

İnsülinin, Alloksan - Diabetik Sıçanlarda Kardiyak Performans Üzerindeki Etkisi

Çimen KARASU
V.Melih ALTAN
Nilgün ALTAN

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji
Anabilim Dalı, ANKARA
Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı,
ANKARA

THE EFFECT OF INSULIN ON CARDIAC
PERFORMANCE OF ALLOXAN-DIABETIC RATS

Geliş Tarihi: 6 Mayıs 1988

ÖZET

Bu çalışmada, alloksan-diabetik sıçanlardan elde edilen izole atriadaki performans değişiklikleri kontrol sıçanlardakilerle karşılaştırılmıştır.

Diabetik atrianın atım hızının azaldığı, kontraktilitesinin arttığı ve de kalsiyumun pozitif inotropik ve kronotropik etkilerine duyarlılığın azaldığı saptanmıştır. Buna karşın, tiraminin pozitif inotropik ve asetikedinin negatif inotropik ve kronotropik yanıtlarının arttığı gözlenmiştir.

Alloksan diabetik sıçanlara 10 gün süre ile insülin tedavisi uygulaması, diabetik atriada saptanan değişiklikleri geri çevirmiştir.

Anahtar Kelimeler : İnsülin diabet, kardiyak performans,

T Kİ Tıp Bil Aras Dergisi C.7. S.1. 1989, 19-27

SUMMARY

In our study, the changes in performance of isolated atria from alloxan-diabetic rats were compared with those from controls.

Diabetic atria were found to have reduced rates, increased forces of contraction and reduced sensitivity to both inotropic and chronotropic effects of calcium, however, positive inotropic responses to tyramine were found to be increased suggesting that tyramine releasable stores of noradrenaline were increased in experimentally induced diabetes. The sensitivity of diabetic atria to negative chronotropic and inotropic responses to acetylcholine was increased as well. Insulin treatment of diabetic rats for a 10 day period, reversed the changes observed in diabetic atria.

Key Words: insulin, diabetes, cardiac performance.

T J Research Med Sci V.7, N.1, 1989, 19-27

GİRİŞ

Uzun yıllar sürdürülen epidemiyolojik araştırmalar, diabetiklerde, kardiyovasküler hastalıkların oluşma insidensinin arttığını ve bunlarda kardiyak bozuklukların, ölüm nedenlerinin başında geldiğini göstermiştir (9,11,15,21,32,33).

Günümüzde, diabetik kardiomyopatinin etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, çeşitli hayvansal modeller kullanılarak yapılan çalışmalarda diabetik kardiomyopati oluşumunda rol oynayan faktörlerin daha iyi anlaşılmasına çalışılmaktadır (5,29,31).

Şimdiye dek yapılan in vivo ve in vitro araştırmalar, diabetik kalbde performans azalmasına ilişkin çok sayıda kanıt ortaya koymuştur (26). Farklı araştırmalarda, izole diabetik kalbin basal durumdaki atım sayısının kontrollere oranla büyük ölçüde azal-

dığı, buna karşın basal durumdaki kontraktilitesinin ise arttığı gösterilmiştir (12,13). Bununla birlikte, intakt ya da izole diabetik kalbin çeşitli kardiyotoni agonistlere verdiği yanıtların yine kontrollere oranla anlamlı olarak değiştiği de bildirilmiştir (12,13,36).

Aynı zamanda, insülin eksikliğinin yol açtığı deneysel diabetde gözlenen genel, metabolik, işlevsel ve kardiyak bozukluklar üzerinde insülinin önleyici ya da geri döndürücü etkisi in vivo ve in vitro olarak araştırılmıştır (10,30).

Bu çalışmada sıçanlarda alloksanla oluşturulan beş haftalık diabetin -sonucu olarak gelişen kardiyak bozuklukların mekanizma yönünden incelenmesi ve insülinin sözü edilen bozuklukları geri döndürücü etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

a. Alloksan-diabetik sıçanlar

200-300 g. ağırlığında, her iki seksten sıçanlarda deneysel diabetik oluşturmak amacıyla, 65 mg/kg alloksan monohidrat, kuyruk veninden i.v. enjeksiyonla tek doz olarak verildi. Sıçanlar ayrı kafeslere konularak yiyecek ve su kısıtlanmasında uygulanmadı. Alloksan enjeksiyonundan 5 hafta sonra, sıçanların kuyruklarından enjektör yardımıyla alınan bir damla kanda glukoz düzeyi "Dextrostic reagent" çubuğu ile glukoz oksidaz yöntemine göre ölçüldü. Kan şekerleri 300 mg/100 ml ve üzerinde olan sıçanlar diabetik olarak kabul edildiler.

b. İzole sıçan atriası

Öncelikle beden ağırlıkları saptanan sıçanlar, başlarına vurulup karotid arterleri kesilerek öldürüldü. Sternumdan girilerek göğüs kafesi açıldı. Kalp bir bütün halinde çıkartılarak soğuk fizyolojik çözelti içine kondu ve non-atrial dokular iyice temizlendi. Sonrasında, atriumlardan biri doku tutucuya, öteki atrium ise "transducer" a bağlandı ve preparat 34°C de, %95 oksijen-%5 karbondioksit karışımı ile havalandırılan fizyolojik çözelti ile dolu 10 ml'lik rezervuarlı izole organ banyosuna konarak yeni ortama uyum sağlama amacıyla 1 saat bekletildi. Bu süre içinde 15'er dakikalık aralıklarla rezervuardaki çözelti yenilendi. Kullanılan fizyolojik çözeltinin içeriği (mM); NaCl 117; KCl 4.7; CaCl₂.6H₂O 2.5; KH₂PO₄ 1.2; MgSO₄.7H₂O 1.2; NaHCO₃ 22.3 ve dekstroza 5.6 izole atrial dokunun önce basal durumdaki atım hızı (kronotropik yanıt) ve kasılma boyutu (inotropik yanıt) izotonik "transducer" a bağlı kaydedici (Ugo Basile No: 7050) ile 0,5 g.lık pasif gerilim altında ve belli duyarlılıkta (Se:3) kaydedildi.

