



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences



**DENEYSEL DİABET OLUŞTURULAN
RATLARDA FİNASTERİDENİN OKSİDATİF
STRES VE APOPTOZİS ÜZERİNE ETKİLERİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YL-21.04

AHMET EMİN KELEK

Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 10102.08



BALIKESİR

2021

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DENEYSEL DİABET OLUŞTURULAN
RATLARDA FİNASTERİDENİN OKSİDATİF
STRES VE APOPTOZİS ÜZERİNE ETKİLERİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
YL-21.04

AHMET EMİN KELEK

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. DİLEK AKŞİT

Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 10102.08

Proje No: 2020/033 - Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR
2021



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Farmakoloji ve Toksikoloji (Veteriner) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programında **Ahmet Emin KELEK** tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

“DeneySEL Diabet Oluşturulan Ratlarda Finasteridenin Oksidatif Stres ve Apoptozis Üzerine Etkileri ”

başlıklı tez çalışması
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/06/2021

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. İzzet KARAHAN
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan)

Doç. Dr. Dilek AKŞİT
Balıkesir Üniversitesi
Üye (Danışman)

Doç. Dr. Murat BOYACIOĞLU
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 27 /07 /2021 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Osman İrfan İLHAK
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dökümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

.../.../2021

İmza

Ahmet Emin KELEK

TEŐEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde ve çalıőmam boyunca yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın **Doç. Dr. Dilek AKŞİT**'e ve Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı'ndaki diğer hocalarım Sayın **Prof. Dr. İzzet KARAHAN** ve **Prof. Dr. Őahver Ege HİŐMİÖGULLARI**'na tez çalıőmamda biyokimyasal analizler için yardım aldığım ve laboratuvarını kullandığım Sayın **Doç. Dr. Hasan AKŞİT**'e, histopatolojik incelemelerde yardımcı olan **Doç. Dr. Eren ALTUN**'a, bana her konuda yardımcı olan arkadaşlarım ve kardeşlerim **Araç. Gör. Hasan SUSAR**, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı doktora öğrencileri **Murat ÇELEBİ** ve **ağla ÇELEBİ**'ye teőekkür ederim.

Yaőamım boyunca varlıklarını yanımda hissettiğim, Yüksek Lisans çalıőmam boyunca yaőadıđım tüm zorluklara rağmen bana hayallerimi unutturmayan ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eőim **Feyza KELEK**, canım kızım **Zeynep Rana KELEK** ve aileme teőekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Pankreas.....	4
2.2. İnsülin.....	5
2.3. Diabetes Mellitus.....	6
2.3.1. Diabetes Mellitus'un Tanısı.....	6
2.3.2. Deneysel Diyabet.....	7
2.3.3. Diabetes Mellitus Sınıflandırma.....	8
2.3.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus.....	9
2.3.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus.....	9
2.3.3.3. Diğer Spesifik Tipler.....	10
2.3.3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus.....	10
2.4. Oksidatif Sters ve Serbest Radikaller.....	10
2.4.1. Serbest Radikallerin Membran Lipitleri Üzerine Etkileri.....	12
2.4.2. Serbest Radikallerin Protein Üzerine Etkileri.....	12
2.4.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asit ve DNA Üzerine Etkileri.....	13
2.4.4. Reaktif Oksijen Türleri.....	14
2.4.5. Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçüm Yöntemleri.....	15
2.4.5.1. Malondialdehit (MDA).....	16
2.4.5.2. Süperoksit Dismutaz (SOD).....	17
2.4.5.3. Total Antioksidan Seviyesi (TAS).....	17
2.5. Antioksidanlar.....	18
2.5.1. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	20
2.6. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres.....	21
2.7. Apoptozis.....	22

2.7.1. Bcl-2/Bax Proteinleri.....	24
2.8. Finasteride.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
3.1. Gereç.....	27
3.1.1. Deney Hayvanı Materyali.....	27
3.1.2. Kullanılan Cihazlar.....	27
3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	28
3.2. Yöntem.....	28
3.2.1. Deney Hayvanları ve Uygulama Protokolü.....	28
3.2.2. Serum ve Doku Numunelerin Hazırlanması ve Analizleri.....	29
3.2.3. Biyokimyasal Analizler.....	29
3.2.3.1. Kan Glikoz Değerlerinin Ölçülmesi.....	29
3.2.3.2. MDA Analizi.....	30
3.2.3.3. SOD Analizi.....	30
3.2.3.4. Tas Analizi.....	31
3.2.4. Bcl-2 ve Bax.....	32
3.2.5. Histopatolojik Analiz.....	32
3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	33
4. BULGULAR	34
4.1. Biyokimyasal Bulgular.....	34
4.1.1. Oksidan/Antioksidan Parametreler.....	34
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	36
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	57
EKLER	58
EK-1. Etik Kurul Onay Belgesi.....	58
EK-2. BAP Proje Kabul Sözleşmesi.....	61

ÖZET

DENEYSEL DİABET OLUŞTURULAN RATLARDA FİNASTERİDENİN OKSİDATİF STRES VE APOPTOZİS ÜZERİNE ETKİLERİ

Diyabet insülin eksikliği veya insülinin etkisiz kalması sonucu meydana gelen kronik metabolik bir sendromdur. Reaktif oksijen türlerinin yapımı ve yıkımı arasındaki dengeyi bozan hiperglisemi, oksidatif stresi çeşitli mekanizmaları tetikleyerek ortaya çıkardığı düşünülmektedir. Çalışmada ratlarda deneysel olarak oluşturulan diyabet modelinde 5 α -redüktaz enzim inhibitörü olan Finasteridenin oksidatif stres, apoptozis ve antioksidanlar üzerine olan etkilerini araştırmak amaçlandı.

Bu çalışmada 32 adet Sprague Dawley cinsi erkek rat 4 gruba ayrıldı. Kontrol (Fizyolojik tuzlu su 0.2 ml i.p. yolla tek doz), Diyabet (Streptozotosin 50 mg/kg dozda 0.2 ml i.p. yolla tek doz), Finasteride (Finasteride 14 gün 30 mg/kg dozda gavaj yoluyla fizyolojik tuzlu su içerisinde), Diyabet+Finasteride (Streptozotosin 50 mg/kg dozda 0.2 ml i.p. yolla tek doz+Finasteride 14 gün 30 mg/kg dozda gavaj yoluyla fizyolojik tuzlu su içerisinde) grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu ile diyabet grubu karşılaştırıldığında istatikselsel olarak malondialdehid düzeyinde anlamlı bir artış, süperoksit dismutaz ve total antioksidan seviyelerinde anlamlı bir azalma, diyabet+finasteride grubu diyabet grubuyla karşılaştırıldığında istatikselsel olarak malondialdehid düzeyinde anlamlı bir azalma, süperoksit dismutaz ve total antioksidan seviyelerinde ise anlamlı bir artış olduğu görüldü. Pankreasın histopatolojik incelemesinde diyabet grubunda; endokrin komponentte Langerhans adacık hücre dejenerasyonu, atrofisi ve konturlarında düzensizleşme ile stoplazmik kısımda vakuolizasyon, piknotik hücrelerde histolojik hasar olduğu, Diyabet+Finasteride grubunda ise ılımlı bir düzelleme tespit edildi. İmmunohistokimyasal değerlendirme sonucunda diyabet grubunda kontrol grubuna göre apoptozisin arttığı (Bcl-2 de düşüş, Bax da artış), diyabet+finasteride grubunda ise diyabet grubuna göre önemli bir değişikliğin olmadığı gözlemlendi.

Sonuç olarak; Finasteride uygulamasının diyabette antioksidan ve koruyucu etkisinin düşük düzeyde olduğu, anti-apoptotik etkisinin ise istatikselsel açıdan anlamlı olmadığı belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, apoptozis, finasteride, rat

ABSTRACT

EFFECTS OF FINASTERIDE ON OXIDATIVE STRESS AND APOPTOSIS IN EXPERIMENTAL DIABETES INDUCED RATS

Diabetes is a chronic metabolic syndrome that occurs as a result of insulin deficiency or ineffectiveness. Hyperglycemia, which disrupts the balance between the production and destruction of reactive oxygen species, is thought to cause oxidative stress by triggering various mechanisms. In this study, it was aimed to investigate the effects of Finasteride, a 5 α -reductase enzyme inhibitor, on oxidative stress, apoptosis and antioxidants in an experimental diabetes model in rats.

In this study, 32 Sprague Dawley male rats were divided into 4 groups. Control (Physiological saline 0.2 ml ip single dose), Diabetes (Streptozotocin 50 mg/kg 0.2 ml ip single dose), Finasteride (Finasteride in physiological saline 30 mg/kg 14 days by gavage), Diabetes+Finasteride (Streptozotocin 50 mg/kg 0.2 ml ip single dose+Finasteride in physiological saline 30 mg/kg 14 days by gavage) determined as a group. Statistically significant increase in malondialdehyde level, significant decrease in superoxide dismutase and total antioxidant levels in the diabetes group compared to the control group. Diabetes+finasteride group was compared with the diabetes group, a statistically significant decrease in malondialdehyde level and significant increase in superoxide dismutase and total antioxidant levels were observed. In the histopathological examination of the pancreas, in the diabetes group; Langerhans islet cell degeneration in the endocrine component, atrophy and irregularity in the contours, vacuolization in the cytoplasmic part, and histological damage in the pycnotic cells. In the diabetes+finasteride group a modest improvement was observed histopathologically. It was observed that apoptosis increased (decrease in Bcl-2, increase in Bax) in the diabetes group compared to the control group, and there was no significant change in the diabetes+finasteride group compared to the diabetes group immunohistochemically.

As a result; It was determined that the antioxidant and protective effects of Finasteride application in diabetes were low, and the anti-apoptotic effect was not statistically significant.

Keywords: Antioxidant, apoptosis, finasteride, rat

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

ABTS	: 2,2'-azino-bis (3-etilbenzthiazoline- 6-sulfonik asid)
ADA	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
AIF	: Apoptozis Inducing Factor (Apoptoz İndükleyici Faktör)
ALX	: Alloksan
Anti-GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaza Karşı Olan Antikor
APG	: Açlık Plazma Glikozu
BPH	: Benigh Prostat Hiperplazisi
CAT	: Katalaz
DAB	: Sekonder Antikor (3,3'-diaminobenzidine)
DHDOC	: Dihidro kortikosteron
DHP	: Dihidroprogesteron
DHT	: Dihidrotestosteron
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
FTS	: Fizyolojik Tuzlu Su
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLUT2	: Glucose Transporter 2 (Glikoz Taşıyıcı 2)
GSH-Px	: Glutatyon Peroksidaz
GR	: Glutatyon Redüktaz
GST	: Glutatyon-S-transferaz
HBA _{1c}	: Hemoglobin A _{1c} (Glikozillenmiş Hemoglobin)
HDL	: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
HHE	: 4- hidroksi-2-hekzenal
HNE	: 4-hidroksi-2-nonenal

HPLC	: High-Performance Liquid Kromatografi (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi)
IAA	: Insulin Autoantibodies (İnsülin Otoantikör)
ICA	: Islet Cell Antibodies (Adacık Hücre Sitoplazmik Antikör)
IFG	: Impaired Fasting Glucose (Bozulmuş Açlık Glikozu)
IGT	: Impaired Glucose Tolerance (Bozulmuş Glikoz Toleransı)
MDA	: Malondialdehid
NaCl	: Sodyum Klorür
NBT	: Nitroblue Tetrazolium
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
OSI	: Oksidatif Stres İndeksi
PCO	: Protein Karbonil
PG	: Plazma Glikozu
RAT	: Reaktif Azot Türleri
RER	: Granüllü Endoplazmik Retikulum
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SER	: Granülsüz Endoplazmik Retikulum
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikali
sT	: Serbest Testosteron
STZ	: Streptozotosin
TAS	: Total Antioksidan Seviyesi
TBA	: Tiyobarbütirik Asit
TCAA	: Trikloroasetik Asit
TOS	: Total Oksidan Seviyesi
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus

T2DM : Tip 2 Diabetes Mellitus

8-OHdG : 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin



ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Pankreas Mikroanatomi.....	4
Şekil 2.2. İnsülin Sekresyonu.....	5
Şekil 2.3. Oksidatif Denge.....	11
Şekil 2.4. Reaktif Oksijen Türlerine Bağlı Oluşan Lipit Peroksidasyon Ürünleri.....	16
Şekil 2.5. Antioksidanların Hücredeki Etkileri.....	20
Şekil 2.6. Finasteride.....	24
Şekil 2.7. Finasteridenin Bloke Ettiği Biyokimyasal Yolların Şeması.....	25
Şekil 4.1. Kontrol Grubu Pankreas Dokusu.....	37
Şekil 4.2. Finasteride Grubu Pankreas Dokusu.....	37
Şekil 4.3. Diyabet Grubu Pankreas Dokusu.....	38
Şekil 4.4. Diyabet+Finasteride Grubu Pankreas Dokusu.....	38
Şekil 4.5. Pankreas Dokularına Ait Bcl-2 Görüntüleri.....	39
Şekil 4.6. Pankreas Dokularına Ait Bax Görüntüleri.....	40

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Diyabet ve Glikoz Metabolizmasının Diğer Bozukluklarında Tanı Kriterleri.....	7
Tablo 2.2. Oksidasyona Yatkın Olan Aminoasitler ve Oksidasyon Ürünleri.....	13
Tablo 2.3. Reaktif Oksijen Türleri.....	14
Tablo 2.4. Oksidatif Stres Parametreleri Ölçüm Yöntemleri.....	15
Tablo 2.5. Enzim Yapıda Endojen Antioksidanlar ve Görevleri.....	19
Tablo 2.6. Enzim Yapıda Olmayan Endojen Antioksidanlar ve Görevleri.....	19
Tablo 2.7. Apoptozis ve Nekroz Arasındaki Farklar.....	23
Tablo 4.1. Gruplara Ait Ağırlık Düzeyleri.....	34
Tablo 4.2. Gruplara Ait Kan Glikoz Düzeyleri.....	34
Tablo 4.3. Gruplara Ait Serum MDA Düzeyleri.....	35
Tablo 4.4. Gruplara Ait Serum SOD Düzeyleri.....	35
Tablo 4.5. Gruplara Ait Serum TAS Düzeyleri.....	35
Tablo 4.6. Gruplara Ait Pankreas Dokusu Histopatoloji Sonuçları.....	36

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), pankreasın yeterli insülin üretmemesi sonucu kronik hiperglisemi ile seyreden yaygın bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi protein, yağ, karbonhidart metabolizmasında bozukluklara neden olarak serbest oksijen radikalleri (SOR)'nin oluşumuna yol açar. Böylece, sinir sistemi, beyin, karaciğer, kalp gibi birçok organda patolojik bozukluklara sebep olur (Mollazadeh ve ark., 2016; Singh ve ark., 2008).

Kan glikoz seviyesinin yükselmesi yangı öncesi sitokinlerin oluşumunu tetikler, lipit peroksidasyonu ve apoptozisi harekete geçirerek diyabet komplikasyonuna neden olur. Deney hayvanlarında oksidatif stres sonucu oluşan protein oksidasyonu, lipit peroksidasyonu ve DNA hasarı ile sinirsel fonksiyonlarının kaybolmasında önemli bir yeri olduğu belirlenmiştir (Tian ve ark., 2016).

Diyabetin komplikasyonları arasında retinopati, nefropati, nöropati ve ateroskleroz vardır (Kikkawa, 2000). 1991 yılında Baynes, diyabetin komplikasyonlarının gelişmesinde, oksidatif stresin öneminden bahsetmiştir (Baynes, 1991). Oksidatif stres ile diyabetik mikroanjyopati arasında bir ilişki olduğu bilinmekte ve endotel fonksiyon üzerindeki değişmiş redoks dengesinin, diyabetik makro anjiyopatinin başlamasında etkili olduğu tespit edilmiştir. Kanda yüksek glikoz varlığında, lipid peroksidasyonu seviyelerinde ve ekstraselüler matriks proteinlerinin sentezinde artış kaydedilmiştir (Caimi ve ark., 2003).

Diyabet sonucu oluşan oksidatif stres ve inflamatuvar tepki, hepatosellüler tahribat oluşumuna yol açar. SOR inflamatuvar mediatörlerin salınımı sonucu adezyon moleküllerinin oluşumuna ve lökosit infiltrasyonuna neden olur. Aynı zamanda SOR hepatositlerde apoptoz ile karaciğerde tahribata sebep olmaktadır (Alqasim ve ark., 2017).

Hücrelerde serbest radikaller oksijenli ve oksijensiz solunumla oluşmaktadır. Bununla beraber kimyasal maddeler, radyasyon, stres, hastalıklar da serbest radikal oluşturabilir. Normal durumda canlıda serbest radikaller, lökositlerin yabancı molekülleri veya patojenleri yok etmesinde kullanılır. Ancak gereğinden fazla üretildiğinde lipid, protein, karbonhidrat ve nükleik asitler üzerinde önemli hasarlar meydana getirir. Bu şekilde reaktif oksijen türlerindeki birikime “oksidatif stres” denir. Son zamanlarda oksidatif stresin, öncelikle diyabet daha sonra kalp damar hastalıkları, katarakt, karaciğer tahribatı, kanser ve buna benzer pek çok hastalığın oluşmasına sebep olduğu bilinmektedir (Akkuş, 1995; Basu ve ark., 1999).

Finasteride, benign prostat hiperplazisi (BPH), androjenik alopesi, akne, hirsutizm tedavisi için klinik olarak kullanılan 5 α -redüktaz enzim inhibitörüdür (Rittmaster, 1994). 5- α redüktaz enzimi testosteronu prostattaki aktif androjen olan dihidrotestosterona (DHT) dönüştürür. Finasteride, 5- α redüktazı inhibe eden 4-azasteroid testosteron analogudur (Rasmusson ve ark., 1986; Rittmaster, 1994). Finasteride 5- α redüktaz enziminin steroidal bir inhibitörüdür. Testesteronun DHT’ye metabolize olmasını engeller ve serumdaki DHT seviyesini azaltır (Miller ve Auchus, 2011; Metcalf ve ark., 1989). Finasteride ayrıca progesteronun dihidroprogesteron (DHP)’a ve deoksikortikosteronun dihidrokortikosteron (DHDOC)’a indirgenmesini de engeller (Finn ve ark., 2006). Finasteridenin ortalama yarılanma ömrü 8 saattir, idrar ve feçesle atılır ve finasteride alımı kesildikten sonra 2 haftaya kadar serum DHT seviyesi normal seviyesine dönmeyebilir. İlacın yüksek dozlarda kullanılmasının ilacın etkinliğini artırmadığı bilinmektedir (Rittmaster, 1997).

Apoptozis, Yunancada apo (ayrı) ve ptosis (düşen) kelimelerinin bir araya gelmesiyle meydana gelmiş ve ağaçların yaprak dökümünü tanımlamaktadır (Özvaran, 2004). Apoptozis yani programlı hücre ölümü, canlının kendi kendine düzenlediği; yaşlanmış, zararlı ve gereksiz hücrelerin enerji kullanılarak etki bırakmadan yok etmesidir (Canan ve ark., 2012). Apoptozis, vücudun dengesini koruyabilmesi için fizyolojik bir gerekliliktir. Canlılarda yeniden yapım ve yıkımın bir denge halinde olması, apoptozis/proliferasyon dengesinin sağlıklı bir şekilde devam etmesine bağlıdır (Hıkım ve ark., 1995). Bunun yanı sıra hastalık veya zararlı

maddelere karşı organizmada koruyucu olarak görev yapmaktadır (Vaux ve Flavell, 2000).

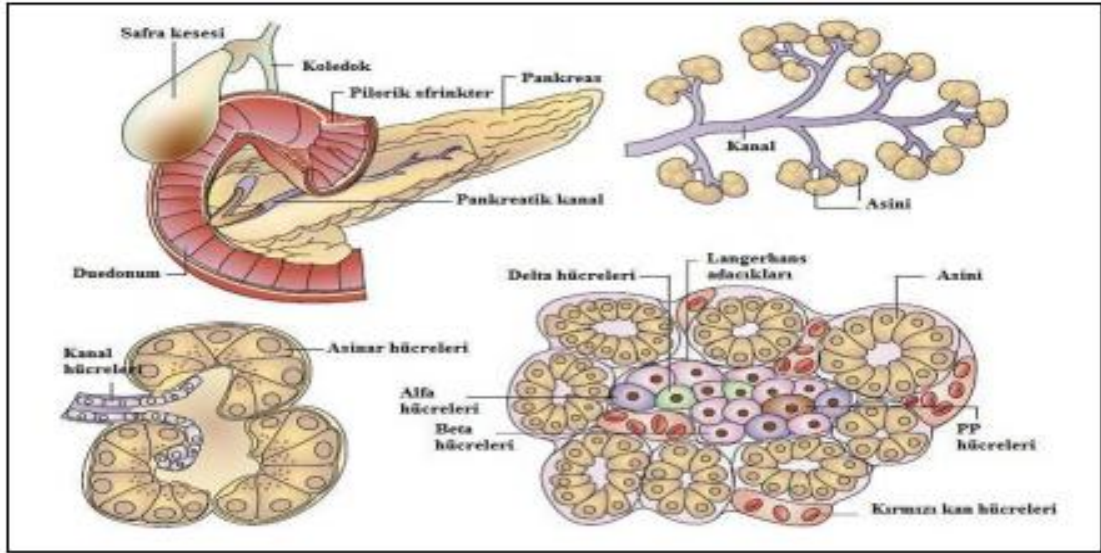
Antioksidanlar reaktif oksijen türleri (ROS)'nin vücutta oluşturduğu tahribatı önlemek için görev yapar (Işık ve Koca, 2006). Antioksidanlar, serbest radikallere hemen tepki göstererek reaksiyona girer otooksidasyon ve/veya peroksidasyonun devam etmesini engeller (Dündar ve Aslan, 1999). Diyabette artmış serbest radikaller hücrelerin lipid, DNA, karbonhidrat, protein ve enzim gibi tüm yapılarına etki etmektedirler. Organizma serbest radikallerin etkisini ortadan kaldırmak için enzimatik ve nonenzimatik antioksidanlara sahiptir. Enzimatik olmayan glikozilasyon, otooksidatif glikozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi ve antioksidan savunma sistemindeki farklılıklar diyabette oksidatif stresi artırmaktadır (Işık ve Koca, 2006). Diyabette serbest radikal oluşumunun fazlalaşması ve radikal bağlayıcı sistemlerde düşüş olduğu düşünülerek, diyabetiklerin antioksidanlara daha fazla ihtiyacı olabileceği belirtilmiştir (Halifeoğlu ve ark., 2005).

