



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEYSEL DİYABETTE
METFORMİN, E VİTAMİNİ İLE ÇÖREK OTU YAĞININ
KARACİĞER VE BÖBREK DOKUSU ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Hayat AYAZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf NERGİZ

DİYARBAKIR

2020



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEYSEL DİYABETTE
METFORMİN, E VİTAMİNİ İLE ÇÖREK OTU YAĞININ
KARACİĞER VE BÖBREK DOKUSU ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Hayat AYZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf NERGİZ

DİYARBAKIR

2020

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından TIP.20.002 Numaralı proje ile desteklenmiştir.



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı** yüksek lisans öğrencisi **HAYAT AYAZ**'ın hazırladığı **“Deneysel Diyabette Metformin, E Vitamini ile Çörek Otu Yağının Karaciğer ve Böbrek Dokusu Üzerine Etkisinin Araştırılması”** başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim- Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 25 / 04 / 2020

Danışman: **Prof. Dr. YUSUF NERGİZ**

Jüri üyeleri

İmza

Jüri başkanı	Prof. Dr. Yusuf NERGİZ	
Üye	Prof. Dr. Murat AKKUŞ	
Üye	Prof. Dr. Engin DEVECİ	
Üye	Prof. Dr. Leyla CANPOLAT	
Üye	Doç. Dr. Tuncay KULOĞLU	

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun .../.../.../ve...sayılı kararıyla onaylanmıştır.

... /.../...

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

.../.../2021

Hayat AYAZ

İmza

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın konusunun belirlenmesi, çalışılması ve sonuçlandırılması sürecinde bilgi ve birikimleri ile bana yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Yusuf NERGİZ'e bilgisiyle, tecrübesiyle, anlayışı ve sonsuz hoşgörüsüyle her daim yanımda olan Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Engin DEVECİ'ye, ayrıca Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Murat AKKUŞ 'a, Prof. Dr. Sevdâ SÖKER'e, Prof. Dr. Ayfer AKTAŞ'a, Doç. Dr. Selçuk TUNİK'e ve Doç. Dr. Cenap EKİNCİ'ye Dr.Öğr. Üyesi Ebru GÖKALP ÖZKORKMAZ'a

Tanımdan onur duyduğum bilgi ve tecrübeleri ile tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan doktora öğrencisi Seval KAYA'a

Yüksek lisans eğitimim sürecinde bilgilerini, tecrübelerini paylaşan ve değerli zamanını bana ayıran Araştırma Görevlisi Dr. Fırat AŞIR 'a

Tezimin çalışılması ve sonuçlanmasında katkıları bulunan Dr Uğur ŞEKER'e

Eğitimin boyunca desteklerini eksik etmeyen ailem ve arkadaşlarıma teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Bu tez, Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığınca **TIP.20.002** numaralı proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vii
RESİMLER LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
1 ÖZET	1
1.1 TÜRkÇE ÖZET	1
1.2 ABSTRACT	3
2 GİRİŞ ve AMAÇ	4
3 GENEL BİLGİLER.....	6
3.1 Diyabet.....	6
3.1.1 Giriş ve tanım	6
3.1.2 Diyabet tipleri.....	7
3.1.3 Diyabetik nefropati.....	8
3.1.4 Diyabetik hepatopati.....	8
3.2 Çörek Otu Yağı.....	9
3.2.1 Çörek otu yağının kimyasal yapısı	9
3.2.2 Çörek otu yağının antidiyabetik etkisi.....	10
3.2.3 Çörek otu yağının hepatoprotektif etkisi	11
3.2.4 Çörek otu yağı nefroprotektif etkisi	12
3.2.5 Çörek otu yağı antioksidan aktivitesi	12
3.3 E Vitamini.....	13
3.3.1 E vitamini izoformlarının biyokimyasal ve fiziksel özellikleri	13
3.3.2 E vitamini metabolizma- fonksiyon	15
3.3.3 E vitamini eksikliği	16
3.3.4 E vitamini antioksidan fonksiyonu	16

3.4	Metformin.....	17
3.4.1	Metformin kimyasal yapısı	18
3.4.2	Metforminin glikoz metabolizması üzerindeki etkileri.....	18
3.4.3	Metformin etki mekanizmaları.....	19
3.5	Streptozotosin	20
3.6	Karaciğer	21
3.6.1	Karaciğer anatomisi	21
3.6.2	Karaciğerin fizyolojik anatomisi.....	22
3.6.3	Karaciğer fizyolojisi.....	23
3.6.4	Karbonhidrat metabolizması	23
3.6.5	Yağ metobolizması	23
3.6.6	Protein metobolizması.....	24
3.6.7	Karaciğer histolojisi	24
3.7	Böbrek	26
3.7.1	Böbrek anatomisi	26
3.7.2	Böbrek histolojisi	28
4	GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
4.1	Deney Hayvanlarının Temini	31
4.2	Deneyin Tasarlanması	31
4.3	Diyabetin Oluşturulması.....	32
4.4	İlaç Dozlarının Uygulanması.....	32
4.5	Histolojik Doku Takibi.....	33
4.6	Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü	33
4.7	Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Protokolü	33
4.8	Masson Trikrom Boyama Protokolü	34
4.9	Morfometrik Ölçümler	35
4.10	Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	36
4.11	İstatistiksel Analiz	36

5	BULGULAR.....	37
5.1	Morfolojik Bulgular.....	37
5.1.1	Vücut, böbrek ve karaciğer ağırlık sonuçları.....	37
5.2	Morfometrik Bulguların Analizi.....	38
5.3	Biyokimyasal Analiz Sonuçları	40
5.3.1	Kan üre değerleri	40
5.3.2	Kan glikoz değerleri	42
5.3.3	Kreatin, AST, ALT, kolesterol, trigliserit, total protein, albümin, alkalen fosfataz, ürik asit, sodyum ve potasyum değerleri	43
5.4	Böbrek Histopatolojik Bulguları	46
5.4.1	Kontrol grubu histopatolojik bulguları	46
5.4.2	Diyabetik grup histopatolojik bulguları.....	49
5.4.3	Metformin grubu histopatolojik bulguları	53
5.4.4	E vitamini grubu histopatolojik bulguları.....	56
5.4.5	Çörek otu grubu histopatolojik bulguları	59
5.5	Karaciğer Histopatolojik Bulguları	62
5.5.1	Kontrol grubu histopatolojik bulguları	62
5.5.2	Diyabet grubu histopatolojik bulguları.....	66
5.5.3	Metformin grubu histopatolojik bulguları	69
5.5.4	E Vitamini grubu histopatolojik bulguları.....	72
5.5.5	Çörek otu yağı grubu histopatolojik bulguları.....	76
6	TARTIŞMA	80
7	SONUÇ.....	88
8	KAYNAKLAR	89
9	ÖZGEÇMİŞ.....	111
10	EKLER.....	113
10.1	Etik kurul onayı	113
11	ORİJİNALLIK RAPORU.....	114

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACC	: Asetil-Koa Karboksilaz
AGE	: İleri Glikasyon Son Ürünleri
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AMP	: Adenozin Monofosfat
AMPK	: Aktive Edilmiş Protein Kinaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
ATPaz	: Adenozin Trifosfataz
CAT	: Katalaz
CCL4	: Karbon Tetraklorür
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DNP	: Diyabetik Nefropati
ECM	: Ekstrasellüler matriks
eNOS	: Endotelial Nitrik Oksit Sentaz
Fe-NTA	: Ferrik Nitrilotriasetat
GBM	: Glomerüllerde Bazal Membranların
GLP	: Glukagon Benzeri Peptit

GLUT	: Glikoz Taşıyıcı
GLUT – 1	: Glikoz Taşıyıcı – 1
GLUT – 2	: Glikoz Taşıyıcı – 2
GLUT – 4	: Glikoz Taşıyıcı – 4
GSH	: Glutasyon
HE	: Hematoksilen-Eozin
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IUPAC	: Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
K+	: Potasyum
KDa	: Kilodalton
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
Na+	: Sodyum
NaCl	: Sodyum Klorür
NO	: Nitrik Oksit
PAS	: Periyodik Asit Schiff
PKC	: Protein Kinaz C
PKC	: Protein Kinaz C
ROS	: Reaktif Oksijen Türler
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SGOT	: Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz

SGPT : Serum Glutamik-Piruvik Transaminaz

SOD : Süperoksit Dismutaz

STZ : Streptozotosin

T1DM : Tip1 Diyabet

T2DM : Tip2 Diyabet

TQ : Timokinon

α -TTP : Alfa-Tokoferol Transfer Proteinindeki

μm : Mikrometre

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Grupların ortalama vücut ağırlıkları	38
Resim 2: Grupların böbrek ve karaciğer ağırlıkları.....	38
Resim 3: Ortalama glomerül, distal ve proksimal tübül ortalama çapları.	40
Resim 4: Üre ve sodyum düzeyleri.....	42
Resim 5: Deney grupları haftalık kan glikoz düzeyleri.	43
Resim 6: Grupların kolesterol ve trigliserit oranları.	43
Resim 7: Grupların albümin ve total protein oranları.....	44
Resim 8: Grupların alkalen fosfat düzeyleri.	44
Resim 9: ALT ve AST düzey ortalamaları	45
Resim 10: Ürik asit, kreatin ve potasyum düzeyleri.....	45
Resim 11: Kontrol grubu böbrek kesiti.	46
Resim 12: Kontrol grubu böbrek kesiti.....	47
Resim 13: Kontrol grubu böbrek kesiti.	47
Resim 14 : Kontrol grubu böbrek kesiti.	48
Resim 15: Kontrol grubu böbrek kesiti.	48
Resim 16: Kontrol grubu böbrek kesiti.	49
Resim 17: Diyabet grubu böbrek kesiti.	50
Resim 18: Diyabet grubu böbrek kesiti.	50
Resim 19: Diyabet grubu böbrek kesiti.	51
Resim 20: Diyabet grubu böbrek kesiti.	51
Resim 21: Diyabet grubu böbrek kesiti.	52
Resim 22: Diyabet grubu böbrek kesiti.	52
Resim 23: Diyabet + Metformin grubu böbrek kesiti.....	53
Resim 24: Diyabet + Metformin grubu böbrek kesiti.....	53
Resim 25: Diyabet + Metformin grubu böbrek kesiti.....	54
Resim 26: Diyabet + Metformin grubu böbrek kesiti.....	54
Resim 27: Diyabet + Metformin grubu böbrek kesiti.....	55
Resim 28: Diyabet + Metformin grubu böbrek kesiti.....	55

Resim 29: Diyabet + E vitamini grubu böbrek kesiti.	56
Resim 30: Diyabet + E vitamini böbrek kesiti.	56
Resim 31: Diyabet + E vitamini grubu böbrek kesiti.	57
Resim 32: Diyabet + E vitamini grubu böbrek kesiti.	57
Resim 33: Diyabet + E vitamini grubu böbrek kesiti.	58
Resim 34: Diyabet + E vitamini grubu böbrek kesiti.	58
Resim 35: Diyabet + Çörek otu yağı grubu böbrek kesiti.	59
Resim 36: Diyabet + Çörek otu yağı grubu böbrek kesiti.	60
Resim 37: Diyabet + Çörek otu yağı grubu böbrek kesiti.	60
Resim 38: Diyabet + Çörek otu yağı grubu böbrek kesiti.	61
Resim 39: Diyabet + Çörek otu yağı grubu böbrek kesiti.	61
Resim 40: Diyabet + Çörek otu yağı grubu böbrek kesiti.	62
Resim 41: Kontrol grubu karaciğer kesiti.	63
Resim 42: Kontrol grubu karaciğer kesiti.	63
Resim 43: Kontrol grubu karaciğer kesiti.	64
Resim 44: Kontrol grubu karaciğer kesiti.	64
Resim 45: Kontrol grubu karaciğer kesiti.	65
Resim 46: Kontrol grubu karaciğer kesiti.	65
Resim 47: Diyabet grubu karaciğer kesiti.	66
Resim 48: Diyabet grubu karaciğer kesiti.	67
Resim 49: Diyabet grubu karaciğer kesiti.	67
Resim 50: Diyabet grubu karaciğer kesiti.	68
Resim 51: Diyabet grubu karaciğer kesiti.	68
Resim 52: Diyabet grubu karaciğer kesiti.	69
Resim 53: Diyabet + Metformin grubu karaciğer kesiti.	70
Resim 54: Diyabet + Metformin grubu karaciğer kesiti.	70
Resim 55: Diyabet + Metformin grubunda karaciğer kesiti.	71
Resim 56: Diyabet + Metformin grubu karaciğer kesiti.	71
Resim 57: Diyabet + Metformin grubu karaciğer kesiti.	72
Resim 58: Diyabet + Metformin grubu karaciğer kesiti.	72

Resim 59: Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti..	73
Resim 60: Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti..	73
Resim 61: Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti..	74
Resim 62: Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti..	74
Resim 63: Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti..	75
Resim 64: Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti ..	75
Resim 65: Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti ..	76
Resim 66: Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti..	77
Resim 67: Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti..	77
Resim 68: Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti..	78
Resim 69: Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti..	78
Resim 70: Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti..	79

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Çörek otu yağının antidiyabetik mekanizması	11
Şekil 2: Nigella sativanın antioksidan sistemi üzerindeki etkileri	13
Şekil 3: Tokoferol ve tokotrienolün kimyasal yapıları	15
Şekil 4: E vitaminin antioksidan üretim yolağı	17
Şekil 5: Metforminin kimyasal yapısı.....	18
Şekil 6: Metforminin diyabet ve antioksidan sistemlerindeki etkisi	20
Şekil 7: Karaciğerin anatomik yapısının şematik gösterimi	22
Şekil 8: Karaciğerin histolojik boyamalarla görünümü	26
Şekil 9: Böbreğin anatomik yapısının gösterimi	27

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Deney gruplarına yapılan işlemlerin ayrıntılı açıklaması	32
Tablo 2: Ratların vücut, böbrek ve karaciğer ortalama ağırlıkları.	37
Tablo 3: Deney gruplarının glomerül, proksimal tübül, distal tübül ortalama çapları	39
Tablo 4: Deney gruplarının ortalama kapsül, proksimal ve distal tübül kalınlıkları.....	39
Tablo 5: Deney grupları istatistiksel analiz sonuçları	41
Tablo 6: Deney gruplarının haftalık kan glikoz düzeyleri	42
Tablo 7: Deney gruplarının karaciğer enzimlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 8: Deney gruplarının karaciğer fonksiyonlarının karşılaştırması.....	45
Tablo 9: Deney gruplarının böbrek fonksiyonlarının karşılaştırması	46

1 ÖZET

Deneyisel Diyabette Metformin, E Vitamini ile Çörek Otu Yağının Karaciğer ve Böbrek Dokusu Üzerine Etkisinin Araştırılması

Öğrencinin adı ve soyadı: Hayat AYAZ

Danışman: Prof. Dr. Yusuf NERGİZ

Anabilim Dalı: Histoloji ve Embriyoloji

1.1 TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Diyabetik ratların, böbrek ve karaciğer dokularında meydana gelen hasara karşı çörek otu yağı, metformin ve E vitaminin etkilerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Toplam 30 rat 5 eşit gruba bölündü. Kontrol grubu, Diyabetik grup: Diyabet oluşturmak amacıyla tek doz 45 mg/ kg streptozosin (STZ), enjekte edildi. STZ uygulamasından 72 saat sonra kan glukoz düzeyleri ölçülerek 250 mg/dl üzerinde olan sıçanlar deneye alındı, Vitamin E grubu: Diyabetik ratlara 100 mg / kg dozunda vitamin E verildi, Metformin grubu: Diyabetik ratlara 100 mg / kg dozunda metformin verildi, Çörek otu grubu: Diyabetik ratlara 2.5 ml / kg dozunda çörek otu yağı verildi. 8 haftalık deney sonunda biyokimyasal analizler için kan örnekleri alınarak karaciğer ve böbrek dokuları disseke edildi. Histopatolojik incelenen dokular rutin parafin doku takibine alındılar. Parafin kesitleri Hematoksilen-Eozin, PAS ve Masson trikrom ile boyanıp ışık mikroskopunda incelenip mikrografları çekildi.

Bulgular: Diyabetik grubu böbrek kesitlerinde, tübüller atrofi, nekrozis, ödem, fırçamsı kenar kaybı izlendi. Metformin ile vitamin E grubu böbrek kesitlerinde nefropatik lezyonların kısmen düzeldiği izlendi. Çörek otu grubu böbrek kesitlerinde glomerüler yapı ve tübüllerin kontrol grubuna yakın bir yapı gösterdiği izlendi. Diyabetik grubu karaciğer kesitleri, kontrol grubuyla kıyaslandığında, vakolizasyon, piknotik çekirdek ve sinüzoidlerde dilatasyon saptandı. Metformin ve vitamin E grubu karaciğer kesitlerinde, hiperemi ve vakolizasyonda azalma görüldü. Çörek otu grubun karaciğer kesitlerinde histolojik düzelme izlendi.

Sonuç: Diyabetik sıçanlarda oluşan böbrek ve karaciğer lezyonlarının tedavisinde metformin ile E vitamini kısmen yararlı fakat, rek otu yağının daha etkili olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Böbrek, E vitamini, rek otu yağı karaciğer, metformin



Investigation of the Effects of Metformin, Vitamin E and Black Seed Oil on Liver and Kidney Tissue in Experimental Diabetes

Student's Surname and Name: AYAZ Hayat

Adviser of Thesis: NERGİZ Yusuf Professor, PhD

Department: Histology ve Embriology

1.2 ABSTRACT

Aim: We aimed to investigate effects of Nigella Sativa oil, metformin and vitamin E against damage to kidney and liver tissues of diabetic rats.

Material and methods: 30 rats were divided into, Control group; Diabetic group: A single dose of 45 mg/kg streptozocin (STZ) was injected to induce diabetes. After 72 hours, rats with glucose level >250 mg/dl were included; Vitamin E group: 100 mg/kg Vitamin E were given to diabetic rats; Metformin group: 100 mg/kg Metformin was given to diabetic rats; Nigella sativa group: The diabetic rats were given 2.5 ml/kg Nigella Sativa oil. At end of 8-week experiment, blood samples were taken for biochemical analysis. Liver and kidney tissues were dissected and processed for routine paraffin tissue protocol. Paraffin sections were stained with Hematoxylin-Eosin, PAS and Masson trichrome and micrographed.

Results: Tubular atrophy, necrosis, edema, and loss of brush border were observed in diabetic group kidney sections. Nephropathic lesions partially were restored in vitamin E and metformin kidneys. Glomeruli and tubules showed similar histological structure to control group in Nigella sativa kidney sections. Compared liver sections of the diabetic group with control group, vacuolization, pycnotic nuclei and dilated sinusoids were observed. Decreased hyperemia and vacuolization were seen in metformin and vitamin E group liver sections. An histological improvement was observed in liver sections of Nigella sativa group.

Conclusion: Metformin and vitamin E are partially beneficial for treatment of kidney and liver lesions in diabetic rats, yet nigella sativa is more effective than those two.

Key Words: Kidney liver, metformin, nigella sativa vitamin E

2 GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), 21. yüzyılda insan sağlığına yönelik başlıca tehditlerden biri olarak kabul edilir ve dünya çapında yaygınlaşan bir hastalıktır (1). DM, anormal derecede yüksek plazma glikoz konsantrasyonları (hiperglisemi) ile karakterizedir. DM ve DM'ye bağlı metabolik hastalıklar, kan damarları, gözler, böbrekler ve sinir sistemi de dahil birçok sistemin hastalık komplikasyonlarından sorumludur (2).

Streptozotosin (STZ), moleküler ağırlığı 265 kDa ve kimyasal formülü C₁₄ H₂₇ N₅O₁₂ olan doğal olarak oluşan bir antineoplastiktir (3). Pankreasın adacık beta hücreleri üzerindeki toksik etkileri nedeniyle deney hayvanlarında insüline bağımlı DM indüklemek için yaygın olarak kullanılır (4, 5). STZ, pankreatik beta hücrelerine geri dönüşümsüz olarak hasar verir ve bu hasar degranülasyona ve insülin salgılama kapasitesinin kaybına sebep olur (6).

Karaciğer insan vücudunda bulunan en büyük organ olup protein sentezi, kandan besinlerin alınması ve depolanması gibi birçok görevi vardır. Oral ve parenteral yolla alınan ilaçların ve toksik maddelerin metabolizmasında ve detoksifikasyonunda rol alır (7). Ayrıca vitaminlerin depolanmasında ve safranin sentezinde görev yapar (8). Bağ dokusu tarafından sarılmış 4 lobtan meydana gelir. Histolojik olarak dışardan fibröz bir kapsülle sarılı olup, bağ dokusu yapısındaki stroma ve organize fonksiyonel hücre grubu olan parankimden oluşur (9).

Böbrekler, omurganın iki yanında retroperitoneal olarak yerleşim gösteren fasulye şeklindeki organlardır (10). Böbreğin temel işlevi, inen aortadan dallanan böbrek arterlerinden gelen kanı süzmektir (11). Gelen kanı kapillerlerden süzüp idrar oluşturarak, kandan zararlı metabolizma ürünlerini uzaklaştırırlar ve oluşturdukları idrarın yoğunluk ve yapısını değiştirerek organizmanın su ve elektrolit metabolizmasını ve asit-baz dengesini düzenler (12).

Metformin, Tip II diyabet tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve biguanid türevi olan önemli bir antihiperlipidemik ilaçtır (13). Metformin, insülin duyarlılığını ve insülin ilişkili glukoz kullanımını artırıp plazma trigliserit ve glukoz seviyelerini azaltır. Oksidatif stresin en önemli oluşum sebeplerinden birisi olan glikasyon reaksiyonlarını baskılayarak ileri glikasyon son ürünlerinin (Advanced glycation end products-AGEs) oluşumunu azaltıp protein kinaz C (PKC) yolağını inhibe eder ve böylece biyolojik olarak NO (nitrik oksit) kullanımını artırır (14).

Çörek otu, Ranunculaceae familyasının tek yıllık otsu bir bitkisidir ve kalıcı ve esansiyel yağlar, proteinler, alkaloidler ve saponin içerir. Çörek otunun esansiyel yağın ana bileşeni olan timokinon, bu bitkinin biyolojik olarak aktif elementidir (15). Geleneksel tıpta Orta Doğu ve Uzak Doğu ülkelerinde ateş, astım, enfeksiyon hastalıkları diyabet, gastrointestinal hastalıkları, böbrek ve karaciğer hastalıkları, sinir sistemi hastalıkları ve kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (16). Araştırmalar çörek otunun kemik iliğindeki bağışıklık hücre sayısını artırdığı ve myelopoezis uyardığı ve normal hücrelerde toksik etkisinin bulunmadığını gözlemlemiştir (17).

E vitamini yağda çözünen bir vitamin olup insan vücudu için oldukça önem taşımaktadır. E vitamini tokoferol yapısında olup α , β , γ , δ olarak 4 farklı şekilde bulunur. E vitamininin en aktif şekli olan α -tokoferol çok kuvvetli bir antioksidandır (18). E vitamini, biyolojik membranlar içerisinde bulunan oksidatif stresi inhibe eden doğal bir antioksidan olarak bildirilmiştir. E vitamini dokularda membran bölgesinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur. E vitamini bu bölgelerde, lipid peroksidasyon zincirini kırıp hücre hasarını önler ve bununla birlikte hücre içi iletişimin normal şekilde sürdürülmesini sağlar (19). E vitamininin lipid peroksidasyonunu ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) üretimini azalttığı ve hiperperglisemide mesangium hücre kültürlerinde antiproliferatif özellikler gösterdiği bulunmuştur (20). Bu çalışmada streptozotosin ile oluşturulan diyabet sonucu ratların böbrek ve karaciğer dokularında meydana gelen hasara karşı çörek otu yağı, metformin ve E vitaminin etkilerini incelemeyi amaçladık.

3 GENEL BİLGİLER

3.1 Diyabet

3.1.1 Giriş ve tanım

DM, karbonhidrat, lipit ve protein metabolizmasında işlev bozukluğuna neden olan kronik hiperglisemi ile karakterize heterojen bir hastalıktır (21). DM yunancadaki geçmek anlamına gelen diyabetes ve latince şeker anlamına gelen “mellitus” kelimelerinden türemiştir. Diyabetin tarihine bakıldığında, "diyabet" teriminin ilk kez Memphis Apollonius tarafından MÖ 250 ila 300 yıllarında kullanıldığını görülmektedir. 1922'de Banting, Best ve Collip, Toronto Üniversitesi'ndeki ineklerin pankreasından insülin hormonunu saflaştırdı ve 1922'de Diyabet için etkili bir tedavi oluşmasını sağladı (22). Diyabet salgını ve komplikasyonları büyük bir küresel sağlık tehdidi oluşturmaktadır. Epidemiyolojisine bakıldığında, Uluslararası Diyabet Federasyonuna göre (IDF), 2015'te 20-79 yaş arası 11 yetiştikinden 1'nin (415 milyon yetiştikin) diyabet hastası olduğu, bu tahminin 2040 yılına kadar 642 milyona çıkacağı ve en büyük artışın düşük gelirden orta gelir düzeylerine ekonomik geçiş yaşayan bölgelerde meydana geleceğı tahmin edilmektedir (23). Ancak, bu tahminler, özellikle hızlı epidemiyolojik geçişler geçiren bölgelerde, diyabetes mellitus'un gerçek küresel yükünü yeterince temsil etmemiş olabilir (24). Diyabetes mellitusun küresel olarak yaygınlaşmasının, nüfusun yaşlanması, ekonomik kalkınma, şehirleşme, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve sedanter yaşam tarzları dahil olmak üzere pek çok sebebi vardır. DM'nin fizyopatolojisi insülinin sentezini ve salgılanmasını engelleyen pankreasın β -pankreatik hücrelerdeki değişiklikler ve periferik dokularda insüline karşı dirençle ilişkilidir (25). Diyabet hastalığında, kalıcı hiperglisemi glikoz otoksidasyonu ve protein glikosilasyonunun tüm dokularda serbest radikallerin (özellikle reaktif oksijen türlerinin (ROS)) üretiminin artmasına neden olur (26). Diyabette endojen serbest radikal temizleme savunma mekanizmalarında değişiklik yapılması ROS'un etkin olmayan bir şekilde atılmasına ve oksidatif hasar ve doku hasarına yol açabilir. (27)

Diyabet, genel olarak tip 1, tip 2, gestasyonel ve spesifik sebeplerle ilişkili diyabet olmak üzere 4 alt gruba ayrılır.

Poliüri, polidipsi ve polifaji gibi klasik diyabet semptomları, şiddetli hipergliseminin hızlı bir gelişimine sahip olan tip 1 diyabette ve ayrıca çok yüksek seviyelerde hiperglisemi ile tip 2 diyabette yaygın olarak görülür. Şiddetli kilo kaybı sadece tip 1 diyabette veya uzun süre tespit edilen tip 2 diyabette yaygındır. Açıklanamayan kilo kaybı, yorgunluk ve huzursuzluk ve vücut ağrısı da tespit edilmemiş diyabetin yaygın belirtileridir (28).

3.1.2 Diyabet tipleri

3.1.2.1 Tip 1 diyabet

Tip 1 diyabet (T1DM), diyabetli kişilerin yaklaşık olarak %5-10'unu oluşturur (33). T1DM, pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün yıkımına bağlı olarak beta hücrelerinin tahrip edilmesiyle karakterizedir beta hücreleri insülin üretmez veya çok düşük seviyelerde sentezler (22). T1DM'nin kesin etiolojisi hala bilinmemekle birlikte, araştırmacılar belirli bir HLA (DR ve DQ) aleli, özellikle DRB103-DQB10201 ve DRB 10401-DQB10302H ile güçlü bir bağlantı ile genetik bir yatkınlık olduğuna inanmaktadır (30-32). T1DM en sık çocuklarda ve ergenlerde görülür, ancak her yaşta gelişebilir. Diyabetli olgularının yaklaşık %5 ila %10'unu temsil eden T1DM insidansı ve prevalansı gittikçe artmaktadır (33). Sık görülen belirtileri arasında poliüri, polidipsi, polifaji ve kilo kaybı vardır (29).

3.1.2.2 Tip 2 diyabet

Tip 2 diyabet (T2DM), tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90'ını oluşturur. T2DM'de insüline cevap azalır ve bu durum insülin direnci olarak tanımlanır. T2DM, aşırı açlık ve susuzluk hissi, sık idrara çıkma, yorgunluk, görme bozuklukları ve yaraların geç iyileşmesi belirtileri ile kendini gösterir (29). Genellikle 45 yaşından büyük bireylerde görülür. Fakat, artan obezite, aile öyküsü genetik faktörler (örneğin olarak TCFL2 geninde risk allel taşıyan), sedanter yaşam tarzı ve yoğun diyetler nedeniyle çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde giderek daha fazla T2DM diyabet vakaları görülmektedir. Obezite (30 kg / m²'den büyük bir vücut kitle indeksi olarak tanımlanır) T2DM gelişim için önemli bir risk faktörüdür (34-36). T2DM, böbrek yetmezliği, retinopati, alt ekstremitte amputasyonu ve

artmış kardiyovasküler hastalık (37) ve inme riski gibi birçok komplikasyonla ilişkilidir (38).

3.1.2.3 Gestasyonel diyabet

Gestasyonel diyabet, gebelik esnasında meydana gelen glukoz tolerans bozukluğudur (39). Gebeliğin en yaygın komplikasyonlarından birisi olan gestasyonel diyabet yaş, sosyoekonomik durum, etnik köken, vücut kitle indeksi ve aile diyabet öyküsü gibi risk faktörlerinden etkilendiğine dair kanıtlar mevcuttur (40).

3.1.2.4 Spesifik sebeplerle ilişkili diyabet

T1DM, T2DM ve gestasyonel diyabette ek olarak, pankreasa zarar veren herhangi bir bozukluk DM'ye neden olabilir. Örnek olarak ekzokrin pankreasın çeşitli hastalıkları örneğin olarak: Kistik fibroz, Kalıtsal hemokromatoz, Pankreas kanseri, Kronik pankreatit gösterilebilir (41). İnsülin sekresyonunun bozulmasına yol açabilen hormonal sendromlar ise şunlardır: feokromositoma, akromegali, Cushing sendromu. İlaça bağlı insülin direnci de klasik diyabet sebep olabilir. Bu ilaçlar şunları içerir: Fenitoin, Glukokortikoidler Estrojen.

3.1.3 Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati (DNP), hem glomerüler hem de tübüler yapı ve işlevdeki değişiklikler ile karakterizedir. Çoğu çalışma, glomerüler geçirgenlik ve kılcal basınçtaki anormallikler, glomerüler hiperplazi veya hipertrofi ve mezanjiyal hacimdeki artış dahil olmak üzere glomerülüsdeki değişiklikleri kaydetmiştir (42-44). Diyabetik hastaların böbreklerinde kılcal damarlarda ve glomerüllerde bazal membranların belirgin kalınlaşması gözlenir ve bu değişikliklerin böbreklerin erken dejenerasyonuna sebep olduğuna inanılmaktadır (45).

3.1.4 Diyabetik hepatopati

Diyabetik hepatopati teşhisi için karaciğer biyopsisi en sık kullanılan tanıdır. Diyabetik hepatopatide glikojen birikimine bağlı olarak hepatosit şişmesi görülür. Karaciğer steatozu olan vakalarda daha ağır izlenebilir. İlişkili steatoz, çoğu durumda hafif ila hiç olmayabilir. Rutin Hematoksilin-Eozin (HE) boyamada plazma membran sınırları belirgin, sitoplazmik hacmi artmış ve halka benzeri kromatin elementleri olan çok sayıda boş ve glikojenle dolmuş çekirdeklere sahip soluk ve genişlemiş hepatositler görülür. Şişen hepatositlerden

dolayı sinüzoidler sıkışır ve karaciğer parankimasında oluk şeklinde bir görüntü oluştururlar. Karaciğer parankiması da daha sıkı bir görünüm alır. Diyabetik hepatopatiye normalde portal inflamasyon, steatoz veya fibroz görülmez. Ancak çok nadiren de olsa bazı durumlarda minimal düzeyde fibrosis görülebilir (46).

3.2 Çörek Otu Yağı

Genellikle siyah tohum veya siyah kimyon olarak bilinen çörek otu yağı, Güneybatı Asya, Kuzey Afrika ve Güney Avrupa da büyüyen Ranunculaceae familyasından yıllık çiçekli bir çalı bitkisidir (47). Çörek otu tohumları bu bitkinin aktif bileşeninin kaynağıdır (47). Binlerce yıl boyunca milyonlarca insan Akdeniz bölgesi ve Uzak Doğu ülkeleri, günlük olarak çörek otu tohumlarının yağını doğal koruyucu ve iyileştirici bir ilaç olarak kullanmaktadır. Çörek otu tohumları obezite ve dispne tedavisi için farklı kombinasyonlarda kullanılmıştır. Çörek otu ve bileşenleri, bağışıklık uyarıcı, antienflamatuar, hipoglisemik, antihipertansif, antiastmatik, antimikrobiyal, antiparazitik, antioksidan ve antikanser özelliklerinden dolayı kullanımı oldukça yaygındır (48, 49). Ayrıca, çörek otu tohumları bronşit, ishal, romatizma ve cilt bozuklukları gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (49).

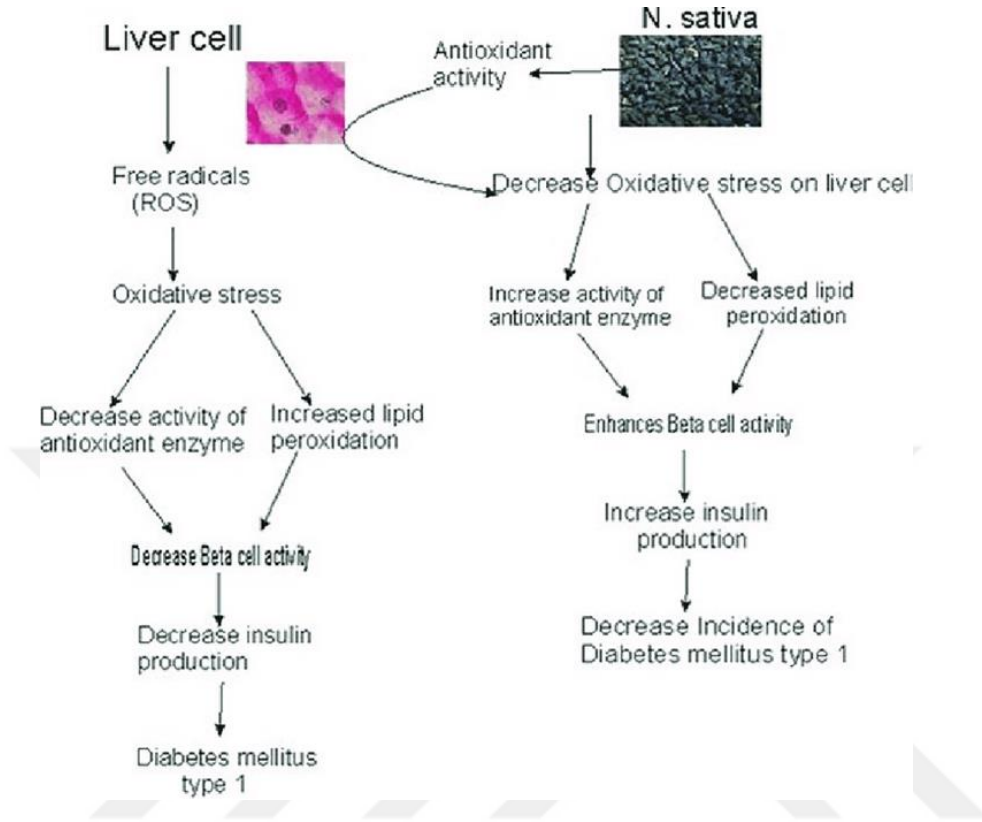
3.2.1 Çörek otu yağının kimyasal yapısı

Çörek otu tohumları %36 ila 28 yağ, proteinler, alkaloid, saponin ve %0,4 ila 2,5 arasında uçucu yağ içerir. Çörek otu tohumları Arakidonik, eikosadienoik, linoleik ve linolenik asit içeren doymamış yağ asitlerini içermektedir. Çörek otu yağında bulunan doymuş yağ asidi palmitik, stearik ve miristik asittir (50). Uçucu yağın farmakolojik olarak aktif bileşeni, timokinon ditmokinon, timol ve timohidrokinon'dur (50, 51). Çörek otu sativa tohumları, karbonhidratlar, yağ vitaminleri mineral elementleri ve sekiz veya dokuz esansiyel amino asit içeren proteinler gibi besin bileşenlerini içeren başka bileşenler içerir (52). Glikoz ramnoz, ksiloz ve arabinoz formundaki monosakkarit de bulunur. Tohumlar ayrıca karaciğer tarafından A vitaminine dönüştürülen karoten içerir, ayrıca çörek otu tohumları kalsiyum, demir ve potasyum kaynağıdır (53). Çörek otunun etkinliği, tohumlarından ve yağından izole edilen timokinon, timohidrokinon, ditmokinon, timol, karvakrol, nigellimin-N-oksit, nigellisin, nigellidin, alfa-hederin ve flavonoidler dahil olmak üzere

çok sayıda aktif bileşenle ilgilidir (54, 55). Çörek otu tohumlarda bol miktarda bulunan (%30-48) timokinon ve timol gibi türevleriyle birlikte farmakolojik olarak en aktif komponenttir (56).

3.2.2 Çörek otu yağının antidiyabetik etkisi

Çörek otu yağının etkisi incelendiğinde, sıçanlarda kan glikozu seviyesini düşüren bir etkisi bulunur. Çörek otu yağının içeren bitki karışımı üzerine olan çalışmalar çörek otu yağının kan şekerini düşürücü etkinin hepatik glukoneogenezin inhibisyonundan kaynaklandığını ve bitki ekstraktı karışımının insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus tedavisinde yararlı terapötik ajan olabileceğini ortaya koymuştur (57 58). Yalnızca Çörek otu uçucu yağı, insülin seviyelerinde değişiklik olmadan normal ve alloksana bağlı diyabetik tavşanlar üzerinde önemli bir hipoglisemik etki göstermiştir (59). Toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol ve açlık kan şekeri gibi parametrelerin değerlendirildiği bir klinik çalışmada, çörek otu yağının insülin direnci sendromlu hastalarda ek bir tedavi olarak etkili olduğunu göstermiştir (60). Çörek otu yağı insülin salgılanmasını indükleyen pankreas B-hücresinde meydana gelen hasarı hafifletebilir (61). Çörek otu sulu ekstresi ve timokinon STZ-diyabetik sıçanlarda hiperglisemi tedavisinde etkili oldu ancak çörek otunun antidiyabetik etkisinin doğrudan insülin ile ilişkili olmaktan ziyade kısmen glukoneogenezin inhibisyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (62).



Şekil 1: Çörek otu yağının antidiyabetik mekanizması (63)

3.2.3 Çörek otu yağının hepatoprotektif etkisi

Çörek otu yağı uygulamasının hepatik dokuyu kurşun gibi toksik metallerin zararlı etkilerinden koruduğu ve karbon tetraklorür gibi kimyasallara maruz kaldıktan sonra hepatik lipit peroksidasyonunu azalttığı bildirilmiştir (64). Hepatotoksisite, serum glutamik oksaloasetik transaminaz (SGOT), serum glutamik-piruvik transaminaz (SGPT), glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) dahil oksidan temizleyici enzim sistemi seviyelerinde ve aktivitelerinde değişiklik ile ilişkilidir. Timokinonun hepatotoksin veterbütil hiroperoksite karşı koruyucu etkisi sıçan hepatositlerinde gösterilmiştir (65). Çörek otunun sulandırılmış süspansiyonu karbon tetraklorür kaynaklı karaciğer hasarı, CCL4 kaynaklı toksisite ve bununla indüklenen karaciğer hasarı üzerindeki etkisi incelendiğinde 250-500 mg / kg çörek otu yağının süspansiyonunu LDH seviyesini (laktat) dehidrojenazlar) yükseltip ve AST ve ALT seviyesini düşürerek bu hasarı düzelttiği görülmüştür (66). Dimentilaminoazo-benzene bağlı karaciğer karsinogenezine karşı

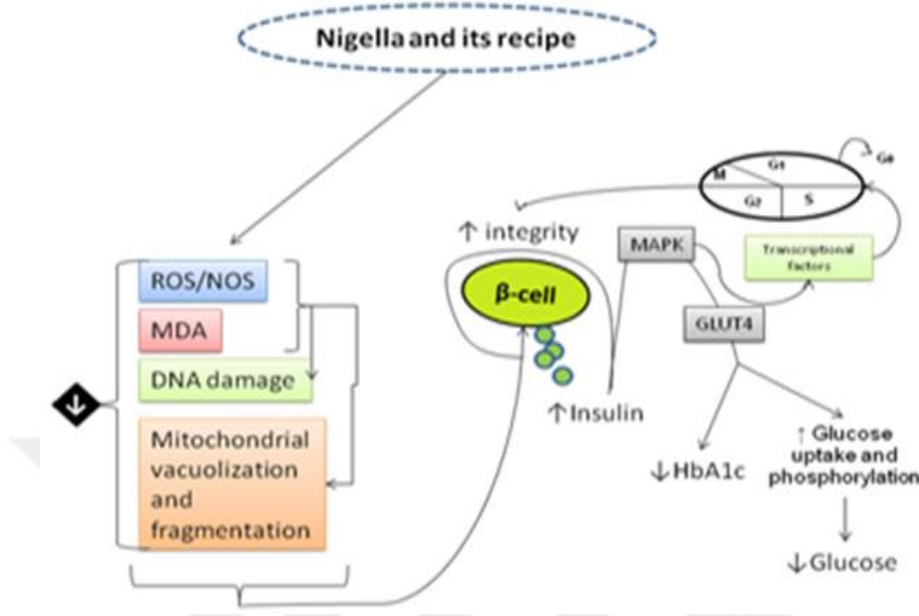
hepatoprotektif etkiyi değerlendirmek için albino farelere verilen %5 çörek otu tohumu incelenmiş ve bulgulara alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), alkaline fosfat (ALP) plazma seviyesinde önemli değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Çörek otunun karaciğer üzerinde zararlı bir etkisinin olmadığı, ayrıca anti-oksidan özelliği nedeniyle hepatobiliyer karsinogenlere karşı hepatoprotektivite etki gösterdiği ortaya çıkmıştır (67).

3.2.4 Çörek otu yağı nefroprotektif etkisi

Tavşanlarda gentamisin ile ilişkili nefrotoksisiteye karşı çörek otu yağının nefroprotektif etkisi gözlemlenmiştir. Serum kreatinin, kan üre azotu seviyelerindeki yükselme tüm tavşan grupları için nefrotoksisite göstergesi olarak ölçüldü. Çörek otu yağının kontrol grubu değerlerine kıyasla kan üre azotu ve serum kreatinin, değerlerini düşürdükleri için nefroprotektif etkiye sahip oldukları belirlendi. Çörek otu yağının aktif bileşenlerinden timokinonun antienflamatuar, antioksidan ve antiapoptotik aktiviteler yoluyla böbrek hastalıklarına karşı koruyucu etkileri ortaya konuldu (68).