Sonrasında titramin, asetilkolin ve kalsiyum farklı dozlarda preparat üzerine uygulanarak atrial dokunun atım hızı ve kasılma boyutundaki değişimler gözlemlendi ve doz-yanıt eğrileri çıkarıldı.

Her dozdan sonra preparat, fizyolojik çözelti ile yıkanarak, yeniden basal duruma dönmesi için 5 dakika bekletildi.

Deneyler üç grup üzerinden yürütüldü ve gruplar aşağıdaki şekilde düzenlendi:

1. Grup: Kontrol grubu
2. Grup: Alloksan-diabetik grup
3. Grup: İnsülin tedavisi uygulanan alloksan-diabetik grup.

c. İnsülin tedavisi yapılan diabetik sıçanlar

65 mg/kg i.v alloksan enjeksiyonu ile diabetik yapılan sıçanlara 5 hafta sonra günde 4 ü/kg insülin (N.P.H) s.c olarak 10 gün süreyle verildi. Son insülin dozundan 12-16 saat sonra izole atrial dokuda gözle-

nen sonuçlar, diabetin kardiyak işlevler üzerinde yol açtığı değişikliklerin insülin tarafından ne ölçüde geri döndürüldüğünü saptamak amacıyla kontrol ve diabetik sıçanlardan elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı.

d. Sonuçların analizi

Bu çalışmada verilen tüm değerler, belli sayıda deney sonucunun ortalamasıdır. Bu ortalamaların, çalışılan üç grupta student-t testi uygulanarak istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına bakılmış ve tüm ortalamalar ± standart hataları ile birlikte verilmiştir.

izole atrial dokudan asetilkoline karşı elde edilen negatif inotropik yanıtların reseptör afinitesi yönünden değerlendirilmesi amacıyla pD₅₀ değerleri (e) ve de reseptör duyarlılığı yönünden değerlendirilmesi, bir başka deyimle reseptörün agoniste verdiği yanıtı değerlendirmek amacıyla, intrinsik aktiviteye karşılık gelen t* değerleri hesaplanmıştır (3).

Deney sonuçlarını gösteren tüm grafikler, Basic programlama dilinde, Lotus 1-2-3 programı kullanılarak bilgisayara çizdirilmiştir.

