



## ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.  
2023; 37 (3): 222 - 229  
http://www.fusabil.org

### Deneysel Diyabet Oluşturulan Ratlarda Finasteridenin Oksidatif Stres ve Apoptozis Üzerine Etkileri <sup>\*,\*\*</sup>

Ahmet Emin KELEK <sup>1, a</sup>  
Dilek AKŞİT <sup>2, b</sup>

<sup>1</sup> Balıkesir Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü,  
Veterinerlik Farmakoloji ve  
Toksikolojisi Ana Bilim Dalı,  
Balıkesir, TÜRKİYE

<sup>2</sup> Balıkesir Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Farmakoloji ve Toksikoloji  
Ana Bilim Dalı,  
Balıkesir, TÜRKİYE

<sup>a</sup> ORCID: 0000-0002-6906-8703

<sup>b</sup> ORCID: 0000-0001-6595-7821

Diyabet insülinin etkisiz kalması veya insülin eksikliği sonucu oluşan günümüzün en önemli sağlık sorunlarından biridir. Hiperglisemi oksidatif stress ve antioksidan arasındaki dengeli bozmaktadır. Bu çalışmada ratlarda indüklenen diyabette finasteridenin antioksidanlar, apoptozis ve oksidatif stress üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Sprague Dawley cinsi erkek ratlar her grupta 8 adet olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Gruplar; Kontrol, Diyabet, Finasteride ve Diyabet+Finasteride olarak belirlendi. Çalışmada serumda total antioksidan seviyeleri, süperoksit dismutaz ve malondialdehid analizleri yapıldı. Ayrıca pankreas dokusu immunohistokimyasal ve histopatolojik olarak incelendi. Diyabet ve Kontrol grubu karşılaştırıldığında malondialdehid düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış, total antioksidan ve süperoksit dismutaz düzeylerinde anlamlı bir düşüş, diyabet+finasteride ve diyabet grubu karşılaştırıldığında malondialdehid seviyesinde düşüş ( $P<0.05$ ), total antioksidan ve süperoksit dismutaz düzeylerinde ise yükseliş görüldü ( $P<0.05$ ). Histopatolojik değerlendirme sonucunda diyabet grubunda; endokrin komponentte piknotik hücrelerde hasar ve stoplazmik kısımda vakuolizasyon, Langerhans adacık hücre dejenerasyonu, konturlarında düzensizleşme ve atrofi olduğu; Finasteride uygulaması ile hasarlarda orta düzeyde bir azalma olduğu belirlendi. Immunohistokimyasal bulgular diyabet grubunda apoptozisin arttığını, finasteride uygulamasıyla önemli bir farklılığın olmadığını gösterdi. Sonuçta; Finasteridenin diyabetik ratlarda apoptozis üzerine etkisinin anlamlı olmadığı, koruyucu ve antioksidan etkisinin ise düşük düzeyde olduğu belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Antioksidan, apoptozis, finasteride, rat

#### Effects of Finasteride on Oxidative Stress and Apoptosis in Rats with Induced Diabetes

Diabetes is one of the most important health problems of today, which occurs as a result of insulin ineffectiveness or deficiency of insulin. Hyperglycemia disrupts the balance between oxidative stress and antioxidants. The aim of this study was to examine the effects of finasteride on antioxidants, apoptosis and oxidative stress in diabetes-induced rats. Sprague Dawley male rats were divided into 4 groups, 8 animals in each group. The groups were determined as Control, Diabetes, Finasteride and Diabetes+Finasteride. In the study, serum total antioxidant levels, superoxide dismutase and malondialdehyde analyzes were performed. In addition, the pancreatic tissues were examined immunohistochemically and histopathologically. When the diabetes and control groups were compared, a statistically significant increase in malondialdehyde level, a significant decrease in total antioxidant and superoxide dismutase levels, a decrease in malondialdehyde level ( $P<0.05$ ) and an increase in total antioxidant and superoxide dismutase levels were observed when diabetes+finasteride and diabetes groups were compared ( $P<0.05$ ). As a result of the histopathological evaluation, it was determined that there was damage to the pycnotic cells in the endocrine component and vacuolization in the cytoplasmic part, Langerhans islet cell degeneration, irregularity and atrophy in the contours of the diabetes group, and a moderate decrease in the damages with Finasteride application. Immunohistochemical findings showed that apoptosis increased in the diabetes group and there was no significant difference with finasteride administration. In conclusion, it was determined that the effect of finasteride on apoptosis in diabetic rats was not significant, and its protective and antioxidant effects were low.

**Key Words:** Antioxidant, apoptosis, finasteride, rat

Geliş Tarihi : 15.03.2023  
Kabul Tarihi : 13.07.2023

#### Yazışma Adresi Correspondence

Dilek AKŞİT  
Balıkesir Üniversitesi,  
Veteriner Fakültesi,  
Farmakoloji ve Toksikoloji  
Ana Bilim Dalı  
Balıkesir – TÜRKİYE

dilekaksit@balikesir.edu.tr

#### Giriş

Diyabetes mellitus, pankreas dokusunun yeterli insülin üretmemesi ya da ürettiği insülinin vücut tarafından etkili bir şekilde kullanılmaması sonucu oluşan kronik metabolik bir hastalıktır. Kronik diyabet karbonhidat, protein ve yağ metabolizmasını olumsuz etkileyerek serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumuna neden olur. SOR'da kalp karaciğer, sinir sistemi ve beyin gibi birçok organda patolojik problemlere sebep olur (1, 2).

Hiperglisemi organizmada sitokinlerin oluşumunu tetikleyerek, apoptozisi ve lipit peroksidasyonu uyarıp diyabet komplikasyonlarının açığa çıkmasına sebep olur. Yapılan deneysel çalışmalarda oksidatif stress ve lipit peroksidasyonun, DNA hasarı,

\* Bu çalışma; Ahmet Emin KELEK'in yüksek lisans tezinden özetlenmiş olup Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2020/033).

\*\* Incomes International Congress of Medicine and Health Sciences, 26-28 Nisan 2021, Türkiye.

protein oksidasyonu ve sinirsel fonksiyon kayıplarının önemli bir nedeni olduğu belirlenmiştir (3).

