerhans adacıkları normal görünümdeydi. Langerhans adacıkları oval ya da yuvarlak ve sınırları belirgin olarak izlendiler (Resim 1). Aldehit-fuksin boyama metodu ile  $\beta$  hücreleri adacığın merkezinde mavi-mor boyanan granülleri ile tanındılar (Resim 2). PAS-H boyama metodu ile yalnızca Langerhans adacığındaki kapiller damarların bazal membranları boyandı. Adacık hücrelerinin sitoplazması PAS(-) olarak izlendi.

#### **STZ grubu:**

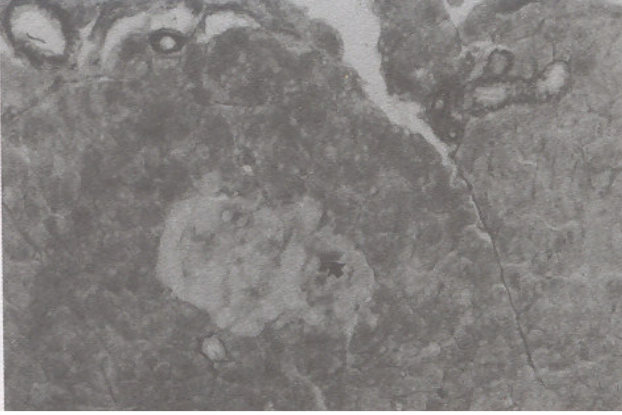
H-E boyama metodu ile Langerhans adacıkları küçülmüş ve konturları düzensizleşmişti. Adacık içindeki hücrelerin bir kısmı sitoplazmalarında eozinofilik materyal ve sitoplazmik boşluklar içermekteydi. Adacığın özellikle periferinde sitoplazmik sınırları belirsiz, birbiri üzerine kümelenmiş hücre çekirdekleri izlendi (Resim 3). Ekzokrin



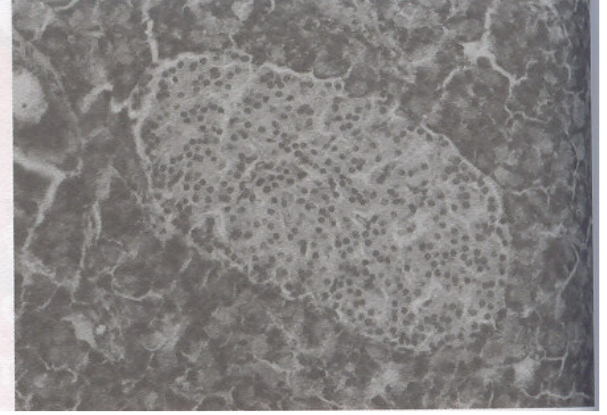
**Resim 5.** STZ grubunda PAS(+) izlenen sitoplazmik damlacıklar ve bu damlacıklarla dolu bir hücre (ok). PAS-H X 40.



**Resim 6.** Fruktoz grubunda Langerhans adacığı (L). H-E X 40.



**Resim 7.** Fruktoz grubunda zayıf boyanan  $\beta$  hücre granülleri (ok). A-F X 20.



**Resim 8.** Fruktoz grubunda PAS (-) olarak izlenen Langerhans adacık hücreleri. PAS-H X 40.

kısının STZ'nin etkisinden korunmuş olduğu görüldü. Aldehit-fuksin boyama metodu ile  $\beta$  hücre granülleri göze çarpan belirgin bir boyanma göstermedi (Resim 4). Adacıkta zayıf ve belirsiz boyanan birkaç hücre mevcuttu. PAS-H boyama metodu ile adacıklarda yer alan hücrelerin sitoplazmalarında PAS(+) damlacıklarına rastlandı. Bazı hücreler ise bu damlacıklarla dolu olarak izlendi (Resim 5).

