T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TAVŞANLARIN DİABETES MELLİTUS'UNUN TEŞHİSİNDE LABORATUVAR BULGULARININ DİAGNOSTİK ÖNEMİ

Bahadır ERŞAN

DOKTORA TEZİ

İÇ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Mahmut OK

KONYA-2008

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TAVŞANLARIN DİABETES MELLİTUS'UNUN TEŞHİSİNDE LABORATUVAR BULGULARININ DİAGNOSTİK ÖNEMİ

Bahadır ERŞAN

DOKTORA TEZİ

İÇ HASTALIKLAR (VET) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mahmut OK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 6202012 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2008

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bahadır ERŞAN tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı (Danışman)	"Prof.Dr. Mahmut Ok" Selçuk Üniversitesi	İmza
Üye	"Prof.Dr. Mehmet Maden" Selçuk Üniversitesi	İmza
Üye:	"Prof.Dr. Firuze Kurtoğlu" Selçuk Üniversitesi	İmza
Üye:	"Prof.Dr. İsmail Şen" Selçuk Üniversitesi	İmza
Üye:	"Doç.Dr.Şima Şahinduran" M. Akif Ersoy Üniversitesi	İmza

ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmenliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu …… tarih ve …… sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

İmza
Prof.Dr.Orhan Çetin
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Son yıllarda ülkemizde küçük hayvan sayısında belirgin artışlar gözlenmektedir. Bunun nedeni; insanların evlerinde pet hayvanı beslemeye başlamaları ve bu hayvanları aileden bir birey olarak görmeleridir. Buna paralel olarak pet hayvanları ile ilgili hastalıklar daha fazla gün yüzüne çıkmaya başlamıştır. Özellikle endokrinolojik hastalıklar, hekimliğimiz açısından arka planda kalmaktadır. Pet hayvanlarının önemli hastalıklarından olan başta diabetes mellitus olmak üzere, hipertroidizm, hipotroidizm, kuşing sendromu gibi endokrinolojik bozukluklarla ilgili konularda ülkemizde yeterli sayıda araştırma bulunmamaktadır. Diabetes mellitus, insanları olduğu kadar hayvanları da yakından ilgilendiren ve insidansı günden güne artan önemli bir endokrinolojik bozukluktur. Hastalık insulin hormonunun kısmi veya tam yetersizliği sonucu şekillenmektedir. Diyabete neden olabilecek faktörleri obezite, inaktivite, beslenme bozuklukları, enfeksiyöz hastalıklar, stres, yaş, cinsiyet, ırk predispozisyonu ve pankreatitise neden olabilecek çeşitli kimyasalların (alloksan ve streptozotocin) ve ilaçların kullanılması olarak sıralayabiliriz. Hayvanlarda diyabetin teşhisi çoğunlukla açlık hiperglisemi (>120 mg/dl) ve glikozüriye göre yapılmasına karşın, insanlarda bu parametrelerin yanı sıra glikozile hemoglobin ve fruktozamin gibi değerlerden de faydanılmaktadır. Sunulan bu çalışmanın birinci amacı, tavşanlarda iki farklı doz (100 mg/kg-175 mg/kg) alloksan ile oluşturulan deneysel diabetes mellitus'un teşhisinde klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimlerin değerlendirilmesidir. İkinci amacı ise tavşanlarda alloksanla oluşturulan deneysel diabetes mellitus modelinin uygunluğu ve hastalığın teşhisinde glikoz, glikozile hemoglobin ve fruktozamin'in önemini ortaya koymaktır.

Bu çalışmada yardımlarını ve ilgilerini esirgemeyen İç Hastalıkları Öğretim Üyelerine, Öğretim Elemenlarına ve Personeline, çalışma sırasında önemli yardımları olan Arş. Gör. Aliye SAĞKAN ÖZTÜRK'e, çalışmanın istatistiki değerlendirmesindeki yardımlarından dolayı Arş. Gör. Dr. Gülcihan ŞİMŞEK'e, kan analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Tekniker Metin YILDIZ'a, çalışma süresince desteğini esirgemeyen değerli dostum Nejdet DOKUR'a ve doktoram

süresince tüm desteği için değerli aileme ve eşim Arzu ERŞAN'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Sunulan bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü **(Proje no:6202012)** tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ……. 1
2. LİTERATÜR BİLGİ…….. 3
2.1. Diabetes mellitus……..….. 3
2.2. Etiyoloji ……..... 3
2.3. Patogenez…..…….. 8
2.4. Fizyopatoloji……..... 9
2.5. Diyabetik Komplikasyonlar ……..... 13
2.6. Semptomlar..……..... 16
2.7. Teşhis ……..... 17
2.8. Tedavi …….. 21
3. MATERYAL VE METOT…… 25
3.1. Hayvan Materyali ……..…… 25
3.2. Yem Materyali …….. 25
3.3. Deneme Düzeni ……..…..…. 25
3.4. Hastalığın Oluşturulması ……..……. 26
3.5. Kan Örneklerinin Alınması……..... 26
3.6. Kan Parametreleri Ölçümü ….……..… 26
3.7. Serum Biyokimyasal Parametreleri Ölçümü…….……. 26
3.8. İstatistiksel Analiz ……..……..…. 27
4. BULGULAR…….... 28
4.1. Klinik Bulgular ……..... 28
4.2. Laboratuvar Bulgular ……..… 28
5. TARTIŞMA …….…….…….. 36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER…….……..… 45
7. ÖZET ……..... 46
8. SUMMARY …… 48
9. KAYNAKLAR …….. 50
10. ÖZGEÇMİŞ …….……... 58

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: 1. ve 2. gruptaki tavşanların bazı biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel önemi ……..… 31

Tablo 2: 1. ve 2. gruptaki tavşanların bazı hematoloji parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel önemi …….. 32

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: 1.ve 2. gruptaki tavşanların glikoz ortalama grafiği ……..……. 33
Grafik 2: 1. ve 2. gruptaki tavşan fruktozamin ortalama grafiği ……..……... 33
Grafik 3: 1. ve 2. gruptaki tavşan İnsülin ortalama grafiği ……....… 33
Grafik 4: 1. ve 2. gruptaki tavşanların HbA_{1C} ortalama ……..……33
Grafik 5: 1. ve 2. gruptaki tavşanların kolesterol ortalama grafiği ……..….. 33
Grafik 6: 1. ve 2. gruptaki tavşan trigliserid ortalama grafiği ……..……. 33
Grafik 7: 1. ve 2. gruptaki tavşanların üre ortalama grafiği ……...…… 34
Grafik 8: 1. ve 2. gruptaki tavşanların AST ortalamaları grafiği ….……. 34
Grafik 9: 1. ve 2. gruptaki tavşanların ALT ortalama grafiği ……....….. 34
Grafik 10: 1. ve 2. gruptaki tavşanların K ortalama grafiği …….…....……. 34
Grafik 11: 1. ve 2. gruptaki tavşanların Ca ortalama grafiği …….…… 34
Grafik 12: 1. ve 2. gruptaki tavşanların P ortalama grafiği …….…….. 34
Grafik 13: 1. ve 2. gruptaki tavşanların RBC ortalama grafiği …….…… 35
Grafik 14: 1. ve 2. gruptaki tavşanların Ht ortalama grafiği ……. 35
Grafik 15: 1. ve 2. gruptaki tavşanların Hgb ortalamaları grafiği …….… 35
Grafik 16: 1. ve 2. gruptaki tavşanların WBC ortalamaları grafiği ……... 35
Grafik 17: 1. ve 2. gruptaki tavşanların PLT ortalama grafiği ……... 35
Grafik 18: 1. ve 2. gruptaki tavşanların MCV ortalama grafiği ……. 35
Grafik 19: 1. ve 2. gruptaki tavşanların MCHC ortalamaları grafiği ……. 35

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Tavşanın arteria auricularis'inden kan alınışı …… 27

KISALTMALAR

ALP	Alkalin fosfataz
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
BUN	Blood urea nitrogen
Ca	Kalsiyum
Cl	Klor
CRP	C-reaktif protein
DM	Diabetes mellitus
DNA	Deoksiribonükleikasit
GOT	Glutamik oksaloasetik transaminaz
Hb	Hemoglobin
HbA_1b	Glikozilat hemoglobin B fraksiyonu
HbA_1c	Glikozilat hemoglobin C fraksiyonu
Hct	Hematokrit
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HIF	Yüksek derecede çözünmeyen fiberli diyet
HSF	Yüksek derecede çözünebilir fiberli diyet
IDDM	İnsüline bağımlı diabetes mellitus
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme hormonu
I.V.	İntra Venöz
IVGTT	İntravenöz glikoz tolerans testi
K	Potasyum
LDH	Serum laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MCHC	Bir eritrositteki ortalama hemoglobin konsantrasyonu
MCV	Ortalama eritrosit hacmi
MDH	Serum malat dehidrogenaz
mRNA	Messenger ribonükleikasit
NaCl	Sodyum klorür
NIDDM	İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus
OGTT	Oral glikoz tolerans testi
P	Fosfor

PLT	Trombosit
RBC	Eritrosit
TG	Trigliserit
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WBC	Lökosit

1.GİRİŞ

Diabetes mellitus, insanları olduğu kadar hayvanları da yakından ilgilendiren ve insidansı günden güne artan önemli bir endokrinolojik bozukluktur. Hastalık insülinin kısmi veya tam yetersizliği sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastalığın oluşumunda çeşitli iç ve dış faktörler etkili olmaktadır. Bu faktörler; obezite, inaktivite, beslenme bozuklukları, enfeksiyöz hastalıklar, stres, yaş, cinsiyeti, ırk predispozisyonu ve pankreatitise neden olabilecek çeşitli kimyasallar ve ilaçlardır. Özellikle alloksan ve streptozotocin gibi kimi kimyasal maddeler vücuda alındıktan sonra pankreasta birikerek diyabet oluşmaktadır. Hastalığın oluşumunda bu faktörlerin yanı sıra anti-adacık otoimmünitesi, adacık hücre hipoplazisi, pankreatitis, pankreatik neoplazmlar, insülin antikorları, progestagenler, büyüme hormonu, ketoşolaminler ve glikokortikoidler önemli rol oynamaktadırlar.

Pankreas vücudumuzun en önemli endokrin faaliyetlerini içinde barındıran, mikroendokrin adacıklardan oluşan bir organdır. Pankreasta bulunan beta hücreleri insülin, alfa hücreleri glukagon, gama hücreleri ise somatostatin salgılarlar. Bu hücrelerin %70' ini insülin salgılayan beta hücreleri oluşturur.

İnsülin, aminoasit yapısında bir hormondur. İnsülin vücutta birçok dokuda etkinlik gösterir. Bunların başında iskelet kasları, yağ dokusu, kemik dokusu, karaciğer ve perifer sinirler gelmektedir. Bu hormon glikoz ile bazı monosakkarit ve aminoasitlerin transferini sağlar. Glikoneogenezis, lipoliz ve proteoliz olaylarını baskılar.

Hayvanlarda karşılaşılan diyabet vakalarının, ileri yaşlı, obez ve cinsiyet açısından dişilerde daha sık görüldüğü bilinmektedir. Her ne kadar genetik faktörler bazı hastalarda ön plana çıksa da, beslenme şekli ve günlük egzersiz düzeyi önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın amacı, tavşanlarda iki farklı doz (100 mg/kg-175 mg/kg) alloksan ile oluşturulan deneysel diabetes mellitus'un teşhisinde klinik, hematolojik

ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimlerin değerlendirilmesidir. Ayrıca tavşanlarda alloksanla oluşturulan deneysel diabetes mellitus modelinin uygunluğu ve hastalığın teşhisinde glikoz, glikozile hemoglobin ve fruktozamin'in diagnostik önemini ortaya koymaktır.

2. LİTERATÜR BİLGİ

2.1. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus, absolut veya relatif insülin eksikliği ile karakterize, kendini yüksek açlık kan şekeri ile belli eden, aynı zamanda protein yıkımı ve ketoasidozisle birlikte seyreden metabolik bir hastalıktır. Hastalığın patognomik olmamakla birlikte en yaygın klinik belirtileri poliüri, polidipsi ve polifajidir.

2.2. Etiyoloji

Diabetes mellitus, hayvanlarda yaygın olarak görülen endokrinolojik kökenli kronik metabolik bir hastalıktır. Diabetes mellitus kısmi veya tam insulin yetersizliğine bağlı olarak gelişir. Hastalığın oluşumunda insülin sekresyonunun azalmasına neden olan çok sayıda faktör etkilidir. Bunlar çoğunlukla şiddetli pankreatitis veya adacık hücrelerinin yıkımlanması ile ilgili durumlardır. Diabetes mellitus, primer veya sekunder olarak gelişmektedir. İnsanlarda primer diabetes mellitus; insuline bağımlı (IDDM, tip-1) veya insuline bağımsız (NIDDM, tip-2) olarak görülmektedir. İnsuline bağımlı (tip-1) diabetes mellitus, genç ve zayıf insanlarda gözlenirken, insüline bağımsız (tip-2) diabetes mellitus çoğunlukla obez yetişkinlerde gözlenmektedir. Bunun yanında sekonder (tip-3) diabetes mellitus tipi de mevcuttur. İnsanlarda gözlemlenen diabetes mellitus'un 3 tipi de hayvanlarda (özellikle köpeklerde) gözlenmekle birlikte daha çok tip-3 diabetes mellitus'a rastlanmaktadır. Tip-3 diabetes mellitus, pankreas hastalığı veya hasarı, antogonist hormonlar veya ilaç toksikasyonlarına (alloksan, streptozotocin) ilişkin şekillenmektedir. Diyabetli köpeklerin % 50'sinde beta hücrelerinde insüline karşı gelişen antikorlar belirlenmiş olması, hastalığın etiyolojisinde oto-antikorlarında önemli yer tuttuğunu göstermektedir. Köpeklerde diabetes mellitus'un bir nedeni de hiperadrenokortizm ve akromegali (Hipersomatotropizm) gibi bazı endokrinolojik hastalıklardır (Başoğlu ve Sevinç, 2004).

Hayvanlarda tip-1 diyabet formu, insanlardaki tip-1 diabetes mellitusa benzer ve beta hücrelerinin otoimmun sebeplerle yıkımlanması sonucu oluşur. Bu

tip diabetes mellitusta hipoinsülinemi ve glikoz alımı sonrası yetersiz insülin cevabı görülmektedir. Bu hastalara insülin uygulanması gerekir ve ketoasidozis gelişimi söz konusudur (Nelson 1985). Tip-1 diabetes mellituslu köpeklerde pankreasın histolojik incelenmesinde değişik lezyonlara rastlanmıştır. Vakaların yaklaşık % 30'unda kronik pankreatitis'e ilişkin pankreas adacıklarının yıkımlandığı ve yerine fibröz dokunun geliştiği saptanmıştır (Başoğlu ve Sevinç, 2004).

Tip-2 diabetes mellitus insulin duyarsızlığı sonucu şekillenir. Özellikle obezite, insanlarda olduğu gibi hayvanlarda da insulin rezistansına zemin hazırlar (Nelson 2000, Başoğlu ve Sevinç 2004, Khan 2005, Martin ve ark. 2006). Uzun süreli kortikosteroid ve progesteron kullanılması, büyüme hormonu salınımını artırarak hiperglisemi ve insulin rezistansına yol açar. Bazı viral hastalıklar seçici adacık yıkımına veya pankreatitise neden olarak diyabet gelişimine yol açabilmektedir (Turgut ve Ok 2001).

Tip-3 (sekonder) diabetes mellitus hayvanlarda en sık rastlanan formdur. Hastalığın gelişiminde en fazla endokrinopatiler etkilidir. En yaygın endokrinopatiler hiperadrenokortizm ve akromegalidir (Hipersomatotropizm). Köpeklerdeki sekonder diabetes mellitusun ortaya çıkmasının esas nedeni pankreatik hasar, hiperadrenokortizm, hipersomatotropizm ve kalıcı progesteron salınımıdır. Kedilerdeki diabetes mellitus vakalarının çoğunluğunu progestin tedavileri oluşturmaktadır (Stogdale 1986). Bu diyabet formunun iyi tarafı; primer hastalık tedavi edildikten sonra bozukluğun iyileşmesi ve glikoz homeostazisinin normale dönmesidir (Başoğlu ve Sevinç, 2004).

Diabetes mellitus'un gelişimine neden olan faktörler arasında; östrüs ve gebelik, genetik, hormonal ve immunolojik nedenler, infeksiyöz nedenler, obezite, pankreatitis, glikokortikoidler, megestrol asetat ve stres faktörleri yer almaktadır (Nelson 1985, Nichols 1992). Obezite faktörünün hastalığın ortaya çıkmasındaki rolü kayda değerdir. Obezlerde açlık plazma glikoz düzeyleri ile glikoz alımı sonrası insülin cevabı değerlendirilmiş ve diyabetin ortaya çıkmasında obezitenin ne kadar önemli bir risk faktörü olduğu ve obezitenin genellikle insülin rezistansına ilişkin gelişen tip-2 diyabetlerde etkin olduğu ortaya konmuştur (Khan 2005).

Progestin tedavisi sırasında, diabetes mellitus'a bağlı olarak plazma büyüme hormonu seviyesinde artışlara ve akromegaliye rastlanılmıştır. Progesterona bağlı oluşan diabetes mellituslar, büyüme hormonunun kanda sekonder olarak artışı sonucu görülür. Köpeklerde endojen progesteronların ve sentetik progestin uygulamalarının büyüme hormonu sentezini stimüle ettiği ve buna bağlı olarak akromegali ve insülin rezistansı gelişebileceği belirtilmiştir (Selman ve ark. 1994).

Köpeklerde Juvenile diabetes mellitus oluşumunda ırk predispozisyonları söz konusudur. Özellikle, Doberman pincher, German shepherd, Golden retriever, Labrador retriever, Old english sheepdog ve Poodle'lar bu metabolik hastalığa daha yatkındırlar (Nelson 1985; Guptill ve ark., 2003). Yapılan bir çalışmada Samoyed ırkı köpeklerin insülin bağımlı diabetes mellitus hastalığına predispoze olduğu ve bu köpeklerde diyabetik semptomlardan poliüri, polidipsi, açlık hiperglisemisi ve glikozüriye rastlanıldığı bildirilmiştir (Kimmel 2002).

Diabetes mellitus'un köpeklerde ırk açısından melez ırklarda %30.76, Dachshund'larda %19.23, Spitz'lerde %15.38, Labrador retriever'lerde %11.53, Fox terrier'lerde %7.69, Doberman pincher'larda %3.85, İspanyol cocker'larda %3.85 ve German shepherd'larda %3.85 oranında görüldüğü ve hastalığın özellikle 8 yaşından büyük köpeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Prathaban ve ark. 1995; Guptill ve ark., 2003). Davison ve ark. (2005) İngiltere'de 253 diabetes mellituslu köpek üzerinde yaptıkları bir çalışmada, hastaların yarıdan fazlasının Labrador retriver, Collie ve Yorkshire ırk köpeklerin oluşturmasının, sözü edilen ırkların diabetes mellitus hastalığına daha duyarlı olduğunu ve köpeklerde diyabetin 5-12 yaş arası dönemde sıklıkla görüldüğünü bildirmektedir.

