

ACTH VE KORTİKOSTEROİD HORMON ZERKLERİYLE DENEYSEL HİPERGLİSEMİ VE DİABET YAPILMIŞ DIŞI SIÇANLARDA ÖSTRUS SIKLUSU VE FERTİLİTEDE DEĞİŞİMLER

Fuat Taner*

Bundan önceki araştırmamızda parsiyel pankreatektomi ve alloksan zerki ile deneysel olarak hiperglisemi ve diyabet yapılmış dışı sıçanlarda östrus siklusu ve fertilitede oldukça ilginç değişiklikler görüldüğü açıklanmıştı. (18) Bu kez de pankreas dışı kaynaklı hiperglisemi ve diabet yapılmış dışı sıçanlarda östrus siklusu ve fertilitede görülen değişiklikler ele alınmıştır.

MATERYEL VE METOD

Çalışmamızda bundan önceki araştırmadaki koşullar aynen korunmuştur. 170-190 gr. ağırlığından Fakültemiz Hayvan Temin Laboratuvarında yetiştirilmiş albinos tipi dışı sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar eşit sayıda olmak üzere 3 gruba ayrılmışlar ve her biri ayrı bir kafeste barındırılmışlardır. Her 3 grupta normal gün ışığında ve 20-22 C° adı ısısında bulundurulmuşlar ve deneyler süresi boyunca suni hayvan yemi ile beslenmişler ve istedikleri kadar su içebilmişlerdir.

Bu 3 grup şu şekilde oluşturulmuştur :

Grup I. Normal Hayvanlar

Grup II. ACTH Zerkli Hayvanlar

Grup III. Kortikosteroid Hormon Zerkli Hayvanlar

Çalışmamızda aşağıdaki metodlar uygulanmıştır :

ACTH Zerki : Bir cc'de 60 ünite ACTH ihtiva eden «Cortrophine Z» (Organon) preparatı kullanılmış olup bunun kilo başına 1 ünite hesabı ile serum fizyolojikte hazırlanan solüsyonundan intramüsküler zekler yapılmıştır. Bu zerkler deneylerden 15 gün önce başlamış, östrus deneyleri süresince gün aşırı, fertilité deneyleri süresince haftada 1 olmak üzere sürdürülmüştür.

Kortikosteroid Hormon Zerki : Bu amaçla sentetik bir kortikosteroid hormon olan «Depo-Medrol» (Upjohn) preparatı kullanılmıştır. Delta 1 - hydrocortison-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Fizyopatoloji Kürsüsü Doçenti

6-methyl türevi olup methylprednizolon asetat'tan ibaret olan bu preparatın kilo başın 05 mg. hesabı ile serum fizyolojikte hazırlanan solüsyonundan intramüsküler zerkler yapılmıştır. Bu zerkler de deneylerden 15 gün önce başlamış, östrus deneyleri süresince gün aşırı ve fertilite deneyleri süresince haftada bir olmak üzere sürdürülmüştür.

Deneyler sırasında her grupta hayvanların tartıları küçük laboratuvar hayvanlarını tartmayı elverişli «Seca» marka bir terazi ile yapılmıştır. Tartı işlemi biri östrus deneylerinin başlangıcında diğeri sonunda yani fertilite deneylerinin başlangıcında olmak üzere 2 kez yapılmış ve her grubun ortalaması esas olarak alınmıştır.

Glisemi Tayinleri : Kuyruktan alınan 0,02 cc. kanla Rappaport ve Pistiner mikrometodu ile yapılmıştır (15). Glisemi tayinleri, biri östrus deneyleri başlangıcında, diğeri fertilite deneyleri başlangıcında olmak üzere 2 kez yapılmış ve her defasında hayvandan alınan çift kan numunesi üzerinde çalışılmış ve 2 numuneden elde edilen kıymetlerin ortalaması esas olarak alınmıştır.

Bundan önceki araştırmamızda yaptığımız gibi bu araştırmamızda da her grupta ve her hayvanda biri östrus deneyi, diğeri fertilite deneyi olarak isimlendirdiğimiz iki çeşit deney yapılmıştır.