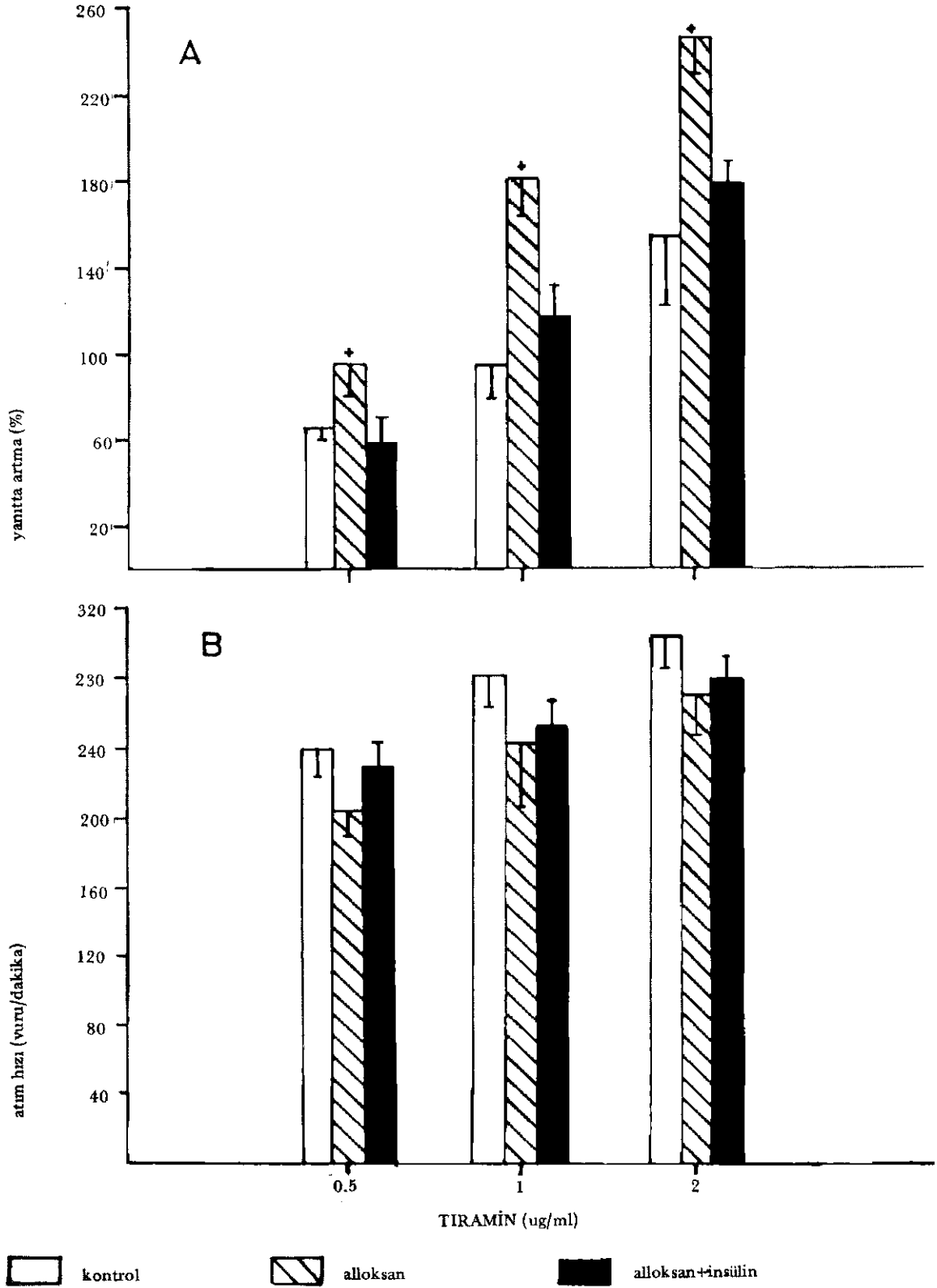
BULGULAR

65 mg/kg i.v. alloksan enjeksiyonundan 48 saat sonra sıçanlarda, insüline bağımlı diabetin karakteristik semptomları olan poliüri, polifaji, polidipsi ve hiperglisemi oluştuğu saptanmıştır.

Deneysel diabet oluşumundan 5 hafta sonra, sıçanların beden ağırlıklarının büyük ölçüde azaldığı, buna karşın kan glukoz düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği bulunmuştur. Bununla birlikte 10 günlük insülin tedavisinin, diabetik sıçanlarda değişen bu parametreleri geri döndürdüğü gösterilmiştir (Tablo 1).

İzole atriada yapılan çalışmalar sonucunda, saptanan basal inotropik ve basal kronotropik yanıtlara ilişkin ortalama değerler karşılaştırıldığında diabetik atrianın basal atım hızının, kontrollere oranla anlamlı olarak azaldığı, buna karşın basal durumdaki kasılma boyutunun ise anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Diabetik sıçanlar insülinle tedavi edildiklerinde, sözü edilen değişimlerin kontrol sıçanlardan elde edilen yanıtlar doğrultusunda düzeldiği belirlenmiştir (Tablo 1).

Tiraminin izole atriadaki pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etkinliği Şekil 1'de gösterilmiştir. Tiramin, diabetik izole atrianın kontraktilesini kontrollere oranla çok daha fazla arttırmasına karşın insülin tedavisinden sonra bu yanıtların düzeldiği gözlenmiştir. Kontrollere oranla, diabetik izole atriada tiraminle stimüle edilen pozitif kronotropik yanıtlar hafif bir azalma göstermesine karşın, istatistiksel anlamlılık taşımadığı saptanmıştır. Diabetik sıçanlara uygulanan insülin tedavisinin de bu sonuçlar üzerinde fazlaca bir etkinliğinin olmadığı yine doz-yanıt ilişkisinde görülmektedir (Şekil 1).



Şekil 1. İzole atriada tiramine A-inotropik B-kronotropik yanıtlar.

Tablo - I

Sıçanların Total Ağırlık, Kan Glukoz Düzeylerindeki Değişimler ve İzole Atriada Basal İnotropik ve Kronotropik Yanıtlara İlişkin Değerler

| | Kontrol | Alloksan | Alloksan İnsülin |
|--------------------------|--------------|---------------|---------------------|
| Total ağırlık (mm) | 215.2% ± 12 | 151.6- 155* | 210.3 + 7.24 |
| Kan glukozu (mg/100ml) | 120.1 ± 7.7 | 400.5 ± 1.12* | 124.54 ± 9.23 |
| Basal atım hızı (%/min) | 205.55 ± 4.1 | 155.5 (> 9.7) | 200.7 + 9.12 |
| Basal kontraktilete (mm) | 30.78 ± 5.6 | 50.1 ± 5.7* | 31.33 + 6.6 |

P < 0.05 Kontrollere oranla istatistiksel farklık N=16

Şekil 2, izole sıçan atriada negatif inotropik ve negatif kronotropik etki oluşturan asetilkolinin doz yanıt ilişkilerini göstermektedir. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, asetilkolinin, diabetik atriadaki negatif inotropik ve negatif kronotropik etkisi artmaktadır. İnsülin tedavisi ise asetilkolinin diabetik atriadaki negatif inotropik ve negatif kronotropik etkisini kontrol düzeylere ulaştırmaktadır.

Kalsiyumun, izole atrial dokudaki pozitif inotropik ve pozitif kronotropik yanıtları diabetiklerde Şekil 3'de de görüldüğü gibi anlamlı olarak azalmaktadır. Buna karşın diabetik sıçanlar insülinle tedavi edildiklerinde kalsiyuma azalan yanıtların kontrol değerler doğrultusunda arttığı bulunmuştur.

TARTIŞMA

Araştırmamızda, alloksan injeksiyonundan 5 hafta sonra sıçanlarda, kan glukoz düzeylerinin yükselmesi ve beden ağırlıklarının azalması yanında Tip I diabetin öteki klasik belirtileri de gözlenmiştir.