3.2.5 Çörek otu yağı antioksidan aktivitesi

Çörek otu yağı metanol ekstraktlarının serbest oksijen radikalleri emme kapasitesi yöntemi ve hücre temelli bir analiz kullanarak güçlü antioksidan aktiviteye sahip olduğu incelenmiştir (69). Timokinonun, Wistar sıçanlarında Fe-NTA ile indüklenen oksidatif stresi, hiperproliferatif yanıtı ve renal karsinogenezi baskıladığı gösterilmiştir (70). Çörek otu tohumunun tozu diyet takviyesinin, sıçanlarda oksitlenmiş mısır yağının neden olduğu oksidatif stresi önlediği ne sürülmüştür (71). Çörek otu tohumları, diyabetik kemirgenlerde artan kan şekeri, lipid, plazma insülini ve değişen seviyelerde lipid peroksidasyon ürünlerini azalttığı ve süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon ve glutatyon peroksidaz gibi gelişmiş antioksidan enzimleri artırdığı gözlenmiştir (72).



Şekil 2: Nigella sativanın antioksidan sistemi üzerindeki etkileri (73)

3.3 E Vitamini

E vitamini 1922 yılında Evans ve Bishop (74) tarafından sıçanlarda üreme için gerekli bir mikro besin olarak keşfedilmiştir. E vitamini yağda çözünür bir vitamin olup dört tokoferol (α , β , δ , γ) ve dört tokotrienol (α , β , δ , γ) olmak üzere 8 adet izoformu bulunmaktadır. Alfatokoferol e vitaminin doğada en çok bulunan formudur (75). Doğada, E vitamini sebzelerde, bitkilerde ve bitki yağlarında bulunur. Bitkilerde tokoferol yeşil yapraklı bitkilerde α -tokoferol ve meyve ve tohumlarda ise γ -tokoferol olarak bulunur (76). Mısır, yer fıstığı ve soya fasulyesi yağı gibi yaygın gıda yağları, büyük ölçüde α -lfa-tokoferol ve gama-tokoferol içerir.

3.3.1 E vitamini izoformlarının biyokimyasal ve fiziksel özellikleri

E vitamini ikiye ayrılır: tokoferoller ve tokotrienoller. Bunların da α -, β -, γ - ve δ -tokoferol ve α -, β -, γ - ve δ -tokotrienol alt grupları olduğundan E vitaminin toplamda 8 tane izoformu bulunmaktadır.

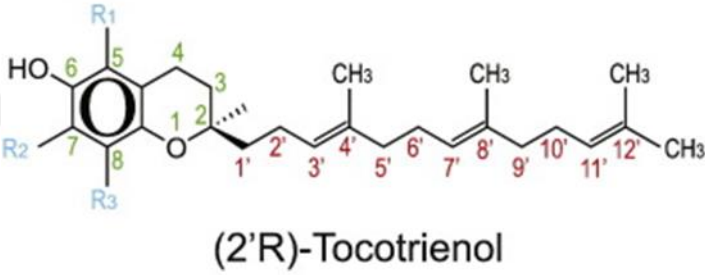
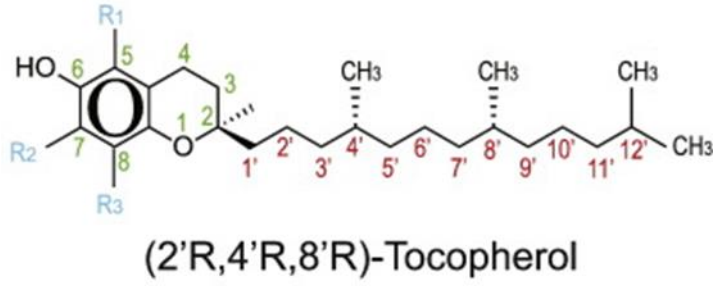
E Vitamini saf halinde ışığa, oksijene ve geçiş metal iyonlarına maruz kaldığında kolayca oksitlenen sarı viskoz bir yağ/sıvıdır. E vitaminin izoformları alkol, organik çözücüler ve

bitkisel yağlarda çözünür ancak suda çözünmezler (77). Tüm E vitamin izoformlarında kimyasal yapı aynı olup bir kroman halkasının 2. karbonuna bir C16 izoprenoid yan zinciri bağlanmıştır. Tokoferoller ve tokotrienoller kimyasal yapıca benzerdir ancak tokoferollerin kromanol halkasına yan zincir olarak doymuş bir fitil izoprenoid bağlı iken tokotrienollerde ise C-3', C-7 ve C-11'de doymamış farnesil izoprenoid yan zinciri mevcuttur. (Şekil 3)

Hem tokoferollerin hem de tokotrienollerin isimlerinde ön harf kromanol halkasındaki metil gruplarının sayısına ve konumuna göre isimlendirilir: bağlıdır: α -izoformun diğer adı 2,5,7,8-tetrametil; β -izoformun 2,5,8-trimetil; γ -izoformun 2,7,8-trimetil ve δ -izoformun ise 2,8-dimetildir. Bu sistem ile α -izoformlar değerlendirildiğinde α -tokoferol 2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetiltridesil)-6-kromanol iken α -tokotrienol için ise 2,5,7,8-tetrametil-2-(4,8,12-trimetildeka-3,7,11-trienil)-6-kromanol olarak isimlendirilir.

Tokokromanoller polar bir kromanol halkası ve lipofilik izoprenoid yan zinciri olan amfipatik moleküllerdir. Tokotrienollerin doymamış izoprenoid yan zinciri beyin ve karaciğer gibi yağlı dokulara girişini ve hücre zarlarında daha dağılmasını potansiyel olarak artırır (78).

E vitamini doğada yalnızca tek bir stereoizomer içeren dekstrorotatör enantiomerlerden oluşur. Tokoferoller 2., 4. ve 8. karbonlarda üç kiral stereomerkez içerir (örneğin d-RRR- α -tokoferol). Tokotrienoller ise sadece 2. karbondaki olan bir kiral stereomerkeze sahiptir çünkü diğer iki kiral stereomerkez C-C doymamışlığından dolayı izoprenoid kuyrukta mümkün değildir (79).



Vitamin E	R ₁	R ₂	R ₃	Molecular Weight
α-tocopherol	CH ₃	CH ₃	CH ₃	430.71
β-tocopherol	CH ₃	H	CH ₃	416.68
γ-tocopherol	H	CH ₃	CH ₃	416.68
δ-tocopherol	H	H	CH ₃	402.65
α-tocotrienol	CH ₃	CH ₃	CH ₃	424.66
β-tocotrienol	CH ₃	H	CH ₃	410.63
γ-tocotrienol	H	CH ₃	CH ₃	410.63
δ-tocotrienol	H	H	CH ₃	396.61

Şekil 3: Tokoferol ve tokotrienolün kimyasal yapıları. Kromanol halkası yeşil renkte, izoprenoid yan zinciri ise kırmızı renkte numaralandırılmıştır. Mavi renkteki R gruplarının moleküler ağırlıkları her bir izoform için tabloda gösterilmiştir. Tokoferol ve tokotrienoller çoğunlukla benzerdir ancak farklı olarak tokotrienollerin izoprenoid yan zincirinde üç C_C çift bağı mevcuttur. Doğada kendiliğinde oluşan tokoferol kiral stereo merkezler 2'R, 4'R, 8'R iken tokotrienol kiral stereomerkez sadece izoprenoid kuyruktaki C_C doymamışlığı nedeniyle sadece 2'R bulunur (75)

3.3.2 E vitamini metabolizma- fonksiyon

E vitamini ile ilgili çoğu çalışma α-tokoferol ile yapılırken, diğer tokoferol ve tokotrienol stereoizomerlerinin ve metabolitlerinin güçlü biyolojik özelliklere sahip olduğu

belirtilmiştir. Yağda çözünen bir vitamin olan E vitamini lipitlerle emilir, şilomikronlara paketlenir ve karaciğere aktarılır, daha sonra karaciğerdeki alfa tokopherol transfer proteini aracılığı ile plazmada taşınır (80). E vitamini dokuda hücre zarlarında bulunur ve burada lipit peroksidasyonunu önlemek için ilk zincir kırıcı bir antioksidan görevi görür. Güçlü antioksidan özellikleri ile yüksek serum E vitamini konsantrasyonları, kardiyovasküler hastalık ve kanser (79) 81 gibi hastalık riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (82).

3.3.3 E vitamini eksikliği

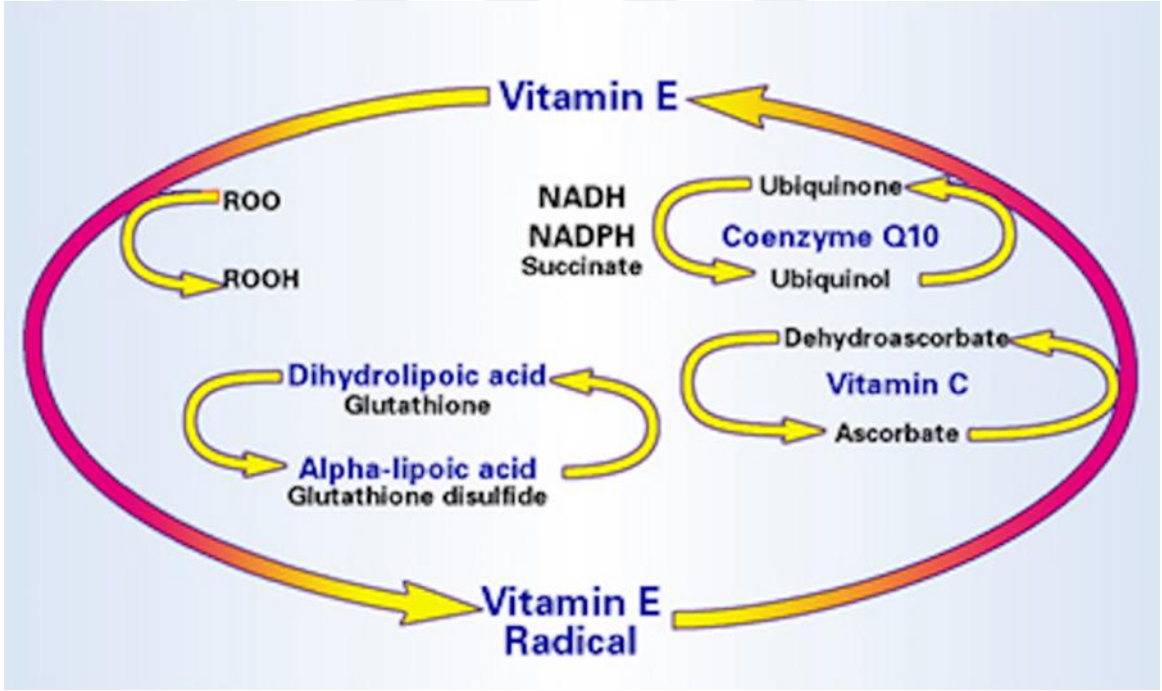
E vitamini eksikliği nadiren insanlarda görülür ve genellikle diyet eksikliği ile ilişkili değildir. E vitamini eksikliği, alfa-tokoferol transfer proteinindeki (a-TTP) genetik anormalliklerin ve çeşitli yağ malabsorpsiyon sendromlarının bir sonucu olarak ortaya çıkar (83).

Normal sağlıklı yetişkinlerde günlük 12-15 mg E vitamini alımının yeterli olduğu düşünülmektedir, yani serum α -tokoferol seviyeleri yaklaşık 13 ug / ml (30 μ mol / l) civarındadır (84).

3.3.4 E vitamini antioksidan fonksiyonu

Diyabetik komplikasyonlarda E vitamini takviyesinin önleyici etkisinin muhtemelen lipit peroksidasyonundaki bir düşüşten kaynaklandığı bildirilmiştir (85). Gebe diyabetik sıçanlarda E tedavisi oksidatif stresin neden olduğu doku hasarını ve fetal malformasyon oranını azaltmıştır (86). E vitamininin kan glikozu ve glikat hemoglobin düzeylerini düşürmenin yanı sıra beta hücre fonksiyonunu ve dokulardaki insülin direncini iyileştirdiği bildirilmiştir (87). E vitamininin uzun süreli uygulanmasının insülin duyarlılığını iyileştirdiği ve endotel fonksiyonunu iyileştirebildiği rapor edilmiş (88). E vitamininin ROS üretimini azalttığı ve oksidatif maddelere zarar verdiği ve diyabetik sıçanların beynindeki membran akışkanlığını koruduğu gösterilmiştir (89). E vitamini takviyesinin sıçan mezanjiyal hücrelerinde glukoza bağlı lipit peroksidasyonunu önlediği ve bu nedenle diyabetik nefropatide glomerüloskleroz gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir (90). Diyabetik sıçanların renal korteksinde E vitamininin oksidatif stres üzerindeki olumlu etkisi gösterilmiştir (91). E vitamininin diyabetik deneklerde mikroalbuminemiye olumlu şekilde azalttığı ve bu nedenle nefroprotektif aktivite gösterdiği gösterilmiştir (92). E

vitamini glomerüler yapıları oksidatif yaralanmalardan koruyarak böbrek dejenerasyonunu hafifletmeye yardımcı olmuştur (93). Ayrıca lipit peroksidasyonunu azaltmıştır ve diyabetik sıçanların böbrek (94, 95), karaciğer (96, 97), beyin, lens ve testislerinde (97) antioksidan enzimlerin aktivitelerini geliştirmiştir. E vitamini böbrek ağırlığının ve glomerüler bazal membran (GBM) kalınlığının azaltılmasında yardımcı olmuştur. Bu, diyabetik nefropatinin gelişmesine karşı korunmada antioksidan vitaminlerin potansiyelini göstermektedir (95). Kan glukozu ve glikatlı hemoglobin azalmasının yanı sıra, tokotrienoller ayrıca plazma LDL-kolesterol ve trigliseritleri ve artmış HDL-kolesterolü azaltmıştır (98).



Şekil 4: E vitaminin antioksidan üretim yolağı (99)

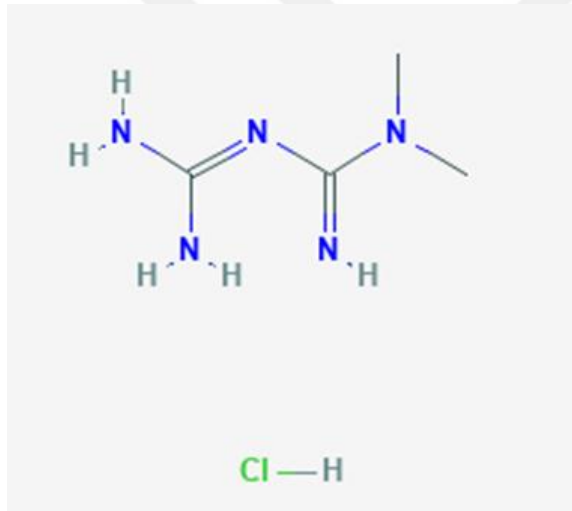
3.4 Metformin

Bir biguanid türevi olan metformin (100), Metformin %40-60 arasında oral emilim düzeyine sahiptir ve doz arttıkça emilim düzeyi azalır (101). Oral olarak alınan metformin ince bağırsaklardan hızlıca emilir. Metabolize olmadan böbrek tarafından atılır. Metformin tedavisi, bulantı, kusma, ishal mide rahatsızlığı, gibi gastrointestinal yan etkilere sebep

olabilir (102). Metforminin diyabet tedavisinin yanı sıra polikistik over sendromu, kanser ve kardiyovasküler risk faktörleri gibi diyabetik komplikasyonlar üzerinde de yararlı etkileri bulunmaktadır (103). Ayrıca metforminin hiperglisemi ilişkili olan endotel bağımlı fonksiyon bozukluğu, oksidatif stres ve DNA hasarını üzerinde azaltıcı etkilerinin olduğunu bilinmektedir (104, 105).

3.4.1 Metformin kimyasal yapısı

Metformin (1,1-dimethylbiguanide hydrochloride) kristal yapıda, molekül formülü $C_4H_{11}N_5.HCl$ ve molekül ağırlığı 165,63 olan bir maddedir (106).



Şekil 5: Metforminin kimyasal yapısı (107)

3.4.2 Metforminin glikoz metabolizması üzerindeki etkileri

Metforminin hepatik glukoneogenezi azalttığına dair önemli kanıtlar vardır. Hayvanlardan izole edilmiş perfüze karaciğer ve hepatositlerde yapılan çalışmalar, metforminin, laktat, piruvat, alanin, glutamin ve gliserol gibi bir dizi substrattan glukoneogenezi azaltmak için doğrudan karaciğer üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (108 ,109). Bununla birlikte, insülin varlığında, metforminin terapötik konsantrasyonlarının glukoneogenezi baskıladığı ve böylece insülin ile sinerjistik bir etki gösterdiği bildirilmiştir (109, 110). Bu etki, yüksek glikoz konsantrasyonları varlığında artmış (109) ve metformin, glukagonun glukoneojenik etkisini de bastırdığı bildirilmiştir (111, 112).

3.4.3 Metformin etki mekanizmaları

Metformin, karaciğer tarafından endojen glukoz üretimini nispeten bastırır ve insülin-ilişkili glukoz kullanımını artırır (113). Aynı zamanda ince bağırsaktan glukoz Emilimini ve plazma trigliserit seviyelerini düşürür. Böylece plazma glukoz seviyelerini azaltır. Metformin bunu glukoz taşıyıcı (Dependent Upon Glucose Transporter-GLUT) sistemlerini değiştirerek sağlar. İskelet kasındaki GLUT 1 veya GLUT 4 proteinlerinin sentezinde bir değişime yol açmadan etkinliklerini arttırarak, glukoz alımında önemli bir artış sağlar (100). Metformin, sülfonilürelerin tersine insülin salınımını indüklemez ama kas ve yağ gibi periferik dokuların insülin duyarlılığında artışa sebep olur (100). Metforminin en önemli etki mekanizması, GLUT üzerindeki değişikliklerin de sağlandığı AMPK'nın indüklenmesidir. Hücresel enerji dengesinin korunmuş formu olarak bilinen AMPK, protein kinaz dizisinin alt bileşenlerinden biridir (103). AMPK aktivasyonu, hücre içi AMP/ATP oranındaki bir artışın sonucudur (115, 116). AMPK aktivasyonu ile AMP, düzenleyici γ alt birimindeki bölgelere bağlanır. Bu bağlanma birlikte AMPK, hücreleri anabolik bir durumda iken katabolik bir duruma geçer (117, 118). ATP tüketimi azalır ve enerji dengesi tekrardan sağlanır (114). Zhou ve arkadaşları, AMPK aktivasyonunun, metforminin diyabetteki glukoz üretiminin azaltılması açısından faydalı metabolik etkileri olabileceğini belirtmişleridir (119). AMPK aktivasyonu ilk olarak hücrelerde mitokondriyal solunum zinciri kompleks 1'in inhibisyonu ile meydana gelir (116). AMPK aktivasyonu ile lipid sentezinde rol oynayan Asetil-Koa Karboksilaz (Acetyl-CoA carboxylase; ACC) aktivitesinde azalma meydana gelirken, insülin direncini arttıran SREBP-1 geni baskılanır (119). Aynı zamanda metformin, AMPK aktivasyonu aracılığıyla GLP1 düzeyini yükseltir, böylece beta hücrelerin çoğalmasını sağlar (120). Bu mekanizma ile eNOS sentezi ile NO aktivasyonu artar (121). Ayrıca mitokondriyal solunum zinciri kompleks 1'in, ROT üretimini artırdığı bilinmektedir. Metformin tarafından bu zincir baskılanarak mitokondriyal ROT üretiminin önüne geçilir (122). Metformin, doğrudan AGEs oluşumunu düşürerek NO biyoyararlanımında artırır (14). Metformin, AGEs'in aktive ettiği PKC yolağını inhibe eder (123). Metforminin, GSH aktivitesini arttırdığı diyabette oksidatif stresin artışını ve oksidatif stres sebebiyle oluşan lipid peroksidasyonunu engellediği kanıtlanmıştır (124).

edilen STZ, etkili bir şekilde hiperglisemi ve gastrik mukozal ülserasyonlar oluşturmuştur (129). GLUT2, plazma zarında bulunan ve STZ'nin pankreatik beta hücrelerine girmesine aracılık eden düşük afiniteli bir glikoz taşıyıcıdır (126, 132). Streptozotosin kaynaklı diyabetin mekanizması incelenecek olursa streptozotosinin hidrofilik bir bileşik olduğu ve hücre zarı GLUT2 taşıyıcıları üzerinden geçirebildiği görülmüştür (126). Streptozotosin uygulandıktan sonraki en önemli etki mekanizması DNA alkilasyonu olup, bu aynı zamanda streptozotosin kaynaklı diyabetin en olası mekanizmasıdır.

3.6 Karaciğer

Karaciğer, karın boşluğundaki organların ve vücuttaki bezlerin en büyüğü olup yaklaşık 1500 gr ağırlığındadır. Karaciğeri plevra, akciğer, perikard ve kalpten altında bulunduğu diaphragma ayırır (133). Karaciğer kuvvetli fibröz kapsül olan glisson kapsülü sarıdır. Aynı zamanda glisson kapsülü damarlar çevresine uzantılar göndererek karaciğeri lob ve lobüllere ayırır (134).

Karaciğer glikojen depolama ve safra salgılama dahil birçok metabolik aktiviteden sorumludur. Safra kesesinde depolanan safranın su ve tuz miktarı yine safra kesesinde absorbe edilerek daha konsantre hale getirilir. Yiyecek duodenuma ulaştığında safra kesesi safra kanalları aracılığı ile safrayı duodenuma ulaştırır (134).

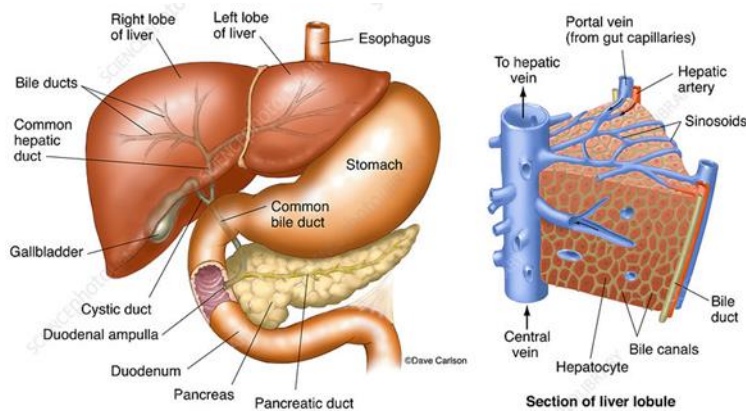
3.6.1 Karaciğer anatomisi

Karaciğer sağ hipokondrium, epigastriumun büyük kısmı ve sol hipokondriumun üst-medial bölümünü yer alır. Karaciğer sağda yedi ile onbirinci kostalar arasındadır. Keskin alt kenarı arcus costalis dexter'e paraleldir. Diaphragma'nın alt yüzüne gevşek bağ dokusu ile tutunan karaciğerin diaphragma ile komşu olan konveks üst yüzüne facies diaphragmatica, iç organlar ile komşu olan alt yüzüne ise facies visceralis adı verilir. Facies diaphragmatica posterior kısımda bulunan area nuda adı verilen alan hariç tamamen periton ile sarılıdır. Area nuda da karaciğerin diaphragma ile yapışık durumdadır. Bu bölgenin sınırlarını diaphragma'dan karaciğere uzanan ligamentum (lig) coronarium oluşturur. Facies visceralis ise porta hepatis ve fossa vesica biliaris dışında peritonla kaplıdır. Porta hepatis karaciğere giren ve çıkan damar ve duktusların bulunduğu alandır. Karaciğer kapısı olarak da isimlendirilen bu bölgeden mideye uzanan periton yaprakları omentum minus'u

meydana getirir. Organlarla yakın olan bu yüzde flexura coli dextra, sağ glandula suprarenalis, sağ böbrek, duodenum, oesophagus ve midenin bıraktığı izler bulunur (133, 134).

Karaciğerin lobus hepatis dexter ve sinister olmak üzere iki büyük lobu ve visseral yüzde bulunan lobus quadratus ve caudatus olmak üzere iki küçük lobu mevcuttur. Lobus hepatis dexter ve sinister facies diaphragmatica da lig falciforme hepatis, visseral yüzde ise fissura ligamenti teretis ve fissura ligamenti venosi ile birbirinden ayrılır (134). Porta hepatis visseral yüzde bulunan lobus caudatus ile lobus quadratus arasında bulunan bir yarıktır. Oluşan yarıktan arteria hepatica propria ile arteriel ve vena porta hepatis ile de besin maddelerinden zengin venöz kan gelir. Aynı zamanda karaciğerin siniri olan plexus hepaticus safra kanalı olan ductus hepaticus ve lenf damarlarının da geçtiği alan bu bölgedir. Karaciğeri drene eden vena hepatica ise karaciğerin posterior kısmında vena cava inferior'a açılır (133, 134).

Karaciğerde üretilen safra vesica biliaris'de (safra kesesi) depo edilir. Safra kesesi 7-10 cm uzunlukta olup fossa vesica biliaris'te bulunur. Fundus, corpus ve collum olmak üzere üç kısımdan meydana gelir. Collum kısmından başlayan ductus cysticus porta hepatis'ten geçen ductus hepatis communis ile birleşerek ductus choledochus yapısını oluşturur (133).



Şekil 7: Karaciğerin anatomik yapısının şematik gösterimi (135)

3.6.2 Karaciğerin fizyolojik anatomisi

Karaciğerin işlevsel birimi olan karaciğer lobülü 0.8- 2 mm çapında ve silindirik yapıdadır. Karaciğer lobülü santral ven ve etrafında ışınsal olarak dizili hepatosit hücre plaklarından

oluşur. Her bir plak iki hücre kalınlığındadır ve bu hücreler arasında uzanan küçük safra kanalcıkları bulunur. Hepatik plaklar arasında uzanan sinüsoidler bulunur. Portal ven ve hepatik arterin bu alana dökülür. Daha sonra kan buradan santral vene aktarılır (136).

Hepatik hücrelerle birlikte karaciğerde sinüsoidler endotel hücreleri ve kuppfer hücrelerin bulunduğu iki tip hücre ile döşelidir. Makrofaj özelliği olan bu hücreler hepatik sinüs kanındaki bakteri ve yabancı maddeleri fagosite ederler. Hepatositler ve bu hücreler arasında bulunan disse aralığı adı verilen bir aralık vardır. Lenfatik damarlara ilişkili olan disse aralığı interlobuler alanlardaki fazla sıvı uzaklaştırır (136).

3.6.3 Karaciğer fizyolojisi

Karaciğer birçok bağlantısı olan pek çok farklı işlevi gerçekleştiren bir organdır. Karaciğere yaklaşık olarak 1050 ml kan portal ven aracılığıyla 300 ml kan hepatik arter aracılığıyla ulaşır. Karaciğer esnek bir organdır ve büyük miktarda kan depolayabilir. Karaciğer kan hacmi azaldığında ekstra kan sağlama yeteneği olan ve kan hacmi aşırı bir artış gösterdiğinde zaman depo olarak görev yapabilen bir organdır. Ayrıca vücutta oluşan lenf sıvısının yarısı karaciğerden oluşur (136). Hepatositler, çok yüksek metabolizma hızına sahiptirler. Birçok madde sentezlendiği işlendiği ve metabolik olayların gerçekleştiği yerdir. Karbonhidrat metabolizması yağ metabolizması ve protein metabolizması karaciğerde meydana gelir (136).

3.6.4 Karbonhidrat metabolizması

Kan glikoz seviyesinin normal olarak korunabilmesinde karaciğerin glikojen depolayabilmesi önemlidir. Kandaki glikoz seviyesi yükselme olduğunda karaciğer fazla glikozu depolar, düştüğünde ise karaciğer glikozu tekrar kana ulaştırır. Galaktoz ve früktozu glikoza çevirme karaciğerin görevleri arasındadır. Glikoz seviyesi düştüğü zaman aminoasitin glikoza çevirildiği glikoneojenez karaciğerde gerçekleşir (136).

3.6.5 Yağ metabolizması

Vücut kalan işlevlerini gerçekleştirmek için gerekli enerjiyi sağlamak üzere karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonu yapılır. Hücre zarları hücre içi yapıların oluşumu ve hücre işlevleri için önemli olan kolesterol ve fosfolipit sentezlenmesi karaciğerin görevidir.

Vücutta karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi büyük ölçüde karaciğerde meydana gelir (136).

3.6.6 Protein metabolizması

Aminoasitlerin deaminasyonu karaciğerde meydana gelir. Deaminasyon ürünü olan amonyak karaciğerdeki üre oluşumu ile vücut sıvılarından atılır. Plazma proteinlerinin oluşumu hepatositler tarafından gerçekleştirilir. Ayrıca aminoasitlerin sentezini yapması ve aminoasitlerden önemli kimyasal bileşikler oluşturması karaciğerin en önemli görevlerindendir (136).

Karaciğerin diğer metabolik işlevleri ise vitaminlerin depolanması, demirin ferritin halinde depolanması, pıhtılaşma faktörlerinin yapımı, ilaç, hormon ve diğer maddelerin vücuttan atılmasıdır (136).

3.6.7 Karaciğer histolojisi

Karaciğer, Glisson Kapsülü ismi verilen hilum bölgesinde kalınlaşan ince bir bağ dokusu ile sarıdır. Bu bağ dokusu hiluma giren ve çıkan damarları portal alanlara kadar çevreler. Bu alandan sonra hepatositlere ve sinuzoidal endotel hücrelere destek sağlayan ince retiküler lif ağı bulunur (137).

Karaciğerin temel hücreleri hepatositlerdir. hepatositler birbirleriyle plaklar halinde bulunur. Işık mikroskopunda karaciğerin yapısal olarak lobüler birimlere ayrılır. Karaciğer lobülü 0.7x2 mm boyutlarında poligonal bir doku kitlesidir. Lobüllerin köşelerinde bulunan portal alan adı verilen bölgelerde kan damarları, safra kanalları, lenfatikler ve sinirler bulunur. Karaciğer lobülü içerisinde hepatositler ışınsal şekilde dizilmiş plakları meydana gelir. Periferden merkeze doğru uzanan hepatosit plakları serbestçe anastomozlaşırlar.

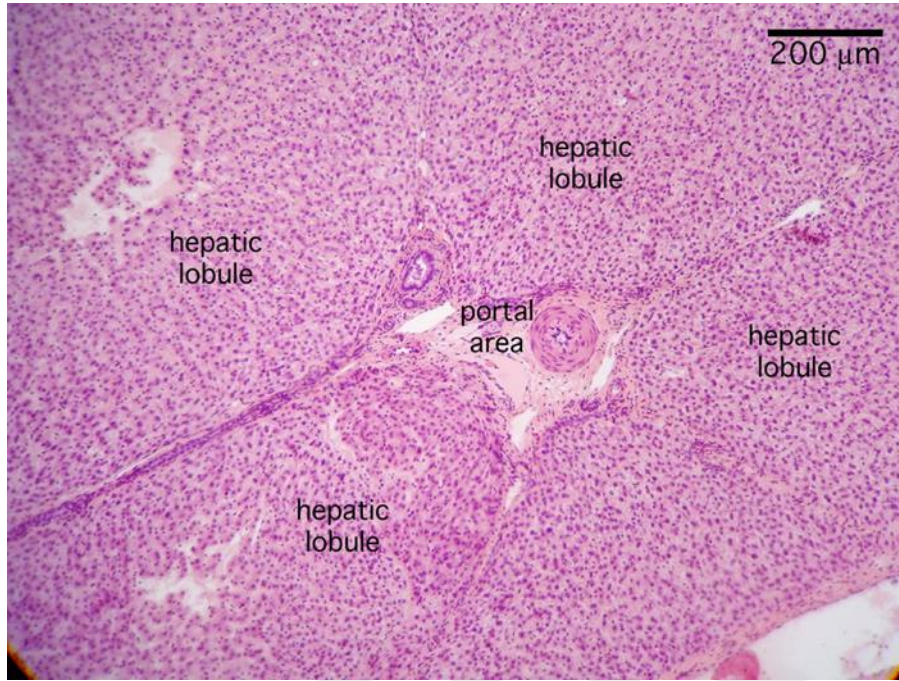
Bu plaklar arasındaki karaciğer sinüzodalları adı verilen endotel hücrelerinin meydana getirdiği kapillerler bulunur. Bu kapillerler 100 nm çapında kesintili ve kümeler halinde gruplaşmış pencerelerden oluşurlar. Sinuzodal kapillerler endotel hücreleri yanında makrofaj hücreleri olan kuppfer hücrelerini barındırır. Endotel hücreleri ile altında bulunan

hepatositler arasında bulunan disse boşluğu ismi verilen aralıkta yağ depolayan ito hücreleri yer alır (13).

Hepatositler, polihedral 6 yada daha fazla yüzeyli 20-30 µm çapındadır. İki hepatositin arasında safra kanalikülü olarak isimlendirilen tübüler bir aralık bulunur. Safra kanal sisteminin başlangıcı olan bu kanaliküller 1-2 µm çapında boşluklardır.

Hepatositler bir ya da iki çekirdekçik içeren bir ya da iki yuvarlak çekirdeğe sahiptir. Hepatosit hem kaba hem düz bol miktarda endoplazmik retikulum barındırır. Sitoplazma içine fazlaca bulunan kaba endoplazmik retikulum birkaç tip protein ve kan albümini sentezlenir. Düz endoplazmik retikulum ise bazı maddelerin inaktiv hale getirilmesi ya da zehirlenmeyi önlemek için gerekli oksidasyon konjugasyon ve metilasyon işlerini yapar. Hepatositte yaklaşık 2000 mitokondri bulunur. Lipit damlacıkları da sık görülen hücrel yapılarıdır. Lizozom ve peroksizom gibi organellerde hücre içi organellerin dönüştürülmesi ve yıkımı için önemli bir yapıdır. Karaciğerde golgi kompleksleri de fazla sayıdadır ve lizozomların oluşturulması, plazma proteinlerinin oluşturulması gibi görevleri bulunur (137).

Karaciğer portal ven ve hepatik arter olmak üzere iki kaynaktan beslenir. Portal ven besinden zengin oksijenden fakir kan taşır. Portal ven defalarca dallanarak portal venülleri meydana getirir. Portal venüller ise dağıtıcı venlere dallanır. Dağıtıcı venlerden ise sinuzoidal kapilerlere açılan giriş venülleri oluşur. Sinuzoidaller de lobulün merkezinde birleşerek santral veni meydana getirir. Kan akımı periferden merkeze olacak şekilde gerçekleşir. Lobçuk altı venle karaciğeri terkeden venöz kan hepatik vene sonrasında ise vena cava inferior'a açılır. Hepatik arter defalarca dallanarak lobüller arası arterleri oluşturur. Bu arterler sinuzoidlerde sonlanan giriş arteriollerini oluşturup venöz ve arteriel kanın karışmasını sebep olur (137).



Şekil 8: Karaciğerin histolojik boyamalarla görünümü (138)

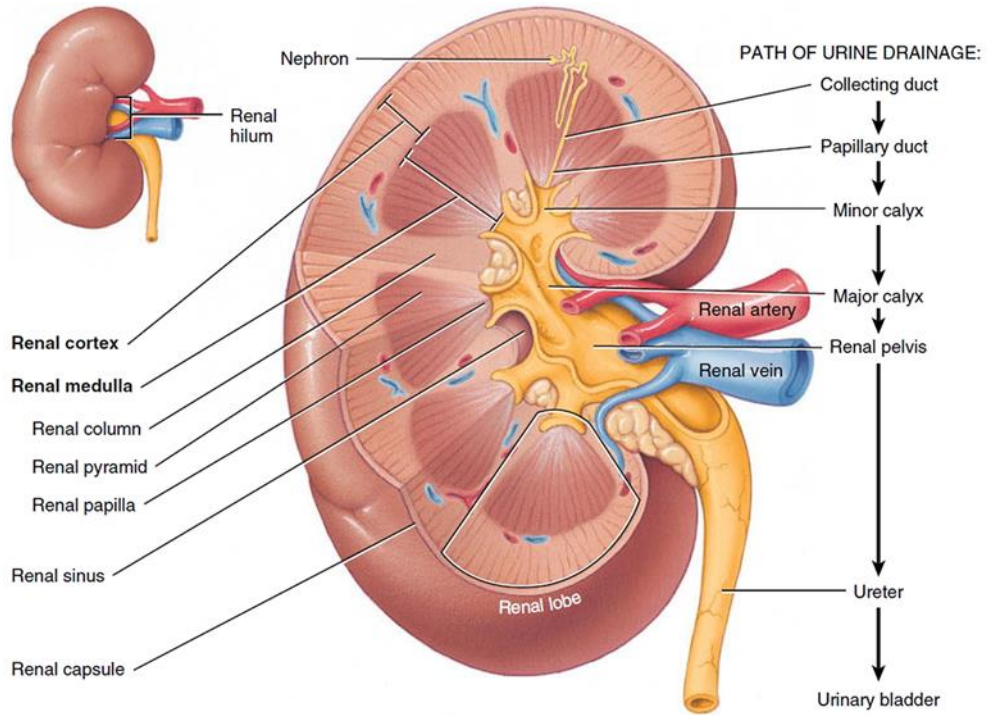
3.7 Böbrek

Böbrekler, omurgalı canlılarda bulunan fasulye şeklindeki boşaltım organlarıdır. Boyutu 13 cm kadar çıkabilen böbrekler boşaltım sisteminin bir bölümünü oluştururlar. Böbrekler, başlıca üre olmak üzere atıkları kandan süzer ve idrar olarak boşaltırlar. Böbrekler ile ilişkili anlamında kullanılan renal sözcüğü ise Latince renalis sözcüğünden gelir. Böbreklerin içindeki süzme birimi nefron adını alır. Her böbrekte yaklaşık olarak 1 milyon nefron bulunur (139).

3.7.1 Böbrek anatomisi

Böbrekler karın arka duvarında columna vertebralis'in her iki yanında 12. torakal vertebra ile 3. Lumbal vertebra arasına bulunur. Sağ böbrek karaciğer konumundan dolayı biraz daha aşağıdadır. Ortalama ağırlığı erkeklerde 150 gr kadınlarda 135 gr ağırlığındadır (134). Böbrekler üstte diaphragma ile posteriorda ise quadratus lumborum ile ilişkilidir. Nervus subcostalis, arteria vena subcostalis nervus iliohypogastricus nervus İlioinguinalis böbreğin posterior yüzünü çaprazlayarak devam ederler. Karaciğer, duodenumş colon ascendens sağ böbrekle, mide, pankreas dalak, jejunum ve colon descendens ise sol böbrekle komşudur (133).

Şekilsel olarak fasulyeye benzeyen böbreklerde facies anterior ve facies posterior olmak üzere iki yüze, margo medialis ve margo lateralis olmak üzere iki kenara bulunur. Glandula suprarenalis'in oturduğu üst uca extramitas superior daha küçük ve ince alt uca extramitas inferior olarak isimlendirilir. Böbreği içten dışa doğru saran tabakalar capsula fibrosa, capsula adiposa ve fascia renalis'tir. Capsula fibrosa kollajen liflerden oluşur ve kolaylıkla böbrek dokusundan ayrılabilir. Böbrek ve capsula fibrosa'yı dıştan saran yağ tabakası capsula adiposa'dır. Böbrekleri sabit kalmasını sağlayan önemli yapılardan fascia renalis karın duvarındaki subperitoneal fasyanın devamıdır. Capsula adiposa ve glandula suprarenalis'i sarar (134). Her böbreğin konkav olan kenarında hilum renale adında bir yarıktır. Hilum renale 'ye arteria renalis girerken, vena renalis ve pelvis renalis çıkar. Hilum renalis böbrekte bulunan sinus renalis adı verilen boşluğun girişidir. Bu boşluk Pelvis renalis, kaliksler damarlar, sinirler ve bir miktar yağ dokusu bulundurur Pelvis renalis üreterlerin üst kısmını meydana getirir. Pelvis renalis'te iki veya üç calyx major vardır. Herbir calyx major iki veya üç calyx minor'e bölünür. Calyx minor'e ise papilla renalis'ler açılır (133).



Şekil 9: Böbreğin anatomik yapısının gösterimi (140)

3.7.2 Böbrek histolojisi

Her böbrek 1 ile 4 milyon nefron bulunur. Her nefronda renal cisimcik, proksimal kıvrımlı tübül, henle kulbu'nun ince ve kalın uzantıları ve distal kıvrımlı tübül ve toplayıcı tübül ve kanallardan meydana gelir. Nefronlar böbreğin işlevsel birimleridir. Nefronlar, kortekste Malpighi cisimciklerinin yerleştiği bölgeye göre; kortikal nefronlar ve jukstameduller nefronlar olarak ikiye ayrılırlar (141). Kortikal nefronlar; Malpighi cisimcikleri korteksin dış kısmına bulunan nefronlardır. Piramitlerin dış bölgelerine doğru kısa bir Henle kulbuna bulunur. Jukstameduller nefronlarda; Malpighi cisimcikleri meduller piramitlere yakın yerleşimlidir. Bunlar piramitlerin içine doğru uzayan uzun Henle kulbuna barındırır. İdrar konsantrasyonun düzenlenmesinde görev alır (141, 142).

Renal cisimciklerin çapları 200 μm ve kapiller bir yumak olan glomerülden meydana gelir. Glomerüler bowman kapsülü adı verilen iki tabakalı epitelyal bir kapsülle örtülüdür. Kapsülün iç tabakası (visseral tabaka) glomerülün kapillerlerini sarar. Dış tabaka renal cisimciğinin sınırlarını oluşturur. Pariyetal tabakası olarak isimlendirilir. Pariyetal ve visseral tabaka arasında kapiller duvar ve visseral tabakadan süzelen sıvının toplandığı idrar boşluğu yer alır. Her renal cisimciğinde getirici afferent arteriyollerin girdiği ve götürücü efferent arteriyollerin çıktığı bir damar kutbu ve proksimal kıvrımlı tübüllerin başladığı bir idrar kutbu vardır (137).

Embriyonik gelişim esnasında pariyetal tabaka epiteli kısmen değişmeden kalırken visseral tabaka büyük oranda değişir. Bu iç tabakadaki hücrelerin gövdelerinden uzantılar şekillenir ve bu hücreler (podosit) adını alır. Her bir primer uzantı (pedisel) denen glomerülün kapillerlerini saran çok sayıda uzantılar oluşturur. Pediseller, 25 nm'lik sabit bir mesafede, bazal lamina ile doğrudan ilişki durumundadırlar. Fakat podositlerin hücre gövdeleri ve birincil uzantıları bazal laminaya ulaşmaz (137). Podositlerin sekonder uzantıları olan pediseller birbirleriyle aralarında 25 nm'lik boşluklar oluşturacak şekilde bağlanır; bu aralıklar süzülme ya da filtrasyon yarıkları ismi verilen yapıları meydana getirir. Podositlerin sitoplazmasında kasılabilmesini sağlayan aktin mikrofilament demetleri bulunur (137).

Endotel hücreleri ve podosit ayaklarının yanısıra glomerül kapillerlerinin duvarlarına tutunan mezengial hücreler mevcuttur. Mezengial hücrelerin kasılma yeteneği vardır ve anjiyotensin II reseptörleri bulundurur. Bu reseptörler etkinleştiği zaman glomerül akımı azalır (137). Mezangial hücrelerin poliferasyon yeteneği vardır, matriks ve kollajen sentezlerler ve biyolojik olarak aktif maddeleri (prostaglandinler ve endotelinler) salgılayan hücre gruplarıdır. Endotelinler, afferent ve efferent glomerüler arteriyollerin kasılmasını uyarırlar (142). Bowman kapsülünün pariyatal tabakası ince bir retiküler lif tabakası ve bazal lamina ile desteklenen tek katlı yassı epitelden meydana gelir. İdrar kutbunda epitel, proksimal tübül için tipik olan tek katlı prizmatik yada tek katlı kübik epitele dönüşür (137). Proksimal tübüller kortekste oldukça kıvrımlıdır ve medullaya doğru düzleşir. Nefronun en uzun parçasıdır, kortikal parankimanın büyük bölümünü meydana getirir. Proksimal tübüller enine kesitlerde yuvarlak ya da oval görünümlüdür. Çoğu zaman dörtten sekize kadar değişen sayıdaki yuvarlak nukleus, her hücrenin merkezinde ya da tabanına doğru yerleşim gösterir (141).