Diyabetin yan etkileri arasında nefropati, nöropati, retinopati ve ateroskleroz bulunmaktadır (4). Ayrıca diyabette oluşan inflamatuvar tepki ve oksidatif stresin karaciğer membran bütünlüğünde hasara neden olduğu bilinmektedir. Serbest radikaller inflamatuvar mediatörlerin salınımı ile lökosit infiltrasyonuna ve adezyon moleküllerinin oluşumuna neden olur. Ayrıca SOR karaciğer hücrelerinde, apoptoz ile histopatolojik olarak da gözlemlenebilen tahribatlara sebep olmaktadır (5).

Gereğinden fazla üretilen SOR karbonhidrat, lipid, nükleik asit ve proteinlerde önemli tahribatlar oluşturur. Reaktif oksijen türlerinin birikimine "oksidatif stres" adı verilmektedir. Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin, diyabet, katarakt, karaciğer tahribatı, kalp damar hastalıkları, kanser gibi çoğu hastalığın oluşmasına neden olduğu belirlenmiştir (6-8).

Antioksidanlar ROS'un organizmada oluşturduğu hasarı engellemek için görev alırlar. Canlıda serbest oksijen radikallerinin etkisini engellemek için enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar bulunmaktadır (9). Diyabette SOR oluşumunun artması ve radikalleri bağlayan sistemlerde azalmanın olması, diyabetik bireylerin antioksidan maddelere daha çok ihtiyaç duyabileceğini göstermektedir (10).

Finasteride, androjenik alopesi, hirsutizm, benign prostat hiperplazisi ve akne tedavisi için kullanılan 5 $\alpha$ -redüktaz enziminin inhibitörüdür. Bu enzim testosteronu dihidrotestosterona dönüştürür. Finasteride ayrıca 4-azasteroid testosteron analogudur ve steroid bir inhibitördür. Böylece serumdaki dihidrotestosteron seviyesini azaltır (11, 12).

Apoptozis yani programlı hücre ölümü vücudun dengesini koruyabilmesi için, canlının programlı bir şekilde zararlı, yaşlanmış ve organizma için gereksiz olan hücrelerini enerji harcayarak yok etmesi olayıdır (13).

Bu çalışmada ratlarda streptozotosin (STZ) ile deneysel olarak diyabet modeli oluşturularak finasteridenin apoptozis, antioksidanlar ve oksidatif stres üzerine olan etkilerini araştırmak amaçlandı. Bu amaçla pankreas dokusunda immunohistokimyasal olarak apoptozis ve histopatolojik değerlendirmeler yapıldı. Ayrıca serumda malondialdehid (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) ve total antioksidan seviyesi (TAS) analizleri yapılarak antioksidan durum ve oksidatif stres değerlendirildi.

## Gereç ve Yöntem

**Araştırma ve Yayın Etiği:** Ratlar üzerinde uygulanan tüm prosedürler, laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımına ilişkin Avrupa Ekonomik Topluluğu Kılavuzlarına göre yapılmış ve Balıkesir Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (BAU-HADYEK) tarafından onaylanmış etik kurul izni (02.01.2020 tarih ve 2020/1-4 sayı) ile gerçekleştirildi.

**Hayvanlar ve Deneysel Dizayn:** Yapılan çalışmada Sprague Dawley türü 340-420 g ağırlığında, 12-14 haftalık, erkek ratlar kullanıldı. Ratların barınmaları ve bakımları Balıkesir Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim, Bakım, Uygulama ve Araştırma Merkezinde (BAU-HADYEK) standart ışık (12 saat aydınlık/12 saat karanlık), ısı (22°C) ve kafeslerde *ad libitum* su ve yem ile sağlandı. Çalışmada 32 hayvan 4 eşit gruba ayrıldı. Yapılan çalışmada STZ (S0130, Sigma, St. Louis, MO) dozu Karabay ve ark.'nın (14) yaptığı çalışma, finasteride (Proscar®, AIAC International Pharma, LLC Arecibo, Porto Riko, USA) dozu ise Tian ve ark. (15)'nin yaptığı çalışma referans alınarak belirlendi. Gruplar; Kontrol (0.2 mL izotonik NaCl, i.p., tek doz), Diyabet (STZ, 50 mg/kg, i.p., tek doz), Finasteride (Finasteride, 30 mg/kg, gavaj yoluyla izotonik NaCl içerisinde, 14 gün), Diyabet+Finasteride (Streptozotosin, 50 mg/kg, 0.2 mL, i.p., tek doz, Finasteride, 30 mg/kg, gavaj yoluyla izotonik NaCl içerisinde, 14 gün).

Uygulamalar bittikten 24 saat sonra inhalasyonla başlangıçta %4'lük, idame olarak da %2'lik izofluran (Lot.:NDC 667994-017-25, Primal Critical Care, Maharashtra, India) anesteziyle 4-5 mL kan örneği kalpten alındı. Alınan örnekler 2500xg'de 15 dk santrifüj edilerek serumları ayrıldıktan sonra TAS, SOD ve MDA analizleri için -80°C'de saklandı. Servikal dislokasyon yapıldıktan sonra pankreas dokusundan örnekler alınıp %10'luk formolde bekletildi. Daha sonra dokular alkol ve ksilenle tespit ve takip işlemlerini yapılarak parafin bloklara gömüldü. Histopatolojik analiz ve immunohistokimyasal olarak apoptozis değerlendirmesi yapmak için bloklardan kesitler alındı.

**Biyokimyasal Analizler:** Sıçanların kan glikoz düzeyleri glikometre (GluNeo Lite, Türkiye) ile STZ uygulandıktan 72 saat sonra ölçüldü ve seviyesi 250 mg/dL'den yüksek olan sıçanlar çalışmaya dahil edildi.