Foy ve Lucas (12), diabetik hayvanların beden ağırlıklarındaki azalmanın nedeninin beslenme bozulduğundan kaynaklanmadığını, daha büyük bir olasılıkla hipergliseminin bir sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir.

Araştırmamızda, 5 haftalık diabetik sıçanların izole atriada, basal atım hızının, kontrol sıçanlardakine oranla istatistiksel anlamlı bir biçimde azaldığı saptanmıştır (Tablo 1). Sözü edilen bulgu çok sayıda araştırmacının çalışmaları ile paralellik göstermektedir (12,13).

Miller ve arkadaşları (22) akut alloksan-diabetik sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda, ventriküler işlevlerde saptadıkları azalmaya ATP depolan ve kullanımındaki azalmanın eşlik ettiğini göstermişlerdir. Aynı

araştırmacılar perfüzyon ortamına insülin ve yüksek konsantrasyonda glukoz eklediklerinde diabetik perfüze kalpte deprese olan fonksiyonların geri döndüğünü de kanıtlamışlardır.

Allison ve arkadaşları (1) ise sıçanlarda, alloksan injeksiyonundan 48 saat sonra kalbin ATP konsantrasyonlarının azaldığını bildirmişlerdir.

Diabetik atrianın deprese atım hızının mekanizması tam açıklığı ile anlaşılammış olmasına karşın bozukluğun hiperglisemi ve hipoinsülinemiye bağlı olarak ATP kullanımındaki yetersizlikten kaynaklanması olasıdır.

Gerçekten de glukoz metabolizmasını inhibe eden 2-deoksiglukozun izole atrial hücrelerde kontraktilete azalttığı gösterilmiş ve bunun glukoz metabolizmasının inhibe edilmesinden kaynaklanan ATP tüketimi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (13).

Öte yandan diabetik atriada gözlenen negatif kronotropik etkinin myokarddaki beta-adrenerjik reseptörlerin azalması ile ilişkili olabileceğini gösteren araştırmalar da vardır (34).

Ramanadham ve arkadaşları (29), 4 haftalık; Sunderesan ve arkadaşları (34), 8-haftalık, streptozotosin (STZ)-diabetik sıçanlarda ve öteki araştırmacılar kullandıkları farklı diabetik hayvansal modellerde, myokarddaki beta adrenerjik reseptörlerde istatistiksel anlamlı bir azalmanın olduğunu göstermişlerdir (15,17).

Çalışmamızda, diabetik atrianın basal kontraktilesinin, kontrollere oranla belirgin bir artış gösterdiği saptanmıştır (Tablo 1).

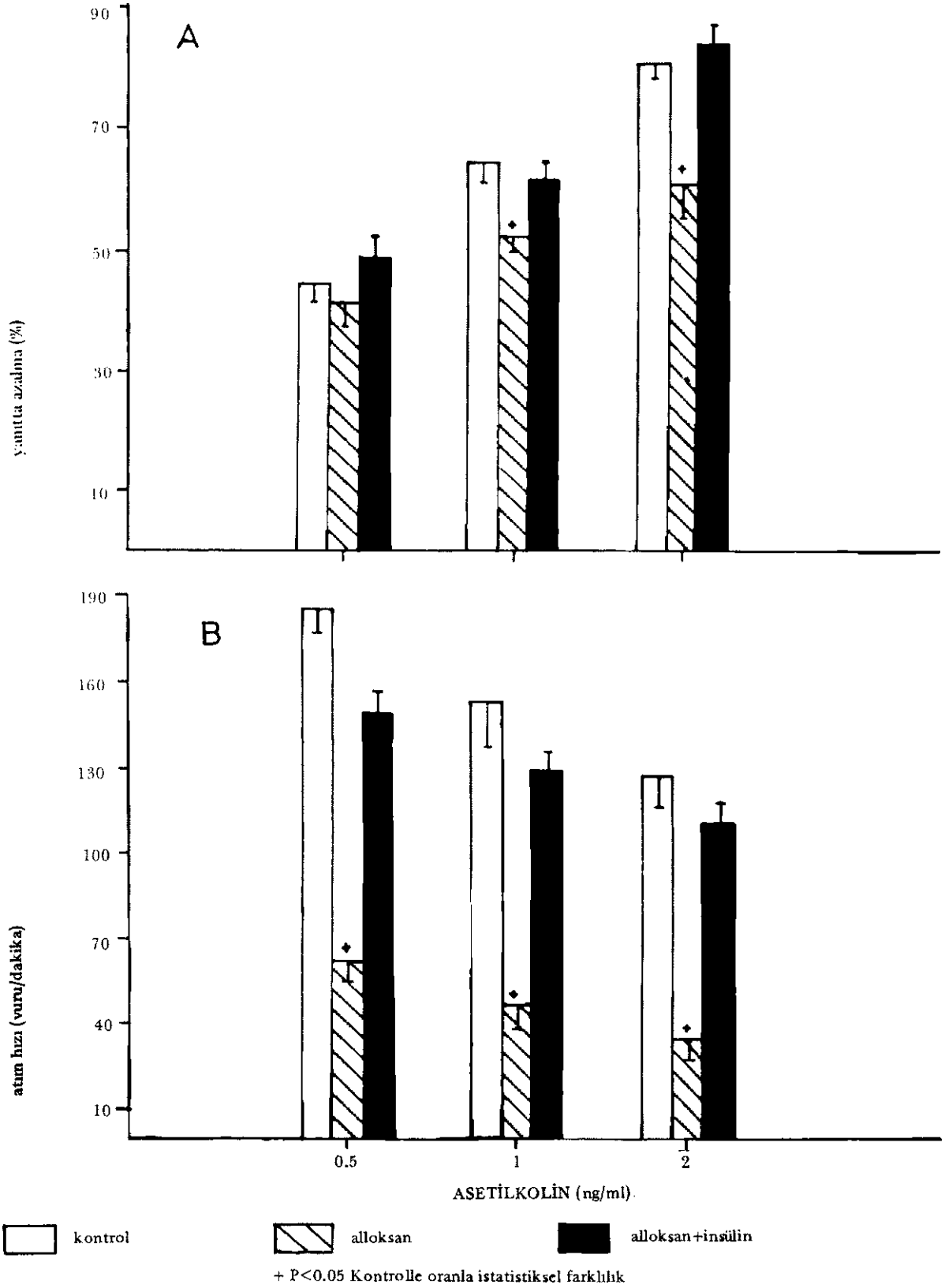
Diabette, kontraktilete artışının mekanizması henüz kesinlikle açıklanmamış olmasına karşın Ramanadham ve arkadaşları (30), STZ-diabetik sıçanlarda gözledikleri kronik hipergliseminin sağ ventrikülün basal durumdaki kontraktilesinin artışında önemli bir faktör olduğunu kanıtlamışlardır.