#### **Fruktoz Grubu:**

H-E boyama metodu ile Langerhans adacıkları, düzgün konturlu ve kontrol grubuna yakın olarak gözlemlendi (Resim 6). A-F boyama metodu ile adacık içindeki  $\beta$  hücrelerinde salgı materyallerinin sadece birkaç hücre dışında çok azaldığı dikkat çekti. Bu hücrelerde de boyanma yoğunluğu hafifti (Resim 7). PAS-H boyama

metodu ile intrasitoplazmik olarak PAS(+) bir bulguya rastlanmadı (Resim 8).

#### **Tartışma**

STZ'nin yüksek derecede spesifik diabetojenik etkisi ilk kez Rakieten tarafından rapor edilmiştir (12). STZ'nin Langerhans adacıklarında seçici olarak  $\beta$  hücrelerini etkileyip diyabet oluşturduğu anlaşıldıktan sonra yapılan bir çok deneysel hayvan çalışmasında STZ kullanılmaktadır (7,13). STZ'nin diabetojenik etki mekanizması için en fazla benimsenen teori, reaktif oksijen radikallerinin (ROS) salınımıyla ilgilidir. Ortama salınan ROS'lar DNA kırılımına neden olur. DNA'yı tamir amacı ile aktive olan poli (ADP-riboz) sentetaz enziminin intrasellüler NAD'ın moleküllerini kullandığı ve  $\beta$  hücrelerinde NAD düzeyinin patolojik sınırlara inmesinin



hücreyi nekroza götürdüğü bildirilmektedir (14). Nitekim deneysel diyabet modelinde antioksidan enzimlerin ve maddelerin verilmesi diyabet bulgularını hafifletmiştir (15).

Yılmaz ve ark. (16) Wistar tipi sıçanlara 5 mg/kg tek doz verilen STZ'nin pankreas adacıklarında belirgin  $\beta$  hücre kaybına neden olduğu, geriye kalan  $\beta$  hücrelerinin granüllerinin de kontrollere kıyasla azalmış olduğu bildirmiştir. Aughsteen (13), farelere 75 mg/kg tek doz intravenöz enjekte edilen STZ'nin adacıkların küçülmesine neden olduğunu, ancak adacık içinde A ve D hücrelerinin STZ' nin toksitesinden etkilenmediğini göstermiştir.

Bizim çalışmamızda da 45mg/kg tek doz STZ enjekte edilen grupta Langerhans adacıklarının çaplarının küçülmüş ve konturlarının düzensizleşmiş olduğu görüldü. Kontrol grubundaki adacık içinde, A-F ile mor renkte boyanmış olarak izlenen  $\beta$  hücre granülleri bu grupta izlenmediler.

Uzun süre devam eden hiperglisemi durumlarında adacık içinde özellikle  $\beta$  hücrelerinde, glikojen birikimi olduğu bildirilmektedir. Önceleri yapılan çalışmalarda farkedilen bu vakuollerin su içerebileceği düşünülmüş ve hidropik dejenerasyon olarak isimlendirilmiştir. Ancak özel boyama yöntemleri kullanılarak vakuollerin aslında glikojen içerdiği gösterilmiştir.  $\beta$  hücrelerinde görülen glikogenez diyabetik insanlarda olduğu gibi deney hayvanlarında da izlenmiştir (2). Kessler (17), hiperglisemi ve adacık bozukluklarının şiddeti ile ilgili olarak adacık içindeki vakuolizasyon şiddetinin de belirginleştiğini bildirmiştir.

Çalışmamızda da PAS-H ile hücre içinde yer alan ve pembe renkte boyanan damlacıklar dikkat çekti. PAS(+) boyanan bu damlacıkların glikojen olabileceğini düşünmekteyiz. Bize göre; pankreas adacıklarına glikozun insulinden bağımsız olarak girebilmesi ve hücre içi glikoz konsantrasyonunun doğrudan doğruya kan-glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak değişmesi, uzun süre devam eden hiperglisemide adacık içinde intrasitoplazmik glikojen partiküllerinin oluşumu açıklamaktadır.