Serumlardaki MDA analizleri, lipid peroksidasyonun son ürünü olan malondialdehitin alkali ve sıcak ortamda tiyobarbitirik asit ile tepkimeye girmesi sonucu oluşan kırmızı-pembe renkli kompleksin 535 nm dalga boyunda spektrofometrede (Shimadzu UV-1800, Japonya) okunması esasına dayanan Yoshioika ve ark. (16)'nın bildirdikleri metoda göre yapıldı. SOD analizleri ise ksantin/ksantin oksidaz enzim sistemiyle meydana gelen süperoksitin, nitroblue tetrazoliumu indirgemesinin numunedeki süperoksit dismutaz enzimi tarafından engellemesi esasına dayanan Sun ve ark. (17)'nin bildirdiği metoda göre spektrofometrede yapıldı. Serumlardaki TAS seviyeleri 3-etilbenzthiazoline- 6-sulfonik asit radikalinin oluşturduğu spesifik rengin ortama ilave edilen numunedeki antioksidanlar ile açılması esasına dayanan ölçüm metodu ile hazır ticari kit (Total Antioxidant Status Assay Kit, rel Assay Diagnostics, Türkiye) kullanılarak prosedürde belirtildiği şekilde ELISA cihazında (Thermo Multiskan FC, Amerika) yapıldı.

**Immunohistokimyasal Prosedür:** Pankreas dokusunun parafin bloklarından hazırlanan 5  $\mu$ m kalınlığındaki kesitlerde apoptozis değerlendirilmek

amacıyla Bax ve Bcl-2 ekspresyonlarının durumu Avidin-Biotin peroksidaz yöntemi kullanılarak belirlendi (18). İmmunohistokimyasal değerlendirmeler için poly-l-lizin kaplı lamlara alınan kesitler Bax ve Bcl-2 ile boyandı. İmmunohistokimyasal analizlerde tüm kesitler fosfat tampon solüsyonu ile yıkandıktan sonra hidrojen peroksit ile reseptör blokajları yapıldı. Kesitler sonra sırasıyla primer antikor (Bax veya Bcl-2) (dilüsyon 1:200, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Amerika Birleşik Devletleri) ve sekonder antikor (dilüsyon 1:200; Santa Cruz Biotechnology, Inc., Amerika Birleşik Devletleri) ile inkübasyona bırakıldı. Preparatlar diaminobenzidinle kahverengiye boyanarak daha sonra hematoksilen ile zıt boyama yapıldı ve ışık mikroskobu ile değerlendirilip fotoğraflandı.

**Histopatolojik Analiz:** Hazırlanan bloklardan mikrotom aracılığıyla 3 µm'lık kesitler alındı. Preparatlar Hematoksilen ve Eozin (H&E) boyama yapılarak histopatolojik olarak değerlendirildi ve ışık mikroskobunda incelenerek fotoğraflandı. Pankreasın histopatolojik değerlendirmesinde endokrin komponentte adacık hücrelerinde atrofi ve konturlarda düzensizleşme, langerhans adacık hücrelerinde dejenerasyon, sitoplazmik bölümde vakuolizasyon ve piknotik hücrelerdeki histolojik hasar olup olmadığı değerlendirildi. Ekzokrin komponentte asiner nekroz ve vasküler konjesyon histopatolojik açıdan değerlendirildi ve skorlandı (Skor: 0; değişiklik yok, 1; hafif, 2; orta, 3; şiddetli).

**İstatistiksel Değerlendirme:** Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi için SPSS (for Windows Release 17 Standart Versiyon Copyright © Spss Inc. Chicago) hazır paket programı kullanıldı. Çalışmadaki gruplardan elde edilen veriler ortalama±standart hata şeklinde belirtildi (X±SE). İstatistiksel yöntem olarak ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel farkların anlamlılık ve önemlilik düzeyleri post hoc çoklu karşılaştırmalar, Duncan testi kullanılarak yapıldı. Histopatolojik bulgular Kruskal-Wallis testi kullanılarak post hoc analizi ile karşılaştırıldı, önemli çıkan parametreler için Dunn testinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık P<0.05 olarak belirlendi.

## Bulgular

**Biyokimyasal Bulgular:** Çalışmada kullanılan ratlara ait serum örneklerindeki MDA, SOD ve TAS analiz sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Kontrol grubu ile kıyaslandığında Diyabet grubunda MDA seviyesinde artış, Diyabet+Finasteride grubu Diyabet grubu ile kıyaslandığında ise istatistiki açıdan önemli (P<0.05) bir azalmanın olduğu belirlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Diyabet grubunda SOD seviyesinde azalma, Diyabet+Finasteride grubu Diyabet grubuyla karşılaştırıldığında SOD seviyesinde istatistiksel olarak önemli (P<0.05) düzeyde yükselme olduğu belirlendi. Kontrol grubuyla Finasteride grubunun SOD seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılığın olmadığı belirlendi. Kontrol grubuyla kıyaslandığında Diyabet grubundaki TAS düzeylerinde istatistiksel açıdan

önemli düzeyde azalma olduğu (P<0.05), Diyabet+Finasteride grubu Diyabet grubu ile karşılaştırıldığında ise TAS seviyesinde artışın olduğu ancak bunun istatistiki açıdan önemli olmadığı, Kontrol grubuyla Finasteride grubunun TAS seviyeleri karşılaştırıldığında ise istatistiki açıdan anlamlı bir değişikliğin olmadığı belirlendi.

**İmmunohistokimyasal Bulgular:** Kontrol ve Finasteride grubuna (Şekil 1A, B) ait pankreas doku kesitlerinin immunohistokimyasal incelenmesi neticesinde Bcl-2 pozitif hücrelerin miktarında nitelik olarak anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edildi. Diyabet grubu (Şekil 1C) ile Diyabet+Finasteride grubu (Şekil 1D) karşılaştırıldığında da Bcl-2 pozitif hücrelerin miktarında anlamlı bir değişikliğin olmadığı gözlemlendi. Kontrol ve Finasteride grubuna (Şekil 2A, B) ait pankreas doku kesitlerinin immunohistokimyasal olarak incelenmesi sonucunda Bax pozitif hücrelerin miktarının nitelik olarak farklı olmadığı, Diyabet grubu (Şekil 2C) ve Diyabet+Finasteride grubu (Şekil 2D) Kontrol grubuyla (Şekil 2A) kıyaslandığında Bax pozitif hücre miktarının nitelik olarak arttığı, Diyabet grubu (Şekil 2C) ile Diyabet+Finasteride grubu (Şekil 2D) kıyaslandığında ise Bax pozitif olan hücrelerin seviyesinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı tespit edildi. Sonuçta immunohistokimyasal değerlendirme ile apoptotik hücre sayısında Diyabet+Finasteride grubunda Diyabet grubuna göre anlamlı bir farklılığın olmadığı, Diyabet grubunda ise kontrol grubuna göre apoptozisin arttığı belirlendi.