Bunun yamsıra, diabetik izole ventrikül preparatlarında yapılan çalışmalarda, basal kasılma boyutunda gözlenen artış, bazı araştırmacılar tarafından diabetik kalbde kalsiyuma duyarlılığın artmasıyla açıklanmıştır (24,29).

Diabetik kalbin, basal kontraktilesindeki artışın Na⁺, K⁺-ATP:az enziminin inhibisyonu ile ilişkili olduğunu gösteren inandırıcı deneysel kanıtlar da bulunmaktadır (20).

Kjeldsen ve arkadaşları (16), STZ-diabetik sıçanlarda periferik sinirlerde, iskelet kası ve kalbde Na⁺, K⁺-ATP'az aktivitesinin azaldığını bildirmişlerdir.

Bununla birlikte diabette uzun zincirli açlıkaminlerin myokardial düzeylerinin arttığı ve yapılan in vitro çalışmalarda bu maddelerin kalbde sarkoplazmik retikulumda, Na⁺ K⁺-ATP'az aktivitesini inhibe ettiği de gösterilmiştir (14,18,28).



Şekil 2. İzole atriada asetilkoline A-İnotropik, B-kronotropik yanıtlar

Foy ve Lucas (13), 2-haftalık STZ-diabetik sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda 2-deoksiglukozun, normal atrianın kontraktilesinin düşürdüğünü gözlemişler; buna bağlı olarak da diabetik izole ventriküler dokunun basal kontraktilesindeki azalmanın, diabetde, glukoz metabolizmasındaki depresyonla ilişkili olmadığını öne sürmüşlerdir. Aynı araştırmacılar, insülininde ekstraselüler ortama katıldığında normal atrianın kontraktilesini azalttığını bulmuşlardır.

Aslında çelişkili gibi görünmesine karşın bu sonuç çok şaşırtıcı değildir. Çünkü, daha önceki bir çalışmada, sıçan kalbinde insülinin cAMP-fosfodies-teraz konsantrasyonlarını yükselttiğini gösterilmiştir (7). Olaya bu açıdan yaklaşıldığında Tip-I diabetin karakteristik semptomlarından hipoinsülineminin atriada basal cAMP düzeylerini arttırdığını varsaymak mantıksal görünmektedir. Bu savı destekleyen bir başka bulgu Chaudhuri ve arkadaşları (6) tarafından elde edilmiştir. Bu araştırmacılar, diabetin sıçan kalbinde basal cAMP düzeylerinin, non-diabetik kontrollere oranla 4 kat daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Tip I diabetin bir başka karakteristik belirtisi olan hiperlukagoneminin cAMP konsantrasyonlarını arttırdığı da göz önünde tutulursa, diabetik atrianın basal kontraktilesindeki artıştan en azından bir ölçüde basal cAMP düzeylerinin yükselmesi sorumlu tutulabilir (13).

Çalışmamızda, indirekt sempatomimetik bir ajan olan bir başka deyimle kalbde katekolamin depolarından noradrenalin salgılatarak pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etki oluşturan tiraminin sözü edilen etkileri kontrol ve diabetik izole atriada karşılaştırılmıştır.

Şekil 1'de de görüldüğü gibi tiramin, diabetik atriada kontrollere oranla daha güçlü pozitif inotropik etki oluşturmaktadır.

Tiramine ilişkin bulgularımız, tiraminin bu etkisinin diabetik atriada azaldığını ya da değişmediğini öne süren çalışmalarla uyum göstermemektedir (13). Ancak elde ettiğimiz sonuçların mantıksal açıklaması şu şekilde yapılabilir. Bilindiği gibi çeşitli dokularda katekolamin düzeylerindeki artış, reseptör sayısında azalmaya yol açmaktadır (34,34). Heyliğer ve arkadaşları (15), diabette kardiyak alfa ve beta reseptör dansitesindeki azalmanın büyük bir olasılıkla plazmada noradrenalin düzeylerinin, artmasına bağlı "down regulation" olayından kaynaklandığını öne sürmektedirler. Bu yaklaşımdan hareketle çalışmamızda diabetik atriada noradrenalin depolannın arttığını ve dışarıdan verilen tiraminin de; adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salıverilmesini artırarak etkinlik gösterdiğinden, diabetik atriada daha güçlü pozitif inotropik etki oluşturduğunu söylemek olasıdır. Bununla birlikte yaptığımız çalışmada, tiraminin diabetik izole atriada pozitif kronotropik

etkisinin hafif bir azalma gösterdiği fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızda, kalsiyumun pozitif inotropik ve pozitif kronotropik yanıtların diabetik izole atriada kontrollere oranla anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (Şekil 3).

