

# İzole damar düz kas fonksiyonları üzerine kronik deneysel diabetin etkileri\*

Tijen UTKAN<sup>1</sup>, Yusuf SARIOĞLU<sup>1</sup>, N.Zafer UTKAN<sup>2</sup>, Atilla BOZKURT<sup>3</sup>

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi<sup>1</sup> Farmakoloji, <sup>2</sup>Genel Cerrahi ABD, SİVAS  
<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD, ANKARA

*Diyabetin, vasküler düz kas fonksiyonları üzerindeki etkilerini ve bunun altında yatan mekanizmaları anlamak için subtotal pankreatektomi ile diyabet oluşturulmuş kronik diyabetli (3 ay) köpek aortalarının noradrenalin ve Serotonine karşı cevapları incelendi. Diyabetik köpek izole aorta ring segmentiert kontrollerine göre noradrenalin ve Serotonine karşı azalmış maksimal cevaplar ve pDz değerleri gösterdi. Prazosinin noradrenaline karşı, metiserjidin Serotonine karşı pAz değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu bulgulara göre diyabetik köpeklerde noradrenalin ve Serotonine karşı aortanın azalmış kontraktıl cevapları ve pDz değerleri postreseptör eksitasyon-kontraksiyon kenetlenmesinin düzenlenmesindeki bir değişikliğe bağlı olabilir. [Türk Tıp Araştırma 1992 10(3): 139-143]*

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Düz kas, Vasküler reaktivite, Noradrenalin, Serotonin

Diabetes mellitus insulin metabolizması bozukluğuna bağlı olarak hiperglisemi ve glikozüri ile karakterize bir karbonhidrat metabolizması hastalığıdır (1). Diabetli hastalarda kardiyovasküler hastalık, tromboz ve ateroskleroz gibi çeşitli komplikasyonların geliştiği bilinmektedir (2-4). Diabetli hastalarda gözlenen kardiyovasküler bozuklukların nörotransmitter ve hormonlara karşı vasküler dokunun reaktivitesindeki değişikliklerin ve mikrodamaryataklarındaki anatomik değişikliklerin bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir (5). Ancak deneysel diabetli hayvanlarda periferik vasküler sistem üzerinde vazoaaktif ajanların etkilerinde gözlenen değişikliklerin (6-10) gelişmesine yol açan nedenler tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada subtotal pankreatektomi ile diabet oluşturulmuş köpekler ile normal köpeklerden alınan izole torasik aorta ringlerinde noradrenalin (NA) ve serotonin (5-HT) gibi vazoaaktif ajanların kontraktıl cevaplarının karşılaştırılması ve agonist-antagonist etkileşmesinin araştırılması amaçlanmıştır.

Geliş Tarihi: 13.2.1992

Kabul Tarihi: 21.4.1992

Yazışma Adresi: Yusuf SARIOĞLU  
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farmakoloji ABD, SİVAS

\* Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma Fonu (T-91/13) tarafından desteklenmiştir ve Lilly-Mustafa Nevzat 1992 Diabetoloji ödülünü almıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

İlk kez 1889'da köpek pankreasının cerrahi yolla çıkarılmasının diabet ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Beta-hücreleri tarafından yapılan insülinin periferik dolaşımdan uzaklaştırılmasının kan glukoz düzeyinin yükselmesi ile sonuçlandığı bildirilmiştir (11).

Deneylerde her iki cinsten 7-15 kg ağırlığında mongrel köpekler kullanıldı. Hayvanlar 30 mg/kg İ.V. pentobarbital sodyum ile anesteziye edildikten sonra ameliyat masasına sırtüstü yatırıldı ve ayaklarından tespit edildi. Sağ femoral ven içine 25 Ü/ml heparin içeren kateter yerleştirilerek tespit edildi.

Karın orta hat kesisi ile karın katları geçilerek batın içine girildi. Karın içi gözden geçirilerek mide, duodenum ve pankreas batın dışına alındı. Pankreas distal kısımdan başlanarak diseke edildi. Pankreas baş kısmından %5-10 kadarı geriye bırakılarak subtotal pankreatektomi yapıldı. Batın içi serum fizyolojik ile yıkandıktan sonra karın katları iki tabaka halinde dikildi. Üç gün süre ile profilaktik olarak Sefazolin sodyum 50 mg/kg/gün dozu ile İ. M. uygulandı.