Prostat dokusunda finasteride bağlı vaskülarite, apoptozis ve hücre adezyonunda değişikliklerin olduğu, finasteride tedavisi alan hastalarda apoptozisde artış olduğu bilinmektedir (Sutton ve ark., 2006). Tez çalışmamızda ratlarda deneysel olarak oluşturulan diyabet modelinde 5 α -redüktaz enzim inhibitörü olan finasteridenin oksidatif stres, apoptozis ve antioksidanlar üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla ratlarda deneysel olarak streptozotosin ile diyabet oluşturularak finasteridenin oksidatif stres, apoptozis ve antioksidan parametreleri üzerine etkileri araştırıldı. Parafinlenmiş pankreas kesitlerinde histopatolojik değerlendirme yapıldı, immunohistokimyasal olarak da Bcl-2 ve Bax analizleri ile apoptotik hücreler belirlendi. Ayrıca serumda MDA, SOD ve TAS analizleri ile oksidatif stres ve antioksidan durum değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas

Midenin arka bölümünde 12-15 cm uzunluğunda, yumuşak, pembe renkli endokrin ve ekzokrin özellikte bir bezdir (Cumhur, 2001). Endokrin olarak Langerhans adacıklarında bulunan hücrelerden insülin (beta hücreleri), glukagon (alfa hücreleri), somatostatin (delta hücreleri) ve pankreatik polipeptid (PP hücreleri) salgılanır (Çağlar ve ark., 2014). Bu hormonlar karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesinde önemli görevlere sahiptirler (Cumhur, 2001). Pankreas adacıkları 3000'e kadar salgı hücresinden oluşur ve kan almak için birkaç küçük arteriyol ve hücrelerin salgıladığı hormonların sistemik dolaşıma girmesine izin veren venüller içerirler (Young ve ark., 2013). Pankreasın mikroanatomi Şekil 2.1'de yer almaktadır (Gloy ve ark., 2010).



Şekil 2.1. Pankreas mikroanatomi (Gloy ve ark., 2010)

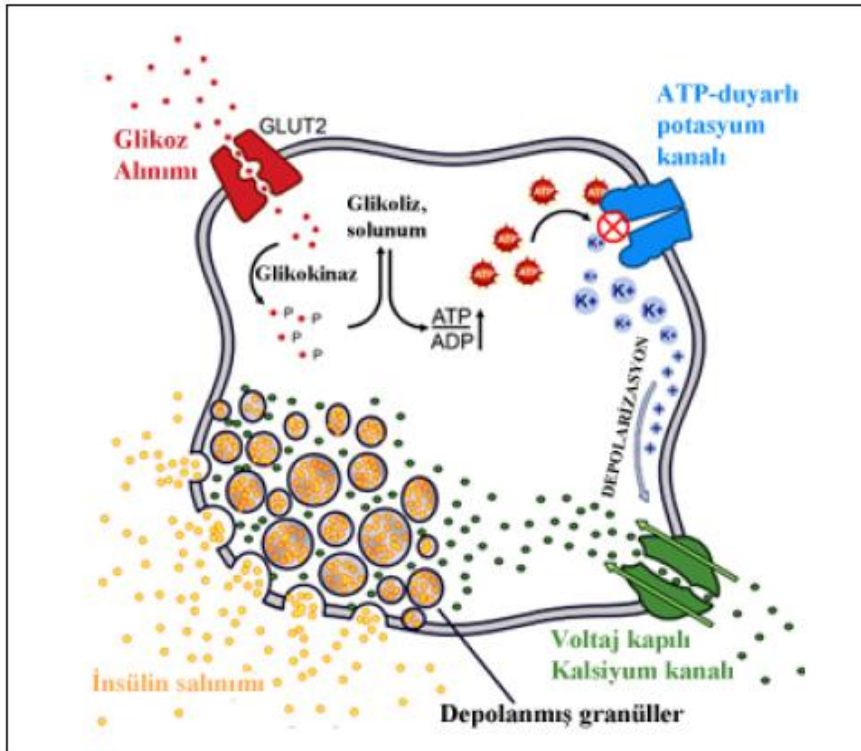
İnsülin ve glukagon salgılanmasını etkileyen ana faktör, kan plazmasındaki glikoz seviyesidir. Düşük kan şekeri glukagon salınımını ve yüksek kan şekeri insülin salınımını indükler. Bazı faktörler de bu hormonların salgılanmasında rol almaktadır. Örneğin proteinlerin sindirim ürünleri olan bazı aminoasitler, insülin ve

glukagon salınımını uyarırken somatostatin, hem insülin hem de glukagonun inhibitörü olarak görev yapmaktadır (Barrett ve ark., 2019).

Tip 1 diabetes mellitusta, vücudun bağışıklık sistemi pankreasın insülin üreten beta hücrelerine saldırarak onları öldürür. Beta hücresi öldürüldükçe, pankreas kan şekeri seviyelerini düşürmek için yeterli insülin üretmeye zorlanır ve diyabet semptomları meydana gelir (Robertson ve ark., 2000).

2.2. İnsülin

İnsülin karaciğerden glikozun kana geçmesini durdurur ve karaciğerde depolanmasını sağlar. İnsülinin ana mekanizması glikozun hücre zarına geçişini gerçekleştirmektir (Gökdemir ve Cicioğlu, 2000). Aynı zamanda insülin hipoglisemik etkili bir hormondur, bu sebeple karaciğer ve kaslarda glikozdan glikojen yapımını uyarmak suretiyle kan glikoz seviyesini düşürmekle görevlidir (Montgomery ve ark., 1996; Koolman ve Roehm, 2005). Glikozun β hücresine girişi ile insülin sekresyonu gerçekleşir (İmamoğlu, 2006) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. İnsülin sekresyonu (İmamoğlu, 2006)

2.3. Diabetes Mellitus

DM, insülin azlığı veya insülinin etkili bir şekilde kullanılamaması sonucu oluşan, hiperglisemi ile seyreden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmalarla ortaya çıkan bir hastalıktır (Jones ve ark., 2013; Njolstad ve ark., 2003; Strippoli ve ark., 2003). Çok önemli ve ilerleyici bir hastalık olmasının yanında, engel olunmadığında akut ve kronik komplikasyonlara neden olarak morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilemesiyle büyük bir problem olarak ortaya çıkmaktadır (Aksoy ve Gürlek, 2004).

DM'de glikozun hücrelere alımı engellenir. Böylece kan şeker düzeyinin yükselmesi, fazla miktarda idrar yapma, aşırı susama, zayıflama, ağız kuruluğu, aşırı yeme gibi semptomlar meydana gelir. Diyabetik hastalarda hipergliseminin, çeşitli organ ve dokulardaki ciddi tahribatlardan sorumlu olduğu bilinmektedir. Diyabetin komplikasyonları arasında glomerül ve retinada partikülizasyon, mikroanjiopati, nöropati ve ateroskleroz sayılabilir (Kikkawa, 2000; Hand ve Weiss, 1984). Ayrıca serbest radikal düzeyinde oluşan bozulma sinir dokularına ve beyin hücrelerine zarar vermektedir (Pari ve Latha, 2004).

2.3.1. Diabetes Mellitus'un Tanısı

American Diabetes Association (ADA)'na göre diyabet tanısı, açlık kan glikozunun plazmada farklı zamanlarda iki ölçüm sonucunda 126 mg/dl veya üstünde olması ile tespit edilir. Aynı zamanda açlık ve tokluk haline bakılmadan plazmada ölçülen kan glikoz değerinin 200 mg/dl'nin üstünde olması ve buna poliüri, polidipsi ve polifaji gibi diyabet belirtilerinin de bulunması teşhis için yeterli sayılmaktadır (Akalin, 2011).

Diyabet ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarını kapsayan yeni tanı kriterleri dört yöntemle belirlenir (Tablo 2.1) (Büyükben, 2014). Tanı için oral glikoz tolerans testi (OGTT), açlık plazma glikozuna (APG) göre daha hassas ve maliyetli olması sürekli kullanımını sınırlamaktadır. APG'nin daha pratik olması ve

maliyetinin uygun olması sebebiyle klinikte çok tercih edilmektedir (Burtis ve Ashwood 2001).

Tablo 2.1. Diyabet ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (Büyükben, 2014)

	DM	İzole IFG	İzole IGT	IFG+IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥ 8 st açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl	~
OGTT 2.stPG (75g glikoz)	≥ 200 mg/dl	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	~
Rastgele PG	≥ 200 mg/dl + Diyabetik Semptomlar	~	~	~	~
HBA_{1c}	≥ % 6.5	~	~	~	% 5.7-6.4

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glikozu, 2.st PG: 2. saat plazma glikozu, OGTT: Oral glikoz tolerans testi,

HBA_{1c}: Glikozillenmiş hemoglobin, IFG: Bozulmuş açlık glikozu, IGT: Bozulmuş glikoz toleransı

2.3.2. Deneysel Diyabet

Birçok hastalığın teşhisinin konulması, patogenezlerinin ortaya çıkarılması ve tedavilerinin bulunması için araştırmalarda deney hayvanları kullanılmaktadır (İrer ve Alper, 2004). Deneysel DM modellerinde pankreotektomi veya pankreasın β hücrelerinde hasar meydana getirilmesiyle gerçekleştirilmektedir. Deneysel diyabet oluşturmak için sıçan, fare, kobay, hamster, tavşan, maymun gibi birçok deney hayvanı kullanılabilir (Öztürk, 2018). Diyabet modeli oluşturmak için son zamanlarda en çok kullanılan yöntem, deney hayvanlarında alloxan (ALX) ve streptozotosin (STZ) gibi toksik ajanlar kullanılmaktadır. Yapılan çalışmada ALX ve STZ'nin pankreas β hücrelerinde özellikle degranülasyona sebep olduğu görülmektedir (Anderson, 1983).

Kimyasal adı 2-Deoksi-2-(3-Metil-3Nitrozoureido)-D-Glikopiranoz olan streptozotosin, plazma membranında bulunan düşük affiniteli GLUT2 glikoz taşıyıcısıyla seçici olarak pankreas β hücrelerinde biriken bir maddedir. GLUT2 glikoz taşıyıcılarına etki göstermeyen hücreler ise streptozotosine karşı direnç

oluşturur (Lenzen, 2008). STZ, deneysel diyabet için hayvanlarda en çok tercih edilen toksik ajandır. Streptozotosin, pankreas β hücrelerinde tahribe neden olarak ölümüne yol açar. STZ yüksek dozlarda kullanıldığında insülin salınımını ciddi derecede bozarak tip 1 diyabet gibi etki gösterir. Streptozotosin'nin düşük dozlarda kullanılması ile insülin salınımında ılımlı bir bozulmaya sebep olmaktadır ve bu da tip 2 diyabetin ileri safhalarına benzerlik gösterir (Srinivasan ve ark., 2005; Öztürk ve ark., 2015).

Deneysel DM oluşturulan hayvanlarda, subkortikal alanda ve beyin kökünde lezyonlar, beyin ve medulla spinaliste nöronal atrofi, aksonal dejenerasyon, glikojen birikimi, ensefalomalazi, demiyelinizasyon, neokorteks ve prefrontal korteks nöronlarında azalma olduğu belirlenmiştir (Martínez-Tellez ve ark., 2005; Araki ve ark., 1994; Unger ve ark., 1998; Scott ve ark., 1999). Bu nörondaki azalmalarda apoptozisin önemli bir rol oynadığı ifade edilmektedir. Tip 1 diyabette nöronların azalmasının diyabetin süresi ile doğrusal bir ilişki gösterdiği ve ilerleyen zamanlarda apoptozis nedeniyle nöronal kaybın arttığı belirlenmiştir (Martínez-Tellez ve ark., 2005; Li ve ark., 2002).

2.3.3. Diabetis Mellitus Sınıflandırma

Diyabetin sınıflandırılması, patogenezi ve etiyolojiye dayanır. Tip 1 diyabet insüline bağımlı ve tip 2 diyabet ise insüline bağımlı olmayan olarak sınıflandırılmaktadır (Burtis ve Ashwood, 2001). Tip 1 diyabet hastalarının çoğunda pankreas β hücrelerinde viral bir hasar, toksik veya otoimmün yıkımı sonucuyla oluşmaktadır (Wilson ve ark., 1998). Tip 2 diyabet ise glikoz seviyelerine oranla yetersiz insülin salınımı ve hedef dokuların insüline direnç göstermesi ile karakterizedir (Scarlett ve ark., 1982).

2.3.3.1. Tip 1 Diabetes Mellitus (T1DM)

T1DM genetik zeminde ilerleyici pankreas β hücre yıkımı sonucu insülin azlığı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (ADA, 2006).

T1DM ortaya çıkmadan önce genetik olarak uygun olan bireylerde infeksiyöz veya çevresel bir takım uyarılarla indüklenen otoimmün yıkımla birlikte β hücre kaybı gelişmekte ve klinik semptomlar ancak sağlam β hücre oranı %20'ye indikten sonra ortaya çıkmaktadır (Powers, 2008). β hücre otoimmün yıkımının en iyi tespiti, serumunda belirlenebilen antikorlardır. Bu antikorlar; adacık hücre sitoplazmik antikorları (ICA), insülin otoantikorları (IAA) ve glutamik asit dekarboksilaza karşı olan antikorlardır (anti-GAD). Pankreatik adacıkların endokrin hücrelerinde bulunan uygun antikorlar ile ICA, IAA, anti-GAD antikorlarla reaksiyona girip hücre yapısının bozulmasına neden olduğu belirtilmektedir (Burtis ve Ashwood, 2001).

2.3.3.2. Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)

İnsüline bağımlı olmayan diyabet veya erişkin diyabet olarak adlandırılan T2DM, pankreasın insülin ürettiği ancak ihtiyaçtan az olması ya da reseptörlerin duyarlılığının azalmasıyla oluşan diyabet şeklidir (ADA, 2005). Tip 2 diyabet son dönem böbrek yetmezliği, görme kaybı ve travma dışı amputasyonların sebebidir ve oluşturduğu morbiditeler nedeniyle diyabet hastalarının yaşam kalitelerini etkilemektedir (Power, 2008).

İnsülin direnci, eksojen ve endojen insüline karşı normal biyolojik yanıtın bozulması veya beklenenden daha az biyolojik etki göstermesidir. İnsülin direnci meydana gelince insülin karaciğer, kas ve yağ dokusunda etki gösteremez ve gerek hepatik glikoz çıkışında artış (hepatik insülin direnci) gerekse kas ve yağ dokusu içine alınmayan glikoz (periferik insülin direnci) ile kanda hiperglisemi oluşmaktadır. Hiperglisemi ortadan kaldırmak için pankreas β hücreleri yüksek miktarda insülin salgılamaya başlar. Zamanla β hücreleri de etkilerini kaybetmeye başlayınca insülin salınımı eksikliğini sonucunda diyabet meydana gelmektedir (Jarvinen, 2003; İmamoğlu, 2006).

2.3.3.3. Diğer Spesifik Tipler

Tüm diyabetlilerin %1'inden daha az bir kısmını oluşturulan bu tipler spesifik bir bozukluk nedeniyle oluşan hiperglisemi türlerini kapsamaktadır. Bunlardan bazıları ekzokrin pankreas hastalıkları, ilaç ve kimyasal ajanlarla oluşanlar, enfeksiyonlar ve otoimmün diyabetin formları, bazen diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Down, Klinefelter, Turner) sayılabilmektedir (ADA, 2005; Lebovitz, 2004).

2.3.3.4. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

GDM, ilk kez gebelik döneminde meydana gelen glikoz intoleransıdır. Tüm gebeliklerin %7'sinde GDM görülebilmektedir (ADA, 2014). GDM'de kan şekeri doğum sonrasında genellikle normal seviyeye döner. Fakat bu hastaların yaklaşık %40'ında, sonraki 15 yıl içerisinde Tip II diyabet meydana gelmektedir (Şentürk, 2004; Serlin ve Lash 2009).

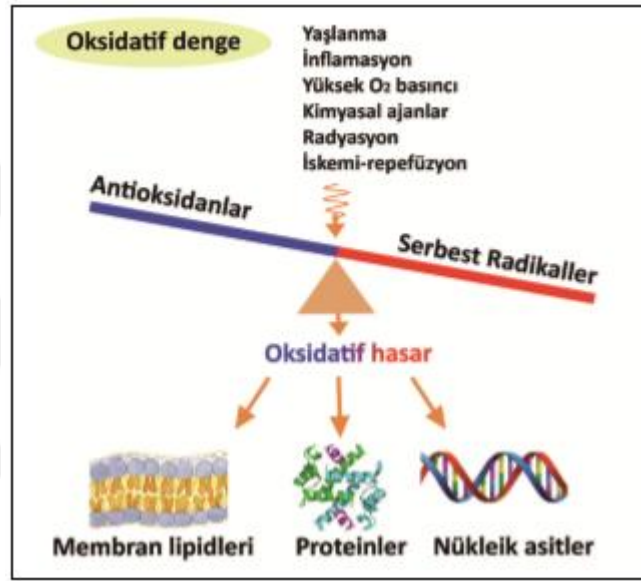
2.4. Oksidatif Stres ve Serbest Radikaller

Canlı için vazgeçilmez bir element olan oksijenin, bazı durumlarda canlı vücudu üzerinde zararlı etkileri neden olmaktadır (Bagchi ve Puri, 1998). Oksijenin zararlı etkilerinin çoğu, diğer maddelere oksijen verme eğiliminde olan ROS olarak bilinen bir dizi kimyasal yapının oluşumu ve aktivitesinden meydana gelmektedir (Aruoma, 1994). Az miktarda serbest radikal oluşumunun, antioksidan savunma sisteminin gelişmesinde olumlu etkileri olmasına rağmen, çok miktarlarda serbest radikal oluşumu, oksidatif strese neden olacağından hücre içerisindeki yapılara zarar vererek hücrelerin tahribatına neden olmaktadır (Radak ve ark., 2008).

Bütün canlılarda oksidatif stres meydana gelebilmektedir. Oksidatif stres öncelikle kanser olmak üzere, insanlardaki birçok nörodejeneratif hastalıkların (ürolithiasis, hipertansiyon, obezite, dislipidemi, arteroskleroz, miyokardiyal enfeksiyon, astım, alzheimer ve parkinson, pulmoner fibrosis, katarakt, sistemik

lupus eritromatozu ve inflamatuvar bozukluklar) patogenezinden sorumludur (Rahman ve ark, 2012).

Canlıdaki biyolojik sistemlerde serbest radikaller ile bunlara karşı koyucu etkiye sahip antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif stres olarak belirtilmektedir (Şekil 2.3) (Özcan ve ark., 2015). Oksidatif stres, bireylerde çevresel bir etkiye maruz kalmasıyla özellikle enfeksiyon varlığında reaktif türlerin fazla düzeyde üretilmesiyle gerçekleşmektedir (Dal, 2015).



Serbest radikal, dış yörüngesinde, bir veya birden fazla çiftlenmemiş elektron bulunan atom veya organik ya da inorganik moleküllere denir. Bu moleküllere serbest radikaller, oksidan moleküller veya reaktif oksijen partikülleri isimleri de verilmektedir (Çavdar ve ark., 1997). Bu radikallerin neredeyse tamamını ROS veya reaktif azot türlerinden (RAT) oluştuğu bildirilmektedir (Cooper ve ark., 2002).

Canlının yaşamı boyunca çevresel etkiler sonucu çeşitli fiziksel etkenler ile fizyolojik veya patolojik reaksiyonlar sebebiyle sürekli bir radikal yapımı meydana gelmektedir (Delibaş ve Özcan, 1995; Kılınç ve Kılınç, 2002).

Hüresel boyutta da fazla miktar ve çeşitlilikte radikaller üretilmekte olup eşleşmemiş elektronunun kazandırdığı bu reaktivlik lipid, protein, DNA ve nükleotid

gibi biyolojik yapılarda hasar oluşturabilmektedir (Diplock, 1998; Gilbert, 2000). Serbest radikallerin vücuttaki hücelere zarar vermesiyle yeniden serbest bir radikal oluşmakta ve kontrol altına alınamayan zincirleme reaksiyon meydana gelmektedir. Serbest radikallerin hücre zarındaki yağlarda oluşturduğu zarar sonucunda, hücre zarının yapısı ve fonksiyonları tahrip olur. Bu nedenle hücre zarı görevini yerine getiremez ve gerekli madde geçişlerini düzenleyemez. Sonucunda ise hücre zarının yapısında bulunan yağların parçalanmasına, zarının tahrip olmasına ve hücre içi yapıların hücre dışına çıkmasına ve etraftaki dokulara da zarar vermesine sebep olmaktadır. Böylelikle oksidatif hasar meydana gelmektedir (Floyd, 1990; Mccord, 1985).