**Histopatolojik Bulgular:** Çalışma gruplarının pankreas dokularından alınan kesitlerden elde edilen histopatolojik bulgular Tablo 2 ve Şekil 3A-D'de verilmiştir. Kontrol grubuna ait pankreas dokusu incelendiğinde histolojik olarak normal görünüme sahip olduğu belirlendi (Şekil 3A). Fakat Diyabet grubuyla (Şekil 3C) Kontrol grubu (Şekil 3A) kıyaslandığında endokrin komponentteki Langerhans adacık hücrelerindeki dejenerasyonun anlamlı bir şekilde arttığı ve adacık konturlarında düzensizleşme ile atrofinin olduğu belirlendi. Ayrıca sitoplazmik kısımdaki piknotik hücrelerde hasar ve vakuolizasyon olduğu tespit edildi (Tablo 2). Diyabet+Finasteride grubunda (Şekil 3D) finasteride uygulamasının Langerhans adacıklarındaki hücre dejenerasyonunu, atrofini ve konturlarındaki düzensizleşmeyi ılımlı bir şekilde düzelttiği görüldü. Ayrıca sitoplazmik kısımdaki piknotik hücrelerdeki hasar ve vakuolizasyonda azalma olduğu saptandı (Tablo 2). Kontrol grubuyla (Şekil 3A) Finasteride grubunun (Şekil 3B) karşılaştırılması sonucunda adacık boyutlarında küçülme, kontur düzensizliğinde farklılık olmadığı ama Langerhans adacık hücre dejenerasyonu ile piknotik hücrelerdeki hasarın bir miktar arttığı saptandı (Tablo 2). Ekzokrin komponentte ise tüm gruplarda vasküler konjesyondaki ılımlı değişime hariç diğer parametrelerde istatistiki olarak anlamlı bir değişikliğin olmadığı belirlendi (Tablo 2).

**Tablo 1.** Gruplara ait serum MDA, SOD ve TAS düzeyleri (X±SE)

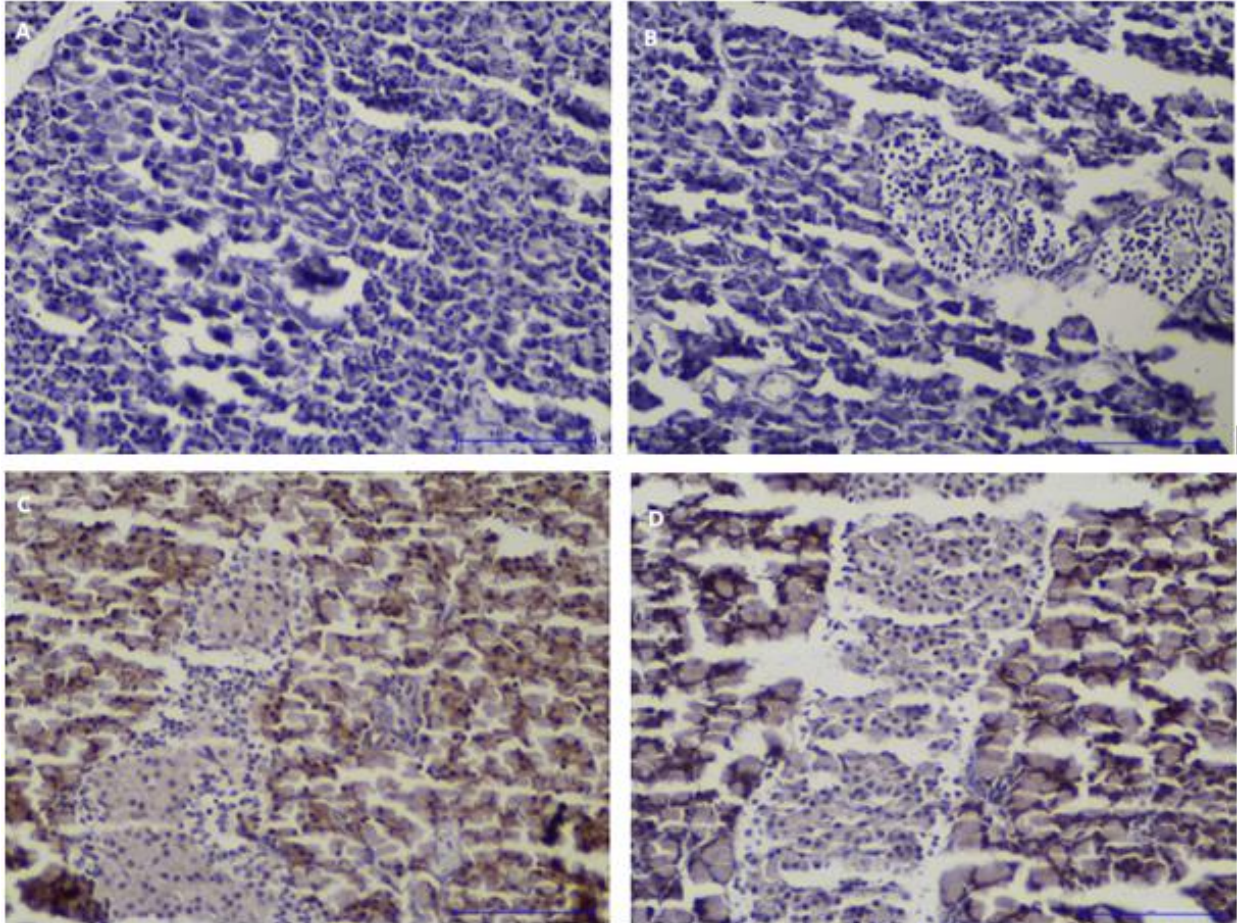
Parametreler	Kontrol (n=8)	Finasteride (n=8)	Diyabet (n=8)	Diyabet+Finasteride (n=8)
MDA (µmol/L)	10.61±0.19 <sup>d</sup>	11.58±0.32 <sup>c</sup>	16.97±0.39 <sup>a</sup>	15.79±0.32 <sup>b</sup>
SOD (U/L)	73.14±0.87 <sup>a</sup>	71.91±0.85 <sup>a</sup>	59.61±0.70 <sup>c</sup>	67.17±1.06 <sup>b</sup>
TAS (mmol/L)	0.98±0.03 <sup>a</sup>	0.94±0.06 <sup>ab</sup>	0.78±0.03 <sup>c</sup>	0.83±0.01 <sup>bc</sup>

a, b, c, d: Aynı satırdaki farklı harf taşıyan grup ortalamaları arası fark istatistiksel olarak önemlidir (P<0.05).