Haftada bir kez kan glukoz değerlerine RA 1000 otoanalizöründe heksokinaz metodu ile bakılarak (12) diabet olduğu saptanan köpekler üç ay sonra deneylerde kullanıldı. Gerek kontrol gerekse diabetik köpekler 30 mg/kg İ.V. pentobarbital sodyum ile anestezi edildikten sonra torasik aortaları ze-

delenmeden çıkarıldı. Etrafındaki yağ ve bağ dokusundan temizlenen arter segmentleri 2-3 mm genişliğinde halkalar haline getirilerek halka açılacak şekilde kesildikten sonra her iki ucundan çelik klipslere tutturuldu. Hazırlanan preparatlar %95 O<sub>2</sub> - %5 CO<sub>2</sub> ile gazlandırılan 37°C'de ısıtılan Kreps-Henseleit solüsyonu içeren 20 ml organ banyosuna bir ucu organ askısına diğeri Grass FT 03 Force-Displacement transdüsörüne bağlanarak yerleştirildi. Damar şeritleri 2 g ön gerilim altında her 30 dakikada bir kez yıkanarak 2 saat dengelenmeye bırakıldı. Çeşitli agonistlere bağlı izometrik kasılmalar poligrafa (Grass-79 E) kaydedildi. Agonist-antagonist etkileşmesinin incelendiği deneyler hem kontrol hemde diyabetik köpek torasik aortasında çalışıldı. Bu amaca yönelik olarak NA-prazosin ve 5-HT-metiserjrid kullanıldı. NA ve 5-HT'nin kümülatif konsantrasyonlarda kasılma cevapları alındıktan sonra preparat 5 dakika ara ile 3 kez yıkandı. Antagonistlerin organ banyosuna ilavesinden 60 dakika sonra agonistlerin kümülatif konsantrasyonlarından kasılma cevapları tekrar alındı. Bu çalışmalarda antagonist ilaçlar iki farklı konsantrasyonda kullanıldı.

Deneylerde kullanılan Kreps-Henseleit solüsyonunun içeriği litrede mM olarak NaCl 118.0, KCl 4.7, NaHCO<sub>3</sub> 24.9, CaCl<sub>2</sub> 1.6, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, MgSO<sub>4</sub> 1.2 glukoz 11.1, askorbik asid 0.28'dir. Deneylerde Serotonin kreatinin sülfat (Sigma); Noradrenalin bitartarat (Sigma), Prazosin hidroklorür (Pfizer), Metiserjrid hidrogen maleat (Sandoz) kullanıldı.

Deney sonuçları metin içinde aritmetik ortalama ± standart hata olarak sunuldu. Ortalamalar arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık derecesi Student t testi ile değerlendirildi (13).

Agonist ilaçların oluşturdukları maksimum cevabın %50'sini oluşturmak için gerekli konsantrasyonları (EK50) her bir deneyin log konsantrasyon-cevap eğrilerinden elde edilip aritmetik ortalama ± standart hata olarak gösterildi. İlaçların pD<sub>2</sub> ve pA<sub>2</sub> değerleri Van Rossum'a (14) göre hesaplandı. Agonistlerin oluşturduğu kasılma cevapları aşağıdaki formül ile hesaplanan cross-sectional area (es.a.) kullanılarak normalize edildi:

$$\text{c.s.a (mm}^2\text{)} = \frac{\text{Ağırlık (mg)}}{\text{Uzunluk (mm)} \times \text{Yoğunluk (mg/mm}^3\text{)}}$$

Vasküler düz kas dokusunun yoğunluğu 1.05 mg/mm olarak bildirilmiştir (15). Her deneyden sonra arteriyel ring preparatlarının uzunluğu mm olarak ağırlığı mg olarak saptandı. Kasılma cevapları milimetrekare başına düşen gram kasılma olarak hesaplandı.