2.4.1. Serbest Radikallerin Membran Lipitleri Üzerine Etkileri

Serbest radikaller biyomoleküllerin tüm büyük sınıflarını etkiler, fakat en hassas olanları lipitlerdir (Akkuş, 1995). Serbest radikallerin membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağlarıyla reaksiyona girmesiyle peroksidasyon ürünü meydana gelmektedir. Lipid peroksidasyonu olarak bilinen bu zararlı reaksiyonlar poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif olarak yıkımlanması olarak bildirilmektedir (Lovell ve ark, 1995). Böylece hücre bütünlüğünde bozulma ve hücre için zararlı maddeler olan akrolein, malondialdehit (MDA), 4- hidroksi-2-hekzenal (HHE) ve 4- hidroksi-2-nonenal (HNE) gibi kimyasallar açığa çıkmaktadır (Malekirad ve ark., 2005). Lipid peroksidasyonunun nörojenik hastalıklar, iskemik reperfüzyon hasarı ve diyabet gibi birçok hastalıkta gerçekleştiği belirlenmiştir (Lovell ve ark, 1995).

2.4.2 Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Etkileri

Proteinler lipitlere göre serbest radikallere daha az duyarlıdır ancak etkilenme seviyeleri içerdikleri aminoasit yapısına bağlıdır. Doymamış bağ ve sülfür içeren moleküllerden olan metiyonin, histidin, triptofan, tirozin, fenil alanin, sistein gibi aminoasitler serbest radikallerden çok çabuk etkilenmektedirler (Freeman ve Crapo, 1982; Sayın, 2013).

Protein oksidasyonunun biyokimyasal neticeleri enzim aktivitesinin azalması, aynı zamanda protein fonksiyonlarının kaybı, proteaz inhibitör aktivitenin kaybı, protein agregasyonu, gen transkripsiyonundaki değişimler olarak sayılabilmektedir. Protein oksidasyonu sonucu meydana gelen başlıca hastalıklar; amiyotrofik lateral skleroz, alzheimer, kronik böbrek yetmezliği, iskemi ve reperfüzyon hasarı, diyabet, kistik fibroz, romatoid artrit, sepsis ve parkinsondur (Kalousova ve ark., 2002). ROS'un proteinlerle etkileşimi sonucunda, çok sayıda aminoasit ve/veya oksidatif hasar sonucu çeşitli protein karbonil içerik (PCO) ürünleri (Tablo 2.2) oluşmaktadır (Büyükben, 2014).

Tablo 2.2. Oksidasyona yatkın olan aminoasitler ve oksidasyon ürünleri (Büyükben, 2014)

Aminoasit	Oksidasyon ürünleri
Sistein	Disülfitler, sisteik asit
Metionin	Metionin sülfoksit, metionin sülfon
Triptofan	2-,4-,5-,6- ve 7-Hidroksitriptofan, nitrotriptofan, kinürenin, formil ve hidroksi kinürenin
Fenilalanin	2,3-Dihidroksifenilalanin, 2-,3-, ve 4-hidroksifenilalanin
Tirozin	Tirozin-tirozin çapraz bağları, Tyr-O-Try, çapraz bağlı nitrotirozin
Histidin*	2-Oksihistidin, asparajin, asparik asit
Arginin*	Glutamil semialdehit, 5-hidroksi-2-amino valeik asit
Lizin*	Lizin hidroperoksitleri ve hidroksitleri, a-aminoadipik semialdehit
Glisin	Amino valerik asit
Prolin*	2-Pirrolidon, 4- ve 5-hidroksiprolin, pirolglutamik asit, glutamik semialdehit
Valin*	Valin hidroperoksitleri ve hidroksitleri
Löysin*	Löysin hidroperoksitleri ve hidroksitleri, a-ketoizokaproik asit, izovalerik asit ve aldehit
İzolöysin	İzolöysin hidroperoksitleri
Treonin	2-Amino-3-ketobütirik asit
Glutamik asit	Okzalik asit, pirüvik asit

* Protein karbonil oluşumuna yol açan aminoasitler

2.4.3. Serbest Radikallerin Nükleik Asitler ve DNA Üzerine Etkileri

Oksidatif DNA hasarının birçok hastalığın patogeneğinde önemli bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Hidroksil radikalleri lipit ve proteinlerde olduğu gibi DNA bazlarındaki çift bağlara H atomu bağlayarak ya da 2-deoksiribozun C-H bağlarından ve timin yapısındaki metil gruplarından H atomu bağını kopararak DNA

molekölü ile tepkimeye girer. Daha sonra timin indirgenerek oksidasyon ürünleri oluşur (Breen ve Murphy, 1995).

DNA'da oksidatif hasara neden olabilecek iyonize radyasyon, yüksek oksijen konsantrasyonu, oto-oksidasyona uğrayan yapılar (Dopamin, adrenalin, noradrenalin gibi), ksantin oksidaz ve TNF- α vb. etkenleri bulunmaktadır. Bu etkenler yüksek miktarda serbest radikal oluşumuna neden olarak DNA'da doğrudan hasar veya onarım enzimlerinin aktivitelerini etkileyerek yıkıma neden oldukları bilinmektedir (Lunec ve ark., 1994). Bunun sonucunda serbest radikaller DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyona ve hücrenin ölümüne yol açmaktadır (Willcox ve ark., 2004).

2.4.4. Reaktif Oksijen Türleri (ROS)

Canlı yapısındaki en mühim serbest radikaller oksijen molekülleri aracılığıyla oluşturulmaktadır. Oksijenin az bir kısmı en başta mitokondri olmak üzere hücrel kompartimanlardaki metabolizma sırasında indirgenerek ROS'u oluşturmaktadır (Navarro ve Boveris, 2004).

Oksijen birçok faktörlerin etkisi altında veya yüksek konsantrasyonda olduğu durumlarda toksik olan ROS adı verilen serbest radikal kaynaklarını süperoksit (O_2^-) radikali, hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil (OH^\cdot) radikali, hipokloröz asit ($HOCl$), singlet oksijen (1O_2) oluşturmakta ve bu durum organizma için zararlı olabilmektedir (Sulekha ve ark., 2009). Reaktif oksijen türleri Tablo 2.3 de verilmiştir (Özkaya, 2007).

Tablo 2.3. Reaktif oksijen türleri (Özkaya, 2007)

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Süperoksit radikal (O_2^-)	Hidrojen peroksit (H_2O_2)
Hidroksi radikal (OH^\cdot)	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Peroksit radikal (ROO^\cdot)	Hipohalöz asid (HOX)
Alkoksil radikal (RO^\cdot)	N-halojenli aminler (R-NH-X)
Semikion radikal (HQ.)	Singlet oksijen (O_2)
Hemoproteine bağlı serbest radikaller	Ozon (O_3)
	Azot dioksit (NO_2)

Reaktif oksijen türlerinin belirli seviyede oluşması hücre içi homeostazın oluşması için gerekir. Örneğin; Fagositik hücreler tarafından oluşturulan reaktif oksijen türleri enfeksiyona karşı meydana gelen savunma mekanizmasının temelini oluşturmaktadır (Finkel ve Holbrook, 2000).

2.4.5. Oksidatif Stres Parametrelerinin Ölçüm Yöntemleri

Oksidatif stresin tespitinde, lipid peroksidasyonunun sonucunda oluşan MDA, oksidatif DNA hasarının belirlenmesinde 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ile süperoksid dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon redüktaz (GR), Glutatyon-S-transferaz (GST) gibi antioksidan enzimler ve alfa-tokoferol, glutatyon, askorbik asit, gibi antioksidanların ölçümünden faydalanılmaktadır (Tablo 2.4) (Eken, 2017).

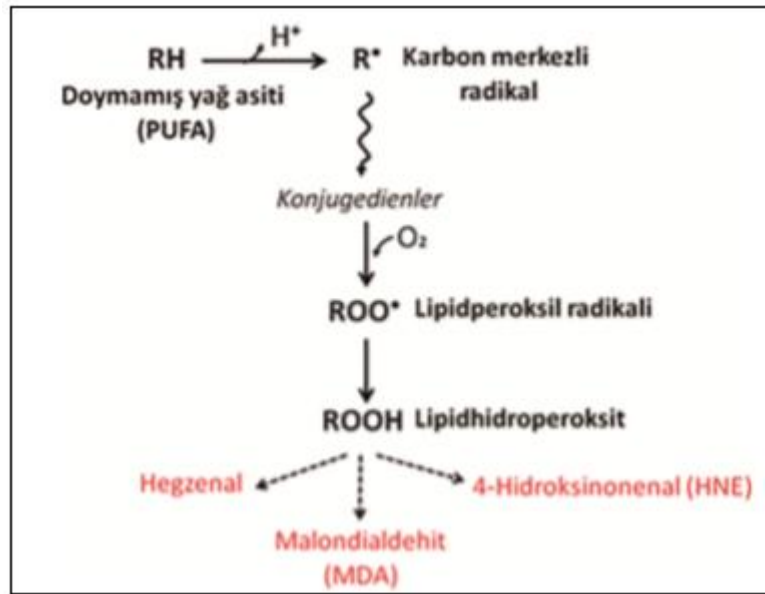
Tablo 2.4. Oksidatif stres parametreleri ölçüm yöntemleri (Eken, 2017).

Radikallerin ölçülmesi	Elektron paramagnetik rezonans spektrometresi (EPR)
Oksidatif hasar biyobelirteçlerinin ölçülmesi	Lipid peroksidasyon ürünlerinin belirlenmesi
	Protein hasarının belirlenmesi
	DNA hasarının belirlenmesi
Antioksidan savunma sistemi ölçülmesi	Antioksidan enzimlerin değerlendirilmesi: Süperoksid dismutaz (SOD) Glutatyon peroksidaz (GPx) Katalaz (CAT) Glutatyon-S-transferaz (GST) Glutatyon redüktaz (GR)
	Total antioksidan aktivitenin belirlenmesi
	Düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ölçümü (LMWA); Alfa-tokoferol, Askorbik asit, Glutatyon ve Melatonin
Enzim kofaktörlerinin ölçümü	Fe, Cu, Zn, Se, Mn elementleri

2.4.5.1. Malondialdehit (MDA)

MDA, lipid peroksidasyonu sonucu oluşmaktadır. Hücre membranlarından iyon alışverişini etkileyerek membrandaki yapıların çapraz bağlanmasına neden olmaktadır, iyon geçirgenliğinin artması ve enzim aktivitesinin farklılaşması gibi olumsuz sonuçlara sebep olduğu bilinmektedir. Bu özelliğiyle DNA'nın nitrojen bazları ile tepkimeye girer mutajenik ve karsinojenik etki gösterir (Kalender ve ark., 2004).

MDA plazmada da bağlı formda bulunur. Bağlı formları hidroliz eden metodlar geliştirilerek serbest formu açığa çıkarabilmektedir. MDA sıcak asit veya alkali ortamda serbest forma geçebilmektedir. Absorbsiyometrik yöntemlerle serbest MDA miktarları tespit edilebilir. HPLC (High-performance Liquid Kromatografi) yöntemi ile gıdalardaki, hayvan dokularındaki ve idrardaki total MDA düzeyleri belirlenebilmektedir (Atalay, 2002). MDA'nın tespiti lipid peroksidasyon düzeylerinin göstergesidir ve belirlemek için en çok kullanılan yöntem tiyobarbitürik asit yardımıyla yapılan testtir. MDA, lipid peroksidasyonu sonucu oluşan aldehit ve karbonil bileşiklerin sonucusudur (Altınışık, 2000; Eren, 2020). ROS'a bağlı oluşan lipid peroksidasyon ürünleri Şekil 2.4 de verilmiştir (Özcan ve ark., 2015).



Şekil 2.4. Reaktif oksijen türlerine bağlı oluşan lipid peroksidasyon ürünleri (Özcan ve ark., 2015)

2.4.5.2. Süperoksit Dismutaz (SOD)

Endojen olarak üretilen süperoksit dismutaz enzimi, organizmanın ilk savunma hattını oluşturarak süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) radikalini H_2O_2 ve moleküler O_2 'e dönüştürmektedir. Süperoksit dismutazın etkisiyle organizmadaki $O_2^{\cdot-}$ kontrol altına alınmaktadır (Halliwell, 1994).

SOD'nın farklı izoformları bulunmaktadır. Sitozolik süperoksit dismutaz yapısında bakır ve çinko (CuZn-SOD), mitokondrial süperoksit dismutaz yapısında mangan (Mn-SOD) bulunmaktadır (Matsuo ve Kaneko, 2000). Oksijen kullanan doku veya hücrelerde SOD etkinliği yüksektir. Ayrıca lenfositlerde çok fazla bulunan SOD, bakterilerin hücre içinde öldürülmesinde görev yaptığından dolayı etkinlikleri önem arz etmektedir (Memişoğulları, 2005).

2.4.5.3. Total Antioksidan Seviyesi (TAS)

Serbest radikallerin oluşumunu engellemek, bu maddelerin meydana getirdiği hücre hasarlarını ve toksik etkileri engellemek, serbest radikalleri yakalama ve onları etkisiz hale getirmek için vücutta görev yapan savunma sistemlerinin bir kısmını antioksidanlar oluşturmaktadır (Şener ve ark., 2009). Biyolojik sistemlerde oksidan ve antioksidanlar arasındaki denge kritik bir öneme sahiptir. Antioksidan kapasite, bir bileşiğin oksidan aktiviteyi azaltma yeteneği olarak bilinmektedir (Halliwell, 1989).

Plazmadaki antioksidan değişikliklerin yorumlanması, sadece bu değişikliklerin saptanmasında kullanılan yöntem değil, aynı zamanda plazma antioksidan kapasitesinin belirlendiği şartlara da bağlıdır, çünkü belirlenen antioksidan kapasite, biyodinamik bir sistemdeki sonuçları göstermektedir. Plazma, diyetle alınan antioksidanları organizmada her yere dağılmasını sağlar ve plazmadaki toplam antioksidan kapasitedeki artış, antioksidanların emilimini ve *in vivo* antioksidan savunma durumunun iyileştiğini göstermektedir (Cao ve ark., 1998).

Toplam antioksidan durumu (TAS), vücudun genel antioksidan seviyesini belirlemek için kullanılır. Total oksidan durumunun (TOS) total antioksidan durumuna (TAS) oranı oksidatif stres indeksi (OSI) göstermektedir. TOS, TAS ve OSI, vücuttaki genel oksidatif stres seviyesini belirlemek için kullanılan parametrelerdir (Wu ve ark., 2017).

2.5. Antioksidanlar

ROS'un oluşmasını veya bunların sebep olduğu toksik etkileri engellemek, serbest radikalleri yakalama ve radikalleri inaktif hale getirme yeteneği olan maddelere antioksidan denilmektedir (Elliot, 1999). Antioksidanlar, serbest radikallerle hızlı bir şekilde reaksiyona girer ve otooksidasyon ve/veya peroksidasyonun ilerlemesini önleyerek serbest radikallerin toksik etkilerine karşı hücreleri korumaktadır (Dündar ve Aslan, 1999; Pham-Huy ve ark., 2008).

Organizmada enzimatik ve/veya enzimatik olmayan antioksidanlar oksidatif strese karşı koyarlar (Chow, 1991). Bunlardan enzimatik olanlar, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, glutatyon redüktaz enzimatik olmayanlar ise glutatyon, melotonin, ürik asit, selenyum, bilirubin, albumin vb. sayılabilir (Aydemir ve Sarı, 2009; Sen ve Chakraborty, 2011).

Endojen antioksidanlardan enzimatik yapıda ve enzimatik yapıda olmayan antioksidanların görevleri Tablo 2.5. ve 2.6.'da verilmiştir (Aydemir ve Sarı, 2009).

Tablo 2.5. Enzim yapıda endojen antioksidanlar ve görevleri (Aydemir ve Sarı, 2009).

Endojen Antioksidanlar (Enzim yapıda olanlar)	Görevleri
Süperoksit dismutaz	Süperoksit ve hidrojen peroksit radikallerinin moleküler oksijene dönüşmesini sağlayan antioksidan bir enzimdir.
Katalaz	Hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin oluşmasını engellemek için bunları su ve oksijene parçalar.
Glutasyon peroksidaz	Hidroperoksitlerin indirgenmesinde görevlidir. Eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidan enzimdir.
Sitokrom oksidaz	Oksijenin suya indirgenmesi esnasında aktif oksijenin ortama salınmasını önleyerek ROT oluşumunu önler

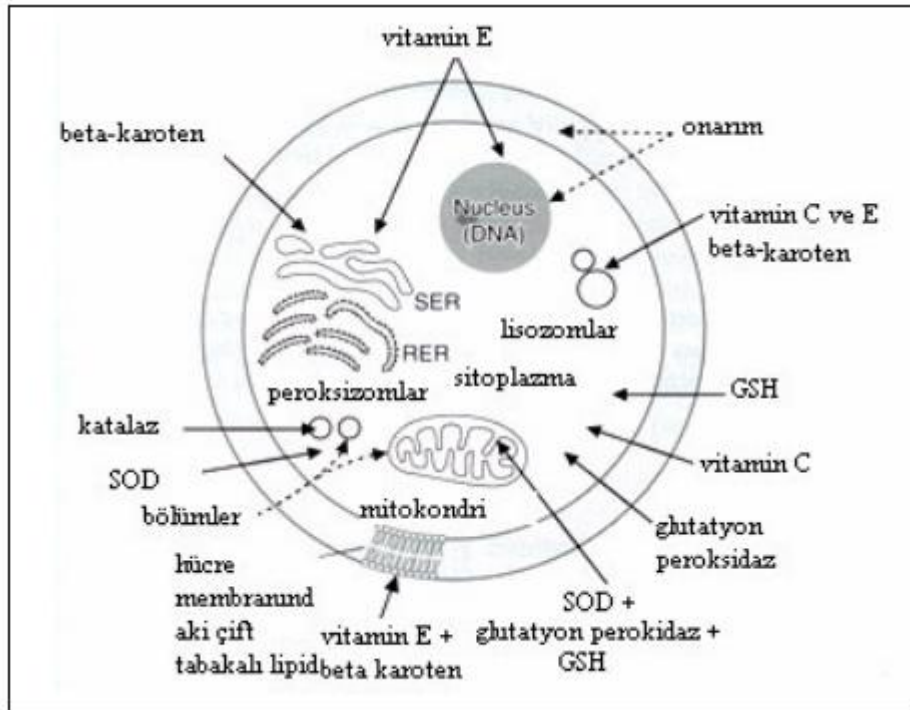
Tablo 2.6. Enzim yapıda olmayan endojen antioksidanlar ve görevleri (Aydemir ve Sarı, 2009).

Endojen Antioksidanlar (Enzim olmayanlar)	Görevleri
Albumin	Hipokloröz asit radikallerini temizler. Proteini ve metal iyonlarını bağlar.
Seruloplazmin	Bakır iyonlarını bağlar, H ₂ O ₂ kullanarak bakırın reoksidasyonunda görev alır.
Transferrin	Serbest demir iyonlarını bağlayarak Fenton reaksiyonunu engeller.
Laktoferrin	pH'si düşük ortamlarda demir iyonlarını bağlar
Haptoglobin	Hemoglobini bağlar
Hemopeksin	Hem grubunu bağlar.
Bilirubin	Peroksil radikali toplayıcısıdır.
Glikoz	Hidroksil radikali gidericisidir
Ürat	Radikalleri toplar ve metalleri bağlar.
Melatonin	Hidroksil ve süperoksit radikallerini tutarak antioksidan etki gösterir.
Mukus	Hidroksil radikallerini toplar

2.5.1. Antioksidan Savunma Sistemleri

Antioksidanlar, ROS oluşumunun engellenmesi ve oluşan ROS'ların inaktif hale getirilmesi şeklinde etkilerini gösterirler.

ROS oluşumunun engellenmesinde; başlatıcı reaktif türleri uzaklaştırma, oksijeni uzaklaştırma veya konsantrasyonunu engelleme ve katalitik metal iyonlarını uzaklaştırma etkisi vardır. Oluşan ROS'ların inaktif hale getirilmesinde ise; toplayıcı (serbest oksijen radikallerine bağlanarak onları yakalama veya bu serbest radikalleri zayıf ve etkisiz yeni bir moleküle çevirir), baskılayıcı (antioksidanların ROS ile reaksiyona girmesi ve hidrojen vererek etkilerini azaltması veya yok etmesidir), onarıcı (serbest radikallerin metabolizmada sebep oldukları tahribatın onarılmasıdır) ve zincir kırıcı (reaktif oksijen türlerini kendilerine bağlayarak ve zincirlerini kırarak oksiradikallerin fonksiyonlarını önler) etkileri vardır (Çavdar ve ark., 1997; Akkuş, 1995; Harris, 1992). Antioksidanların hücredeki etkileri Şekil 2.5.'de verilmiştir (Engin, 2007).



Şekil 2.5. Antioksidanların hücredeki etkileri (Engin, 2007).

RER: Granüllü endoplazmik retikulum, SER: Granülsüz endoplazmik retikulum, DNA: Deoksiribo nükleik asit, SOD: Süperoksit dismutaz, GSH: Glutatyon, GSH-Px: Glutatyon peroksidaz

2.6. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres

Son yıllarda yapılan çalışmalar oksidatif stresin diyabetin de dahil olduğu birçok hastalığın patogenezinde rol oynadığına dair bulgular önem arz etmektedir (Dede, 2010). Diyabet sonucu oluşan hiperglisemi ile yüksek düzeyde glikoz hücrelere gönderilerek, glikoliz ve trikarboksilik asit döngüsüne glikozun aktarılması artış göstermektedir. Bu durum mitokondriyal SOD'un süpüreceğinden daha çok serbest radikalın oluşmasına neden olacak ve reaktif oksijen türlerinin üretim ile yıkımı arasındaki denge bozulup oksidatif stres meydana gelecektir (Lushchak ve Gospodaryov, 2012).