Proksimal kıvrımlı tübülün hücreleri çok sayıdaki uzamış mitokondrisi sebebiyle asidofilik sitoplazmaya sahiptir. Hücrenin apikali fırçamsı kenarı oluşturan yaklaşık 1µ çapında mikrovilluslar bulunur. Bu hücrelerin sitoplazmalarının periferinde mikroviluslerin tabanları arasında çok sayıda kanalcık bulunur; bu kanacıklar proksimal kıvrımlı tübül hücrelerinin makromolekülleri absorbe etmede etkin rol oynarlar (137).

Böbrek cisimciğinde oluşan glomerül filtratı, emilimin başladığı yer olan proksimal kıvrımlı tübüllere ulaşır. Proksimal kıvrımlı tübüller filtrattaki glikoz ve aminoasitlerin tümünü, suyun ve sodyum klorürün %85'ini ve ayrıca fosfat ve kalsiyumu geri alır. Glikoz aminoasitler ve sodyum, proksimal tübül hücreleri tarafından bazolateral zarları üzerinde bulunan Na^+/K^+ -ATPaz etkinliğini içeren aktif bir süreç ile absorbe edilir (137).

Henle kulbu, proksimal kıvrımlı tübüllere yapıca çok benzeyen bir kalın inen kol; bir inen ince kol; bir çıkan ince kol ve bir çıkan kalın koldan oluşan U-şeklinde bir yapıdır. Kalın çıkan kol yapıca distal kıvrımlı tübüllere oldukça benzerdir. Henle kulbu suyun tutulmasında rol alır (137). Çıkan kol suya geçirgen olmadığından, süzülen suyun geri emilimi, çoğunlukla inen kolda, tübüller ve interstisyel sıvı arasındaki osmotik gradyanla

oluşur. Kolların kalın parçaları, proksimal tübüllerin değişen alçak kübik epitel ile kaplıdır, ince parçalar ise basit yassı epitel ile kaplıdır (142).

Henle kulbundan çıkan kalın kol kortekse girer; belli bir aşmadan sonra bükümlenir ve distal kıvrımlı tübüleri meydana getirir. Bu tübül çıkan kol gibi tek katlı kübik epitel ile sarılıdır. Distal kıvrımlı tübüller proksimal kıvrımlı tübüllerden farkı fırçası kenarlarının bulunmayışı ve nispeten küçük olmasıdır.

Distal kıvrımlı tübüller kortekste ilerlerken nefronlarına ait böbrek cisimciğinin damar kutbu ile ilişkilidir. Bu noktada distal tübül affarent arteriyol gibi farklılaşır. Distal kıvrımlı tübül hücreleri bu jukstaklomerüler bölgede genellikle prizmatik bir hal alır ve çekirdekleri bir araya gelir. Mikroskopik örneklerde çekirdeklerin yakın yerleşimden kaynaklı daha koyu görünen bu distal tübül segmenti makula densa olarak isimlendirilir (142). Makula densa, NaCl değişimindeki değişikliklere karşı duyarlıdır ve jukstaklomerüler hücrelerden renin salınımını tetikler. Renin, NaCl değişimi veya kan basıncı düştüğünde salgılanır. Ekstraklomerüler mezangial hücreler, birbirlerine ve jukstaklomerüler hücrelere gap-junction bağlantıları ile bağlanırlar (142).

Distal kıvrımlı tübüllerde aldosteron yoğunluğu yeterince yüksek olduğunda iyon değişimi oluşur; sodyum emilir potasyum iyonları atılır. Aynı zamanda tübüldeki iyona hidrojen ve amonyum iyonlarını verir. Bu aşmada kandaki asit baz dengesinin korunmasında çok önemlidir (137). Distal tübüllerden geçen idrar, düz toplayıcı kanalları oluşturan toplayıcı tübüllere boşalır. Bu kanallar medullar piramidin uç kısımlarına doğru genişler. Kortekste bulunan toplayıcı kanallar, her medular ışını boşaltan birkaç küçük toplayıcı tübül aracılığı ile birbirine bağlanır. Medullada idrar konsatrasyonunu artırmak için en önemli işlevi toplayıcı kanallar yapar. Su tüketimi sınırlı ise, antidüretik hormon salgılanır ve toplayıcı kanalların epitel glomerül filtratından emilip kan kapillerine aktarılan ve böylece vücutta tutulmuş olan suya geçirgen hale gelir (137).

4 GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Deney Hayvanlarının Temini

Deney çalışmamız Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınan 28.03.2019 tarih ve 19-04 nolu izin ile gerçekleştirildi. Dicle Üniversitesi Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden (DÜSAM) 10-12 haftalık 240-350 gr ağırlığında 30 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan temin edildi. Hayvanlar standart koşullar altında (oda sıcaklığı 24-26 °C, %55-60 nem oranı, 12 saat gece 12 saat gündüz ışık döngüsü olan odada) barındırıldı. Hayvaların beslenmeleri için adlibitum standart pelet yem ve içme suyu kullanıldı.

4.2 Deneyin Tasarlanması

Temin edilen hayvanlar, her bir grupta 6 hayvan olmak üzere 5 gruba ayrıldı. 1. Grup Kontrol, 2. Grup Diyabet, 3. Grup Diyabet+ Çörek Otu Yağı, 4. Grup Diyabet + E Vitamini, 5. Grup ise Diyabet + metformin grubu olarak tasarlandı. Deneyin ilk gününde tüm hayvanların ağırlıkları ve kan şekerleri ölçülüp kaydedildi. Daha sonra STZ ile diyabet grupları oluşturulup 1 hafta sonra deneye başlandı. Deney gruplarına ait yapılan işlemlerin ayrıntılı açıklaması Tablo 1'de verilmiştir.

Deney süresince (8 hafta) tüm grupların vücut ağırlıkları ve kan şekeri düzeyleri haftalık olarak ölçüldü. Deney bitiminde (56. gün) tüm denek grupların vücut ağırlıkları alındıktan sonra hayvanların kalplerinin sağ ventrikülünden biyokimyasal analizler ALT (Alanin Aminotransferaz), AST (Aspartat Aminotransferaz), ALP (Alkalen Fosfataz), üre, kreatin, kolesterol, sodyum, potasyum ve total protein serum kan düzeyleri ölçümü için yeteri kadar kan alındıktan sonra hayvanlar sakrifiye edildiler.

Tablo 1: Deney gruplarına yapılan işlemlerin ayrıntılı açıklaması

Deney grupları	Yapılan uygulamalar
Kontrol grubu	Kontrol grubu sıçanlarına herhangi bir işlem yapılmadı. Deney süresince ağırlıkları ve kan şekeri düzeyleri haftalık olarak izlendi
Diyabet grubu	DM grubu sıçanlarında diyabet oluşturuldu ve deney süresince ağırlıkları ve kan şekeri düzeyleri haftalık olarak izlendi
Diyabet + E vitamini grubu	DM+ E vitamini grubu sıçanlarında diyabet oluşturuldu ve 100 mg / kg vücut ağırlığına göre E vitamini zeytin yağı içinde çözündürülerek oral yolla verildi ve deney süresince ağırlıkları ve kan şekeri düzeyleri haftalık olarak izlendi.
Diyabet + Metformin grubu	DM+ Metformin grubu sıçanlarında diyabet oluşturuldu ve 100 mg / kg vücut ağırlığı Metformin salin solüsyonu içerisinde çözündürülerek oral yolla verildi ve deney süresince ağırlıkları ve kan şekeri düzeyleri haftalık olarak izlendi.
Diyabet + Çörek Otu Yağı grubu	DM+Çörek otu yağı grubu sıçanlarında diyabet oluşturuldu ve 2.5 ml / kg vücut ağırlığı Çörek Otu Yağı oral yolla verildi ve deney süresince ağırlıkları ve kan şekeri düzeyleri haftalık olarak izlendi.

4.3 Diyabetin Oluşturulması

Diyabet, gruplarında vücut ağırlığına göre tek doz 45 mg/ kg Streptozosin (STZ) (Sigma, USA), Sodyum Sitrat solüsyonu (pH: 4.5, 0.1 M) içerisinde çözündürülerek intraperitoneal yolla verilip oluşturuldu (143).

STZ uygulamasından 72 saat sonra 12 saatlik açlığın ardından hayvanların kuyruk veninden alınan kan ve glukometre aracılığı ile (VivaChek Eco) kan glukoz düzeyleri tespit edilip kaydedildi. Kan glukoz düzeyi 250 mg/dl üzerinde olan sıçanlar diyabet kabul edilip deneye alındı (144).

4.4 İlaç Dozlarının Uygulanması

E vitamini (katalog numarası: T325-25G, Sigma, St. Louis, Missouri, ABD), diyabetin oluşturulmasından 1 hafta sonra 100 mg / kg vücut ağırlığı dozunda zeytin yağı içerisinde çözündürülerek orogastrik yolla 56 gün süreyle her gün verildi (145). Metformin (katalog numarası:sc-202000B Santa Cruz Biotechnology, Inc), diyabet oluşturulduktan 1 hafta sonra 100 mg/kg dozunda salin solüsyonu içerisinde çözündürülerek orogastrik yolla 56 gün süreyle

verildi (146). Çörek otu yağı, yerel bir aktardan temin edildi ve diyabet oluşturulduktan 1 hafta sonra 2.5 ml/kg dozunda orogastrik yolla 56 gün süreyle verildi (147).

4.5 Histolojik Doku Takibi

Deney sonunda sıçanlar 75 mg/kg Ketamin + 10 mg/kg Ksilazin vücut ağırlığına göre anestezi altına alındı ve kalbin sağ ventrikülünden biyokimyasal analizler için kan örnekleri alındı. Abdominal bölgeden karaciğer ve böbrek dokuları disseke edildi ve ağırlıkları hassas bir terazi ile ölçüldü. Dokular histopatolojik ve inceleme için 24 saat süre ile Bouin solüsyonunda tespit edildi. Alınan dokular daha sonra %50, %70, %80, %90, %96 ve absolu alkolden geçirildi. Ksilende (2x30 dakika) şeffaflaştırılan dokular daha sonra 58°C'deki etüvde parafin inkübasyonuna alındı. 2 saat süreyle parafin banyosunda tutulan dokular daha sonra parafin bloklara gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan 5 mikrometre kalınlığında kesitler alınarak Hematoksilen-Eozin (H-E), Periyodik Asit Schiff (PAS) ve Masson Trikrom boyalarıyla boyandı. Elde edilen böbrek ve karaciğer preparatları ışık mikroskobu altında: morfolojik ölçümler (Glomerül çapı, proksimal ve distal tübül çapı, kapsül ve bazal membran kalınlıkları) ve histopatolojik incemeler gerçekleştirilerek mikrografları alındı.

4.6 Hematoksilen-Eozin Boyama Protokolü

1. Alınan kesitler ksilende 2x15 dakika bekletilerek deparafinize edilip şeffaflaştırıldı.
2. Kesitler azalan alkol serilerinden sonra distile suya getirildi.
3. Çekirdek boyaması için Harris Hematoksilen solüsyonunda 7 dakika boyunca kesitler tutuldu.
4. Akarsuda 5 dakika kadar bekletildikten sonra %90'lık etil alkole kesitler daldırıldı.
5. Zıt boyama olarak kesitler %1 alkolik eozin de 2 dakika boyunca bekletildi.
6. Kesitler artan alkol serilerinde hızlı bir şekilde daldırma işleminden ksilende 2x15 dakika bekletildi.
7. Kesitler entellan ile kapatıldı.

4.7 Periyodik Asit Schiff (PAS) Boyama Protokolü

1. Parafin bloktan elde edilen doku kesitleri 2x10 dakika ksilolde bekletilerek deparafinize edildi.

2. Azalan alkol serilerinden; %100 Alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika, %90'lık alkolde 5 dakika, %70'lik alkolde 2 dakika ve %50'lik alkolde 2 dakika bekletilerek distile suya kadar getirildi. (suda 5 dakika bekletildi.)
3. Kesitler PAS (Bio Optica, lot/cat#4117) kit prosedürü takip edilerek boyandı.
4. Kesitler üzerine A solüsyonundan 10 damla dökülerek 30 dakika bekledi.
5. Kesitler yıkanmadan üzerindeki solüsyon dökülerek, üzerlerine 15 damla B solüsyonu damlatıldı ve 10 dakika bekledi.
6. Kesitler çeşme suyunda şale içerisinde 5 dakika yıkandıktan sonra, distile suda 2 dakika yıkandı.
7. Kesitler üzerine 10 damla C solüsyonu damlatıldı, 10 dakika bekletildikten sonra distile suda yıkandı.
8. Kesitler üzerine 10 damla D solüsyonu damlatıldı, 20 dakika bekletildikten sonra distile suda yıkandı.
9. Kesitler üzerine 10 damla E solüsyonu damlatılarak 2 dakika bekletildi.
10. Kesitleri yıkamadan üzerindeki solüsyon dökülerek, üzerlerine F solüsyonundan 10 damla damlatıldı ve 3 dakika beklendikten sonra distile suda yıkandı.
11. Kesitler üzerine 10 damla G solüsyonundan damlatılarak 2 dakika bekletildikten sonra çeşme suyunda mavi boya gidinceye kadar yaklaşık 5 dakika yıkandı.
12. Kesitleri artan alkol serilerinden geçirildi. Absolüt alkolde (%100'lük) 1 dakika bekletildi.
13. Kesitleri parlatma ve temizleme için 2x10 dakika ksilol serilerinden geçirilerek daha sonra boyanmış doku üzerine entellan damlatılarak lamelle kapatılıp kuruduktan sonra mikroskopta incelemeye hazır hale getirildi.

4.8 Masson Trikrom Boyama Protokolü

1. Parafin bloktan elde edilen doku kesitleri 2x10 dakika ksilolde bekletilerek deparafinize edildi.
2. Azalan alkol serilerinden; %100 Alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika, %90'lık alkolde 5 dakika, %70'lik alkolde 2 dakika ve %50'lik alkolde 2 dakika bekletilerek distile suya kadar getirildi. (suda 5 dakika)

3. Doku kesitleri Masson Trikrom (Bio Optica, lot/cat# 3916) hazır kit prosedürü ile takip edilerek boyandı.
4. Kesitlerin üzerine 6 damla A solüsyonu damlatıldı. Üzerine 6 damla B solüsyonu damlatılarak 10 dakika beklendi.
5. Doku kesitleri yıkanmadan üzerlerine solüsyon C' den 10 damla damlatıldı ve 4 dakika beklendi.
6. Kesitler distile su içerisinde 3-4 saniye hızlıca yıkanarak üzerine 10 damla D solüsyonu damlatılıp 4 dakika beklendi.
7. Kesitler distile su içerisinde yıkanarak üzerine 10 damla E solüsyonundan damlatılıp 10 dakika beklendi.
8. Kesitler yıkanmadan üzerlerine F solüsyonundan 10 damla damlatılarak 5 dakika beklendi.
9. Kesitler distile suda yıkanarak artan alkol serilerinden geçirildi. Absolut alkolde (%100'lük) 1 dakika bekletildi.
10. Kesitler parlatma ve temizleme için 2x10 dakika ksilol serilerinden geçirildi, daha sonra boyanmış doku üzerine entellan damlatılarak lamelle kapatılıp kuruduktan sonra mikroskopta incelemeye hazır hale getirildi.

4.9 Morfometrik Ölçümler

Glomerüler çap ve membran kalınlığı ölçümleri için her bir grupta kesit başına 10 adet glomerül baz alındı ve çaplar için 4 farklı alandan çap ölçümü yapıldı. Yapılan ölçümlerin ortalaması alındı Membrane kalınlığı için 10 farklı alan saptandı. Yapılan ölçümlerin ortalaması alındı.

Distal tübül çapı ve membran kalınlığı belirlemek için her bir grupta kesit başına 10 adet distal tübül belirlendi ve bunların çapı için 4 farklı alandan çap ölçümü yapıldı. Membran kalınlıkları için her bir tübülde 10 farklı bölgeden ölçüm yapıldı. Tüm ölçümlerin ortalaması alındı.

Proksimal tübül çapı ve membran kalınlığı belirlemek için her bir grupta kesit başına 10 adet proksimal tübül belirlendi ve bunların çapı için 4 farklı alandan çap ölçümü yapıldı ve

ortalamları alındı. Membran kalınlıkları için her bir tübülde 10 farklı bölgeden ölçüm yapıldı. Tüm ölçümlerin ortalaması alındı.

Böbreğin fibröz kapsül kalınlığı için her bir grupta kesit başına 10 farklı alandan ölçümler yapıp ortalaması alındı.

4.10 Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Sakrifiye edilen hayvanlardan alınan kan örnekleri 15 dakika 4000 rpm’de santrifüje edildi. Biyokimya parametreleri Beckman Coulter (AU5800, Germany) cihazı ile fotometrik metoduyla çalışıldı.

4.11 İstatistiksel Analiz

Yapılan tartım, ölçüm ve analizlerin sonucunda elde edilen böbrek ağırlığı, karaciğer ağırlığı ile kandaki glikoz, üre, kreatin, AST, ALT, kolesterol, trigliserit, total protein, albümin, alkalen fosfataz, ürik asit, sodyum ve potasyum ayrıca mikroskopik düzeyde ölçümü yapılan glomerül çapı, kapsulla kalınlığı, proksimal tübül çapı, distal tübül çapı ile proksimal ve distal tübüllere ait membran kalınlıkları ölçümleri istatistiksel yönden değerlendirildi. Elde edilen veriler istatistiksel analiz öncesi normallik testine tabi tutuldu. Tüm datasetlerin normal dağılım göstermediği sonucuna ulaşıldıktan sonra parametrik olmayan Kruskal Wallis testine göre istatistiksel anlamlılık değerlendirildi. Gruplar arasındaki çoklu karşılaştırmada Post-hoc Tamhane’s T2 analizi kullanıldı ve sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde gösterildi.

5 BULGULAR

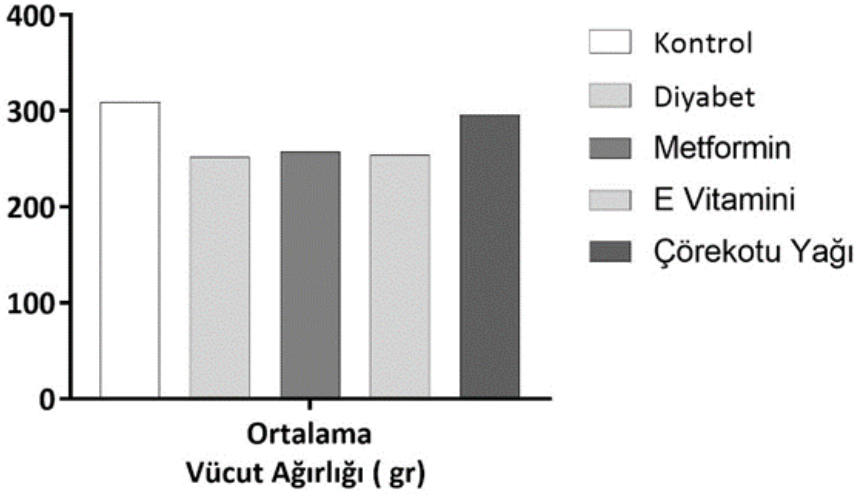
5.1 Morfolojik Bulgular

5.1.1 Vücut, böbrek ve karaciğer ağırlık sonuçları

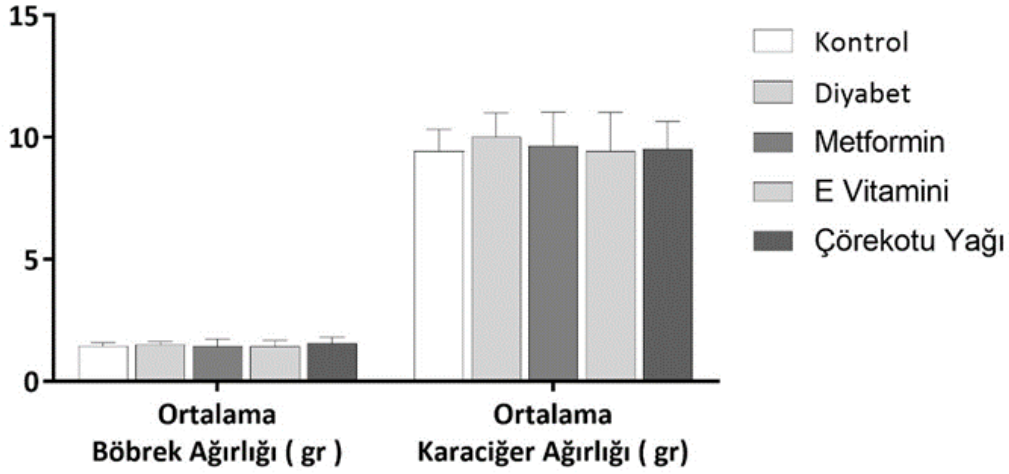
STZ'nin neden olduğu diyabetik sıçanlarda metformin, E vitamini ve çörek otu yağının vücut ağırlığı üzerindeki etkisi Tablo 2'de özetlenmiştir. Beş gruptaki sıçanların vücut ağırlıklarındaki değişiklikler araştırıldı. Çalışmada kullanılan grupların ortalamaları 274-284 g aralığında kaydedildi. Çalışmanın bitiminde (56. Gününde) kontrol grubunda yer alan hayvanların vücut ağırlıkları ortalamasının 309,05 gr olduğu görüldü. Diyabet grubunda ise vücut ağırlık ortalaması 252,60 gr olarak hesaplandı. Metformin grubunda ağırlık ortalamasının 257,83 gr, E vitamini grubunda bu ortalamanın 254,60 gr, Çörek otu yağı grubunda ise vücut ağırlık ortalamasının 296,00 olduğu tespit edildi (Tablo 2, Resim 1). Metformin ve E vitamini grubundaki ratlarda, kilo kaybı üzerinde pozitif bir etkisinin olmadığını bunun aksine çörek otu yağının, diyabetin neden olduğu kilo kaybını belirgin bir şekilde azalttığını tespit edildi. Morfolojik parametrelerden, böbrek ağırlığı ve karaciğer ağırlığında gruplar arasında herhangi anlamlı bir fark olmadığı (Resim 2) sonucuna varıldı ($p>0,05$).

Tablo 2: Ratların vücut, böbrek ve karaciğer ortalama ağırlıkları.

Deney grupları	Ortalama Vücut Ağırlığı (gr)	Ortalama Böbrek Ağırlığı (gr)	Ortalama Karaciğer Ağırlığı (gr)
Kontrol	309,05	1,45	9,43
Diyabet	252,6	1,50	10,02
Diyabet + Metformin	257,83	1,43	9,66
Diyabet + E vitamini	254,6	1,42	9,45
Diyabet + Çörek otu yağı	296,0	1,55	9,52



Resim 1: Grupların ortalama vücut ağırlıkları



Resim 2: Grupların böbrek ve karaciğer ağırlıkları

5.2 Morfometrik Bulguların Analizi

Proksimal tübül çap değerinin en yüksek metformin grubunda olduğu tespit edildi. Ayrıca bu grubun proksimal tübül çapının E vitamini ve Çörek otu yağı grubu ile benzer düzeyde ($p>0,05$) olduğu görüldü. E vitamini grubunun proksimal tübül çapı hem metformin hem de çörekotu gruplarına benzemenin yanı sıra diyabet grubu tübül çapıyla da benzer

($p>0,05$) olduğu tespit edildi (Tablo 3, Resim 3). En küçük proksimal tübül çap ortalamasının kontrol grubunda olduğu ve diyabet grubu hariç tüm gruplardan anlamlı derecede farklı olduğu ($p<0,05$) tespit edildi.

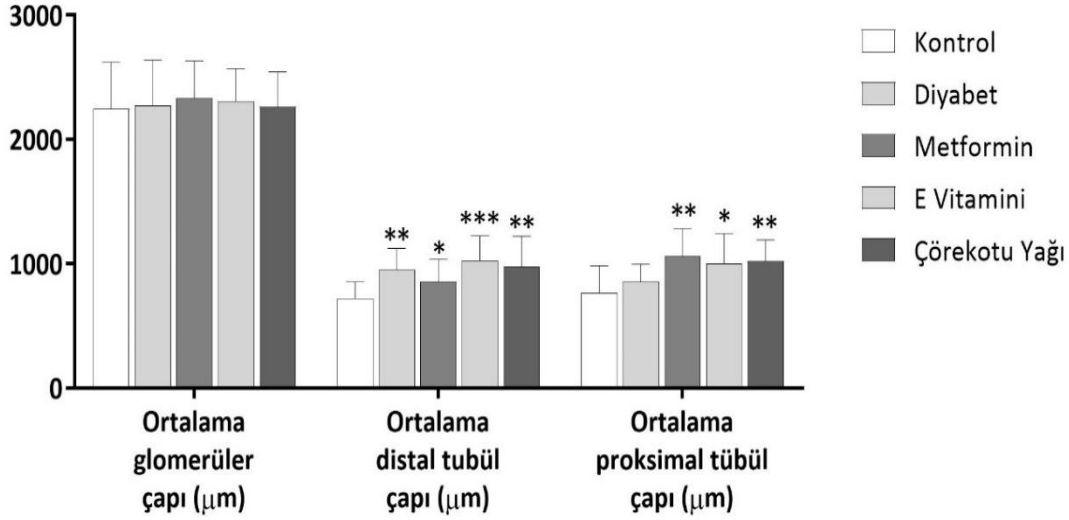
Distal tübül çapının da en düşük değerinin kontrol grubunda olduğu ve tüm gruplardan anlamlı derecede farklı olduğu ($p<0,05$) tespit edildi. E vitamini grubunun distal tübül çapı (Tablo 3, Resim 3) en büyük değere sahipti ve diyabet ile çörekotu yağı grupları ile aralarında anlamlı bir fark söz konusu değildi ($p>0,05$). Metformin grubu ikinci en küçük distal tübül çap ortalamasına sahipti ve bütün gruplardan anlamlı derecede farklı ($p<0,05$) bir ortalama sahip oldu. Morfolojik parametrelerden, kapsulla kalınlığı, proksimal ve distal tübül membran kalınlıklarında gruplar arasında (Tablo 4) herhangi anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varıldı ($p>0,05$).

Tablo 3: Deney gruplarının glomerül, proksimal tübül, distal tübül ortalama çapları

Deney grupları	Ortalama glomerüler çapı (μm)	Ortalama distal tübül çapı (μm)	Ortalama proksimal tübül çapı (μm)
Kontrol	2247,13 $\pm$ 373,71	722,04 $\pm$ 130,68	762,84 $\pm$ 221,53
Diyabet	2270,14 $\pm$ 369,14	949,56 $\pm$ 174,17	853,31 $\pm$ 142,69
Diyabet + Metformin	2334,29 $\pm$ 296,67	856,99 $\pm$ 180,23	1059,11 $\pm$ 221,27
Diyabet + E vitamini	2308,71 $\pm$ 260,82	1027,48 $\pm$ 196,88	999,22 $\pm$ 241,97
Diyabet + Çörek otu yağı	2262,45 $\pm$ 281,41	972,73 $\pm$ 247,82	1021,04 $\pm$ 247,82

Tablo 4: Deney gruplarının ortalama kapsül, proksimal ve distal tübül kalınlıkları

Deney grupları	Ortalama Kapsül kalınlığı (μm)	Ortalama distal tübül membran kalınlığı (μm)	Ortalama proksimal tübül membran kalınlığı (μm)
Kontrol	131,03 $\pm$ 38,66	18,49 $\pm$ 3,26	21,53 $\pm$ 5,18
Diyabet	105,04 $\pm$ 16,55	18,95 $\pm$ 3,37	22,98 $\pm$ 5,35
Diyabet + Metformin	102,14 $\pm$ 34,56	22,15 $\pm$ 5,28	27,98 $\pm$ 5,88
Diyabet + E vitamini	114,49 $\pm$ 22,85	22,22 $\pm$ 4,76	25,71 $\pm$ 6,33
Diyabet + Çörek otu yağı	128,55 $\pm$ 18,03	20,78 $\pm$ 3,82	26,67 $\pm$ 6,85



Resim 3: Ortalama glomerül, distal ve proksimal tübül ortalama çapları. Glomerül çap ortalamaları için gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). Distal ve proksimal tübül çapları için ise $*p<0,05$, $**p<0,05$, $***p<0,05$

5.3 Biyokimyasal Analiz Sonuçları

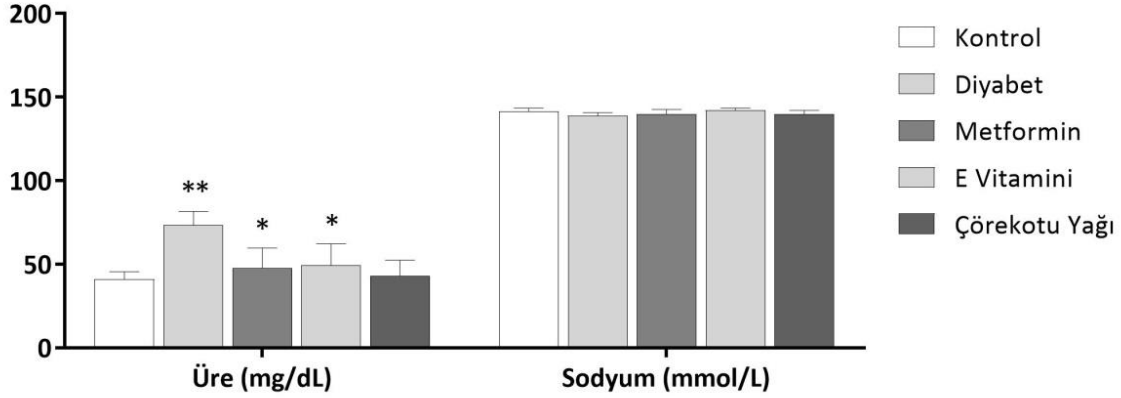
5.3.1 Kan üre değerleri

Kan üre düzeyinin en düşük düzeyde kontrol grubunda olduğu ve üre miktarının diyabet grubuyla arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu sonucuna ulaşıldı ($p<0,05$). Metformin ve E Vitamini gruplarının kan üre düzeylerinin ise hem kontrol hem de diyabet gruplarına benzer düzeyde ($p>0,05$) olduğu ve her iki grubun arasında bir değer aldığı görüldü. Çörek otu grubunun kan üre düzeyinin ise kontrol grubuyla benzer olduğu ($p>0,05$) ancak diyabet, metformin ve E vitamini gruplarından anlamlı düzeyde farklı olduğu ($p<0,05$) sonucuna ulaşıldı (Tablo 5, Resim 4).

Tablo 5: Deney grupları istatistiksel analiz sonuçları

	Kontrol	Diyabet	Metformin	E Vitamini	Çörekotu Yağı
Böbrek Ağırlığı	1,45±0,13	1,50±0,13	1,43±0,30	1,42±0,25	1,55±0,25
Karaciğer Ağırlığı	9,43±0,90	10,02±0,98	9,66±1,37	9,45±1,57	9,52±1,14
Glikoz	123,38±186,35	559,40±116,99	553,00±136,73	460,00±179,31	416,17±190,06
Üre	41,00±4,65^a	73,20±8,32^b	47,60±12,22^{ab}	49,20±13,01^{ab}	43,00±9,35^a
Kreatin	0,24±0,03	0,26±0,02	0,23±0,01	0,24±0,02	0,23±0,04
AST	184,50±56,20	509,40±284,78	253,20±115,34	215,20±106,40	187,00±89,60
ALT	83,17±32,39	284,00±163,53	143,00±68,48	114,60±66,71	85,00±44,32
Kolesterol	50,67±5,28	56,20±8,61	51,40±1,95	53,20±6,50	65,17±17,76
Trigliserit	51,33±21,74	73,00±29,01	88,00±44,14	68,20±30,74	310,67±501,23
Total Protein	6,48±0,42	6,53±0,46	6,15±0,18	6,65±0,52	6,49±0,52
Albumin	2,95±0,33	3,06±0,12	2,98±0,11	3,12±0,08	3,13±0,19
Alkalen Fosfataz	449,50±579,50	933,60±447,63	739,80±380,13	794,20±591,52	559,33±393,57
Urik Asit	0,97±0,16	0,88±0,32	0,68±0,11	0,82±0,16	0,77±0,33
Sodyum	141,50±1,87	138,80±1,92	139,80±2,77	142,00±1,41	139,67±2,42
Potasyum	5,63±0,33	6,11±0,43	5,76±0,78	5,31±0,58	5,98±1,45
Glomerül Çapı	2247,13±373,71	2270,14±369,14	2334,29±296,67	2308,71±260,82	2262,45±281,41
Kapsulla Kalınlığı	131,03±38,66	105,04±16,55	102,14±34,56	114,49±22,85	128,55±18,03
Proksimal Tübül Çapı	762,84±221,53^c	853,31±142,69^{bc}	1059,11±221,27^a	999,22±241,97^{ab}	1021,04±170,11^a
Distal Tübül Çapı	722,04±130,68^c	949,56±174,17^{ab}	856,99±180,23^b	1027,48±196,88^a	972,73±247,82^{ab}
Distal Tübül Membran Kalınlığı	18,49±3,26^b	18,95±3,37^{ab}	22,15±5,28^{ab}	22,22±4,76^a	20,78±3,82^{ab}
Proksimal Tübül Membran Kalınlığı	21,53±5,18	22,98±5,35	27,98±5,88	25,71±6,33	26,67±6,85

Not: Gruplar arasındaki farklılıklar a, b ve c üst karakter olarak gösterilmiştir.



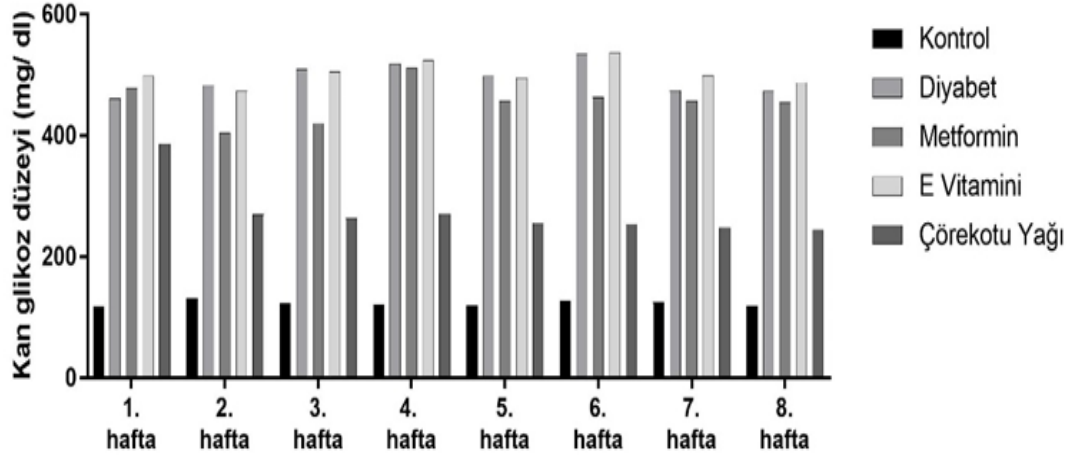
Resim 4: Üre ve sodyum düzeyleri. *p<0,05, **p

5.3.2 Kan glikoz değerleri

Haftalık olarak ölçülen kan glikoz düzeyleri ortalaması alındığında, 8 haftalık kan glikoz düzey ortalamasının kontrol grubunda $123,38 \pm 4,84$, Diyabet grubunda ise $493,75 \pm 25,26$ olduğu, Metformin grubunda 8 haftalık kan glikoz ortalamasının $455,63 \pm 32,86$ olduğu, E Vitamini grubu ve Çörekotu yağında ise 8 haftalık kan glikoz düzey ortalamalarının sırasıyla $502,13 \pm 19,96$ ve $274,13 \pm 46,24$ olduğu tespit edildi (Tablo 6, Resim 5).

Tablo 6: Deney gruplarının haftalık kan glikoz düzeyleri

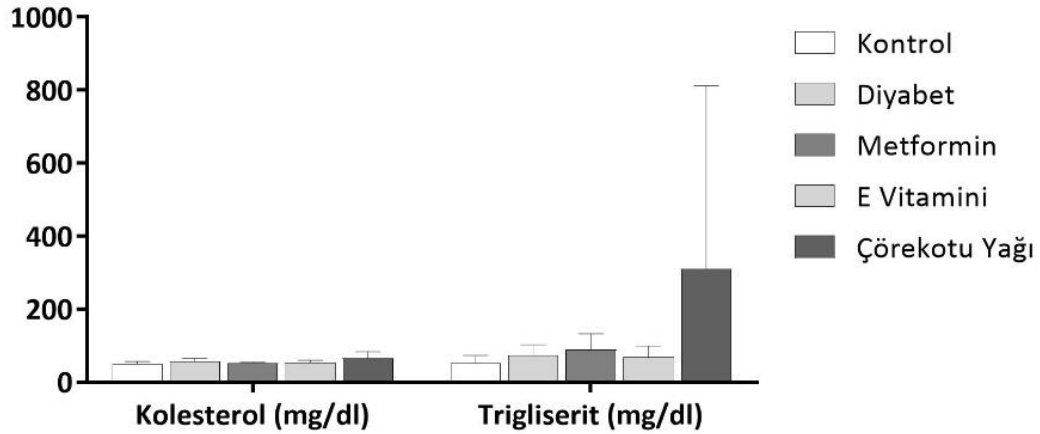
Kan glikoz düzeyi (mg/ dl)	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta	5. hafta	6. Hafta	7. hafta	8. Hafta
Kontrol	118	132	124	121	120	128	125	119
Diyabet	461	483	509	518	498	534	474	473
Metformin	478	404	420	511	457	463	457	455
E vitamini	498	473	505	524	495	536	499	487
Çörek otu yağı	386	270	264	271	256	254	248	244



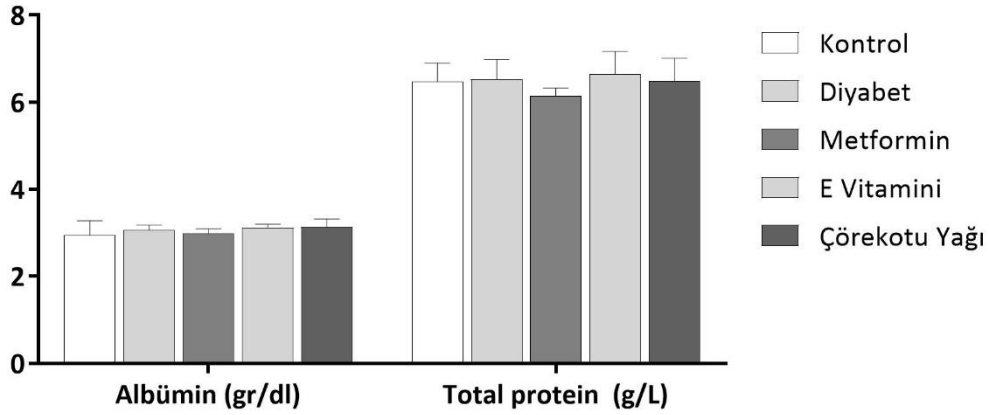
Resim 5: Deney grupları haftalık kan glikoz düzeyleri.

5.3.3 Kreatin, AST, ALT, kolesterol, trigliserit, total protein, albümin, alkalen fosfataz, ürik asit, sodyum ve potasyum değerleri

Yaptığımız istatistiksel analiz sonucunda biyokimyasal parametrelerden, kreatin, AST, ALT, kolesterol, trigliserit, total protein, albümin, alkalen fosfataz, ürik asit, sodyum ve potasyumda, gruplar arasında herhangi anlamlı bir fark olmadığı (Resim 6-10 ve Tablo 7-9) sonucuna ulaşıldı ($p>0,05$).



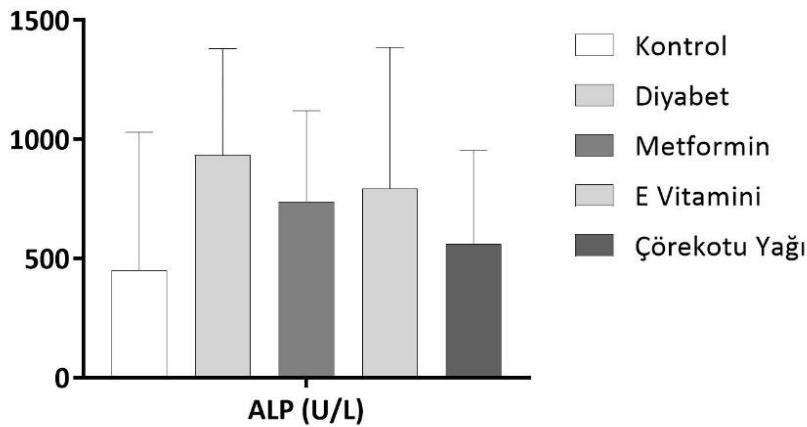
Resim 6: Grupların kolesterol ve trigliserit oranları. Gruplar arasında bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Resim 7: Grupların albümin ve total protein oranları. Gruplar arasında bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 7: Deney gruplarının karaciğer enzimlerinin karşılaştırılması

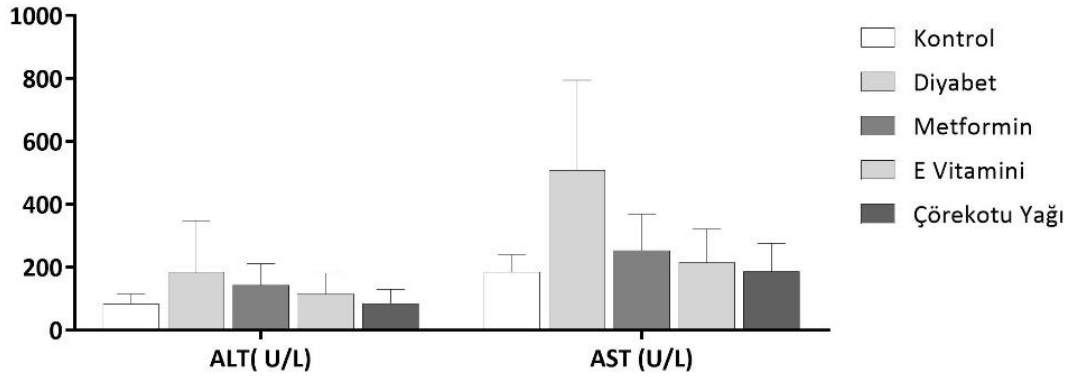
Deney grupları	Albümin (gr/dl)	Kolesterol (mg/dl)	Total protein (g/L)	Trigliserit (mg/dl)
Kontrol	2,95±0,33	50,67±5,28	6,48±0,42	51,33±21,74
Diyabet	3,06±0,12	56,20±8,61	6,53±0,46	73,00±29,01
Diyabet + Metformin	2,98±0,11	51,40±1,95	6,15±0,18	88,00±44,14
Diyabet + E vitamini	3,12±0,08	53,20±6,50	6,65±0,52	68,20±30,74
Diyabet + Çörek otu yağı	3,13±0,19	65,17±17,76	6,49±0,52	310,67±501,23



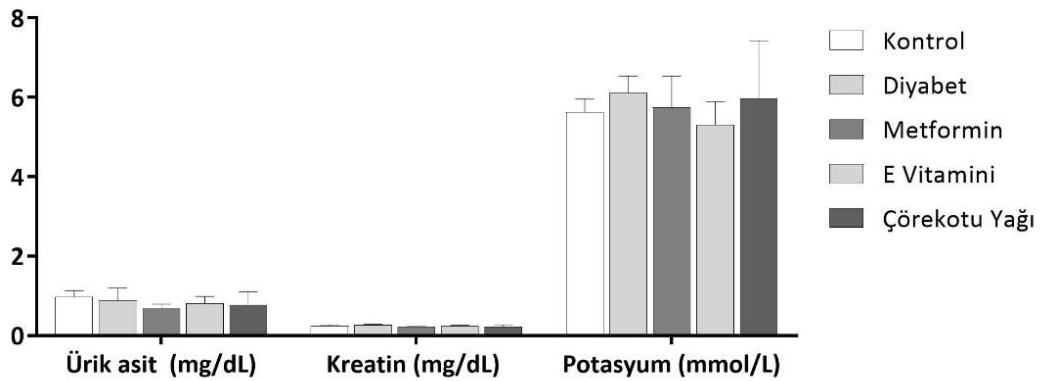
Resim 8: Grupların alkalen fosfat düzeyleri. Gruplar arasında bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 8: Deney gruplarının karaciğer fonksiyonlarının karşılaştırması

Deney grupları	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)
Kontrol	83,17±32,39	184,50±56,20	449,50±579,50
Diyabet	284,00±163,53	509,40±284,78	933,60±447,63
Diyabet + Metformin	143,00±68,48	253,20±115,34	739,80±380,13
Diyabet + E vitamini	114,60±66,71	215,20±106,40	794,20±591,52
Diyabet + Çörek otu yağı	85,00±44,32	187,00±89,60	559,33±393,57



Resim 9: ALT ve AST düzey ortalamaları. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).