Kimi ilaç tedavileri veya deneysel uygulanan bazı ilaçlar diyabete neden olmaktadır. Metilprednisolone tedavisi gören 9 yaşındaki kışırlaştırılmış bir kedide, kronik tedaviyi takiben polifaji, polidipsi ve poliüri belirtileriyle seyreden diabetes mellitus ve hiperadrenokortizm geliştiği ve ilerleyen dönemlerde hiperkalsemi bulguları şekillendiği rapor edilmiştir (Smith ve ark. 2002).

Östrojen ve progesteron uygulamaları, hedef organların insülin aktivitesine karşı duyarlılığını azaltarak tip-2 diyabete zemin hazırlamaktadırlar. Bu yüzden dişiler diyabete karşı erkeklerden daha duyarlıdır. Dişilerde diyabetik belirtiler östrüs ve diöstrüs dönemlerinde sıklıkla ortaya çıkmaktadır (Davison ve ark. 2005, Nichols 1992). Genellikle diabetes mellitus, hiperadrenokortizmle birlikte görülür. Çünkü kronik hiperkortizolemi insülin rezistansına neden olmanın yanında, hedef organlardaki insülin reseptörlerine insülinin bağlanmasını azaltır (Nicola ve Edgar 2007).

Bazı otoimmün hastalıklar diyabetin oluşmasında önemli etkiye sahiptirler. Bu tip hastalarda pankreatik adacıklarda yoğun olarak mononükleer hücreler toplanır ve insülin salınımında azalmaya ilişkin spontan diyabet gelişir (Başoğlu ve Sevinç 2004). İnsanlarda otoimmün endokrinopatiler ile (Addison hastalığı, Grave's hastalığı, Multiple endokrin bozukluklar) non-endokrin otoimmün hastalıklar genellikle diabetes mellitusla birlikte seyreder (Esteban ve Baxter 2001).

Streptozotocin türevi selektif beta hücrelerini nekrotize edici ajanların kullanımından sonra, beta hücrelerinde oluşan hasara bağlı olarak kalıcı diabetes mellitusun gelişebileceği belirtilmiştir (Arai ve ark 2002). Diğer yandan, Özmen ve ark.(2007) ratlarda 50 mg /kg dozunda streptozotocin uygulayarak deneysel diyabet oluşturmuş ve kısa süreli insülin tedavisinin etkinliğini araştırmıştır.

Alloksan monohidrat, diyabetojenik etkisi olan kimyasal bir maddedir ve pankreas, beyin, böbrek, kalp, akciğer, karaciğer, timus ve kan gibi değişik dokularda birikme özelliği gösterir. Özellikle pankreasın beta hücrelerinde birikir ve burada hasar oluşturarak diyabete neden olur (Lee ve Stetten 1952). Tiftik ve ark. (1992) köpeklere 0.6-0.7 mmol/kg dozunda tek doz olarak I.V. yolla alloksan monohidrat enjekte ederek diyabet oluşturmuştur. Diyabet olan bütün köpeklerde belirgin bir hiperglisemi ile birlikte, plazma insülin düzeylerinde düşmenin yanında glikozüri, ketonüri ve proteinürinin şekillendiği, idrar pH'sında azalmaların olduğu gözlenmiştir.

Burski ve ark. (2004) 2.75-3.5 kg ağırlığındaki 89 adet erkek tavşana auricular venden 10 mg/kg dozunda alloksan monohidrat tek doz enjekte ederek diyabet oluşturmuşlar, serum glikoz ve amilaz düzeylerini incelemişlerdir. Bu tavşanların ilaç uygulaması yapılmadan serum glikoz seviyesi 6.4 mmol/L iken, diyabetin 42. gününde serum glikoz seviyesi 32 mmol/L'ye yükselmiş, 180. gününde ise serum glikoz seviyesi 23.12 mmol/L'ye düşmüştür. Serum amilaz düzeyi ise sağlıklılarda 124 U/L iken, diyabetin 21. gününde 57 U/L, 42. gününde 138 U/L, 90. gününde 84 U/L ve 180. gününde 56 U/L olarak tespit edilmiştir. Friend ve ark. (1981) tavşanlara ilk hafta 30 mg/kg dozunda, ikinci hafta ise 110 mg /kg dozunda alloksan enjekte ederek diyabet oluşturmuşlar ve serum glikoz düzeylerini incelemişlerdir. Diyabet oluşmadan önce tavşanların ortalama serum glikoz düzeyi 84 mg/dl iken, diyabetik tavşanlarda ortalama glikoz düzeyi 291 mg/dl olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada korneal epitelyumları histopatolojik olarak incelenmiştir. Diyabet oluşan tavşanların korneal epitelyumlarında patolojik değişimler gözlemlenmiştir. Kim ve ark. (2006) 100 mg/kg dozunda alloksan monohidrat vererek diyabet oluşturmuşlar ve diyabetli hastalarda vanadyumun hipoglisemik etkisinin olduğunu bildirmişlerdir.

Yirmi adet beyaz Yeni Zellanda tavşanına 100 mg/kg dozunda alloksan monohidrat verilerek diyabet oluşturulmuş, serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve glutamik oksalasetik transaminaz (GOT) enzim düzeyleri araştırılmıştır. Diyabetli hastalarda LDH enziminde önemli değişim saptanırken, GOT enziminde herhangi bir farklılık belirlememişlerdir (Çelik ve Yeğin 2002). Bakırel ve ark. (2008) alloksanla tavşanlarda diyabet oluşturarak kan glikoz, insulin, malondialdehit (MDA) ve süperoksid dismutase (SOD) düzeylerini saptamışlardır.

Waters (1949) tavşanlara 175 mg/kg dozunda alloksan'ı auricular ven aracılığıyla uygulamış, enjeksiyonu takiben ilk 60 saat süresince hayvanları yakından takip etmiştir. Alloksan enjeksiyonunu takiben ilk 4-10 saat içinde hipoglisemi şekillendiğini gözlemlemiş ve buna yönelikte hayvanlara %50'lik glikoz solüsyonları uygulamıştır. Enjeksiyondan sonraki 24-48 saat içerisinde tavşanlarda hiperglisemi bulguları saptamıştır. Ayrıca tavşanların birinin

serumunda lipemi geliştiğini ve lipemi gelişen tavşanın 3-4 gün içinde öldüğünü bildirmiştir.

2.3. Patogenez

Diabetes mellitusla birlikte görülen patolojik ve laboratuvar anormalliklerin arasında; azotemi, hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hiperlipazemi, alkalin fosfataz (ALP) ve alanin amino transferaz (ALT) enzim aktivitelerinde artış, lökositozis, glikozüri, ketonüri, proteinüri ve bakteriüri bulunmaktadır (Nelson 1985). Hiperglisemik etkileri olan somatostatin, glikokortikoidler ve glukagonun diyabetin patogenezisindeki rolü bilinmektedir. Diyabetli hastalarda serum glikoz düzeyi, glukagon hormonunun sentezini baskılamaya yetmez. Diyabet hastalarında insülin tedavisi sonrası glukagon seviyeleri düşmeye başlar. Hiperglukagonemiyle birlikte görülen diyabetik ketoasidozis, hepatik ketogenezisi arttırır (Odeke 2006).

Tip 2 diyabetin patogenezinde insülin direncinin önemli yeri vardır. Tip 2 diyabeti olan hastalarda hayati tehlike arz eden en önemli komplikasyon kardiyovasküler hastalıklardır (Schwartz 2006). Diyabet gelişiminden önce insülin direncinde artış ile karekterize prediyabetik dönem bulunmaktadır. İnsülin direnci (İD), insülinin etkisinin azalması ve belirli miktarda insülin ile beklenilenin altında cevap alınmasıdır. Normal glikoz toleransı olan kişilerde %25, bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu olan erkeklerde %58, kadınlarda %59, diyabetik erkeklerde %87, kadınlarda %89 oranında insülin direnci görüldüğü bildirilmiştir (Ataman ve Dökmetaş 2006).

Diyabetik köpeklerdeki nekroskopik bulgular arasında, karaciğerdeki hepatositlerde sarımsı renkte hepatik yağlanma bulguları dikkati çeker. Pankreastaki bulgular normaldir ya da pankreatitise ait dejeneratif bulgular şeklinde göze çarpar. Köpeklerde pankreasta saptanan en önemli bulgu progressif dejeneratif karakterde ilerleyen pankreas adacıklarını ya da asiner hücreleri etkileyen lezyonlardır (Edward ve Krumbhaar 1996). Diğer bir mikroskobik değişiklik ise adacık hücrelerinde şekillenen vakuolizasyondur. Glikojen birikimi sonucu oluşan vakuolizasyon, renal tubuler epitelyumdaki vakuoller ve glikojenik nefrozis diyabet

için spesifik bulgulardır. Ayrıca glomerular kapillarlarda yağ embolileri sıklıkla görülür. Glomerular bazal membranda incelme ve glomerulosklerozis, insanlarda ve köpeklerdeki diabetes mellitusta gözlenen diğer bulgulardır. Karaciğerde gözlenen yağ dejenerasyonu diyabette sıklıkla görülmesine rağmen hastalığa spesifik değildir. Pankreastaki beta hücrelerinin yangısı sonucunda insülin sekresyon yetersizliğine ilişkin diabetes mellitus gelişmektedir. Bazı hastalarda pankreatitisin iyileşmesi sonrasında diabetes mellitusta düzelme gözlenebilmektedir. Ancak çoğunlukla diyabet şekillenen hastalar ömürleri boyunca hastalığı taşımaktadırlar (Nichols 1992). Köpeklerde obezite, diabetes mellitus ve pyometra arasında gerek fizyolojik, gerekse patolojik olarak yakın ilişki olduğu tespit edilmiştir (Krook ve ark. 1960).

2.4. Fizyopatoloji

Absolut veya relatif diabetes mellitus'a bağlı olarak organizmada bazı metabolik değişiklikler gözlemlenir. Diabetes mellitus'un hafif formunda (anormal glikoz toleransıyla birlikte normal açlık kan şekeri vardır) mevcut plazma glikoz düzeyi, insülin cevabını oluşturamamaktadır. Bu yetersiz cevap, insülin salgılama bozukluğuna ya da karaciğerin insülin rezistansına bağlı olarak gelişir (Prathaban ve ark. 1994, Greenbaum 2002).

Diyabet çoğunlukla dislipidemi ile birlikte görülür. Diyabetik hastalarda genellikle yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyi azalırken, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserid (TG) düzeyleri ise artar**.** Diyabetli olgularda kanda artan LDL, oksidasyona daha duyarlı ve daha arterojenik (damar endotelyumuna zarar verebilen) olan küçük boyutlu ve konsantre özellikteki LDL' dir (Kreisberg 1998)**.** Buna ek olarak hiperglisemi; LDL ve diğer lipoproteinlerin glikozillenmesini kolaylaştırarak daha çabuk okside olmalarına ve daha arterojenik etkinlik göstermelerine yol açar. Bu özel durum dislipidemiden sorumlu olan diyabetin, metabolizmada oluşturduğu bozukluktur. Diyabetik hastalarda yağ dokusundan salınımın artması ve iskelet kaslarından alınımın azalması nedeniyle dolaşımda serbest yağ asitleri artar. Karaciğer serbest yağ asidi düzeyindeki artışa, VLDL ve kolesteril ester sentezini arttırarak yanıt verir. Bunun sonucunda

diyabetik hastalarda hipertrigliseridemi ortaya çıkar. İnsülin direncinde tipik bulgular olan hipertrigliseridemi ve düşük HDL'nin kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir (Aguilar-Salinas ve ark. 2004).

Diyabetin ciddi formunda (Tip-1, absolut insülin yetmezliği) artan kan glikoz konsantrasyonu insülin sekresyonunu stimüle edemez. Çünkü karaciğerden glikoz salınımını düzenleyecek insülin yoktur veya yetersizdir (Başoğlu ve Sevinç 2004).

Ciddi insülin yetersizliği, negatif azot balansı ve vücut proteinlerinin yıkımlanmasıyla karakterizedir. Karaciğerin glikoz üretimi amacıyla kullandığı alanin ve diğer aminoasitlerin miktarı artarken, plazma alanin düzeyi düşer. Bütün bunlara bağlı olarak kas proteinleri katabolize olur ve proteinlerin denatürasyonları ile gelişen metabolik bozukluklar ortaya çıkar. Enerji elde etmek amacıyla adipoz dokudan yağ hücrelerinin parçalanması sonucu ortaya çıkan çok miktardaki serbest yağ asitleri kan dolaşımına katılır. İnsülin'in, lipaz ve adipoz doku üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kalkması, yağların hızlı bir şekilde parçalanmasına neden olur. Bu nedenle karaciğerde serbest yağ asitlerinin esterifikasyonu sonucu trigliseridler oluşur. Serbest yağ asitleri konsantrasyonu karaciğerin esterifikasyon seviyesini aşarsa, hepatik lipidozis ve hipertrigiliseridemi gelişir (Dimski 1997). Şidddetli insülin yetmezliğine bağlı olarak gelişen yağ metabolizması bozuklukları sonucu ketonemi oluşur. İnsülin normal koşullarda lipolizi inhibe ederek yağ asitlerinin keton cisimlerine dönüşmesini engeller (Chiasson ve ark. 2003).

Reaktif oksijen üretimi ve antioksidan koruma mekanizmaları arasındaki dengesizlikler oksidatif strese neden olur. Oksidatif stres, diabetes mellitus'un ve diğer komplikasyonlarının ortaya çıkmasında önemli bir faktördür. Diyabetik dönemde reaktif oksijen grupları sistemik yangıların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, kullanılan antioksidan preparatların, sistemik yangıların oluşmasını ve ilerlemesini engellediği tespit edilmiştir (Chiasson ve ark. 2003). Oral anti-diyabetik preparatlardan anti-oksidan özelliği olan repaglinide'in diyabetik tavşanlarda kullanıldığı bir çalışmada, oksidatif stres'in azaldığı aynı

zamanda hastaların iyileşmelerinde ilerleme gözlendiği tespit edilmiştir **(**Gumieniczek ve ark. 2001)

Deneysel olarak kedi ve köpeklerde geliştirilen bir hipofosfatemi vakasında, şiddetli hemoliz, enfeksiyon, hemorajiler, solunum depresyonu, ensefalopati, hepatik problemler, kardiyomiyopati ve miyopati gelişmiştir. Ayrıca köpeklerin altısında ve kedilerin birisinde şiddetli diyabet geliştiği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak diyabet ve hipofosfatemi arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. İnsan ve hayvanlarda serum fosfor konsantrasyonunun 1 mg/dl'nin altına düştüğü durumlarda şiddetli eritrosit hemolizine ilişkin ölüm meydana gelebileceği belirtilmiştir (Willard ve ark. 1987).

Koroner arter hastalığı, diyabetiklerde 2 ila 4 kat daha sık gelişir. Akut koroner sendromlar, Tip-2 diyabet ortaya çıkmadan yıllar önce bozulmuş glikoz toleransı ve bozulmuş açlık glikozu dönemlerinde tespit edilebilmektedir (Bell 1995, Doğan ve Ergin 2006).

Endojen serum insülin konsantrasyonları üzerine yapılan bir çalışmada, ketoasidozisli diyabetik köpeklerde, endojen serum insülin konsantrasyonlarının, komplike olmayan diabetes mellitus vakalarına oranla belirgin derecede düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bunun yanında diabetes mellitus gelişen köpeklerin çoğunluğunun diyabetik ketoasidozise sahip olduğu belirlenmiştir (Parsons ve ark. 2002, Burski ve ark. 2004)

Alloksanla deneysel diyabet oluşturulan tavşanların kalp kaslarında oksidatif stresle ilgili parametrelerde önemli değişiklikler gözlemlenmiştir. Diyabetik tavşanlardan ve kontrol grubundaki tavşanlardan 3., 6. ve 12. haftalarda kalp kaslarındaki enzimatik ve non-enzimatik parametreler ölçülmüştür. Bu süreçte tüm diyabetik tavşanlarda süperoksid dismutaz, glutasyon peroksidaz ve total sülfidril gruplarında artışlar saptanmıştır. Katalaz aktivitesi 6. haftaya kadar öncelikle bir artış göstermiş, 12. haftadan sonra düşüşe geçmiştir ve 24. haftadan sonra tekrar artış göstermiştir. Glutasyon redüktaz aktivitesi 3. haftaya kadar yükselmiş, 6. ve 12. haftalar arasında kontrol grubunun altına inmiş ve 12. haftadan sonra tekrardan

yükselişe geçmiştir. Askorbik asit seviyesi 3.ve 6. haftalar arasında düşüş göstermiş, 12. ve 24. haftalardan sonra artışa geçmiştir. Lipit peroksidasyon ürünleri 3., 6., ve 12. haftadan sonra düşüşe geçmiş, 24. haftadan sonra lipit peroksidasyon ürünlerinde belirgin artışlar görülmüştür. Hipergliseminin kalp dokusunda oksidatif strese neden olduğunu, fakat kalp dokusunun bu oksidatif strese karşı oldukça etkili koruma mekanizmalarına sahip olduğu bildirilmiştir (Gumieniczek ve ark. 2001).

Sağlıklı köpeklere yangı giderici dozlarda oral yolla 4 hafta süresince kullanılan prednisone'un insülin duyarlılığında ve glikoz toleransında herhangi bir değişiklik şekillenmemiştir (Moore 1993). Yapılan bir çalışmada anti-psikotik ilaçlarla diabetes mellitus arasında bir bağlantı olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeninin, anti-psikotik ilaç kullanımından sonra, kan glikoz dengesinin bozulması ve diabetes mellitusa yakalanma riskinin artması olduğu rapor edilmiştir (Holt ve Peveler 2006). Diğer yandan diabetes mellitus ve hipotroidizmli köpeklerde, arteriosklerozis oluşumunun hiperadrenokortizmli köpeklerden daha sık görüldüğü belirtilmiştir (Hess ve ark. 2003). Kısırlaştırılmış ve diyabet şikâyetiyle kliniğe gelen 3 köpekte hipotroidizmle birlikle belirgin bir insülin rezistansına rastlanılmıştır (Ford ve ark. 1993).

Protein metabolizması açısından yapılan bir başka çalışmada, insülin kombinasyonuyla birlikte uygulanan lösin ve arjinin'in protein sentezini daha fazla stimüle ettiği belirtilmiştir (Nolles ve ark. 2006). Hormonal açıdan yapılan çalışmalarda obezitenin, enerji metabolizmasında görevli hormonların kandaki düzeylerinde değişikliğe neden olduğu saptanmıştır. Vücut ağırlığındaki artışın, kortizol, insülin ve insülin benzeri büyüme hormonu (IGF-1) düzeylerinde yükselmeye, büyüme hormonu sentezinde ise azalmaya neden olduğu, ayrıca kısırlaştırmanın aşırı gıda tüketimine ve metabolizma hızında düşüşe neden olduğu ortaya konulmuştur (Martin ve ark. 2006).