**Tablo 2.** Gruplara ait pankreas dokusu histopatoloji sonuçları (H&E) (X±SE)

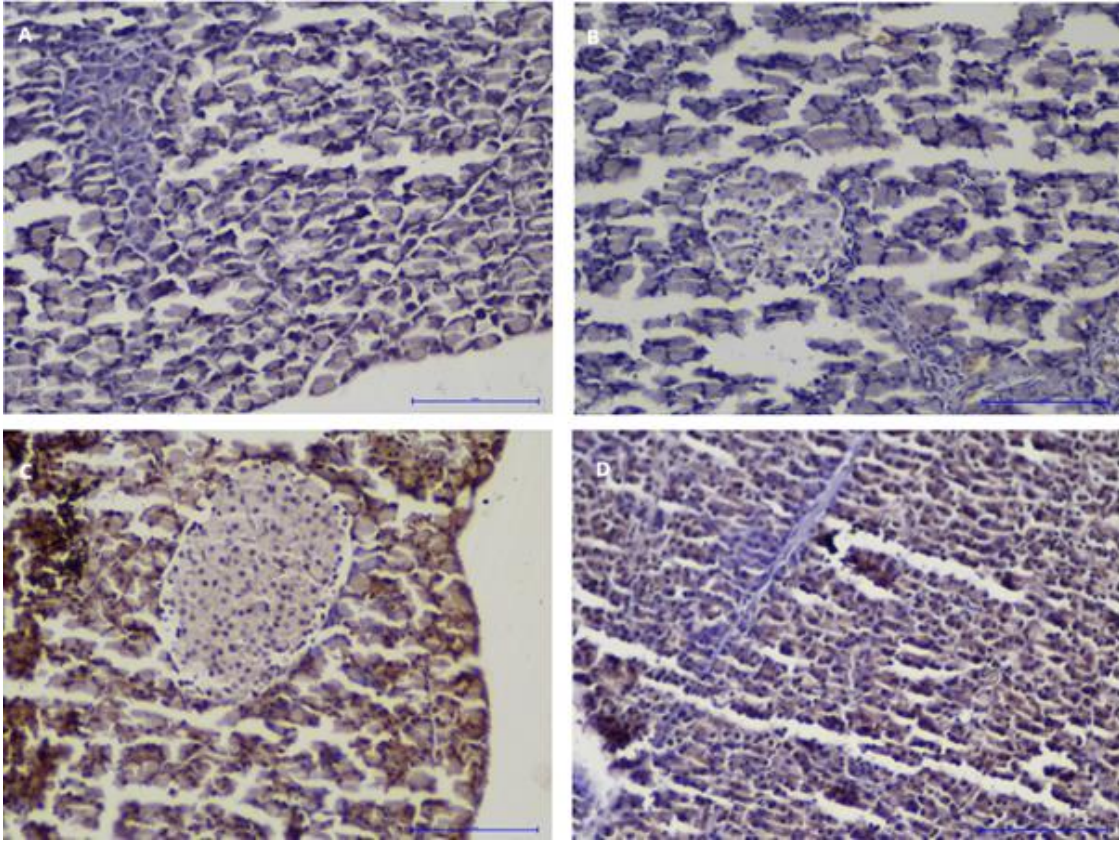
Parametreler		Kontrol (n=8)	Finasteride (n=8)	Diyabet (n=8)	Diyabet+Finasteride (n=8)
Endokrin Komponent	Langerhans adacık hücre dejenerasyonu	0.0±0.0 <sup>b</sup>	0.25±0.16 <sup>b</sup>	2.75±0.16 <sup>a</sup>	2.37±0.18 <sup>a</sup>
	Adacık boyutlarında küçülme ve kontur düzensizliği	0.0±0.0 <sup>b</sup>	0.0±0.0 <sup>b</sup>	2.62±0.18 <sup>a</sup>	2.37±0.18 <sup>a</sup>
	Piknotik hücreler	0.12±0.12 <sup>b</sup>	0.25±0.16 <sup>b</sup>	1.62±0.18 <sup>a</sup>	1.25±0.16 <sup>a</sup>
Ekzokrin Komponent	Asiner nekroz	0.0±0.0	0.12±0.12	0.25±0.16	0.37±0.18
	Vasküler konjesyon	0.37±0.18 <sup>c</sup>	0.75±0.31 <sup>bc</sup>	1.50±0.18 <sup>a</sup>	1.37±0.18 <sup>ab</sup>

a, b, c: Aynı satırdaki farklı harf taşıyan grup ortalamaları arası fark istatistiksel olarak önemlidir (P<0.05).