Resim 10: Ürik asit, kreatin ve potasyum düzeyleri. Gruplar arasında bir fark bulunmamaktadır ($p>0,05$).

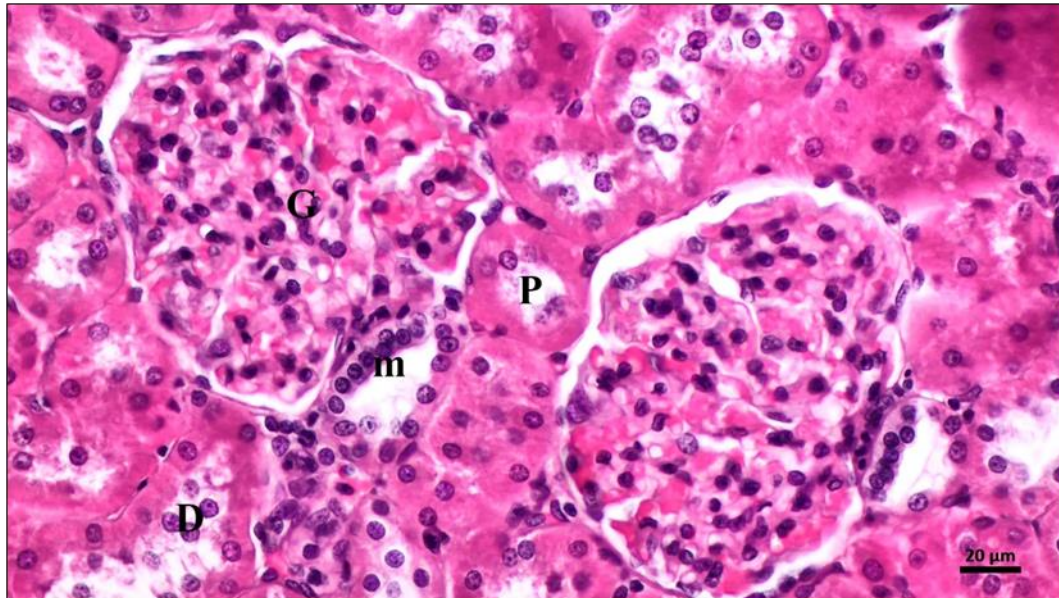
Tablo 9: Deney gruplarının böbrek fonksiyonlarının karşılaştırması

Deney grupları	Üre (mg/dL)	Ürik asit (mg/dL)	Kreatin (mg/dL)	Sodyum (mmol/L)	Potasyum (mmol/L)
Kontrol	41,00±4,65	0,97±0,16	0,24±0,03	141,50±1,87	5,63±0,33
Diyabet	73,20±8,32	0,88±0,32	0,26±0,02	138,80±1,92	6,11±0,43
Diyabet + Metformin	47,60±12,22	0,68±0,11	0,23±0,01	139,80±2,77	5,76±0,78
Diyabet + E vitamini	49,20±13,01	0,82±0,16	0,24±0,02	142,00±1,41	5,31±0,58
Diyabet + Çörek otu yağı	43,00±9,35	0,77±0,33	0,23±0,04	139,67±2,42	5,98±1,45

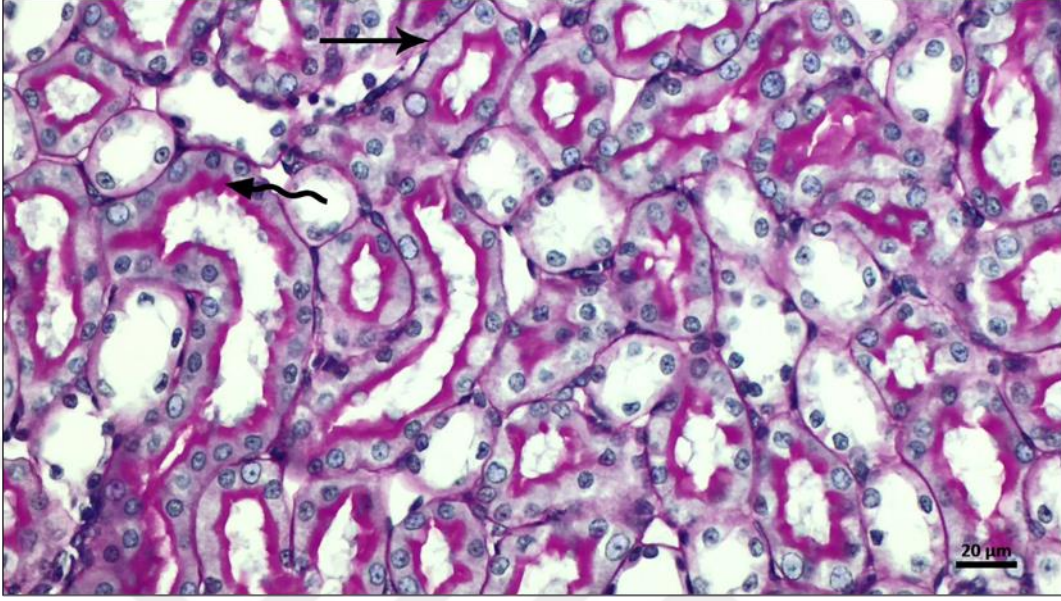
5.4 Böbrek Histopatolojik Bulguları

5.4.1 Kontrol grubu histopatolojik bulguları

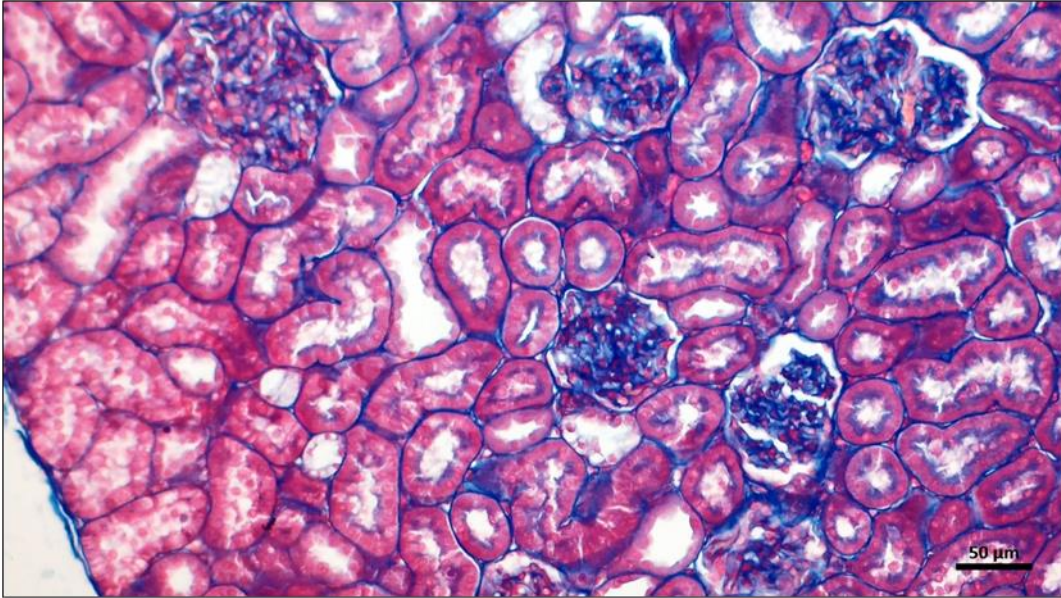
Bowman kapsülü, Bowman aralığı ve glomerüler kapillerler normal histolojik yapıda izlendi. Böbrek tübüllerini döşeyen epitelyal hücreler fırçası kenar ve bazal membranlar intakt olarak izlendi (Resim 11-16).



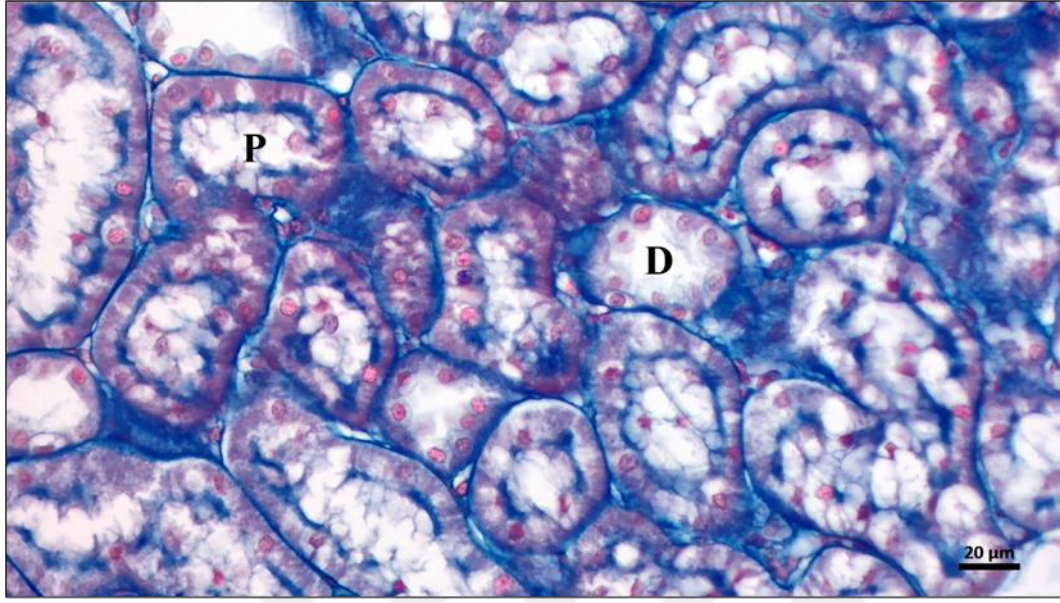
Resim 11: Kontrol grubu böbrek kesiti. Böbrek korteksinde makula densa (m), glomerül (G), proksimal tübül (P), distal tübül (D) normal yapıda izlenmektedir, (H-E, Bar: 20 µm).



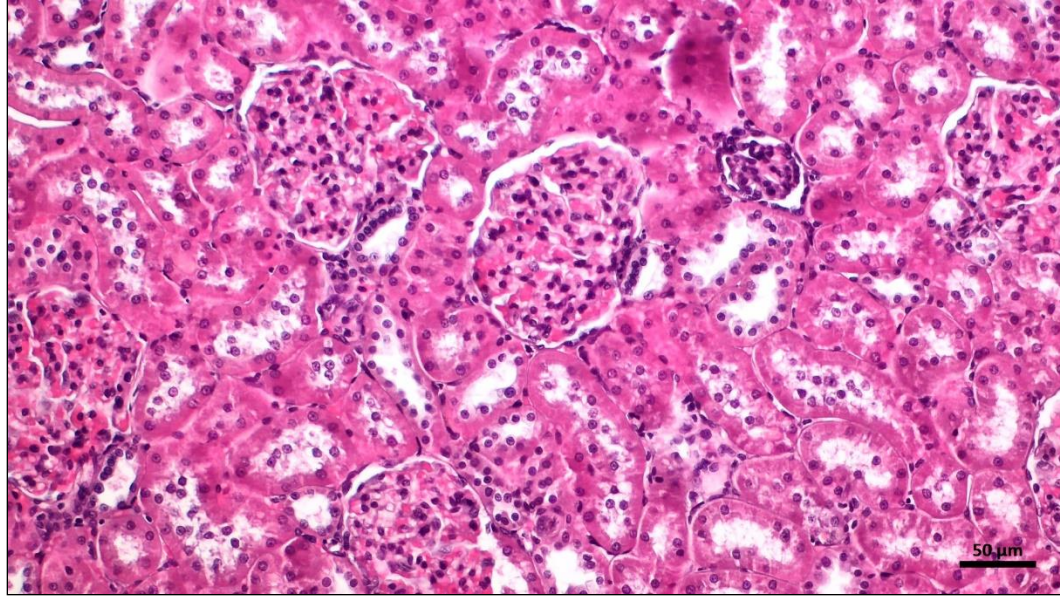
Resim 12: Kontrol grubu böbrek kesiti. Tübül bazal membranları (→) ve proksimal tübüllerde fırçası kenar (kırımlı ok) intakt görülüyor, (PAS, Bar: 20 µm).



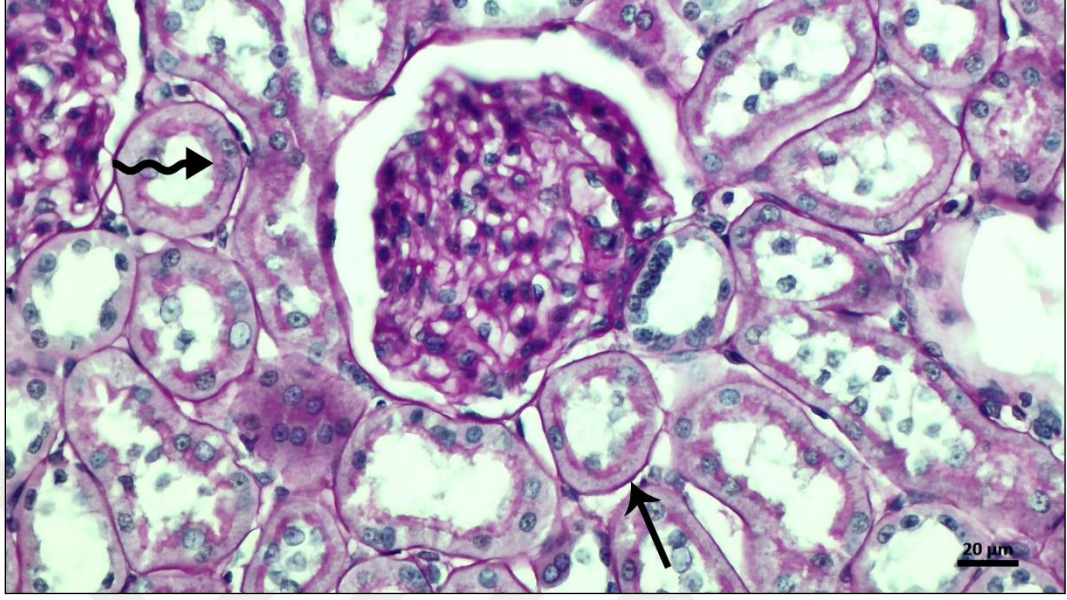
Resim 13: Kontrol grubu böbrek kesiti. Normal histolojik yapıda glomerüler ve tübüler yapı görülüyor, (Masson Trikrom, Bar: 50 µm).



Resim 14 : Kontrol grubu böbrek kesiti. Proksimal (P) ve distal (D) tübüller görülüyor, (Masson Trikrom, Bar: 20 µm).



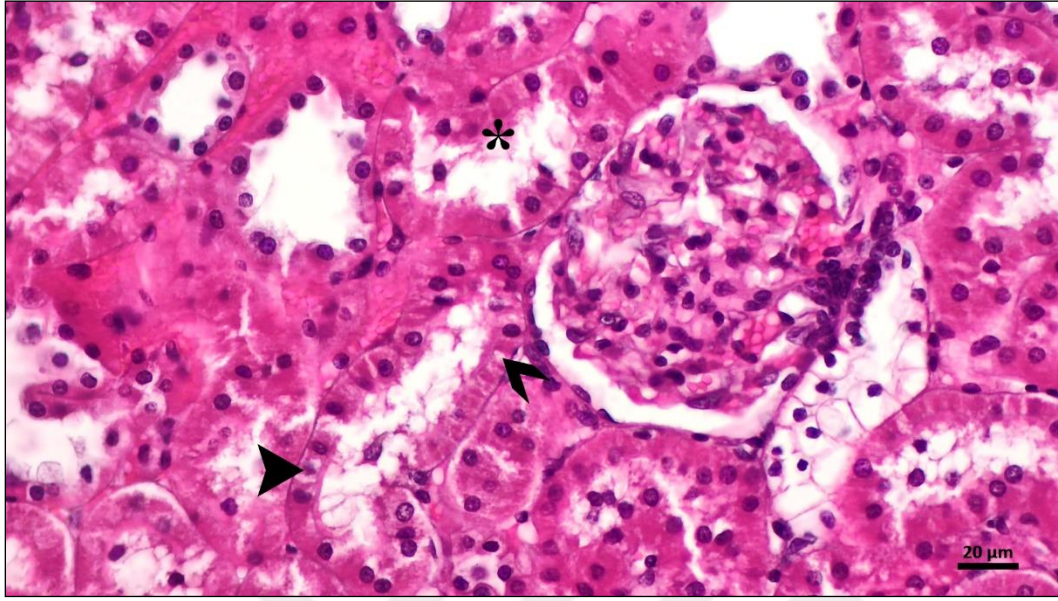
Resim 15: Kontrol grubu böbrek kesiti. Normal yapıda böbrek dokusu. (H-E, Bar: 50 µm).



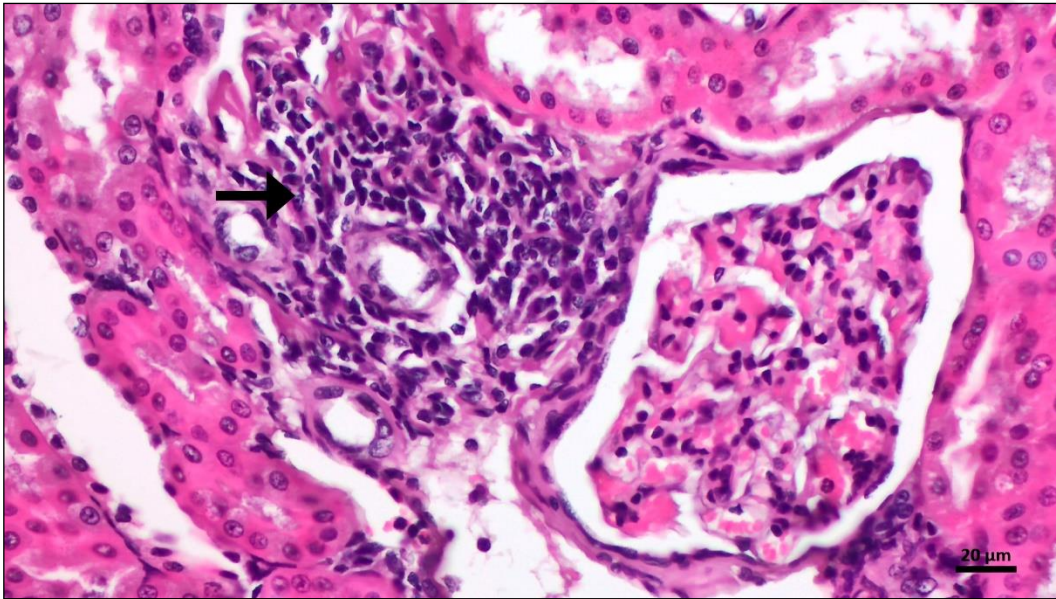
Resim 16: Kontrol grubu böbrek kesiti. Proksimal tübüllerdeki fırçası kenar (kıvrımlı ok) kaybı ve bowman kapsülü ve tübüller bazal membranlarda (→) intakt görülüyor, (PAS, Bar: 20 μ m).

5.4.2 Diyabetik grup histopatolojik bulguları

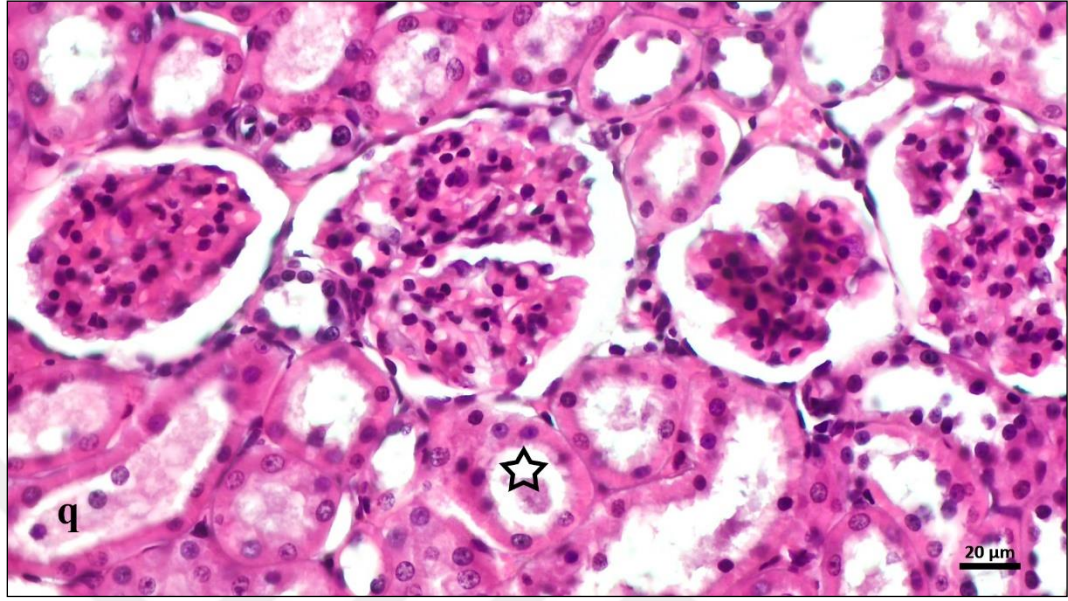
Proksimal kıvrımlı tübüller atrofik ve bir kısmında tübüler nekrozis izlenirken, bazı tübül epitel hücrelerinde piknotik çekirdekler, düzensiz vakuollü sitoplazma ve ödem seçildi. PAS ile boyanan kesitlerde fırçası kenar kaybı ve membranlarında kalınlaşma ile perforasyon izlendi. Bazı böbrek kesitlerinde interstisyumda kronik inflamasyon, hücre içi infiltrasyon ve fibrozis izlendi (Resim 17-22).



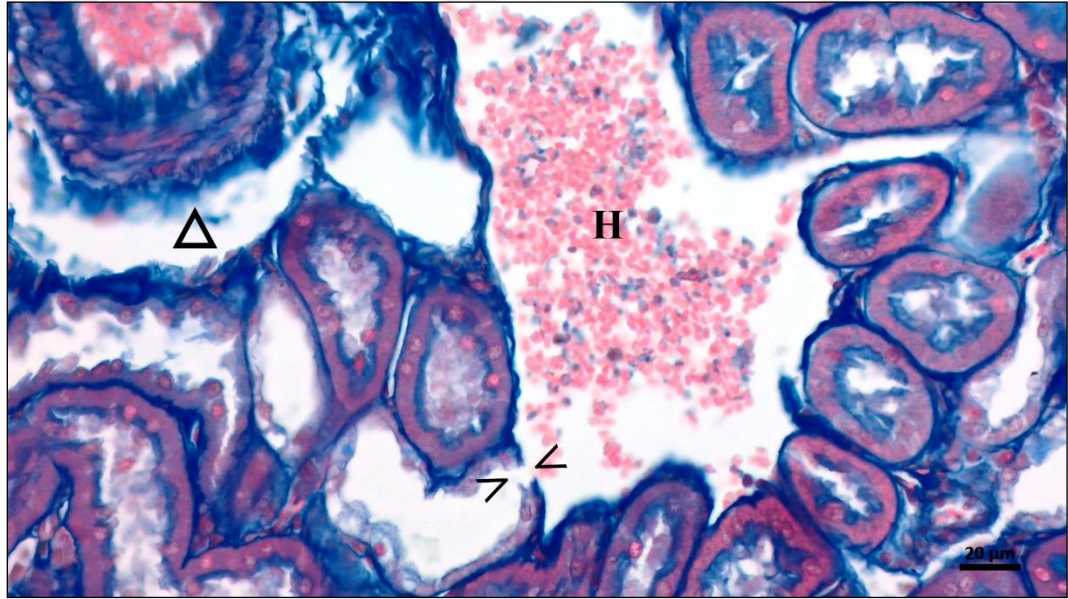
Resim 17: Diyabet grubu böbrek kesiti. Bazı proksimal kıvrımlı tübüllerde nekroz (*) vaküllü sitoplazma (➤) ile distal tübül epitel hücrelerinde piknotik çekirdekler (➤) ve düzensizlikler görülüyor. (H-E Bar: 20 μm)



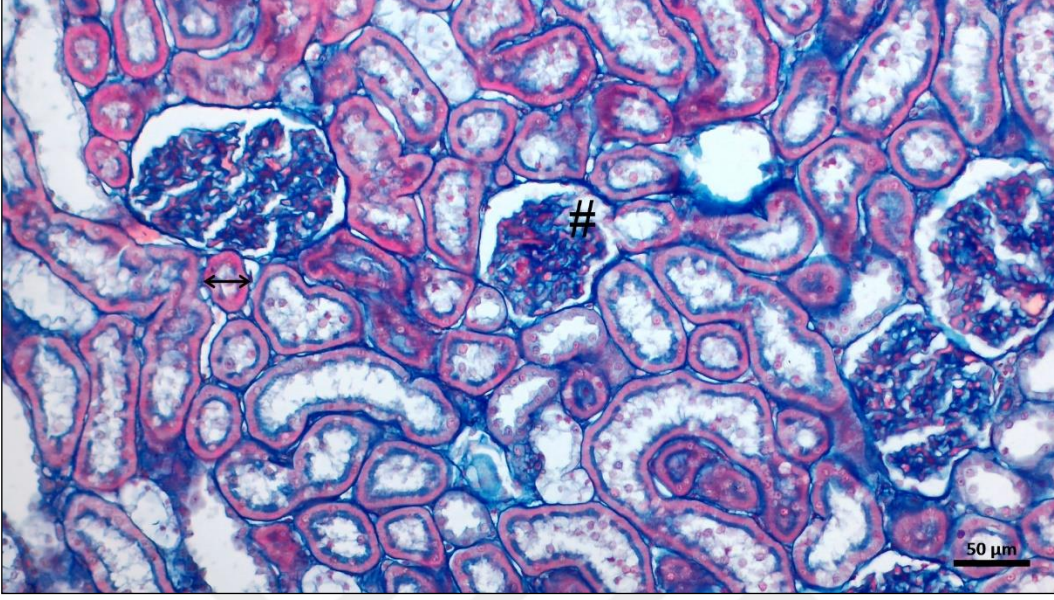
Resim 18: Diyabet grubu böbrek kesiti. Glomerüller idrar kutbuna doğru mononükleer hücre infiltrasyonu (➔), (H-E, Bar: 20 μm).



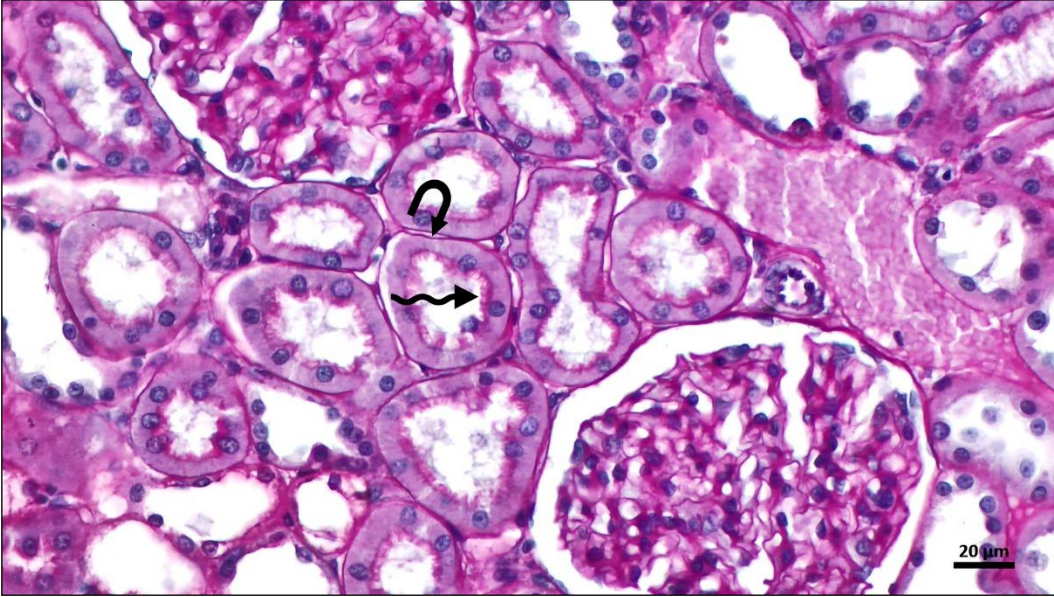
Resim 19: Diyabet grubu böbrek kesiti. Atrofik glomerüllerin yanısıra proksimal tübüllerinde protein birikimi (☆) ve deskuame epitel hücreleri (q) izlenmektedir, (H-E, Bar: 20 µm).



Resim 20: Diyabet grubu böbrek kesiti. Perivasküler ödem (Δ) yanısıra hemoraji (H) ve tübüler perforasyon (><) izlenmektedir, (Masson Trikrom, Bar: 20 µm).



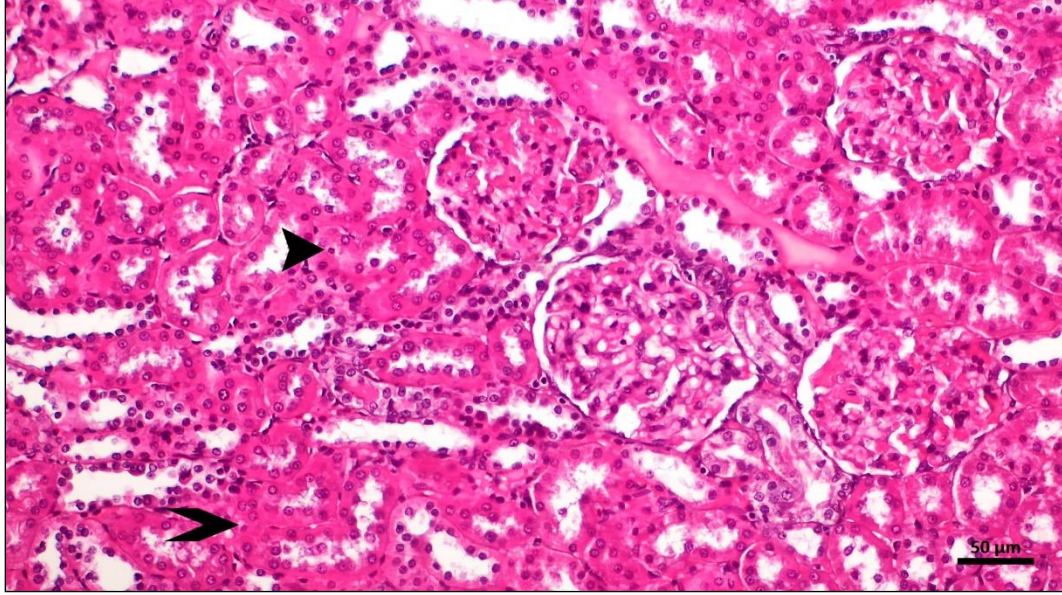
Resim 21: Diyabet grubu böbrek kesiti. Atrofik tübül (↔) atrofik glomerüler (#) ve tübüler dejenerasyon izlenmektedir, (Masson Trikróm, Bar: 20 μm).



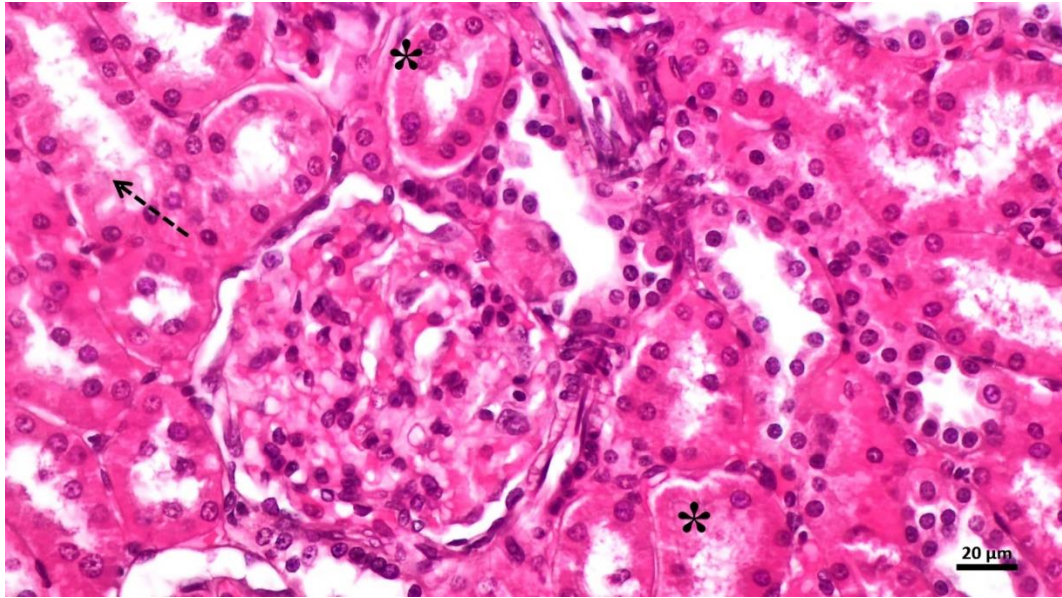
Resim 22: Diyabet grubu böbrek kesiti. Fırçası kenar kaybı (kırımlı ok), Bowman kapsülü ve bazal membranlarda ondülasyon (⤿) ile kalınlaşmalar izlenmektedir, (PAS, Bar: 20 μm).

5.4.3 Metformin grubu histopatolojik bulguları

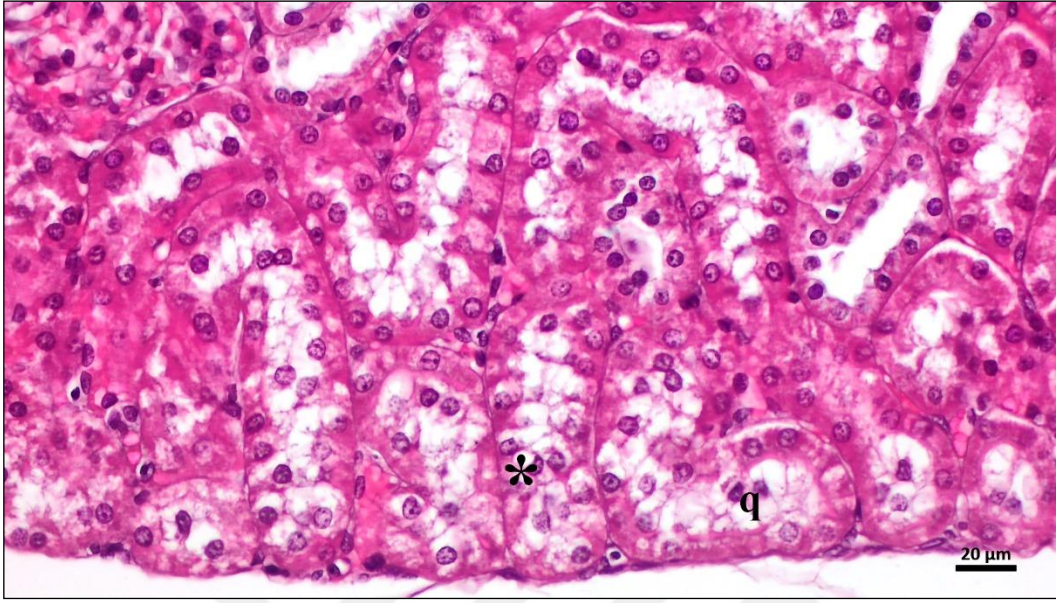
Diyabet grubundaki böbrek korteksinde izlenen histopatolojik lezyonların kısmen düzeldiği izlendi. PAS ile boyanan böbrek kesitlerinde fırçamsı kenar ve bazal membranlarında düzensizlikler görüldü (Resim 23-28).



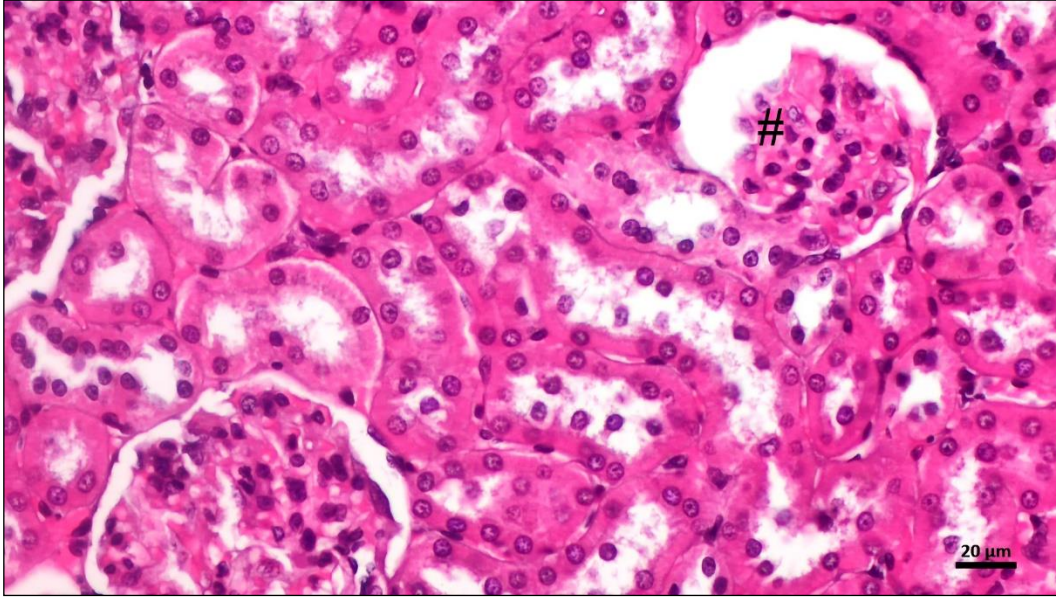
Resim 23: Diyabet + Metformin grubu böbrek kesiti. Tübül epitel hücrelerinde piknotik çekirdekler (►) dejeneratif yapılar ile vakuollü sitoplazma (►) devam ettiği görülüyor, (H-E, Bar: 50 µm).



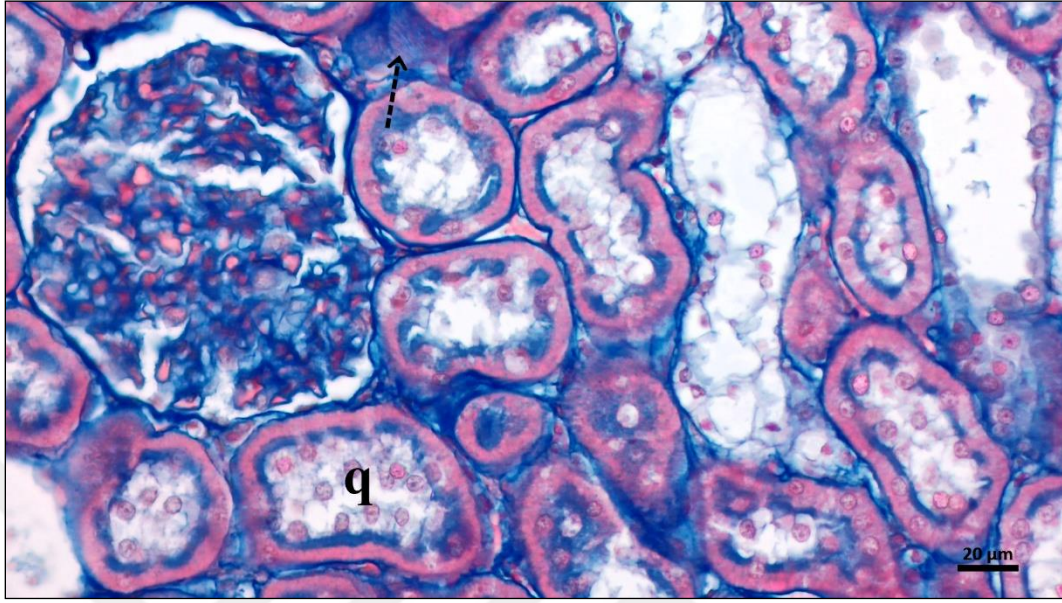
Resim 24: Diyabet + Metformin grubu böbrek kesiti. Bazı proksimal tübül hücrelerinde nekroz (*) dejeneratif değişiklikler (---) ile glomerüler kapillerde konjesyon izlenmektedir, (H-E, Bar: 20 µm).



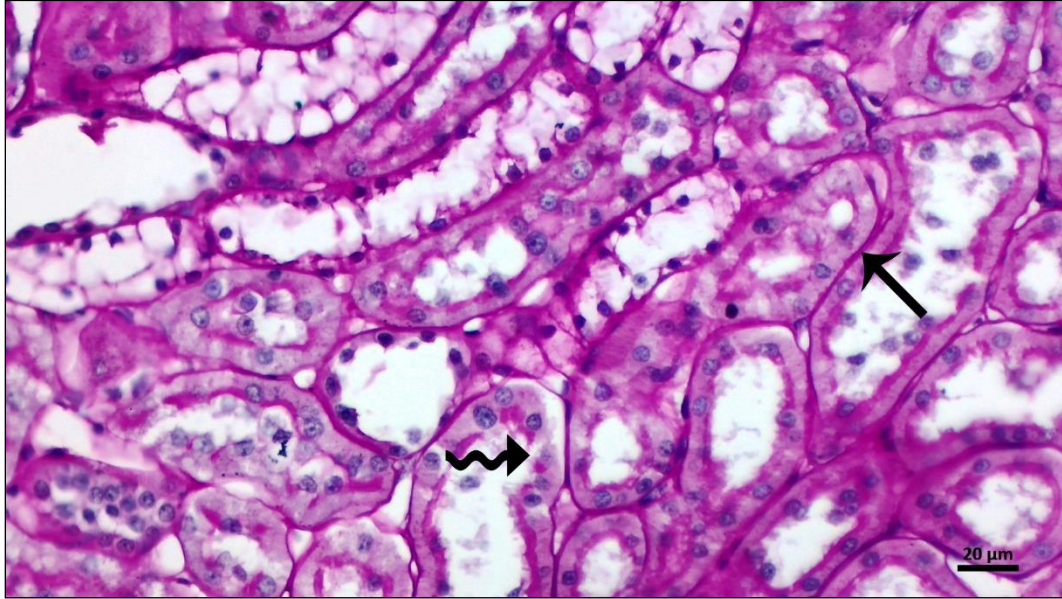
Resim 25: Diyabet + Metformin grubu böbrek kesiti. Tübül lumeninde deskuame hücreler (q) ve nekrosis izleniyor, (H-E, Bar: 20 µm).