2.5. Diyabetik Komplikasyonlar

Diyabete bağlı olarak vücut sağlığını ciddi şekilde etkileyen bazı komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Diabetes mellitus'un ilk döneminde şiddetli ketoasidozise ilişkin anoreksi, kusma ve kollaps gibi akut komplikasyonlar gelişebilirken, sonraki dönemlerde göz, kalp, böbrek, karaciğer, deri, sinir ve kas sistemi ile ilgili komplikasyonlar şekillenebilmektedir (Nelson 1985, Browning ve Flynn 1988). Diyabet hastalarında gözlerde şekillenen en yaygın komplikasyon katarakttır. Katarakt, lenste sorbitol birikimine ilişkin ozmotik bozulmadan kaynaklanmaktadır. Glikoz konsantrasyonu hekzokinaz yolunun kapasitesini aştığında, intralentiküler olarak metabolize olur ve sorbitol meydana gelir. Daha sonra sorbitol lenste birikerek ozmotik bozulmaya zemin hazırlar. Diyabetin gözde oluşturduğu diğer komplikasyonlar ise uveitis, retinopati ve keratokonjuktivitis sikkadır (Friend ve ark. 1981). Browning ve Flynn (1988) diabetes mellitus'lu 57 hasta üzerinde yaptıkları uzun periyodlu bir çalışmada, hastalarda diyabetin ilerleyen dönemlerinde asimetrik retinopati geliştiğini ortaya koymuştur.

Diyabetin bir diğer komplikasyonu da kalp yetmezliğidir. Diyabetik kardiyomiyopatinin teşhisi açısından yapılan bir çalışmada glukotoksisitenin miyokard komplikansını azalttığı, lipotoksititenin ise relaksasyon bozukluğuna yol açtığı ortaya konulmuştur. Bu nedenle diyabetik hastalarda diyastolik disfonksiyonun belirlenmesinde en önemli tanı aracı doppler ekokardiyografidir. Relaksasyon bozukluğunun ardından zamana bağımlı progresif bir miyokardial disfonksiyon gelişir, ventriküler sertlik artar ve kaviter dilatasyon gelişmeye başlar. Ventrikül kavitesinin yeniden şekillenmeye başlamasıyla, sistolik fonksiyonlar daha da bozulur. Ekokardiyografi sistolik fonksiyon bozukluğunun kanıtlanmasında en önemli tanı aracıdır (Sekban ve Keser 2006). Diabetes mellituslu hastalarda ölümlerin %70 'inden fazlasının kardiyovasküler hastalık, perifer damar hastalığı ve serebrovasküler hastalık nedeniyle olduğu bildirilmiştir. Hiperglisemi ve dislipideminin diabetes mellituslu hastalar için makrovasküler komplikasyonların gelişiminde oldukça önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (Xu ve ark. 2005, Arslan ve Arslan 2006).

Diyabetin hayati tehlike arz eden en önemli komplikasyonu akut koroner sendromdur. Tip-2 diyabette akut koroner sendrom gelişme olasılığının, diyabet olmayanlara göre erkeklerde 2, dişilerde 5 kat daha fazla olduğu ortaya konmuştur (Bell 1995). Diyabette kalpte şekillenen bozukluklar; miyokard metabolizmasında insülin rezistansına ilişkin değişiklikler, miyokard fibrozisi ve kardiyak otonom nöropatilerdir (Doğan ve Ergin 2006, Sekman ve Keser 2006, Wong ve ark. 2006). Kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik arter hastalıkları diyabetik hastalarda 2 veya 4 kat daha fazladır. Diyabetik hastaların %75'inde ölümler vasküler kökenlidir. Bu vasküler bozukluklar arasında, iskemik kalp hastalığına bağlı ölüm oranı yaklaşık % 40'tır. İskemik serebrovasküler hastalığa bağlı ölüm oranı ise % 25'tir. Makrovasküler komplikasyonların altında yatan en önemli faktör hızlanmış arteriogenezistir (damar endotelyumu patolojisi). Dislipidemi, hipertansiyon, protein C kinaz, artmış büyüme faktörü ve sitokinler gibi endotel disfonksiyonu ile ilişkili faktörler ve oksidatif stresin, diyabetik hastalarda arteriosklerozis'in gelişmesine neden olan faktörler arasında yer aldığı bildirilmiştir (Sekman ve Keser 2006). C reaktif protein (CRP) ve fibrinojen gibi akut faz yangı reaktanları ile Tip-2 DM'lu hastalarda mikrovasküler komplikasyonlar arasında yakın ilişki saptanmıştır. Yüksek CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (Wong ve ark. 2006). Tip-2 DM' lu hastalarda hipertansiyon varlığı mortaliteyi 7.3 kat arttırmaktadır. Tip-2 DM'lu hastalarda özellikle alt ekstremite arterlerinde arteriosklerotik değişiklikler görülür. Periferik arter hastalığı diyabetik hastalarda yaklaşık 20 kat daha fazla saptanmakta ve yaklaşık 17 kat daha fazla gangren geliştiği belirtilmektedir (Bala ve Hancu 2004). Wong ve ark. (2006) tip-2 DM olan genç insanlarda en büyük riskin kardiovasküler bozukluk olduğunu bildirmiştir. Arteriosklerozis olan köpeklerde, olmayanlara oranla diabetes mellitus ve hipotiroidizmin daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (Nelson 1985, Hess ve ark. 2003).

Diyabetin komplikasyonlarından biri de tekrarlayan alt üriner sistem enfeksiyonu ve nefropatilerdir. İnsan, kedi ve köpeklerde glomerular filtrasyondaki değişikliklere bağlı olarak tubuler defektlerin ve alt üriner sistem hastalıklarının daha sık görülebileceği bildirilmektedir (McGuire ve ark. 2002, Saygılı ve Erdoğan 2006). Diyabet hastalarında böbreklerde oluşan temel bozukluklar glomerüllerde

şekillenir. Glomerüllerde interkapiller lezyonlar gelişir. Bazal membran kalınlaşması ile mezanşiyal büyümeye ilişkin glomerülde genişleme ve buna bağlı böbrek hacmi artar. İleryen evrede nefropati gelişir. Diyabetik insanların %25-50'sinde nefropati geliştiği belirlenmiştir. Nefropati'nin en erken göstergesi mikroalbuminüridir. Tip-2 diyabetiklerin tanısında mutlaka mikroalbuminüri düzeyine bakılmalıdır. Tip-1 diyabetiklerde ise tanıdan 5 yıl sonra mikroalbuminüri taramasına başlanılabilir. Mikroalbuminüri, kardiyovasküler morbidite ve mortalitedeki oranını belirlemede faydalı bir parametredir (Saygılı ve Erdoğan 2006).

İnsan, kedi ve köpeklerde diabetes mellitus'un önemli komplikasyonlarından diğeri de periferal nöropatilerdir. Diyabetik nöropatinin patogenezinde metabolik ve vasküler defektlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir. Metabolik bozukluklarda, metabolik faaliyetlerin aksamasının yanında Na/K - AMP aktivitesinde azalma, büyüme hormonunda yetersizlik ve myelin yapısında bir protein olarak bulunan glikozilasyonun seviyesinde azalma meydana gelir. Periferal sinirde oksidatif stres artması sonucunda damar çeperlerinde hasar gelişir. Diyabetik nöropatinin oluşumunda en popüler tez, sorbitol birikim hipotezidir. Serbest glikoz ilk önce aldoz redüktaz tarafından sorbitola indirgenir ve sonra sorbitol dehidrogenaz tarafından serbest fruktoza okside edilir. Normal sinirlerde aldoz, glikozu çok etkilemez, ancak hekzokinaz enzimi ile birlikte glikozu etkiler. Diyabetik sinirlerde bu enzim sayesinde sinirlerde sorbitol birikimi meydana gelir. Biriken sorbitol bu bölgede hem hücresel iletiyi bozar hem de damarsal yapıyı bozarak hasara yol açar (Lewelyn 1995). Diğer yandan insulin benzeri büyüme faktörü diyabetik nöropatinin gelişiminde etkili olmaktadır. Çünkü bu madde motor sinir ve sempatik sinir faaliyetin devamında önemli görev üstlenmektedir. İnsülin benzeri büyüme faktör I ve II embriyonik dönemde sinir sisteminin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Özellikle endojen insülin benzeri büyüme faktörleri, sinirlerin normal fonksiyonun devamı ve yenilenmesinde gereklidir. İnsulin ve insülin benzeri büyüme faktörü, sinir büyümesi sırasında a-tubilin mRNA ve b-mRNA düzeyini artırırmanın yanında aksonal iletide önemli görevi olan mikrotubulusların yapımında görev alır. Ayrıca tubilinler nöroflementlerin oluşumunda da etkilidir. İnsulin düzeyinin azalması, insülin benzeri büyüme faktör

seviyesinin azalması demektir. Diğer bir ifadeyle periferal sinirlerde insülin benzeri büyüme faktör I ve II'nin azalmasıdır. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü seviyesinin azalması sonucu sinirsel rejenerasyonda azalma, aksonal iletide görev alan tubilin, mikrotubilin ve nöroflementler üretiminde azalma meydana gelir. Buna bağlı olarak hem aksonların çapında azalma hem de aksonal taşınmada yetersizlik şekillenir (Ishii 1995). Diyabetik nöropatinin oluşumunda etkili olan diğer bir faktörde oksidatif strestir. Strese bağlı gelişen hiperglisemi sinirleri besleyen kapillar damarların vazoregülasyonunu (kapillarda vasokontraksiyonda artış, vazodilatasyonda azalma) değiştirerek buraya gelen kan akımını azaltarak endonöronal hipoksiye yol açar. Endonöronal hipoksi sonucunda lipit peroksit düzeyi artarak endonöronal işemi meydana gelir ve böylece sinir hücresinin mitokondrium ve DNA'sında hasar şekillenir. Mitokondriyal hasara bağlı olarak elektron taşıma zincirinde bozulma, sinir hücresinde hasar ve sinirsel iletide azalma (nöropati) meydana gelir (Towell ve Shell 1994, Ishii 1995, Lewelyn 1995, Ok 2005). Cohen ve ark. (1990) diyabet oluşturulan tavşanlarda 6. haftadan itibaren nöropati semptomlarının görülmeye başlandığını saptamışlardır. Diğer yandan diyabet hastalarında komplikasyon olarak dermopatiler gelişmektedir. Özellikle hastalarda bacakların distal kısmında, yüz ve perineum bölgesinde kabuklu dermatoz şekillenir (Jelinek 1994).

2.6 Semptomlar

Hastalık çoğunlukla gizli seyir gösterir ve klinik tablo kroniktir. Hastalığın belirtileri, asemptomatik semptomlardan hayatı tehlikeye sokabilecek durumlara kadar değişebilen bir klinik seyir izler. Diyabette yaygın olan klinik belirtiler; polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybıdır. Bunlara ek olarak iki taraflı katarakt ve halsizlik görülebilir (Batmaz ve Aytuğ 1998, Nelson 2000, Başoğlu ve Sevinç 2004, Feldman ve Nelson 2004, Neiger ve ark. 2004, Khan 2005, Fracassi ve ark. 2007). Glikozüri beraberinde ozmotik diürezi de getirir. Buna bağlı olarak poliüri ve sekonder polidipsi belirtileri ortaya çıkar. Metabolizmanın enerji ihtiyacını karşılayabilmek amacıyla, insülin eksikliğinin seviyesine göre polifaji gelişir. Diyabetli hayvanlar bakteriyel ve fungal hastalıklara hassas olmalarından dolayı bu hastalarda sistitis, prostatitis, akciğer enfeksiyonu ve dermatitis gibi bozukluklara

sık sık rastlanır. Bazen diyabetik hayvanlarda hepatik lipidozise bağlı olarak hepatomegali gelişebilir. Diyabetik ketoasidozis durumunda hastalarda derin ve hızlı solunum, solunum havasında aseton kokusu ve koma şekillenebilir (İmren ve Şahal 1996, Batmaz ve Aytuğ 1998, Başoğlu ve Sevinç 2004).

2.7. Teşhis

Hastalığın teşhisi anamnez, klinik bulgular ve özellikle laboratuvar bulgulara göre konulur. Hastalığın tanısında en önemli laboratuvar bulgu kalıcı açlık hiperglisemisi ve glikozüridir. Sağlıklı kedi ve köpeklerde açlık kan şekeri 75-120 mg/dl, tavşanlarda ise 75-155 mg/dl'dir. Açlık kan şekerinin 200 mg/dl nin üstüne çıktığı durumlar anormal olarak değerlendirilmelidir. Tekrarlanan ölçümlerde 200 mg/dl 'nin üzerinde açlık kan şekeri saptanması ve beraberinde glikozüri'nin gözlenmesi diyabet için diagnostik bulgudur (Nichols 1992, Turgut 2000, Akalın 2007). Diyabet olan bütün köpeklerde belirgin bir hiperglisemi ile birlikte, plazma insülin düzeylerinde düşmenin yanında glikozüri, ketonüri ve proteinüri'nin şekillendiği, idrar pH'sında azalmaların olduğu gözlenmiştir. Deneysel olarak streptozotocinle diyabet oluşturulan köpeklerde serum glikoz düzeyinin (16.7 mmol/l) önemli oranda yükseldiği, serum malat dehidrogenaz (MDH) konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığı belirlenmiş, glisemik kontrolün ve diyabetin değerlendirilmesinde MDH parametresinin önemli bir marker olabileceği rapor edilmiştir (Arai ve ark. 2002).

Kedilerde strese bağlı hiperglisemi sıkça karşılaşılabilen bir problem olduğundan serum glikozile hemoglobin ve fruktozamin düzeylerinin ölçülmesi, hipergliseminin strese veya diabetes mellitusa bağlı olup olmadığını belirlemede yardımcı olabilir (Crenshaw ve ark. 1996). Her zaman kan glikoz seviyesinin saptanması, diyabetin teşhisinde yeterli olmayabilir. Bu durumda intravenöz glikoz tolerans testi (İVGTT) tavsiye edilmektedir. Hafif hiperglisemili hayvanlarda diabetes mellitusla ilgili klinik belirtiler görülmez ve bu durumda bozulan glikoz toleransını İVGTT ile değerlendirilerek insulin tedavisine gerek olup olmadığına karar verilir. Sağlıklı hayvanlarda İVGTT testinden iki saat sonra kan glikoz seviyesi alt limite veya daha aşağıya düşerken, diyabetli hayvanlarda glikoz düzeyi

yüksek kalır. Teşhis amacıyla, oral glikoz tolerans testinden de (OGTT) yararlanılabilir. Glikoz tolerans testi kedi ve köpeklerdeki diyabetin teşhisi amacıyla sıklıkla kullanılır. Özellikle kalıcı hiperglisemili (120-175 mg/dl) fakat glikozürisi olmayan hastaların teşhisinde; daha az olarak ta glikozürisi olan fakat hiperglisemisi bulunmayan hastaların teşhisinde endikedir. Glikoz tolerans testi diyet, ilaçlar, non-pankreatik hastalıklar, stres ve diğer etkenlerden dolayı farklı sonuçlar verebilir. Test sonuçlarındaki yanılgıları en aza indirmek amacıyla test protokollerine uyulmalıdır. Bu amaçla öncelikle diyet ve aktivite düzene sokulur. Bağırsaklarda emilimi engelleyecek herhangi bir gastro-intestinal sorun yoksa OGTT tercih edilir. Bu testte %25' lik glikoz solüsyonundan hastaya 1,75 gr/kg dozunda sabah aç karnına içirilir. Venöz kan örnekleri sırasıyla, uygulama öncesinde ve uygulama sonrasında 30., 60., 90., 120. ve 180. dakikalarda toplanır. Non-diyabetik hastalarda kan glikoz düzeyi 60.-90. dakikalar arasında normale döner. Diyabetli hastalarda ise kan glikoz düzeyi 90. dakikadan sonra normal değerlerin üstünde bir değerde kalır (Drazner 1987, Turgut 2000, Başoğlu ve Sevinç 2004, Khan 2005).

Diyabetin tanısında faydalanılan diğer bir testte glukagon cevap testidir. Bu testle insulin salınım kapasitesi hakkında bilgi elde edebilmenin yanında, insuline karşı duyarsız olan hayvanlar da belirlenebilir (Batmaz ve Aytuğ 1998, Başoğlu ve Sevinç 2004). Kirk ve ark. (1993) kedilere 0.5 mg/kg dozunda glukagon enjekte ederek serum insulin düzeyini incelemişlerdir. Serum insülin düzeyinde 5., 10., 15. ve 30. dakikalarda ciddi artışlar tespit edilmişlerdir. Enjeksiyondan 60 dakika sonra serum insülin konsantrasyonları normal değerlere dönmeye başlamıştır. Yukarıda belirtilen teşhis metotlarının yanında tanıya yönelik olarak; tam kan sayımı, biyokimyasal parametrelerden insulin, kreatinin, BUN, ALP, AST, ALT, Ca, K, P, total protein, albumin ve keton cisimleri ölçümleri ile birlikte rutin idrar analizi yapılmalıdır (Nelson 2000, Khan 2005, Fracassi ve ark., 2007). Eğer kusma, ishal ve letarji de mevcutsa; serum amilaz, lipaz, kan gazları ve serum elektrolit düzeylerine de bakılmasında fayda vardır. Bunlarla beraber torasik ve abdominal radyografilere başvurulabilir. Diyabetik ketoasidozis sonucu gelişebilecek olan hipofosfatemi hastada ölümle sonuçlanabilecek ciddi problemlere yol açabilir

(Willard ve ark. 1987). Ford ve ark. (1993) diyabette enderde olsa normositik normokromik anemi gözlenebileceğini rapor etmişlerdir.

Ketoasidozisli diyabetik köpeklerde endojen insülin düzeyi önemli oranda azalır (Parsons ve ark. 2002). Çünkü ketoasidozis diyabetin bir komplikasyonudur. Diyabetik ketoasidozis gelişimi iki temel metabolik bozukluk sonucunda ortaya çıkar. Bunlardan birisi endojen serum insülin düzeyinin relatif veya absolut olarak azalması, ikincisi ise insülin sekresyonunu baskılayan glukagon, kateşolamin, kortizol ve büyüme hormonlarının kandaki düzeylerinin artışıdır (Powers 2001, Feldman ve Nelson 2004).

Diyabetik tavşanlardaki laboratuvar bulgular aşağıda sunulmuştur (Praag 2003).

1. Açlık plazma glikoz konsantrasyonunda artış
2. Glikozüri
3. Ketonüri ve asidozis
4. Serum kolesterol düzeyinde artış
5. Serum Alkalin fosfataz (ALP) ve alanin aminotransferaz (ALT) konsantrasyonlarında artış
6. Serum fosfor konsantrasyonunda artış
7. Asidozis ile birlikte serum kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinin düzeylerinde artış.
8. Serum bikarbonat ve klor (Cl) düzeyinde azalma
9. Serum sodyum ve potasyum değişken
10. Anyonik GAP artmıştır.