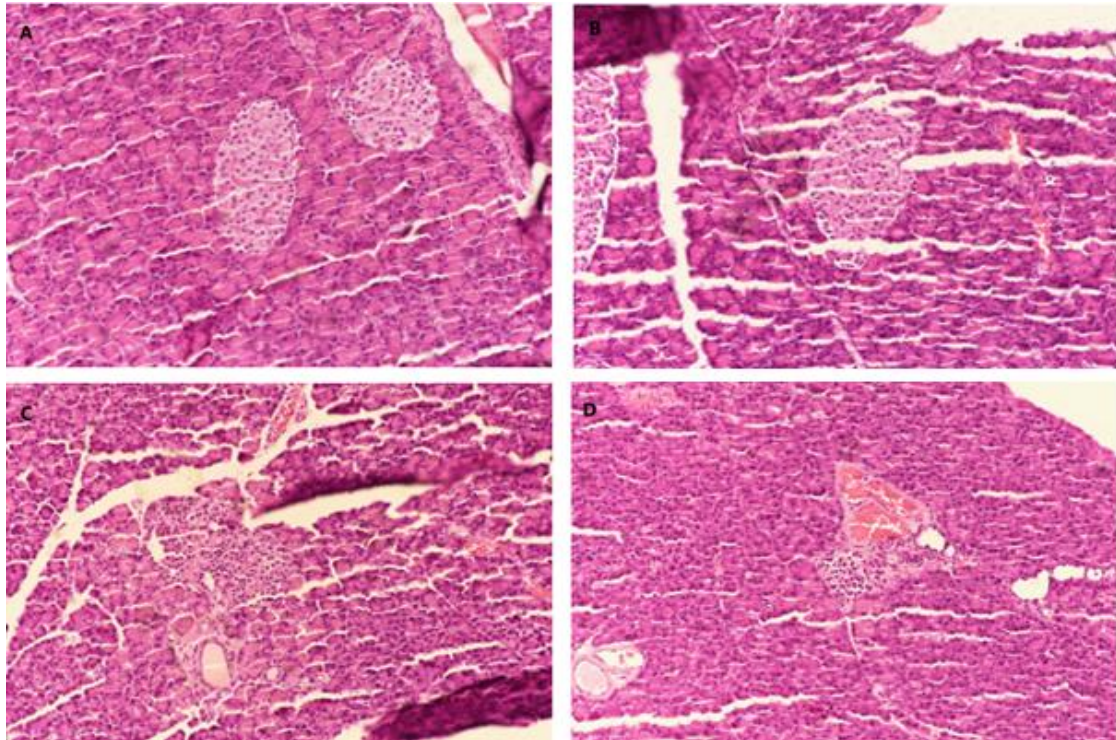


**Şekil 1.** Rat pankreas dokusunda Bcl 2'nin immünohistokimyasal fotomikrografları. Kontrol grubu (A), Finasterid grubu (B), Diyabet grubu (C), Diyabet+Finasterid grubu (D) (Skala bar: 200 µm).





**Şekil 2.** Rat pankreas dokusunda Bax'ın immünohistokimyasal fotomikrographları. Kontrol grubu (A), Finasterid grubu (B), Diyabet grubu (C), Diyabet+Finasterid grubu (D) (Skala bar: 200 µm).



**Şekil 3.** Pankreas histopatolojisi. Kontrol grubu (A), Finasterid grubu (B), Diyabet grubu (C), Diyabet+Finasterid grubu (D) (Skala bar: 200 µm), (H&E).

## Tartışma

Diyabet, pankreastaki beta hücrelerinde fonksiyon kaybıyla oluşan ve yüksek kan glikozu ile karakterize bir sendromdur (19). Kronik kan glikoz seviyesi yüksekliği, reaktif oksijen türlerinin fazla üretilmesine ve vücutta redoks dengesinin değişimine neden olarak oksidatif stresi tetiklemektedir (20).

Finasteride etken maddesi, benign prostat hiperlazisi, hirsutizm, aknenin tedavisi ve kontrolünde, ayrıca prostat bezinin küçültülmesi sonucunda idrar akımının rahatlama gibi semptomların azaltılması amacıyla kullanılmaktadır. Ek olarak prostat kanseri ve androjenik alopesinin tedavisinde de etkili olduğu bilinmektedir (21).

Hücrelerde apoptozisi uyaran birçok tetikleyici ajan bulunmaktadır. Hücrenin uyarıcılara karşı duyarlılığı antiapoptik ve proapoptotik gen ekspresyonu ve uyarıcının şiddetine göre farklılıklar göstermektedir. Oksidatif stresi takiben oluşan intrinsik faktörler apoptozisi tetiklemektedir. Apoptozisin regülasyonunda görev alan Bcl-2 ailesinin Bax gibi proapoptik üyeleri mitokondrinin membranı ile ilişki kurarak hücreyi apoptozise götürürken, antiapoptik Bcl-2 gibi üyeler ise mitokondri membranının dış kısmında bulunur ve hücrede yaşamın devam etmesini sağlar (22).

Motawi ve ark. (23) STZ ile oluşturulan diyabette kan glikoz seviyesinin yükseldiğini ve böbrek fonksiyonlarının bozulduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada literatürle uyumlu olarak STZ uygulamasından 72 saat sonra hipergliseminin şekillendiği (kan glikoz değerlerinin 250 mg/dL üzerine çıktığı) tespit edilmiştir.

Aughsteen (24), tek doz STZ uygulamasından sonra rat pankreas  $\beta$  hücrelerinde kromatin biriktiğini, çekirdekte piknozis ile birlikte endoplazmik retikulum ve mitokondriyal dejenerasyon oluştuğunu bildirmiştir. Bu çalışmada da STZ ile oluşturulan diyabet modelinde ratların pankreas dokularının histopatolojik olarak diyabet grubunun; endokrin komponentinin Langerhans adacık hücrelerinde atrofi, dejenerasyon ve konturlarında düzensizleşme ile piknotik hücrelerinde hasar ve sitoplazmik kısımda vakuolizasyon olduğu tespit edildi.

Kan glikoz düzeyinin yükselmesi dokularda serbest oksijen radikallerinin üretimini artırdığı için oksidatif strese neden olmaktadır (25). Literatür taramaları sonucunda STZ ile oluşturulan diyabetik ratlarda ve diyabet hastalarında reaktif oksijen türlerinin üretiminin arttığı belirlenmiştir. Oksidatif stres durumunda lipid peroksidasyon seviyesinde artış ve glutatyon homeostazisinde bozulmalar belirlenmiştir (26, 27). Yapılan bir çalışmada (28) diyabetin serbest radikallerin oluşumunu artırdığı ve antioksidan mekanizmaların etkinliğini baskılayarak oksidatif strese neden olduğu belirlenmiştir.