Resim 26: Diyabet + Metformin grubu böbrek kesiti. Atrofik glomerül (#) seçilmektedir, (H-E, Bar: 20 µm).



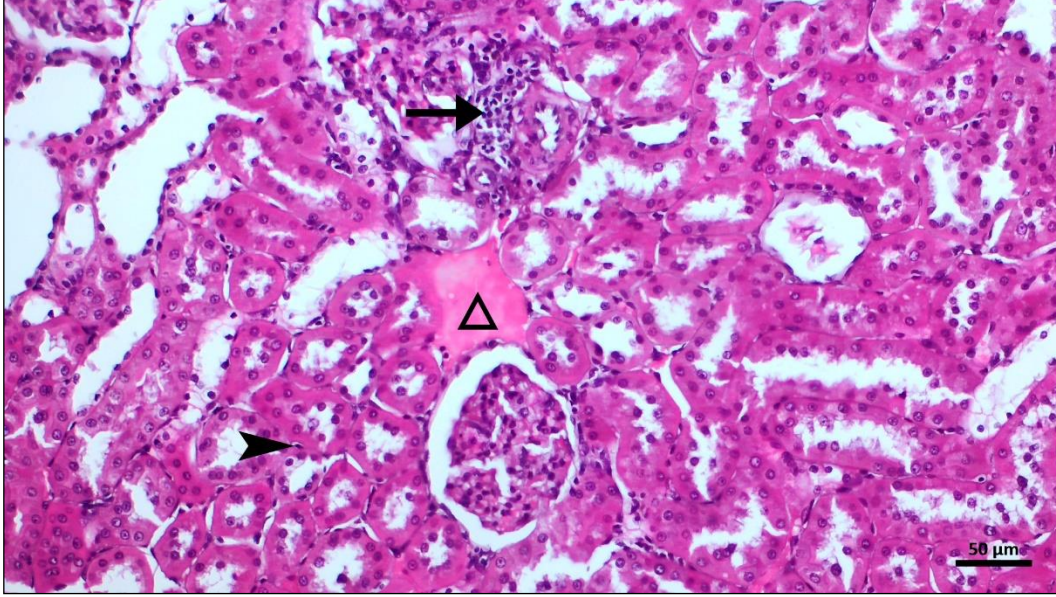
Resim 27: Diyabet + Metformin grubu böbrek kesiti. İnterstisyel fibrozis (->) ve tübül lümeninde deskuame (q) epitel hücreleri görülüyor, (Masson Trikrom, Bar: 20 µm).



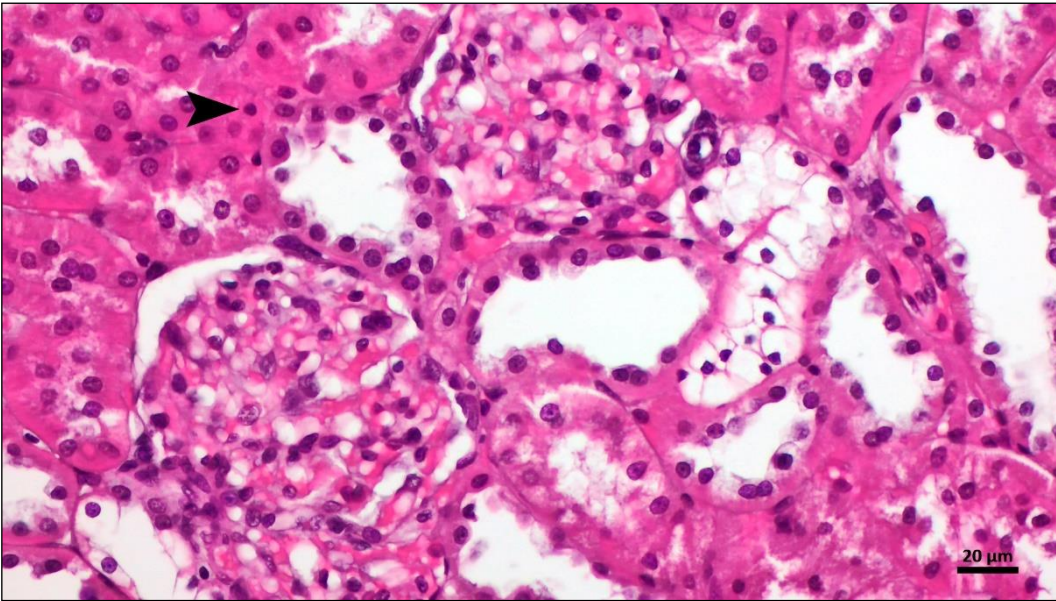
Resim 28: Diyabet + Metformin grubu böbrek kesiti. Fırçası kenar (kırımlı ok) kaybının yanı sıra bazal membranda kalınlaşma (→) görülüyor, (PAS, Bar: 20 µm).

5.4.4 E vitamini grubu histopatolojik bulguları

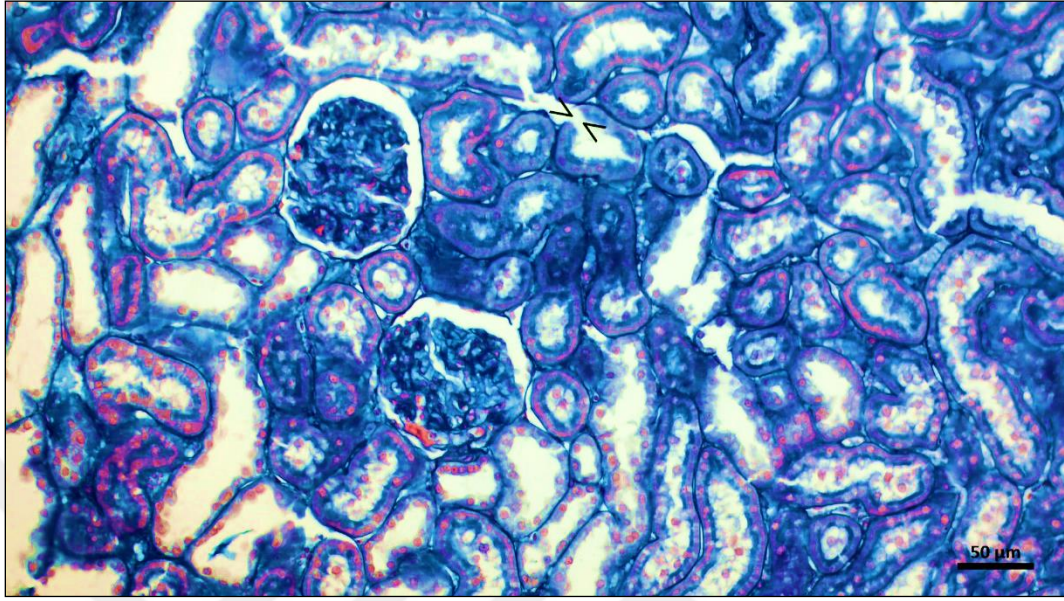
Diyabetik nefropatide oluşan lezyonların düzelmesinde 100 mg/kg dozda seçilen alfatokoferolün etkisinin minimal düzeyde olduğu saptandı. PAS ile boyanan kesitlerde fırçamsı kenar ve bazal membranlardaki düzensizlikler devam ediyordu (Resim 29- 34).



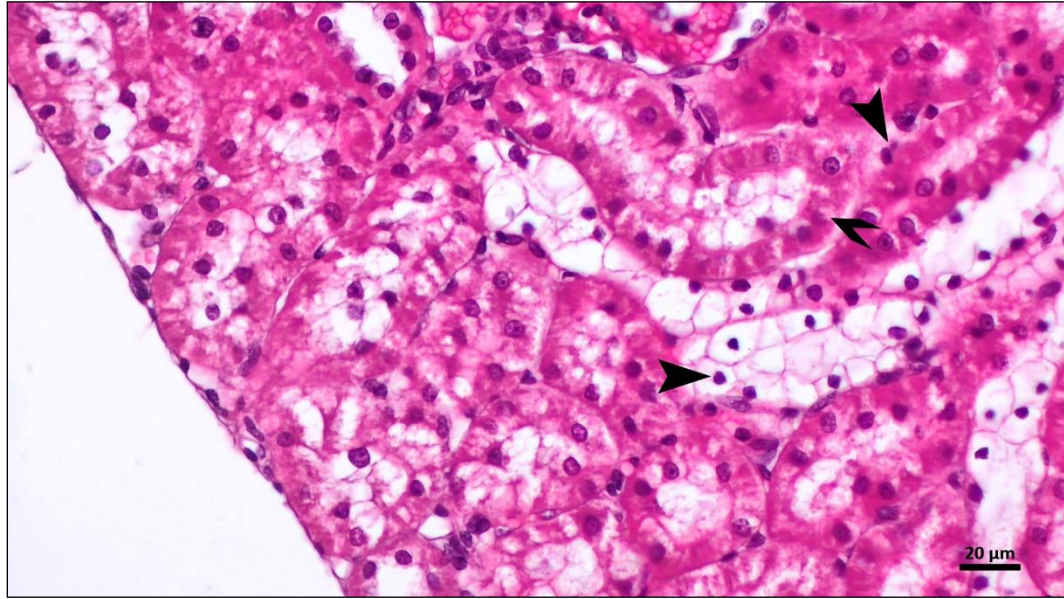
Resim 29: Diyabet + E vitamini grubu böbrek kesiti. Böbrek korteksinde tübüller arasında hafif ödem (Δ), mononükleer hücre infiltrasyon (→) ve piknotik çekirdekler (▶) izlenmektedir, (H-E Bar: 50 μm)



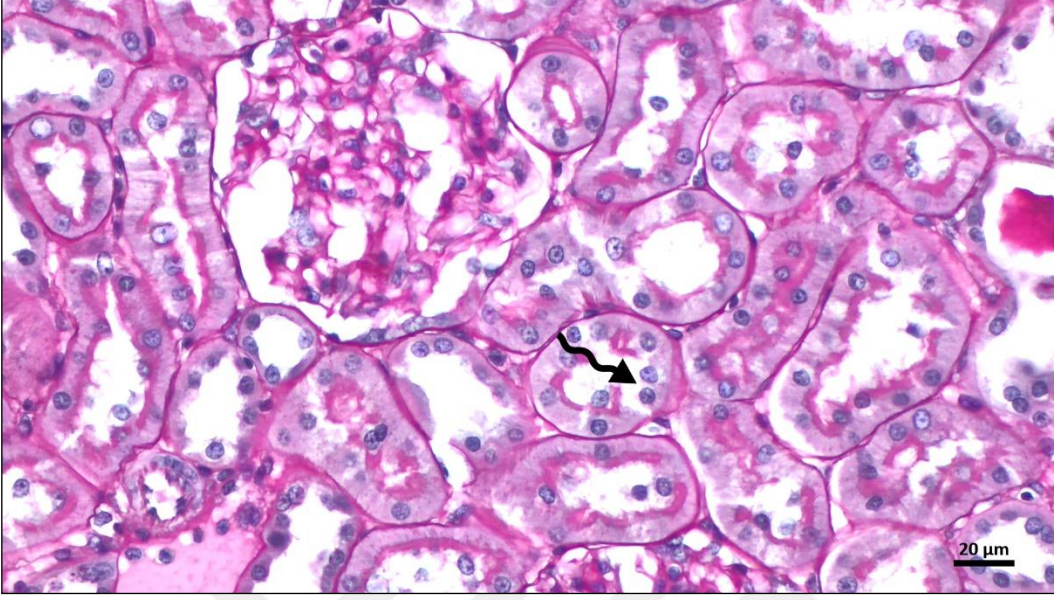
Resim 30: Diyabet + E vitamini böbrek kesiti. Tübül epitel hücre çekirdeklerinde piknozis (▶) ve glomerüller kapillerde konjesyon, (H-E, Bar: 20 μm).



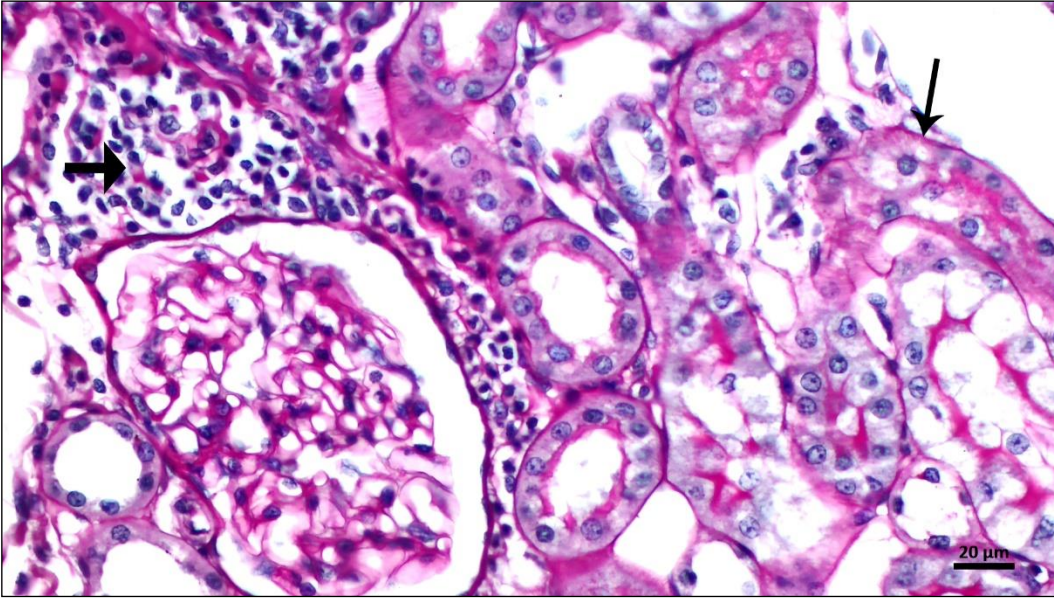
Resim 31: Diyabet + E vitamini grubu böbrek kesiti. Bazı tübüllerde perforasyon ($\rightarrow$) izlenmektedir, (Masson Trichrom, Bar: 50 µm).



Resim 32: Diyabet + E vitamini grubu böbrek kesiti. Tübül epitel hücre çekirdeklerinde piknozis ($\blacktriangleright$) ve sitoplazmada vakuolizasyon ($\blacktriangleright$) izlenmektedir, (H-E, Bar: 20 µm).



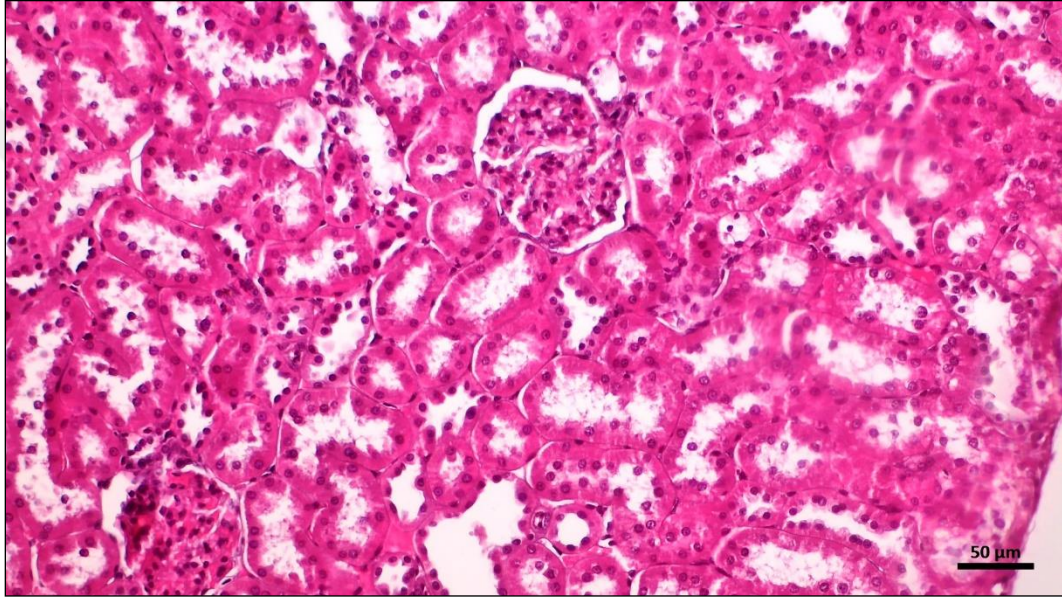
Resim 33: Diyabet + E vitamini grubu böbrek kesiti fırçasmsı kenar kaybı (kıvrımlı ok) ve atrofik tübüller izlenmektedir, (PAS, Bar: 20 µm).



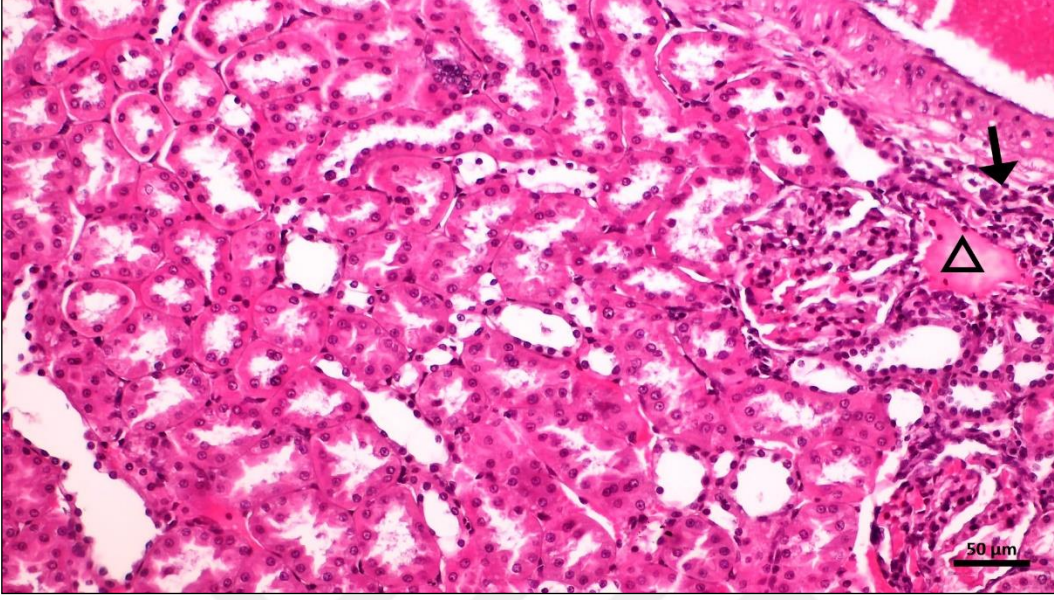
Resim 34: Diyabet + E vitamini grubu böbrek kesiti. Periglomerüler mononükleer hücre infiltrasyonu (→) ve bazal membran (→) kalınlaşması izlenmektedir, (PAS, Bar: 20 µm).

5.4.5 Çörek otu grubu histopatolojik bulguları

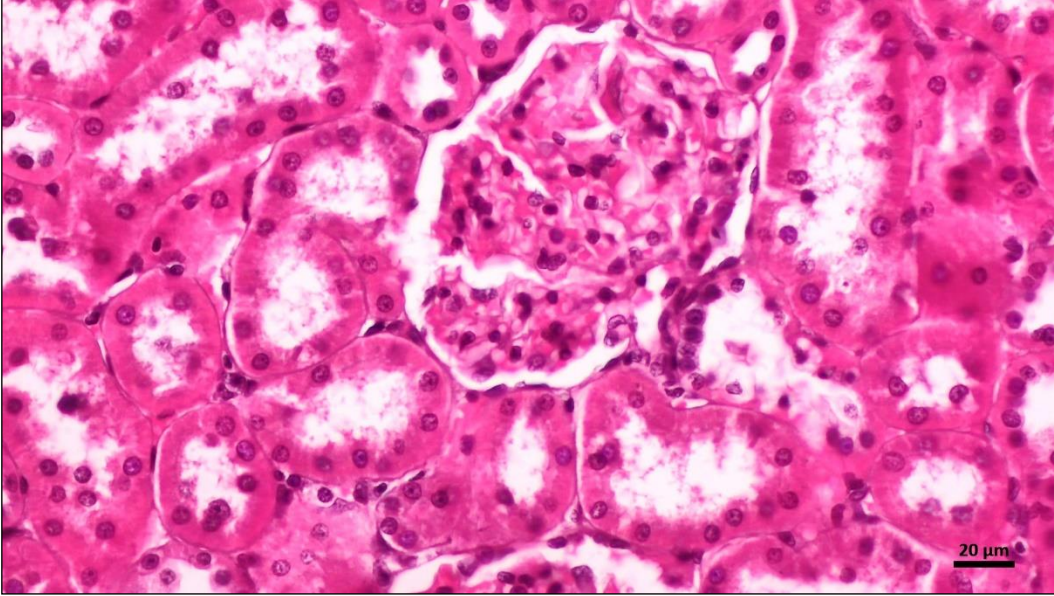
Diyabetik grubun böbrek kesitleriyle karşılaştırıldığında glomerüler yapı ve tübüllerin kontrol grubuna yakın bir yapı gösterdiği izlendi. İntersistiyel hemoraji, tübüller atrofi ve tübüller nekrosise ilişkin bulgulara rastlanmadı. PAS ile boyanan kesitlerde glomeruler bazal membranları yanısıra tübüller bazal membran ve fırçamsı kenarlar normal histolojik yapıda izlendi (Resim 35-40).



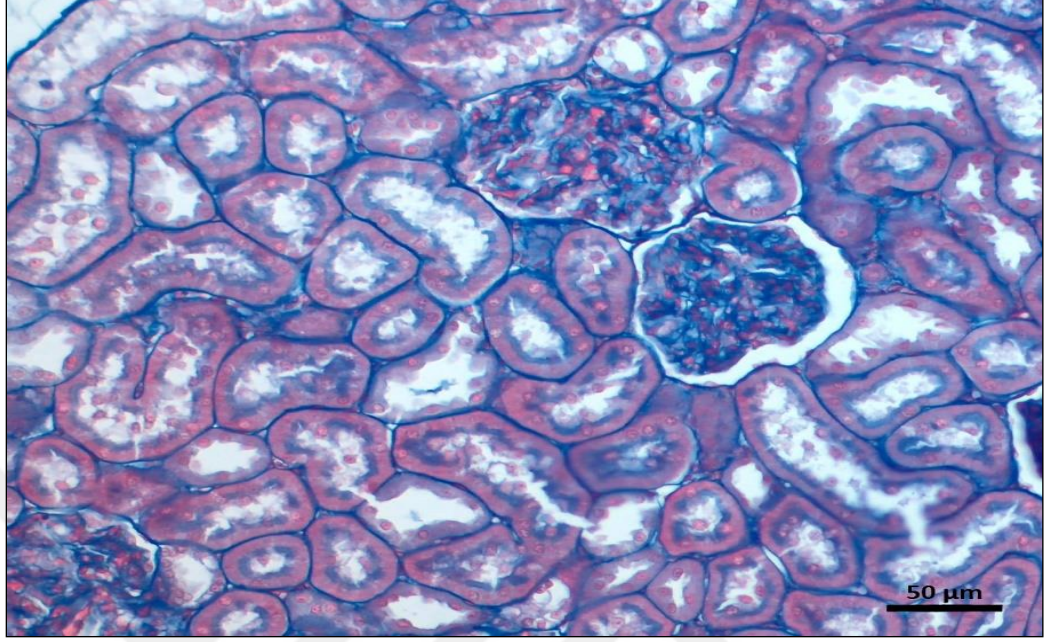
Resim 35: Diyabet + Çörek otu yağı grubu böbrek kesiti. Kontrol grubuna benzer glomerüler ve tübüler yapı, (H- E, Bar: 50 µm).



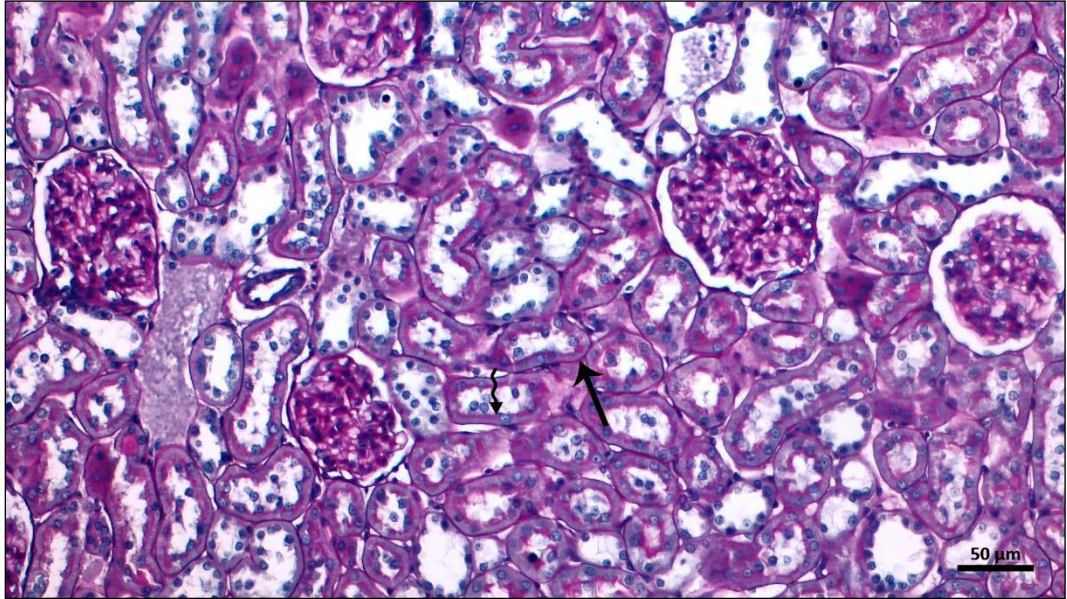
Resim 36: Diyabet + Çörek otu yağı grubu böbrek kesitinde hafif ödem (Δ) ve minimal düzeyde mononükleer hücre infiltrasyonu (→) dışında kontrol grubuna benzer böbrek dokusu görülüyor, (H-E, Bar: 50 μm).



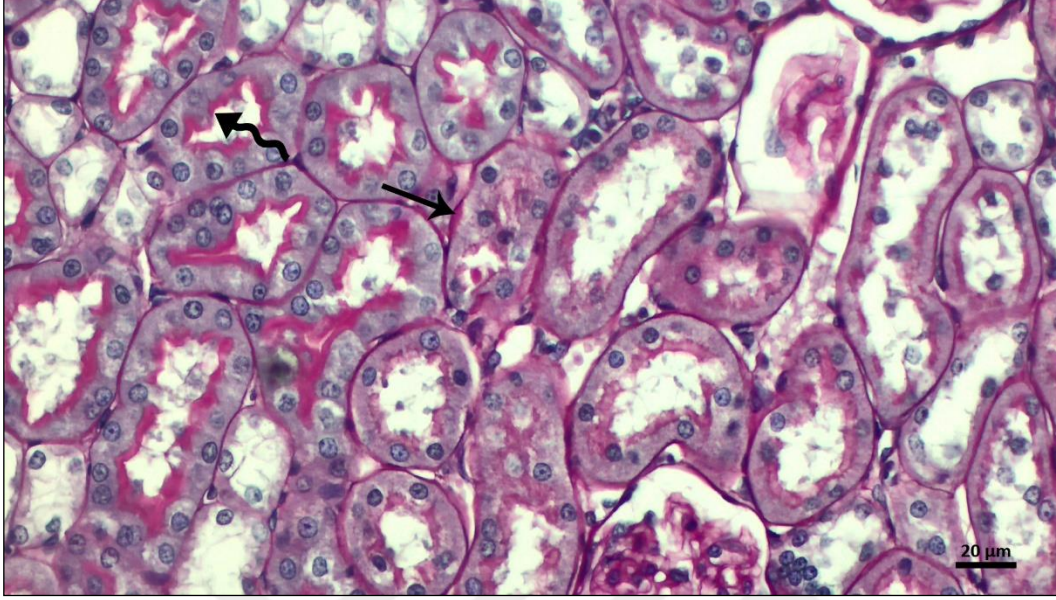
Resim 37: Diyabet + Çörek otu yağı grubu böbrek kesiti. Piknotik çekirdekler dışında kontrol grubuna benzer glomerü ve tübüler yapılar izlenmektedir, (H-E, Bar: 20 μm).



Resim 38: Diyabet + Çörek otu yağı grubu böbrek kesiti. Glomerüler konjesyon dışında kontrol grubuna benzer yapıda böbrek dokusu izleniyor, (Masson Trikrom, Bar: 50 µm).



Resim 39: Diyabet + Çörek otu yağı grubu böbrek kesiti. Kontrol grubuna benzer bazal membran (→) ve fırçası kenar (kıvrımlı ok) görülüyor, (PAS, Bar: 50 µm).

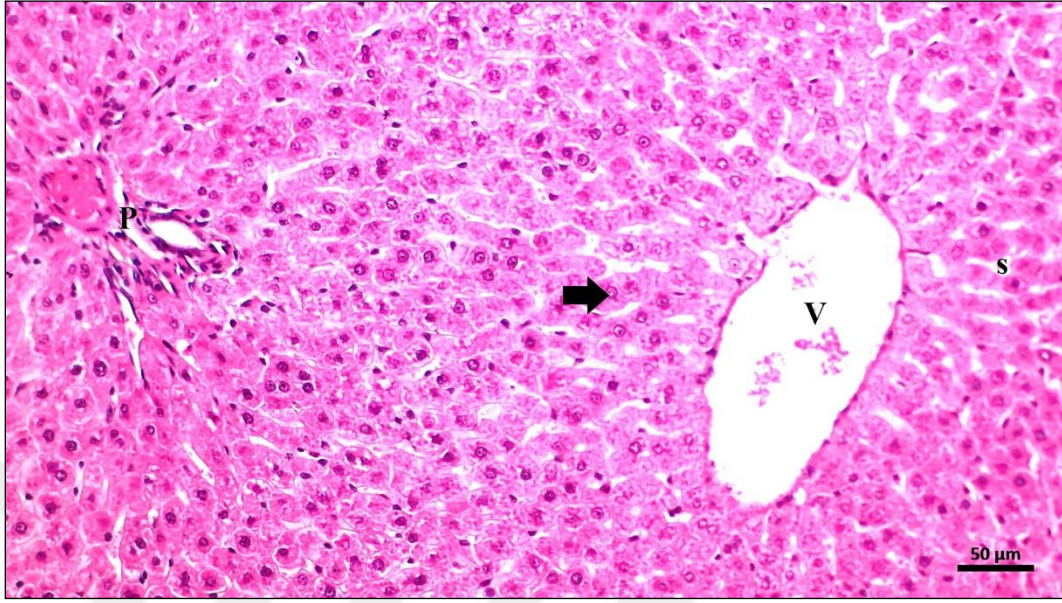


Resim 40: Diyabet + Çörek otu yağı grubu böbrek kesiti. Kontrol grubuna benzer fırçası kenar (kıvrımlı ok) ve bazal membranlar (→) izlenmektedir, (PAS, Bar: 20 µm).

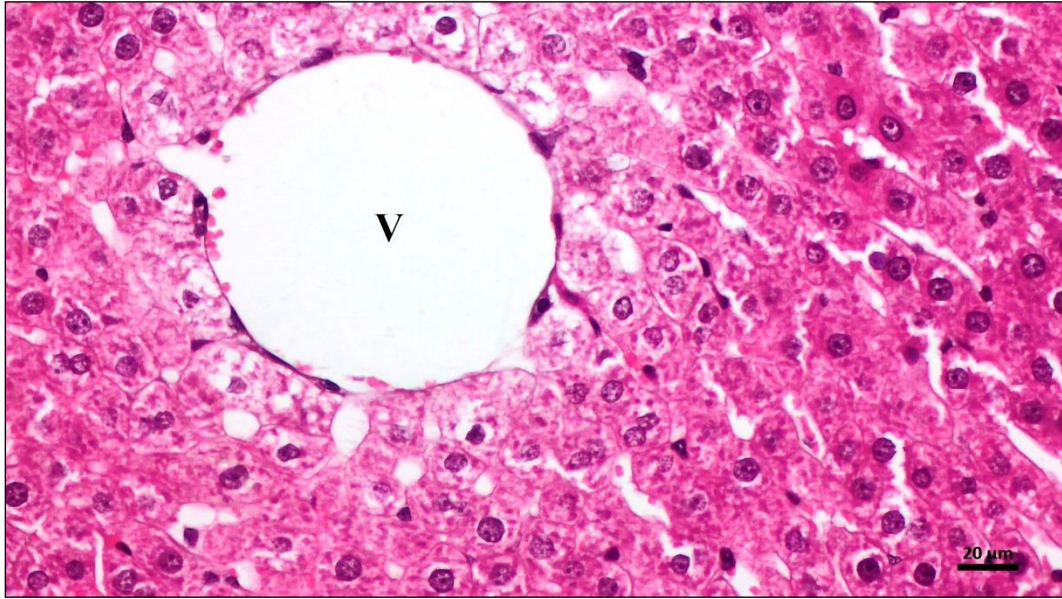
5.5 Karaciğer Histopatolojik Bulguları

5.5.1 Kontrol grubu histopatolojik bulguları

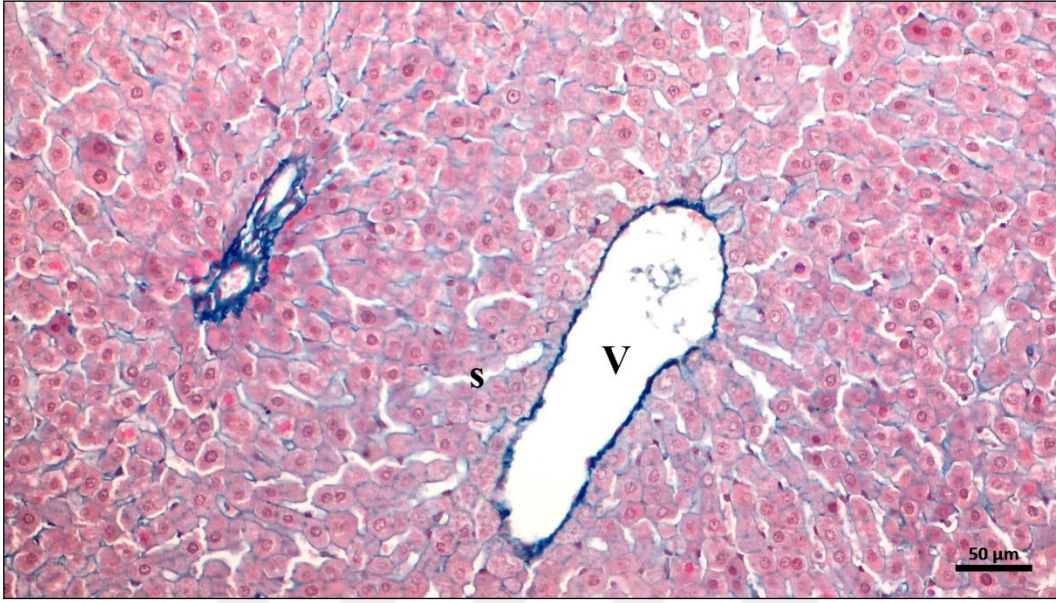
Vena sentralis etrafında sinüzoidlerin arasında tek sıra düzenlenmiş hepatosit hücre kordonları izlenmekteydi. Hepatositlerin sentralde yerleşik ökromatik çekirdekleri ve asidofilik sitoplazmaları belirgin olarak izlendi. Sinüzoidlerin lumenini döşeyen endotelial hücreler ile Kuppfer hücre çekirdekleri iyi seçilmekteydi. PAS ile boyanmış karaciğer kesitlerinde PAS pozitif glikojen granülleri kümeler halinde izlendi (Resim 41-46).



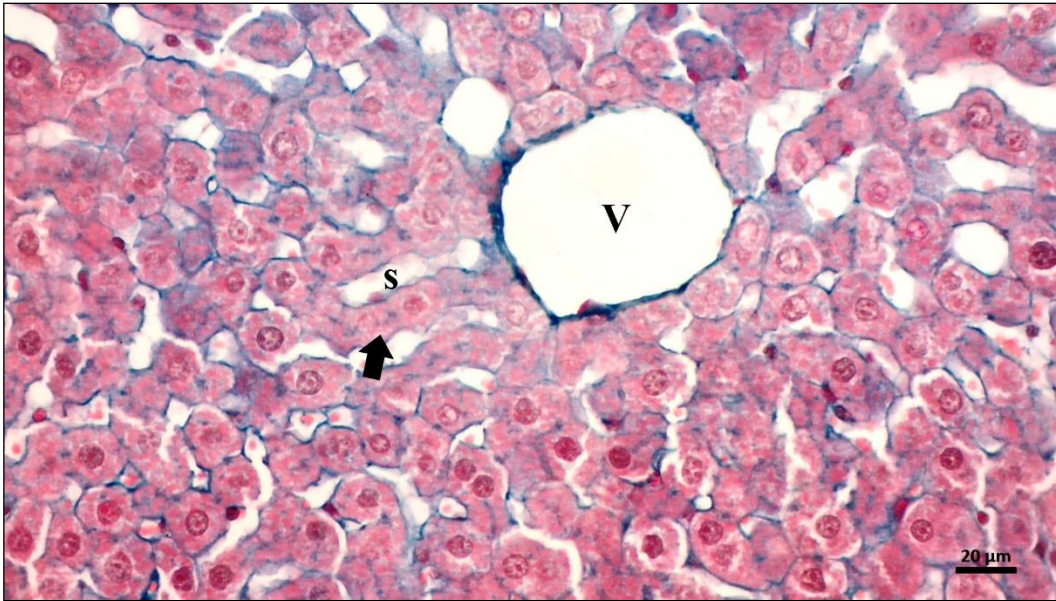
Resim 41: Kontrol grubu karaciğer kesiti. Vena sentralis doğru radier dizilim gösteren parankimal hücreler (→) arasında sinüzoidler (s), vena sentralis (V) ve portal alan (P) izleniyor, (H-E, Bar: 50 µm).



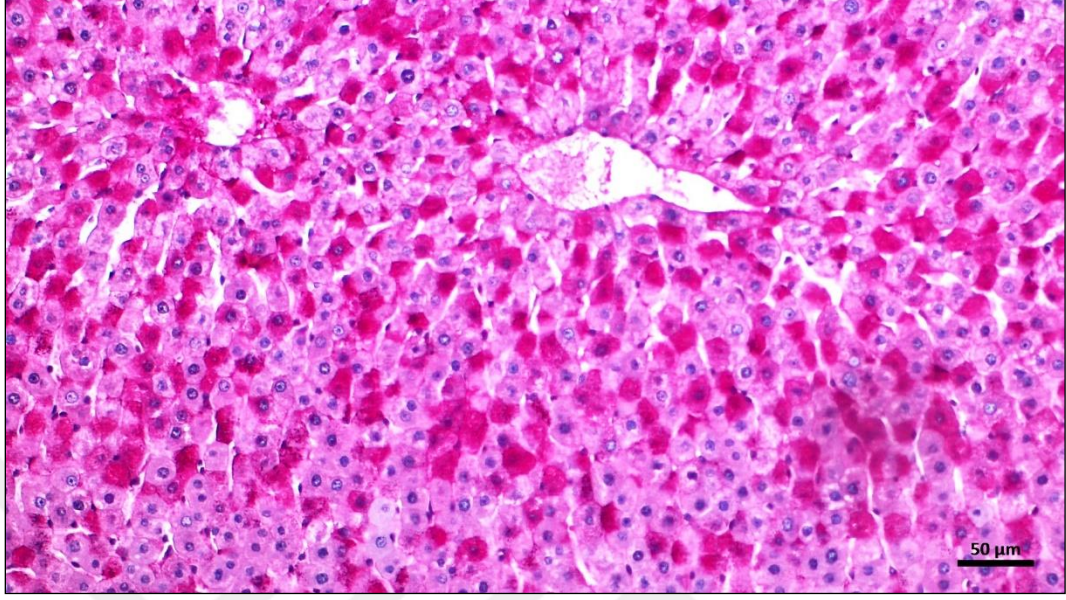
Resim 42: Kontrol grubu karaciğer kesiti. Büyük büyütmede vena sentralis (V), karaciğer parankimal hücreleri ve Kupffer hücreleri seçiliyor, (H-E, Bar: 20 µm).



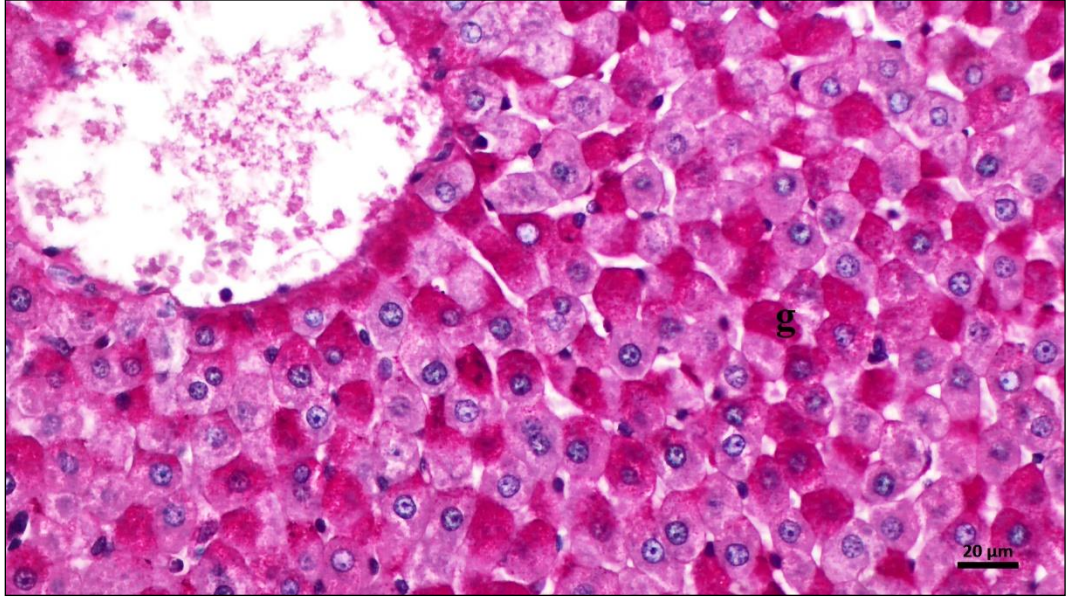
Resim 43: Kontrol grubu karaciğer kesiti. Vena sentralis (V), remark hücre kordonları ve aralarında sinüzoidler (s) normal yapıda görülüyor, (Masson Trikrom, Bar: 50 µm).



Resim 44: Kontrol grubu karaciğer kesiti. Vena sentralis (v) duvarı intakt, kısmen dilate sinüzoidler (s) ve normal yapıda hepatositler (➡) görülüyor, (Masson Trikrom, Bar: 20 µm).