## BULGULAR

*Kontrol ve diyabetik köpeklerin genel karakteristikleri:*

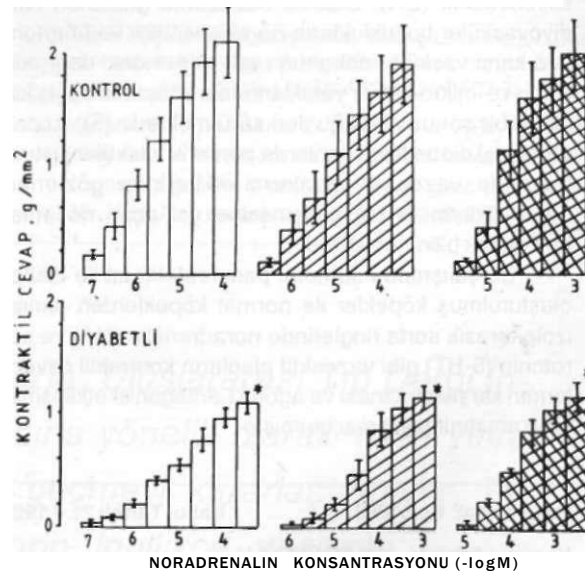
Subtotal pankreatektomi ile diyabetik hale getirilmiş köpeklerde üç ay sonra vücut ağırlığında anlamlı bir azalma, serum glukoz düzeylerinde ise anlamlı bir artma gözlemlendi (p<0.05) (Tablo 1). Kontrol grupta ise vücut ağırlığı ve serum glukoz düzeyinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Üç ay süre ile izlenen diyabetik köpeklerde poliüri ve polidipsi gözlemlendi.

*İzole torasik aorta ringlerinde agonist-antagonist etkileşmesi ve diabetin etkileri:*

Diyabet oluşturulması kümülatif konsantrasyonlardan NA cevaplarında kontrol kasılma cevaplarına göre tüm konsantrasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden oldu (p<0.05) (Şekil 1). Diyabet oluşturulmasının NA'e ait pD<sub>2</sub> değerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olurken

Tablo 1. Subtotal pankreatektomi ile diabet oluşturular köpeklerin diabet öncesi ve sonrası vücut ağırlığı ve kan glukoz düzeyleri

	Diabet öncesi	Diabet sonrası
Vücut ağırlığı (kg)	11.2± 0.8	7.8± 0.7*
Serum glukozu (mg/dl)	116.4± 4.9	421 ± 26*



Şekil 1. İzole torasik aorta ringlerinde değişik konsantrasyonlardan noradrenalin'e (r n) ait kasılma cevapları ve 10<sup>-7</sup> M prazosin (ZZ1) ve 10<sup>-6</sup> M prazosin (gg) varlığında noradrenalin kasılma cevapları (n=8). "Kontrollerine göre tüm konsantrasyonlarda p<0.05.

( $p < 0.05$ ), Na-prazosin ikilisi için pA<sub>2</sub> değerinde değişiklik meydana getirmediği saptandı (Şekil 2, Tablo 2).

Kontrol arter ringlerinde düşük konsantrasyonlardan serotonin ( $3 \times 10^{-8}$  -  $3 \times 10^{-6}$  M) kasılma cevaplarının diyabetik ringlerde ortadan kalktığı ve diyabette düşük konsantrasyonlardaki cevapların ( $3 \times 10^{-7}$  -  $3 \times 10^{-6}$  M) kontrollerine göre anlamlı olarak azaldığı saptandı ( $p < 0.05$ ) (Şekil 3).

Diyabet oluşturulması serotonine ait pU<sub>2</sub> değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden oldu ( $p < 0.05$ ). Ancak serotonin-metiserjid ikilisi için pA<sub>2</sub> değerinde değişiklik meydana getirmedi (Şekil 4, Tablo 3).

## TARTIŞMA

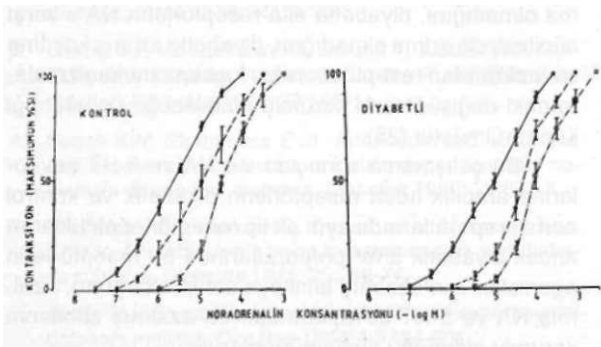
Subtotal pankreatektomi ile diyabet oluşturulmuş köpek izole torasik aorta ringlerinde NA kasılma cevapları ve pD<sub>2</sub> değerinin kontrollerine göre azaldığı, NA'e karşı prazosin pA<sub>2</sub> değerinin fark göstermediği aynı şekilde 5-HT kasılma cevapları ve pU<sub>2</sub> değerinin azaldığı, 5-HT'e karşı metiserjid pA<sub>2</sub> değerinin değişmediği saptandı.