Gerek beşeri hekimlikte gerekse veteriner hekimlikte diyabetin teşhisinde başvurulan önemli bir parametre de glikozile hemoglobindir. Özellikle glikozile hemoglobinin bir alt grubu olan HbA_1c, diyabetin tipini ve gizli şekeri belirlemede önemli bir yere sahiptir. Glikozile hemoglobin konsantrasyonunun artması için kanda 2-3 ay boyunca yüksek düzeyde glikoz bulunması gerekir. Kan glikoz düzeyinin yüksek olduğu durumlarda, glikoz stabil forma geçerek non-enzimatik

yolla hemoglobin proteinine kovalent bağla bağlanır (glikozilasyon) ve bu bağ asla bozulmaz. İnsanlarda total hemoglobinin % 3'ünü HbA_1c oluşturmaktadır. Diyabetli insanlarda bu oran % 6-10 arasında değişirken (Trivelli ve ark. 1971), köpeklerde bu oran % 3-7 arasında değişmektedir (Wood ve Smith 1980). Diyabetli hastalarda HbA_1c konsantrasyonu normalin 2-3 katı artar. Glikozile hemoglobin, eritrositlerin 120 günlük hayat sürelerinde yavaş yavaş şekillenir. Diyabetin ortaya çıkmasından 2-3 ay önce kanda glikozile hemoglobine rastlanılabilir. Kan glikoz düzeyinin tespiti ve hastalığın prognozu açısından, glikozile hemoglobin düzeyinin ölçümü, tek başına plazma ya da idrar glikoz düzeylerinin ölçümünden daha önemli bilgiler vermektedir. Loste ve Marca (2001) glikozile hemoglobin ve fruktozamin düzeylerinin birlikte değerlendirilmesinin, diyabetin tanısını koymada ve kontrol altına alınıp alınamadığı konusunda daha sağlıklı bilgiler verebileceğini bildirmişlerdir. Wood ve Smith (1980) sağlıklı ve diyabetli köpeklerde minör hemoglobin konsantrasyonlarından, HbA_1b ve HbA_1c'yi kromatogrofik yöntemle ölçmüş ve HbA_1c konsantrasyonunun diyabetik köpeklerde önemli ölçüde yüksek olduğunu tespit etmiştir. Bu parametrelerin, kan glikoz düzeyinin gözlenmesinde ve insülin etkinliğinin belirlenmesinde önemli faydaları olduğunu ortaya koymuştur.

Hastalığın teşhisinde önemli bir parametre de fruktozamindir**.** Fruktozaminler, hiperglisemik kandaki glikozun non-enzimatik yolla proteinlerin amino gruplarıyla bağ kurması sonucu oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar fruktozamin düzeylerinin diyabetin teşhisinde önemli bir yerinin olduğunu göstermiştir. Normalde fruktozaminin kandaki sentezi ve eliminasyonu sürekli olarak bir süreç olarak devam etmekte, bu şekilde dengede tutulmaktadır. Fakat hiperglisemi gelişmesinden sonra bu denge bozulmakta, fruktozamin konsantrasyonu hızla artmaktadır (Jensen 1993). Davison ve ark. (2005) diabetes mellitus'lu köpeklerde fruktozamin konsantrasyonunun önemli oranda yükseldiğini bildirmiştir. Diğer yandan Martin ve ark. (2006) obez köpeklerde fruktozamin konsantrasyonunun (> 340 µmol/L) önemli oranda yükseldiğini, Reusch ve ark. (2002) ise hipotroidizmli obez köpeklerde fruktozamin düzeyinin arttığını ve bu durumun tip-2 diyabetin bir habercisi olabileceğini bildirmişlerdir. Willesen ve ark. (2006) sağlıklı köpeklerde fruktozamin düzeyini 314 µmol/L, angiostrongylus vasorumlu köpeklerde ise 236 µmol/L olarak saptamışlardır.

Diabetes mellitusta radyografide en sık karşılaşılan bulgu hepatomegali, idrar kesesinin amfizematoz ve şişkin olmasıdır. Bunun başlıca nedeni diyabete bağlı gelişen bakteriyel aşırı üremelerdir. Eğer pankreatitis mevcutsa pankreasta detay kaybı ve aynı zamanda proksimal duodenumda gaz birikmesi gözlenebilir (Kellett 1975).

2.8. Tedavi

Diabetes mellitus'un tedavisi öncelikle 3 amaca yönelik olarak planlanır.

- Bütün klinik semptomları gidermek
- İnsuline bağlı hipoglisemiden kaçınmak
- Egzersizi normal yaşam tarzı haline getirmek (Garcia ve Bruyette 1998, Başoğlu ve Sevinç 2004, Michels ve ark. 2000)

Diyabetin kontrolü oral hipoglisemikler, insulin, dengeli bir diyet ve egzersizle yapılabilir. Tip-2 diyabetin tedavisinde daha çok oral hipoglisemik ilaçlardan yararlanılmaktadır. Glipizid, gliburid, glibenclamid, metformin ve tolbutamid gibi sulfonilurea türevi ilaçların pankreas beta hücrelerine affinitesi vardır. Etkinliklerini, pankreasta kalsiyumun içeri alınması ve insülin sekresyonunu arttırarak glikozun hücrelerde kullanılması şeklinde gösterirler. Alfa-glikozidaz inhibitörleri, glikozun bağırsaklardan emilimini azaltarak kan glikoz seviyesinin normal limitlerde seyretmesini sağlarlar. Alfa-glikozidaz enzimleri (sükraz, maltaz ve laktaz) barsakların fırçalı kenarından üretilir ve kompleks karbonhidratların monosakkaritlere parçalanmasında rol oynar. Bu inhibitörlerden en çok tercih edileni acarbose'dur. Acarbose, sindirime uğramamış olan karbonhidratların emilmesini geciktirirek kan şekerinin stabil halde tutulmasını sağlar. Diğer bir oral hipoglisemik ilaç grubu tiazolidinedionlardır. Bu grup ilaçlar insülin sekresyonunu düzenleyerek kan glikoz konsantrasyonunu düşürür (Nelson 1985, Garcia ve Bruyette 1998**,** Başoğlu ve Sevinç 2004). Michels ve ark. (2000) insanlarda kullanılan troglitazone bileşiğini kedilerde oral yolla 20-40 mg/kg dozunda kullanmış ve çalışma sonucunda bu ilacın insülin duyarlılığında artışa neden olduğu, bu nedenle insülin rezistansı bulunan diyabetiklerin tedavisinde

kullanılabileceğini bildirmiştir. Diyabetik hastalarda glipizide 2,5-40 mg/gün ve gliburide 1,25-20 mg/gün dozlarında kullanılmaktadır. Glipizide ile kedilerde yapılan tedavilerin %15'inde hipoglisemi riski bulunmaktadır. Khan ve ark. (2006) pioglitazone'u diyabet hastalarının tedavisinde kullanmışlar ve bu preparatın insülin rezistansında, serum glikoz konsantrasyonunda ve HbA_{1C} fraksiyonlarında ciddi düşüşlere neden olmanın yanında kardiovasküler hastalık riskini de önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir.

Diyabetin tedavisinde en etkin ilaç insülindir. Diyabetik hastaların hemen hemen tamamı, bir şekilde insüline bağımlıdır ve en azından hastalığın klinik belitilerini kontrol etmek için insülin kullanılması gerekir (Hompesch ve ark., 2006). İnsülin büyük molekül ağırlıklı bir peptittir. Peptitler bağırsaklarda sindirildiği için insülin oral yolla kullanılmaz, genellikle parenteral olarak kullanılır. İnsülin preparatları genel olarak kısa, orta ve uzun etkilidir. Kısa etkili insülinler, nötral (eriyen) insülin, orta etkililer isophan (NPH), lente (insülin-çinko karşımı süspansiyon) ve bifazik (isophan ve nötral karşımı) insülin, uzun etkili insülin ise protamin çinko insülin (PZI) ve ultralente (kristal insülin çinko süspansiyon) insülinden oluşur. Köpek ve kedilerde çoğunlukla orta etkili insülinler tercih edilir. Köpeklerde günlük dozu 1-1.5 IU/kg, kedilerdeki dozu ise 0.2-1 IU/kg dır (Nichols 1992). İnsülin uygulamalarında en önemli risk hipoglisemidir. Bu yüzden kan şekeri stabilizasyonunu iyi sağlamak gerekir. Aksi takdirde aşırı doza ilişkin hipoglisemik krizler şekillenebilir. Diabetes mellitus'un tanısında kullanılan biyokimyasal markırlardan fruktozamin ve glikozile hemoglobin oranları, günde iki kez insülin alan köpeklerde, günde bir kez insülin alan köpeklere kıyasla daha düşük seviyelerde tespit edilmiştir. Yarıdan fazlasını labrador retriever, collie, yorkshire terrier ve melez köpeklerin oluşturduğu 5-12 yaşlarında 253 diabetes mellituslu köpek üzerinde yapılan bir çalışmada günde, 2 kez insülin terapisi alan köpeklerde daha düşük fruktozamin konsantrasyonları ve daha iyi bir glisemik kontrol sağlandığı tespit edilmiştir (Davison ve ark. 2005).

Köpeklerdeki beta hücre tümörlerinin veya insülinomaların tedavisinde streptozotocin bileşiği kullanılmaktadır. Fakat toksitite belirtilerinden dolayı kullanımı ve doz ayarlaması dikkatle yapılmalıdır. Streptozotocin geniş spektrumlu bir antibiyotik ve antitümöral ajandır. İnsanlarda metastatik hücre tümörleri ve

insülinomaların tedavisinde kullanılmaktadır. Köpeklerde potansiyel bir diyabetojenik etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (Bell ve ark. 2005). Diyabetin tedavisinde tomatol kullanılmaktadır. Tomatol içinde likopin karotenoidleri içeren yüksek biyolojik aktiviteye sahip bir maddedir. Alloksanla diyabet oluşturulan tavşanlarda tomatol kullanılmış ve bu maddenin kandaki lipit peroksidasyon işlemlerini önemli ölçüde azalttığı, kanın antioksidan özelliğini önemli ölçüde arttırdığı, lipit metabolizması ürünlerinin ve kandaki proteinaz inhibitörlerini dengelediği tespit edilmiştir (Chesnokova ve ark. 2000). Bitkisel bir insülin preparatı olan diasulin'in oral yolla kullanıldığı ratlarda plazma glikoz ve glikolize hemoglobin düzeylerinde ciddi düşüşe, plazma insülin ve total hemoglobin düzeylerinde ise artışa neden olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda glikoz toleransında iyiye gidiş saptanmıştır (Pari ve Saravanan 2004).

Diabetes mellitusun tedavisinde diyet ve egzersizin önemli yeri vardır. Eksojen insülin verilen hayvanlara verilecek besin maddelerinin tipi ve miktarı iyi ayarlanmalıdır. Özellikle gıdaların insülin enjekte edildiği zaman verilmesi gerekir. Diyette protein, karbonhidrat ve yağ ile karşılanan kalori oranları uyumlu olmalıdır. Hastalara yüksek kompleks karbonhidrat, lif ve düşük yağ içeren diyet önerilir. Hastaya ihtiyaç duyduğu enerjinin % 50 veya daha fazlasını kompleks karbonhidratlardan, %30'unu veya daha azını yağlardan karşılaması tavsiye edilir. Diyetin yüksek oranda suda eriyebilen lifler içermesi önemlidir. Bu şekildeki lifler yüksek oranda su tutmanın yanında, gastrik boşalmayı geciktirir ve tamamen kolon bakterileri tarafından sindirilir. Ayrıca bu lifler, kötü kolesterolü düşürücü özelliğe sahiptirler. Egzersiz yapmak, insülin gereksinimini azaltmanın yanında glikozun perifer dokulara taşınmasını sağlayarak kan glikoz seviyesini düşürür (Batmaz ve Aytuğ 1998, Turgut 2000, Başoğlu ve Sevinç 2004). Ayrıca diyabetik hastalara özgü üretilen özel hazır kuru ve konserve mamalardan da faydalanılabilir (Nichols 1992). Tiftik ve ark. (1992) yaptıkları bir çalışmada, hiperglisemili diyabetik köpeklerde yüksek fiber içerikli diyetlerin kan glikozunu düşürmede ve dengelemede önemli rolü olduğunu belirtmişlerdir. Diğer bir çalışmada köpekler iki gruba ayrılmış, bir gruba yüksek çözünebilir fiberli diyet (HSF), diğer gruba ise yüksek derecede çözünmeyen fiberli diyet (HIF) verilmiştir. Yüksek derecede çözünmeyen diyet verilen gruptaki köpeklerde daha iyi bir glisemik kontrol ve daha

düşük serum fruktozamin konsantrasyonları saptanmıştır (Remillard 1999, Kimmel ve ark. 2000). Yine kedilerde diyetetik alanda yapılan bir çalışmada, kedilerde de HIF diyetlerin, HSF diyetlere oranla daha etkili bir glikoz balansı sağladığı ve diabetes mellitus'un kontrolünde önemli bir yere sahip olduğu tespit edilmiştir (Nelson ve ark. 2000). Tedavide diyabetik ketoasidozisi önlemek amacıyla sıvı tedavisi önerilmektedir. Erken dönemde alkalize edici ajanların kullanılması kontrendike iken, diyabetik ketoasidozis geliştikten sonra alkalize edici preparatların kullanılabileceği belirtilmiştir. Sıvı tedavisinde asit-baz dengesi, elektrolit eksiklikleri, aşırı insülin kullanımı sonrası gelişebilen hipoglisemi ve hipokalemi göz önünde bulundurulmalıdır (Nichols 1992).

Bu çalışmanın birinci amacı, tavşanlarda iki farklı doz (100 mg/kg-175 mg/kg) alloksan ile oluşturulan deneysel diabetes mellitus'un teşhisinde klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimlerin değerlendirilmesidir. İkinci amacı ise tavşanlarda alloksanla oluşturulan deneysel diabetes mellitus modelinin uygunluğu ve hastalığın teşhisinde glikoz, glikozile hemoglobin ve fruktozamin'in önemini ortaya koymaktır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hayvan Materyali

Bu çalışmada hayvan materyali olarak ortalama yaşları 7-9 aylık, canlı ağırlıkları 2.1-3.5 kilogram olan, sağlıklı 25 adet melez ırk erkek tavşan kullanılmıştır. Tavşanların deney öncesinde yapılan rutin sağlık muayenelerinde herhangi bir sağlık problemine rastlanmamıştır. Dışkı muayenesinde herhangi bir parazite rastlanmamasına rağmen, koksidiyöz riskini ortadan kaldırmak için tavşanlara 5 gün süreyle amprollium (Amprocox®, Eczacıbaşı) solusyonu 1 cc/L dozunda sularına katıldı. Tavşanlar adaptasyonu ve standardizasyonu sağlamak amacıyla kafeslerde 20 gün tutulduktan sonra çalışmada denek olarak kullanıldı. Bu deneysel çalışma için Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yerel Etik Kurul'undan etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Yem Materyali

Yem materyali olarak, ticari hazır pelet yem (C.P. YEM® 5701) kullanılmıştır. Pelet yem; % 12 su, % 18 ham protein, % 12 ham selüloz, % 8 ham kül, %1-2 Ca, % 0.5 P, % 0.1-0.2 Na, % 0.6 NaCl maddelerinin yanında dengeli vitamin ve iz element içermektedir.

3.3. Deneme Düzeni

Tavşanlar çalışma süresince ısı,ışık ve hava kontrollü beşli kafeslerde tutuldu. Günde 12 saat aydınlatma sistemi kullanıldı. Deney süresince kafeslerde ad libitum olarak temiz su bulunduruldu. Tavşanlara günde (sabah-akşam) iki defa yem verildi.

3.4. Hastalığın Oluşturulması

Çalışmada birinci grupta 12, ikinci grupta ise 13 tavşan yer aldı. Alloksan enjeksiyonundan önce, her iki gruptaki tavşanların arteria auricularis'lerinden K-EDTA'lı tüplere ve serum tüplerine kan örnekleri alındı. Birinci gruptaki tavşanlara 100 mg/kg (Kim ve ark. 2006), ikinci gruptaki tavşanlara 175 mg/kg (Waters, 1949) dozunda alloksan monohidrat (SİGMA, 6125) vena auricularisten enjekte edildi. Enjeksiyonu takiben hipogliseminin önüne geçmek amacıyla %30'luk dekstroz solüsyonu 2 gün süreyle sularına (1 litreye 100 ml dekstroz) katıldı.

3.5. Kan Örneklerinin Toplanması

Alloksan uygulamadan önce (0. gün), enjeksiyonunu takiben 4., 8., 12. ve 16. günlerde olmak üzere toplamda 5 defa, her iki gruptaki tavşanlardan K-EDTA'lı tüplere ve serum tüplerine arteria auricularisten 5 ml kan örnekleri alındı (Resim 1). Stressiz kan almak için 5 dakika önce tavşanlara oral yolla asepromazin (Plegicil®,Sanofi Aventis) uygulandı. Kan örneği alınmadan 16 saat öncesinde (akşamdan) tavşanlara yem verilmedi. Kan örnekleri sabah saat 09.00 'da alındı.

3.6. Kan Parametreleri Ölçümü.

K_3-ETDA'lı venöz kan örneklerinden RBC, WBC, Hct, Hgb, PLT, MCV ve MCHC düzeyleri otomatik haemocell counter (Medonic, CA 530) cihazı ile 2 saat içinde ölçüldü.

3.7. Serum Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü.

Serum elde etmek için kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Glikoz, AST, ALT, BUN, kolesterol, trigliserid, kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve potasyum (K) düzeyleri Vitros-350 kuru sistem biyokimya otoanalizatöründe **(**Johnson&Johnson Firması**)** ölçüldü. HbA1c parametresi "Drew D5-5

otoanalizatöründe" HPLC yöntemiyle ile (Davison ve ark, 2002) 3 saat içinde belirlendi. İnsülin düzeyleri "Boehringer-Mainheim Elecsyse 1010 otoanalizatöründe (Roche diagnostic)" chemilumineson yöntemiyle, fruktozamin düzeyi ise "Cobas integra 400 otoanalizöründe (Roche diagnostic) " kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

3.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde tekrarlı ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Önem dereceleri ($P<0.05$) Duncan testi ile karşılaştırıldı. Zaman faktörü grup içi değerlendirildi. Testin yapılması için SPSS 10.0 for Windows paket programı kullanıldı. Testin prosedürü için Akgül (2003)'den yararlanıldı.



Resim 1. Tavşanın arteria auricularis'inden kan alınışı

4. BULGULAR

4.1. Klinik Bulgular

Deneme süresince tavşanlar sürekli olarak klinik yönden gözlemlendi. Alloksan enjenksiyondan 3 gün sonra tavşanlarda su tüketiminde belirgin artış, idrar miktarı ve sıklığında artış ile birlikte yem tüketiminde orta düzeyde artışlar gözlemlendi. Klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde, yukarıda sözü edilen diyabetik semptomlar ikinci grupta, birinci gruba oranla daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır. Enjeksiyondan 20 gün sonra yapılan klinik muayenelerde, ikinci gruptaki 2 tavşanda katarakt başlangıcı gözlemlenmiştir. Alloksan enjeksiyonunu takip eden ilk üç gün içerisinde 1. gruptan 5, ikinci gruptan ise 7 tavşan öldü. Birinci kan örneği alımı dâhil olmak üzere çalışmaya birinci gruptan 7, ikinci gruptan ise 6 tavşanla devam edildi. Çalışmanın 15. gününde yapılan tartımlarda, canlı ağırlık yönünden 1. gruptaki tavşanların bazılarında kısmı kilo artışı, bazılarında kısmi kilo azalması gözlemlenirken, 2. gruptaki tavşanların tümünde canlı ağırlıkta %30'a varan düşüşler tespit edildi.