Bulgularımızı destekler biçimde Ramanadham ve arkadaşları (29), 4 haftalık STZ-diabetik sıçanlarda izole sağ atrianın, kalsiyuma kronotropik yanıtlarının kontrollere oranla büyük ölçüde azaldığını, yine Ojewole ve arkadaşları (24) da, 7 haftalık STZ-diabetik tavşanlardan izole edilen sağ atriada kalsiyumun oluşturduğu kronotropik yanıtların kontrollere oranla azaldığını göstermişlerdir.

Fein ve arkadaşları (11), diabetik deney hayvanlarında sol ventrikül işlevlerinde gözledikleri depresyonun biyokimyasal temelini sarkoplazmik retikulumda kalsiyum "uptake" ve bağlanmasındaki bozukluğa, buna bağlı olarak kasılma işlevinde görevli aktomyozin ve miyozin ATP'az aktivitesinde oluşan azalmaya bağlamışlardır.

Bununla birlikte farklı araştırmalarda kalbde kontraktileteyi regüle ettiği bilinen ve kalsiyum tutulması ve salınmasından sorumlu olan sarkoplazmik retikulumda kalsiyum transportunun deprese olduğu da bildirilmiştir (18,19).

Öte yandan laboratuvarımızda daha önce yapılan bir çalışmada, alloksan-diabetik sıçanların duodenum düz kasında kalsiyum yanıtlarının düştüğü, triflu-perazin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (25). Bu bulgu alloksan-diabetde kalmodulin ve benzeri kontraktıl proseslerde bozukluk olabileceğinin bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda, diabetik atriada kalsiyum yanıtlarının azalması, kalmodulin ve kalmoduline bağımlı kontraktıl faktörlerden miyozin ATP'az etkinliğinin azalmasına bağlı olabilir (8,28).

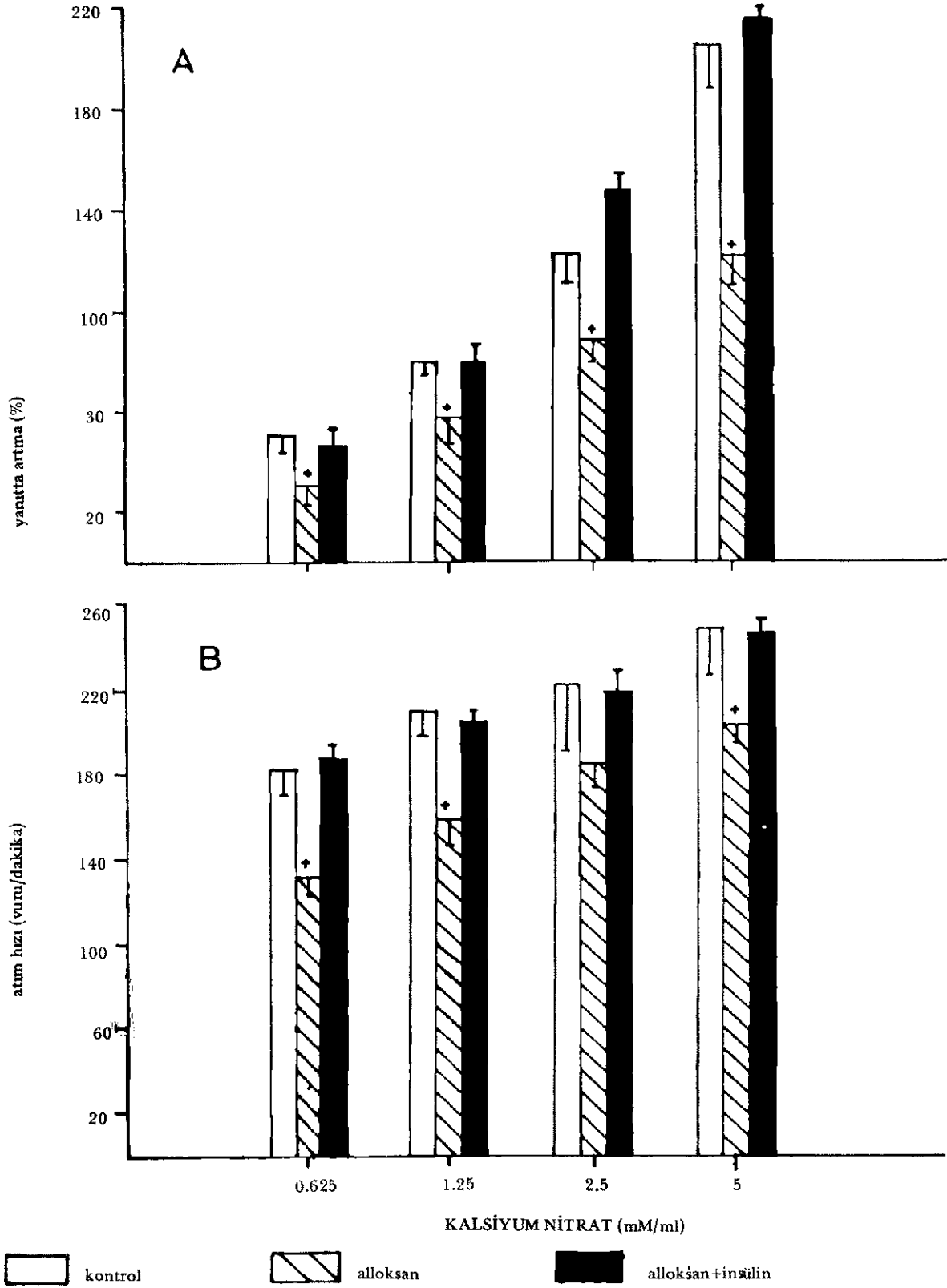
5 haftalık diabetik sıçanlardan elde ettiğimiz bir başka bulguda izole diabetik atriada asetilkolinin negatif inotropik ve negatif kronotropik yanıtlarının kontrollere oranla artmış olmasıdır (Şekil 2).