Östrus Deneyleri : Bu deneyler daha önceki araştırmada uyguladığımız yöntemin aynıdır. Haftada 5 gün olmak üzere 3 hafta süre ile her gün aynı saatte alınan vajen frottilleri hayvanları dinlendirmek ve özellikle tahrişe uğrayan vajen mukozasını korumak amacı ile Cumartesi ve Pazar günleri yapılmamıştır. Östrus deneyi olarak her hayvanda proöstrus, östrus, metaöstrus ve anöstrus (diöstrus) tan oluşan 4 dönem ayrı ayrı saptanmış, fakat bu 4 dönemden cinsel kızgınlık dönemi olan östrus ile cinsel istirahat dönemi olan anöstrus esas olarak alınmıştır.

Fertilite Deneyi : Daha önceki çalışmamızda açıkladığımız yöntem aynen uygulanmıştır. Östrus deneyleri sonunda her grubu oluşturan hayvanlar ikişer ikişer ayrı kafeslere alınmış ve her kafese bir erkek sıçan konarak çiftleşme olanağı sağlanmıştır. Çiftleşme süresi 8 gün olarak saptanmış ve sürenin 4'üncü gününde kafeslere konan erkek sıçanlar değiştirilmiştir.

BULGULAR

Normal, ACTH zerkli ve prednizolon asetat zerkli olmak üzere 3 grup halinde düzenlenen bu çalışmada her hayvanda ayrı ayrı ağırlık, gelişimi, östrus siklusu ve fertilite durumu incelenmiş ve elde edilen bulgular Tablolar halinde gösterilmiştir.

Ağırlık ile İlgili Bulgular : Bu bulgular Tablo I'de gösterilmiştir. Tablonun incelenmesinden anlaşılabacağı üzere her grupta ortalama ağırlık östrus deneyi başlangıcında ve fertilite deneyi başlangıcında birbirinden farklıdır. Normal hayvanlarda ağırlıkta % 3,43 oranında bir artış görülmesine karşılık ACTH ve kortikos-

teroid hormon zerk edilmiş gruplarda ağırlıkta bir azalma saptanmıştır. Bunlardan ACTH zerkli grupta azalma % 13,51, kortikosteroid hormon zerkli grupta azalma % 6,32 oranındadır. Yapılan istatistiksel önem kontrol testlerinde bu ağırlık değişimleri anlamlı bulunmuştur.

Tablo I : Östrus ve Fertilite Deneyleri Başlangıcında Ağırlık Durumları (g.)

	GRUP I Normal		GRUP II ACTH zerkli		GRUP III Kortikosteroid zerkli	
	ÖDB	FDB	ÖDB	FDB	ÖDB	FDB
1	180	185	190	170	190	180
2	180	190	170	160	180	170
3	170	170	180	160	180	160
4	170	180	200	170	210	200
Değişme %	175	181	185	160	190	178
Ortalama %	+ 3,43 P 0,05		— 13,51 P 0,005		— 6,32 P 0,005	

Glisemi İle İlgili Bulgular : Bu bulgular Tablo II. de gösterilmiştir. Adı geçen tabloda görüldüğü üzere glisemi seviyesi hem ACTH, hem de kortikosteroid hormon zerkli gruplarda normalin üstündedir. Gerek östrus deneyi başlangıcında gerekse fertilite deneyi başlangıcında bu yüksek seviye korunmaktadır. Ancak fertilite deneyi başlangıcında glisemi seviyesinin oldukça büyük bir düzeyde azaldığı dikkati çekmiştir. ACTH zerkli hayvanlarda glisemideki azalma % 22,22, kortikosteroid zerkli hayvanlarda ise % 19,25 oranındadır.