4.2. Laboratuvar Bulgular

Biyokimyasal parametreler Tablo 1'de, hemogram sonuçları ise Tablo 2'de sunulmuştur. Deneme süresince birinci ve ikinci gruptaki tavşanların serum glikoz konsantrasyonunda çok önemli ($P<0.001$) artışlar belirlenmiştir. Bununla birlikte hem iki grubun aynı örnek zamanı arasında hem de iki grup arasında istatistiksel yönden farklılık görülmemekle birlikte 2. gruptaki tavşanlarda glikoz düzeyi daha fazla artış göstermiştir (Grafik 1). Birinci ve ikinci gruptaki tavşanların serum fruktozamin konsantrasyonunda deneme süresince çok önemli ($P<0.001$) artış, iki grubun aynı örnek zamanı arasında ($P<0.05$) ve iki grup arasında istatistiksel yönden farklılık ($P<0.05$) belirlendi (Grafik 2). Birinci ve ikinci gruptaki tavşanların serum insülin düzeyinde deneme süresince çok önemli ($P<0.001$) azalma ile birlikte iki grubun aynı örnek zamanı arasında önemli ($P<0.01$) değişiklik gözlenirken, iki grup arasında istatistiksel yönden farklılık saptanmadı

(Grafik 3). Birinci ve ikinci gruptaki tavşanların kan HbA_1c konsantrasyonunda deneme süresince çok önemli ($P<0.001$) artış, iki grubun aynı örnek zamanı arasında önemli ($P<0.001$) değişiklik tespit edilirken, iki grup arasında da istatistiksel yönden farklılık gözlenmedi (Grafik 4). Birinci gruptaki tavşanların serum kolesterol konsantrasyonunda deneme süresince istatistiksel yönden her hangi bir farklılık gözlemlenmezken, 2. gruptaki tavşanların serum kolesterol konsantrasyonunda denemenin 8.,12. ve 16. günlerinde çok önemli ($P<0.001$) artış saptandı. Bununla birlikte hem iki grubun aynı örnek zamanı arasında ($P<0.001$) hem de iki grup arasında istatistiksel yönden farklılık ($P<0.001$) bulundu (Grafik 5). Birinci ve ikinci gruptaki tavşanların serum trigilserit konsantrasyonunda deneme süresince çok önemli ($P<0.001$) artış gözlenirken, iki grubun aynı örnek zamanı arasında ($P<0.001$) hem de iki grup arasında istatistiksel yönden farklılık ($P<0.001$) gözlemlendi (Grafik 6). Birinci ve ikinci gruptaki tavşanların serum üre, AST ve ALT konsantrasyonlarında deneme süresince istatistiksel yönden herhangi bir farklılık görülmemiştir (Grafik 7, 8, 9). Birinci ve ikinci grupta serum K^+ konsantrasyonunda denemenin 12. ve 16. günlerinde önemli ($P<0.05$) artış, iki grubun aynı örnek zamanı arasında önemli değişiklik ($P<0.05$) belirlenirken, iki grup arasında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık gözlemlenmedi (Grafik 10). Birinci gruptaki tavşanların serum Ca^{++} konsantrasyonunda deneme süresince, ikinci gruptaki tavşanların serum Ca^{++} konsantrasyonunda denemenin 8., 12. ve 16 günlerinde çok önemli azalma ($P<0.001$) gözlemlenirken, iki grubun aynı örnek zamanı arasında ve iki grup arasında istatistiksel yönden farklılık bulunmadı (Grafik 11). Birinci ve ikinci gruptaki tavşanların serum P^+ konsantrasyonunda denemenin 4. ve 8. günlerinde önemli ($P<0.01$) azalma belirlenirken, iki grubun aynı örnek zamanı arasında ve iki grup arasında istatistiksel yönden farklılık tespit edilmedi (Grafik 12).

Çalışmanın hematolojik parametreleri incelendiğinde; 2. gruptaki tavşanlarda (yüksek doz alloksan uygulanan) eritropeniyle birlikte, belirgin trombositozis dikkati çekti. Birinci ve ikinci gruptaki tavşanlarda RBC sayısında deneme süresince önemli ($P<0.01$) azalma, iki grubun aynı örnek zamanı arasında çok önemli ($P<0.001$) değişiklik tespit edilirken, iki grup arasında istatistiksel yönden farklılık belirlenmedi (Grafik, 13). Birinci gruptaki tavşanlarda Hct

düzeyinde herhangi bir farklılık gözlenmezken, ikinci gruptaki tavşanlarda Hct düzeyinde deneme süresince çok önemli ($P<0.001$) azalma saptandı, her iki grubun aynı örnek zamanı arasında çok önemli ($P<0.001$) değişiklik, hem de iki grup arasında istatistiksel yönde önemli farklılık ($P<0.05$) tespit edildi (Grafik14). Birinci gruptaki tavşanlarda Hb düzeyinde denemenin 4., 8. ve 12. günlerinde, ikinci gruptaki tavşanlarda deneme süresince çok önemli ($P<0.001$) azalma, iki grubun aynı örnek zamanı arasında çok önemli ($P<0.001$) değişiklik tespit edilirken, iki grup arasında da istatistiksel yönden farklılık belirlenmedi (Grafik 15). Bu değerlerdeki azalma ikinci gruptaki tavşanlarda daha fazlaydı. Birinci ve ikinci gruptaki tavşanlarda WBC düzeyinde denemenin sadece 4. gününde artış ($P<0.05$) gösterirken, iki grubun aynı örnek zamanı arasında ve iki grup arasında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık gözlenmedi (Grafik 16). Birinci ve ikinci gruptaki tavşanlarda PLT sayısında denemenin 8. günlerinde önemli ($P<0.01$) artış tespit edilirken, iki grubun aynı örnek zamanı arasında ve iki grup arasında istatistiksel yönden farklılık saptanmadı (Grafik, 17). Birinci gruptaki tavşanlarda MCV düzeyinde deneme süresince, ikinci gruptaki tavşanlarda denemenin 4., 8. ve 12. günlerinde önemli artış ($P<0.05$) belirlendi. Ancak bu artış istatistiksel yönden önemli olsa da referans sınırlar içerisindeydi. Ayrıca iki grubun aynı örnek zamanı arasında ve iki grup arasında istatistiksel yönden farklılık belirlenmedi (Grafik 18). Birinci ve ikinci gruptaki tavşanlarda MCHC düzeyinde deneme süresince istatistiksel yönden herhangi bir farklılık gözlemlenmedi (Grafik 19).

Tablo 1. : 1. ve 2. gruptaki tavşanların bazı biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel önemi

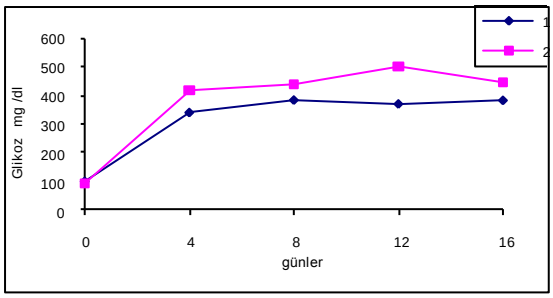
	1. Grup (100 mg/kg Alloksan Monohidrat)					2. Grup (175 mg/kg Alloksan Monohidrat)					Grup	Zaman	Zaman* Grup
	0. gün (n=12)	4. gün (n=7)	8. gün (n=7)	12. gün (n=7)	16. gün (n=7)	0.gün (n=13)	4. gün (n=6)	8.gün (n=6)	12. gün (n=6)	16. gün (n=6)	P		
Glikoz(mg/dl)	99.14±8.0^{b}	340.14±54.0^{a}	383.71±43.8^{a}	370.14±45.2^{a}	382.71±21.6^{a}	90.16±5.0^{b}	417.16±15.0^{a}	441.66±23.0^{a}	503.00±50.6^{a}	445.66±39.5^{a}	0.083	0.000***	0.412
Fruktozamin(mmol/L)	288.42±8.6^{b}	375.57±14.9^{a}	361.14±32.7^{a}	360.28±18.7^{a}	355.42±38.4^{a}	272.83±7.87^{c}	325.83±22.4^{b}	532.66±42.5^{a}	499.83±47.4^{a}	409.33±56.5^{ab}	0.012*	0.000***	0.050*
İnsülin(µIU/ml)	20.12±0.2^{a}	14.08±0.3^{b}	13.06±0.2^{b}	14.10±0.3^{b}	10.01±0.1^{c}	20.37±0.6^{a}	13.06±0.4^{b}	11.03±0.1^{c}	9.04±0.1^{d}	8.12±0.8^{d}	0.009**	0.000***	0.137
HbA_1c(%)	2.41±0.6^{c}	2.56±0.74^{c}	3.29±0.46^{b}	3.74±0.46^{b}	4.56±0.99^{a}	2.76±0.57^{d}	3.11±0.57^{c}	3.73±0.34^{c}	4.15±0.48^{b}	5.23±0.62^{a}	0.000***	0.000***	0.349
Kolesterol(mg/dl)	48.71±3.7^{a}	51.14±4.6^{a}	47.57±2.1^{a}	45.00±0.0^{a}	45.00±0.0^{a}	62.33±8.6^{b}	52.66±5.0^{b}	376.5±35.2^{a}	431.33±37.2^{a}	365.16±47.6^{a}	0.000***	0.000***	0.000***
Trigliserit(mg/dl)	57.14±9.1^{c}	241.14±26.5^{a}	196.42±15.3^{b}	223.71±27.5^{a}	214.78±60.6^{a}	139.33±30.9^{c}	213.33±48.5^{b}	558.33±15.7^{a}	575.00±0.5^{a}	573.66±0.8^{a}	0.000***	0.000***	0.000***
Üre(mmol/dl)	43.78±4.1^{a}	36.58±2.0^{a}	37.62±2.1^{a}	45.00±3.1^{a}	43.34±3.8^{a}	43.86±3.3^{a}	42.08±4.5^{a}	58.78±5.3^{a}	58.34±3.8^{a}	49.68±8.2^{a}	0.108	0.64	0.140
AST(IU/L)	46.85±5.5^{a}	44.28±5.8^{a}	40.57±4.6^{a}	45.57±4.7^{a}	48.85±4.4^{a}	34.33±2.0^{a}	37.16±2.0^{a}	35.83±8.7^{a}	34.16±0.2^{a}	38.00±6.7^{a}	0.947	0.55	0.138
ALT(IU/L)	59.28±8.7^{a}	60.42±9.6^{a}	62.00±7.1^{a}	61.28±10.0^{a}	63.14±7.2^{a}	51.50±3.2^{a}	54.83±10.4^{a}	52.83±9.3^{a}	48.16±3.3^{a}	56.66±8.0^{a}	0.112	0.62	0.173
K(mEq/L)	3.95±0.1^{b}	3.71±0.2^{b}	3.91±0.2^{b}	4.28±0.1^{a}	4.20±0.1^{ab}	4.21±0.1^{b}	4.12±0.0^{b}	4.11±0.2^{b}	4.76±0.3^{a}	4.78±0.1^{a}	0.013*	0.024*	0.376
Ca(mg/dl)	14.08±0.1^{a}	12.50±0.8^{b}	11.77±0.5^{b}	12.54±0.6^{b}	12.77±0.3^{b}	13.81±0.3^{a}	12.38±0.4^{ab}	9.48±1.1^{c}	10.41±1.2^{bc}	12.15±0.4^{ab}	0.059	0.000***	0.239
P(mg/dl)	5.47±0.4^{a}	4.20±0.4^{b}	4.31±0.3^{b}	5.34±0.2^{a}	5.45±0.4^{a}	6.20±0.4^{a}	4.66±0.6^{b}	4.10±0.2^{b}	6.30±0.9^{a}	6.51±0.5^{a}	0.233	0.010**	0.607

$^{a-d}$: Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar arasındaki fark önemlidir. * p<0.05, ** p<0.01, * **p<0.001

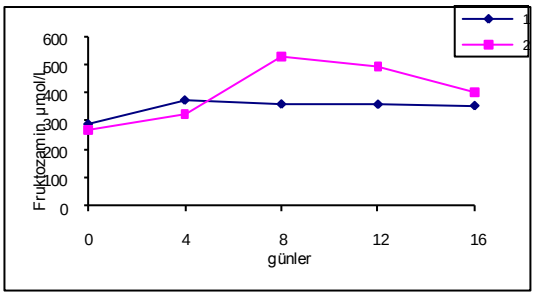
Tablo 2. : 1. ve 2. gruptaki tavşanların bazı hematoloji parametrelerinin ortalamaları ve istatistiksel önemi

	1. Grup (100 mg/kg Alloksan Monohidrat)					2. Grup (175 mg/kg Alloksan Monohidrat)					Grup	Zaman	Zaman* Grup
	0. gün (n=12)	4. gün (n=7)	8. gün (n=7)	12. gün (n=7)	16. gün (n=7)	0.gün (n=13)	4. gün (n=6)	8.gün (n=6)	12. gün (n=6)	16. gün (n=6)	P	P	P
RBC $10^6/mm^3$	6.50±0.2^{a}	5.47±0.1^{b}	5.54±0.2^{b}	5.57±0.2^{b}	5.97±0.1^{ab}	6.10±0.1^{a}	3.32±0.5^{c}	3.52±0.4^{c}	3.93±0.5^{c}	4.41±0.2^{b}	0.000***	0.002**	0.082
Hct %	36.64±0.9^{a}	32.28±1.2^{a}	32.48±1.4^{a}	33.07±1.8^{a}	35.68±1.6^{a}	33.48±0.6^{a}	20.93±2.2^{b}	22.41±1.8^{b}	24.91±2.9^{b}	25.88±1.6^{b}	0.000***	0.001***	0.025*
Hb g/dl	11.78±0.4^{a}	10.20±0.4^{b}	9.78±0.3^{c}	10.35±0.2^{b}	10.60±0.3^{a}	10.95±0.2^{a}	7.00±0.5^{b}	7.45±0.4^{b}	8.11±0.7^{b}	8.11±0.6^{b}	0.000***	0.001***	0.089
WBC $10^3/mm^3$	7.52±0.5^{b}	9.30±0.3^{a}	7.82±0.6^{b}	7.84±1.1^{b}	6.57±0.4^{b}	9.48±1.5^{ab}	13.86±2.2^{a}	10.33±0.7^{ab}	7.50±1.3^{b}	5.40±0.8^{b}	0.118	0.011*	0.145
PLT $10^3/mm^3$	273.42±27.9^{b}	391.85±33.0^{ab}	434.71±58.4^{a}	369.71±33.0^{ab}	364.85±39.5^{ab}	334.83±72.8^{b}	479.00±95.7^{b}	603.33±60.7^{a}	413.83±51.5^{b}	481.83±56.1^{ab}	0.98	0.006**	0.360
MCV um^3	56.68±1.4^{b}	59.23±1.8^{a}	58.71±1.8^{a}	59.43±2.0^{a}	59.83±1.6^{a}	54.96±1.6^{b}	65.48±3.4^{a}	64.73±4.9^{a}	64.10±3.5^{a}	58.98±3.1^{ab}	0.444	0.028*	0.179
MCHC g/dl	32.12±0.4^{a}	31.65±0.4^{a}	30.24±0.5^{a}	31.81±1.4^{a}	29.92±0.6^{a}	32.85±0.2^{a}	34.06±1.9^{a}	33.93±1.2^{a}	33.28±1.6^{a}	31.60±2.2^{a}	0.056	0.352	0.056

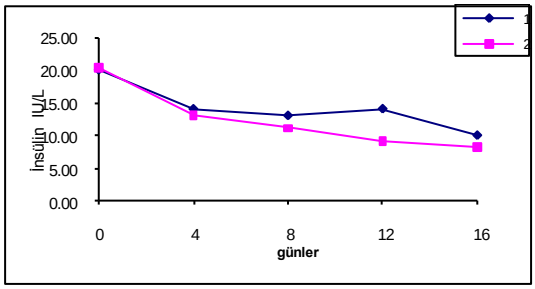
^{abc}: Aynı satırda farklı harflerle ifade edilen ortalamalar arasındaki fark önemlidir. * p<0.05, ** p<0.01, * **p<0.001



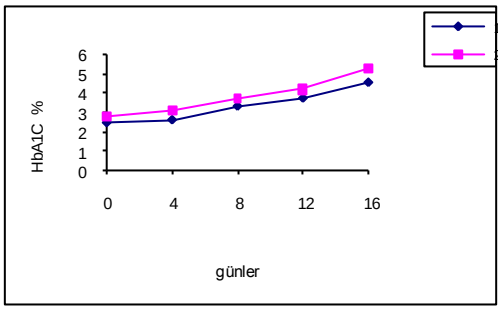
Grafik 1. 1.ve 2. gruptaki tavşanların glikoz ortalama grafiği



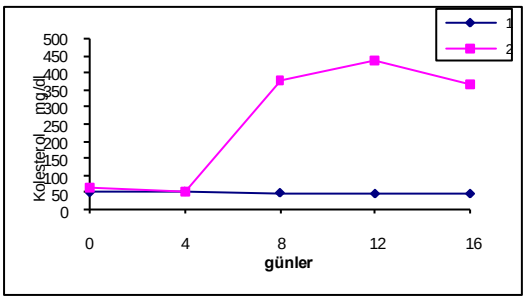
Grafik 2. 1. ve 2. gruptaki tavşan fruktozamin ortalama grafiği



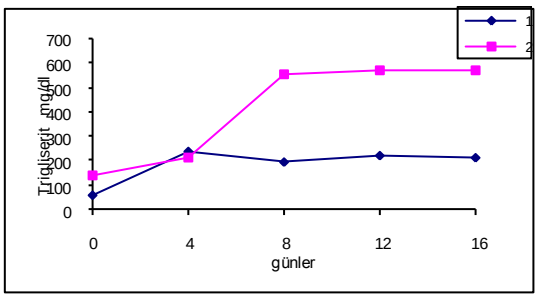
Grafik 3. 1. ve 2. gruptaki tavşan İnsülin ortalama grafiği



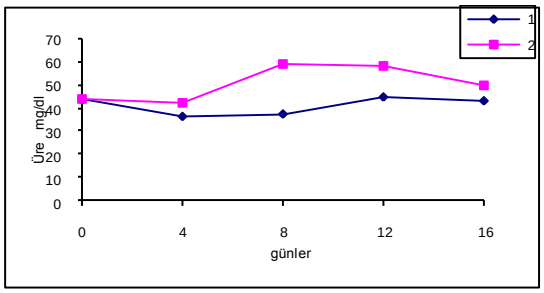
Grafik 4. 1. ve 2. gruptaki tavşanların HbA_{1C} ortalama



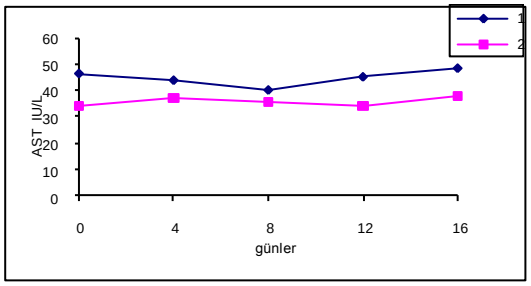
Grafik 5. 1. ve 2. gruptaki tavşanların kolesterol ortalama grafiği



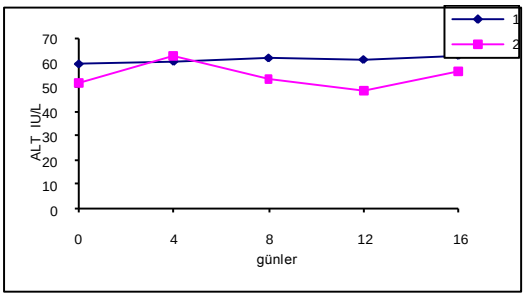
Grafik 6. 1. ve 2. gruptaki tavşan trigliserit ortalama grafiği



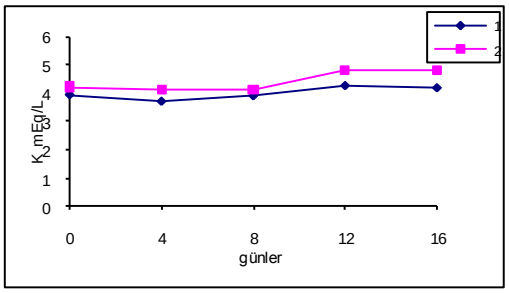
Grafik 7. 1. ve 2. gruptaki tavşanların üre ortalama grafiği