DM sonucu yükselen kan glikoz değeri proteinlerin glikozilasyonu ve glikoz oksidasyonu ile serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olarak oksidatif strese sebep olmaktadır. Oksidatif stres diyabetik komplikasyonların temel sebebi olarak bilinmektedir. Diyabet sonucu deney hayvanlarında ortaya çıkan oksidatif stres, glikoz otooksidasyonu, lipid peroksidasyonu, protein glikasyonu ve antioksidan enzim etkisinin azalması sonucunda meydana gelmektedir (Sheweita ve ark., 2016; Giugliano ve ark., 1996; Alqasim ve ark., 2017).

Lipid peroksidasyonu sonucu hücre membranının yapısı ve akışkanlığı bozulur, kalsiyum gibi iyonlar hücre içine geçer. Böylece proteazlar aktive olur ve hücre iskeletinde hasar ve kalsiyum endonükleazları aktive ederek DNA kırıklarına da sebep olur. Bunun sonucu oluşan toksik aldehytleri, MDA ölçümü ile lipid peroksidasyonunu göstermektedir (Halliwell, 1989; Southorn ve Powis, 1988). Diyabet, lipid peroksidasyonu gibi oksidatif stres ürününün birikmesine neden olan düşük glutatyon seviyesi ile ilişkili olduğu ve oksidatif stres için bir belirteç olan MDA'da önemli artışa yol açtığı bildirilmiştir (Korkmaz ve ark., 2012). Deneysel olarak yapılan hiperglisemide ratların beyinlerinde oksidatif hasarın arttığı belirlenmiştir. Tip 1 diyabetik hastaların serumlarında da SOD üretiminin arttığı ve bu artışın glisemik kontrolün etkinliğinin arttırılmasıyla azaldığı anlaşılmıştır (Reagan ve ark., 2000).

Diyabette oksidatif strese neden olan mekanizmalar, nonenzimatik glikozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, otooksidatif glikozilasyon, enerji

metabolizmasındaki değişikliklerden meydana gelen inflamatuvar mediatörlerin seviyeleri, metabolik stres, antioksidan savunma sistemindeki farklılıklar sonucu oluşan doku tahribatlarıdır (King ve Banskota, 1994). Deneysel diyabet modellerinde kullanılan streptozosinin pankreasın beta hücrelerinde hasar meydana getirirken oksidatif stres oluşturduğu ve nitrik oksit (NO) yanıtlarını bozarak diyabete neden olduğu belirtilmektedir (Houslay, 1991).

2.7. Apoptozis

Her hücre, doğar, çoğalır, farklılaşır ve ölür (apoptozis). Tüm bu olaylar doğal bir akış içinde süregelir (Akşit ve Bildik, 2008). Apoptoz, canlının kendi otonom mekanizması ile yaşlanmış, zararlı ve istenmeyen hücrelerin enerji ile yok etmesidir. Apoptozis normal hücre turnoveri, normal gelişim, hormon bağımlı atrofi, immün sistem fonksiyonu, embriyonik gelişim ve kimyasal olarak uyarılmış hücre ölümünü ihtiva eden çeşitli işlemlerin hayati unsuru olarak değerlendirilmektedir (Eröz ve ark., 2012).

Apoptozisde ekstrinsik ve intrinsik veya mitokondrial yol olmak üzere iki adet ana yol bulunmaktadır. Bu yolların birbirleriyle alakalı olduğu ve bir yolda rol alan moleküllerin diğer yoldakini etkilediği belirlenmiştir (Igney ve Krammer, 2002). Bu yollara ek olarak T-hücre aracılı sitotoksitesiteyi ve perforin-granzim bağımlı hücre oluşumunu içeren alternatif bir yol daha bulunduğu bildirilmiştir (Martinvalet ve ark., 2005).

Nekroz patolojik bir ölüm şekliyen apoptozis hem patolojik hem de fizyolojik faktörlere bağılı oluşabilmektedir. Apoptozis morfolojik olarak özgün ve meydana gelmesinde enerjiye ihtiyaç duymasına karşın nekrozda herhangi bir özgünlük ve enerjiye gerek duymaz. Aşağıdaki tabloda nekroz ile apoptozis arasındaki farklar gösterilmiştir (Tablo 2.7) (Dinçel ve Oğuz, 2016).

Tablo 2.7. Apoptozis ve nekroz arasındaki farklar (Dinçel ve Oğuz, 2016)

ÖZELLİK	NEKROZİS	APOPTOZİS
Yol Açan Nedenler	Viral enfeksiyon	Büyüme faktörü eksikliği
	Hipertermi	Hücre yaşlanması
	Hipoksi	Fas veya TNFR-1 reseptörlerinin aktivasyonu
	İskemi	Radyasyon
	Toksik maddelerin yüksek konsantrasyonları	Yüksek doz glukokortikoid
	Şiddetli oksidatif stres	Kanser ilaçları Sitotoksik T lenfositler
Morfolojik Özellikler	Hücre membranı bütünlüğünün kaybı	Bütün hücre membranı, fakat membranda tomurcukların oluşumu
	Kromatin yumaklaşması	Kromatinin nüklear membran altında toplanması ve yoğunlaşması
	Hücre şişmesi	Hücre küçülmesi
	Organellerin bütünlüğünün kaybolması	Organeller sağlamdır
	Büyük vakuollerin oluşumu	Hücrenin mitokondri, ribozom, nükleus parçaları ve diğer organelleri içeren membranla kaplı apoptotik cisimciklere parçalanması
Biyokimyasal Özellikler	Hücre lizisi	
	Bozulmuş iyon homeostazisi	ATP gereklidir
	ATP ye ihtiyaç yoktur	+4 °C’de gerçekleşmez
	+4 °C’de gerçekleşebilir	DNA internukleozomal alanlarda 180-200 kb çiftinin katları olacak şekilde kırılır (agaroz jel elektroforezinde merdiven görüntüsü)
Diğer Özellikler	DNA rastgele parçalanır (agaroz jel elektroforezinde yayılım görüntüsü)	Preolitik DNA fragmentasyonu
	Postolitik DNA parçalanması	
	Hücreler gruplar halinde ölür	Hücreler tek tek veya birkaçı bir arada ölür
	Yangıya neden olur	Hem patolojik hem de fizyolojik şartlarda da gerçekleşebilir
Diğer Özellikler	Lizozomal enzimler salınır	Komşu hücreler veya makrofajlar tarafından fagosite edilirler
	Patolojik etkiler sonucu gerçekleşir	Yangı görülmez

DM’nin erken evresinde yüksek düzeyde glikozun proksimal tübüllerde apoptotik değişiklikleri indüklediği, ancak glomerüllerde ve distal tübüllerde apoptoze neden olmadığı anlaşılmıştır (Kikuchi ve ark., 2002). Diyabetik nefropatinin ilerlemesinin bir kısmına apoptozisin aracılık ettiği ve diyabetin erken evresinde kan glikoz seviyesini kontrol etmenin hem proksimal tübüllerdeki

apoptotik hücre ölümüne hem de diyabetik nefropatinin ilerlemesine karşı koruma sağlayabileceği belirtilmiştir (Yılmaz ve ark., 2020).

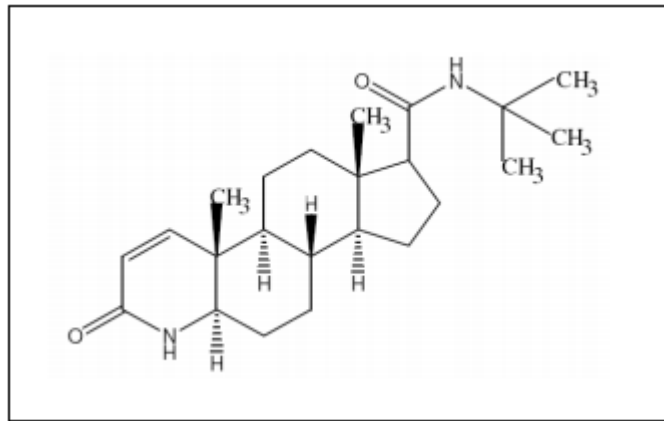
2.7.1. Bcl-2/Bax Proteinleri

Apoptozis, belli genler tarafından düzenlenir. Bcl-2 geni bir apoptozis inhibitördür ve Bcl-2'nin endojen antagonisti ise Bax genidir. Bax'ın Bcl-2'ye oranı (Bax/Bcl-2) ise apoptotik bir uyarıdan sonra hücrenin hayatta kalmasını veya ölümünü belirleyen bir gösterge olarak kabul görmüştür (Oltval ve ark., 1993).

Bax (proapoptotik) proteinleri, mitokondri zarının iyon alışverişini azaltır ve sitokrom c ve AIF (Apoptozis Inducing Factor) gibi mitokondri zarında bulunan yapılar sitoplazmaya geçerler (Kaneda ve ark., 1999). AIF doğrudan yoğunlaşan kromatine ve parçalanmış çekirdeğe yönelirken, sitoplazmadaki sitokrom c bir sitoplazma proteini olan Apaf-1'e bağlanarak prokaspaz-9'u aktivitesi sonucu oluşan bu kompleks 'apoptosom' olarak bilinmektedir (Nagata, 1997; Tomatır, 2003).

2.8. Finasteride

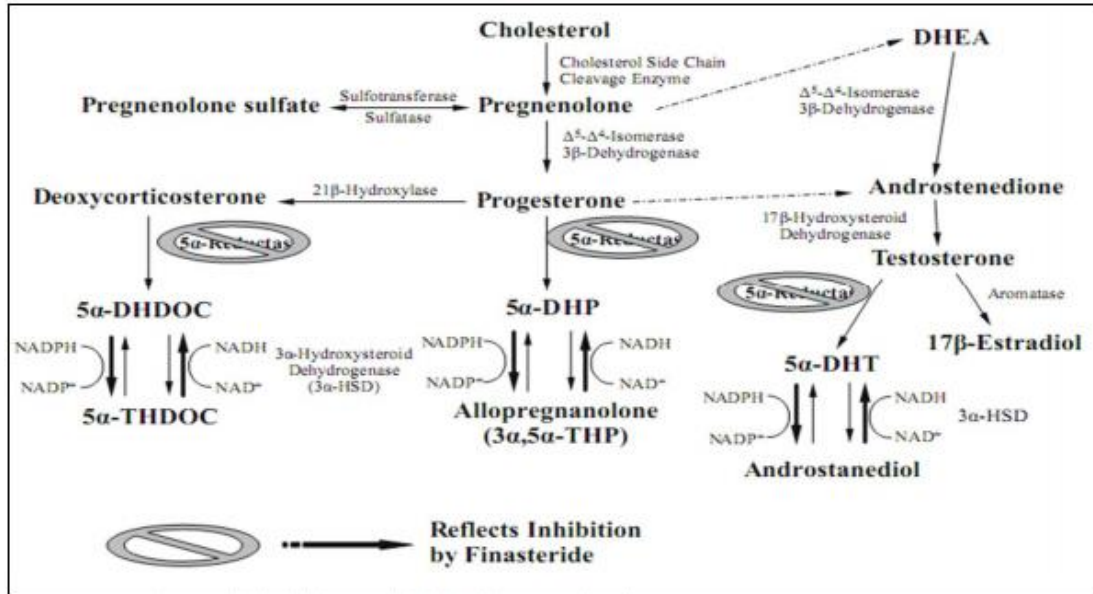
Finasteride, N-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-(5 α ,17 β)-4-azaandrosta-1-ene-17-karboksamid olarak isimlendirilir. 4-azasteroid grubu sentetik bir steroid bileşiği olup yapısal formülü Şekil 2.6. daki gibidir (Arslan, 2012).



Şekil 2.6. Finasteride (Arslan, 2012)

Finasteride, prostatik epitelyal hücrelerde testesteronun dihidrotestesterona dönüşümünü sağlayan Tip II 5- α redüktaz enzimini baskılamaktadır, böylece finasteridenin serum DHT konsantrasyonunda hızlı bir azalma sağladığı belirlenmiştir (Kaufman, 1999; İmamoğlu ve ark., 1999). Bu etkisi nedeniyle ilaç, hücre atrofisine neden olarak prostatı küçülttüğü düşünülerek düşük dozda prostat büyümesi (Bening Prostatic Hyperplasia, BPH) ve yüksek dozda prostat kanseri tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır (İmamoğlu ve ark., 1999; Suchitra ve ark., 2008).

Finasteride bunların dışında progesteronun dihidroprogesteron (DHP)'a ve deoksikortikosteronun dihidrokortikosteron (DHDOC)'a indirgenmesini de engellemektedir (Şekil 2.7). Finasteride kan-beyin bariyerini geçebildiğinden merkezi sinir sisteminde inhibe edebilmektedir (Finn ve ark., 2006). Finasteridenin nörosteroidlerin beyin düzeylerini manüple edebilme etkisi bulunduğundan, finasteride beyindeki etki mekanizmalarını ve fizyolojik fonksiyonlarını düzenlemek için kullanılmaktadır (Mukai ve ark., 2008).



Şekil 2.7. Finasteridenin bloke ettiği biyokimyasal yolların şeması (Finn ve ark., 2006)

Finasteride tablet şeklinde oral yoldan 1 mg dozda uygulandığında hızlı absorbe olmakta ve 1-2 saat içinde doruk serum konsantrasyonuna (4.9-13.7 ng/mL) ulaşılmaktadır ve 24 saat içinde serum DHT konsantrasyonunda %65 düzeyinde bir

azalma gerçekleşmektedir (Mcconnell ve ark., 1992). Testosteron ve 6stradiyol d6zeylerinde ise ortalama %15 oranında bir artış gözlenmektedir. Sonuç olarak da finasteride sitokrom P450 3A4 tarafından karaciğerde metabolize edilmektedir (Carlin ve ark., 1992).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Deney Hayvanı Materyali

Çalışmamızda 12-14 haftalık, 340-420 gr ağırlıklarında 32 adet *Sprague Dawley* türü erkek ratlar kullanıldı. Balıkesir Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim, Bakım, Uygulama ve Araştırma Merkezinde (BAUN DEHAM) standart ışık (12 saat aydınlık/12 saat karanlık), ısı (22°C) ve kafeslerde *ad libitum* beslenme ile ratların bakım ve barınmaları sağlandı. Çalışma, Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu (HADYEK)'ndan 02.01.2020 tarih ve 2020/1-4 sayılı karar ile alınan etik kurul izninde belirtilen usullere göre uygulandı.

3.1.2. Kullanılan Cihazlar

Analizler esnasında Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan; ELISA okuyucusu (Thermo Multiskan FC, USA), santrifüj (Hettich Universal 320 R), spektrofotometre (Shimadzu UV-1800, Japan), vortex (Stuard SA-7), manyetik karıştırıcı (IKA-CMAC HS7), otomatik pipetler (Brand 2-20µl, 20-200 µl, 5-50 µl, 100-1000 µl), pH metre (Hanna pH 211, USA), -80°C'lik derin dondurucu (Glacier Nuair NU-99486E), -20°C'lik derin dondurucu (Ariston CF1A 300H), etüv (Mettler UNB400), benmari (Mettler Wnb14), hassas terazi (Denver Instrument Germany SI-234), immunohistokimya seti, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan vakumlu mikrotom (Leica 2245, Nussloch, Germany) ve mikroskop (Nikon, Eclipse Ci, Tokyo, Japan) kullanılmıştır.

3.1.3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Analizler esnasında kimyasal madde olarak NaCl (Sodyum klorür) (Merck, 6400), Streptozotosin (Sigma, S0130) Formol (Merck, UN2209), Etil alkol (Smyras, 2050500), İzofluran (Primal Critical Care, Lot.:NDC 667994-017-25), Bcl-2 (Santa Cruz, E1904), Bax (Santa Cruz, G0104), TAS kiti (Total Antioxidant Status Assay kit, Rel Assay Diagnostics, Turkey), N-butanol (Merck, 0988), Finasteride (Proscar[®], AIAC International Pharma, LLC Arecibo/Porto Riko/ABD), Potasyum klorür (Merck, 4935), Ksantin (Sigma, X- 0626), Ksantin oksidaz (Sigma, X-1875), Triklorasetik asit (Merck, 0810), Tiyobarbutirik asit (Sigma, T-5500), Ksilol (Carlo Erba, 492306), Metanol (%96) (Merck, 106009), H₂O₂ (Merck, UN2014), Sekonder antikor (Dako Cytomation, E0431), Hemalum boyası (Hematoxylin) (Merck, 1043020025), Faramount (Dako, 2972), Sodyum hidroksit (Merck, 6462), Bakır sülfat (Sigma Cas: 7758-98-7), Nitroblue tetrazolium (Serva, 30550), Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) (Sigma, E-5513), Bakır klorür (Merck, 2733) Sodyum tartarat (Sigma Cas:6106-24-7), Folin-Fenol reaktifi (Sigma Mdl: MFCD00132625), Na₂HPO₄ (Disodyum hidrojen fosfat) (Merck, 159323), KH₂PO₄ (Potasyum dihidrojen fosfat) (Merck, 4871) kullanılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Deney Hayvanları Grupları ve Uygulama Protokolü

Hayvanların ortama alışması için çalışma başlamadan iki hafta önce standart kafeslere alındı ve çalışma süresince ad-libitum yem ve su verildi. Çalışmada her biri 8 hayvandan oluşan 4 grup oluşturuldu. Deneysel diyabet için STZ uygulamasında Karabay ve ark. (2005)'nin yaptığı çalışmadaki dozu, finasteride uygulamasında Tian ve ark. (2015)'nin yaptığı çalışmadaki dozu referans alınmıştır.

Gruplara aşağıdaki işlemler uygulandı.

1. Grup: Kontrol (K); 0.2 ml izotonik NaCl i.p. olarak tek doz uygulandı.

2. Grup: Diyabet (D); Streptozotosin 50 mg/kg dozda 0.2 ml i.p. olarak tek doz uygulandı.

3. Grup: Finasteride (F); Finasteride 30 mg/kg dozda gavaj yoluyla fizyolojik tuzlu su (izotonik NaCl) içerisinde 14 gün uygulandı.

4. Grup: Diyabet+Finasteride (D+F); Streptozotosin 50 mg/kg dozda 0.2 ml i.p. yolla tek doz uygulandı. Finasteride 30 mg/kg dozda gavaj yoluyla fizyolojik tuzlu su (izotonik NaCl) içerisinde 14 gün uygulandı.

3.2.2. Serum ve Doku Numunelerinin Hazırlanması ve Analizleri

Son uygulamadan 24 saat sonra inhalasyon yoluyla başlangıç olarak % 4'lük idame olarak da % 2'lik izofluran anestezisi altında kalpten enjeksiyon yardımı ile 4-5 ml kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 2500×g'de 15 dk. santrifüj edilip serumu ayrılarak MDA, SOD ve TAS analizleri yapılmak için -80°C'de bir hafta muhafaza edildi. Servikal dislokasyon işleminin ardından pankreas doku örnekleri alınarak %10'luk formolün içerisine atıldı. Daha sonra doku örneklerinden immunohistokimyasal olarak apoptozis ve histopatolojik değerlendirme amacıyla parafin bloklar hazırlandı.

3.2.3. Biyokimyasal Analizler

3.2.3.1. Kan Glikoz Değerlerinin Ölçülmesi

Sıçanların kan glikoz düzeyleri Glunco Lite marka glikometre ve aynı marka stripler ile STZ uygulamasından 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kanlardan kan glikoz düzeyleri ölçüldü ve 250 mg/dl'den yüksek olanlar çalışmaya dahil edildi.

3.2.3.2. MDA Analizi

Lipid peroksidasyonu sonucu oluşan MDA, TBA (tiyobarbütirik asit) ile tepkimeye girerek sıcak ve alkali ortamda, 535 nm dalga boyunda maksimum absorbans veren kırmızı-pembe renkli kompleksin spektrofometrede değerlendirilmesi esasına dayanır. Oluşan kompleksin okunan absorbansından faydalanılarak MDA değerleri tespit edilir.

Numuneler -80°C 'de bir hafta muhafaza edildikten sonra serumdaki MDA seviyelerini belirlemek için Yoshioika ve ark. (1979)'nın bildirdikleri metod uygulandı.

Analiz prosedürü:

1. Tüplere sırasıyla 0.5 ml serum, 2.5 ml trikloroasetik asit çözeltisi (TCAA) (%20) ve 1 ml TBA (%0.67) ilave edildi ve kör tüpe ise sadece 2.5 ml TCAA ve 1 ml TBA ilave edilerek vorteksle karıştırıldı.
2. Ağız kapatılan tüpler 30 dakika 95°C ' de su banyosunda bekletildi.
3. Tüpler çeşme suyunda soğutulduktan sonra kör tüp ve test tüplerine 4 ml n-bütanol ilave edildi ve 3000 rpm' de 10 dakika boyunca santrifüj edildi.
4. Santrifüj işlemi sonrasında üstte kalan tabakaların absorbansları spektrofotometrede 535 nm' de ölçüldü.
5. Son olarak, MDA konsantrasyonu MDA-TBA kompleksinin absorbans katsayısı (absorbans katsayısı $\epsilon=1.56 \times 10^5/\text{M}/\text{cm}$) ile hesaplandı.