Asetilkolinin izole atriadaki inotropik yanıtlarına ilişkin oc ve pD₂ değerleri incelendiğinde (Tablo 2), diabetik atriada muskarinik reseptör sayısının arttığını söylemek olasıdır.

Tablo - II

İzole Atriada Asetikolinin İnotropik Yanıtlarına İlişkin d ve pD₂ Değerleri n=16

| | Kontrol | Alloksan | AUoksan+İnsülin |
|-----------------|------------|-------------|-----------------|
| α | 1.00±0.06 | 1.25±0.06 | 1.04±0.06 |
| pD ₂ | 5.78±0.011 | 5.49 + 0.23 | 5.69 ±0.09 |



Şekil 3. İzole atriada kalsiyuma A-inotropik, B-kronotropik yanıtlar

Kalbin muskarinik agonistlere duyarlılığının arttığı, Thomplinson (35), Vadlemudi (37) ve Carrier (4) tarafından da gösterilmiştir.

Diabetik kalbde, muskarinik agonistlere duyarlılık artışının, reseptörde agoniste karşı yüksek afiniteli bölgelerin sayısının artması, otonomik nöropati, asetilkolin-esteraz aktivitesinin artması ya da reseptör sonrası düzenleyici mekanizmalardaki değişimler ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (4,17,35,37).

Çok sayıda araştırmada, insülin eksikliğinin yol açtığı deneysel diyabette gözlenen genel, metabolik ve işlevsel değişimler ve kardiyak bozukluklar üzerinde insülinin önleyici ya da geri döndürücü etkileri in vivo ve invitro olarak araştırılmıştır (27,30).

Fein ve arkadaşları (10), kronik diyabetik sıçanların kalbinde, kontraktıl proteinlerin enzimatik aktivitesindeki azalmanın, ayrıca öteki biyokimyasal ve mekanik değişimlerin 4 haftalık insülin tedavisi ile büyük ölçüde geri döndüğünü göstermişlerdir.

Bu çalışmada da 5 haftalık alloksan-diyabetik sıçanlarda, Tip I diyabetin karakteristik semptomlarının ve de kardiyak depresyonun 10 günlük insülin tedavisi ile bütünüyle geri döndüğü belirlenmiştir.