Fruktoz diyetleri ile dokularda insülin direnci oluşturularak tip 2 diyabetin fizyopatolojisi taklit edilmektedir. Yüksek doz sukroz diyetleri periferik ve hepatik seviyelerde insülin geçişine zarar vermektedir. Absorbsiyonu boyunca sukroz eşit miktarlarda fruktoz ve glikoza hidrolize olur. Çalışmalar sukroz diyetlerinde oluşan insülin direncinden aslında fruktozun sorumlu olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak yüksek fruktoz diyetleri sıçanlarda tip 2 diyabetin fizyopatolojisinde yer alan, insülin direncine ve glikoz intöleransına neden olmaktadır (9). Çalışmamızda da, 8 hafta boyunca sıçanlar %10 fruktoz içeren diyet ile beslenerek Tip 2

diyabetin fizyopatolojisi taklit edilmiştir. Sempoux (18), tip 2 diyabette adacıkların tamamen normal olduğunu bildirirken, Clark (19), tip 2 diyabette  $\beta$  hücrelerinin %30 azaldığını, Massimo (20) ve Koyama (21) ise %50 normal olduğunu ancak geriye kalan  $\beta$  hücrelerinin insülin sentezleme yeteneklerinin olmadığını bildirmiştir.

Çalışmamızda, adacıkların büyüklükleri ve şekilleri kontrollere benzer olarak izlendi. Ancak A-F boyama metodu ile adacık içinde  $\beta$  hücre granüllerinin sayısı ve boyanma yoğunluğu azalmıştı. Tip 2 diyabette glikoz intöleransının uzun süre mevcut olması  $\beta$  hücrelerini devamlı aktive ederek sentez ve salgılamayı hızlandırmaktadır. Hiperglisemi ile başedebilmek için pankreas  $\beta$  hücrelerinin gösterdiği aşırı çaba sonucu doku seviyesinde insülin direnci oluşmakta ve aşırı yüklenmeye bağlı olarak  $\beta$  hücrelerinin fonksiyonları bozulmaktadır (22). Adacıklarda  $\beta$  hücre granüllerinin azalması, muhtemelen hipergliseminin tetiklemesi ile öncelikle depolanmış insülinin daha sonra da yeni sentez edilen insülinin devamlı olarak kapillere verilmesinden kaynaklanmaktadır. Fruktoz grubunda A-F ile boyanan granül sayısının azalma nedeninin, buna bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamızda; STZ verilerek tip 1 diyabet oluşturulmuş grupta Langerhans adacıklarında gözlenen morfolojik değişiklikler, fruktoz verilerek tip 2 diyabet oluşturulmuş gruba göre daha belirgin olduğu saptandı. Ancak adacıktaki  $\beta$  hücre granülleri, yoğunluk ve boyanma özelliği yönünden her iki grupta da birbirine benzer olarak bulundu.

#### KAYNAKLAR

1. Yenigün M. Her Yönü İle Diabetes Mellitus. Haseki Hastanesi Vakfı Yayını II. 1995:15.
2. Hatemi H. Diabetes Mellitus; Yüce Gazetecilik ve Matbaacılık A.Ş. Tıp Kitapları Dizisi. 1988: 84.
3. Kissane JM, Lacy EP. Pancreas and Diabetes Mellitus. In: Kissane MJ, ed. Anderson's Pathology. Ninth edition. USA: The CV Mosby Company 1990: 1362.
4. Haas LB. Pathophysiology of diabetes mellitus. Nurse Pract Forum 1998; 9(2): 42-45.
5. Lutz TA, Rand JS. A review of new developments in type 2 diabetes in human beings and cats. Br Vet J 1993; 149(6): 527-36.
6. Chen H, Carlson EC, Pellet L, Moritz JT, Epstein PN. Overexpression of metallothionein in pancreatic beta-cell reduces streptozotocin-induced DNA damage and diabetes. Diabetes 2001; 50(9): 2040-6.
7. Bolkent S, Yanardağ R, Tabakoğlu OA, Özsoy SO. Effects of chard (Beta vulgaris L. Var. Cicla) extract on pancreatic B cells in streptozotocin-diabetes rats: a morphological and biochemical study. J Ethnopharmacol 2000; 73(1-2): 251-9.
8. Movassat J, Saulnier C, Portha B. Insulin administration enhances growth of beta-cell mass in streptozotocin-treated newborn rats. Diabetes 1997; 46(9): 1445-52.