Diyabetli hastalarda gözlenen kardiyovasküler bozuklukların hormon ve nörotransmitterlere karşı vasküler dokunun reaktivitesindeki değişikliklerin bir sonucu olduğu ileri sürülmüştür (5). Bu hipotez kim-

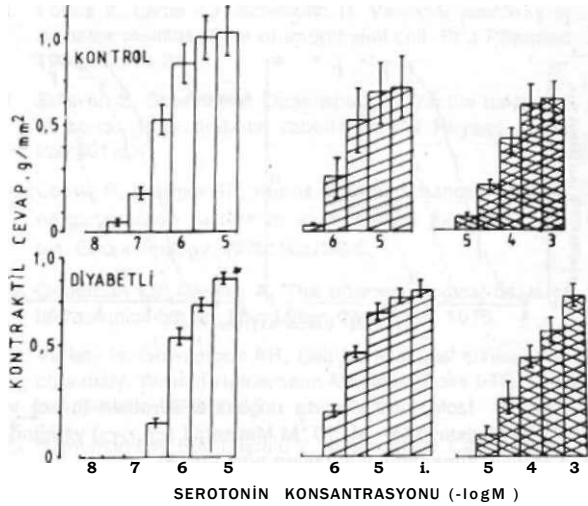
Tablo 2. Torasik aorta ringlerinde noradrenalin pU<sub>2</sub> değerleri ve noradrenalin-prazosin ikilisi için pA<sub>2</sub> değerleri

	Kontrol	n	Diabetik	n
pD <sub>2</sub>	5.68 ± 0.05	8	4.97 ± 0.09	8
pA <sub>2</sub>	12.25 ± 0.63	8	12.68 ± 0.78	8

\* Kontrol değerlerine göre diyabetin neden olduğu azalma  $p < 0.05$



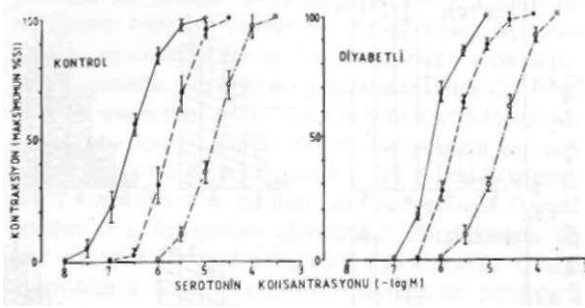
Şekil 2. İzole torasik aorta ringlerinde noradrenalin (o—o) ve  $10^{-7}$  M prazosin (—•—),  $10^{-6}$  M prazosin (•-.-.-n) varlığında noradrenalin konsantrasyon-cevap eğrileri (n=8).



Şekil 3. İzole torasik aorta ringlerinde değişik konsantrasyonlardaki Serotonine (| |) ait kasılma cevapları ve  $10^{-6}$  M Metiserjid (I23),  $10^{-6}$  M Metiserjid (E3) varlığında Serotonin kasılma cevapları (n=8). 'kontrollerine göre tüm konsantrasyonlarda  $P < 0.05$ .

yasal maddeler kullanılarak deneysel diyabet oluşturulan hayvanların çeşitli damar yataklarında araştırılmıştır. Ancak vasküler cevaplar üzerinde diyabetin neden olduğu değişikliklerin araştırıldığı çalışmaların sonuçları arasında farklılıklar olduğu görülmektedir.

Streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş sıçan aortasında KCl ve fenilefrin kasılma cevaplarının (16) ve alloxan ile diyabet oluşturulmuş tavşan aortasında KCl ve NA (9,17) kasılma cevaplarında azalma meydana geldiği bildirilmiştir. Bu bulgular retinopatisi olmayan diyabetik insanlarda NA'nin presör cevabının azaldığını bildiren çalışma (5) ve bu çalışmanın sonuçları ile uygunluk göstermektedir. Bu azalmış kasılma cevaplarının hipergliseminin sürdürülmesinin mi yoksa dolaşımdaki insülin eksikliğinin mi doğrudan etkisi olduğu bilinmemektedir. Plazma glukoz konsantrasyonu 200 mg/dl'nin altına düştüğünde diyabetik damarların kontrollerden farklı cevaplar göstermediği saptanmıştır (9). Ancak diyabetin neden olduğu KCl kasılmalarından azalmanın tamamen, fenilefrin kasılmalarından azalmanın ise kısmen insülin uygulanması ile geri döndürülebildiği gözlenmiş ve bu azalmış kasılmaların hiperglisemiden daha çok insülin eksikliğinin bir sonucu olabileceği ileri sürülmüştür (16). Alloxan ile diyabetik hale getirilmiş sıçan aortasında serum glukoz düzeyi arttırıldığında damar düz kas reaktivitesinin azalmadığı ve reaktivite azalmasının hipergliseminin sürdürülmesine bağlı olmasının şüpheli olduğu öne sürülmüştür (17). Ayrıca azalmış NA cevaplarının NA'nin beta-reseptör cevaplarının artmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür. NA cevabının alfa-reseptörler



Şekil 4. İzole torasik aorta ringlerinde Serotonin (o—o) ve  $10^{-6}$ M Metiserjid (—•—),  $10^{-6}$ M Metiserjid (a-.-.-a) varlığında Serotonin konsantrasyon-cevap eğrisi (n=8)

Tablo 3. Torasik aorta ringlerinde serotoninin pD2 değerleri ve serotonin-metiserjid ikilisi için pA2 değerleri

	Kontrol	n	Diabetik	n
pD2	6.64± 0.07	8	6.17± 0.04	8
pA2	9.75± 0.24	8	9.51 ± 0.46	8

\* Kontrol değerlerine göre diyabetin neden olduğu azalma  $p < 0.05$

aracılığı ile meydana gelen kasılma ve beta-reseptörler aracılığı ile meydana gelen gevşemenin toplam sonucu olduğu bilinmektedir (18). Ancak propranolol ile yapılan çalışmalar sonunda diyabetik ve kontrol preparatlarda beta-reseptör blokajı ile NA cevaplarının değişmediği saptanmış ve NA'a karşı azalmış cevaplardan artmış beta-reseptör aracılığı cevapların sorumlu olamayacağı bildirilmiştir (9). Aynı çalışmada azalmış NA cevaplarından düz kas hücrelerinin adrenerjik reseptörlerinin yakınındaki NA re-uptake blokörü kokain kullanılmış ve hem diyabetik hem de kontrol preparatların NA'e karşı cevaplarının %20-30 kadar arttırıldığı ve arada bir fark olmadığı bulunmuştur. Bu bulgulara dayanılarak diyabetik arter preparatlarında gözlenen azalmış cevaplardan NA re-uptake artışının sorumlu olamayacağı ileri sürülmüştür (9).

Bu çalışmada NA'e bağlı kasılma cevapları ve pD2 değerinin diyabetik arterlerde kontrollerine göre azaldığının saptanmışa, diğer yorumlara ilave olarak diyabette alfa reseptörlerin NA'e karşı azalmış afiniteye sahip olduğunu veya düz kasın reseptör sonrası kontraktıl mekanizmalarında bir defekte bağlı olarak NA cevaplarının azalabileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgulara karşılık alloksan ile diyabetik hale getirilmiş sıçan arka bacağına NA'nin intraarteriyel in-

jeksiyonuna bağlı presör cevabı (6), alloksan ile diyabetik tavşan aortasında (10), STZ ile diyabetik hale getirilmiş sıçan aortasında (19,20) ve mezenterik arterinde (21) çeşitli vazoaaktif ajanların vasküler cevaplarında artış gözlemlendiği bildirilmiştir. NA'nin neden olduğu kasılmaların başlangıcının membrana bağlı intrasellüler kalsiyum fraksiyonunun salınması ile meydana getirildiği ve NA kasılmalarının yavaş fazının ekstrasellüler kalsiyum influksuna bağlı olabileceği bildirilmiştir (22). Bu nedenle STZ ve alloksan ile diyabet oluşturulmuş sıçan aortasında gözlenen artmış NA cevaplarının ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki artışa (19) veya diyabette görülen nisbi insülin eksikliğine bağlı olabileceği (8) ileri sürülmüştür.