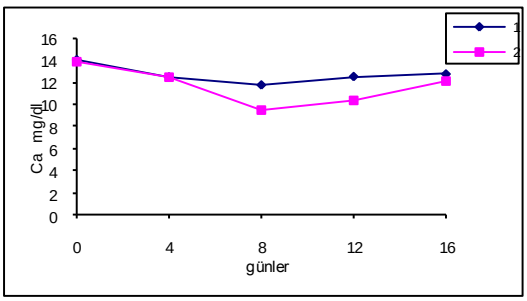
Grafik 8. 1. ve 2. gruptaki tavşanların AST ortalamaları grafiği



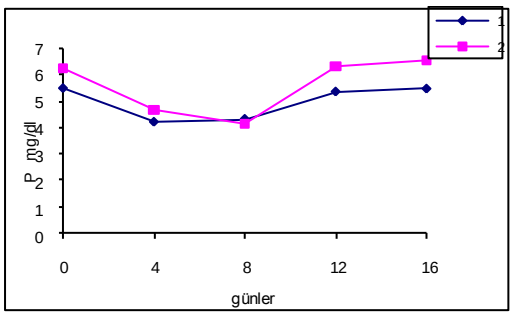
Grafik 9. 1. ve 2. gruptaki tavşanların ALT ortalama grafiği



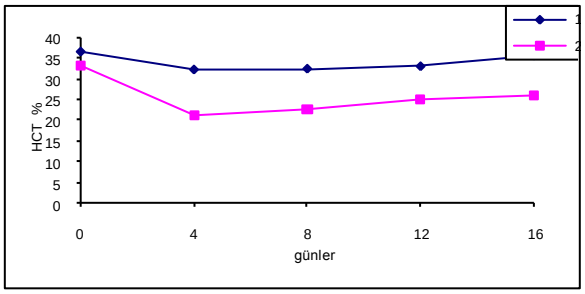
Grafik 10. 1. ve 2. gruptaki tavşanların K ortalama grafiği



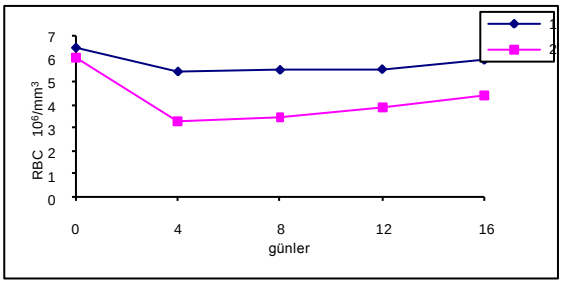
Grafik 11. 1. ve 2. gruptaki tavşanların Ca ortalama grafiği



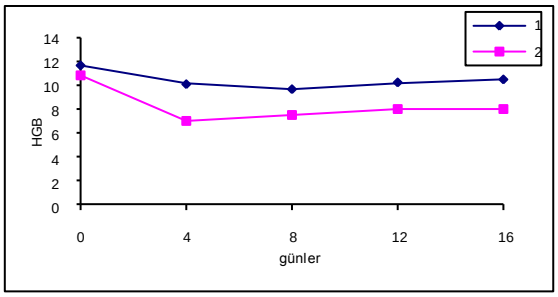
Grafik 12. 1. ve 2. gruptaki tavşanların P ortalama grafiği



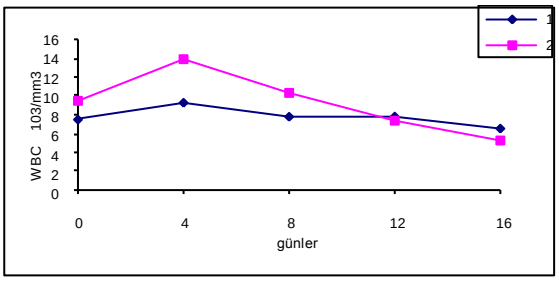
Grafik 13. 1. ve 2. gruptaki tavşanların RBC ortalama grafiği



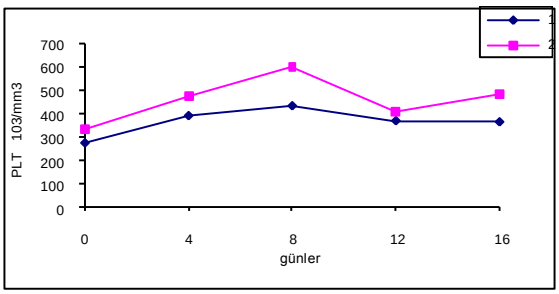
Grafik 14. 1. ve 2. gruptaki tavşanların Ht ortalama grafiği



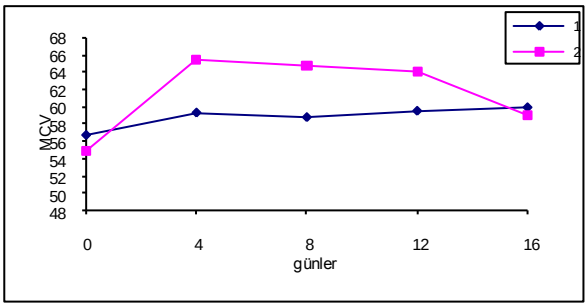
Grafik 15. 1. ve 2. gruptaki tavşanların Hgb ortalamaları grafiği



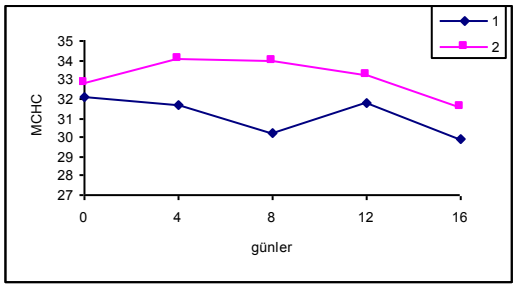
Grafik 16. 1. ve 2. gruptaki tavşanların WBC ortalamaları grafiği



Grafik 17. 1. ve 2. gruptaki tavşanların PLT ortalama grafiği



Grafik 18. 1. ve 2. gruptaki tavşanların MCV ortalama grafiği



Grafik 19. 1. ve 2. gruptaki tavşanların MCHC ortalamaları grafiği

5. TARTIŞMA

Hayvanlarda görülen diabetes mellitus vakaları günden güne artış göstermektedir. Hastalık çeşitli iç ve dış faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu faktörlerin başında obezite, beslenme bozuklukları, inaktivite, stres, enfeksiyöz hastalıklar, hayvanın yaşı, cinsiyeti, ırk predispozisyonu, çeşitli ilaç ve kimyasalları sayılabilir. Hastalığın ortaya çıkışında bu faktörlerin yanı sıra langerhans adacıklarında insülin antikorlarının birikimi, adacık hücre hipoplazisi, pankreatitis, pankreatik neoplazmlar, insülin antikorları, progestagenler, büyüme hormonu, ketoşolaminler ve glikokortikoidler önemli rol oynamaktadırlar (Nelson 1985, Başoğlu ve Sevinç 2004, Khan 2005, Martin ve ark. 2006). Özellikle kimyasal maddelerden streptozotocin ve alloksan türevi, pankreasın beta hücrelerini yıkımlayıcı ajanların kullanımından sonra beta hücrelerindeki kalıcı hasara bağlı olarak diabetes mellitus gelişebilmektedir (Arai ve ark. 2002, Burski ve ark. 2004). Kim ve ark. (2006) 100 mg/kg dozunda alloksan uygulayarak köpeklerde, Burski ve ark. (2004) 10 mg/kg dozunda, Waters (1949) 175 mg /kg dozunda, Zaleski ve Bryla(1978) ise 200 mg/kg dozunda alloksan monohidratı auricular ven aracılığıyla uygulayarak tavşanlarda diabetes mellitus oluşturmuşlardır. Bu çalışmada birinci gruptaki tavşanlara 100 mg/kg, ikinci gruptaki tavşanlara ise 175 mg/kg dozunda alloksan monohidrat vena auricularis yoluyla uygulanarak diyabet oluşturuldu. Alloksan enjenksiyondan 3 gün sonra tavşanlarda su tüketiminde belirgin artış (polidipsi), idrar miktarı ve sıklığında artış (poliüri) ile birlikte yem tüketiminde orta düzeyde artışlar (polifaji) gözlemlendi. Bu bulgular ikinci gruptaki tavşanlarda daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır. Alloksan enjeksiyonunu takip eden ilk üç gün içerisinde birinci gruptan 5, ikinci gruptan ise 7 tavşan öldü. Tavşan ölümlerinin nedeni; muhtemel hipoglisemi, aşırı duyarlılık ve diğer reaksiyonlardır. Çünkü alloksan ilk 12 saat içinde şiddetli hipoglisemiye neden olabilmektedir (Waters 1949). Çalışmanın 10. gününde yapılan tartımda, canlı ağırlık yönünden 1. gruptaki tavşanların bazılarında kısmı artış, bazılarında azalma gözlemlenirken, 2. gruptaki tavşanların tümünde canlı ağırlıkta %30'a varan düşüşler gözlenmiştir. Bu çalışma ile alloksan monhidratın diyabet oluşturduğu bir kez daha kanıtlanmış olmakla birlikte doz ne kadar yüksek ise klinik ve laboratuvar bulgular o kadar şiddetli gelişmektedir. Bu çalışmadaki tavşanlarda alloksan ile deneysel diyabet oluşturma modeli, yukarıda sözü edilen araştırmacıların modeli ile (Waters 1949, Zaleski ve Bryla 1978, Burski ve ark. 2004, Bakırel ve ark. 2008) örtüşmektedir.

Sağlıklı kedi ve köpeklerde açlık kan şekeri 75-120 mg/dl iken (Nelson 1985, Başoğlu ve Sevinç 2004), tavşanlarda ise 75-155 mg/dl 'dir (Friend ve ark. 1981). Diabetes mellitus'un tanısında en önemli laboratuvar bulgu, kalıcı açlık hiperglisemisi ve idrarda glikozüridir (Nelson 1985, Batmaz ve Aytuğ 1998, Turgut 2000, Kimmel 2002, McGuire ve ark. 2002, Başoğlu ve Sevinç 2004, Khan 2005). Açlık kan şekerinin 200 mg/dl nin üstüne çıktığı durumlar anormal olarak değerlendirilmeli ve tekrarlanan ölçümlerde 200 mg/dl 'nin üzerinde açlık kan şekerine rastlanması ve beraberinde glikozürinin gözlenmesi diyabet için diagnostik bulgu olarak kabul edilmektedir (Nichols 1992). Tiftik ve ark. (1992) ve Arai ve ark. (2002) deneysel diyabet oluşturdukları köpeklerde plazma glikoz düzeyinin önemli düzeyde yükseldiğini bildirmişlerdir. Friend ve ark. (1981) ve Burski ve ark. (2004) deneysel diyabet oluşturdukları tavşanlarda serum glikoz düzeyinin önemli oranda arttığını, Özmen ve ark. (2007) deneysel diyabet oluşturulan ratlarda serum glikoz düzeyinin yükseldiğini, Fracassi ve ark. (2007) diyabetli bir kedide serum glikoz düzeyinin önemli ölçüde arttığını belirlemişlerdir. Sunulan bu çalışmada birinci ve ikinci gruptaki tavşanların serum glikoz konsantrasyonlarında deneme süresince çok önemli ($P<0.001$) artışlar belirlenmiştir. Bununla birlikte iki grubun aynı örnek zamanı arasında ve iki grup arasında istatistiksel yönden farklılık görülmemekle birlikte 2. gruptaki tavşanlarda glikoz düzeyi daha fazla artış göstermiştir (Grafik 1). Alloksan'ın doz miktarı ile serum glikoz düzeyi artışı arasında pozitif ilişki olduğu söylenebilir. Çünkü yüksek doz uygulamaları pankreasın beta hücrelerinde önemli hasara yol açarak insülin sekresyonunu azaltmakta ve buna ilişkin olarak kanda glikoz birikimi artmaktadır. Bu sonuçlar pek çok araştırıcının (Friend ve ark. 1981, Arai ve ark. 2002, Burski ve ark. 2004, Fracassi ve ark. 2007) sonuçları ile uyum içindedir.

Diyabetin teşhisinde önemli laboratuvar parametrelerden birisi de fruktozamindir**.** Fruktozamin hiperglisemik kandaki glikozun non-enzimatik yolla proteinlerin amino gruplarıyla bağ kurması sonucu oluşmaktadır. Normalde fruktozaminin kandaki sentezi ve eliminasyonu sürekli bir döngü halinde devam etmekte ve bu şekilde dengede tutulmaktadır. Fakat hiperglisemi gelişmesinden sonra bu denge bozulmakta ve fruktozamin konsantrasyonu hızla artmaktadır (Jensen 1993). Diyabetin tedavisi amacıyla insülin kullanıldığı durumlarda glikozile hemoglobin ve fruktozamin düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi, gliseminin kontrol altına alınıp alınamadığı konusunda daha sağlıklı bilgiler vermektedir (Jensen,1995; Loste ve

Marca, 2001; Davison ve ark., 2002). Diabetes mellituslu köpeklerde fruktozamin konsantrasyonun önemli oranda yükseldiği bildirilmiştir (Kimmel ve ark., 2000; Davison ve ark., 2005). Diğer yandan, Martin ve ark. (2006) obez köpeklerde fruktozamin konsantrasyonun (> 340 µmol/L) önemli oranda yükseldiğini, Reusch ve ark. (2002) ise hipotriodizmli obez köpeklerde fruktozamin düzeyinin arttığını ve bu durumun tip-2 diyabetin bir habercisi olabileceğini kaydetmişlerdir. Diyabetin teşhisinde en fazla güçlük çekilen hayvan kedidir. Zira kedilerde strese bağlı hiperglisemi sıkça karşılaşılabilen bir problem olduğundan kanda HbA_1c ve fruktozamin ölçülmesi, hipergliseminin strese veya diabetes mellitusa bağlı olup olmadığını belirmede yardımcı olabilir (Crenshaw 1996). Loste ve Marca (2001) glikozile hemoglobin ve fruktozamin düzeylerini birlikte değerlendirmiş ve diyabetin tanısında ve gliseminin kontrol altında alınıp alınamadığı konusunda glikozile hemoglobin ve fruktozaminin daha sağlıklı bilgiler verdiğini bildirmişlerdir. Tavşanlardaki diyabetlerde fruktozamin düzeyi ile ilgili her hangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sunulan bu çalışmada birinci ve ikinci gruptaki tavşanların serum fruktozamin konsantrasyonunda deneme süresince çok önemli ($P<0.001$) artış, iki grubun aynı örnek zamanı arasında ($P<0.05$) ve iki grup arasında istatistiksel yönden farklılık ($P<0.05$) saptandı (Grafik 2). Özellikle fruktozamin düzeyi 2. grupta daha fazla artış göstermiştir. Bazı hayvanlarda (özellikle kedilerde) karşılaşılan hipergliseminin strese ya da diyabete bağlı olup olmadığını belirlemede fruktozaminin indikatör olarak kullanılabileceği bildirilmekle beraber (Crenshaw ve ark. 1996, Loste ve Marca 2001) bu çalışmanın sonuçları tavşanlarda da diyabetin tanısında fruktozamin önemli bir parametre olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Diabetes mellitus pankreastan kana insülin salınımının azalması veya insüline karşı gelişen resiztans sonucu oluşan metabolik bozukluktur. Diyabetlerde endojen insülin düzeyinde önemli azalma, kan glikoz düzeyinde ise artış şekillenir. Çünkü karaciğer tarafından üretilen glikozun regülasyonu insülin tarafından yapılmaktadır (Parsons ve ark. 2002). Tip-1 diabetes mellitus insülin yetersizliği sonucu oluşurken, Tip-2 diabetes mellitus insulin duyarsızlığı sonucu şekillenir. Özellikle obezite, insanlarda olduğu gibi hayvanlarda da insulin rezistansına zemin hazırlar (Nelson 2000, Khan 2005, Martin ve ark. 2006). Hayvanlarda tip-1 diyabet formu, insanlardaki tip-1 diabetes mellitusa benzer ve beta hücrelerin yıkımlanması ile oluşur. Bu tip diabetes mellitusta hipoinsülinemi ve glikoz alımı sonrası yetersiz insülin sekresyonu

söz konusudur. Bu tip hastalarda insülin enjeksiyonu gereksinimi ve ketoasidozis gelişimine eğilim mevcuttur. Tip-1 diabetes mellituslu köpeklerde pankreas'ın histolojik incelenmesinde değişik lezyonlara rastlanmıştır. Vakaların yaklaşık % 30'unda kronik pankreatitis'e ilişkin pankreas adacıklarının yıkımlandığı ve yerine fibröz dokunun geliştiği saptanmıştır (Nelson 1985). Streptozotocin ve alloksan türevi selektif beta hücreleri nekrotize edici ajanlar, tip-1 diabetes mellitusa neden olmaktadır. Bu tip diyabetlerde endojen insülin sekresyonu yeteri kadar yapılamamaktadır (Powers 2001, Arai ve ark. 2002, Burski ve ark. 2004, Feldman ve Nelson 2004). Kirk ve ark. (1993) kedilerin tip-1 diabetes mellitusunda insülin düzeyinin, tip-2'ye göre önemli düzeyde düşük olduğunu belirlemişlerdir. Sunulan bu çalışmada 1. ve 2. gruptaki tavşanların serum insülin düzeyinde deneme süresince çok önemli ($P<0.001$) azalma, iki grubun aynı örnek zamanı arasında önemli ($P<0.01$) değişiklik gözlenirken, iki grup arasında istatistiksel yönden farklılık saptanmadı (Grafik 3). İkinci gruptaki tavşanlarda insülin seviyesindeki azalma daha belirgindi. Ayrıca sağlıklı tavşanlarda insülin düzeyinin (ortalama 20.12 μmol/ml) diğer hayvanlara göre daha yüksek olduğu söylenebilir. Glikoz ve fruktozamin düzeyi ile insülin düzeyi arasında negatif bir korelasyon söz konusudur. Bu durum alloksanın beta hücrelerinde ciddi hasar yaparak insülin üretimini azalttığının ve buna ilişkin olarakta hipergliseminin geliştiğinin bir göstergesi olabilir. Bu sonuçlar diğer araştırıcıların (Arai ve ark. 2002, Burski ve ark. 2004) sonuçları ile örtüşmektedir.

Son yıllarda beşeri ve veteriner hekimlikte diyabetin teşhisinde başvurulan laboratuvar bulgulardan önemli bir parametre de glikozile hemoglobindir. Özellikle glikozile hemoglobin'in alt grubu olan HbA_1c diyabetin tipini ve gizli şekeri belirlemede önemli bir kriter olarak kullanılmaktadır. Glikozile hemoglobin konsantrasyonunun artması için kanda uzun süreli yüksek düzeyde glikoz bulunması gerekir. Kanda glikoz düzeyi sürekli yüksek ise, glikoz stabil forma geçerek non-enzimatik yolla hemoglobin proteinine kovalent bağla bağlanır (glikozilasyon) ve bu bağ asla kopmaz (Kaneko 1989, Kalaycıoğlu ve ark. 2000). İnsanlarda total hemoglobinin % 3'ünü HbA_1c oluşturmaktadır. Diyabetli insanlarda bu oran % 6-10 arasında (Trivelli ve ark. 1971), köpeklerde ise % 3-7 arasındadır (Wood ve Smith 1980). Diyabetli hastalarda HbA_1c konsantrasyonu normalin 2-3 katı artar. Glikozile hemoglobin, eristrositlerin 120 günlük hayat sürelerinde yavaş yavaş şekillenir. Diyabetin ortaya çıkmasından 2-3 ay önce kanda glikozile hemoglobine rastlanılabilir.