3.2.3.3. SOD Analizi

-80°C 'de bir hafta muhafaza edilen numuneler analiz yapılacağı gün çözdürülerek süperoksit dismutaz enzim aktivitesi Sun ve arkadaşlarının (1988) bildirdiği metoda göre yapıldı. Bu metot ksantin/ksantin oksidaz enzim sistemi ile oluşan süperoksitin nitroblue tetrazoliumu (NBT) indirgenmesinin numunedeki SOD tarafından engellenmesi prensibine dayanır. Oluşan süperoksit radikalleri NBT'yi indirgeyerek maksimum absorbansı 560 nm'de veren formazon meydana gelir. Enzimin bulunmadığı ortamda bu indirgenme meydana gelip mavi-mor renk ortaya

çıkılmaktadır. Ortama eklenen SOD enzimi, ortamdaki radikalleri dismutasyona uğratar. Bununla beraber NBT indirgenmesi olmayıp mavi-mor renk meydana gelmemekte, enzim ve miktar aktivitesine bağılı olarak açık renk oluşmakta ve spektrofotometredeki değer düşmektedir. Dolaylı olarak formazon oluşumunun inhibisyonunun tespiti ile SOD miktarını vermektedir.

Analiz prosedürü:

1. Test tüpleri, kör tüp işaretlendi ve her birine 2.45 ml reaktif karışımı (20 ml 10 kez sulandırılmış ksantin stok çözeltisi, 10 ml EDTA çözeltisi, 10 ml Nitrobluetetrazolium çözeltisi, 6 ml sodyum karbonat çözeltisi ve 3 ml sığır albümini çözeltisi) konuldu. Kör tüpe 0.5 ml distile su, test tüplerine ise 0.5 ml örnek (1 ml örnek alınıp üzerine 0.3 ml kloroform ve 0.5 ml etanol ilave edilerek 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek elde edildi) konuldu.

2. Üzerine 50 µl ksantin oksidaz çözeltisi eklenerek vortexde karıştırıldı.

3. 25°C sıcaklıkta 20 dakika su banyosunda bekletildi.

4. Bekletme sonrasında CuCl₂ eklenerek tepkime sonlandırıldı.

5. Ortaya çıkan renk 560 nm'de spektrofotometrede okundu. SOD aktivitesi daha sonra bu reaksiyonun inhibisyon derecesi ile ölçüldü.

3.2.3.4. TAS Analizi

TAS 2,2'-azino-bis (3-etilbenzthiazoline- 6-sulfonik asid) (ABTS) radikalinin meydana getirdiği karakteristik rengin ortama eklenen numunedeki antioksidanlar ile açılması prensibine dayanan otomatik ölçüm metodu ile tespit edildi. Numunedeki antioksidanlar, ABTS radikalinin koyu mavi-yeşil rengini azaltması/indirgemesi esasına dayanır.

Serumun total antioksidan kapasitesi (TAS), Rel Assay (Total Antioxidant Status Assay Kit, rel Assay Diagnostics, Turkey) kitleri kullanılarak Erel (2004) tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı.

ABTS radikali stabil mavi-yeşil renkte standarttır. İlave edilen numulerdeki orana göre renk oluşumu inhibe oldu. 600 nm'de spektrofotometrede absorbans

değişimi, numunenin toplam antioksidan seviyesi ile alakalıdır. TAS hesaplanmasında E vitamini analogu olan Trolox Eşdeğeri olarak isimlendirilen stabil bir antioksidan standart olarak kabul edildi. Sonuçlar serumda mmol/L olarak ifade edildi.

3.2.4. Bcl-2 ve Bax

Çalışmamızda apoptozu değerlendirmek için immunohistokimyasal olarak Bax, Bcl-2 protein ekspresyonlarına bakılmıştır. Bax geni, Bcl-2 gen ailesinin bir üyesidir. Bax proteini bulunduğu hücrenin apoptoza gidişini hızlandırır.

Pankreas dokusunda Bcl-2 ve Bax ekspresyonları Avidin-Biotin peroksidaz yöntemiyle analiz edilerek immunohistokimyasal olarak apoptozisin değerlendirilmesi yapılmıştır.

İmmunohistokimyasal incelemeler için alınan kesitler Bcl-2 ve Bax ile boyanmıştır. İmmunohistokimyasal işlemlerde tüm numuneler phosphate-buffered solution (PBS) ile yıkandıktan sonra hidrojen peroksit reseptör blokajı yapılmıştır. Numuneler daha sonra primer antikor (Bcl-2 veya Bax) (Anti-rat Bax antibody (dilution1:200, Santa Cruz) ve sekonder antikor (1:200; Santa Cruz Biotechnology, Inc., USA) ile inkübe edilmiştir. Preparatlar kahverengi kromojen (diaminobenzidin) ile boyandıktan sonra hematoksilin ile karşı boyanma yapılmış ve ışık mikroskopunda değerlendirilerek fotoğrafları çekilmiştir.

3.2.5. Histopatolojik Analiz

Pankreas dokusu örnekleri %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde bekletildikten sonra tespit edildi. Dokular alkol ve ksilen solüsyonları ile yapılan rutin tespit ve takip işlemlerinin ardından bloklara gömüldü. Hazırlanan bloklardan bir hafta içerisinde mikrotom aracılığıyla 3µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitlerde histopatolojik olarak H&E (Hematoksilin ve Eozin) boyama gerçekleştirildi.

Hazırlanan preparatlar ışık mikroskobu ile inceleme altına alındı. İncelenen kesitlerin gerekli kısımlarının fotoğrafları alındı.

3.2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS (for Windows Release 17 Standart Versiyon Copyright © Spss Inc. Chicago) programı kullanıldı. Çalışma gruplarından alınan veriler ortalama \pm standard hata ($\bar{X} \pm S_x$) şeklinde yapıldı ve istatistikî yöntem olarak da One-Way ANOVA testi kullanıldı. Bu testte istatistiksel farkların anlamlılıkları ile bunların önemlilik düzeyleri Duncan ile tespit edildi.



4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Gruplara ait canlı ağırlık düzeyleri Tablo 4.1.'de, gruplara ait kan glikoz düzeyleri Tablo 4.2.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Gruplara ait ağırlık düzeyleri (g)

Gruplar (n=8)	0. gün	3. gün	17. gün
Kontrol	408.14	419.57	425.28
Finasteride	374.62	379.75	386.00
Diabet	370.00	328.00	282.42
Diabet+Finasteride	362.14	324.00	257.85

Tablo 4.2. Gruplara ait kan glikoz düzeyleri (mg/dl)

Gruplar (n=8)	0. gün	3. gün	17. gün
Kontrol	80.14	76.71	79.00
Finasteride	78.14	76.12	76.87
Diabet	80.42	459.71	416.85
Diabet+Finasteride	81.57	502.14	418.85

4.1.1. Oksidan/Antioksidan Parametreler

Çalışmada kullanılan rat gruplarına ait serum örneklerindeki MDA, SOD, TAS verileri ayrı tablolarda analiz edilmiş ve yorumlanmıştır.

Tablo 4.3'deki değerlere göre K grubu ile karşılaştırıldığında D grubunda MDA düzeyinde artış, D+F grubu D grubuyla karşılaştırıldığında finasteride uygulamasıyla ılımlı bir azalmanın olduğu belirlendi ve bunun istatistiksel olarak önemli ($p<0.001$) olduğu sonucuna varıldı. K grubu ile F grubunun MDA düzeyleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi.

Tablo 4.3. Gruplara ait serum MDA düzeyleri (X±SX)

Parametreler	K (n=8)	F (n=8)	D (n=8)	D+F (n=8)
Serum MDA (µmol/L)	10.61±0.19 ^d	11.58±0.32 ^c	16.97±0.39 ^a	15.79±0.32 ^b

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harf taşıyan grup ortalamaları arası fark istatistiksel olarak önemlidir (p<0.001).

Tablo 4.4'deki değerlere göre K grubu ile karşılaştırıldığında D grubunda SOD aktivitesi düzeyinde azalma, D+F grubu D grubuyla karşılaştırıldığında finasteride uygulamasıyla SOD aktivitesi düzeyinde yükselme belirlendi ve bunun istatistiksel olarak önemli (p<0.001) olduğu sonucuna varıldı. K grubu ile F grubunun SOD aktivitesi düzeyleri karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Tablo 4.4. Gruplara ait serum SOD düzeyleri (X±SX)

Parametreler	K (n=8)	F (n=8)	D (n=8)	D+F (n=8)
Serum SOD (U/L)	73.14±0.87 ^a	71.91±0.85 ^a	59.61±0.70 ^c	67.17±1.06 ^b

a, b, c: Aynı satırdaki farklı harf taşıyan grup ortalamaları arası fark istatistiksel olarak önemlidir (p<0.001).

Tablo 4.5'deki değerlere göre K grubu ile karşılaştırıldığında D grubunda TAS seviyelerinde istatistiksel olarak önemli bir azalma olduğu (p<0.01), D+F grubu D grubuyla karşılaştırıldığında finasteride uygulamasıyla TAS düzeyinde artış olduğu ancak istatistiksel olarak önemli olmadığı, K grubu ile F grubunun TAS düzeyleri karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi.

Tablo 4.5. Gruplara ait serum TAS düzeyleri (X±SX)

Parametreler	K (n=8)	F (n=8)	D (n=8)	D+F (n=8)
Serum TAS (mmol/L)	0.98±0.03 ^a	0.94±0.06 ^{a,b}	0.78±0.03 ^c	0.83±0.01 ^{b,c}

a, b, c: Aynı satırdaki farklı harf taşıyan grup ortalamaları arası fark istatistiksel olarak önemlidir (p<0.01).

4.2. Histopatolojik Bulgular

Çalışmada kullanılan ratların pankreas dokularından elde edilen histopatolojik bulgular Tablo 4.6 ve Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 'de verilmiştir.

Tablo 4.6. Gruplara ait pankreas dokusu histopatoloji sonuçları (H&E) (X±SX)

Parametreler (Skor: 0-3)		K (n=8)	F (n=8)	D (n=8)	D+F (n=8)	P Değeri
Endokrin Komponent	Langerhans Adacık Hücre Dejenerasyonu	0.0±0.0 ^b	0.25±0.16 ^b	2.75±0.16 ^a	2.37±0.18 ^a	0.001
	Adacık Boyutlarında Küçülme ve Kontur Düzensizliği	0.0±0.0 ^b	0.0±0.0 ^b	2.62±0.18 ^a	2.37±0.18 ^a	0.001
	Piknotik Hücreler	0.12±0.12 ^b	0.25±0.16 ^b	1.62±0.18 ^a	1.25±0.16 ^a	0.001
Ekzokrin Komponent	Asiner Nekroz	0.0±0.0	0.12±0.12	0.25±0.16	0.37±0.18	0.272
	Vasküler konjesyon	0.37±0.18 ^c	0.75±0.31 ^{b,c}	1.50±0.18 ^a	1.37±0.18 ^{a,b}	0.01

a, b, c: Aynı satırdaki farklı harf taşıyan grup ortalamaları arası fark istatistiksel olarak önemlidir.

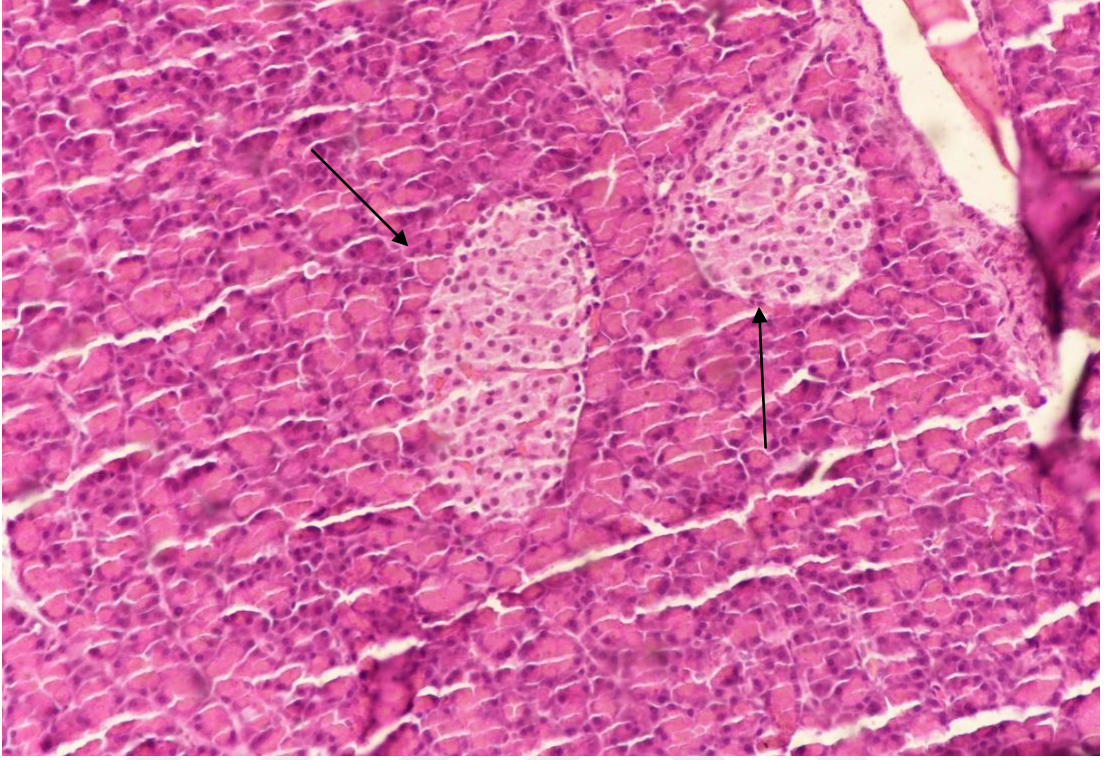
Tablodaki sayısal skor verilerinin anlamları; 0; değişiklik yok, 1; hafif, 2; orta, 3; şiddetli.

K grubu pankreas dokusu histopatolojik olarak incelemeye alındığında normal histolojik görünümüne sahip olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.1). Ancak D grubu ile K grubu karşılaştırıldığında endokrin komponentte Langerhans adacık hücre dejenerasyonunun anlamlı şekilde arttığı adacıklarda atrofi ve konturlarında düzensizleşmenin görüldüğü belirlenmiştir. Sitoplazmik kısımda vakuolizasyon, piknotik hücrelerde histolojik hasar olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.6, Şekil 4.3).

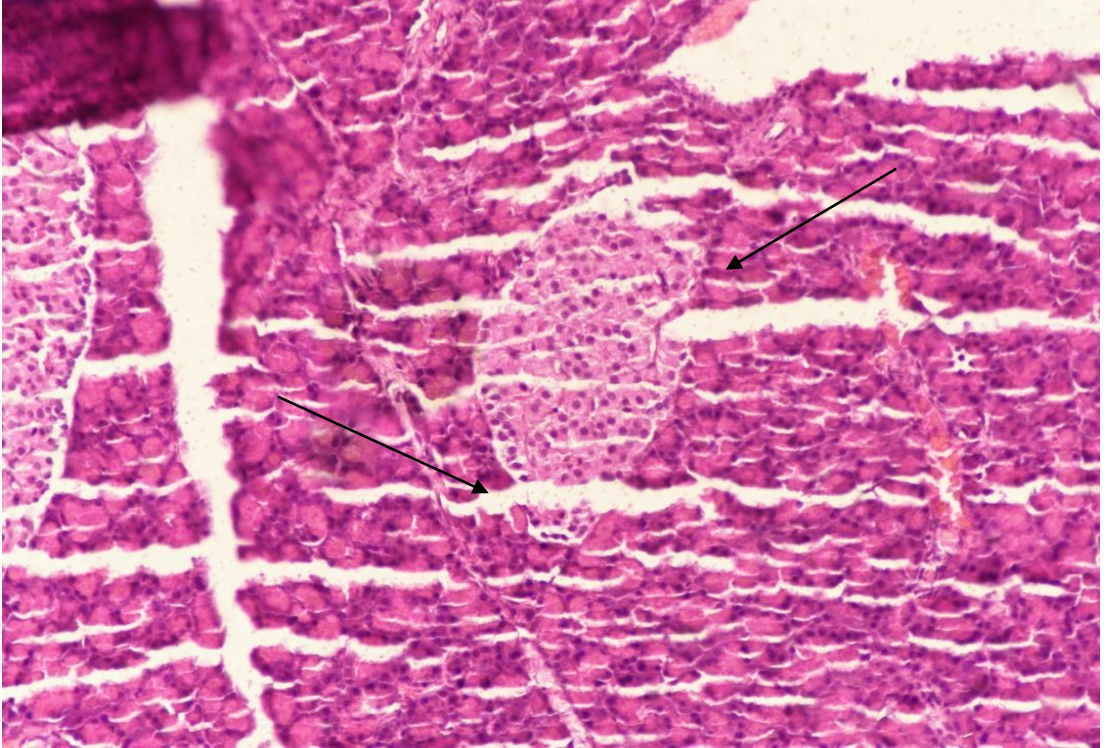
D+F grubunda finasteride uygulamasıyla Langerhans adacık hücre dejenerasyonu, atrofisi ve konturlarında düzensizleşmede ılımlı bir düzelme olduğu görüldü. Sitoplazmik kısımda vakuolizasyon ve piknotik hücrelerde azalma olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6, Şekil 4.4).

K grubuyla F grubunu karşılaştırıldığında Langerhans adacık hücre dejenerasyonunun arttığı, adacık boyutlarında küçülme ve kontur düzensizliğinde değişme olmadığı, piknotik hücrelerde bir miktar artma saptanmıştır (Tablo 4.6, Şekil 4.1, Şekil 4.2).

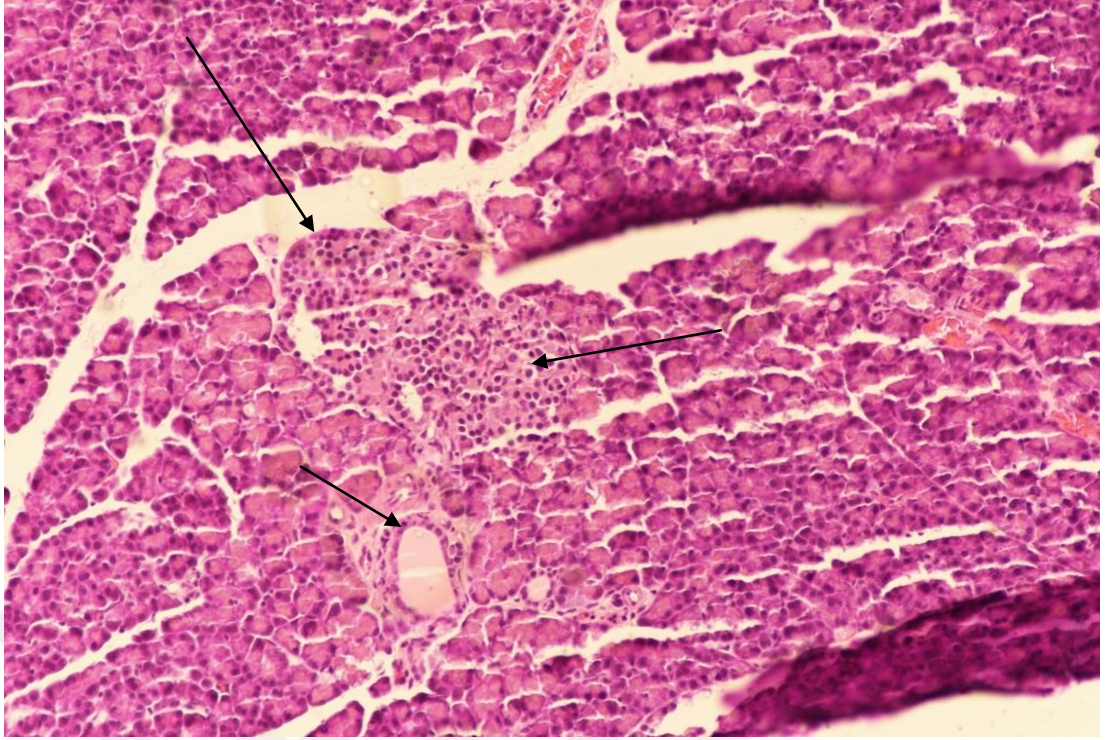
Ekzokrin komponentte ise tüm gruplarda anlamlı bir değişikliğin olmadığı belirlenmiştir (Tablo 4.6).