Östrus Siklusu İle İlgili Bulgular : Bu bulgular her grup için ayrı ayrı olmak üzere tablolar halinde gösterilmiştir. (Tablo III, Tablo IV, Tablo V.) Tabloların incelenmesinden anlaşılabacağı üzere eöstrus periodlarını tek tek değerlendirerek bir sonuca varmak olanak dışıdır. Ancak toplam değerler ele alındığında önemli bulgular ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle proöstrus, östrus, metaöstrus ve anöstrustan ibaret bulunan östrus siklusu her grup için ayrı ayrı 3x5 günlük toplam sayılar

Tablo II : Östrus ve Fertilite Deneyleri Başlangıcında Glisemi Durumları (% mg.)

	GRUP I Normal		GRUP II ACTH zerki		GRUP III Kortikesteroid zerki	
	ÖDB	FDB	ÖDB	FDB	ÖDB	FDB
1	95,7	104,4	156,6	104,4	121,8	139,2
2	87	87	139,2	139,2	165,3	156,6
3	95,7	87	165,3	104,4	208,8	121,8
4	87	95,7	165,3	139,2	147,9	104,4
Ortalama % mg.	91,3	93,5	156,6	121,8	161	130
Değişme %	+ 2,41		— 22,22		— 19,25	
			P<0,05			

Tablo III : Grup I - Normal Hayvanlar.

No		I.HAFTA					II.HAFTA					III.HAFTA				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	P			x								x				
	Ö				x		x			x	x		2			x
	M	x						x						x		
	A		x			x			x						x	
2	P				x				x					x		
	Ö					x				x					x	
	M	x					x					x				
	A		x	x				x			x		x			x
3	P	x				x				x					x	
	Ö		x								x	x				x
	M			x			x						x			
	A					x		x	x					x		
4	P		x			x			x				x			
	Ö				x					x				x		
	M						x				x				x	x
	A	x			x			x				x				

P:13 Ö:24 M:11 A:12

Tablo IV : Grup II - ACTH Zerkli Hayvanlar.

No		I. HAFTA					II. HAFTA					III. HAFTA				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	P	x						x		x		x				
	Ö		x			x				x			x	x		
	M				x				x						x	x
	A					x	x									
2	P	x				x				x		x				
	Ö			x			x				x		x			
	M							x						x	x	
	A				x	x			x							x
3	P									x						x
	Ö	x				x	x					x				
	M			x				x					x			
	A				x	x			x	x			x	x		
4	P					x	x			x			x			
	Ö	x				x					x			x		
	M			x				x				x			x	
	A				x				x							x

P:14 Ö:17 M:14 A:15

Tablo V : Grup III - Kortikosteroid Zerkli Hayvanlar.

No		I. HAFTA					II. HAFTA					III. HAFTA				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	P			x										x		
	Ö	x			x	x	x	x	x						x	x
	M		x							x		x				
	A										x		x			
2	P			x				x							x	
	Ö	x			x	x	x		x	x	x					x
	M		x									x				
	A												x	x		
3	P	x		x				x			x					x
	Ö				x	x			x			x				
	M		x				x						x			
	A									x				x	x	
4	P				x				x			x				
	Ö					x				x			x	x		
	M	x					x									x
	A		x	x				x			x					x