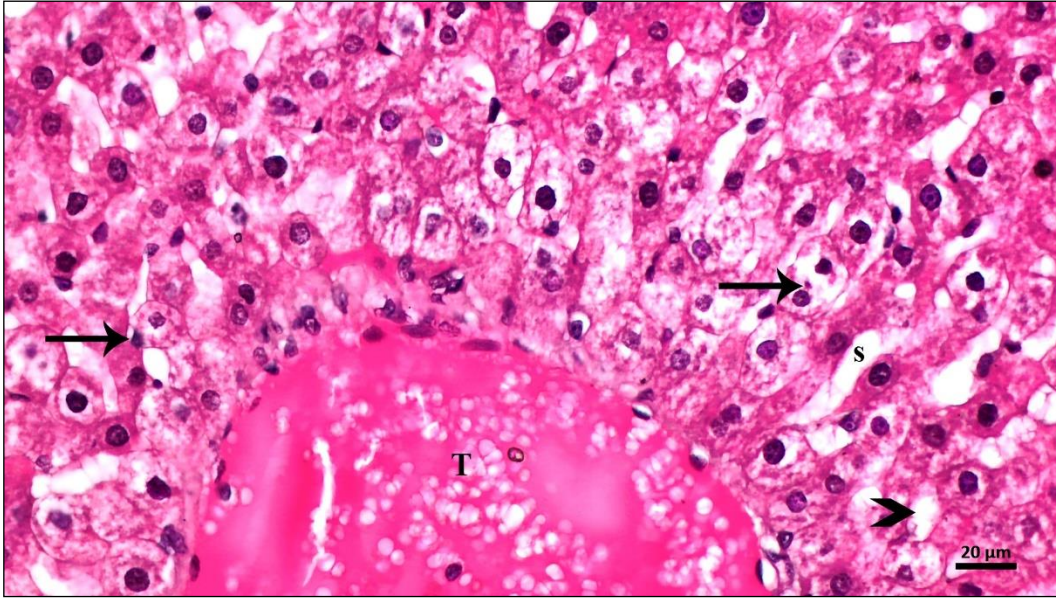
Resim 45: Kontrol grubu karaciğer kesiti. Tüm hepatositlerde homojen dağılım gösteren karaciğer glikojen tablosu, (PAS, Bar: 50 µm).



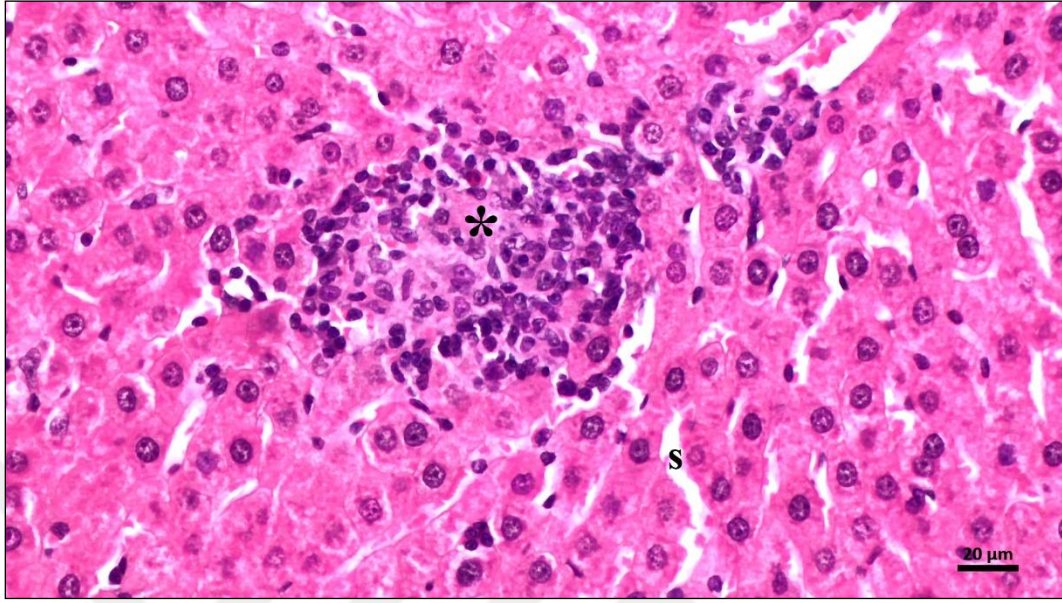
Resim 46: Kontrol grubu karaciğer kesiti. Hepatositlerde normal glikojen (g) dağılımı, (PAS, Bar: 20 µm).

5.5.2 Diyabet grubu histopatolojik bulguları

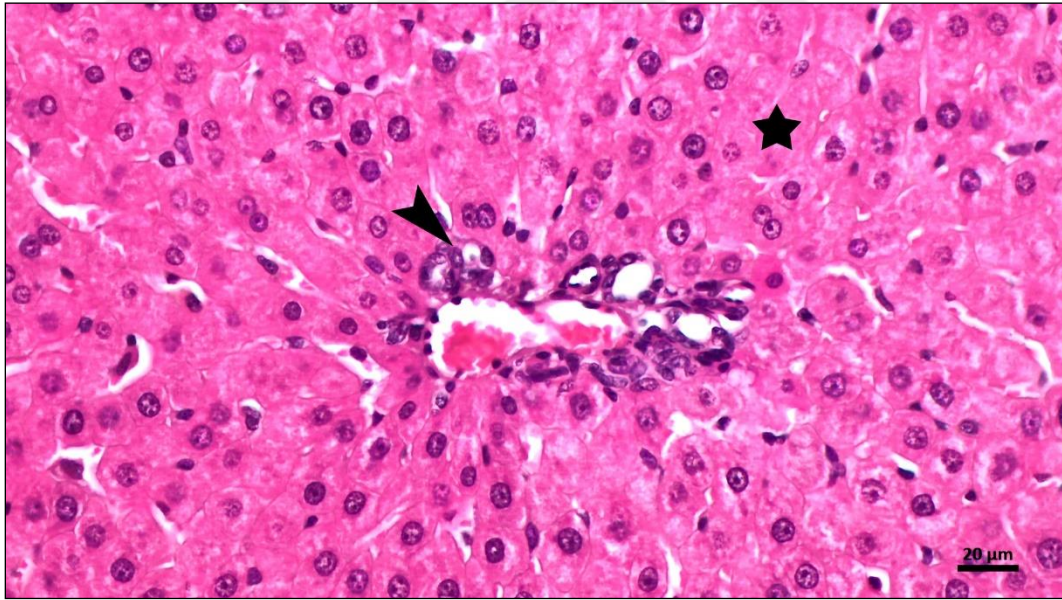
Kontrol grubuna kıyaslandığında apotitik hepatositlerde belirgin bir artış izlendi. Bu apotitik hücreler genelde nukleusları küçülmüş ve büzüşmüş bir görünüm arz ediyordu. Yağ vakuolleri nedeniyle hepatositler morfolojilerinde şekil bozuklukları izlendi. Vakuolizasyon, piknotik çekirdek, sentral ven'de perforasyon, hiperemi, sinüzoidlerde dilatasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu izlendi. Bu grubun karaciğer kesitlerinin PAS boyamalarında, kontrol grubu ile karşılaştırdığında belirgin derecede glikojen içeriğinin azaldığı söyleyebiliriz. Glikojen depozitleri dağınık ve düzensiz olarak izlendi (Resim 47-52).



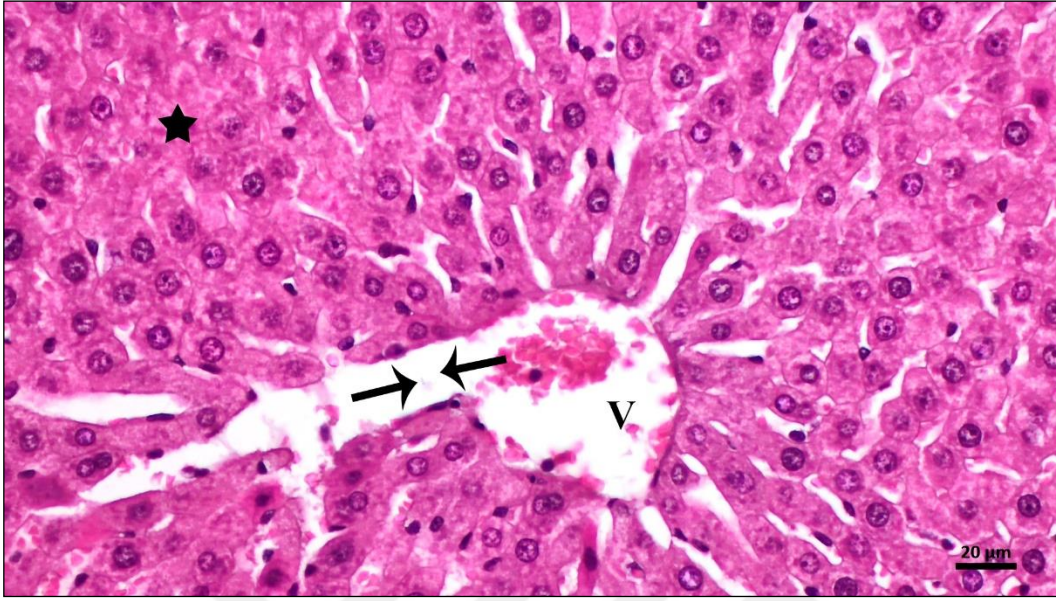
Resim 47: Diyabet grubu karaciğer kesiti. Vena sentraliste trombus (T), sinüzoidlerde dilatasyon (s), piknotik çekirdekler (→) ve globuler yağ vakuolleri (➤), (H-E, Bar: 20 μm).



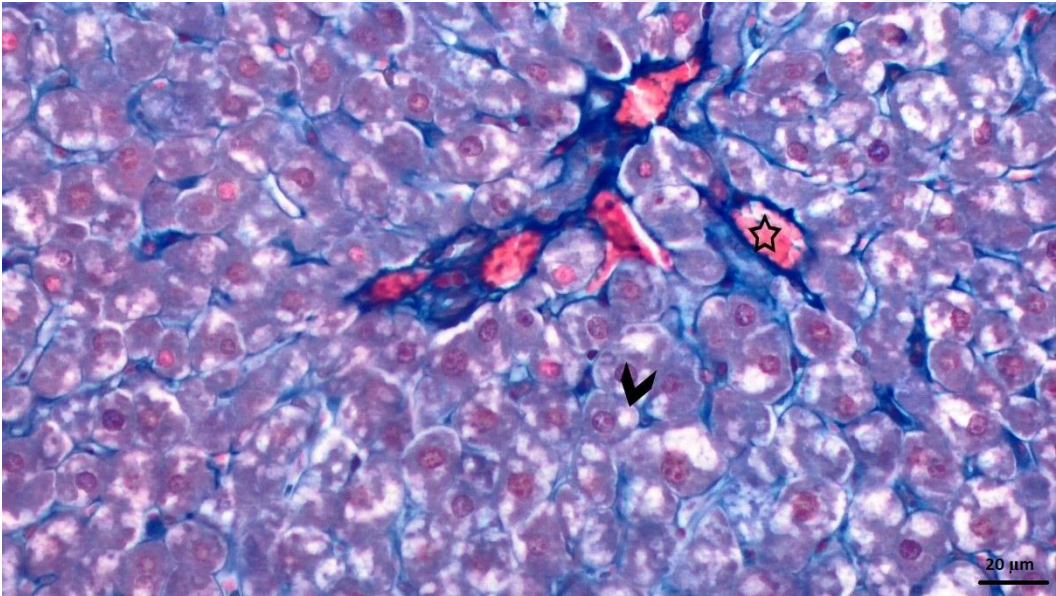
Resim 48: Diyabet grubu karaciğer kesiti. Sinüzoidlerinde dilatasyon (s) ve mononukleer hücre infiltrasyonu (*) görülüyor, (H-E, Bar: 20 µm).



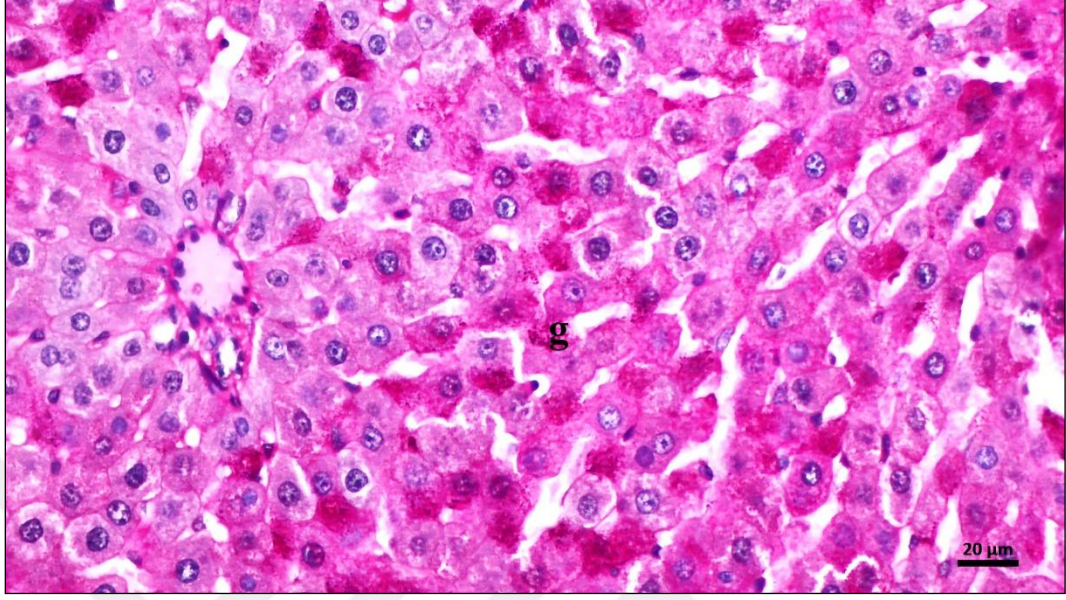
Resim 49: Diyabet grubu karaciğer kesiti. Fokal nekroz odaklarının (★) yanısıra portal alanda safra kanalı proliferasyonu (►), (H-E, Bar: 20 µm).



Resim 50: Diyabet grubu karaciğer kesiti. Vena sentralis (V) duvarında perforasyon (→←) ve fokal nekrozlar odakları (★), (H-E, Bar: 20 μm).



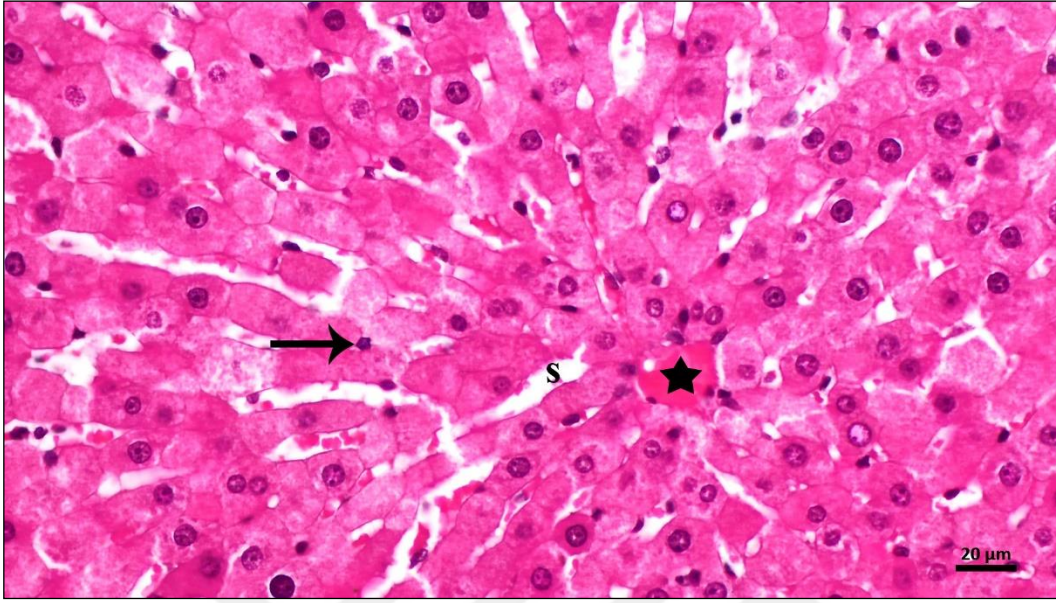
Resim 51: Diyabet grubu karaciğer kesiti. Damarlarda konjeksiyon (☆) ve hepatosit sitoplazmasında multiveziküler yağ vakuolleri (➤), (Masson Trikrom, Bar: 20 μm).



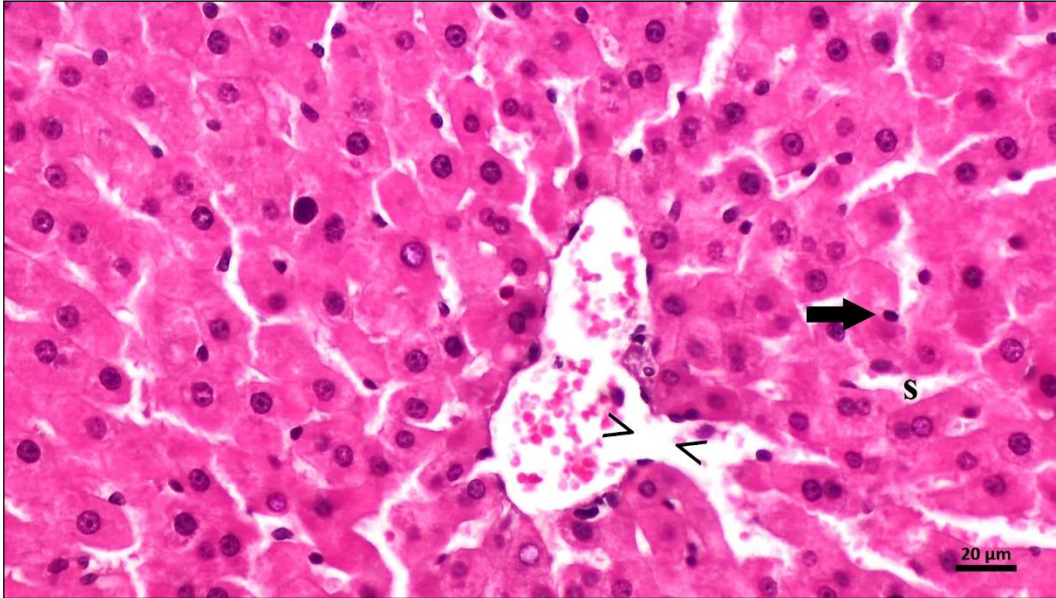
Resim 52: Diyabet grubu karaciğer kesiti. Kontrole göre azalmış glikojen (g) heterojen bir dağılım izlenmektedir, (PAS, Bar: 20 μm).

5.5.3 Metformin grubu histopatolojik bulguları

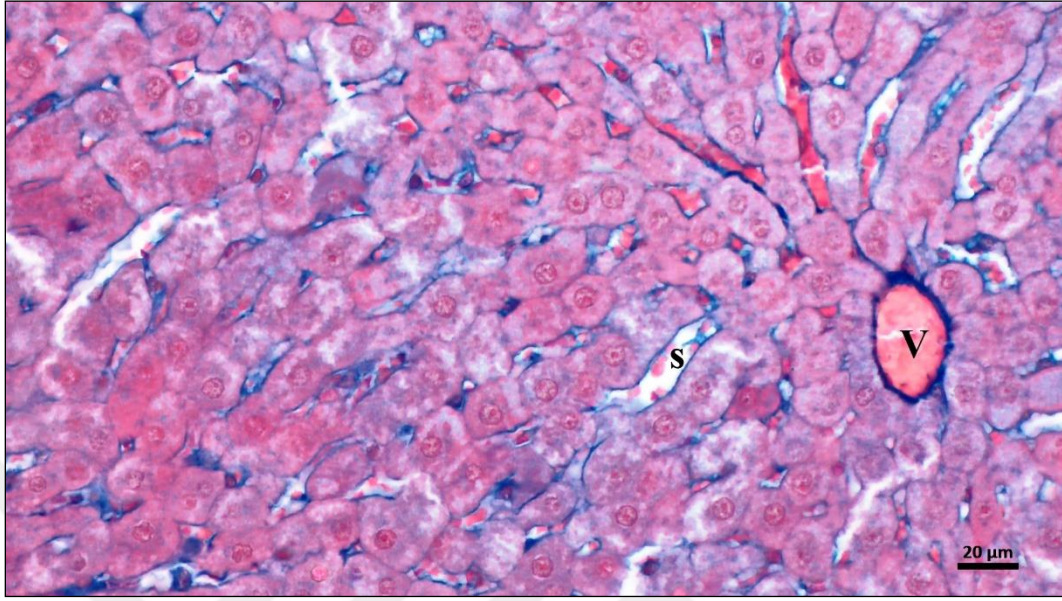
Metformin grubu karaciğer sinüzoidlerinde dilatasyon yanısıra sentral ven etrafında radyal dizilim gösteren hepatosit kordonları izlendi. Genel olarak H-E ve Masson trikrom ile boyanan karaciğer kesitlerinde vakoulizasyon, piknotik çekirdek, hiperemi, mononükleer hücre infiltrasyonunda azalma izlendi. Bazı sentral venlerde perforasyonun devam ettiği görüldü. Diyabetik grupta görülen glikojen tablosunun kısmen düzeldiği görüldü (Resim 53-58).



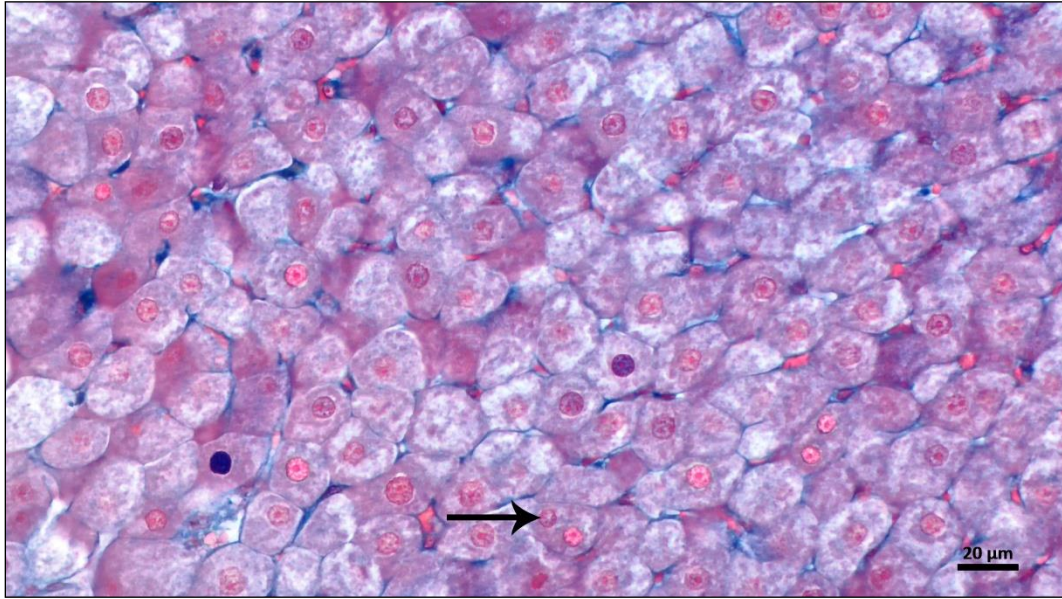
Resim 53: Diyabet + Metformin grubu karaciğer kesiti. Damarda konjesyon (yıldız), sinüzoidlerde dilatasyon (s) ve piknotik çekirdekler (ok), (H-E, Bar: 20 µm).



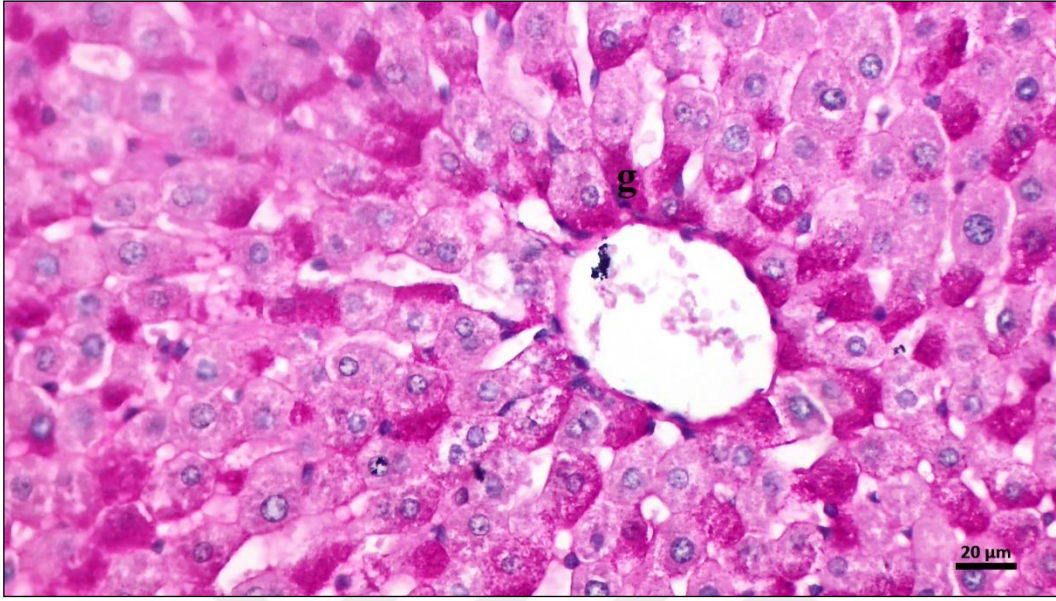
Resim 54: Diyabet + Metformin grubu karaciğer kesiti. Sinüzoidlerde dilatasyon (s), vena sentraliste perforasyon (><) ve hepatosit çekirdeklerinde piknozis (➔) izlenmektedir, (H-E, Bar: 20 µm).



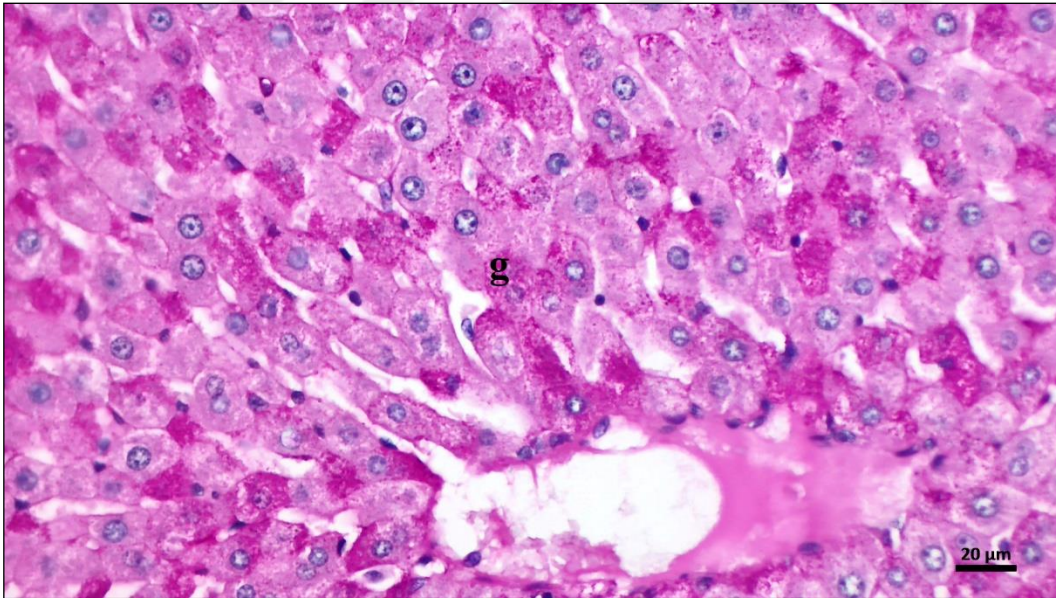
Resim 55: Diyabet + Metformin grubunda karaciğer kesiti. Sinüzoidler (s) ile vena sentralis'te (V) konjesiyon tablosu, (Masson Trikrom, Bar: 20 µm).



Resim 56: Diyabet + Metformin grubu karaciğer kesitinde hepatosit çekirdekleri (→) piknotik görünümde , (Masson Trikrom, Bar: 20 µm).



Resim 57: Diyabet + Metformin grubu karaciğer kesitinde heterojen dağılım gösteren ve genellikle sentral zonda kümelenmiş glikojen partikülleri (g) görülüyor, (PAS, Bar: 20 µm).

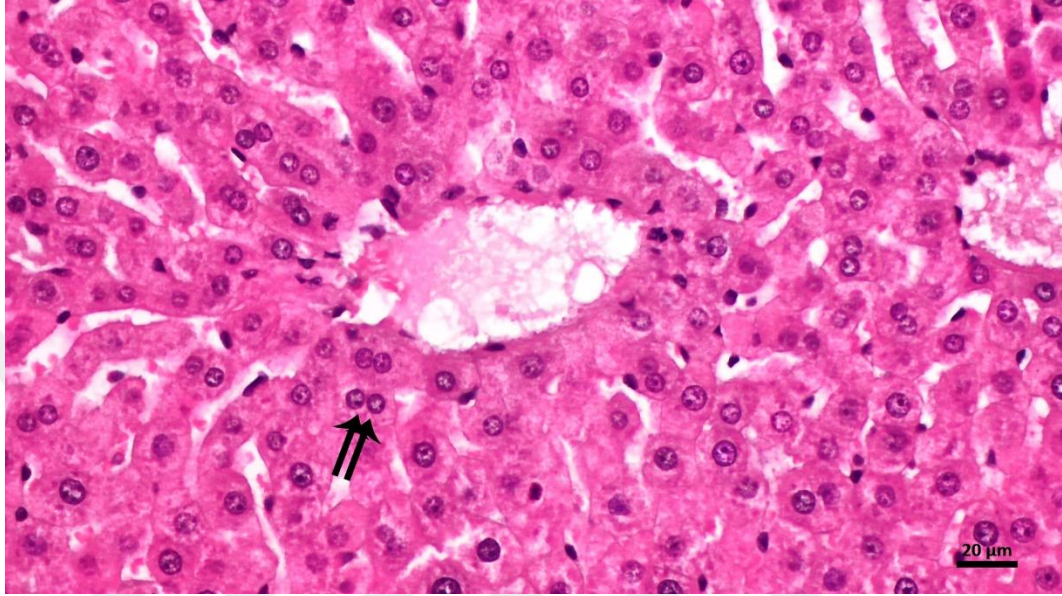


Resim 58: Diyabet + Metformin grubu karaciğer kesiti. Diyabet grubuna benzer azalan glikojen miktarında (g) heterojen dağılım görülüyor, (PAS, Bar: 20 µm).

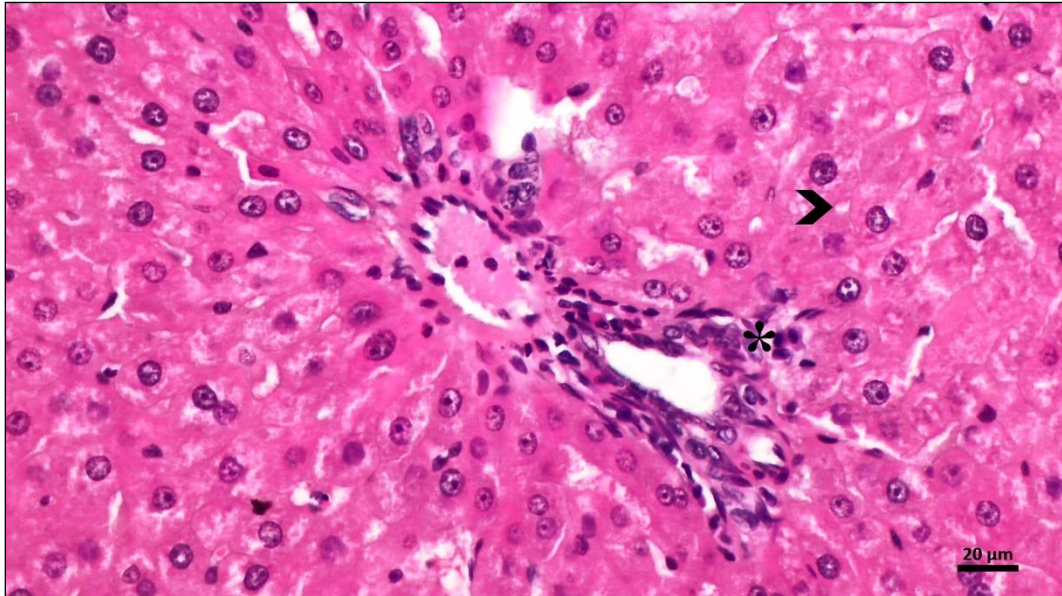
5.5.4 E Vitamini grubu histopatolojik bulguları

Vitamin E, kontrol grubu ile karşılaştırdığında vakuolizasyon, piknotik çekirdekler, hiperemi ve mononükleer hücre infiltrasyonuna minimal düzeyde etki ettiği gözlemlendi.

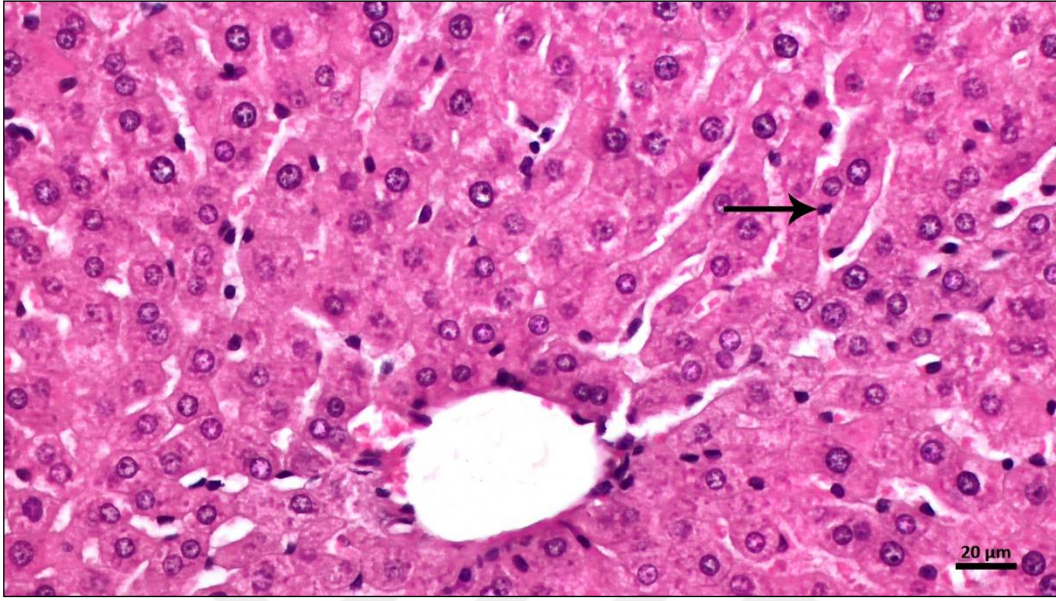
Sinüzoidlerde dilatasyon kısmen azalmakla birlikte PAS ile boyanan karaciğer kesitlerinde glikojen miktarındaki azalmanın devam ettiği izlendi (Resim 59-64).



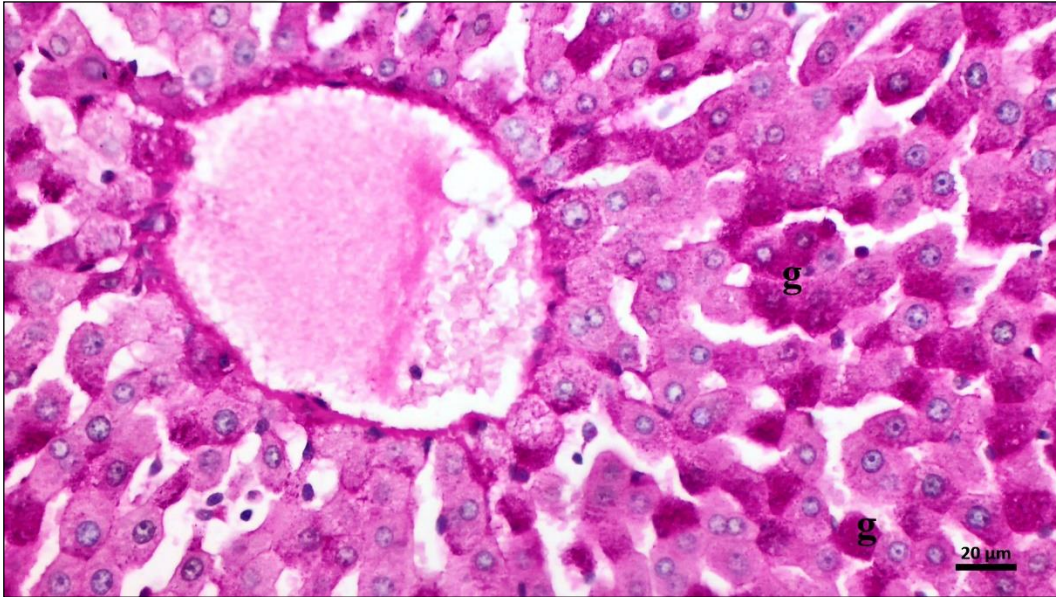
Resim 59: Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti. Vena sentralisin etrafında iki çekirdekli hücreler (⇔) izlenmektedir, (H-E, Bar: 20 μm).



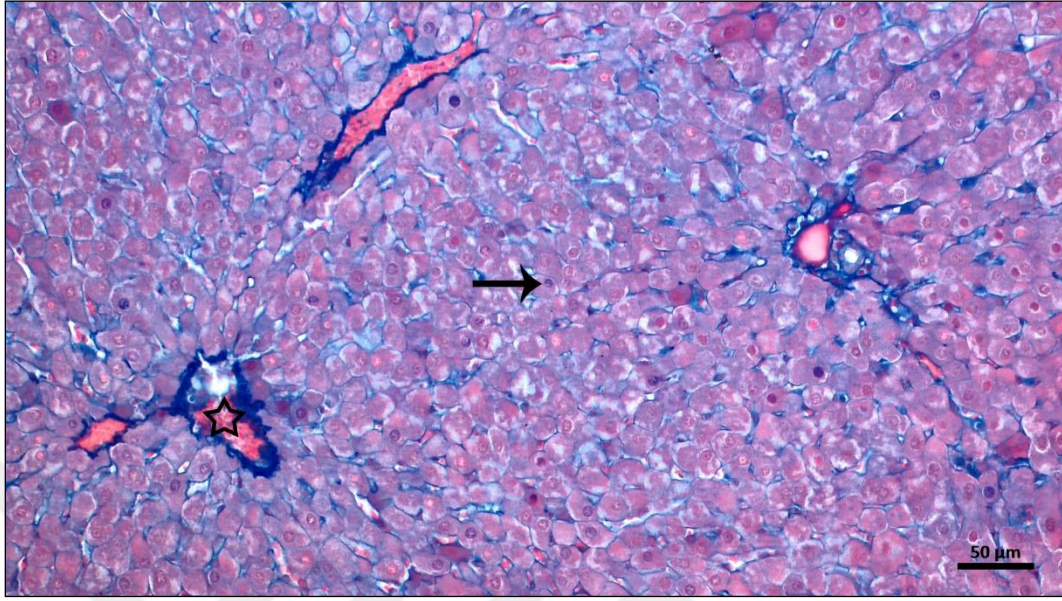
Resim 60: Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti. Hepatosit sitoplazmalarında yağ vakuolleri (➤) ve mononükleer hücre infiltrasyonu (*), (H-E, Bar: 20 μm).



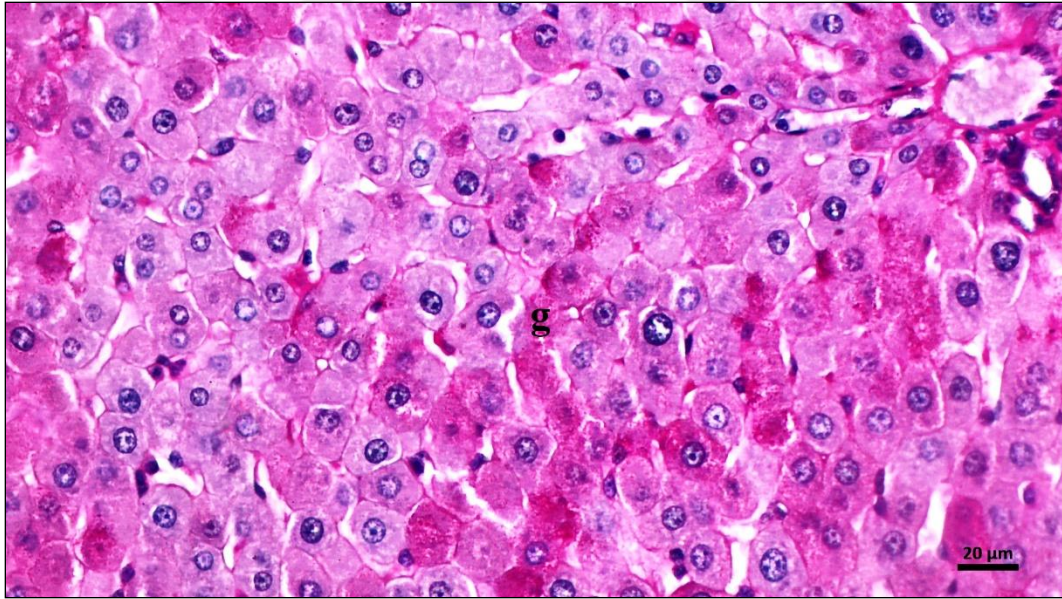
Resim 61: Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti. Hepatosit çekirdeklerinde piknozis (→) (H-E, Bar: 20 µm).



Resim 62: Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti. Glikojenin (g) daha ziyade perifer zonda yoğunlaştığı görülmektedir, (PAS Bar: 20 µm).



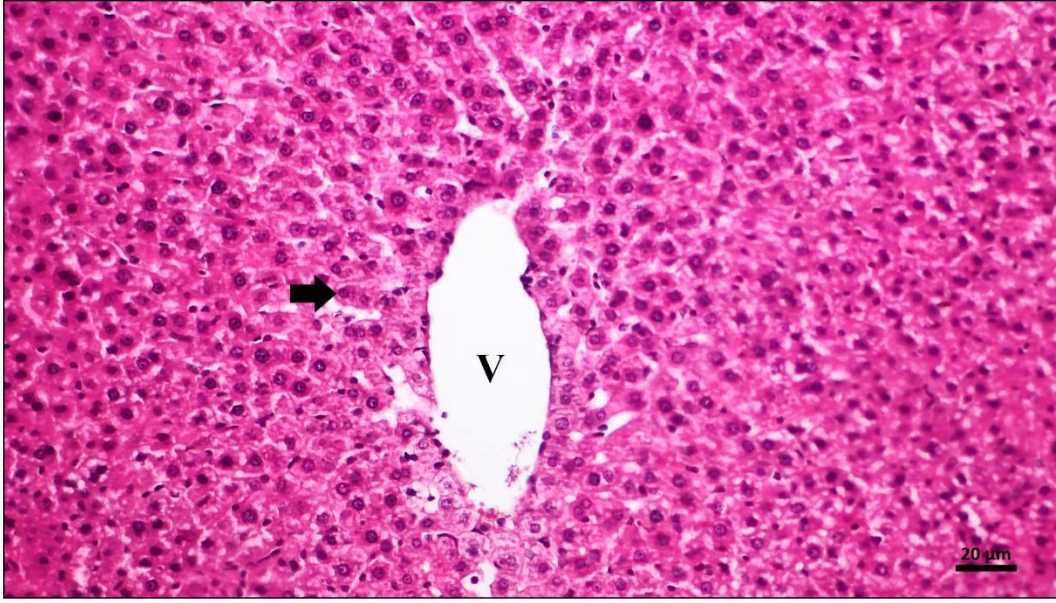
Resim 63: Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti. Damar konjesiyonu (☆) ve hepatosit çekirdeklerinde piknozis (→) izlenmektedir, (Masson Trikrom, Bar: 50 µm).