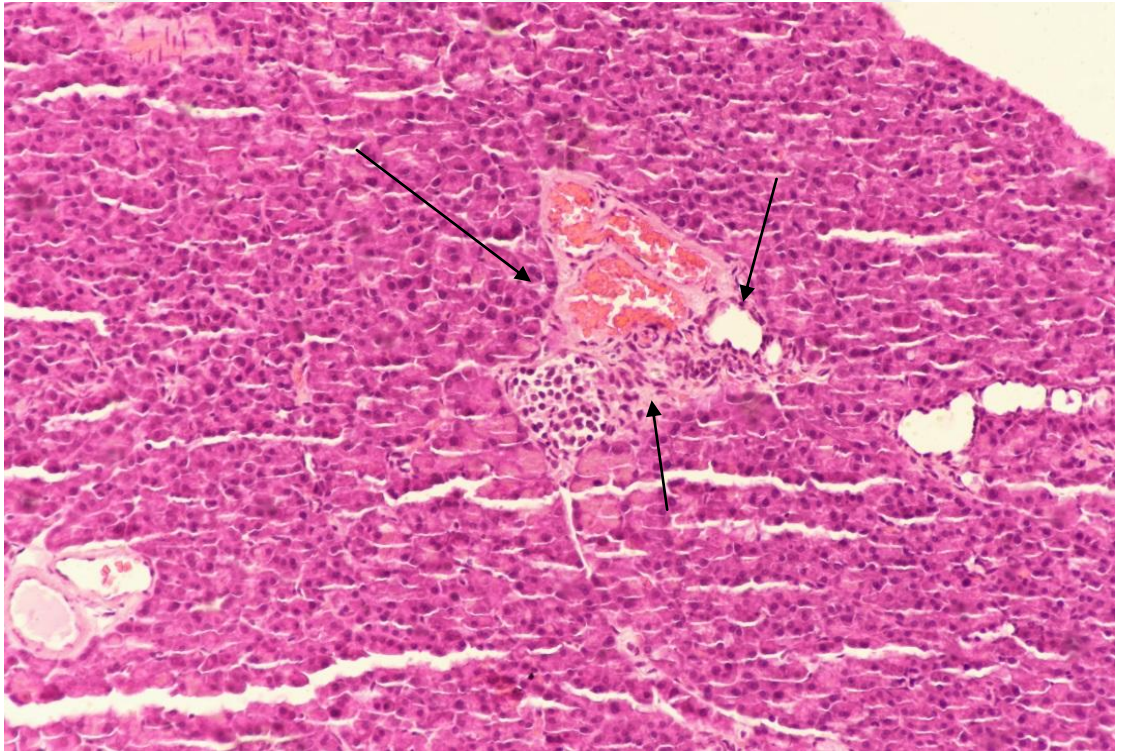
şekil 4.1. Kontrol gurubu pankreas dokusu (X20)



şekil 4.2. Finasteride grubu pankreas dokusu (X20)

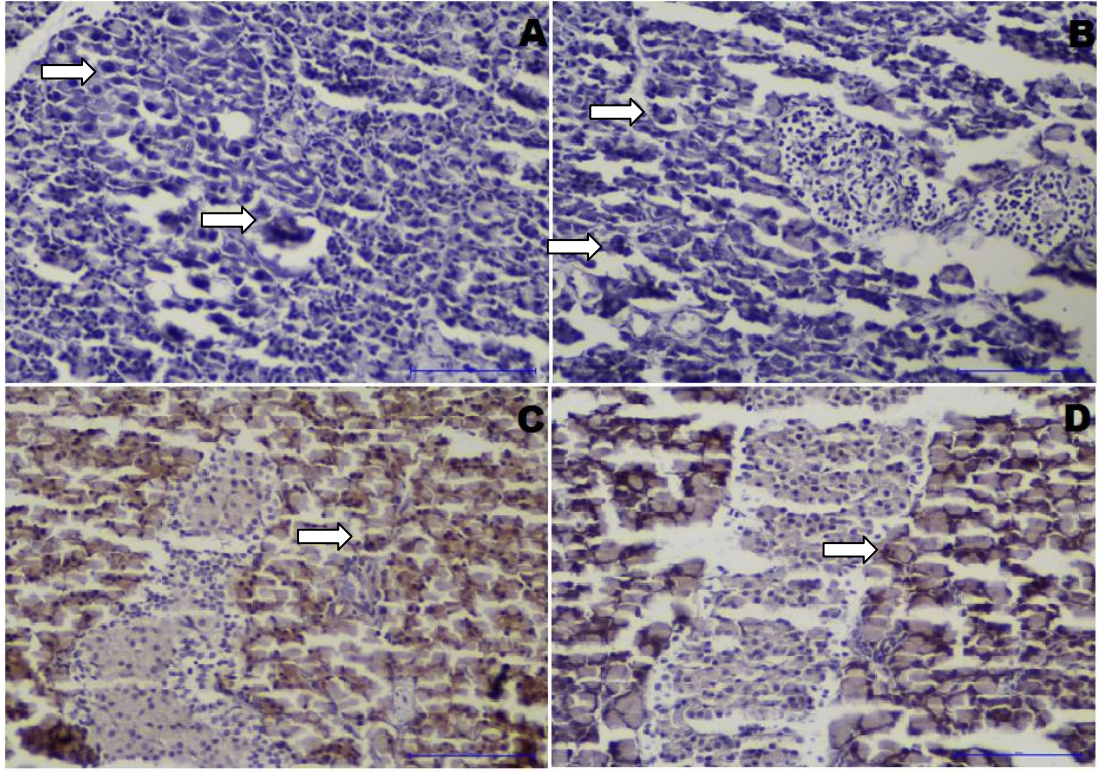


Şekil 4.3. Diyabet grubu pankreas dokusu (X20)



Şekil 4.4. Diyabet+Finasteride grubu pankreas dokusu (X20)

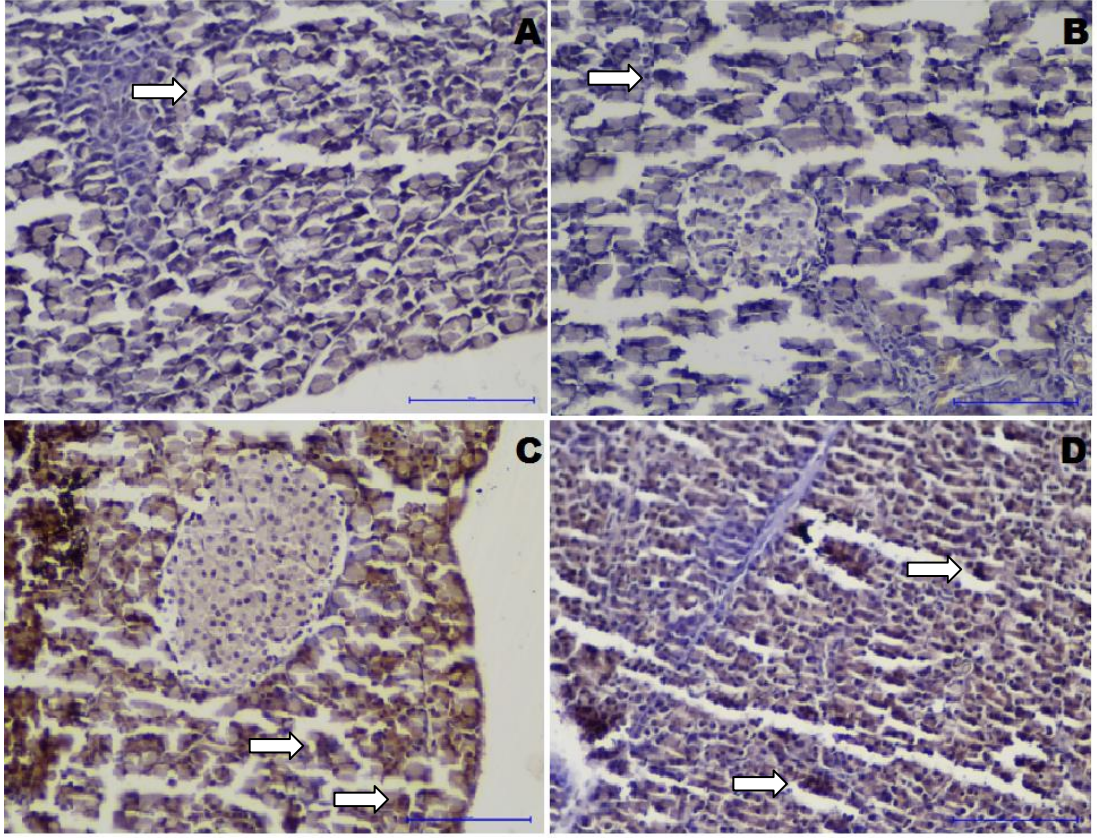
K ve F grubuna ait pankreas dokularının immunohistokimyasal olarak incelenmesi sonucunda Bcl-2 pozitif hücrelerin mikroskopik incelemeleri sonucunda nitelik olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı belirlendi (Şekil 4.5-A,B). D grubu (Şekil 4.5-C) ile D+F (Şekil 4.5-D) grubu karşılaştırıldığında Bcl-2 pozitif hücrelerde anlamlı bir farklılığın olmadığı belirlendi.



Şekil 4.5. Pankreas dokularına ait Bcl-2 görüntüleri (X20)

A: Kontrol grubu, B: Finasteride grubu, C: Diyabet grubu, D: Diyabet+Finasteride grubu

K ve F grubuna ait pankreas dokularının immunohistokimyasal değerlendirilmesinde mikroskopik olarak Bax pozitif hücrelerin nitelik olarak farklılık göstermediği (Şekil 4.6-A,B), D grubu (Şekil 4.6-C) ve D+F (Şekil 4.6-D) grubu K grubuyla karşılaştırıldığında Bax pozitif hücre miktarında görsel olarak artış olduğu, D grubuyla (Şekil 4.6-C) D+F (Şekil 4.6-D) grubu karşılaştırıldığında ise Bax pozitif olan hücrelerde bir değişim olmadığı belirlendi.



Şekil 4.6. Pankreas dokularına ait Bax görüntüleri (X20).

A: Kontrol grubu, B: Finasteride grubu, C: Diyabet grubu, D: Diyabet+Finasteride grubu

Sonuç olarak immunohistokimyasal değerlendirme sonucunda diyabet grubunda apoptozisin arttığı (Bcl-2 de düşüş, Bax da artış), diyabet+finasteride grubunda da diyabet grubuna göre bir değişikliğin olmadığı gözlemlendi.

5. TARTIŞMA

Diabetes mellitus, pankreas beta hücrelerinin fonksiyon kaybı sonucu oluşan hiperglisemi ile karakterizedir (Başkal, 2005). Kronik hiperglisemi, reaktif oksijen türlerinin fazla miktarda üretimi ile vücudun redoks dengesinin değişmesine sebep olarak oksidatif strese neden olmaktadır (Prasath ve Subramanian, 2013). Oksidatif stresin; DM, obezite, kanser, inflamasyon, nörodejeneratif hastalıklar, hipertansiyon, apoptozis ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların patogeneğinde etkili olduğu bilinmektedir (Pitocco ve ark., 2010).

Çalışmalarda deneysel diyabet modeli oluşturmak amacıyla deney hayvanlarında birçok yöntem (cerrahi, farmakolojik, genetik) kullanılmaktadır. ALX ve STZ deney hayvanlarında diyabet modeli oluşturmak için en çok kullanılan ajanlardır (Anderson, 1983; Aughsteen, 2000). Bunlardan en yaygını ise Streptozotosin (STZ) uygulamasıdır (Bell ve Hye, 1983). ALX ve STZ pankreasın β hücrelerinde hasara neden olarak hiperglisemi oluşturmaktadır. Günümüzde bu bileşiklerin sebep olduğu deformasyonu ortaya çıkarmak için iki yol belirlenmiştir. Bunlardan birincisi; β hücrelerinde birikerek, ikincisi ise β hücrelerinde birikip serbest radikaller oluşturması ile tespit edilmektedir (Guz ve ark., 2001).

Motawi ve ark. (2019) yaptıkları çalışmada streptozotosin ile indüklenen diyabetin hiperglisemiye neden olduğunu ve böbrek fonksiyonlarını bozduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada benzer şekilde tek doz STZ (50 mg/kg; ip) uygulandıktan 72 saat sonra kan glikoz değerleri 250 mg/dL üzerine çıktığı tespit edilmiştir.

Aughsteen (2000) yüksek doz STZ uygulamasının ardından sıçan pankreas β hücrelerinde kromatin birikimi, çekirdekte piknozis ile beraber mitokondriyon ve endoplazmik retikulum dejenerasyonunun olduğunu tespit etmiştir.

Çalışmamızda STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda 14 gün sonra pankreas histopatolojik olarak incelendiğinde diyabet grubunda; endokrin komponentte Langerhans adacık hücrelerde dejenerasyon, atrofi ve konturlarında düzensizleşme ile sitoplazmik kısımda vakuolizasyon, piknotik hücrelerde histolojik hasar gözlemlendi. Ekzokrin komponentte ise tüm gruplarda anlamlı bir değişikliğin olmadığı belirlendi.

Hipergliseminin dokularda ROS üretimini artırarak oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir (Lipinski, 2001). Yapılan literatür taramalarında streptozotosin ile oluşturulan diyabetik ratlarda, tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında serbest oksijen radikallerinin üretiminin hızlandığı tespit edilmiştir. Oksidatif stres artışı ile oluşan lipid peroksidasyonundaki artışla birlikte glutatyon homeostazisinde bozulmalar da belirlenmiştir (Montilla ve ark., 1998; Dominguez, 1998). Memişoğulları (2005), yaptığı bir araştırmada diyabette serbest radikallerin arttığı veya antioksidan mekanizmaları baskılayıp oksidatif strese neden olduğunu belirtmiştir. Aynı zamanda çeşitli literatürlerde bazı antioksidan enzimlerin azaldığı, arttığı veya değişmediği belirtilmişse de araştırmacıların hemfikir oldukları konu diyabette lipid peroksidasyonunun yükseldiği ve antioksidan mekanizmaların inhibe olduğudur. Bundan dolayı diyabet tedavisinde antidiyabetiklerle beraber antioksidan maddelerin kullanılmasının oksidatif stresi baskılamak için gerekli olduğu bildirilmiştir. Hücrede lipid peroksidasyonun gerçekleşmesi ile MDA düzeyinde bir artış meydana gelmektedir (Asayama ve ark., 1991). Bu çalışmada diyabet grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında, serumda MDA düzeyinde bir artış görülmüş olup, Obrosova ve ark. (2003) ve Kataya ve ark. (2008)'nin yaptığı çalışmaların bulgularıyla paralellik göstermektedir. Armstrong ve ark. (1996)'nin yaptığı bir araştırmada serum MDA seviyesi diyabet hastalarında kontrol grubuna göre daha fazla seviyede bulunmuş ve MDA seviyelerindeki azalma ile total antioksidan seviyesindeki artış arasında güçlü bir bağ olduğunu bildirilmiştir. Halifeoğlu ve ark. (2005)'nin yaptığı bir çalışmada, tip 2 diyabetik hastalardan alınan örneklerde serum açlık kan şekeri, antioksidan vitaminler, MDA, eritrositte HbA_{1c}, HDL-LDL kolesterol düzeyleri, SOD, katalaz ve GSH-Px enzim aktivelerini değerlendirmişlerdir. Tedavi sonrası dönemde kan glikoz düzeyindeki düşüşle beraber olarak HbA_{1c} ve MDA'da anlamlı bir düşüş olurken, SOD'da anlamlı bir yükseliş ve GSH-Px'de önemli bir farklılık gözlenmediğini belirtmişlerdir.

STZ kullanılmış sıçanların pankreatik β hücrelerinin kalıcı hasar meydana geldiği bilinmektedir. Bundan dolayı STZ, hayvanlarda tip 1 diyabet oluşturmak için tercih edilmektedir. Bostancı (2014)'nın yaptığı bir çalışmada STZ-diyabetik sıçanlarda E vitamininin antihiperглиsemik etkisinin bulunduğu ve böbreklerde hiperглиsemi ile oluşan oksidatif strese karşı koruma etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Jang ve ark. (2000)'nin yaptığı bir çalışmada diyabetik sıçanlarda bir alkaloid olan boldinin antioksidan etkisi araştırılmıştır. MDA seviyelerinde diyabetik sıçanlarda kontrol grubuna göre yükseliş olurken boldin tedavisi uygulanan diyabetiklerde çok az bir azalma tespit edilmiştir. Diyabetik sıçanlarda SOD ve GSH-Px enzim aktiviteleri kontrol grubuna göre yükseliş meydana gelirken boldin kullanılan diyabetik sıçanlarda SOD aktivite düzeyi diyabetiklere göre azalmış, GSH-Px düzeyinde ise bir farklılık gözlenmemiştir.

Avcı ve Canbolat (2001)'in yaptıkları bir araştırmada SOD aktivitesi diyabetli hastalarda düşük oranda bulunmuştur. Diyabetli gruplarda E vitamini uygulamasıyla SOD aktivitesi artmış ancak kontrol grubundaki seviyeye gelmemiştir. Yine DM'de antioksidan enzimlerin mekanizmalarının farklı etkileri tespit edilmiştir. CAT ve SOD aktivitelerini baskımlarken GSH-Px'in aktive olduğu, fakat bu aktivasyonun lipid peroksidasyonunu engelleyemediği belirlenmiştir. Çalışmamızda da bu bulgulara benzer olarak SOD aktivitesinde diyabet grubunda düşüş gözlenmiş ve finasteride uygulamasıyla yükseldiği tespit edilmiştir.

Usta ve ark. (2018)'nin yaptığı bir çalışmada, STZ ile oluşturulmuş DM grubunda karaciğer dokusu TAS düzeyi en düşük olarak saptanırken, diyabet+timokinon grubunda ise kontrol ve timokinon grubundan farklı olmadığı tespit edilmiştir. TAS düzeyinin azalmasının, timokinon uygulanması ile normale döndüğü belirlenmiştir. Çalışmamızda STZ ile oluşturulmuş DM'de TAS düzeyi en düşük olarak belirlenirken Finasteride uygulamasıyla ılımlı düzeyde yükselme olduğu tespit edilmiştir.

Maxwell ve ark. (1997)'nin yaptığı bir çalışmada diyabet hastalarında TAS ve vitamin C düzeylerinde düşüş tespit etmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada diyabetik hastalarda TAS ve vitamin A düzeylerinin düşerken, vitamin E'nin yükseldiği, vitamin C'nin ise değişmediğini tespit etmişlerdir (Ceriolla ve ark.,

1997). Yapılan bir çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda, kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde MDA tespit edilmiştir (Armstrong ve ark., 1996). Peuchant ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise Tip 2 DM hastalarında eritrositlerdeki serbest ve total MDA düzeyinde artış meydana geldiği belirtilmiştir (Peuchant ve ark., 1997). Yaptığımız çalışmada kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyabet grubunda MDA düzeyinde artış, SOD ve TAS seviyelerinde azalma görülmüştür (Özenoğlu ve ark., 2020). Bu yönleriyle çalışmamıza ait bulgular literatürle paralellik göstermektedir.

Hücrelerde apoptosisi tetikleyen birçok uyarıcı bulunmaktadır. Hücrelerin bu uyarılara duyarlılığı proapoptotik ve antiapoptik proteinlerin ekspresyonu ve uyarının derecesine göre farklılık göstermektedir. Oksidatif stres gibi hücresel stresi takiben meydana gelen intrinsik faktörler apoptosisi başlatmaktadır. Apoptozisin düzenlenmesinde yer alan Bcl-2 ailesinin antiapoptik üyeleri mitokondri membranının dış kısmında bulunur ve hücrenin yaşamını devam ettirirken, Bax gibi proapoptik üyeleri ise mitokondri membranı ile direkt ilişki kurarak mitokondri üzerinde etkilidir (Kikuchi ve ark., 2002).

Yapılan deneysel çalışmalarda diyabetin apoptozis yolağını indükleyerek testiküler hücre ölümüne sebep olduğu tespit edilmiştir. Hücresel apoptozisin hipergliseminin indüklediği oksidatif stres sonucu oluşan testiküler hasardan kaynaklandığı belirlenmiştir (Kanter ve ark., 2013; Rashid ve Sil, 2015). Cai ve ark. (2002)'nin yaptığı bir çalışmada diyabetli ratların testis dokusunda antiapoptotik protein olan Bcl-2 ekspresyonunda yükseliş olurken pro-apoptotik protein olan Bax ekspresyonunda ise düşüş görülmüştür. Yine benzer şekilde bir çalışmada, diyabetik ratların kalp dokusunda apoptotik hücre sayısındaki yükselişle birlikte, caspas-9, 8 ve 3 aktivasyonunda yükselme ve Bcl-2 ekspresyonunda düşme olduğu belirtilmiştir (Amin ve ark., 2015). Çalışmamızda ise benzer şekilde diyabetik ratların pankreas dokusunda anti-apoptotik protein olan Bcl-2 de azalma olduğu, Bax ekspresyonunda ise artış olduğu tespit edildi.

Finasteride etken maddesi, benign prostat hiperplazisi (benign prostatic hyperplasia, BPH) tedavi ve kontrolünde, akne, hirsutizm, prostat bezinin küçültülmesi, buna bağlı olarak idrar akımında rahatlama ve BPH semptomlarının

azaltılmasında kullanılmaktadır. Bunun yanında erkek tipi kelliğin (androjenik alopesi) ve prostat kanserinin tedavisinde de etkili olduğu bildirilmiştir (Arslan, 2012).

Finasteride serum DHT düzeylerini belirgin şekilde azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada 42 sağlıklı erkek gönüllü üzerinde kontrollü iki hafta süreyle günde 0.4-100 mg dozlarda verilen finasteridenin serum DHT düzeylerini belirgin şekilde düşürdüğü belirlenmiştir (Gormley ve ark., 1990). Rittmaster ve ark. (1995)'nın rat ventral prostat dokusunda 5-alfa redüktaz inhibitörünün etkilerini araştırdığı bir çalışmada, prostat ağırlığında azalma ve apoptoziste artış tespit edilmiştir.

Finasteridenin apoptotik etkisini araştırmak amacıyla ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, Akt-1, MAP Kinaz, Bcl-xL, Bcl-xs, Bcl-2 ve bad proteinler üzerindeki etkisinin ilacın anti proliferatif ve apoptotik özelliğinden sorumlu olabileceği belirtilmiştir (Huynh, 2002). Yine yapılan başka bir çalışmada da BPH' li köpeklerde ejakülattaki prostat sıvısında apoptotik hücrelerde, finasteride verilen grupta kontrol grubuna göre belirgin artış olduğu görülmüştür (Sirinarumitr ve ark., 2002). Sonuçlarımız literatürdeki çalışmalarla uyumlu olup diyabetin apoptozisi indüklediği fakat finasteride uygulamasının indüklenen apoptozis üzerinde anlamlı bir değişiklik yapmadığı tespit edilmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda diyabet oluşturmak amacıyla STZ kullanılmıştır. Elde ettiğimiz bulgular STZ uygulamasının pankreasın β hücrelerinde hasara yol açtığını ve bu hasara oksidatif stresin katkıda bulunduğunu desteklemektedir. STZ ile oluşturulan diyabet çalışmalarında antioksidan etkili olduğu düşünülen farklı ajanlar bir çok kez uygulanmasına rağmen finasteride denenmemiştir.