P:13 Ö:16 M:13 A:18

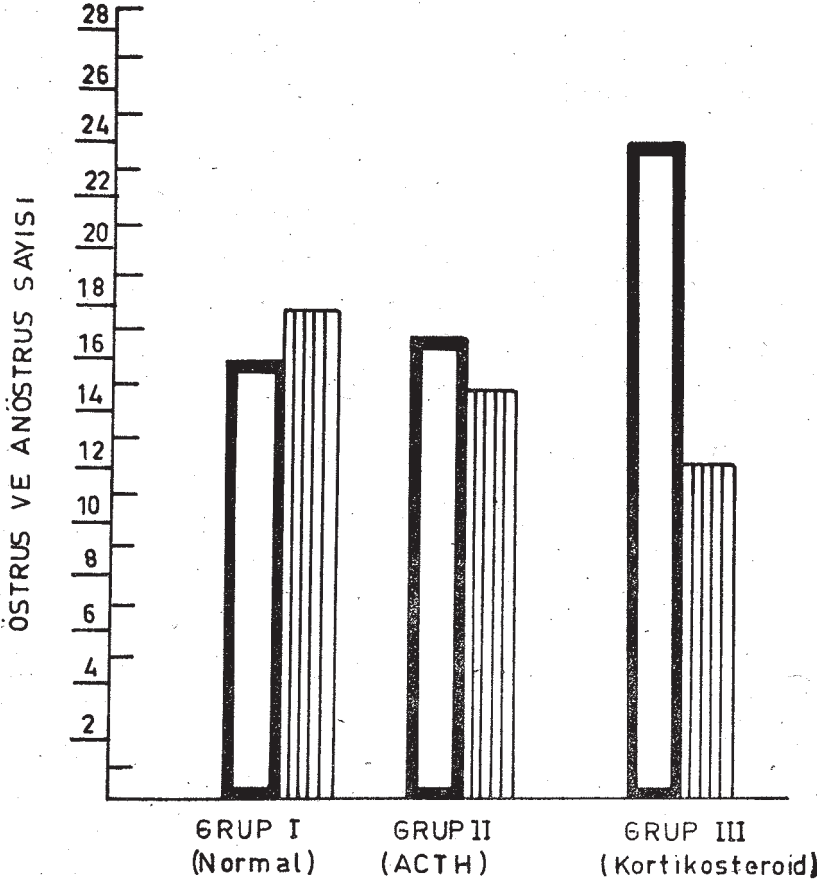
halinde tablo VI. da gösterilmiştir. Tablonun incelenmesinden anlaşılaçağı üzere her grupta saptanan östrus dönemleriyle ilgili sayılar birbirinden farklıdır. Bunlardan normal hayvanlar grubunda 16 östrus ve 18 anöstrus saptanmasına karşılık ACTH zerkli grupta 17 östrus, 15 anöstrus, kortikosteroid hormon zerkli grupta ise 24 östrus ve 12 anöstrus saptanmıştır. Görüldüğü üzere burada bilhassa kortikosteroid hormon zerkli grupta östrus sayısının normal gruba göre arttığı (16 ya karşı 24), anöstrus sayısının ise açık bir şekilde azaldığı (18 e karşı 12) saptanmıştır. Bu farklı durum ayrıca sütunlar halinde şekil 1 de görülmektedir.

Tablo VI : Normal ACTH ve Kortikosteroid Hormon Zerkli Gruplarda Östrus Siklusu Durumu

(3X5 günlük ayrı ayrı ve toplam değerler)

GRUPLAR	No :	(3x5 günlük toplam) ÖSTRUS DÖNEMLERİ			
		Proöstrus	Östrus	Metaöstrus	Anöstrus
GRUP I Normal	1	2	6	3	4
	2	3	3	3	6
	3	4	4	3	4
	4	4	3	4	4
	TOPLAM	13	16	13	18
GRUP II ACTH zerki	1	4	5	4	2
	2	4	4	3	4
	3	2	4	3	6
	4	4	4	4	3
	TOPLAM	14	17	14	15
GRUP III Kortikoste- roid zerkli	1	2	8	3	2
	2	3	8	2	2
	3	5	4	3	3
	4	3	4	3	5
	TOPLAM	13	24	11	12

Fertilite İle İlgili Bulgular : Bu bulgular Tablo VII de gösterilmiştir. Tablonun incelenmesinden anlaşılaçağı üzere normal hayvanlar grubunda bütün hayvanlar yavru yapmışlardır. Toplam yavru sayısı 30 ve yavru yapma oranı % 100 dür.



Şekil - 1

Buna karşılık ACTH zerkli hayvanlardan hiç biri yavru yapmamış olup yavru sayısı ve yavru yapma oranı 0 dır. Kortikosteroid hormon zerkli hayvanlar grubunda ise 2 hayvan yavru yapmış, 2 hayvan yapmamış olup yavru sayısı 13 ve yavru yapma oranı % 50 dir.