Serotonin vasküler düz kas hücreleri üzerindeki 5-HT reseptörlerinin uyarılması ile pek çok damar yatağında kontraksiyon meydana getirirken endotel hücreleri üzerindeki 5-HT reseptörleri ile EDRF ve prostaglandinlerin salınmasına ve vazodilatasyona neden olduğu bilinmektedir (18). Alloksan ile diyabet oluşturulmuş tavşan karotid arterinde (23), basilar arterinde (22) ve STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçan portal veninde (24) serotoninin kasılma cevaplarının kontrollerine göre değişmediği bildirilmiştir. Ancak STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçan aortasında serotonine karşı artmış cevaplar gözlemlendiği bildirilmiştir (24).

Bu çalışmada ise diyabetik arter düz kaslarında düşük konsantrasyonlardaki serotonin cevaplarının kaybolması ve pD2 değerinin azalması bu kaslar üzerindeki kasılmaya aracılık eden 5-HT reseptörlerinin serotonine karşı afinitesinin azalmasına bağlı olabileceğini akla getirmektedir.

Bu çalışmada metiserjidin serotonine karşı ve prazosinin noradrenaline karşı pA2 değerinin kontrollerine göre değişmediği saptanmıştır. Agonist-antagonist etkileşmelerinin araştırıldığı tek bir çalışmada ise STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçan aortasında prazosin pA2 değeri ve EK50 değerinde değişiklik gözlenmediği fakat NA kasılma cevaplarının arttığı ve bu bulguların diyabette alfa-reseptörlerin NA'e karşı afinitesinde artma olmadığını, diyabette alfa-reseptörlerin NA'e karşı afinitesinde artma olmadığını, diyabette artmış kasılma cevaplarından reseptör sonrası kasılma mekanizmalarındaki değişikliklerin sorumlu olabileceğini gösterdiği ileri sürülmüştür (25).

Bu çalışmanın sonuçları ise NA ve 5-HT cevaplarına aracılık eden reseptörlerin diyabetik ve kontrol aorta preparatlarında aynı alt tip reseptörler olduklarını ancak diyabetik arter preparatlarında bu reseptörlerin agonistler için azalmış afiniteye sahip olduğunu, azalmış NA ve 5-HT cevaplarından bu azalmış afinitenin sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışma sonucu ile elde edilen bulgular ile diğer araştırmacıların bulguları arasındaki farklar diyabet oluşturmak için kullanılan yöntemin ve kim-

yasal ajanın türüne, kullanılan hayvan türüne, damar yatağının tipine, diyabetin süresine, deney şartlarına bağlı olabilir. Ayrıca kasılma cevaplarının CSA kullanılarak normalize edilmemesinde farklı sonuçlar elde edilmesine neden olabilecektir. Henüz diyabetik hayvanlarda vasküler düz kas fonksiyonundaki değişikliklerin altında yatan moleküler mekanizma hakkında çok az şey bilinmektedir.

#### The effects of chronic diabetes on isolated vascular smooth muscle

*In order to investigate the effects of diabetes on vascular smooth muscle function and the underlying mechanism involved we examined the response to noradrenaline and serotonin in the aorta of mongrel dogs with chronic diabetes (3 months) induced by subtotal pancreatectomy. Isolated ring segments of diabetic dog aorta exhibited decreased maximal responses and pD<sub>2</sub> values to noradrenaline and serotonin as compared to controls. There were no significant difference in the pA<sub>2</sub> values for prazosin against noradrenaline and pA<sub>2</sub> values of methysergide against serotonin. This findings suggest that the diminished contractile response and pD<sub>2</sub> values of aorta to noradrenaline and serotonin in diabetic dogs may be due to an alteration in the regulation of postreceptor excitation-contraction coupling.*  
[Turk J Med Res 1992, 10 (3):139-143]