Çalışmamızda deneysel olarak diyabet oluşturularak oksidatif stres, apoptozis ve antioksidanlar üzerine finasteridenin etkileri incelenmiştir. Finasteride uygulamasının diyabetle indüklenen oksidatif stres ve lipit peroksidasyonu ile apoptozis üzerine etkisinin ılımlı düzeyde olduğu ve bu bulguların daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

Diyabetli bireylerin benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri, androjenik alopesi, akne, hirsutizm tedavisi amacıyla finasteride kullanılırken dikkat edilmesi gerektiği apoptozise bağlı nöronal kaybın önüne geçilebilmesi açısından önem arz etmektedir. Diyabette antioksidan etkili maddelerin kullanılmasının hastalığın prognozu açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışma finasteride uygulamasının diabetle indüklenen oksidatif stres, oksidan/antioksidan parametreler ve lipit peroksidasyonu ile apoptozis üzerine etkisinin ılımlı düzeyde olduğunu gösteren bir çalışma olması nedeniyle bundan sonra yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

- Akalın, Y. (2011). Deneysel diyabetik sıçan beyin dokusundaki apoptotik değişiklikler üzerine tiyaminin etkisinin araştırılması. (Uzmanlık Tezi).
- Akkuş, İ. (1995). Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. *Mimoza Yayınları*, Konya. 1, 57-63.
- Aksoy, D. Y. ve Gürlek, A. (2004). Tip 2 diyabetin tedavisinde yeni umut: thiazolidinedionlar. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35, 123-126.
- Aksit, H. ve Bildik, A. (2008). Apoptoz. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(1), 55-63.
- Altınışık, M. (2000). Serbest oksijen radikalleri ve antioksidanlar. *ADÜ Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilimdalı*, Aydın.
- Alqasim, A. A., Noureldin, E. E. M., Hammadi, S. H., Esheba, G. E. (2017). Effect of melatonin versus vitamin D as antioxidant and Hepatoprotective agents in STZ-induced diabetic rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 16(1), 1-8.
- American Diabetes Association (ADA). (2005). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care*, 28, 37-43.
- American Diabetes Association (ADA). (2006). Standards of medical care in diabetes-2006. *Diabetes Care*, 29(1), 4.
- American Diabetes Association (ADA). (2014). Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 37(Suppl 1), (14-80).
- Amin, A. H., El-Missiry, M. A., Othman, A. I. (2015). Melatonin ameliorates metabolic risk factors, modulates apoptotic proteins, and protects the rat heart against diabetes-induced apoptosis. *European Journal of Pharmacology*, 747, 166-173.
- Anderson, L. C. (1983). Effects of alloxan diabetes and insulin in vivo on rat parotid gland. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 245(3), 431-437.
- Araki, Y., Nomura, M., Tanaka, H., Yamamoto, H., Yamamoto, T., Tsukaguchi, I., Nakamura, H. (1994). MRI of the brain in diabetes mellitus. *Neuroradiology*, 36(2), 101-103.
- Armstrong, A. M., Chestnutt, J. E., Gormley, M. J., Young, I. S. (1996). The effect of dietary treatment on lipid peroxidation and antioxidant status in newly diagnosed noninsulin dependent diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, 21(5), 719-726.
- Arslan, E. (2012). Finasteridin bazı metallerle oluşturduğu komplekslerin kararlılık sabitlerinin potansiyometrik ve spektrofotometrik yöntemler kullanılarak incelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi).
- Aruoma, O. I. (1994). Nutrition and health aspects of free radicals and antioxidants. *Food and Chemical Toxicology*, 32(7), 671-683.
- Asayama, K., Miyao, A., Dobashi, K., Amemiya, S., Ishihara, T., Kato, K. (1991). Concentration of Lipid Peroxide in Serum Lipoproteins of Insulin-Dependent Diabetic Children. *Pediatrics International*, 33(3), 369-374.
- Atalay, M. and Laaksonen, D. E. (2002). Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *Journal of Sports Science & Medicine*, 1(1), 1.

- Aughsteen, A. A. (2000). An ultrastructural study on the effect of streptozotocin on the islets of Langerhans in mice. *Microscopy*, 49(5), 681-690.
- Avcı, A. Y. ve Canbolat, O. T. D. (2001). Diyabet oluşturulmuş ratlarda böbrek antioksidan savunma sistemi ve E vitamininin etkileri (Doktora Tezi).
- Aydemir, B. ve Sarı, E. K. (2009). Antioksidanlar ve büyüme faktörleri ile ilişkisi. *Kocatepe Veteriner Dergisi*, 2(2), 56-60.
- Bagchi, K. and Puri, S. (1998). Free radicals and antioxidants in health and disease: a review. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, 4 (2), 350-360.
- Barrett, K.E., Barman, S., Susan, M., Brooks, H.L., Yuan, J.X.J. (2019). Regulation of Insulin Secretion; Glucagon. *Ganong's Review of Medical Physiology*, New York. 433-437.
- Basu, T. K., Temple, N. J., Garg, M. L. (1999). Antioxidant in Human Health and Disease. *CABG Publishing*, New York. 15-17.
- Başkal, N. (2005). Diabetes mellitus'un sınıflandırılması. Erdoğan G. (Editör). Endokrinoloji Temel ve Klinik. *Nobel Tıp Kitabevi*, İstanbul. 342-248.
- Baynes, J.W. (1991). Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 40, 405-412.
- Bell Jr, R. H. and Hye, R. J. (1983). Animal models of diabetes mellitus: physiology and pathology. *Journal of Surgical Research*, 35(5), 433-460.
- Bostancı, H. E. (2014). Deneysel olarak diyabet oluşturulmuş sıçanlarda vitaminlerin oksidasyona etkisi. (Yüksek Lisans Tezi).
- Breen, A. P. and Murphy, J. A. (1995). Reactions of oxyl radicals with DNA. *Free Radical Biology and Medicine*, 18(6), 1033-1077.
- Burtis, CA. and Ashwood, ER. (2001). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. 5th ed. Philadelphia: *WB Saunders*.
- Büyükben, A. (2014). Deneysel diyabet oluşturulan ratlarda protein ve dna hasarı üzerine quercetin etkisi. (Doktora Tezi).
- Cai, L., Li, W., Wang, G., Guo, L., Jiang, Y., Kang, Y. J. (2002). Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes*, 51(6), 1938-1948.
- Caimi, G., Carollo, C., Presti, R. L. (2003). Diabetes mellitus: oxidative stress and wine. *Current medical research and opinion*, 19(7), 581-586.
- Cao, G., Russell, R. M., Lischner, N., Prior, R. L. (1998). Serum antioxidant capacity is increased by consumption of strawberries, spinach, red wine or vitamin C in elderly women. *The Journal of nutrition*, 128(12), 2383-2390.
- Canan, K., Çalışkan, Y., Yönden, Z. (2012). Apoptozis. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 3(11), 26-37.
- Carlin, J. R., Höglund, P., Eriksson, L. O., Christofalo, P., Gregoire, S. L., Taylor, A. M., Andersson, K. E. (1992). Disposition and pharmacokinetics of [14C] finasteride after oral administration in humans. *Drug metabolism and disposition*, 20(2), 148-155.
- Ceriolla, A., Bortolotti, N., Pirisi, M., Crescentini, A., Tonutti, L., Motz, E., ... (1997). Total plasma antioxidant capacity predicts thrombosis-prone status in NIDDM patients. *Diabetes Care*, 20(10), 1589-1593.

- Chow, C. K. (1991). Vitamin E and oxidative stress. *Free Radical Biology and Medicine*, 11(2), 215-232.
- Cooper, C. E., Vollaard, N. B., Choueiri, T., Wilson, M. T. (2002). Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*, 30(2), 280-285
- Cumhur, M. (2001). Temel Anatomi, *METU Press*, Ankara. 248-250.
- Çağlar, V., Gönül, Y., Songur, A. (2014). Pankreas Anatomisi ve Varyasyonları. *Uluslararası Klinik Araştırmalar Dergisi*, 2(2), 77-82.
- Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T. (1997). Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*, 3(4), 92-95.
- Dal, S. (2015). Sporcularda ve Sedanter Bireylerde Besin Tüketiminin, Besin Ögesi Alımının ve Egzersizin Oksidatif Stres Üzerindeki Etkisinin Değerlendirilmesi. (Doktora Tezi).
- Dede, N. D. (2010). Tip 2 diyabetli hastalarda profesyonel egzersizin oksidatif stres ve yaşam kalitesi üzerine etkisini inceleyen klinik çalışma. (Uzmanlık Tezi).
- Delibaş, N. ve Özçankaya, R. (1995). Serbest radikaller. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2(3), 11-17.
- Diñçel, G. Ç. ve Oguz, K. (2016). Patolojik Apoptozis ve Tanı Yöntemleri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 86-108.
- Diplock, A. (1998). Healty lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. *ILSI Europe Concise Monograph Series*, 59.
- Dominguez, C., Ruiz, E., Gussinye, M., Carrascosa, A. (1998). Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes care*, 21(10), 1736-1742.
- Dündar, Y. ve Aslan, R. (1999). Hücre Moleküler Statüsünün Anlaşılması ve Fizyolojik Önem Açısından Radikaller, Antioksidanlar. *İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi*. 2(2), 134-142.
- Eken, A. (2017). Rat kan ve doku örneklerinde oksidatif stres parametreleri. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 69-73.
- Elliott, J. G. (1999). Application of antioxidant vitamins in foods and beverages: Developing nutraceuticals for the new millenium. *Food Technology*, Chicago. 53(2), 46-48.
- Engin, M. S. (2007). Taflan (*Laurocerasus officinalis* Roem.) bitkisinin meyve, çekirdek ve yapraklarının mevsim değişikliğine göre antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi ve fenolik bileşik tayini. (Yüksek Lisans Tezi).
- Erel, O. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry*, 37(2), 112-119.
- Eren, C. (2020). Deneysel gentamisin nefrotoksitesi oluşturulan ratlarda tarantula cubensis ekstraktının koruyucu etkilerinin araştırılması. (Yüksek Lisans Tezi).
- Eröz, R., Karataş, A., Alkoç, O. A., Baltacı, D., Oktay, M., Çolakoğlu, S. (2012). Apoptozis hakkında bilinenler (literatür taraması). *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 14(2), 87-101.
- Finkel, T. and Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809), 239-247.
- Finn, D. A., Beadles-Bohling, A. S., Beckley, E. H., Ford, M. M., Gililand, K. R., Gorin-Meyer, R. E., Wiren, K. M. (2006). A new look at the 5 α -reductase inhibitor finasteride. *CNS Drug Reviews*, 12(1), 53-76.

- Floyd, R. A. (1990). Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. *The Faseb Journal*, 4(9), 2587-2597.
- Freeman, B. A. and Crapo, J. D. (1982). Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation; A Journal of Technical Methods and Pathology*, 47(5), 412-426.
- Gilbert, D. L. (2000). Fifty years of radical ideas. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 899(1), 1-14.
- Giugliano, D., Ceriello, A., Paolisso, G. (1996). Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care*, 19(3), 257-267.
- Glroy, A. M, Macpherson, B. R, Ross, L.M. (2010). Anatomi Atlası 10. Baskı(Çev. Ed. ÇELİK, H.H, DENK, C. C). *Palme Yayıncılık*, Ankara.
- Gormley, G. J., Stoner, E., Rittmaster, R. S., Gregg, H., Thompson, D. L., Lasseter, K. C. (1990). Effects of finasteride (MK-906), a 5 α -reductase inhibitor, on circulating androgens in male volunteers. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 70(4), 1136-1141.
- Gökdemir, K., Aydın, C., Cicioğlu, İ. (2000). Aerobik Ve Anaerobik Egzersiz Sonrası İnsülin Ve Kan Glikoz Değerlerinin İncelenmesi. *Spor Bilimleri Dergisi*, 11(1), 47-55.
- Guz, Y., Nasir, I., Teitelman, G. (2001). Regeneration of pancreatic β cells from intra-islet precursor cells in an experimental model of diabetes. *Endocrinology*, 142(11), 4956-4968.
- Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H., Telo, S. (2005). Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Dergisi*, 10, 117-122.
- Halliwell, B. (1989). Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. Is oxidant damage relevant to Parkinson's disease, Alzheimer's disease, traumatic injury or stroke?. *Acta Neurologica Scandinavica*, 80, 23-33.
- Halliwell, B. (1994). Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutrition reviews*, 52(8), 253-265.
- Hand, A. R. and Weiss, R. E. (1984). Effects of streptozotocin-induced diabetes on the rat parotid gland. *Laboratory Investigation; A Journal of Technical Methods and Pathology*, 51(4), 429-440.
- Harris, E. D. (1992). Regulation of antioxidant enzymes 1. *The Faseb Journal*, 6(9), 2675-2683.
- Hikim, A. P., Wang, C., Leung, A., Swerdloff, R. S. (1995). Involvement of apoptosis in the induction of germ cell degeneration in adult rats after gonadotropin-releasing hormone antagonist treatment. *Endocrinology*, 136(6), 2770-2775.
- Houslay, M. D. (1991). 'Crosstalk': a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *European Journal of Biochemistry*, 195(1), 9-27.
- Huynh, H. (2002). Induction of apoptosis in rat ventral prostate by finasteride is associated with alteration in MAP kinase pathways and Bcl-2 related family of proteins. *International Journal of Oncology*, 20(6), 1297-1303.
- İgney, F. H. and Krammer, P. H. (2002). Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nature Reviews Cancer*, 2(4), 277-288.
- İşık, A. ve Koca, S. (2006). Total antioxidant response and oxidative stress in patients with Behçet's Disease. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 20, 415-421.
- İmamoğlu, A., Bakırtaş, H., Sağnak, L., Yiğitbaşı, O. (1999). BPH Tedavisinde Finasterid Kullanımının Etkinliği ve Güvenirliği. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 52(3) : 153-156.
- İmamoğlu, S. (2006). Diabetes Mellitus. *1. Baskı*, İstanbul.

- İrer, S. V. ve Alper, G. (2004). Deneysel diyabet modelleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2(3), 127-136.
- Jang, Y. Y., Song, J. H., Shin, Y. K., Han, E. S., Lee, C. S. (2000). Protective effect of boldine on oxidative mitochondrial damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacological Research*, 42(4), 361-371.
- Jarvinen, H. (2003). Insulin resistance in type 2 diabetes. *Textbook of Diabetes*, 1, 1-19.
- Jones, R. K., Hamton, D., O'Sullivan, D. J.(2013). Diabetes and renal disease. *Journal of Clinical Medicine*, 13, 460-464.
- Kalender, S., Kalender, Y., Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Durak, D., Açıkgoz, F. (2004). Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology*, 202(3), 227-235.
- Kalousova, M., Skrha, J., Zima, T. (2002). Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiological Research*, 51(6), 597-604.
- Kaneda, K., Kashii, S., Kurosawa, T., Kaneko, S., Akaike, A., Honda, Y., Satoh, M. (1999). Apoptotic DNA fragmentation and upregulation of Bax induced by transient ischemia of the rat retina. *Brain Research*, 815(1), 11-20.
- Kanter, M., Aktas, C., Erboga, M. (2013). Curcumin attenuates testicular damage, apoptotic germ cell death, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(9), 1578-1585.
- Karabay, G., Erdoğan, D., Gülnur, T. A. K. E., & Karasu, Ç. (2005). Deneysel diyabette probukol uygulanmasının endokrin pankreas dokusuna etkisinin ultrastrüktürel olarak incelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 31(1), 5-8.
- Kataya, H. A. and Hamza, A. A. (2008). Red cabbage (*Brassica oleracea*) ameliorates diabetic nephropathy in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5(3), 281-287.
- Kaufman, K. D. (1999). Finasteride, 1 mg (Propecia), is the optimal dose for the treatment of men with male pattern hair loss. *Archives of Dermatology*, 135(8), 989-990.
- Kılınç, K. ve Kılınç, A. (2002). Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 33(2), 110-8.
- Kikkawa, R. (2000). Chronic complications in diabetes mellitus. *British Journal of Nutrition*, 84(2), 183-185.
- Kikuchi, Y., Nonoguchi, H., Machida, K., Wakamatsu, S., Koga, H., Tomita, K. (2002). Regulation of the apoptosis-related genes, Bax and Bcl-2, in the early stage of diabetes mellitus. *Nephrology*, 7(6), 294-302.
- King, GL. and Banskota, NK. (1994). Mechanism of diabetic microvascular complications. In: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins*, 634- 48.
- Koolman, J. and Roehm, K. H. (2005). Color atlas of biochemistry, *Second Edition*, New York. 161-234.
- Korkmaz, G. G., Uzun, H., Cakatay, U., Aydin, S. (2012). Melatonin ameliorates oxidative damage in hyperglycemia-induced liver injury. *Clinical and Investigative Medicine*, E370-E377.
- Lebovitz, H. E. (2004). Diabetes Mellitus ve ilgili sorunların tedavisi. Ed: *Salman İ. 4. Baskı*. İstanbul: Sigma.

- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51: 216-226.
- Lipinski, B. (2001). Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 15(4), 203-210.
- Li, Z. G., Zhang, W., Sima, A. A. (2002). C-peptide prevents hippocampal apoptosis in type 1 diabetes. *International Journal of Experimental Diabetes Research*, 3(4), 241-245.
- Lovell, M. A., Ehmann, W. D., Butler, S. M., Markesbery, W. R. (1995). Elevated thiobarbituric acid-reactive substances and antioxidant enzyme activity in the brain in Alzheimer's disease. *Neurology*, 45(8), 1594-1601.
- Lunec, J., Herbert, K., Blount, S., Griffiths, H. R., Emery, P. (1994). 8-Hydroxydeoxyguanosine: A marker of oxidative DNA damage in systemic lupus erythematosus. *Febs letters*, 348(2), 131-138.
- Lushchak, VI. and Gospodaryov DV. (2012). Oxidative Stress and Diseases. 1st ed, New York. *InTech*.
- Malekiran, AA., Ranjbar, A., Rahzani, K., Kadkhodae, M., Rezaie, A9., Taghavi, B., Abdollahi, M. (2005). Ameliyathane personeline oksidatif stres: anestezik gazlara mesleki maruziyet. *İnsan ve Deneysel Toksikoloji*, 24 (11), 597-601.
- Martínez-Tellez, R., de Jesús Gómez-Villalobos, M., Flores, G. (2005). Alteration in dendritic morphology of cortical neurons in rats with diabetes mellitus induced by streptozotocin. *Brain Research*, 1048(1-2), 108-115.
- Martinvalet, D., Zhu, P., Lieberman, J. (2005). Granzyme A induces caspase-independent mitochondrial damage, a required first step for apoptosis. *Immunity*, 22(3), 355-370.
- Matsuo, M. and Kaneko, T. (2000). The Chemistry of Reactive Oxygen Species and Related Free Radicals, Free Radicals in Exercise and Aging (Radak, Z., Eds), *Human Kinetics*, USA, s. 1-33.
- Maxwell, S. R. J., Thomason, H., Sandler, D., Leguen, C., Baxter, M. A., Thorpe, G. H. G., Barnett, A. H. (1997). Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *European Journal of Clinical Investigation*, 27(6), 484-490.
- Memişoğulları, R. (2005). Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 7(3), 30-39.
- Metcalfe, B. W., Levy, M. A., Holt, D. A. (1989). Inhibitors of steroid 5 α -reductase in benign prostatic hyperplasia, male pattern baldness and acne. *Trends in Pharmacological Sciences*, 10(12), 491-495.
- McConnell, J. D., Wilson, J. D., George, F. W., Geller, J., Pappas, F., Stoner, E. (1992). Finasteride, an inhibitor of 5 alpha-reductase, suppresses prostatic dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 74(3), 505-508.
- McCord, J. M. (1985). Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New England Journal of Medicine*, 312(3), 159-163.
- Miller, W. L. and Auchus, R. J. (2011). The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine Reviews*, 32(1), 81-151.
- Mollazadeh, H., Sadeghnia, H. R., Hoseini, A., Farzadnia, M., Boroushaki, M. T. (2016). Effects of pomegranate seed oil on oxidative stress markers, serum biochemical parameters and pathological findings in kidney and heart of streptozotocin-induced diabetic rats. *Renal Failure*, 38(8), 1256-1266.
- Montgomery, R., Conway, T. W., Spector, A. A., Chappell, D. (1996). *Biochemistry A Case-Oriented Approach*, 6th ed, The Clarinda Company, St. Louis. Missouri, Çeviri Ed. Altan N, *Palme Yayıncılık*, Ankara, 13-596.