Farklı çalışmalarda (29, 30) araştırmacıların aynı fikirde oldukları konu diyabette antioksidan

mekanizmaların inhibe olduğu ve lipid peroksidasyonunun yükseldiğidir. Bu amaçla diyabet tedavisinde antidiyabetiklerle birlikte antioksidanların kullanılmasının organizmada oksidatif stresi azaltmak için gerekli olduğu belirtilmiştir. Hücrenin lipid peroksidasyonu son ürün olan MDA seviyesinde artış görülmektedir. Yapılan çalışmada diyabet grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında total antioksidan seviyedeki artış ile MDA seviyesindeki azalma arasında güçlü bir bağlantı olduğu ve sonuçların Obrosova ve ark. (29) ve Kataya ve ark. (30)'nın yaptığı çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik gösterdiği belirlenmiştir.

Halifeoğlu ve ark. (10) tip 2 diyabetik hastalardan aldıkları örneklerde serum antioksidan vitaminler, açlık kan şekeri, MDA, eritrositte HbA<sub>1c</sub>, SOD, GSH-Px ve katalaz enzim aktiveleri ile HDL-LDL kolesterol düzeylerini değerlendirdiklerinde, tedavi sonrası kan glikoz düzeyinde düşme, HbA<sub>1c</sub> ve MDA düzeyinde azalma, SOD seviyesinde ise artış olduğunu belirtmişlerdir.

SOD aktivitesinin diyabetli bireylerde düşük olduğu, diyabetli gruplara E vitamini uygulaması ile seviyesinin arttığı fakat bu artışın kontrol grubu düzeyine ulaşmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada SOD aktivitesi baskılanırken GSH-Px seviyesinin arttığı fakat bunun lipid peroksidasyonunu engelleyemediği tespit edilmiştir (31). Yapılan bu çalışmada da literatürle uyumlu olarak diyabet grubunda SOD seviyesinde azalma belirlenmiş ve finasteride uygulamasıyla bu seviyenin arttığı tespit edilmiştir.

Usta ve ark. (32) deneysel diyabet modelinde karaciğer dokusunda TAS seviyesinin azaldığını, antioksidan etkili timokinon uygulaması ile azalan TAS düzeyinin belirgin bir şekilde arttığını tespit etmişlerdir. Mevcut çalışmada deneysel oluşturulan diyabet modelinde literatürle uyumlu olarak TAS seviyesinin düştüğü, finasteride uygulaması ile ılımlı derecede arttığı belirlenmiştir.

Diyabetin apoptozisi indükleyerek testislerde hücre ölümüne neden olduğu ve apoptozisin yüksek şekerin indüklediği oksidatif stres sonucu meydana gelen testis hasarından kaynaklandığı belirtilmektedir (33, 34). Yapılan bir çalışmada diyabetli sıçanların testis dokusunda pro-apoptotik protein olan Bax ekspresyonunda düşüş ile antiapoptotik Bcl-2 ekspresyonunda artış tespit edilmiştir (35). Farklı bir çalışmada ise diyabetik sıçanların kalp dokusunda Bcl-2 gen ekspresyonunda azalma, kaspaz-3, 8 ve 9 seviyesinde yükselme ile birlikte apoptotik hücre sayısında artış tespit edilmiştir (36). Yapılan araştırmalarla (37) uyumlu olarak diyabetik sıçanların pankreas dokularında apoptoziste artış olduğu belirlendi.

Finasteridin antioksidan etkisi, nükleer faktör eritroid 2 (Nrf2) aktivasyonu yoluyla olabilir. Nrf2, inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu ve mitokondriyal fonksiyonları etkileyebilir (36). Proinflamatuvar faktörler, Nrf2 tarafından bloke edilebilir ve Nrf2, proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu düzenler (38-40). Nrf2 aktivatörü olarak finasteridi

incelediğimizde diyabetik sıçanlarda finasterid uygulaması ile MDA düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğu belirlendi. Biyokimyasal bulgular, önceki çalışmalarla uyumlu olarak, bilinen anti-androjen etkisine ek olarak finasteridin antioksidan rollerini açıkça göstermiştir.

Sonuç olarak, elde edilen bulgular, diyabetin pankreasta hasara sebep olduğunu ve bunun oksidatif strese yol açtığını göstermektedir. Diyabetli canlılarda hirsutizm, androjenik alopesi, akne, benign prostat hiperplazisi ve prostat kanserinin tedavisi amacıyla finasteride kullanılırken dikkat edilmesi gerektiği, apoptoze bağlı nöronal hasara engel olabilmek açısından önem arz etmektedir. Diyabette antioksidan maddelerin kullanılmasının hastalığın seyri açısından önemli olduğu düşünülmektedir. Finasteride

uygulamasının diyabette oluşan lipid peroksidasyonu ve oksidatif stres ile apoptozis üzerine etkisinin olduğu ve bu bulguların daha fazla moleküler düzeyde çalışma ile desteklenmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

### Teşekkür

Biyokimyasal analizlerin değerlendirilmesinde yardımcı olan Doç. Dr. Hasan AKŞİT (Balıkesir Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Ana Bilim Dalı) ve immünohistokimyasal ve histopatolojik analizlerin yorumlanmasında yardımcı olan Doç. Dr. Eren ALTUN'a (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağıçılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü) teşekkür ederiz.