9. Thresher JS, Podolin DA, Wei Y, Mazzeo RS, Pagliassotti MJ. Comparison of the effects of sucrose and fructose on insulin action and glucose tolerance. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 2000; 279: 1334-40.
10. Prophet EB, Mills B, Arrington JB, Sobin LH. *Laboratory Methods in Histotechnology*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology. 1992; 53,151.
11. Sümbüllüoğlu K, Sümbüllüoğlu V. *Biyoistatistik 4. Baskı*. Ankara, Özdemir Yayıncılık, 1993: 145,152.
12. Claus CR. Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacological Review*. 1970; 22(4): 485-519.
13. Aughsteen AA. An ultrastructural study on the effect of streptozotocin on the islets of Langerhans in mice. *J Electron Microsc* 2000; 49(5): 681-90.
14. Cardinal JW, Margison GP, Mynatt KJ, Yates AP, Cameron DP, Elder RH. Increased susceptibility to streptozotocin-induced beta cell apoptosis and delayed autoimmune diabetes in alkyapurine-DNA-N-glycosylase-deficient mice. *Mol Cell Biol* 2001; 21(16): 5605-13.
15. Andersson AK, Sandler S. Melatonin protects against streptozotocin, but not interleukin-1beta-induced damage of rodent pancreatic beta-cells. *J Pineal Res* 2001; 30(3): 157-65.
16. Yılmaz S, Kaner G, Öztürk M, Erensoy N, Şatıroğlu G, Hatemi H. Deneysel diyabetli sıçanlarda endokrin pankreas hücre popülasyonundaki değişikliklerin Pap ve immunogold yöntemleriyle araştırılması. *Endokrinolojide Yönelişler* 1993; 2(1): 29-37.
17. Kessler J, Hehmke B, Kloting I, Kohnert KD. Relationship between the histopathology of the endocrine-exocrine pancreas parenchyma and beta-cell function in the Chinese CHIG/Han subline. *Pancreas* 1999; 19(1): 89-97.
18. Sempoux C, Guiot Y, Dubois D, Moulin P, Rahier J. Human type 2 diabetes: morphological evidence for abnormal beta-cell function. *Diabetes* 2001; 50: 172-7.
19. Clark A, de Koning EJ, Hattersley AT, Hansen BC, Yajnik CS, Poulton J. Pancreatic pathology in non-insulin dependent diabetes (NIDDM). *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 39-47.
20. Massimo F, Hribal M, Perego L, Ranalli M. High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans: A potential role for regulation of specific BCI family genes toward on apoptotic cell death program. *Diabetes* 2001; 50: 290-6.
21. Koyama M, Wada R, Sakuraba H, Mizukami H, Yagihashi S. Accelerated loss of islet beta cell in sucrose-fed Goto-Kakizaki rats, a genetic model of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Pathol* 1998; 158(2): 547-45.
22. Tanyeri F, Çelik C, Özden H, Alvrur M. Tip II diyabetes mellituslu hastalarda glükazidin intravenöz glukoz testine ve serum insülin, C-peptid ve glukagon düzeylerine etkisi. *Diyabet Yıllığı* 1994-1995; 10: 188-91.

---

**Geliş Tarihi:** 30.05.2002

**Yazışma Adresi:** Dr. Nigar VARDI  
 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
 Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı  
 44069, MALATYA  
 nigarvardi@yahoo.com