- Montilla, P. L., Vargas, J. F., Túnez, I. F., Carmen, M., de Agueda, M., Valdelvira, M. E. D., Cabrera, E. S. (1998). Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: protective effects of melatonin. *Journal of Pineal Research*, 25(2), 94-100.
- Motawi, T. K., Ahmed, S. A., Hamed, M. A., El-Maraghy, S. A., Aziz, W. M. (2019). Melatonin and/or rovatine attenuate streptozotocin-induced diabetic renal injury in rats. *Journal of Biomedical Research*, 33(2), 113.
- Mukai, Y., Higashi, T., Nagura, Y., Shimada, K. (2008). Studies on neurosteroids XXV. Influence of a 5 α -reductase inhibitor, finasteride, on rat brain neurosteroid levels and metabolism. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31(9), 1646-1650.
- Nagata, S. (1997). Apoptosis by death factor. *cell*, 88(3), 355-365.
- Navarro, A. and Boveris, A. (2004). Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(5), R1244-R1249.
- Njølstad, P. R., Sagen, J. V., Bjørkhaug, L., Odili, S., Shehadeh, N., Bakry, D., Matschinsky, F. M. (2003). Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency: inborn error of the glucose-insulin signaling pathway. *Diabetes*, 52(11), 2854-2860.
- Obrosova, I. G., Fathallah, L., Liu, E., Nourooz-Zadeh, J. (2003). Early oxidative stress in the diabetic kidney: effect of DL- α -lipoic acid. *Free Radical Biology and Medicine*, 34(2), 186-195.
- Oltval, Z. N., Milliman, C. L., Korsmeyer, S. J. (1993). Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *cell*, 74(4), 609-619.
- Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3): 331-336
- Özenoğlu, S., Turan, İ., Özaçmak, H. S., Özaçmak, V. H. (2020). Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçanlarda Kalp ve İskelet Kası Nrf2 Yapımı ve Oksidatif Stres Üzerine Melatoninin Etkisinin İncelenmesi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 4(1), 46-53.
- Özkaya, A. (2007). Oksidatif strese maruz kalan ratların bazı biyokimyasal parametrelerine hesperetin ve ellagik asidin etkisi. (Doktora Tezi).
- Öztürk, Z., Gurpinar, T., Vural, K., Boyacıoğlu, S., Korkmaz, M., Var, A. (2015). Effects of selenium on endothelial dysfunction and metabolic profile in low dose streptozotocin induced diabetic rats fed a high fat diet. *Biotechnic & Histochemistry*, 90(7), 506-515.
- Öztürk, Z. (2018). Diabetes, Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction. *Bezmialem Science* 2018. DOI: 10.14235/bs.2145
- Özvaran, M. K. (2004). Malign mezotelyomada gen tedavisi. *Toraks Dergisi*, 5(2), 110-115.
- Pari, L. and Latha, M. (2004). Protective role of *Scoparia dulcis* plant extract on brain antioxidant status and lipidperoxidation in STZ diabetic male Wistar rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 4(1), 1-8.
- Peuchant, E., Delmas-Beauvieux, M. C., Couchouron, A., Dubourg, L., Thomas, M. J., Perromat, A., Gin, H. (1997). Short-term insulin therapy and normoglycemia: effects on erythrocyte lipid peroxidation in NIDDM patients. *Diabetes Care*, 20(2), 202-207.
- Pham-Huy, L. A., He, H., Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science: IJBS*, 4(2), 89.
- Pitocco, D., Zaccardi, F., Di Stasio, E., Romitelli, F., Santini, S. A., Zuppi, C., Ghirlanda, G. (2010). Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes. *The Review of Diabetic Studies: RDS*, 7(1), 15.

- Powers, AC. (2008). Harrison's Principles of Internal Medicine, New York. *McGraw-Hill*.
- Power, AC. (2008). Diabetes Mellitus. Fauci AS, Braunwald E, Hauser S, Longo DL, Jameson JT editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. 2109-2137.
- Prasath, G. S. and Subramanian, S. P. (2013). Fisetin, a tetra hydroxy flavone recuperates antioxidant status and protects hepatocellular ultrastructure from hyperglycemia mediated oxidative stress in streptozotocin induced experimental diabetes in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 59, 249-255.
- Radak, Z., Chung, H. Y., Goto, S. (2008). Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(2), 153-159.
- Rahman, T., Hosen, I., Islam, M. T., Shekhar, H. U. (2012). Oxidative stress and human health. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 3, 997-1019.
- Rashid, K. and Sil, P. C. (2015). Curcumin ameliorates testicular damage in diabetic rats by suppressing cellular stress-mediated mitochondria and endoplasmic reticulum-dependent apoptotic death. *Biochimica et biophysica acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1852(1), 70-82.
- Rasmusson, G. H., Reynolds, G. F., Steinberg, N. G., Walton, E., Patel, G. F., Liang, T., Berman, C. (1986). Azasteroids: structure-activity relationships for inhibition of 5. alpha.-reductase and of androgen receptor binding. *Journal of Medicinal Chemistry*, 29(11), 2298-2315.
- Reagan, L. P., Magariños, A. M., Yee, D. K., Swzeda, L. I., Van Bueren, A., McCall, A. L., McEwen, B. S. (2000). Oxidative stress and HNE conjugation of GLUT3 are increased in the hippocampus of diabetic rats subjected to stress. *Brain Research*, 862(1-2), 292-300.
- Rittmaster, R.S. (1994). Finasteride. *New England Tip Dergisi*, 330 (2), 120-125.
- Rittmaster, R. S., Manning, A. P., Wright, A. S., Thomas, L. N., Whitefield, S., Norman, R. W., Rowden, G. (1995). Evidence for atrophy and apoptosis in the ventral prostate of rats given the 5 alpha-reductase inhibitor finasteride. *Endocrinology*, 136(2), 741-748.
- Rittmaster, R. S. (1997). Hirsutism. *The Lancet*, 349(9046), 191-195.
- Robertson, R. P., Davis, C., Larsen, J., Stratta, R., Sutherland, D. E. (2000). Pancreas and islet transplantation for patients with diabetes. *Diabetes Care*, 23(1), 112-116.
- Sayın, S. (2013). Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanların beyin dokusunda oluşan oksidatif strese karşı antioksidan özelliği olan maddelerin etkilerinin incelenmesi. (Doktora Tezi).
- Scarlett, J. A., Gray, R. S., Griffin, J., Olefsky, J. M., Kolterman, O. G. (1982). Insulin treatment reverses the insulin resistance of type II diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 5(4), 353-363.
- Scott, J. N., Clark, A. W., Zochodne, D. W. (1999). Neurofilament and tubulin gene expression in progressive experimental diabetes: failure of synthesis and export by sensory neurons. *Brain*, 122(11), 2109-2118.
- Sen, S. and Chakraborty, R. (2011). The role of antioxidants in human health. In *Oxidative stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy*, 1-37.
- Serlin, D. C. and Lash, R. W. (2009). Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. *American Academy of Family Physicians*, 80:57-62.
- Sheweita, S. A., Mashaly, S., Newairy, A. A., Abdou, H. M., Eweda, S. M. (2016). Changes in oxidative stress and antioxidant enzyme activities in streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats: role of Alhagi maurorum extracts. *Oxidative Medicine and Cellular longevity*, 1-8.
- Singh, S. K., Rai, P. K., Jaiswal, D., Watal, G. (2008). Evidence-based critical evaluation of glycemic potential of *Cynodon dactylon*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 5(4), 415-420.

- Southorn, P. A. and Powis, G. (1988). Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 63, No. 4, pp. 381-389). Elsevier.
- Sirinarumitr, K., Sirinarumitr, T., Johnston, S. D., Sarkar, D. K., Kustritz, M. V. R. (2002). Finasteride-induced prostatic involution by apoptosis in dogs with benign prostatic hypertrophy. *American Journal of Veterinary Research*, 63(4), 495-498.
- Srinivasan, K., Viswanad, B., Asrat, L., Kaul, C. L., Ramarao, P. (2005). Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacological Research*, 52(4), 313-320.
- Strippoli, G. F., Di Paolo, S., Cincione, R., Di Palma, A. M., Teutonico, A., Grandaliano, G., Gesualdo, L. (2003). Clinical and therapeutic aspects of diabetic nephropathy. *Population*, 17, 18.
- Suchitra, C., Maitra, K., Raut, D., Shilpa, L., Dodla, H., Ravindrakumar, Y., Samanta, G. (2008). Reaction of Finasteride Intermediate with Benzeneseleninic Anhydride: An In-Depth Study. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 47(23), 9201-9205.
- Sulekha, M., Satish, Y., Sunita, Y., Nema, R. K. (2009). Antioxidants: a review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 1(1), 102-104.
- Sun, Y. I., Oberley, L. W., Li, Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clinical Chemistry*, 34(3), 497-500.
- Sutton, M. T., Yingling, M., Vyas, A., Atiemo, H., Borkowski, A., Jacobs, S. C., Kyprianou, N. (2006). Finasteride targets prostate vascularity by inducing apoptosis and inhibiting cell adhesion of benign and malignant prostate cells. *The Prostate*, 66(11), 1194-1202.
- Şener, G. ve Yeğen, B. Ç. (2009). İskemi reperfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi*, 22(3), 5-14.
- Şentürk, H. (2004). Serbest radikal hasarının hepato-biliyer sistem hastalıklarındaki rolü. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 5, 1-8.
- Tian, H. L., Zhao, C. X., Wu, H. Y., Xu, Z. X., Wei, L. S., Zhao, R. T., Jin, D. L. (2015). Finasteride reduces microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor in renal tissue of diabetic rats. *The American journal of the medical sciences*, 349(6), 516-520.
- Tian, X., Liu, Y., Ren, G., Yin, L., Liang, X., Geng, T., An, R. (2016). Resveratrol limits diabetes-associated cognitive decline in rats by preventing oxidative stress and inflammation and modulating hippocampal structural synaptic plasticity. *Brain Research*, 1650, 1-9.
- Tomatr, A. G. (2003). Apoptoz: Programlı hücre ölümü. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 23(6), 499-508.
- Unger, J. W., Klitzsch, T., Pera, S., Reiter, R. (1998). Nerve growth factor (NGF) and diabetic neuropathy in the rat: morphological investigations of the sural nerve, dorsal root ganglion, and spinal cord. *Experimental Neurology*, 153(1), 23-34.
- Usta, A., Dede, S., Çetin, S. (2018). Deneysel Diyabetli Ratlarda Timokinon Uygulanmasının Doku Total Oksidan ve Antioksidan Düzeyine Etkisi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 13(1), 84-91.
- Vaux, D. L. and Flavell, R. A. (2000). Apoptosis genes and autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*, 12(6), 719-724.
- Willcox, J. K., Ash, S. L., Catignani, G. L. (2004). Antioxidants and prevention of chronic disease. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 44(4), 275-295.
- Wilson, JD., Foster, DW., Kronenberg, HM., Larsen PR. (1998). Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB. Saunders Company.

Wu, R., Feng, J., Yang, Y., Dai, C., Lu, A., Li, J., Du, X. B. (2017). Significance of serum total oxidant/antioxidant status in patients with colorectal cancer. *PLoS One*, 12(1), 1-13.

Yılmaz, M., Aksakal, M., Güvenç, M., Arkalı, G. (2020). Diyabet Oluşturulan Ratların Böbrek Dokusunda Oksidatif Stres ve Apoptozis Üzerine Perilil Alkolün Koruyucu Etkileri. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Veteriner Dergisi*; 34(1): 29-34.

Jarvinen, H. (2003). Insulin resistance in type 2 diabetes. *Textbook of Diabetes*, 1, 1-19.

Yoshioka, T., Kawada, K., Shimada, T., Mori, M. (1979). Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 135(3), 372-376.

Young, B., Woodford, P., O'Dowd, G. (2013). *Wheater's Functional Histology E-Book: A Text and Colour Atlas*. Elsevier Health Sciences.



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Ahmet Emin KELEK
Eğitim	
Lise	Bolvadin Anadolu Lisesi (2008)
Lisans	Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2008-2013)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı (2018-)
Doktora	
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	Orta derecede
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği

EKLER

EK-1

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Sayı: 2020/1-4
Konu: Etik Kurulu Kararı

02/01/2020

Sayın: Doç. Dr. Dilek AKŞİT
BAÜN Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji A.D.

Üniversitemiz Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun, başvurunuzla ilgili 02/01/2020 tarih ve 2020/1-4 sayılı kararı ekte sunulmaktadır.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ
Başkan

EKLER:

Ek - 1 : Karar Örneği (1 sayfa)

Ek - 2 : Başvuru Değerlendirme Formu (1 sayfa)

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Toplantı Yeri: Denev Hayvanları Üretim Bakım Uygulama ve Araştırma Merkezi Toplantı Salonu
Toplantı Tarihi: 02 Ocak 2020
Toplantı Saati: 14:00
Toplantı Sayısı: 2020/1

Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 02 Ocak 2020 tarihinde Başkan Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ Başkanlığında toplandı.

KARAR : 4

Doç. Dr. Dilek AKŞİT'in, "*Deneysel Diabet Oluşturulan Ratlarda Finasteride'nin Oksidatif Stres ve Apoptozis Üzerine Etkileri*" başlıklı projesinin görüşülmesine geçildi.

Görüşme Sonunda; proje dosyasının etik açıdan uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU ÜYELERİ
(İMZA)

Dr. Öğr. Üyesi Elif AKSÖZ
BAŞKAN



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
Çağış Yerleşkesi, (Bigudiç yolu üzeri 17. km) 10145, BALIKESİR-TÜRKİYE
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"Deneysel Diabet Oluşturulan Ratlarda Finasteride'nin Oksidatif Stres ve Apoptozis Üzerine Etkileri"
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ KURUMU	Doç. Dr. Dilek AKŞİT BAÜN Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji A.D.
	YARDIMCI ARAŞTIRICILAR	Vet. Hek. Ahmet Emin KELEK sonmezler Toptan Et Ltd. Şti.
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Araştırma
	ARAŞTIRMANIN SÜRESİ	Nisan 2020 – Eylül 2021
	KULLANILACAK HAYVAN TURU VE SAYISI	Sıçan – 32 Adet

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarhi
	HADYEK BAŞVURU FORMU	18.12.2019

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2020/1-4	Tarih : 02.01.2020
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma projesi gerekçe, amaç ve yöntemler dikkate alınarak görüşüldü ve ilgili belgeler incelendi. Projenin etik açıdan uygun olduğuna, çalışmanın aşağıdaki hususlar dikkate alınarak yürütülmesine ve sorumlu araştırmacıya iletilmesine oy birliği ile karar verildi. 1) Proje,de herhangi bir değişiklik gerektiğinde kurulumuzdan onay alınması. 2) Proje,de çalışacağı bölümlen araştırıcılarda değişiklik olduğunda kurulumuzdan onay alınması. 3) Çalışma süresinde tamamlanamaz ise ek süre talebinde bulunulması. 4) Çalışma tamamlandığında sonuç raporunun gönderilmesi.	

ETİK KURULU BİLGİLERİ				
ÜYELER				
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	İlişki (*)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi EM AKSOZ Başkan	Tıbbi-Farmakoloji	Tip Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Gulien ERKEN Başkan Yardımcısı	Tıbbi- Fizyoloji	Tip Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ziya İLHAN Üye	Veteriner - Mikrobiyoloji	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Hatice YILDIRIM Üye	Moleküler Biyoloji ve Genetik	Fen Edebiyat Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi Fatih UĞUN Üye	Tip-Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Tip Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Dr. Öğr. Üyesi-Muhammed EROL Üye	Veteriner- Cerrahi	Veteriner Fakültesi	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Hacer ERDEN Üye	Sivil Toplum Kuruluş Üyesi	Ev Hanımı	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Mehmet UÇAR Üye	Sivil Üye	Emekli	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Vet. Hek. Mustafa H. YARANOĞLU Üye	Veteriner Hekim	BAUNDEHAM	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

* Sadece üyelerin imza tarihli veya tarihli Araştırmacıdan birinci derece Etik Kurulu Üyesi veya 1. Derece Karababaklık halinde ilgili üye protokolünün gerektirdiği şekilde imzalanması.



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ BİRİMİ
SÖZLEŞMESİ

PROJE NO:
2020/033

MADDE 1: Balıkesir Üniversitesi tarafından desteklenmesine karar verilen no' lu, "Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Finasteride'nin Oksidatif Stres ve Apoptozis Üzerine Etkileri" isimli projenin, Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesiyle belirlenen esaslar dahilinde yürütülmesi ve sonuçlandırılması amacıyla Balıkesir Üniversitesi Rektör Yardımcısı Prof.Dr. Turgut KILIÇ ile proje yürütücüsü Doç. Dr. Dilek AKŞİT arasında aşağıda belirlenen koşullarla işbu sözleşme imzalanmıştır.

MADDE 2: Proje yürütücüsü, projenin Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi ve bu sözleşme hükümlerinde öngörülen amaç, kapsam, süre ve diğer hususlara uygun olarak yürütülmesi ve sonuçlandırılmasından sorumludur.

MADDE 3: Desteklenmesi kabul edilen projenin amaç, kapsam, süre, program, yardımcı araştırmacılar ve bütçesinde yapılacak değişiklikler, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun kararıyla mümkündür.

MADDE 4: Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında alınan demirbaşlar bölümü ayrıntı mutemetlerine zimmetlenir. Adı geçen demirbaş ürününün proje bitim tarihinden itibaren 1 (bir) ay içerisinde iade edilmesinden proje yürütücüsü sorumlu olup, iade işleminin belirlenen süre içerisinde yapılmamasının sonucunda proje yürütücüsü ürün bedelini karşılayacağını kabul eder.

MADDE 5: Proje yürütücüsü, aşağıdaki tarihlerde ara ve sonuç raporlarını istenilmeden teslim etmek zorundadır:

Ayrıca istenildiğinde proje ile ilgili ayrıntılı bilgileri ve kayıtları Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna vermekle yükümlüdür. Ara Raporlarının kabul edilebilir mazeret bildirmeksizin bu sözleşme ile belirlenen tarihlere teslim edilmemesi halinde proje yürütücüsüne ödeme yapılmaz bu durumda Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu projeyi iptal edebileceği gibi proje yürütücüsünün değiştirilmesine de karar verebilir.

Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenen projeler Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun ve / veya bu komisyonun belirleyeceği proje izleyicileri tarafından yerinde incelenebilir; proje yürütücüsü izleyicilere istenilen her türlü belgeyi vermekle yükümlüdür.

MADDE 6: Proje yürütücüsü, sonuçlanan projenin tüm yönlerini ve sonuçlarını kapsayan Kesin raporunu sözleşme tarihinin sona ermesinden itibaren dört ay içinde Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminde hazırlanmış olan "Kesin Raporu" formatına uygun olarak Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine vermekle yükümlüdür. Kesin Raporun kabul edilen sürede sunulmaması veya kabul edilebilir bir mazeret bildirilmemesi halinde proje iptal edilir.

Bilimsel Araştırmalar Biriminde sunulan "Kesin Raporu" Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından incelendikten sonra kabul edilebilir veya gerekli düzeltmelerin yapılması istenilebilir. Yapılan değişikliklerden sonra Kesin Raporu yeniden değerlendirilir. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından Kesin Raporu yapılması istenilen değişiklikler için tanınan süre azami proje süresinin kullanılmış olması halinde 2 ayı geçemez.

MADDE 7: Proje yürütücüsünün gerçekçi gerekçeler sunması koşuluyla, projeye en fazla toplam bütçesinin %50'si kadar ek ödenek ve / veya 1 yıla kadar ek süre verilmesi konusu Komisyon tarafından değerlendirilebilir.

MADDE 8: Proje yürütücüsü, tamamlanan proje ile ilgili veri, kayıt ve dokümanları en az 10 yıl saklamak zorundadır.

MADDE 9: Proje yürütücüsü, proje ile ilgili verileri ve bulguları, yayınladığı her türlü yazı, makale ve sunduğu bildirilerde "Balıkesir Üniversitesi tarafından desteklenmiştir." ibaresini belirtmek zorundadır.

MADDE 10: Proje ile ilgili çalışmaların sürdürülmesinde, işyeri ve proje personeli yönünden çalışmanın gerçekleştirildiği her türlü güvencik önlemlerinin alınmasından proje yürütücüsü sorumludur.

MADDE 11: Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonunca desteklenmek suretiyle elde edilen bu projenin sonucunda 17.7.1963 tarih ve 276 sayılı Kanunun 2/a maddesine göre bir intifa meydana gelirse bu intifa aynı kanunun 21. maddesi uyarınca Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonuna ait olacaktır. Ancak Bilimsel Araştırma Birimi Komisyonunun bu intifadan dolayı usulüne uygun olarak istihsal edeceği patentli çalışma hakları kiralamaya veya elde edeceği bedel veya kiranın %20'si intifacı yazar veya yazarlara ait olacaktır.

MADDE 12: Projeden elde edilen bilimsel sonuçların telif hakkı Balıkesir Üniversitesine aittir.

MADDE 13: Proje kapsamında alınan araç-gereç vb. Üniversitemiz Öğretim Elemanlarının

...ına ağıktır.

MADDE 14- Bu sözleşme ile öngörülen toplam maddi destek miktarı ve ödeme planı bilimsel araştırma faaliyetleri için gerçekleştirilen işlemler kapsamında meydana gelebilecek kısıntıların neden olacağı aksamların müddet içinde karşılanarak kabul edilmesinde taraflar sorumlu tutulamazlar.

MADDE 15- Lisansüstü Düzeydeki Araştırma projelerinden tez basımı dışında, bir (1) yıl içinde yayım yapılmadığı takdirde, tez yürütücüsü tezi yaparında edinin geçmesi koşuluyla tezden yayım hazırlamak zorunda değildir.

MADDE 16- Projeler kapsamında alınan makine ve teçhizat için ayrıca oda, derslik, laboratuvar vb. gibi yerler talep edilmeyecektir.

MADDE 17- Projeyi desteklemek amacıyla Balıkesir Üniversitesi tarafından 0 yıl için olmak üzere toplamda **7.998.98 TL** edensak sağlanacaktır.

MADDE 18- .../.../2017 tarihinde taraflarca imzalanan bu sözleşmenin yürürlük süresi 0 aydır. Proje yürütücüsüne ek süre verilmesi halinde bu sözleşme ek sürede de geçerli olup, aynı bir sözleşme imzalanmaz.

MADDE 19- Proje kapsamındaki yazışmalar, ara rapor, sonuç raporu, harcama işlemleri ve takibinde tüm sorumluluk proje yürütücüsüne aittir olup, bu işlemlerden doğabilecek hata ve zararlar proje yürütücüsü tarafından karşılanır.

MADDE 20- Sözleşme giderleri Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından ödenir.

MADDE 21- Anlaşmazlık halinde yetkili merci Balıkesir Mahkeme ve İcra Daireleridir.

BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
adına

Prof.Dr. Turgut KILIÇ
Rektör Yardımcısı

PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ

Doç. Dr. Dilek AKŞİT
Öğretim Üyesi



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