ACTH ve Kortikosteroid hormon zerki suretiyle sürekli hiperglisemi yapılmış-sıçanlarda ağırlık ile birlikte hiperglisemi, östrus sikusu ve fertilite arasındaki ilişkileri açıklayabilmek için elde edilen bulgular bir araya getirilmiş ve Tablo VIII de gösterilmiştir. (Tablo VIII)

Tablo VII : Normal ACTH ve Kortikosteroid Hormon Zerklı Gruplarda Fertilite Durumu

No :	GRUP I Normal	GRUP II ACTH zerki	GRUP III kortikosteroid hormonu zerki
1	9	0	7
2	8	0	6
3	4	0	0
4	9	0	0
Toplam yavru sayısı	30	0	13
Fertilite %	100	0	50

Tablo VIII : Normal, ACTH ve Kortikosteroid Hormonu Zerki Yapılmış Gruplarda Ağırlık, Glisemi, Östrus Siklusu ve Fertilite Durumu

Gruplar	Sayı	Ağırlık g. FDB ÖDİ	Ağırlık Değişmesi	Glisemi % mg. ÖDB FDB	Glisemi Değişmesi	Östrus ve Anöstrus Sayısı Ö A	Fertilite Oran % Yavru Sa
GRUP I Normal	4	175 181 +	3,43	91,3 93,5 +	2,41	16 18 100	30
GRUP II ACTH Zerki	4	185 160 —	13,51	156,6 121,8 —	22,22	17 15 0	0
GRUP III Kortikosteroid hormon zerki	4	190 178 —	6,32	161 130 —	19,25	24 12 50	13

Tablonun incelenmesinden anlaşılaçağı üzere normal grupta ağırlık % 3,43 oranında artarken ACTH zerklı grupta % 6.32 oranında azalmıştır. Bu durum sürrenal korteks yoluyla hiperglisemik duruma getirilmiş hayvanlarda metabolizmanın ileri derecede bozulduğunu kanıtlamaktadır. Esasen ağırlık farkı ile ilgili istatistiksel sonuçlarda p değeri her iki grupta anlamlı bulunmuştur.

Glisemi İle İlgili kısmın incelenmesine gelince, Glisemi seviyesi Tabloda görüldüğü üzere her iki grupta da normale oranla hayli yüksektir. Bu durum hem östrus deneyi başlangıcında, hem de fertilite deneyi başlangıcında bu yüksek sevi-

yenin sürdürüldüğünü yani hipergliseminin devam etmek olduğunu gösterir. Ancak burada bir nokta dikkati çekmektedir : Her iki grupta da glisemi seviyesinde östrus dönemi başlangıcı ile fertilitite dönemi başlangıcı arasında fark vardır. Glisemi seviyesi ACTH zerkli grupta % 22,22 oranında kortikosteroid hormon zerkli grupta % 19,25 oranında azalmıştır. Bu rölatif, fakat belirgin düşüş östrus deneylerinden önce ve östrus deneyleri boyunca gün aşırı yapılan ACTH ve kortikosteroid hormon zerklerinin fertilitite deneyleri süresince haftada bire indirilmesindendir.

Östrus siklusu ile ilgili değişmelere gelince; Daha önce de belirtildiği üzere bu konuda çok ilginç değişimler saptanmıştır, şöyle ki : Her iki grupta da normal gruba oranla östrus sayısında artma, anöstrus sayısında azalma saptanmıştır. Özellikle kortikosteroid hormon (Prednisolon asetad) zerk edilmiş hayvanlarda östrus sayısının 16 ya karşı 24 gibi büyük oranda arttığı, anöstrus sayısının ise 18 e karşı 12 gibi büyük oranda azaldığı saptanmıştır. Bu durum bir glikokortikoid hormon preparatı olan prednisolon asetatin sınırlı da olsa östrojenik bir etkiye sahip olduğu kanısını uyandırmıştır. Esasen bu grupla ilgili önem kontrol testlerinin hepsinde istatistiksel fark, yani p değeri anlamlı bulunmuştur.