### Kaynaklar

- Mollazadeh H, Sadeghnia HR, Hoseini A, Farzadnia M, Boroushaki MT. Effects of pomegranate seed oil on oxidative stress markers, serum biochemical parameters and pathological findings in kidney and heart of streptozotocin-induced diabetic rats. *Ren Fail* 2016; 38: 1256-1266.
- Singh SK, Rai PK, Jaiswal D, Watal G. Evidence-based critical evaluation of glycemic potential of *Cynodon dactylon*. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2008; 5: 415-420.
- Tian X, Liu Y, Ren G, et al. Resveratrol limits diabetes-associated cognitive decline in rats by preventing oxidative stress and inflammation and modulating hippocampal structural synaptic plasticity. *Brain Res* 2016; 1650: 1-9.
- Kikkawa R. Chronic complications in diabetes mellitus. *Br J Nutr* 2000; 84: 183-185.
- Alqasim AA, Noureldin EEM, Hammadi SH, Esheba GE. Effect of melatonin versus vitamin D as antioxidant and Hepatoprotective agents in STZ-induced diabetic rats. *J Diabetes Metab Disord* 2017; 16: 1-8.
- Liu X, Hao J, Xie T, et al. Nrf2 as a target for prevention of age-related and diabetic cataracts by against oxidative stress. *Aging Cell* 2017; 16: 934-942.
- Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative stress in cancer. *Cancer Cell* 2020; 38: 167-197.
- Pouresmaeil V, Abudi AHA, Mahimid AH, Yazdi MS, Es-haghi A. Evaluation of serum selenium and copper levels with inflammatory cytokines and indices of oxidative stress in type 2 diabetes. *Biol Trace Elem Res* 2023; 201: 617-626.
- Işık A, Koca S. Total antioxidant response and oxidative stress in patients with Behçet's Disease. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006; 20: 415-421.
- Halifeoğlu İ, Karataş F, Çolak R, Canatan H, Telo S. Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Dergisi* 2005; 10: 117-122.
- Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* 2011; 32: 81-151.
- Ramkar S, Suresh PK. Finasteride-loaded nano-lipidic carriers for follicular drug delivery: Preformulation screening and Box-Behnken experimental design for optimization of variables. *Heliyon* 2022; 8: 10175.
- Canan K, Çalışkan Y, Yönden Z. Apoptozis. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi* 2012; 3: 26-37.
- Karabay G, Erdoğan D, Gülnur TAKE, Karasu Ç. Deneysel diyabette probukol uygulanmasının endokrin pankreas dokusuna etkisinin ultrastrüktürel olarak incelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 31: 5-8.
- Tian HL, Zhao CX, Wu HY, et al. Finasteride reduces microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor in renal tissue of diabetic rats. *Am J Med Sci* 2015; 349: 516-520.
- Yoshioka T, Kawada K, Shimada T, Mori M. Lipid peroxidation in maternal and cord blood and protective mechanism against activated-oxygen toxicity in the blood. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 372-376.
- Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500.
- Hsu SM, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotinperoxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: A comparison between ABC and unlabeledantibody (PAP) procedures. *J Histochem Cytochem* 1981; 29: 577-580.
- Başkal N. Diabetes mellitus'un sınıflandırılması. İn: Erdoğan G. (Editör). *Endokrinoloji Temel ve Klinik*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2005: 342-248.
- Prasath GS, Subramanian SP. 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 Chem Toxicol* 2013; 59: 249-255.
- Arslan E. Finasteridin Bazı Metallerle Oluşturduğu Komplekslerin Kararlılık Sabitlerinin Potansiyometrik ve Spektrofotometrik Yöntemler Kullanılarak İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul: Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2012.
- Kikuchi Y, Nonoguchi H, Machida K, et al. Regulation of the apoptosis-related genes, Bax and Bcl-2, in the early stage of diabetes mellitus. *Nephrol* 2002; 7: 294-302.

23. Motawi TK, Ahmed SA, Hamed MA, El-Maraghy SA, Aziz WM. Melatonin and/or rovatinex attenuate streptozotocin-induced diabetic renal injury in rats. *J Biomed Res* 2019; 33: 113.
24. Aughsteeen AA. An ultrastructural study on the effect of streptozotocin on the islets of Langerhans in mice. *Microscopy* 2000; 49: 681-690.
25. Lipinski B. Pathophysiology of oxidative stress in diabetes mellitus. *J Diabetes Complicat* 2001; 15: 203-210.
26. Montilla PL, Vargas JF, Tunez IF, et al. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: Protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 1998; 25: 94-100.
27. Dominguez C, Ruiz E, Gussinye M, Carrascosa A. Oxidative stress at onset and in early stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 1998; 21: 1736-1742.
28. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 7: 30-39.
29. Obrosova IG, Fathallah L, Liu E, Nourooz-Zadeh J. Early oxidative stress in the diabetic kidney: Effect of DL- $\alpha$ -lipoic acid. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 186-195.
30. Kataya HA, Hamza AA. Red cabbage (*Brassica oleracea*) ameliorates diabetic nephropathy in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2008; 5: 281-287.
31. Avcı AY, Canbolat OTD. Diyabet Oluşturulmuş Ratlarda Böbrek Antioksidan Savunma Sistemi ve E Vitamininin Etkileri. Doktora Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 2001.
32. Usta A, Dede S, Çetin S. Deneysel diyabetli ratlarda timokinon uygulanmasının doku total oksidan ve antioksidan düzeyine etkisi. *Ataturk Univ Vet Bilim Derg* 2018; 13: 84-91.
33. Kanter M, Aktas C, Erboğa M. Curcumin attenuates testicular damage, apoptotic germ cell death, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57: 1578-1585.
34. Rashid K, Sil PC. Curcumin ameliorates testicular damage in diabetic rats by suppressing cellular stress-mediated mitochondria and endoplasmic reticulum-dependent apoptotic death. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852: 70-82.
35. Cai L, Li W, Wang G, et al. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes* 2002; 51: 1938-1948.
36. Sever IH, Ozkul B, Bozkurt MF, Erbas O. Therapeutic effect of finasteride through its antiandrogenic and antioxidant role in a propionic acid-induced autism model: Demonstrated by behavioral tests, histological findings and MR spectroscopy. *Neurosci Lett* 2022; 779: 136622.
37. Amin AH, El-Missiry MA, Othman AI. Melatonin ameliorates metabolic risk factors, modulates apoptotic proteins, and protects the rat heart against diabetes-induced apoptosis. *Eur J Pharmacol* 2015; 747: 166-173.
38. Kobayashi EH, Suzuki T, Funayama R, et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription. *Nat Commun* 2016; 23: 1124.
39. Nadeem A, Ahmad SF, Al-Harbi NO, et al. Nrf2 activator, sulforaphane ameliorates autism-like symptoms through suppression of Th17 related signaling and rectification of oxidant-antioxidant imbalance in periphery and brain of BTBR T+tf/J mice. *Behav Brain Res* 2019; 364: 213-224.
40. Kim HJ, Kim TJ, Kim YG, et al. Antioxidant and antiproliferative activity of finasteride against glioblastoma cells. *Pharmaceutis* 2021; 13: 1410.