Elde ettiğimiz bulgular, diyabetik atriada gözlenen değişimlerin, alloksanın direkt etkisinden kaynaklanmadığını, buna karşın hipoinsülinemi ve hiperglisemiyenin bir sonucu olduğunu destekler niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Allison JB, Bruttig SP, Crass MF III, Eliot RS, Shipp JC: Reduced high-energy phosphate levels in rat hearts. I. Effects of alloxan diabetes. *Am. J. Physiol.* 230: 1744, 1976.
2. Ariens EJ, Van Rossum JM: pD₅₀, pA₅₀ and pD₅₀ values in analysis of pharmacodynamics, *Arc. Int. Pharmacodyn.* 110, 275, 1957.
3. Ariens EJ, Simonis AM: Drug receptor interaction: interaction of one or more drugs with a receptor system. In: *Molecular Pharmacology*. Ed. Ariens EJ, Academic Press, Inc., New York, Ny., p.136, 1964.
4. Carrier GO, Aronstam RS: Altered muscarinic receptor properties and function in the heart in diabetes. *The J. of Pharmacol and exp. therap.* 242, 531, 1987.
5. Cavaliere TA, Taylor DG, Kervin LJ, Antonaccio MJ: Cardiovascular effects of alloxan-diabetes in mormotensive and spontaneously hypertensive rats. *Pharmacology*, 20,211, 1980.
6. Chaudhuri SN, Shipp, JC: Cyclic AMP in hearts of alloxan-diabetic rats. In: *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Myocardial Metabolism*. Baltimore, MD; University Park, vo 3, p.3 19-329, 1973.
7. Das I: Effect of diabetes and insulin on rat heart adenyl cyclase, cyclic AMP phosphodiesterase and cyclic AMP. *Horm. Metab. Res.* 5,330, 1973.
8. Dillman WH: Diabetes mellitus induces changes in cardiac myosine of the rat. *Diabetes*, 29,579, 1980.
9. Factor SM, Bhan R, Minase T: Hypertensive cardiomyopathy in the rat: An experimental model of human disease *Am.J. Pathol.* 102, 219, 1981.
10. Fein FS, Strobeck JE, Malhotra A, Schauer J, SONNENBLICK. EH: Reversibility of diabetic cardiomyopathy with insulin in rats. *Circ. Res.* 49, 1251, 1981.
11. Fein FS, Sonnenblick EH: Diabetic cardiomyopathy *Prog. Card. Disc.* 27,255, 1985.
12. Foy JM, Lucas PD: Effect of experimental diabetes, food deprivation and genetic obesity on the sensitivity of pithed rats to autonomic agent. *Br.J. Pharmac.* 57, 229, 1976.
13. Foy JM, Lucas PD: Comparison between spontaneously beating atria from control and streptozotodin-diabetic rats. *J. Pharm Pharmac.* 30,558, 1978.
14. Garber DW, Neely JR: Decreased myocardial function and myosin ATP'ase in hearts from diabetic rats. *Am. J. Physiol.* 244, H586, 1983.
15. Heyliger CE, Pierce GN, Singal PK: Cardiac alpha-and beta adrenergic receptor alterations in diabetic cardiomyopathy. *Basic. Res. Cardiol.* 77, 610, 1982.
16. Kjeldsen R, Braendgaard H, Sidenius P, Larsen JS, Norgaard A: Diabetes decreases Na - K pump concentration in skeletal muscles, heart ventricular muscle, and peripheral nerves of rat. *Diabetes*, 36, 842, 1987.
17. Latifpour J, McNeill JH: Cardiac autonomic receptors: Effect of long-term experimental diabetes. *The. J. of Pharmac. and Exp. Therap.* 230, 242, 1984.
18. Lopaschuk GD, Kartz S, McNeill JH: The effect of alloxan and streptozotocin induced diabetes on calcium transport in rat cardiac sarcoplasmic reticulum. The possible involvement of long chain acylcarnitines. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 61, 439, 1983.
19. Lopaschuk GD, Eibschutz B, Katz S, McNeill JH, Depression of calcium transport in sarcoplasmic reticulum from diabetic rats lack of involvement by specific regulatory mediators. *Gen. Pharmacol.* 15, 1, 1984.
20. Malhotra A, Penpargkul S, Fein FS, Sonnenblick EH, Scheuer J: The effect of streptozotocin induced diabetes in rats on cardiac contractile proteins. *Circ. Res.* 49, 1243, 1981.
21. Mc Neill JH, Tahiliani AG: Diabetes-Induced cardiac changes. *Trends. Pharmacol Sd.*, 9, 364, 1985.
22. Miller TB, Jr: Cardiac performance of isolated Perfused hearts from alloxan diabetic rats. *Am. J. Physiol.* 236, H 808, 1979.

23. Mucherjee C, Laron MG, Lefkowitz RJ: Catecholamine induced sub sensitivity of adenylate cyclase associated with loss of beta-adrenergic receptor binding sites Proc-Nat. Sci. U.S.A., 72, 1945, 1975.
24. Ojewole JAO: The influence of streptozotocin-induced diabetes on myocardial contractile performance in vitro. Meth. and Find. Exptl. Clin Pharmacol, 7,3, 119, 1985.
25. Ozturk Y, Yildizoglu N, Altan VM, Karasu G: Altered responses to calcium, verpamil and trifluoperazine in K⁺-depolarization duodenum from alloxan diabetic rats; Pharmacol. Research Commun. 19, 597, 1987.
26. Penpargkul S, Schaible T, Yipitsoi T, Scheuer J: The effect of diabetes on performance and metabolism of rat hearts. Circ. Res, 47, 911, 1980.
27. Pfaffman MA: The effects of streptozotocin-induced diabetes and insulin-treatment on the cardiovascular system of the rat. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol, 28, 27, 1980.
28. Pierce GN, Dhala NS: Cardiac myofibrillar ATP'ase activity in diabetic rats. J. Mol. Cell. Cardiol, 13,1, 1981.
29. Ramanadham TE, Tenner JR.: Alterations in cardiac performance in experimentally-induced diabetes. Pharmacol, 9:291, 1987.
30. Ramanadham S, Young J, Tenner TE: Prevention of streptozotocin-induced alterations in the rat heart by 3-O-methyl glucose and insulin treatments. J. of Cardiovas. Pharmacol, 9: 291, 1987.
31. Regan TJ, Ettinger PO, Khan MF, Jesprani MV, Lyons MM, Oldewurtel HA, Weber M: Altered myocardial function and metabolism in chronic diabetes mellitus without ischemia in dogs. Circ. Res., 35, 222, 1974.
32. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. J. Clin. Invest 60, 885, 1977.
33. Sanderson JE, Brown DJ, Rivellesse A: Diabetic cardiomyopathy: An echocardiographic study of young diabetics. Br.Med J, 1, 404, 1978.
34. Sunderesan PR, Sharma VK, Gingold SL, Benerjee PS: Decreased beta adrenergic receptors in rat heart in streptozotocin-induced diabetes: Role of thyroid hormones. Endocrinology, 114, 1358, 1984.
35. Thomplinson DR, Yusof APM: On the structural and functional integrity of autonomic nerves in rats With long-term diabetes mellitus induced by alloxan. Br.J. Pharmacol, 74, 18, P. 1981.
36. Vadlemudi RVS, Rogers RL, McNeill JH: The effect of chronic alloxan-and Streptozotocin-induced diabetes on isolated rat heart performance. Can. J. Physiol, Pharmacol, 60,902, 1982.
37. Vadlemudi RVS, McNeill JH: Effect of alloxan and streptozotocin-induced diabetes on isolated rat heart responsiveness to carbachol, J. Pharmacol. Exp. Ther, 255, 410, 1983.