Kan glikoz düzeyinin tespiti ve hastalığın prognozu açısından glikozile hemoglobin düzeyinin ölçümü; tek başına plazma ya da idrar glikoz düzeylerinin ölçümünden daha önemli sonuçlar vermektedir. Loste ve Marca (2001) glikozile hemoglobin ve fruktozamin düzeylerinin birlikte değerlendirmişler, diyabetin tanısında ve kontrol altına alınıp alınamadığı konusunda daha sağlıklı bilgiler verdiğini bildirmişlerdir. Wood ve Smith (1980) sağlıklı ve diyabetli köpeklerde minör hemoglobin konsantrasyonlarından HbA_1b ve HbA_1c'yi kromatografik yöntemle ölçmüş, HbA_1c konsantrasyonun diyabetik köpeklerde önemli ölçüde yüksek olduğunu tespit etmiş ve bu parametrelerin kan glikoz düzeyinin gözlenmesinde ve insülin etkinliğinin belirlenmesinde önemli faydaları olduğunu ortaya koymuştur. Nelson (2000) diyabetli kedilerde normal glikozile hemoglobin düzeyini tespit etmiş ve bu değerin üzerindeki sonuçların diyabetin teşhisinde indikatör olarak değerlendirilebileceğini rapor etmiştir. Normal ve diyabetli tavşanlarda HbA_1c düzeyi ile ilgili her hangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sunulan bu çalışmada 1. ve 2. gruptaki tavşanlarda kan HbA_1c konsantrasyonunda deneme süresince çok önemli ($P<0.001$) artış, iki grubun aynı örnek zamanı arasında önemli ($P<0.001$) değişiklik tespit edilirken, iki grup arasında da istatistiksel yönden farklılık belirlenmedi (Grafik 4). Bizim çalışmamızda diyabetli tavşanlardaki HbA_1c artışı, insan ve köpeklerdeki gibi 2-3 kat olmamakla birlikte 0. güne göre diyabet oluştuktan sonraki günlerde aldığımız kan örneklerinde kademeli artış gösterdi. Bu çalışmada HbA_1c düzeyinde 2-3 kat artışın olmamasının nedeni, deney süresinin 16 gün gibi kısa süreli olması ile ilgili olabilir. Kanda glikoz 2-3 ay boyunca yüksek düzeyde bulunmasının, hemoglobine bağlanma oranını arttırdığı bilinmektedir (Wood ve Smith 1980, Kaneko 1989, Nelson 2000). Her iki grupta da glikoz, fruktozamin ve HbA_1c'nin birbirine parelel şekilde (Tablo 1) artış göstermesi hastalığın teşhisinde bu parametrelerin diagnostik indikatör olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Ford ve ark. (1993) hipotriodizm ve diabetes mellituslu köpeklerde yüksek lipemi ve kolesterolemi tespit etmişlerdir. Nelson ve ark. (2000) diabetes mellituslu bir kedide serum kolesterol düzeyinin önemli oranda arttığını bildirmişlerdir. Sunulan bu araştırmada 1. gruptaki tavşanların serum kolesterol konsantrasyonunda deneme süresince istatistiksel yönden her hangi bir farklılık gözlenmezken, 2. gruptaki tavşanların serum kolesterol seviyesinde denemenin 8., 12. ve 16. günlerinde çok önemli ($P<0.001$) artış saptandı. Bununla birlikte iki grubun aynı örnek zamanı

arasında (P<0.001) ve iki grup arasında istatistiksel yönden çok önemli (P<0.001) farklılık bulundu (Grafik 5). Birinci gruptaki tavşanlarda serum kolesterol düzeyinin normal sınırlar içerisinde kalmasının nedeni, belki de düşük dozda uygulanan ilacın pankreasta oluşturduğu hasarın az olması ile ilgili olabilir. Tavşanların serum kolesterol düzeyi ile ilgili çalışmaya rastlanmadığı için yeterli bir tartışma şansımız olmamakla birlikte diabetes mellituslu köpek (Ford ve ark. 1993) ve kedi çalışmalarının (Nelson ve ark. 2000) sonuçları ile bizim sonuçlarımız parelellik göstermiştir.

Diyabet hastalarında en önemli sorunlardan birisi de dislipidemidir. Dislipidemi kanda trigliserid ve kolesterolün yükselmesi demektir. Diyabetik insanlarda dislipideminin en önemli etkisi kardiovasküler hastalık riskidir (Arslan ve Arslan 2006). Diyabetik hastalarda çoğunlukla HDL düzeyi azalırken, LDL düzeyi ve trigliserid düzeyleri ise artar (Kreisberg 1998, Ross 1999, Nelson ve ark. 2000). Ciddi insülin yetersizliği, negatif azot balansına ve vücut proteinlerinin yıkımlanmasına zemin hazırlar. Bu durumda kas proteinleri katabolize olur ve proteinlerin denatürasyonları ile gelişen metabolik bozukluklar ortaya çıkar. Vücut enerji ihtiyacını adipoz dokudan karşılama yoluna gider ve bunun sonucunda yağ hücrelerinin parçalanmasına bağlı çok miktardaki serbest yağ asitleri kan dolaşımına katılarak karaciğere gider. Karaciğerde serbest yağ asitlerinin esterifikasyonu sonucu trigliseridler oluşur. Serbest yağ asitleri konsantrasyonu karaciğerin esterifikasyon kapasitesini aşarsa, hepatik lipidozis ve hipertrigiliseridemi gelişir (Cumming ve ark. 1995, Dimski 1997, Remillard 1999, Chiasson ve ark. 2003, Başoğlu ve Sevinç 2004, Wong ve ark. 2006). Schwartz (2006) diyabetik insanlarda trigliserit ve kolesterol düzeylerinde önemli artış belirlemiştir. Ford ve ark. (1993) hipotriodizm ve diabetes mellituslu köpeklerde yüksek lipemi ve kolesterolemi tespit etmişlerdir. Sunulan bu araştırmada 1. ve 2. gruptaki tavşanların serum trigilserit konsantrasyonunda deneme süresince çok önemli (P<0.001) artış belirlenirken, iki grubun aynı örnek zamanı arasında (P<0.001) ve iki grup arasında istatistiksel yönden çok önemli (P<0.001) farklılık gözlemlendi (Grafik 6). İkinci gruptaki tavşanlarda trigliserit düzeyi daha fazla artış gösterdi. İkinci gruptaki tavşanlarda trigliseritin bu denli yükselmesi yüksek dozda uygulanan ilacın pankreasta oluşturduğu hasarın şiddeti ile açıklanabilir. Bu duruma bağlı olarak birinci gruptan 2, ikinci gruptan ise 3 tavşanın serumunda lipemi gözlendi. Tavşanların serum trigliserit düzeyi ile ilgili çalışmaya rastlanmadığı için,

ciddi bir tartışma şansımız olmamakla birlikte diabetes mellituslu insan (Ross 1999, Arslan ve Arslan 2006, Schwartz 2006), köpek (Ford ve ark. 1993) ve kedi (Nelson ve ark. 2000) sonuçları ile uyum içindedir.

Diyabetik hastalarda hepatik lipidozis veya strese ilişkin gelişen hepatik hasarlarda çoğu zaman plazma ALT, ALP ve AST enzim düzeylerinde artışlar şekillenebilirken, diğer durumlarda bu enzimlerin plazma düzeyleri normal sınırlar içerisinde kalır (Turgut 2000, Başoğlu ve Sevinç 2004). Fracassi ve ark. (2007) diabetes mellituslu bir kedide serum AST düzeyinin normal sınırlar içerisinde, üre ve ALT enzim düzeylerinde ise hafif artış olduğunu belirlemiştir. Kimmel ve ark. (2000) diabetes mellituslu köpeklerde serum AST düzeyinin değişmediğini, ALT düzeyinde artış şekillendiğini rapor etmiştir. Sunulan bu araştırmada serum üre, AST ve ALT konsantrasyonlarında deneme süresince istatistiksel yönden herhangi bir farklılık görülmemiştir (Grafik 7, 8, 9). Serum AST sonuçlarımız Fracassi ve ark. (2007) ve Kimmel ve ark. (2000) sonuçları ile örtüşürken, ALT ve üre sonuçlarımız örtüşmemektedir. Yukarıdaki araştırmacıların (Turgut 2000, Başoğlu ve Sevinç 2004). sonuçları ile bizim sonuçlarımızın örtüşmemesinin nedeni, bizim çalışmamızda diyabet gelişme süresinin kısa olması ve bu yüzden karaciğerde yağlanma ve hasar oluşma riskinin az olması ile ilişkili olabilir (Turgut 2000, Başoğlu ve Sevinç 2004).

Şiddetli diyabetik ketoasidozis olgularında hipofosfatemi gelişebilir ve buna ilişkin olarak ölümler şekillenebilir. Willard ve ark. (1987) diyabetli 6 köpek ve 1 kedide şiddetli hipofosfatemi ile birlikte serum K^+ ve Ca^{++} düzeyinde önemli oranda azalma belirlemişlerdir. Diğer yandan Fracassi ve ark.(2007) diabetes mellituslu bir kedinin serum P^+, K^+ ve Ca^{++} düzeyinin normal sınırlar içerisinde olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada birinci ve ikinci grupta serum K^+ konsantrasyonunda denemenin 12. ve 16. günlerinde önemli ($P<0.05$) artış, iki grubun aynı örnek zamanı arasında önemli değişiklik ($P<0.05$) belirlenirken, iki grup arasında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık gözlemlenmedi (Grafik 10). Birinci gruptaki tavşanların serum Ca^{++} konsantrasyonunda deneme süresince, ikinci gruptaki tavşanların serum Ca^{++} konsantrasyonunda denemenin 8., 12. ve 16 günlerinde çok önemli azalma ($P<0.001$) gözlemlenirken(Grafik 11), birinci ve ikinci gruptaki tavşanların serum P^+ konsantrasyonunda denemenin 4. ve 8. günlerinde önemli

(P<0.01) azalma saptandı (Grafik 12). Ancak serum P, K^+ ve Ca^{++} düzeylerindeki değişimler normal referans sınırlar içerisindeydi.

Ford ve ark. (1993) diyabette ender de olsa normositik normokromik anemi gözlenebileceğini rapor etmişlerdir. Sağlıklı tavşanlarda WBC: 5.2-12.5 $x10^3$, RBC:5.10-7.90$x10^6$, Hgb: 9.8-17.4 g/dl, Hct: 31-50, Trombosit 270-650 $x10^3$, MCV: 57.8-66.5 fl ve MCHC: 28.7-37 g/dl'dir (Macro ve ark. 2003). Sunulan bu çalışmada birinci ve ikinci gruptaki tavşanlarda RBC sayısında deneme süresince önemli (P<0.01) azalma (Grafik, 13), birinci gruptaki tavşanlarda Hct düzeyinde herhangi bir farklılık gözlenmezken, ikinci gruptaki tavşanlarda Hct düzeyinde deneme süresince çok önemli (P<0.001) azalma (Grafik14), Hb düzeyinde ise birinci gruptaki tavşanlarda denemenin 4., 8. ve 12. günlerinde, ikinci gruptaki tavşanlarda deneme süresince çok önemli (P<0.001) azalma belirlendi (Grafik 15). Ancak birinci gruptaki tavşanlarda yukarıda sözü edilen parametrelerdeki azalma normal referans değerler (Marco ve ark. 2003) içerisindeyken, ikinci gruptaki tavşanlarda bu değerlerdeki azalma normal sınırların çok altındaydı. Diğer yandan, birinci ve ikinci gruptaki tavşanlarda MCV düzeyinde deneme süresince hafif artış (P<0.05) belirlendi. Ancak bu artış istatistiksel yönden önemli olsa da referans sınırlar içerisindeydi. Birinci ve ikinci gruptaki tavşanlarda MCHC düzeyinde deneme süresince istatistiksel yönden herhangi bir farklılık bulunmadı (Grafik 19). Bu sonuçlara göre 175 mg/kg dozunda alloksan monohidratla diyabet oluşturulan tavşanlarda orta şiddette normositik normokromik anemi geliştiği söylenebilir. Aneminin oluşumu ile alloksan dozu arasında ilişki söz konusu olabilir. Yüksek doz (175 mg/kg) verilen tavşanlarda hemogram değerinin düşük olması bu durumun göstergesi olarak değerlendirildi (Lee ve Stetten 1952). Bu sonuçlar Ford ve ark. (1993) sonuçları ile örtüşmektedir.

Nelson (1985) diayebet hastalarında lökositozis görülebileceğini rapor etmiştir. Sunulan bu çalışmada birinci ve ikinci gruptaki tavşanlarda WBC düzeyinde denemenin sadece 4. gününde önemli artış (P<0.05) gözlenmiştir (Grafik 16). Alloksan uygulandıktan sonraki alınan ilk kan örneklerinde lökosit sayısındaki artış büyük bir ihtimalle ilaça karşı verilen yangısel cevaba ilişkin olabilir. Daha sonraki azalmalar ise stres lökogramı ile ilgili olabilir (Turgut 2000, Marco ve ark. 2003). Bu çalışmada birinci ve ikinci gruptaki tavşanlarda PLT sayısında denemenin 8. günlerinde önemli (P<0.01) artış tespit edildi (Grafik, 17). Bu artış 8. günde daha fazla

idi. Ancak bu artışlar normal referans aralığındaydı (Marco ve ark. 2003). PLT sayısındaki artışın belki de nedeni uygulanan ilacın kemik iliğinde PLT üretimini stimüle etmesiyle ilgili olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Tavşanlarda 100 ve 175 mg/kg dozunda intravenöz yolla tek doz alloksan monohidrat uygulandığında 3-4 gün içinde diabetes mellitus modeli oluşmakta ve 175 mg/kg doz uygulamalarında daha şiddetli klinik tablo ortaya çıkmaktadır.
- Diyabet oluşan tavşanlarda plazma glikoz, fruktozamin, HbA_1c, trigliserid ve kolesterol (yalnızca yüksek doz uygulamalarında) düzeylerinde önemli artışlar şekillenmektedir.
- Alloksan monohidrat ile gelişen diyabetes mellituslarda, plazma insülin düzeyi, pankreasta gelişen geri dönüşümsüz dejenerasyona bağlı olarak düşmektedir.
- Yüksek doz alloksan uygulan tavşanlarda normositik normokromik anemi gelişebilmektedir.
- Hastalığın tanısında glikozun yanında fruktozamin ve HbA_1c diagnostik indikatör olarak kullanılabilir.

Bu sonuçlar ışığında doğal olarak gelişen diabetes mellitus olguların tanısında yukarıdaki değişimler dikkate alınarak yapılacak değerlendirilmelerin daha faydalı olacağı kanısına varıldı.

7. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Tavşanların Diabetes mellitus'unun Teşhisinde Laboratuvar Bulgularının Diagnostik Önemi

Bahadır ERŞAN

İç Hastalıklar (Vet) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / Konya-2008

Bu çalışmanın birinci amacı, tavşanlarda iki farklı doz (100 mg/kg-175 mg/kg) alloksan monohidrat ile oluşturulan deneysel diabetes mellitus'un teşhisinde klinik, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerdeki değişimlerin değerlendirilmesidir. İkinci amacı ise tavşanlarda alloksan monohidrat ile oluşturulan deneysel diabetes mellitus modelinin uygunluğu ve hastalığın teşhisinde glikoz, glikozile hemoglobin ve fruktozamin'in önemini ortaya koymaktır.

Birinci gruptaki tavşanlara (12 adet) 100 mg/kg dozunda, 2. gruptaki tavşanlara (13 adet) 175 mg/kg dozunda alloksan monohidrat vena auricularis'e uygulanarak 3-4 gün içinde diabetes mellitus oluşturuldu. Diyabet oluşan tavşanlarda polidipsi, poliüri ve polifaji şekillendi. Klinik bulgular ikinci gruptaki tavşanlarda daha şiddetliydi.

Kan RBC, Hct, Hb, WBC, PLT, MCV ve MCHC değerleri belirlendi. Serum glikoz, fruktozamin, insülin, HbA1c, kolesterol, trigliserid, üre, AST, ALT, fosfor, potasyum ve kalsiyum ölçümleri yapıldı. Her iki gruptaki tavşanlarda serum glikoz, fruktozamin, HbA1c ve trigliserid düzeylerinde ($P<0.01$, $P<0.001$) artış, insülin düzeyinde ise ($P<0.001$) azalma saptandı. Her iki gruptaki tavşanlarda kan RBC, Hct ve Hb değerlerinde ($P<0.01$, $P<0.001$) azalma, PLT ve WBC sayısında artış ($P<0.05$) belirlendi.

Sonuç olarak alloksan uygulayarak tavşanlarda deneyesel diabetes mellitus oluşturulmaktadır. 175 mg/kg dozunda alloksan uygulan tavşanlarda klinik ve laboratuvar bulguların daha şiddetli olmaktadır. Hastalıkta serum glikoz, fruktozamin, HbA1c, kolesterol ve trigliserid konsantrasyonlarındaki artışın yanında serum insülin düzeyinde azalma meydana gelmektedir. Ayrıca ikinci gruptaki tavşanlarda normositik

normokromik anemi şekillendi. Hastalığın teşhisinde glikoz, fruktozamin ve HbA_1c ‘nin diagnostik indikatör olarak kullanılabileceği kanısına varıldı.

8. SUMMARY

The Diagnostic Importance of Laboratory Findings in the Diagnosis of Diabetes Mellitus of Rabbits

The first aim of this study was to evaluate the changes of clinic, hematologic and biochemical parameters in the diagnosis of rabbit with experimental diabetes mellitus induced with two different dosage of alloxan monohidrate (100mg/kg-175 mg/kg). Secondary aim of this study was to determine the importance of glucose, HbA_1c and fructosamine in the diagnosis of the disease and the accuracy experimental model of diabetes mellitus induced with alloxan monohidrate.

Diabetes mellitus induced 12 rabbits in the first group which injected alloxan monohidrate 100 mg/kg and 13 rabbits in the second group which injected alloxan monohidrate 175 mg/kg via vena auricularis for 3-4 days. Polidypsia, poliuria and poliphagia developed in the diabetic rabbits. Clinical symptoms of disease were more severe in rabbits in the second group.

Blood RBC, Hct, Hb, WBC, PLT, MCV and MCHC values were determined. Serum glucose, fructosamine, insulin, HbA1c, cholesterol, triglicerid, urea, AST, ALT, phosphorus, potassium and calcium levels were measured. Serum glucose, fructosamine, HbA1c and triglicerid ($P<0.01$, $p<0.001$) concentrations in all groups were increased, insulin level in all groups ($P<0.001$) was decreased. In addition, blood RBC, Hct and Hb values ($P<0.01$, $P<0.001$) were decreased, but PLT and WBC counts ($p<0.05$) were increased after the experiment.