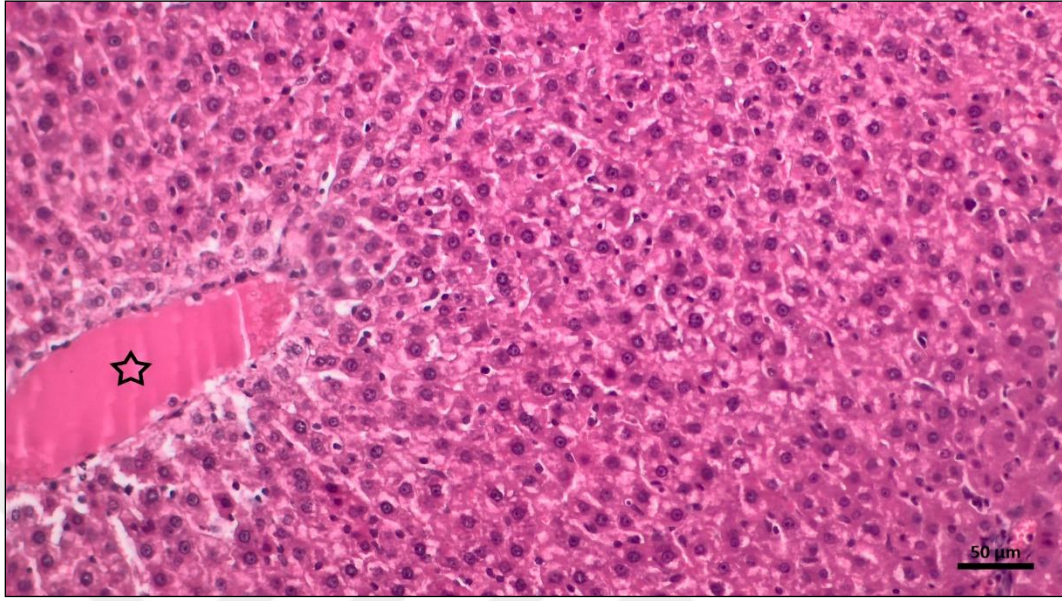
Resim 64: Diyabet + E vitamini grubu karaciğer kesiti azalan ve heterojen dağılım gösteren glikojen (g) tablosu, (PAS, Bar: 20 µm).

5.5.5 Çörek otu yağı grubu histopatolojik bulguları

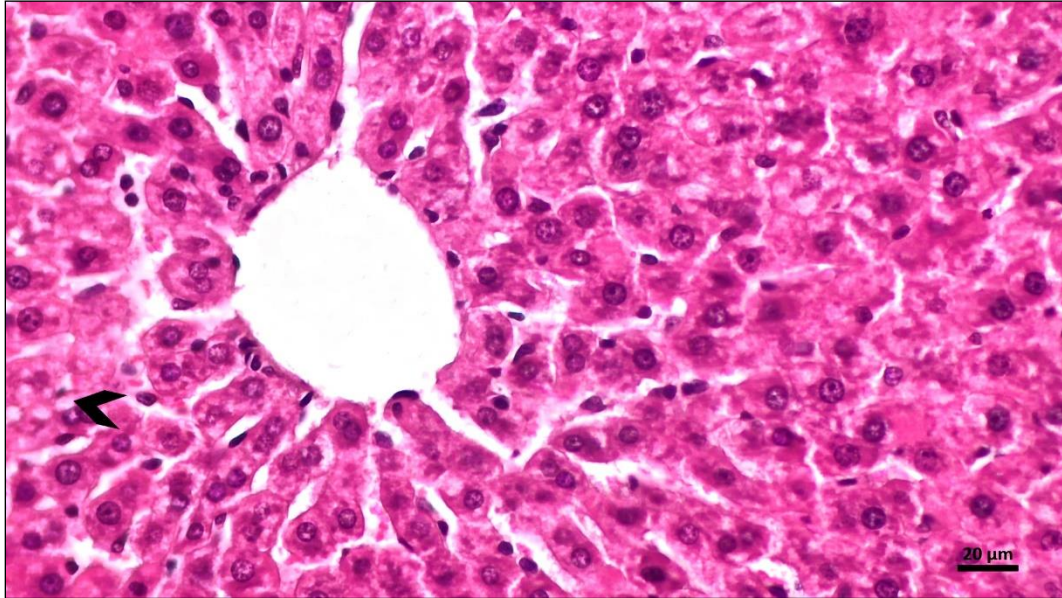
Çörek otu yağı alan diyabetik grubun karaciğer kesitlerinde, belirgin bir düzelme izlenmekteydi. Hepatosit çekirdekleri normal ölçülerde izlenirken daha fazla vakuol sayılarında ve hacimlerinde belirgin bir düşme kaydedildi. Hepatosit konturları belirgin ve sinuzoidler normal yapıda izlendi. Diyabet grubu ile kıyaslandığında glikojen miktarında belirgin bir artış göze çarpıyordu (Resim 65-70).



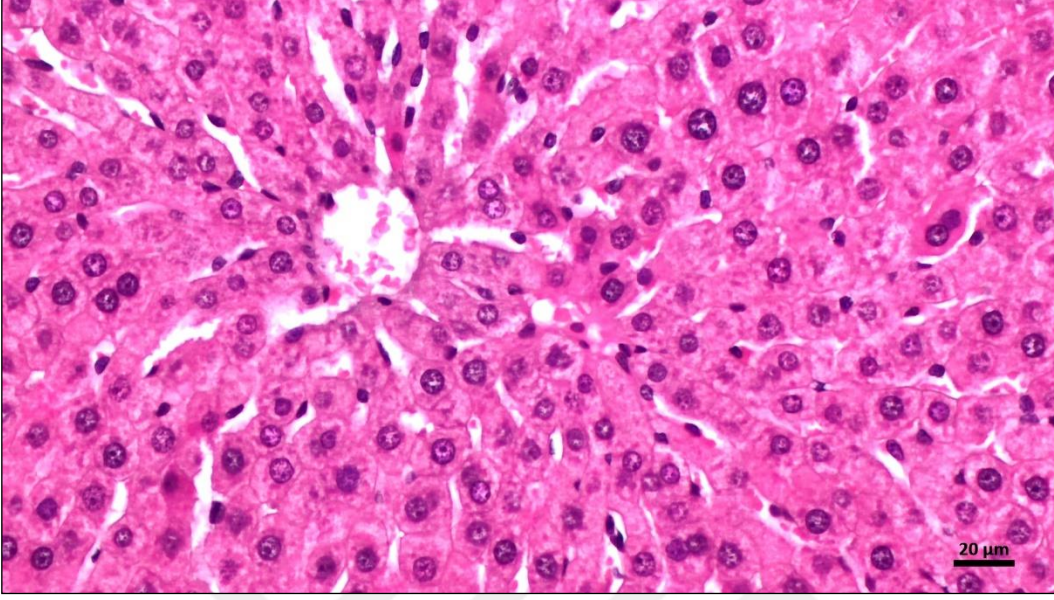
Resim 65: Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti. Kontrol grubuna benzer karaciğer parankim hücreleri (→) ile vena sentralis (V) görünümü, (H-E, Bar: 20 μm).



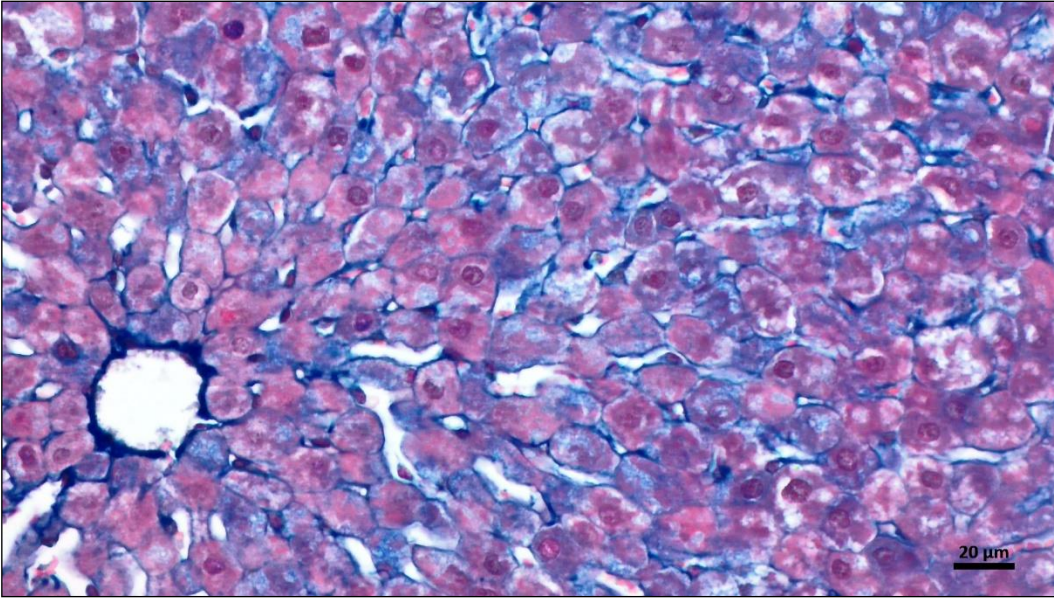
Resim 66: Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti. Damar konjesyonu (☆) dışında kontrol grubuna benzer karaciğer dokusu, (H-E, Bar: 50 µm).



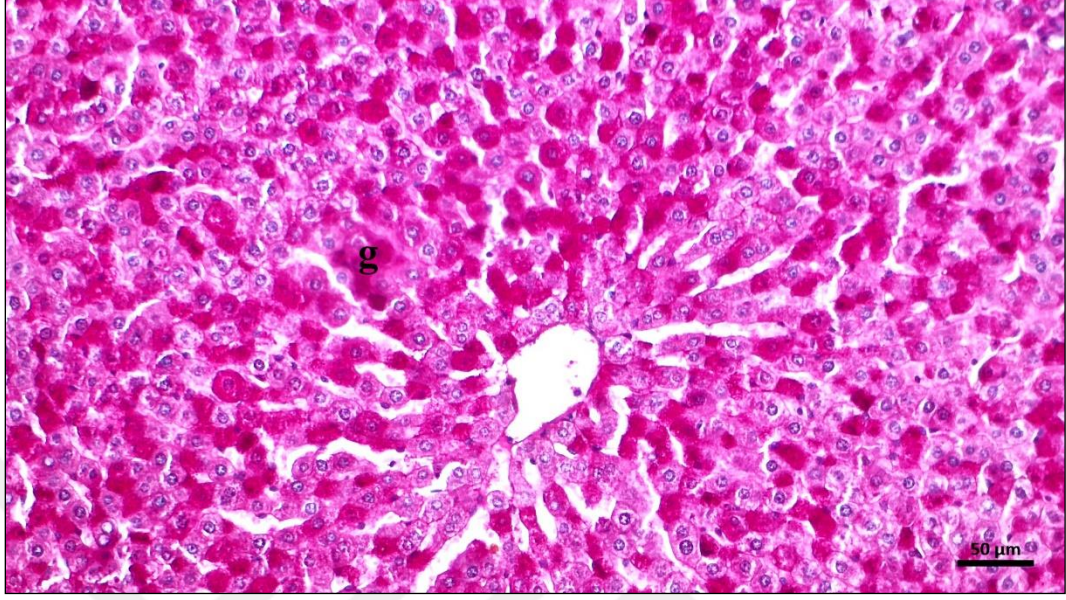
Resim 67: Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti. Kontrol grubuna benzer karaciğer dokusunun yanısıra perifer zonda hepatosit sitoplazmasında globular yağ vakuolleri (➤) izleniyor, (H-E, Bar: 20 µm).



Resim 68: Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti. Kontrol grubuna benzer karaciğer dokusu, (H-E, Bar: 20 µm).



Resim 69: Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti. Kontrol grubuna benzer karaciğer dokusu, (Masson Trikrom, Bar: 20 µm).



Resim 70: Diyabet + Çörek otu yağı grubu karaciğer kesiti. Kontrol grubuna benzer glikojen (g) tablosu izlenmektedir, (PAS, Bar: 50 µm).

6 TARTIŞMA

DM, hiperglisemi ile tanımlanan, karbonhidrat, protein ve lipit metabolizmasındaki değişikliklerle karakterize olan kronik ve metabolik bir hastalıktır. DM, hiperglisemiye yol açan metabolik bir hastalık olup mikro ve makrovasküler komplikasyonlara neden olur. Serbest radikal üretim hızının arttığı ve antioksidan mekanizmaların bozulduğu bir sistemde oksidatif stresin arttığı düşünülmektedir. Son yıllarda, oksidatif stresle indüklenen serbest radikaller, insülin-bağımlı diabetes mellitus patolojisinde rol oynadığına dair pek çok yayın mevcuttur (148-152). Diyabet, etkilenen bireylerin hem yaşam kalitesini hem de hayatta kalmalarını olumsuz etkileyen ciddi akut ve kronik komplikasyonlarla ilişkilidir (153). Bu nedenle, protein glisasyonu ve AGE'lerin oluşumu, retinopati, katarakt, nöropati, nefropati ve kardiyomiyopati gibi diyabetik komplikasyonların patogenezinde önemli bir rol oynar (154). Nassar Ayoub Abdellatif ve arkadaşlarının (155) ratlarda yaptığı bir çalışmada, STZ ile indüklenen diyabetik ratlarda kontrol diyet verilen diyabetik ratlarda 3 hafta sonra vücut ağırlığı en düşük düzeyde seyrettiği tespit etmiştir. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda diyabetik ratların kontrol grubuna göre vücut ağırlığı anlamlı olarak daha düşük bulmuştur (156-158). Howartve arkadaşlarının (157) yaptıkları bir çalışmada, STZ verildikten 30 gün sonra ratların vücut ağırlıkları 271 gramdan 238'grama düştüğü, buna karşın kontrol grubundaki vücut ağırlığı 247'den 314'e çıktığı ve anlamlı artış gösterdiğini tespit etmiştir. Alrawi ve arkadaşlarının (158) yaptığı bir çalışmada kontrol grubu ratların vücut ağırlıkları %38,91 arttığı buna karşın diyabetik ratlarda vücut ağırlığı %30,82 azaldığı belirtilmiştir.

Diyabetik ratların kilo kaybı yağ ve protein katabolizmasına ve alınan proteine bağlıdır. İnsulin yetersizliği ve kas dokusundaki protein yıkımı nedeniyle protein miktarı azalmaktadır (159). STZ'nin sebep olduğu diyabetik ratların iskelet kaslarında yağ mobilizasyonu artar ki bu durumda vücut ağırlığında anlamlı bir kayıp görülür (160, 161). Bizim çalışmamızda STZ'li diyabetik ratlarda kan glikoz düzeyindeki anlamlı artış ve vücut ağırlığındaki azalma kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bulundu. Total vucüt ağırlığındaki kilo kaybı doku proteinlerinde aşırı yıkım olduğuna işaret etmektedir (162). Bu sonuçlar, STZ'li diyabetik ratların tedaviden sonra kaydedilen rapor sonuçlarıyla

uyumludur (163). Yapılan çalışmalarda diyabetin, aşırı doku protein yıkımı (162), 164 kas kaybı, dehidrasyon ve yağların yıkımından (165) kilo kaybına sebep olduğu rapor edilmiştir (166). Diyabetik sıçanlara E vitamini verilmesi sonucu vücut ağırlıkları kaybını minimize ettiği bu da kısmende olsa metabolik bozuklukları engellediğini göstermektedir. Çalışmamızda diyabetik grupta önemli bir kilo kaybı gözlenirken, vücut ağırlığına 2,5 ml/kg çörek otu yağı ile tedavi edilen sıçanlarda, diyabetik gruba kıyasla vücut ağırlığında anlamlı artış görüldü, ancak bununla beraber kontrol grubundan daha düşük bulundu. Bu bulgumuz, Kanter ve arkadaşlarının (167) yaptığı, çörek otu yağının STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda vücut ağırlığı belirgin şekilde arttırdığı bulgusuyla uyumludur. Bunu çörek otu yağının hiperglisemiye azalttığı ve protein kaybının olmaması ile açıklanabilir (167). Ayrıca STZ'nin sebep olduğu diyabetik ratlarda kan-glikoz düzeyi etkili bir şekilde düşürüldüğüne dahil pek çok çalışma mevcuttur (168-170). Çalışmamızın biyokimyasal parametrelerinden olan kan-glikoz düzeyinin sonuçları anlamlı miktarda bir artış göstermekteydi. Bu sonuç, Augusti ve Sheela (171)'nin ratlarda, Kumar ve Reddy (173) farelerde ve Iain Vyas (174) tavşanlarda yaptığı çalışmanın bulguları ile uyumludur. Çalışmamızda çörek otu yağı ile yapılan 8 haftalık araştırmada STZ'nin neden olduğu diyabetik ratlarda kan glikoz düzeyinin anlamlı miktarda düştüğü aynı zamanda glikozun seviyesini daha hızlı bir şekilde azaltıldığını gözlemledik. Çalışmamıza benzer biçimde Al Awadi ve arkadaşları (57) yaptıkları bir çalışmada, diyabetik ratlarda çörek otu yağının intraperitoneal yolla verilmesiyle hipoglisemik etki saptamışlardır. Alsaif (175) yaptığı deneysel bir çalışmada, çörek otu yağının kan şekerini düşürücü etkisinin diyabetik sıçanlarda gelişmiş insülin duyarsızlığından kaynaklandığını bildirmiştir. Bir başka çalışmada (176), ise çörek otu yağının hipoglisemik etkisinin, uyarılmış insülin salınımından ziyade insülinin ekstrapankreatik etkilerinden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Ayrıca Abdelmeguid ve arkadaşları (177), çörek otu yağının ve aktif bileşeni timokinonun, anti-hiperglisemik etkisinin oksidatif stresin azalmasından kaynaklanabileceğini ve böylece pankreatik β -hücre bütünlüğünün korunmasına yardımcı olarak insülin düzeylerinde artışa neden olabileceğini bildirmişlerdir. Çörek otu yağı, timokinon, p-simene, pinen, ditmokinin ve timmohidrokinon gibi birçok biyoaktif bileşen içerir (178). Glikojen düzeylerindeki artış, çörek otunun antidiyabetik aktivitesinden

kaynaklanabilir. STZ, pankreasın lobüler atrofik dejenerasyonuna ve Langerhans adacıklarının boyutunda ve sayısında bir azalmaya neden olur (179, 180). Yapılan bir çalışmada, STZ verilen diyabetik sıçanlarda karaciğer ve böbrek doku hasarı çörek otu yağı ile rejenerasyonu gözlenmiştir (167). Diyabetik hastalarda hepatik glikoz üretiminin glikoneogenez yoluyla hiperglisemiye katkıda bulunduğu bilinmektedir. Bu yüzden, çörek otu yağının glukoneogenez ve karaciğer glikoz üretimi üzerindeki etkisinin ölçülmesi hipoglisemik mekanizmanın bir kısmının açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olur. İzole hepatik hücreler üzerinde yapılan araştırmalarda, çörek otu yağı ile tedavi edilmiş hayvanlarda, tedavi edilmeyen hayvanlara kıyasla gliserol, alanin ve laktat gibi glukoneojenik elementlerden glukoz üretiminde önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (148, 149, 181). Karaciğer glikoz üretimindeki bu önemli azalma ve pankreatik adacıkların rejenerasyonu üzerindeki iyileştirici etki, çörek otu yağının antidiyabetik etkisinin hepatik glukoneogenez üzerindeki bir etki yoluyla en azından kısmen aracılık edildiğini düşündürmektedir. İnsülin düzeyindeki değişimlerden karaciğer ve böbrek fonksiyonları etkilenir. Özellikle karaciğerde glikoz kullanımı ve glikojen depolanması hızlı bir şekilde gerçekleşir. Diyabetik ratlarda insülin yetersizliği sonucu yapısal ve biyokimyasal değişimlerin olduğu bilinmektedir. Mevcut çalışmamızda diyabette insülin yetersizliğinin sonucu olarak şekillenen histolojik değişiklikler anlamlıydı. Metformin uygulaması sonrasında diyabetik grupta dejeneratif değişimlerin kısmen azaldığı ve vücut ağırlığının azalmasında anlamlı bir düşüş olduğu görüldü (182). Metformin yüksek dozlarda sağlıklı ratlarda insülin salınımını uyarmadığı gibi hipoglisemiye de sebep olmaz. Metformin diyabetli kişilerde insülin duyarlılığını pek çok hücre tipinde insülinin reseptörlere bağlanmasını arttırarak düzeltebilir. Kardiyovasküler hastalıklar için risk teşkil eden hiperlipidemi ve kan basıncı insülinin diyabetojenik etkisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Metformin glikoneogenezi düşürür ve insülin ilişkili glikoz kullanımını arttırır. Bazı araştırmacılar metforminin insülin benzeri etkisinin biyokimyasal mekanizmasını insülin-reseptör bağlanmasının artışı ve post reseptör etkisinden kaynaklanabileceğini rapor ettiler (183).

AST ve ALT biyolojik süreçlerde görevler alan önemli enzimlerdir. Bu enzimler krebs döngüsü ve elektron taşıma zinciri aracılığıyla aminoasitleri alfa ketoasitlere

dönüştürülmesinde rol oynarlar. Artan glikoneogenezis ve ketogenezis bu transamilazların yüksek aktivitelerine bağlı olabilir (184). Sonuç olarak bu enzimler karaciğer hasarının belirteci olarak kabul edilir (185). STZ'nin sebep olduğu diyabetik hayvanların kan serumundaki AST ve ALT seviyesindeki artış karaciğer hasarına işaret eder. Metformin verilen STZ'nin sebep olduğu diyabetik ratlardaki bu enzimlerin düşüşü metformin'in karaciğer hasarını önlediğini göstermektedir. Çalışmamızın biyokimyasal parametrelerinden ALT ve AST'nin STZ enjeksiyonundan sonra diyabetik grupta bir hayli yüksek olması, metformin ile kısmen, buna karşın özellikle çörek otu yağı uygulamasından sonra bir hayli düştüğünü vurgulamak isteriz (Tablo 8).

Bazı araştırmacılar (186) STZ indüklenen diyabet ve insülin eksikliğinin kan glikozunu artırdığını spesifik diyabetik komplikasyonları, diyabetik nefropati ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli dokulardaki bozukluklar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak diyabetik komplikasyonlar ve karaciğer fonksiyonu üzerine yapılmış çok az literatür mevcuttur (187). Bu çalışmada karaciğer ve STZ sonrası belli zaman aralıklarında STZ indüklenen diyabetin incelenmesi amaçlanmıştır. Serum aminotransferazları karaciğer hastalıklarının önemli yaygın bir belirteçidir. Bu belirteç diyabetik insanlarda normal insanlara göre daha sık görülür (188). Çalışmamızda, hepatositlerin sitoplazmalarında lipit damlacıklarının birikimini karaciğer yağlanması ile açıklanabilir. Hipoinsülinemiden kaynaklanan yağ asitlerinin karaciğere artan transferinden ve karaciğerden lipoprotein salgısının dışarı atılımının azalmasından kaynaklanabildiği bildirilmiştir (189). Karaciğer yağlanması bulgularımız, daha önce yapılan (188) çalışmalarla uyumludur. STZ ile indüklenen ratların karaciğerdeki hepatositlerin glikojen içeriği önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir (48). Lipit damlacıklarının birikiminin sonucu olarak bu durum hepatosit sitoplazmasındaki glikojenlerin yer değiştirmesinden kaynaklanmış olabilir. Hepatosellüler fonksiyon bozukluğu plazmadaki AST ve ALT seviyelerinden anlaşılabilir. Çalışmamızın sonuçları gösterdi ki ratlardaki STZ ile indüklenen diyabet hepatositlerin yapısı ve fonksiyonlarında değişimlere sebep olmaktadır. Birçok araştırmacı, 1-3 haftalık tedaviden sonra diyabetik ratlarda AST ve ALT seviyesinde artış olduğunu rapor etmişlerdir (186, 190, 191). STZ ile indüklenen diyabette glikoz kullanımındaki

bozukluğun yanında glikokasyon reaksiyonu ile diyabetik sıçan dokularındaki sitozolik AST inaktivasyonundan kaynaklanabildiği belirtilmiştir (190).

Çalışmamızda aminotransferazlar (AST VE ALT) seviyeleri (Tablo 8, Resim 9) STZ ile tedavi edilen hayvanların kan serum düzeylerinde anlamlı bir şekilde artmıştır. Hepatik fonksiyonları değerlendirmek için serum ALT ve AST seviyeleri, amino transferazların seviyesindeki artışın sebebi STZ ile indüklenen diyabetten kaynaklanan karaciğerdeki hücrel hasar olabildiği, AST'nin mitokondriyal form aktivitesi az olup stabil olmadığı bildirilmiştir (192). Karaciğer ve böbrek gibi önemli organların incelenmesi diyabet komplikasyonlarında hedef organ olduklarını göstermiştir. Çalışmamızın diyabet grubu karaciğer kesitlerinin histolojik incelenmesinde sayısız koyu boyanmış büzülmüş hepatositler ve küçük koyu piknotik nukleusların olduğu (apoptotik) görülmüştür. Metformin tedavisi ile diyabetik ratlarda karaciğer dokusu normal yapısal organizasyonu tamir edildiği bu da metforminin hepatik hasara karşı protektif rolü olduğunu göstermektedir. Mevcut çalışmamızın, Diyabet+Metformin grubunda gözlenen histopatolojik değişiklikler daha önce yapılan çalışmalarla (193) paralellik göstermektedir. Çalışmamız diyabet grubunun böbrek dokuları glomerüler kapiller atrofi ve renal korpüskül deformasyonunu gösterdi. Ayrıca epitelin sitoplazmik bölgesi dejenere ve boyanmamış olarak görüldü arteriollerde ise perivasküler ödem fibrosiz ve minimum intersistisyum lenfositik infiltrasyonu ile beraber diffüz müküler media tabakasında kalınlaşma gösterdi bu sonuçlar diyabetik ratların böbreklerinde glomerüler sklerozis ve ağır hasar gösteren (194) ile uyumludur. E vitamini kas hücreleri, Langerhans adacıkları ve diğer dokulardaki dolaşımı sayesinde glikoz metabolizmasına yardımcı olduğu bilinmektedir. E vitamini diyabetik ratlarda üre ve kreatin seviyesinde anlamlı derecede düşürdüğü rapor edilmiştir. Bununda E vitaminin böbrek fonksiyonları düzenleyebileceğini göstermektedir. STZ ile indüklenen diyabetik ratlarda artan üre ve kreatin seviyesi şu çalışmalarla uyumludur (172 ,195). Çalışmamızda, STZ ile indüklenen diyabetik ratlarda üre ve kreatin düzeylerinin arttığı, bununla beraber metformin ve çörek otu yağı uygulamasından sonra bu parametrelerin normale yakın düzeye geldiğini bununla beraber daha önce yapılan çalışmalarla da paralellik gösterdiği görülmüştür (172, 194, 195). Kedziora-Kernatowska ve arkadaşları (95) yaptıkları bir diyabet çalışmasında,

vitamini E lipid peroksidasyonunu azalttığı ve diyabetik ratlardaki antioksidan enzimlerini etkisini artırdığı, bunun yanısıra böbrek ağırlığını azalttığını rapor etmişlerdir. Deneysel diyabetin başlangıç döneminde verilen antioksidan vitaminler DNP'nin gelişimini önlediği ileri sürülmüştür (195, 197).

Karaciğer enzimlerinde özellikle ALT hepatotoksisteyi göstermek için belirteçtir ve karaciğer hasarını göstermede önemli bir indikatördür (197). Verilerimize göre, STZ diyabetinde ALT ve AST plazma seviyeleri önemli derecede arttırmaktadır. Çıkan bu sonuçlar STZ'nin karaciğer üzerinde toksik etkisi olduğu bunda hepatik fonksiyonu bozduğunu ve E vitamini tedavisinde ise ALT ve AST aktivitelerini azalttığını göstermektedir. Hepatoselüler hasar bu enzimlerin karaciğer sitoplazmasından dolaşıma verilmesini tetiklediğini göstermektedir. Diyabetik ratlarda serum AST ve ALT aktivitesindeki önemli artış, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, diyabetik ratlarda protein deposundan aminoasitlerin hareketi sonucu diyabetik ratların plazmasında veya serumdaki aşırı amino asit birikimi ile ilişkili olabilir (198). AST ve ALT'nin daha yüksek seviyeleri yüksek glikoz konsantrasyonuna neden olabilir. Diğer bir deyişle AST ve ALT'nin glikoneojenik etkisi aminoasitler gibi diğer kaynaklardan yeni glikoz kaynağı sağlamasında rol oynayabilir. Vitamin E tedavisi AST ve ALT seviyelerini düşürdüğünü verilerimiz desteklemektedir (Tablo 8, Resim 9). E vitamini bozulmuş hepatosellüler fonksiyonlarını (ALT ve AST) düzeltmiştir (199). Sıçanlarda deneysel diyabetin indüksiyonu oluşturmak için reaktif oksijen türlerinin aracılığı sayesinde diyabetojenik ajan olarak işlev gören streptozotosin (STZ) gibi kullanımı çok uygun, basit ve direkt olarak pankreatik β -hücrelerini parçalayan kimyasallar kullanılmaktadır (200). Bu konuda yapılan çalışmalarda, pozitif kontrol grubunun sıçanlarda 65 mg/kg'lık bir dozda streptozotosin (STZ) kullanılarak diyabet oluşturulmuş ve kontrol grubuna kıyasla bu grubun kan-glikoz seviyesinde anlamlı bir artış gözlenmiştir (200, 201). Sekiz hafta boyunca çörek otu yağı oral yolla diyabetik sıçanlara uygulanması sonucu, büyük olasılıkla bu maddelerin antioksidan kimyasal içerikleri nedeniyle, glikoz seviyesinin önemli ölçüde azaldığı kaydedilmiştir (62, 202).

STZ uygulaması, diyabetin önemli bir komplikasyonu olan diyabetik nefropatiye neden oldu ve dolayısıyla sıçanlarda, renal belirteçler kreatinin, üre ve ürik asit seviyesini arttırdı

(200-203). Bu çalışma önceki çalışmalarla tutarlıdır. Ayrıca, proteinüri ile karakterize olan diyabetik nefropati zamanla böbrek fonksiyon kaybı ve son dönem böbrek yetmezliğine sebep olur (204). STZ ile indüklenen diyabet sıçanlarının idrar analizi, pozitif kontrol grubunda albümin seviyesinde önemli bir artışı ve diyabetten 4 hafta sonra idrar kreatinin düzeyinin azaldığını gösterdi. Bu sonuçlar diğer çalışmalarla tutarlıdır (201, 205). Doğal kaynak olarak çörek otu yağı ve propolis ile yapılan tedavi, pozitif kontrole kıyasla üre, kreatinin ve ürik asit düzeylerinde önemli bir azalma göstermiştir. Mevcut sonuçlar Abdelaziz ve Kandeel (206) sonuçları ile uyumludur. Diyabetik hastalarda hücre içi ve hücre dışı elektrolit bozukluklarının kombinasyonu, nöropati, nefropati ve vasküler komplikasyonların patogenezinde rol oynayabildiği bildirilmiştir (207). Deneysel çalışmamızda, diyabetik grupta sodyum ve potasyumda önemli bir azalma gözlenmedi. Bu sonuç, Al-Rubeaan arkadaşları (208) ve Liamis (209) ile uyumlu değildir. STZ indüklenmesiyle oluşan diyabetik sıçanlarda böbrek ve pankreatik dokular ciddi şekilde etkilenebilmektedir. Diğer çalışmalarla tutarlı olan bu sonuç hiperglisemi ile yaşamsal organların patolojik değişimi arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir (210, 211). Çörek otu yağı takviyesi, böbrek ve karaciğer dokularını önemli ölçüde koruduğu ve normale yakın bir iyileşme sağladığı görüldü (212, 213). STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlara çörek otu uygulanması, hiperglisemiden kaynaklanan hiperglisemik ve oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığı rapor edilmiştir. Ayrıca, diyabetten kaynaklanan tüm olumsuz biyokimyasal ve histopatolojik değişiklikleri iyileştirdiklerine dair kanıtlar mevcuttur. Bu doğal kaynak, antioksidan özelliklerinden dolayı güvenli ve mükemmel antidiyabetik aktivite gösterirler. Böbrek ve pankreas dokularındaki histopatolojik değişikliklerinin çoğunun düzeltmelerinin yanısıra, hücrelerin çoğu normal durumlarına geri dönmektedir. Çalışmamızda, farklı biyokimyasal ve histolojik araştırma sonuçları gösterdiği gibi çörek otu yağı, vitamin E ve metforminden daha etkili olduğu anlaşıldı. Bu nedenle, beslenmede çörek otu yağı diyabetes mellitus tedavisinde ve komplikasyonunun önlenmesinde mükemmel yardımcı destek olabileceği önerilmektedir. Diyabetik hastalarda diyabetik nefropati önemli bir mortalite sebebidir. DNP’de glomerüler patolojinin mekanizması henüz bilinmemektedir. DNP’nin potogenezinde hemodinamik etkilerin yanında hemodinamik olmayan faktörlerin de olduğu gösterilmiştir. Glomerüler hipertrofi DNP

gelişimi sırasında en erken görülen değişimlerinden biridir ve çeşitli renal hastalıkların potogenezinde merkezi bir rol alır. Glomerüler hipertrofi, ratlar diyabet oluştuktan 4 gün sonra görüldüğüne dair çalışmalar bulunmaktadır (214).

Yapılan bir başka çalışmada, morfometrik analize göre tedavi edilmeyen diyabetik ratlarda glomerüler çapın arttığı gözlemlenmiştir. Histolojik analize göre glomerülerin büyümesi mezengiyal matriks ve GBM kalınlığındaki artış ile ilişkilidir (215).

ACE inhibitörü olan perindopril tedavisinin diyabetik ratlarda glomerüler hipertrofiyi önlediği gösterilmiştir. ECM (ekstrasellülmatriks) diyabetik komplikasyonların patogenezinde ve birçok fizyolojik fonksiyonda anahtar rol alır (213). Diyabetik ratlarda, bazal membranın ultrastruktural yapısı ve biyokimyasal değişimleri en çok çalışılan konuların başında gelmektedir (43, 217, 218). Bu çalışmalara göre deneysel diyabetik hayvanlarda böbreklerdeki ECM moleküllerinden birkaçının sentezini uyarır. Daha önceki çalışmalarda diyabette, bazal membran kalınlaşması, laminin, fibronektin ve tip IV kollajen gibi ECM bileşenleri kısa sürede arttığı rapor edilmiştir (216, 219, 220). Bu verilere göre diyabetik glomerulo seklerozis GBM bileşenlerinin sentezindeki artışla ilişkilidir. Ayrıca ECM bileşenlerin üretim ve yıkımı arasında dengenin bozulması DNP de bazal membranın kalınlaşmasını etkileyebildiği belirtilmiştir (221, 222).

Erken DNP’te glomerül tübüler epitelyal hücreler ve glomerülün hipertrofisi ile bazal membranın kalınlaşması artan renal kan akımı ve glomerüler hiperfiltrasyon ile karakterizedir (223, 224). Son yıllarda bu hastalığın ilerlemesinin göstergesi olarak tübülo interstisyel fibroze odaklanılmıştır. Tübülo intersitsiyel fibrozis, DNP’nin ilerlemesi ve mezengiyal matriks genişlemesi arasında güçlü bir ilişki olduğundan diyabetik böbrek hastalığının gelişimi ve ilerlemesinde ECM’inin önemli bir rolü olduğu görülmüştür (224). Çörek otu yağının etken maddesi olan timokinonun etki mekanizması, bronkodiltasyon, antiparazitik ve antihistaminik etkilerinde dahil olduğu birçok etki mekanizmasından dolayı kompleksir. Timokinon, kan-glikoz seviyesini düşürmek için periferik glikoz alımını artırarak veya hepatik glikoneojenezisi azaltarak bunu gerçekleştirir (225, 226). Bu şeker düşürme mekanizmasının açıklamak için hepatik glikoz üretimi üzerinde timokinon etkisi konusunda çalışılmıştır. Çünkü glikoneojenez ile hepatik glikoz üretiminin, diyabetik hastalarda hiperglisemiye neden olduğu bilinmektedir (43, 217).

7 SONUÇ

Streptozotosin ile indüklenen diyabetik ratların böbrek ve karaciğerlerinde bir takım histopatolojik lezyonların oluştuğu;

Bu lezyonların tedavisinde, metformin ile vitamin E'nin kısmen yararlı olduğu;

Buna karşın bu lezyonların tedavisinde, çörek otu yağının, metformin ile vitamin E'den daha etkili olduğu kanaatine varıldı.



8 KAYNAKLAR

1. Adeghate E. Diabetes mellitus - multifactorial in aetiology and global in prevalence. Arch Physiol Biochem. 2001; 109(3): 197-9.
2. Silverthorn DU, Ober WC, Garrison CW, Silverthorn AC, IBMd Cruz, Navarro F, Bacurau RFP, Pontes Junior FL. Fisiologia humana uma abordagem integrada. Barueri, SP Manole.2003;
3. Dorr RTF, W. Cancer Chemotherapy Handbook. 1980, London Kinapton: Kimpton Medical Publications.
4. Punithavathi VR, Anuthama R, Prince PS. Combined treatment with naringin and vitamin C ameliorates streptozotocin-induced diabetes in male Wistar rats. J Appl Toxicol. 2008; 28(6): 806-13.
5. Fadillioglu E, Kurcer Z, Parlakpınar H, Iraz M, Gursul C. Melatonin treatment against remote organ injury induced by renal ischemia reperfusion injury in diabetes mellitus. Arch Pharm Res. 2008; 31(6): 705-12.
6. Gu D, Arnush M, Sarvetnick N. Endocrine/exocrine intermediate cells in streptozotocin-treated Ins-IFN-gamma transgenic mice. Pancreas. 1997; 15(3): 246-50.
7. JM C.The Liver and the Biliary Tract. Robbins Basic Pathology, ed. R.S.C.a.S.L.R. V. Kumar. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2015;9: 821-873.
8. Ahsan R, Islam K, Bulbul I. Hepatoprotective Activity of Methanol Extract of Some Medicinal Plants Against Carbon Tetrachloride-Induced Hepatotoxicity in Rats. Euro J Sci Res, 2008; 37.
9. AL K. Karacığer. Histoloji ve Hücre Biyolojisi: Patolojiye Giriş, ed. D. R; 2006, Ankara: Palme Yayıncılık.
10. Birol L, AN, Bedük T. , İç Hastalıkları Hemşireliği; 1997, Ankara: Vehbi Koç Vakfı Yayınları.
11. Carlos Junqueira L, CJ, Temel Histoloji; 2006, İstanbul: Nobel Tıp Yayınevleri.
12. Erkoçak A., Özel Histoloji; 1973, Ankara: Baskı Ajans.

13. Knowler WC, Barrett-ConnoE r, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346(6): 393-403.
14. Tanaka Y, Uchino H, Shimizu T, Yoshii H, Niwa M, Ohmura C, Mitsuhashi N, Onuma T, Kawamori R. Effect of metformin on advanced glycation endproduct formation and peripheral nerve function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 1999; 376(1-2): 17-22.
15. Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*. *Phytother Res.* 2003; 17(4): 299-305.
16. Khader M, Bresgen N, Eckl PM. In vitro toxicological properties of thymoquinone. *Food Chem Toxicol.* 2009; 47(1): 129-33.
17. Medenica R, Mukerjee S, Huschart T, Koffskey J, Corbit W. *Nigella sativa* plant extract increases number and activity of immune component cell in humans. *Exp Hematol.* 1993;21(8):1186.
18. Burton GW, Ingold KU. Vitamin E as an in vitro and in vivo antioxidant. *Ann N Y Acad Sci.* 1989; 570: p. 7-22.
19. Nagel E, A Meyer zu Vilsendorf, Bartels M, Pichlmayr R. Antioxidative vitamins in prevention of ischemia/reperfusion injury. *Int J Vitam Nutr Res.* 1997; 67(5): 298-306.
20. Trachtman H, Futterweit S, Prenner J, Hanon S. Antioxidants Reverse the Antiproliferative Effect of High Glucose and Advanced Glycosylation End Products in Cultured Rat Mesangial Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 1994; 199(1): 346-352.
21. Vlad I, Popa AR. Epidemiology of Diabetes Mellitus: A Current Review. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases.* 2012; 19(4): 433-440.
22. Sapra A BP, Diabetes Mellitus. StatPearls Publishing. 2020
23. *International Diabetes Federation.* 2015; 7th Edition:[Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>]

24. Zimmet PZ. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? Clin Diabetes Endocrinol. 2017; 3: 1.
25. Carvalho D, A De Almeida, Borges A, Campos D. Treatments for diabetes mellitus type II: New perspectives regarding the possible role of calcium and cAMP interaction. European Journal of Pharmacology. 2018; 830.
26. Robertson RP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes. J Biol Chem. 2004; 279(41): 42351-4.
27. Lee DM, Hoffman WH, Carl GF, Khichi M, Cornwell PE. Lipid peroxidation and antioxidant vitamins prior to, during, and after correction of diabetic ketoacidosis. J Diabetes Complications. 2002; 16(4): 294-300.
28. Know the signs and symptoms of diabetes A. Ramachandran) The Indian Journal of Medical Research Wolters Kluwer -- Medknow Publication.
29. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2010; 33(1 1): 62-9.
30. Nadeem A, Ashraf MR, Javed M, Hussain T, Tariq MS, Babar ME. Review - MicroRNAs: A new paradigm towards mechanistic insight of diseases. Pak J Pharm Sci. 2018; 31(5): 2017-2026.
31. Basina M, Maahs D. Age at type 1 diabetes onset: a new risk factor and call for focused treatment. The Lancet. 2018; 392: 453-454.
32. Redondo MJ, Geyer S, Steck AK, Sharp S, Wentworth JM, Weedon MN, Antinozzi P, Sosenko J, Atkinson M, Pugliese A, Oram RA. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Predicts Progression of Islet Autoimmunity and Development of Type 1 Diabetes in Individuals at Risk. Diabetes Care. 2018; 41(9): 1887-1894.
33. Lee JJ, MJ Thompson, JA Usher-Smith, C Koshiaris, A Van den Bruel. Opportunities for earlier diagnosis of type 1 diabetes in children: A case-control study using routinely collected primary care records. Prim Care Diabetes, 2018; 12(3): p. 254-264.
34. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century. World J Diabetes. 2015; 6(6): 850-67.

35. Barnes, AS. The epidemic of obesity and diabetes: trends and treatments. *Tex Heart Inst J*. 2011; 38(2): 142-4.
36. Ganz ML, Wintfeld N, Li Q, Alas V, Langer J, Hammer M. The association of body mass index with the risk of type 2 diabetes: a case-control study nested in an electronic health records system in the United States. *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6(1): 50.
37. Tai ES, Tan ML, Stevens RD, Low YL, Muehlbauer MJ, Goh DL, Ilkayeva OR, Wenner BR, Bain JR, Lee JJ, Lim SC, Khoo CM, Shah SH, Newgard CB. Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men. *Diabetologia*. 2010; 53(4): 757-67.
38. Heckmann JG, Lang C, Handschu R, Haslbeck M, Neundörfer B. [Diabetes and stroke]. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130(6): 291-6.
39. Jovanovic L, DJ Pettitt. Gestational diabetes mellitus. *Jama*, 2001; 286(20): p. 2516-8.
40. Crusell, MKW, Hansen TH, Nielsen T, Allin KH, Rühlemann MC, Damm P, Vestergaard H, Rørbye C, Jørgensen NR, Christiansen OB, Heinsen, F-A Franke A, Hansen T, Lauenborg J, Pedersen O. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*. 2018; 6(1): 89.
41. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 359(15): 1577-89.
42. Reddi AS, Nimmagadda VR, Arora R. Effect of antihypertensive therapy on renal artery structure in type 2 diabetic rats with hypertension. *Hypertension*. 2001; 37(5): 1273-8.
43. Ihm CG, GS Lee, CC Nast, A Artishevsky, R Guillermo, PS Levin, RJ Glassock, SG Adler. Early increased renal procollagen alpha 1(IV) mRNA levels in streptozotocin induced diabetes. *Kidney Int*. 1992; 41(4): 768-77.