Fertilitite ile ilgili kısımda ise şöyle bir durum dikkati çekmektedir. Normal hayvanlar grubunda toplam yavru sayısı 30 ve fertilitite oranı % 100 olduğu halde kortikosteroid hormon zerkli hayvanlar grubunda toplam yavru sayısı 13 e ve fertilitite orantı da % 50 ye düşmüştür. ACTH zerkli hayvanlar grubunda ise toplam yavru sayısı 0 ve fertilitite oranı da 0 dır. Bu durum ACTH ın sürrenal korteksinden fazla miktarda kortisol salgısına neden olduğu, bu sonucu hormonunda şiddetli katabolizan bir etki ile overlerde ovulasyon, ovumda fekdasyon ve bunların da ötesinde uterusda nidasyon yeteneğini çok düşürerek fertilititeye engel olduğunu açık bir şekilde göstermektedir. ACTH zerkedilmiş gruba ait hayvanların deney sonunda yapılan otopsilerinin hiç birisinde ovulasyon, fekdasyon veya nidasyona ait bir ize rastlanmamıştır.

Çalışmamızda elde edilen sonuçların birkaç cümlede toplamak mümkündür :

— ACTH ve kortikosteroid hormon zerkleri yoluyla sürekli hiperglisemi ve diyabet oluşturulmuştur. Dişi sıçanlarda östrus siklusunda ve fertilitide önemli değişimler saptanmıştır.

— ACTH ve kortikosteroid hormon zerkedilmiş, başka bir deyimle sürrenal korteksi ve glikoneogenesis yoluyla sürekli hiperglisemi ve diyabet yapılmış sıçanlarda cinsel kızısmada (Östrus) bir artma görülmüştür. Bu durum özellikle prednisolon asetatin sınırlı da olsa östrojenik bir etkiye tabi olduğunu göstermektedir. Cinsel istirahati simgeleyen anöstrus (Diöstrus) döneminde ise elde edilen

sonuçlar östrusun tam karşıtı olup anöstrus sayısı östrus sayısının yarısına kadar düşmüştür.

— Hem ACTH, hem de kortikosteroid hormon zerkedilmiş grupta fertilité oranı ve yavru sayısında net bir azalma saptanmıştır. Özellikle ACTH zerkedilmiş grupta östrusun sayısının azalmamasına karşılık fertilité 0 a düşmüştür. Bu durum ACTH'ın sürrenal korteksini uyarak fazla glikokortikoid hormon salgısına yol açtığını, bu sonuncu hormonun da şiddetli katabolizan bir etkiyle overlerde ovulasyon, ovumda fekondasyon ve utarusta nidasyon yeteneğinin büyük ölçüde azaltarak fertilitéye engel olduğunu kanıtlamaktadır.

ÖZET

ACTH ve Kortikosteroid hormon zerki gibi farklı yöntemlerle deneysel hiperglisemi ve diabet yapılmış dişi sıçanlarda östrus siklusunda ve fertilitéde önemli değişimler saptanmıştır. Kortikosteroid hormon (Prednisolon asetat) zerkedilmiş grupta östrus sayısında artma görülmüştür. Her iki grupta da fertilité oranı çok azalmıştır. Özellikle ACTH zerki grupta yavru sayısı 0 a düşmüştür. Bu sonuçlar prednisolon asetat'ın muhtemelen östrojenik bir etkiye sahip olduğu, ACTH'ında sürrenal korteksi yoluyla katabolizan bir etki ile fertilitéyi durdurduğu şeklinde yorumlanmıştır.

RÉSUMÉ

Des changements du cycle oestral et de la fertilité chez les rattes sur lesquelles on a créé une hyperglycémie et un diabète expérimentaux par des méthodes diverses telles que l'injection d'ACTH et de l'hormone corticostéroïde.