**Keywords:** Diabetes, Smooth muscle, Vascular reactivity, Noradrenaline-Serotonin

#### KAYNAKLAR

- Steinke J, Soeldner JS. Diabetes mellitus. In: Harrison TR, editors. Principles of internal medicine, 8th ed. Tokyo: Mc Graw Hill Kagaguska LTD, 1977:563-82.
- Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular disease. JAMA 1979; 241:2035-8.
- Garcia MJ, Mc Namara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Diabetes 1974; 23:105-11.
- Beach KW, Strandness E Jr. Arteriosclerosis obliterans and associated risk factors in insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes. Diabetes 1980; 29:882-8.
- Christlieb AR + Janka HU, Kraus B et al. Vascular reactivity to Angiotensin 11 and to norepinephrine in diabetic subjects. Diabetes 1975; 25:268-74.
- Brody MJ, Dixon RL. Vascular reactivity in experimental diabetes mellitus. Circ Res 1964; 14:494-501.
- Freidman JJ. Vascular sensitivity and reactivity to norepinephrine in diabetes mellitus. Am J Physiol. 256 (Heart Circ. Physiol.25), 1989: H1134-H1138.
- Fortes Z, Leme JG, Scivoletto R. Vascular reactivity in diabetes mellitus: Role of endothelial cell. Br J Pharmac 1983;79:771-81.
- Sullivan S, Sparks HV. Diminished contractile response of aortas from diabetic rabbits. Am J Physiol 1979; 236:301-6.
- Cseuz R, Wenger TL, Kunos G et al. Changes of adrenergic reaction pattern in experimental diabetes mellitus. Endocrinology, 1979; 93:752-5.
- Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics 5th ed. Mac Millan, New York, 1975.
- Variety H, Gowenlock AH, Bell M. Practical clinical biochemistry. William Heinemann Medical Books LTD, London, 5th ed., 1980:394-5.
- Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. Çağ Matbaası Ankara 1987:62-75.
- Van Rossum JM. General theory of drug-receptor interaction In: Van Rossum JM, editors. Kinetics of drug action. Berlin:Springer Verlag, 1977:62-75.
- Wyse DG. On the normalization of active developed force of isolated helical strips of muscular and elastic arteries for variation in wall thickness. J Pharmacol Meth 1980;4:313-26.
- Pfaffman MA, Ball Jr, Darby A et al. Insulin reversal of diabetes-induced inhibition of vascular contractility in the rat. Am J Physiol 1982; 242:490-5.
- Turlapaty PDMV, Lum G, Altura BM. Vascular responsiveness and serum biochemical parameters in alloxan diabetes mellitus. Am J Physiol 1980; 239:412-21.
- Kayaalp OS. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. Feryal matbaacılık, Ankara, 4.baskı 1989:1158-64, 2212-5.
- Owen MP, Carrier GO. Calcium dependence of norepinephrine-induced vascular contraction in experimental diabetes. Pharmacol Exp Therapy 1980; 212:253-8.
- Scarborough NL, Carrier GO. Nifedipine and alpha adrenoceptors in rat aorta. Role of extracellular calcium in enhanced alpha-2 adrenoceptor-mediated contraction in diabetes. J Pharmacol Exp Ther 1984; 231:603-9.
- Harris KH, MacLeod KM. Influence of the endothelium on contractile responses of arteries from diabetic rats. Eur J Pharmacol 1988; 153:55-64.
- Abiru T, Kamata K, Miyata N, Kasuya Y. Difference in vascular responses to vasoactive agents of basilar artery and aorta from rabbits with alloxan-induced diabetes. Can J Physiol Pharmacol 1989; 68:882-8.
- Agrawal DK, Bhimji S, McNeill JH. Effect of chronic experimental diabetes on vascular smooth muscle function in rabbit carotid artery. J Cardiovasc Pharmacol 1987; 9:584-93.
- McLeod KM, McNeill JH. The influence of experimental diabetes on contractile responses of rat isolated blood vessels. Can J Physiol Pharmacol 1985; 63:52-7.
- White RE, Carrier GO. Vascular sympathetic neuroeffector mechanisms in diabetes. Pharmacology 1986:33-128.