44. Rohrbach DH, Wagne CW r, Star VL, Martin GR, Brown KS, Yoon JW. Reduced synthesis of basement membrane heparan sulfate proteoglycan in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Biol Chem*, 1983; 258(19): p. 11672-7.
45. Isogai S, Kameyama M, Iso K et al (1998) Protective effects of a small dose of captopril on the reduction of glomerular basement membrane anionic sites in spontaneously hypertensive rats with streptozotocin induced diabetes. *J Diabetes Complications* 12:170–175. doi:10.1016/S1056-8727(97)00076.
46. Sherigar JM, Castro J, Yin YM, Guss D, Mohanty SR. Glycogenic hepatopathy: A narrative review. *World J Hepatol*. 2018; 10(2): 172-185.
47. KM G, Tibbe-e-Nabvi aur Jadid Science. Al-Faisal Nasheeran wa Tajeera-e- Kutab. Vol. 1. 1991; Pakistan: Urdu Bazar Lahore.
48. Salem M. Immunomodulatory and therapeutic properties of the Nigella Sativa L Seed. *International immunopharmacology*. 2006; 5: 1749-70.
49. MA R. An update on antimicrobial effects of Nigella sativa and experience At King Faisal University. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery*. 2008; 12(1): 36-43.
50. Hajhashemi V, Ghannadi A, Jafarabadi H. Black Cumin Seed Essential Oil, as a Potent Analgesic and Antiinflammatory Drug. *Phytotherapy research : PTR*. 2004; 18: 195-9.
51. Ghosheh OA, Houdi AA, Crooks PA. High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*Nigella sativa* L.). *J Pharm Biomed Anal*. 1999; 19(5): 757-62.
52. Haq A, Lobo PI, Al-Tufail M, Rama NR, Al-Sedairy ST. Immunomodulatory effect of Nigella sativa proteins fractionated by ion exchange chromatography. *Int J Immunopharmacol*. 1999; 21(4): 283-95.
53. Salem ML, Hossain MS. Protective effect of black seed oil from Nigella sativa against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol*. 2000; 22(9): 729-40.
54. Randhawa MA, MS Alghamdi. Anticancer activity of Nigella sativa (black seed) - a review. *Am J Chin Med*, 2011; 39(6): p. 1075-91.

55. Toma CC, NK Olah, L Vlase, C Mogosan, A Mocan. Comparative Studies on Polyphenolic Composition, Antioxidant and Diuretic Effects of *Nigella sativa* L. (Black Cumin) and *Nigella damascena* L. (Lady-in-a-Mist) Seeds. *Molecules*, 2015; 20(6): p. 9560-74.
56. Leong XF, Rais Mustafa M, Jaarin K. *Nigella sativa* and Its Protective Role in Oxidative Stress and Hypertension. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013: 120732.
57. al-Awadi F, Fatania H, Shamte U. The effect of a plants mixture extract on liver gluconeogenesis in streptozotocin induced diabetic rats. *Diabetes Res*. 1991; 18(4): 163-8.
58. Mohamed A, El-Sharkaw F, Ahmed S, Aziz W, Badary O. Glycemic Control and Therapeutic Effect of *Nigella sativa* and *Curcuma longa* on Rats with Streptozotocin-induced Diabetic Hepatopathy. *Journal of Pharmacology and Toxicology*. 2009; 4: 45-57.
59. Al-Hader A, Aqel M, Hasan Z. Hypoglycemic effect of volatile oil of *Nigella sativa* seeds. *Int. J. Pharmacog*. 1993; 31(2):96-100
60. Najmi A, Nasiruddin M, Khan RA, Haque SF. Effect of *Nigella sativa* oil on various clinical and biochemical parameters of insulin resistance syndrome. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2008; 28(1): 11-4.
61. Shady A, Nooh H. Effect of Black Seed (*Nigella Sativa*) on Compact Bone of Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *The Egyptian Journal of Histology*. 2010; 33.
62. Abdelmeguid NE, Fakhoury R, Kamal SM, RJ Wafai Al. Effects of *Nigella sativa* and thymoquinone on biochemical and subcellular changes in pancreatic beta-cells of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes*. 2010; 2(4): 256-66.
63. Younus H. Antidiabetic Action of Thymoquinone, in *Molecular and Therapeutic actions of Thymoquinone: Actions of Thymoquinone*, H. Younus, Editor. Springer Singapore: Singapore. 2018 7-17.
64. Kapoor S. Emerging clinical and therapeutic applications of *Nigella sativa* in gastroenterology. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(17): 2170-1.

65. Daba MH, Abdel-Rahman MS. Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicol Lett.* 1998; 95(1): 23-9.
66. Al-Ghamdi MS. Protective effect of *Nigella sativa* seeds against carbon tetrachloride-induced liver damage. *Am J Chin Med.* 2003; 31(5): 721-8.
67. Mohamed M, Moawad HA. Protective effect of *Nigella sativa* seeds against dimethylaminoazobenzene (DAB) induced liver carcinogenesis. 2010;
68. Al Mofleh IA, Alhaider AA, Mossa JS, Al-Sohaibani MO, Al-Yahya MA, Rafatullah S, Shaik SA. Gastroprotective effect of an aqueous suspension of black cumin *Nigella sativa* on necrotizing agents-induced gastric injury in experimental animals. *Saudi J Gastroenterol.* 2008; 14(3): 128-34.
69. Bourgou S, Pichette A, Marzouk B, Legault J. Antioxidant, anti-inflammatory, anticancer and antibacterial activities of extracts from *Nigella sativa* (black cumin) plant parts. *Journal of Food Biochemistry.* 2012; 36.
70. Khan N, Sultana S. Inhibition of two stage renal carcinogenesis, oxidative damage and hyperproliferative response by *Nigella sativa*. *Eur J Cancer Prev.* 2005; 14(2): 159-68.
71. Al-Othman A, Fasih A, Al-Orf S, Al-Murshed K, Zarina A. Effect of Dietary Supplementation of *Ellataria cardamomum* and *Nigella sativa* on the Toxicity of Rancid Corn Oil in Rats. *International Journal of Pharmacology.* 2006; 2.
72. Kaleem M, Kirmani D, Asif M, Ahmed Q, Bano B. Biochemical effects of *Nigella sativa* L seeds in diabetic rats. *Indian J Exp Biol.* 2006; 44(9): 745-8.
73. Islam M, Guha B, S Hosen, T Riaz, S Shahadat, L Sousa, J Santos, J Junior, R Lima, A Braga, A Reis, Alencar M, Amélia A. Nigellalogy: A Review on *Nigella Sativa*. *MOJ Bioequivalence & Bioavailability.* 2017; 3: 1-15..
74. Evans HM, Bishop KS. ON THE EXISTENCE OF A HITHERTO UNRECOGNIZED DIETARY FACTOR ESSENTIAL FOR REPRODUCTION. *Science.* 1922; 56(1458): 650-1.
75. Sheppard A, JAT Pennington, JL Weihrauch. Analysis and distribution of vitamin E in vegetable oils and foods. 1993.

76. Zielinski H. Tocotrienols: Distribution and Sources Cereals Role in Human Health. 2008.
77. Bramley PM, I Elmadfa, A Kafatos, FJ Kelly, Y Manios, HE Roxborough, W Schuch, PJA Sheehy, K-H Wagner. Vitamin E. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2000; 80(7): 913-938.
78. Suzuki YJ, Tsuchiya M, Wassall SR, Choo YM, Govil G, Kagan VE, Packer L. Structural and dynamic membrane properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol: implication to the molecular mechanism of their antioxidant potency. *Biochemistry*. 1993; 32(40): 10692-9.
79. Colombo ML. An update on vitamin E, tocopherol and tocotrienol-perspectives. *Molecules*. 2010; 15(4): 2103-13.
80. Brigelius-Flohé, R, Traber MG. Vitamin E: function and metabolism. *The FASEB Journal*. 1999; 13(10): 1145-1155.
81. Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Aaran RK, Nikkari T, Hakama M, Hakulinen T, Peto R, Saxén E, Teppo L. Serum vitamin E and risk of cancer among Finnish men during a 10-year follow-up. *Am J Epidemiol*. 1988; 127(1): 28-41.
82. Munteanu A, Zingg JM, Azzi A. Anti-atherosclerotic effects of vitamin E--myth or reality? *J Cell Mol Med*. 2004; 8(1): 59-76.
83. Traber MG, Sies H. Vitamin E in humans: demand and delivery. *Annu Rev Nur*. 1996; 16: 321 47.
84. O K, Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji-2. 1998; Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık.
85. Niedowicz DM, Daleke DL. The role of oxidative stress in diabetic complications. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2005; 43(2): 289-330.
86. Cederberg J, Simán CM, Eriksson UJ. Combined Treatment with Vitamin E and Vitamin C Decreases Oxidative Stress and Improves Fetal Outcome in Experimental Diabetic Pregnancy. *Pediatric Research*. 2001; 49(6): 755-762.
87. Naziroğlu M, Simşek M, Simşek H, Aydılek N, Özcan Z, Atılğan R. The effects of hormone replacement therapy combined with vitamins C and E on antioxidants

- levels and lipid profiles in postmenopausal women with Type 2 diabetes. *Clin Chim Acta*. 2004; 344(1-2): 63-71.
88. Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Berry KL Meredith, IT. Vitamin E supplementation improves endothelial function in type I diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(1): 94-102.
 89. Hong JH, Kim MJ, Park MR, Kwag OG, Lee IS, Byun BH, Lee SC, Lee KB, Rhee SJ. Effects of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin Chim Acta*. 2004; 340(1-2): 107-15.
 90. Trachtman H. Vitamin E prevents glucose-induced lipid peroxidation and increased collagen production in cultured rat mesangial cells. *Microvascular research*. 1994; 47(2): 232-239.
 91. Jacheć W, Tomasik A, Tarnawski R, Chwalińska E. Evidence of oxidative stress in the renal cortex of diabetic rats: Favourable effect of vitamin E. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2002; 62: p. 81-8.
 92. Hirnerová E, Krahulec B, Strbová L, Stecová A, Dekrét J, Hájovská A. [Effect of vitamin E therapy on progression of diabetic nephropathy]. *Vnitr Lek*. 2003; 49(7): 529-34.
 93. Kukner A, Colakoglu N, Ozoğul C, Naziroglu M, Firat T. The effects of combined vitamin C and E in streptozotocin-induced diabetic rat kidney. *Journal of African Studies and Development*. 2010; 1: 29-36.
 94. Roldi LP, Pereira RVF, Tronchini EA, Rizo GV, Scoaris CR, Zanoni JN, Natali MRM. Vitamin E (α -tocopherol) supplementation in diabetic rats: effects on the proximal colon. *BMC Gastroenterology*. 2009; 9(1): 88.
 95. Kędziora-Kornatowska S, Szram K, Kornatowski T, Szadujkis-Szadurski L, Kedziora J, Bartosz G. Effect of Vitamin E and Vitamin C Supplementation on Antioxidative State and Renal Glomerular Basement Membrane Thickness in Diabetic Kidney. *Nephron. Experimental nephrology*. 2003; 95: e134-43.
 96. Garg, MC, DD Bansal. Protective antioxidant effect of vitamins C and E in streptozotocin induced diabetic rats. *Indian J Exp Biol*, 2000; 38(2): p. 101-4.

97. Naziroğlu M, Butterworth PJ, Sonmez TT. Dietary vitamin C and E modulates antioxidant levels in blood, brain, liver, muscle, and testes in diabetic aged rats. *Int J Vitam Nutr Res*. 2011; 81(6): .347-57.
98. Aggarwal BB, Sundaram C, Prasad S, Kannappan R. Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: its potential against cancer and other chronic diseases. *Biochemical pharmacology*. 2010; 80(11): 1613-1631.
99. (R)-Lipoic Acid: Unique 'Mitochondrial Antioxidant' Fights Premature Aging. 2020 12/1/2020]; Available from: <https://nutritionreview.org/2019/07/r-lipoic-acid-unique-mitochondrial-antioxidant-fights-premature-aging/>.
100. Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther*. 2010; 9(5): 1092-9.
101. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet*. 1996; 30(5): 359-71.
102. Marathe PH, Wen Y, Norton J, Greene DS, Barbhaiya RH, Wilding IR. Effect of altered gastric emptying and gastrointestinal motility on metformin absorption. *British journal of clinical pharmacology*. 2000; 50(4): 325-332.
103. Hundal RS, Inzucchi SE. Metformin: new understandings, new uses. *Drugs*. 2003; 63(18): 1879-94.
104. Kanigür-Sultuybek G, Ozdas SB, Curgunlu A, Tezcan V, Onaran I. Does metformin prevent short-term oxidant-induced dna damage? In vitro study on lymphocytes from aged subjects. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2007; 18(2): 129-40.
105. Nafisa A, Gray SG, Cao Y, Wang T, Xu S, Wattoo FH, Barras M, Cohen N, Kamato D, Little PJ. Endothelial function and dysfunction: Impact of metformin. *Pharmacol Ther*. 2018; 192: 150-162.
106. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcarea VL, Hudita D. The polycystic ovary syndrome: an update on metabolic and hormonal mechanisms. *J Med Life*. 2015; 8(2): 142-5.

107. Metformin. November 23, 2020 ; Available from:
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin>.
108. Cook DE, Blair JB, Gilfillan C, Lardy HA. Mode of action of hypoglycemic agents. IV. Control of the hypoglycemic activity of phenethylbiguanide in rats and guinea-pigs. *Biochem Pharmacol*. 1973; 22(17): 2121-8.
109. Wollen N, Bailey CJ. Metformin potentiates the antihyperglycemic action of insulin. *Diabetes Metab*. 1988; 14(2): 88-91.
110. Wollen N, Bailey CJ. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by metformin. Synergism with insulin. *Biochem Pharmacol*. 1988; 37(22): 4353-8.
111. Yu B, Pugazhenti S, Khandelwal RL. Effects of metformin on glucose and glucagon regulated gluconeogenesis in cultured normal and diabetic hepatocytes. *Biochemical Pharmacology*. 1994; 48(5): 949-954.
112. Alengrin F, G Grossi, B Canivet, J Dolais-Kitabgi. Inhibitory effects of metformin on insulin and glucagon action in rat hepatocytes involve post-receptor alterations. *Diabetes Metab*. 1987; 13(6): 591-7.
113. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(11): 4059-67.
114. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122(6): 253-70.
115. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia*. 2013; 56(9): 1898-906.
116. Shaw, RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, Depinho RA, Montminy M, Cantley LC. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science*. 2005; 310(5754): 1642-6.
117. Viollet B, Guigas B, Leclerc J, Hébrard S, Lantier L, Mounier R, Andreelli F, Foretz M. AMP-activated protein kinase in the regulation of hepatic energy metabolism: from physiology to therapeutic perspectives. *Acta Physiol (Oxf)*. 2009; 196(1): 81-98.

118. Riek U, Scholz R, Konarev P, Rufer A, Suter M, Nazabal A, Ringler P, Chami M, Müller S, Neumann D, Forstner M, Hennig M, Zenobi R, Engel A, Svergun D, Schlattner U, Wallimann T. Structural properties of AMP-activated protein kinase - Dimerization, molecular shape, and changes upon ligand binding. *The Journal of biological chemistry*. 2008; 283: 18331-43.
119. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, N Fujii, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, DE Moller. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001; 108(8): 1167-74.
120. Mulherin AJ, Oh AH, Kim H, Grieco A, Lauffer LM, Brubaker PL. Mechanisms Underlying Metformin-Induced Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 from the Intestinal L Cell. *Endocrinology*. 2011; 152(12): 4610-4619.
121. Sena CM, Matafome P, Louro T, Nunes E, Fernandes R, Seica RM. Metformin restores endothelial function in aorta of diabetic rats. *British journal of pharmacology*. 2011; 163(2): 424-437.
122. Zou MH, Wu Y. AMP-activated protein kinase activation as a strategy for protecting vascular endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008; 35(5-6): 535-45.
123. Kinaan M, Ding H, Triggle CR. Metformin: An Old Drug for the Treatment of Diabetes but a New Drug for the Protection of the Endothelium. *Med Princ Pract*. 2015; 24(5): 401-15.
124. Vilela D, Peixoto L, Teixeira R, Baptista N, Caixeta D, de Souza A, Machado H, Pereira M, Silva R, Espindola F. The Role of Metformin in Controlling Oxidative Stress in Muscle of Diabetic Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; 2016: 1-9.
125. Reusser, F. Mode of action of streptozotocin. *Journal of bacteriology*. 1971; 105(2): 580-588.
126. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51(2): 216-226.

- 127.Herr RR, Jahnke HK, Argoudelis AD. Structure of streptozotocin. Journal of the American Chemical Society. 1967; 89(18): 4808-4809.
- 128.Busineni JG, Dwarakanath V, Swamy BK. Streptozotocin-A diabetogenic agent in animal models. 2015; 3: 253-269.
- 129.Piyachaturawat P, Poprasit J, Glinsukon T. Gastric mucosal secretions and lesions by different doses of streptozotocin in rats. Toxicol Lett. 1991; 55(1): 21-9.
- 130.Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. Curr Protoc Pharmacol. 2015; 70: 5.47.1-5.47.20.
- 131.Eleazu C, Eleazu K, Chukwuma S, Essien U. Review of the mechanism of cell death resulting from streptozotocin challenge in experimental animals, its practical use and potential risk to humans. Journal of Diabetes and Metabolic Disorders. 2013; 12: 60.
- 132.Tjälve H, Wilander E, Johansson EB. Distribution of labelled streptozotocin in mice: uptake and retention in pancreatic islets. J Endocrinol. 1976; 69(3): 455-6.
- 133.Moore KL, Dalley, A. F, & Agur, A. M. R. Clinically Oriented Anatomy. 2010; (6) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- 134.Sancak B, Cumhur, M., & Vakfı, O. G. , Fonksiyonel anatomi: baş-boyun ve iç organlar. 2002; (11) Ankara: ODTÜ Geliştirme Vakfı.
- 135.D C. Colour illustration of the anatomy of the human liver. 2020 2 December 2020; Available from: <https://www.sciencephoto.com/media/995541/view/liver-anatomy-labelled-illustration>.
- 136.Guyton AC, & JE, H., Tıbbi Fizyoloji. 2007; (11): 837Nobel Tıp Kitabevleri.
- 137.Junqueira, LCU, Carneiro, J., Aytekin, Y., & Solakoğlu, S. , Temel histoloji: text & atlas. 2009: Nobel Tıp Kitabevleri.
- 138.A R. Liver histology. [cited October 29, 2020; Available from: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/liver-histology>.
- 139.A M, Human Biology and Health. 1993; Englewood Cliffs, N.J. : Prentice Hall.
- 140.TEAM, HJ. Kidney. 2020 December 2, 2020; Available from: <https://healthjade.com/kidney/>.

- 141.Ovalle WK, Nahirney, P.C., Netter Temel Histoloji. 2009;Ankara: Güneş Tıp Evleri.
- 142.Kierszenbaum, AL, Histoloji ve hücre biyolojisi. 2006; Ankara: Palme Yayıncılık.
- 143.Punithavathi VR, Stanely Mainzen Prince P, Kumar MR, Selvakumari CJ. Protective effects of gallic acid on hepatic lipid peroxide metabolism, glycoprotein components and lipids in streptozotocin-induced type II diabetic Wistar rats. J Biochem Mol Toxicol. 2011; 25(2): 68-76.
- 144.Yuan X, Ni H, Chen X, Feng X, Wu Q, Chen J. Identification of therapeutic effect of glucagon-like peptide 1 in the treatment of STZ-induced diabetes mellitus in rats by restoring the balance of intestinal flora. J Cell Biochem. 2018; 119(12): 10067-10074.
- 145.Sahinturk V, Guclu C, Baycu C. Protective effects of vitamin E on ethane dimethane sulfonate-induced testicular toxicity in rats. Asian Journal of Andrology. 2007; 9(1): 117-124.
- 146.Alhaider AA, Korashy HM, Sayed-Ahmed MM, Mobark M, Kfoury H, Mansour MA. Metformin attenuates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats through modulation of oxidative stress genes expression. Chemico-Biological Interactions. 2011; 192(3): 233-242.
- 147.Houcher Z, Boudiaf K, Benboubetra, M Houcher,B. Effects of Methanolic Extract and Commercial Oil of *Nigella sativa* L. on Blood Glucose and Antioxidant Capacity in Alloxan-Induced Diabetic Rats. 2007
- 148.Houghton PJ, Zarka R, de las Heras B, Hoult JR. Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation. Planta Med. 1995; 61(1): 33-6.m
- 149.Al-Hader A, Aqel M, Hasan Z. Hypoglycemic Effects of the Volatile Oil of *Nigella sativa* Seeds. International Journal of Pharmacognosy. 1993; 31(2): 96-100.
- 150.Van Bremen T, Drömann D, Luitjens K, Dodt C, Dalhoff K, Goldmann T, Schaaf B. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (Trem-1) on blood neutrophils is associated with cytokine inducibility in human *E. coli* sepsis. Diagn Pathol. 2013; 8: 24.

151. Ramakrishna, V, R Jaikhani. Evaluation of oxidative stress in Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) patients. *Diagnostic pathology*, 2007; 2: p. 22-22.
152. Otani N, Akimoto T, Yumura W, Matsubara D, Iwazu Y, Numata A, Miki T, Takemoto F, Fukushima N, Muto S, Kusano E. Is there a link between diabetic glomerular injury and crescent formation? A case report and literature review. *Diagnostic pathology*. 2012; 7: 46-46.
153. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2009; 16(4): 1103-23.
154. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *The Korean journal of physiology & pharmacology : official journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*. 2014; 18(1): 1-14.
155. Ayoub Abdellatif N . et al. Protective Effect of Nigella Sativa Against Diabetic Complications on The Liver in White Male Rats. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* . 2013; 53: 1072– 108
156. Ananthi J, Prakasam A, Pugalendi KV. Antihyperglycemic activity of Eclipta alba leaf on alloxan-induced diabetic rats. *Yale J Biol Med*. 2003; 76(3): 97-102.
157. Howarth F, Jacobson M, Naseer O, Adeghate E. Short-term effects of streptozotocin-induced diabetes on the electrocardiogram, physical activity and body temperature in rats. *Experimental physiology*. 2005; 90: 237-45.
158. AlRawi MM. Effect of Trifolium sp Flowers extracts on the Status of Liver Histology of Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2007; 14(1): 21-28.
159. Vats V Yadav, SP, Grover JK. Ethanolic extract of Ocimum sanctum leaves partially attenuates streptozotocin-induced alterations in glycogen content and carbohydrate metabolism in rats. *J Ethnopharmacol*. 2004; 90(1): 155-60.
160. Stearns SB, Tepperman HM, Tepperman J. Studies on the utilization and mobilization of lipid in skeletal muscles from streptozotocin-diabetic and control rats. *J Lipid Res*. 1979; 20(5): 654-62.

161. Besse S, Assayag P, Delcayre C, Carre F, Cheav SL, Lecarpentier Y, Swynghedauw B. Normal and hypertrophied senescent rat heart: mechanical and molecular characteristics. *Am J Physiol.* 1993; 265(1 Pt 2): H183-90.
162. Andallu B, Varadacharyulu N. Antioxidant role of mulberry (*Morus indica* L. cv. Anantha) leaves in streptozotocin-diabetic rats. *Clin Chim Acta.* 2003; 338(1-2): 3-10.
163. Kumar JS, Menon VP. Effect of diabetes on levels of lipid peroxides and glycolipids in rat brain. *Metabolism.* 1993; 42(11): 1435-9.
164. Chatterjee MN, aSR, Text book of Medical Biochemistry. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. 2002; (8):137.
165. Hakim ZS, Patel BK, Goyal RK. Effects of chronic ramipril treatment in streptozotocin-induced diabetic rats. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1997; 41(4): 353-60.
166. Evcimen N, Ulus N, Karasu C, Doğru B. Adenosine triphosphatase activity of streptozotocin-induced diabetic rat brain microsomes. Effect of Vitamin E. *General physiology and biophysics.* 2004; 23: 347-55.
167. Kanter M, Coskun O, Korkmaz A, Oter S. Effects of *Nigella sativa* on oxidative stress and beta-cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol.* 2004; 279(1): 685-91.
168. Ravi K, Ramachandran B, Subramanian S. Protective effect of *Eugenia jambolana* seed kernel on tissue antioxidants in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull.* 2004; 27(8): 1212-7.
169. Rajasekaran S, Sivagnanam K, Subramanian S. Antioxidant effect of *Aloe vera* gel extract in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Pharmacol Rep.* 2005; 57(1): 90-6.
170. Sekar DS, Sivagnanam K, Subramanian S. Antidiabetic activity of *Momordica charantia* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Pharmazie.* 2005; 60(5): 383-7.
171. Augusti KT, Sheela. CG Antiperoxide effect of S-allyl cysteine sulfoxide, an insulin secretagogue, in diabetic rats. *Experientia.* 1996; 52(2): 115-119.

172. Campos KE, Diniz YS, Cataneo AC, Faine LA, Alves MJQF, Novelli ELB. Hypoglycaemic and antioxidant effects of onion, *Allium cepa*: dietary onion addition, antioxidant activity and hypoglycaemic effects on diabetic rats. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2003; 54(3): 241-246.
173. Kumar GR, Reddy KP. Reduced nociceptive responses in mice with alloxan induced hyperglycemia after garlic (*Allium sativum* Linn.) treatment. *Indian J Exp Biol*. 1999; 37(7): 662-6.
174. Jain R and Vyas C. Garlic in alloxan-induced diabetic rabbits. *AM J Clin Nutr*. 1975; 28:684–685.
175. Alsaif M. Effect of *N. sativa* Oil on Impaired Glucose Tolerance and Insulin Insensitivity Induced by High-Fat-Diet and Turpentine-Induced Trauma. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*. 2008; 11: 1093-9.
176. El-Dakhkhny M, Mady N, Lembert N, Ammon HP. The hypoglycemic effect of *Nigella sativa* oil is mediated by extrapancreatic actions. *Planta Med*. 2002; 68(5): 465-6.
177. Abdelmeguid NE, Fakhoury R, Kamal SM, Al Wafai RJ. Effects of *Nigella sativa* and thymoquinone on biochemical and subcellular changes in pancreatic β -cells of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Diabetes*. 2010; 2(4): 256-66.
178. Geng D, Zhang S, Lan J. Analysis on chemical components of volatile oil and determination of thymoquinone from seed of *Nigella glandulifera*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2009; 34(22): 2887-90.
179. Pari, L, C Sankaranarayanan. Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Life sciences*, 2009; 85: p. 830-4.
180. Grover, JK, Vats V, Yadav S. Effect of feeding aqueous extract of *Pterocarpus marsupium* on glycogen content of tissues and the key enzymes of carbohydrate metabolism. *Mol Cell Biochem*. 2002; 241(1-2): 53-9.
181. Agarwal R, Kharya MD, Shrivastava R. Antimicrobial & anthelmintic activities of the essential oil of *Nigella sativa* Linn. *Indian J Exp Biol*. 1979; 17(11): 1264-5.

- 182.Bieri JG, Teets L, EL Andrews B, Andrews EL. Serum Vitamin E Levels in a Normal Adult Population in the Washington, D. C., Area. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1964; 117(1): 131-133.
- 183.Palladino P, Britto A, Pascale E, Minunni M, Scarano S. Colorimetric determination of total protein content in serum based on the polydopamine/protein adsorption competition on microplates. *Talanta*. 2019; 198: 15-22.
- 184.Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am J Clin Pathol*. 1957; 28(1): 56-63..
- 185.Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid Peroxidation, in *Methods in Enzymology*. Academic Press. 1990 ;421-431.
- 186.Isogai M, Kurota H, Yamaguchi M. Hepatic calcium-binding protein regucalcin concentration is decreased by streptozotocin-diabetic state and ethanol ingestion in rats. *Mol Cell Biochem*. 1997; 168(1-2): 67-72.
- 187.Arkkila PE, Koskinen PJ, Kantola IM, Rönnemaa T, Seppänen E, Viikari JS. Diabetic complications are associated with liver enzyme activities in people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001; 52(2): 113-8..
- 188.Bennett RA, Pegg AE. Alkylation of DNA in rat tissues following administration of streptozotocin. *Cancer Res*. 1981; 41(7): 2786-90.
- 189.Ohno T, Horio F, Tanaka S, Terada M, Namikawa T, Kitoh J. Fatty liver and hyperlipidemia in IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus) of streptozotocin-treated shrews. *Life sciences*. 2000; 66: 125-31.
- 190.Okada M, Murakami Y, Miyamoto E. Glycation and inactivation of aspartate aminotransferase in diabetic rat tissues. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1997; 43(4): 463-9.
- 191.Zhang A, Vertommen J, Van Gaal L,. Effects of pravastatin on lipid levels, in vitro oxidizability of non-HDL lipoproteins and microalbuminuria in IDDM patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1995; 29(3): 189-194.
- 192.Degirmenci I, Kalender S, Ustuner MC, Kalender Y, Gunes HV, Unal N, Basaran A. The effects of acarbose and Rumex patientia on liver ultrastructure in

- streptozotocin-induced diabetic (type II) rats. *Drugs Exp Clin Res.* 2002; 28(6): 229-34.
193. Jemai H, El Feki A, Sayadi S. Antidiabetic and Antioxidant Effects of Hydroxytyrosol and Oleuropein from Olive Leaves in Alloxan-Diabetic Rats. *Journal of agricultural and food chemistry.* 2009; 57: 8798-804.
 194. Gopal V, Mandal V, Mandal S. Biochemical Investigation of Standardized Wattakaka volubilis Leaf Petroleum Ether Cold Macerated Extract Against Experimentally Induced Diabetes in the Rat. *Pharmacologia.* 2013; 4: 391-399.
 195. Mm S, M P, P S, A S, A M, Bitla A, Pvl n S. Lp(a), uric acid, oxidant and antioxidant vitamins in Type II diabetic patients without cardiovascular complications. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2011; 5(6). 2011; 5.
 196. Lal M, Korner A, Matsuo Y, Zelenin S, Cheng S, Jaremko G, DiBona G, A Aperia A-C Eklöf,. Combined antioxidant and COMT inhibitor treatment reverses renal abnormalities in diabetic rats. *Diabetes.* 2000; 49: 1381-9.
 197. Melhem MF, Craven PA, Derubertis FR. Effects of dietary supplementation of alpha-lipoic acid on early glomerular injury in diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol.* 2001; 12(1): 124-33.
 198. Colev V BM, Paduraru I. The zinc-metabolic disorder relation in experimental diabetes mellitus. *Rom J Intern Med.* 1994; 32: 71-75.
 199. Manning PJ, Sutherland WH, Walker RJ, Williams SM, De Jong SA, Ryalls AR, Berry EA. Effect of high-dose vitamin E on insulin resistance and associated parameters in overweight subjects. *Diabetes Care.* 2004; 27(9): 2166-71.
 200. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res.* 2001; 50(6): 537-46.
 201. Al-Malki A, El Rabey H. The Antidiabetic Effect of Low Doses of Moringa oleifera Lam. Seeds on Streptozotocin Induced Diabetes and Diabetic Nephropathy in Male Rats. *BioMed Research International.* 2015; 2015: 13.
 202. Abdulbasit A, Ibrahim M, Folarin R, Olasile, O Ibrahim R, Balogun W. Effect of Nigerian propolis on glycemia, lipid profile, and oxidative stress markers in alloxan-induced diabetic rats. *Pharmacologyonline.* 2013; 2: 149-158.

203. Balasubramanian, T, S Gp, T Chatterjee. Therapeutic Effect of *Stereospermum suavelolens* on Diabetic Nephropathy. *Clinical & Experimental Pharmacology*, 2014
204. Al-Logmani A, Zari T. Long-term effects of *Nigella sativa* L. oil on some physiological parameters in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Diabetes Mellitus*. 2011; 01.
205. Alderson NL, Chachich M, Frizzell N, Canning P, Metz T, Januszewski A, Youssef NN, Stitt A, Baynes JW, Thorpe SR. Effect of antioxidants and ACE inhibition on chemical modification of proteins and progression of nephropathy in streptozotocin diabetic rat. *Diabetologia*. 2004; 47: 1385-95.
206. Abdelaziz I, Kandeel M. The Protective Effects of *Nigella sativa* Oil and *Allium sativum* Extract on Amikacin-induced Nephrotoxicity. *International Journal of Pharmacology*, 2011; 7: 697-703.
207. Wang S, Hou X, Liu Y, Lu H, Wei L, Bao Y, Jia W. Serum electrolyte levels in relation to macrovascular complications in Chinese patients with diabetes mellitus. *Cardiovascular diabetology*. 2013; 12: 146.
208. Al-Rubeaan K, Siddiqui K, Abu Rishah K, Hamsirani R, Alzekri A, Alaseem A, Saleh SM, Al-Yami Z, Al-Ghamdi A, Alayed K. Correlation between serum electrolytes and fasting glucose and Hb1Ac in Saudi diabetic patients. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 144(1-3): 463-8.
209. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases*. 2014; 2(10): 488-96.
210. Shanmugam K, Korivi M, Kesireddy N, Cheng L-C IS, Kuo C-H, Kesireddy S. Nephro-Protective Effects of a Ginger Extract on Cytosolic and Mitochondrial Enzymes against Streptozotocin (STZ)-Induced Diabetic Complications in Rats. *The Chinese journal of physiology*. 2011; 54: 79-86.
211. Ahmed D, Kumar V, Verma A, Gupta PS, Kumar H, Dhingra V, Mishra V, Sharma M. Antidiabetic, renal/hepatic/pancreas/cardiac protective and antioxidant potential of methanol/dichloromethane extract of *Albizia Lebbeck* Benth. stem bark (ALEx)

- on streptozotocin induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med.* 2014; 14: 243.
- 212.Kanter, M. Protective effects of thymoquinone on streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *J Mol Histol.* 2009; 40(2): 107-15.
 - 213.Al-Hariri MT, Eldin TAG, Al-Harb MM. Protective effect and potential mechanisms of propolis on streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Taibah University Medical Sciences.* 2016; 11(1): 7-12.
 - 214.Østerby R, Gundersen HJG. Fast accumulation of basement membrane material and the rate of morphological changes in acute experimental diabetic glomerular hypertrophy. *Diabetologia.* 1980; 18(6): 493-500.
 - 215.Erensoy N, Yilmazer S, Oztürk M, Tunçdemir M, Uysal O, Hatemi H. Effects of ACE inhibition on the expression of type IV collagen and laminin in renal glomeruli in experimental diabetes. *Acta Histochem.* 2004; 106(4): 279-87.
 - 216.Heffernan S, James V, Zilkens R, Kirwan P, Birrell A, McLennan S, Hennessy A, Gillin A, Horvath J, Tiller D, Yue D, Turtle J. Changes of extracellular matrix in a baboon (*Papio hamadryas*) model of insulin dependent diabetes: studies using electron microscopy and X-ray diffraction techniques. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 1996; 34(2): 65-72.
 - 217.Ishikawa Y, Watanabe K, Takeno H, Tani T. Effects of the novel oral antidiabetic agent HQL-975 on glucose and lipid metabolism in diabetic db/db mice. *Arzneimittelforschun.* 1998; 48(3): 245-50.
 - 218.Martin, GR, DH Rohrbach, VP Terranova, LA Liotta. Structure, function, and pathology of basement membranes. *Monogr Pathol*, 1983; 24: p. 16-30.
 - 219.Steffes MW, Brown DM, Basgen JM, Matas AJ, Mauer SM Mauer. Glomerular basement membrane thickness following islet transplantation in the diabetic rat. *Lab Invest.* 1979; 41(2): 116-8.
 - 220.Striker GE, Eastman RD, Striker LJ. Diabetic nephropathy: molecular analysis of extracellular matrix and clinical studies update. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 1996; 11(supp5): 58-61.

- 221.Funabiki K, Makita Y, Yamamoto M, Shike T, Fukui M, Sumiyoshi Y, Tomino Y
Tomino. Dissociated expression of collagen type IV subchains in diabetic kidneys
of KKAY mice. *Nephron*. 1998; 80(2): 208-13.
- 222.Tamsma JT, Van den Born J, Bruijn JA, Assmann KJ, Weening JJ, Berden JH,
Wieslander J, Schrama E, Hermans J, Veerkamp JH, et al. Expression of glomerular
extracellular matrix components in human diabetic nephropathy: decrease of
heparan sulphate in the glomerular basement membrane. *Diabetologia*. 1994; 37(3):
313-20.
- 223.Wolf G, Ziyadeh FN. The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: emphasis
on nonhemodynamic mechanisms. *Am J Kidney Dis*. 1997; 29(1): 153-63.
- 224.Ziyadeh FN. Renal tubular basement membrane and collagen type IV in diabetes
mellitus. *Kidney International*. 1993; 43(1): 114-120.
- 225.Chakravarty N. Inhibition of histamine release from mast cells by nigellone. *Ann
Allergy*. 1993; 70(3): 237-42.
- 226.Hedaya S. Effect of *Nigella sativa* seed (Black seeds) extract on some
haematological and biochemical parameters in rats. *Alex J Vet Sci*. 1995; 2: 95-99.



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

9 ÖZGEÇMİŞ

Adı	Hayat	Soyadı	AYAZ
Doğum Yeri	DİYARBAKIR	Doğum Tarihi	09.11.1992
Uyruğu	T.C	Tel	+90 536 834 48 72
E-posta	ayazhayat44@gmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Tezli Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	2018 – devam etmekte
Lisans	Dicle Üniversitesi/ Atatürk Sağlık Yüksek Okulu	2015
Lise		

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl)
Hemşire	Sağlık bakanlığı	5 yıl

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS	YÖKDİL/	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	43.77							

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı (2018/ilkbahar)	70,62112		
(Diğer) Puanı			

10 EKLER

10.1 Etik kurul onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 01/10/2019-106724



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Uygulama Ve Araştırma Merkezi



Sayı : 35582840-604.01.01-
Konu : Başvurular ve Proje Önerileri (Etik Kurul İzni)

Sayın Prof. Dr. Yusuf NERGİZ

DÜHADEK'in 28.03.2019 tarih ve 1 nolu kararı ile (protokol no: 19-04) kabul edilen "Çörek otu yağı, metformin ve vitamin-E'nin deneysel diyabetik ratlarda fertilité potansiyeli, testiküler ve spermatolojik karakter üzerindeki koruyucu etkilerinin araştırılması" konu başlıklı projede kullanılmayan karaciğer ve böbrek dokularının 'Deneysel diyabette metformin E vitamini ile çörek otu yağının karaciğer ve böbrek dokusu üzerine etkisinin araştırılması' başlıklı projede kullanılmasında bir sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Beran YOKUŞ
Başkan

Evrakın Doğrulanması İçin : http://ebelge.dicle.edu.tr/en/Vision/Validate_Doc.aspx?V=BE6R5JEAL

Dicle Üniversitesi Rektörlüğü, 21280-Diyarbakır
Telefon:+90 412 248 84 31 Faks:+90 412 248 82 16
e-Posta: duyam@dicle.edu.tr Elektronik Ağ:<http://www.dicle.edu.tr>

Ayrıntılı bilgi için iribet: Suat Göçmen
Evrak Pin Kodu: 26312



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

11 ORJİNALLİK RAPORU

20.01.2021

Turnitin

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme sonucu: 20-Oca-2021 15:08 +03
NUMARA: 1490701486
Kelime Sayısı: 13608
Gönderildi: 1

Benzerlik Endeksi

%7

Kaynağa göre Benzerlik

İnternet Sources: %6
Yayınlar: %1
Öğrenci Ödevleri: %2

Yüksek Lisans Tezi Hayat Ayaz tarafından

Doküman Görüntüleyici

alınılan cıkar bibliyografya dshil et küçük erişimleri cıkar yazdır yanıtla indir

mod: raporun hızı görüntüle (klasik) Change mode

1% match (07-May-2019 tarihli İnternet)	❏
http://acikerisim.aku.edu.tr	
1% match (14-Haz-2019 tarihli İnternet)	❏
http://acikerisim.aku.edu.tr	
1% match (24-Ara-2020 tarihli İnternet)	❏
https://slideplayer.biz.tr/slide/11860440/	
<1% match (14-Haz-2019 tarihli İnternet)	❏
http://acikerisim.aku.edu.tr	
<1% match (31-Ağu-2013 tarihli İnternet)	❏
http://istanbulsegitim.gov.tr	
<1% match (26-Ara-2020 tarihli İnternet)	❏
http://abakus.inonu.edu.tr	
<1% match (30-Kas-2020 tarihli İnternet)	❏
https://archive.org/stream/guytonvehalleribbfizyoloji13.baski/Guyton%20ve%20Hall%20%C4%B1bbl%20fizyoloji%2013.%20bask%C4%B1_djvu	
<1% match (23-Ağu-2017 tarihli öğrenci ödevleri)	❏
Submitted to Eskişehir Osmangazi University on 2017-08-23	
<1% match (28-May-2015 tarihli İnternet)	❏
http://acikerisim.dicle.edu.tr	
<1% match (18-Tem-2016 tarihli İnternet)	❏
https://www.mxlabs.org/forum/tiq-bilimleri/24305-bosaltim-sistemi-nedir-bosaltim-sisteminin-varisi-ve-gorevleri.html	
<1% match (14-Haz-2019 tarihli öğrenci ödevleri)	❏
Submitted to Gaziantep Üniversitesi on 2019-06-14	
<1% match (19-Kas-2020 tarihli İnternet)	❏
https://odoc.tips/guyton-amp-hall-tbbl-fizyoloji-2-pdf-free.html	
<1% match (yayınlar)	❏
AKSOY, Halls, ERKOÇ, Reha, ALICI, Süleyman, İLHAN, Mahmut, DİLİK, İmdat, TÜRKDOĞAN, Kürşat, SAYARLIOĞLU, Mehmet and TOPAL, Cevat, "Van ilindeki erişkinlerde önemli sağlık standartları ve bazı hastalıkların prevalanslarının araştırılması: Metodolojinin incelenmesi", TÜBİTAK, 2002.	
<1% match (14-Kas-2020 tarihli İnternet)	❏
https://www.turkiyeforumlari.net/konular/bobrek-nedir-bobreklerin-yogisi-islevleri-gorevleri-nelendir-bobrek-hastaliklari.78321/	
<1% match (29-May-2020 tarihli İnternet)	❏
http://dspace.baskent.edu.tr	
<1% match (09-Tem-2016 tarihli İnternet)	❏
http://readour.com	
<1% match (29-Kas-2020 tarihli İnternet)	❏
https://www.drorbark.com/blog/index.php/2020/04/02/njoella-satiya/	
<1% match (16-May-2019 tarihli öğrenci ödevleri)	❏
Submitted to İzmir Katip Çelebi Üniversitesi on 2019-05-16	
<1% match (08-Kas-2019 tarihli İnternet)	❏
http://adudspace.edu.edu.tr:8080	
<1% match (23-Eyl-2020 tarihli İnternet)	❏
https://tr.wikipedia.org/wiki/B%C3%B6brek	
<1% match (yayınlar)	❏
"Poster Presentations". FEBS Journal, 6/2006	
<1% match (31-May-2017 tarihli öğrenci ödevleri)	❏
Submitted to TechKnowledge Turkey on 2017-05-31	
<1% match (19-Oca-2021 tarihli İnternet)	❏

https://www.turnitin.com/newreport_classic.asp?lang=tr&oid=1490701486&ft=1&bypass_cv=1

1/13

114