Des changements importants ont été constatés du point de vu du cycle oestral et de la fertilité chez les rattes sur lesquelles on a créé une hyperglycémie et un diabète expérimentaux par des méthodes très diverses telles que l'injection de l'ACTH et de l'hormone corticostéroïde. On a observé un accroissement dans le nombre d'oestrus chez le groupe auquel on a administré de l'hormone corticostéroïde (prednisolone asetate). La fertilité a beaucoup diminué à tous les deux groupes, le nombre d'enfantement est tombé à zero, en particulier dans le groupe auquel on a administré l'ACTH. On a déduit de ces faits que le prednisolone asetate a probablement un effet, oestrogénique et l'ACTH arrête la fertilité l'action catabolisante du cortex surrenale.

KAYNAKLAR

- 1 - Brown P.S. : The effect of Reserpine, 5-hydroxytryptamine and other drugs on induced ovulation in immature mice J. Endocrinol 161 : 35, 1966
- 2 - Buffler G : Etude du rôle joué par le cortex surrénal dans l'allongement du cycle œstral provoqué par LH, chez la ratte. C.R. Soc Biol 1455 : 167, 1973
- 3 - Caligaris L., Astrada J.J. and Taleisnik S : Pituitary F.S.H. concentration in the rat during the estrous cycle Endocrinology 1261, 81, 1967
- 4 - Clintock K.J.A. Mc, and Schwartz. N.B. : Changes in pituitary and plasma follicle stimulating hormone concentration during the rat estrous cycle. Endocrinology 433, 83, 1968
- 5 - Coppola J.A., Leonardi R.G., and Lippmann W : Ovulatory failure in rats after treatment with brain Norepinephrine depletors. Endocrinology 225, 78, 1966
- 6 - Farris E.J. and Griffith J.Q : The rat in laboratory investigation 466, 1949
- 7 - Feder H.H., and Ruf K.B. : Stimulation of progesterone release and estrous behavior by ACTH in ovariectomized rodents. Endocrinology 171, 84, 1969
- 8 - Gitsch E. Synergistic actions of meprobamate and an anticholinergic drug, pathilon, on reproductive cycles in the rat. Endocrinology, 533, 62, 1958
- 9 - Guerillot C, et Lage Ch. Da : Effects de l'ablation du ganglion cervical supérieur sur le cycle œstrien de la ratte préalablement soumise à un éclaircissement continu C.R. Soc. Biol. 1031, 162-5-6-, 1968
- 10 - Guerillot C., Cendrey E et Lage C.D. Modification du cycle œstrien de la ratte maintenue à l'obscurité après ablation bilatérale du ganglion cervical supérieur, C.R. Soc. Biol 890, 167-6-7, 1973
- 11 - Kitay J I : Effects of estradiol on pituitary adrenal function in male and female rats. Endocrinology 947, 72, 1963
- 12 - Leoper T, Berhaux P : Elements de pathologie expérimentale 1963
- 13 - Martins M.J.M. : Sur l'influence de la reserpine dans le cycle œstral du rat CR Soc. Biol 1020, 162, 1968
- 14 - Wurtman R.J., Axelrod J, Chu E.W, Fischer J.E : Mediation of some effects of illumination on the rat estrous cycle by the sympathetic nervous system. Endocrinology 226, 75, 1964

- 15 - Rappaport F, Pistiner B : Titrimetric determination of sugar in 0,02 ml of whole blood. *Microchemie* 15,111, 1934.
- 16 - Reiter RJ, Hester R J : Interrelationships of the pineal gland the superior cervical ganglion and the photoperiod in the refulation of the ndocrine system of Hamsters *Endocrinology* 168, 79, 1966
- 17 - Roser S, Roos J. et Aron CI : Role Jonepar l'artivite progesteronique du cortex surrenal dans le comportement precose d'acceptation dela ratte au cours de cyclesde 4 Jours, *CR Soc. Biol* 927, 167-6-7, 1973
- 18 - Taner F. : Parsiyel pankreatektomi ve allokstan ile deneysel hiperglisemi ve diyabet yapılmış dişi sıçanlarda östrus siklusu ve fertilitede değışmeler. *A.Ü. Tıp Fakültesi mec.* 453, 34, 1981.