As a result, diabetes mellitus in the rabbits was successfully induced by alloxan monohidrate via intra-venouse route. The clinic and laboratory findings are more severe in the group which injected 175 mg/kg alloxan monohidrate. Serum glucose, fructosamine, HbA_1c, cholesterol and triglicerid ($P<0.01$, $p<0.001$) concentrations in the all of rabbits with diabetes mellitus were increased, but insulin level in the all of rabbits with diabetes mellitus ($P<0.001$) was decreased. Moreover, normocytic normochromic anemia in rabbits in the second group was occured. Serum glucose,

fructosamine and HbA_1c may be more important indicator for diagnosing the diabetes mellitus.

9. KAYNAKLAR

Aguilar-Salinas C, Assis-Luores-Vale A, Stockins B, Rengifo HM, Filho JD, Neto AA, Rabelo LM, Torres K.P, Oliveira JEP, Machado CA, Reyes E, Saavedra V, Florenzano F, Hernández MV, Jiménez SH, Ramírez1 E, Vazquez C,Salinas S,Hernández I, Medel O, Moreno R, Lugo P, Alvarado R, Mehta R, Gutierrez V, Pérez FJG. Ciprofibrate therapy in patients with hypertriglyceridemia and low high density lipoprotein (HDL)-cholesterol: greater reduction of non-HDL cholesterol in subjects with excess body weight. Cardiovascular Diyabetology. 2004, 3,8-9.

Akalın P. Beta-endorfinin kan glikoz düzeyine etkiler. Doktora Tezi. S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Konya. 2007.

Akgül A. Tıbbi Araştırmalarda istatistiki analiz teknikleri "SPSS uygulamaları". Emek Ofset Ltd. Şti., ISBN:975-96359-2-5, 2. Baskı, ANKARA. 2003.

Arai T, Nakamura M, Magori E, Fukuda H, Mizutani H, Kawakami E, Sako T. Changes in activities of enzymes related to energy metabolism in peripheral leukocytes of diyabetic dogs with glycemic control by intensive insulin treatment. Res. Vet.Sci. 2002,73, 183-186.

Arslan M, Arslan E. Diyabetik dislipidemi tedavisi. Gazi Tıp.Der.2006, 3,52-55.

Ataman E, Dökmetas HS. İnsülin direnci, Metabolik Sendrom ve Tanı Kriterleri. Cumhuriyet Üniv.Tıp Fak.Der. 2006, 3, 20-21.

Bakırel T, Bakırel U, Üstüner O, Güneş S, Yardibi H. In vivo assesment of antidiyabetic and antioxidant activities rosemary (Rosmarinus officinalis) in alloxan-diyabetic rabbits. J. of Ethnopharmacology. 2008, 116, 64-73.

Bala C, Hancu N. Heart failure and diyabetes. Rom. J Intern. Med. 2004, 42,267-275.

Başoğlu A, Sevinç M. Evcil Hayvanlarda Metabolik ve Endokrin Hastalıklar. S.Ü. Vakfı Yayınları, Konya. 2004, 264-271.

Batmaz H, Aytuğ N. Endokrin Sistem Hastalıkları. Kedi ve Köpek hastalıkları (Editör: H.Yılmaz İmren). Medisan. Ankara. 1998.

Bell DSH. Diyabetic cardiomyopatie; a unique entity or acomplication of coronary artery diseases. Diyabetes Care. 1995, 18, 708-714.

Bell R, Money CT, Mansfield CS, Jones BR. Treatment of insulinoma in a springer spaniel with streptozotocin. J.Small Anim. Prac. 2005, 46, 247-250.

Browning DJ, Flynn HW, Blankenship GW. Asymmetric Retinopathy in patients with diabetes mellitus. Am.J.Ophthal. 1988, 195,584-589.

Burski K, Ueland T, Maciejewski R. Serum amylase activity disorders in the course of experimental diyabetes in rabbits. Vet.Med.Czech. 2004, 49,197-200.

Chesnokova NB, Grigor'ev AV, Kuznetsova TP, Davydova NG, Olfer'ev AM, Kost OA, Nikol'skaia II, Kapitanov AB. Experimental validation of licopin-containing drug tomatol use in combined therapy of patients with diyabetic retinopathy. Vestn. Oftalmol. 2000, 116,31-34.

Chiasson JL, Jilwan NA, Bélanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ékoé JM,Fournier H, Havrankova J. Diagnosis and treatment of diyabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Canadian Medical Association . 2003, 168, 7-8

Cohen RA, Tesfamariam B, Weisbrod RM, Zitnay KM. Adrenergic denervation in rabbits with diabetes mellitus. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1990, 259,55-61.

Crenshaw KL, Peterson ME, Heeb LA, Moroff SD, Nichols R. Serum fructosamine concentration as an index of glycemia in cats with diabetes mellitus and stress hyperglycemia. J Vet Intern Med. 1996, 10, 360-364.

Cumming MH, Watts GF, Umpleby AM, Hennesy TR, Naumova R, Slavin BM, Thompson GR, Sonksen PH. Increased hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in NIDDM. Diyabetology. 1995, 38,959-967.

Çelik İ, Yeğin E. Effect of experimental diabetes mellitus on Plasma Lactate Dehydrogenase and Glutamic Oxaloacetic Transaminase Levels in Rabbits. Turk J. Biol. 2002, 26,151-154.

Davison LJ, Podd SL, Ristic MJ, Herrtage ME, Parnham A, Catchpole B. Evalaution of two point-of-care analysers formeasurement of fructoseamin or haemoglobin A1c in dogs. Journal of Small Animal Practice. 2002, 43, 526-532.

Davison LJ, Herrtage ME, Catchpole B. Study of 253 dogs in the united kingdom with diabetes mellitus. Vet. Rec. 2005, 156,467-471.

Doğan A, Ergin A. Diyabet ve Akut koroner sendromlar. Medical Network. 2006. Available from URL: http://www.medicalnetwork.com.tr/web/konu.asp?goster=1&Metin=276

Dimski DS. Feline hepatic lipidosis. Semin Vet Med Surg (Small Anim). 1997, 12,28-33.

Drazner FH. Small animal endocrinology. Churchill Livingstone Inc. First Published. USA. 1987, 171-190.

Edward B, Krumbhaar MD. Spontaneous diyabetes in a dog. The Journal of Experimental Medicine. 1996; 24:361-365.

Esteban LM, Baxter AG. Polyspecificity of autoimmune responses in type 1 (autoimmune) diyabetes. Clin Exp Immunol. 2001, 126, 184–186.

Feldman EC and Nelson RW. Canine and feline endocrinology and reproduction. 3rd. Edn. W.B. Saunders, Philadelphia. 2004.

Fracassi F, Mandrioli L, Diana A, Hilbe M, Grinwis G, Gandini G. Pituitary macroadenoma in a cat with diabetes mellitus, hypercortisolism and neuroligical signs. J.Vet. Med. A. 2007, 54,359-363.

Ford SL, Nelson RW, Feldman EC, Niwa D. İnsulin resistance in three dogs with hypothyroidism and diabetes mellitus. JAVMA. 1993, 202,1478-1480.

Friend J, Kiorpes TC, Thoft RA. Diabetes mellitus and the rabbit corneal epithelium. Assoc for Res. İn Vis and Ophthal. Inc. 1981, 21, 317-321

Garcia JL, Bruyette DS. Using oral hypoglycemic agents to treat diabetes mellitus in cats. Vet.Med. 1998, 93,736-742.

Greenbaum CJ. Patients With Type 1 Diyabetes Who Have Normal Fasting Glucose. American Diyabetes Association. 2002, 51, 951-957.

Gumieniczek A, Hopkala H, Wojtowicz Z, Nieradko M. Differences in antioxidant status in skeletal muscle tissue in experimental diyabetes. Clin-Chim-Acta. 2001, 314, 39-45.

Guptill, L., Glickman,L., Glickman, N. Time trends and risk factors for diabetes mellitus in dogs: Analysis of Vaterinary Madeical data base records (1970-1999). The Veterinary Journal. 2003, 165,240-247.

Hess RS, Kass PH, Winkle TJV. Association between diabetes mellitus, hypothyroidism or hyperadrenocorticism and atherosclerosis in dogs. J.Vet.Intern. Med. 2003, 17,489-494.

Holt RIG, Peveler RC. Association between antipsychotic drugs and diyabetes. Diyabetes, Obesity and Metabolism.2006, 8,125-135.

Hompesch M, Troupin B, Heise T, Elbroend B, Endahl L, Haahr H, Heinemann L. Time-action profile of insülin detemir and NPH insülin in patients with type 2 diyabetes from different ethnic groups. Diyabetes, Obesity and Metabolism. 2006, 8, 568-573.

Jelinek JE. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Int J Dermatol. 1994, 33,605-617.

Jensen AL. Various protein and albumin corrections of the serum fructosamine concentrations in the diagnosis of canine diabetes mellitus. Vet.Res.Comm. 1993, 17,13-23.

Jensen AL. Glycated blood proteins in canine diabetes mellitus. Vet. Rec. 1995, 137,401-405.

Ishii DN. Implication insulin-like growth factors in the pathogenesis of diyabetic neuropathy. Brain Res. Rev. 1995, 20, 47-67.

İmren HY, Şahal M. Veteriner İç Hastalıkları. Medisan Yayınevi Ankara. 1996.

Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamloğlu M, Başpınar N, Tiftik AM. Biyokimya. 2.Baskı, Nobel yayınları, Ankara. 2000.

Kaneko JJ. Clinical biochemstry of Domestic animals. Fourth edu. Academic Press Inc. Newyork. 1989.

Kellett MA. Radiology in diyabetes. Br Med J. 1975, 15, 369–370.

Khan CM. Merck Veterinary Manual. Ninth.edition, National Publishing Inc. Philadelphia. 2005.

Khan M, Murray FT, Karunaratne M, Perez A. Pioglitazone and reductions in post-challenge glucose levels in patients with type 2 diyabetes. Diyabetes, Obesity and Metabolism. 2006, 8, 31-38.

Kim JM, Chung JY, Lee SY, Choi EW, Kim MK, Hwang CY, Youn HY. Hipoglycemic effects of vanadium on aloxan monohidrate induced diyabetic dogs. J. Vet. Sci. 2006, 7, 391-395.

Kimmel SE, Michel KE, Hess RS, Ward CR. Effects of insoluble and soluble dietary fiber on glycemic control in dogs with naturally occurring insulin-dependent diabetes mellitus. JAVMA. 2000, 216, 38-42.

Kimmel SE, Ward CR, Henthorn PS, Hess RS. Familial insulin-dependent diabetes mellitus in samoyed dogs. J.Am.Anim. Hosp. Assoc. 2002, 38,235-238.

Kirk CA, Feldman EC, Nelson RW. Diagnosis of Naturally acquired type-1 and type-2 diabetes mellitus in cats. Am.J. Vet.Res. 1993, 54,463-467.

Kreisberg RA. Diyabetic dyslipidemia. Am J Cardiol. 1998, 82,89-90

Krook L, Larsson S, Rooney JR. The interrelationship of diabetes mellitus, obesity and pyometra in the dog. Am.J.Vet.Res.1960, 21, 120-127.

Lee JM, Stetten D. Studies in alloxan mebabolism. I. The distrubation and excretion of injected allokxan. The Journal Biological Chemstry. 1952, 4, 205-214.

Lewelyn JG. Diabetic neuropathy. Cu Opin Neurol.1995, 8, 364-366.

Loste A, Marca MC. Fructosamine and glycated hemoglobin in the assessment of glycaemic control in dogs. Vet Res. 2001, 32, 55-62.

Marco I, Cuenca R, Pastor J, Velarde R, Lavin S. Hematology and serum chemistry values of the European brown hare. Vet Clin Pathol. 2003, 32, 195-198.

Martin LJM, Siliart B, Dumon HJV, Nguyen PG. Hormonal disturbances associated with obesity in dogs. J.Anim. Phy.and Anim. Nutr. 2006, 90,355-360.

McGuire NC, Schulman R, Ridgway MD, Bolero G. Detection of occult urinary tract infections in dogs with diabetes mellitus. J Am. Anim. Hosp.Assoc. 2002, 38,541-544.

Michels GM, Boudinot FD, Ferguson DC, Hoenig M. Pharmacokinetics of the insulin-sensitizing agent troglitazone in cats. AJVR. 2000, 61, 7-8.

Moore GE, Hoenig M. Effects of orally administered prednisone on glucose tolerance and insulin secretion in clinically normal dogs. Am.J. Vet.Res. 1993, 54,126-129.

Neiger RA, Witt L, German AJ. Trilostane therapy for traetment of pituitary dependent hyperadrenocartism in 5 cats. J.Vet. Int. Med. 2004, 18, 160-164.

Nelson RW. Disorders of glucose metabolism in the dog-1:diabetes mellitus. Vet.Med. 1985, 80,27-36.

Nelson RW. Diabetes mellitus. In Textbook of Veterinary Internal Medicine 5th edn. Eds. S.J. Ettinger, E.C. Feldman, W.B. Saunders Company, Philadelphia.2000, 1438-1460.

Nelson RW, Scott-Moncrieff JC, Feldman EC, DeVries-Concannon SE, Kass PH, Davenport DJ, Kiernan CT, Neal LA. Effect of dietary insoluble fiber on control of glycemia in cats with naturally acquired diabetes mellitus. JAVMA. 2000, 216, 1082-1088.

Nichols R. Recognizing and treating canine and feline diabetes mellitus. Vet.Med. 1992, 87,211-222.

Nicola RP, Edgar PF. Insulin Resistance Is Associated With Hypercortisolemia in Polynesian Patients Treated With Antipsychotic Medication. Diyabetes Care. 2007, 30, 1425-1429.

Nolles JA, Van Straten EME, Bremer BI, Koopmanschap RE, Verstegen MWA, Schreurs VVAM. Dietary amino acids fed in free form and as protein components do not differently affect postprandial plasma insulin, glucagon, growth hormone and corticosterone responses in rats**.** Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition. 2006, 90, 289-299.

Odeke S. Hyperglucagonemia. eMedicine Specialties, Endocrinology, Metabolic Disorders. 2006; Available from URL: http://www.emedicine.com/med/topic1080.htm

Ok M. Veteriner Nöroloji. S.Ü. Basım Evi. Konya. 2005.

Özmen Ö, Topsakal MD, Şahinduran Ş, Özçelik M. Effect of insufficient insulin tratment in streptozotocin-induced diabetes mellitus. Pancreas. 2007, 34,354-358.

Pari L, Saravan R. Antidiabetic effect of diasulin, a herbal drug, on blood glucose, plasma insulin and hepatic enzymes of glucose metabolism in hyperglycaemic rats. Diyabetes, Obesity and Metabolism. 2004, 6, 286-287.

Parsons SE, Drobatz KJ, Lamb SV, Ward CR, Hess RS. Endogenous serum insulin concentration in dogs with diyabetic ketoacidosis. J.Vet.Emergency and Critical Care. 2002, 12,147-152.

Praag E. Diyabetes in rabbits. 2003. Available from URL : http://www.medirabbit.com/EN/GI_diseases/ Metabolic _ diseases/ diyabetes.PDF

Prathaban S, Gnadaprakasam V, Dhanapalan P. Experimental diabetes mellitus in dogs. Indian Vet. J. 1994, 71, 260-263.

Prathaban S, Gnadaprakasam V, Dhanapalan P. Canine diabetes mellitus- a clinical survey . Indian Vet. J. 1995, 72, 965-968.

Powers AC. Diabetes mellitus. In Braunwald E, Fauci Anthony, Kasper D, Hauser S,Longo D, & Jameson JL (Eds.), Harrison's principles of internal medicine.New York: McGraw-Hill Companies. 2001, 2109-2137.

Remillard RL. Nutritional Management of Diyabetic dogs. Compendium on Continuing Education for the PracticingVeterinarian. 1999, 21, 699-700.

Reusch CE, Gerber B, Boretti FS. Serum fruktozamin concentrations in dogs with hypothyroidism. Vet. Res. Commin. 2002, 26, 531-536.

Ross R. Atheriosclerosis is an inflamatory diseases. N Engl J Med . 1999, 340, 1928-1929

Saygılı F, Erdoğan M. Diyabetik Nefropati ve Tedavisi. Medical Network . 2006. Available from URL: http://www.medicalnetwork.com.tr/2007/konu.asp?goster=1&Metin=944.

Schwartz SL. Diyabetes and dyslipidaemia. Diyabetes,Obesity and Metabolism. 2006, 8,355-364.

Selman PJ, Mol JA, Rutteman GR, Gardenen E, Rijnberk A. Progestin-induced growth hormone excess in the dog originates in the mammary gland. Endocrinology. 1994, 134, 287-292.

Sekban A, Keser N. Diyabetik kardiyomiyopatide ekokardiyografi ne kadar önemli?. Diyabet Forumu . 2006, 3, 48-51.

Smith SA, Freeman LC, Swanson MB. Hypercalcemia due to iatrogenic secondary hypoadrenocorticism and diabetes mellitus in a cat. J.Amer. Anim.Hosp. Assoc. 2002, 38,41-44.

Stogdale L. Definition of Diabetes mellitus . Cornell Vet. 1986, 76, 156-174.

Tiftik AM, Turgut K, Gürbilek M, Sevinç M. Köpeklerde alloksan ile oluşturulan experimental diyabetes üzerinde araştırmalar. S.Ü. Vet. Fak. Derg. 1992, 8, 18-21.

Towell TL, Shell LC. Endocrinopathies that affect peripheral nerves cats and dogs. Compend. Cont. Educ. Prac. Vet. 1994, 16, 157-161.

Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT. Hemoglobin compenents in patients with diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1971, 284, 354-357.

Turgut K . Veteriner Klinik Laboratuvar. Bahcıvanlar Basım Sanayi. A.Ş. 2000. Konya.

Turgut K , Ok, M. Kedi ve köpek gastroenterolojisi. Bahcıvanlar Basım Sanayi. A.Ş. 2001. Konya.

Xu Y, He Z, King GL. Introduction of hyperglycemia and dyslipidemia in the pathogenesis of diyabetic vascular complications. Current Diyabetes Reports. 2005, 5, 91-97.

Waters JW. Biochemical and Clinical Changes in the Rabbit Lens during Alloxan Diyabetes. Nuffield Laboratory of Ophthalmology. University of Oxford. 1949, 46, 575-578.

Willard MD, Zerbe CA, Schall WD, Johnson C, Crow SE, Jones R. Severe hypophosphatemia associated with diabetes mellitus in six dogs an one cat. JAVMA. 1987, 190, 1007-1010.

Willesen JL, Jensen AL, Kristensen AT, Kjelgaard-Hansen M, Jessen R, Koch J. Serum Fructosamine concentrations in59 dogs naturally infected with angiostrongylus vasorum. J. Vet. Med. A. 2006, 53, 266-269.

Wong J, Molyneaux L, Constantio MI, Twing SM, Yue DK. Metabolic syndrome in type 2 diyabetes: When does it matter. Diyabetes, obesity and metabolism. 2006, 8, 690-697.

Wood PA, Smith JE. Glycosylated hemoglobin and canine diabetes mellitus. JAVMA. 1980, 176, 1267-1268.

Zaleski J, Bryla J. Effect of alloxan-diyabetes on gluconeogenesis and ureogenesis in isolated rabbit liver cells. Biochem. 1978, 176, 563-568.

10. ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Malatya'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Malatya'da tamamladı. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesinden mezun oldu. Aynı yıl Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi iç Hastalıkları Anabilim Dalında doktoraya başladı. Malatya'da serbest Veteriner Hekim olarak çalışmaktadır.