

# DeneySEL Diyabetin Siçan Karaciğerinde Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler Üzerine Melatoninin İyileştirici Etkileri

## IMPROVING EFFECTS OF MELATONIN AGAINST ON THE HISTOLOGIC ALTERATIONS OF RAT LIVER IN DIABETES

Dr. Nigar VARDI,<sup>a</sup> Dr. Mustafa IRAZ,<sup>b</sup> Dr. Feral ÖZTÜRK,<sup>a</sup> Dr. Mehmet GÜL,<sup>a</sup>  
Dr. Muharrem UÇAR,<sup>c</sup> Dr. Aslı ÇETİN,<sup>a</sup> Dr. Nilüfer NALÇACI,<sup>a</sup> Dr. Ali OTLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Histoloji-Embriyoloji ABD, <sup>b</sup>Farmakoloji ABD, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, MALATYA  
<sup>c</sup>Erzurum Numune Hastanesi, ERZURUM

### Özet

**Amaç:** Bu çalışma, streptozotosin (STZ) ile oluşturulan diyabetik siçan modelinde, karaciğer yapısında ortaya çıkan histolojik değişiklikler üzerine melatoninin iyileştirici etkilerinin araştırılması amacıyla planlandı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmada kullanılan Sprague-Dawley cinsi; 15 adet erişkin dişi siçan: Kontrol, diyabet (D) ve melatonin ile tedavi edilen diyabet (DM) gruplarına ayrıldı. DeneySEL diyabet D ve DM gruplarında tek doz STZ'nin (45 mg/kg) intraperitoneal (i.p.) uygulanması ile oluşturuldu. Diyabet oluşturulduktan sonra, DM grubuna 8 hafta her gün 10 mg/kg melatonin i.p. olarak uygulandı. Deneyin sonunda siçanların kan-glukoz seviyeleri ölçüldü. Örnekler rutin doku takibinden sonra, parafine gömüldü. Histokimyasal ve immünohistokimyasal boyamaların ardından, kesitler ışık mikroskopta incelendi.

**Bulgular:** Diyabet grubundaki siçanların, kontrol ve DM grubuna göre kan-glukoz düzeyleri önemli derecede yükseldi. Yapılan histolojik incelemelerde diyabet grubunda; hepatositlerde hidropik ve nükleer değişiklikler gözlemlendi. Ayrıca hem hepatosit sitoplazmasındaki glikojen granülleri hem de mast hücre granülleri kontrol ve DM grupları ile karşılaştırıldığında azalmış olarak bulundu. Uygulanan melatonin tedavisiyle, bu bulguların önemli ölçüde hafiflediği tespit edildi.

**Sonuç:** Kronik melatonin uygulaması STZ ile siçanlarda oluşturulan diyabetin neden olduğu karaciğer hasarını azalttı. Bu yüzden melatoninin diyabetik karaciğer hasarının gelişimini önleyeceğini veya bulguları hafifleteceğini düşünmekteyiz. Yine de diyabetik komplikasyonlar üzerindeki pozitif etkisini göstermek için uzun süreli kullanımlar ile ilgili daha ileri ki çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet; karaciğer; melatonin; mast hücresi

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27:641-648

### Abstract

**Objective:** This study was designed to investigate the improving effects of melatonin on the histological alterations in liver in streptozotocin (STZ)- induced diabetic rat model.

**Material and Methods:** Fifteen Sprague-Dawley adult female rats were divided into three groups: control, diabetic and diabetic treatment with melatonin (DM) groups. Experimental diabetes was induced by a single intraperitoneal dose of STZ (45 mg/kg). After this, the DM group started to receive intraperitoneal melatonin 10 mg/kg/d. This injection was continued until the end of the study (8 week). At the end of the experimentation, blood glucose levels were determined and following routine tissue process liver were embedded in paraffin. The specimens were stained histochemically and immunohistochemically and were examined by light microscope.

**Results:** After 8 weeks, the rats in the diabetes group had significantly higher blood glucose levels than the rats of the control and DM groups. In histological investigations, hydropic and nuclear changes were observed in hepatocytes in the diabetic group. In addition, both glycogen granules in the hepatocyte cytoplasm and mast cell granules had decreased compared with the control and DM groups. Melatonin had a positive improving effect on these findings.

**Conclusion:** We concluded that chronic melatonin administration reduced liver injury in STZ- induced diabetic rats. Thus, we suggest that melatonin may be used to prevent the development of diabetic liver damage. However, further research is needed on long-term uses of melatonin in order to show its positive effects on diabetic complications.

**Key Words:** Diabetes mellitus; liver; melatonin; mast cells

Geliş Tarihi/Received: 05.03.2007 Kabul Tarihi/Accepted: 07.05.2007

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Nigar VARDI  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Histoloji-Embriyoloji ABD, MALATYA  
nvardi@inonu.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007, 27

**D**iyabet karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasındaki değişiklikleri içeren ve hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Dünyada 150 milyon diyabet hastası bulunduğu ve 20 yıl sonunda bu sayının 2 katına çıkacağı tahmin edilmektedir.<sup>1</sup>

Diyabet tedavisinde hipoglisemik ajanların kullanılmasına rağmen diyabet ve neden olduğu komplikasyonlar temel bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Bu nedenle diyabet tedavisine yönelik etkili ilaçların bulunmasına acilen ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda diyabetin neden olduğu komplikasyonların gelişmesinde en önemli etken olarak oksidatif stres gösterilmektedir.<sup>2,3</sup> Normal şartlar altında serbest radikaller, SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz gibi vücuttaki antioksidan enzimlerle ve besinlerle alınan E, C vitaminleri, karotenler ve flavonoidler gibi antioksidanlardan oluşan etkili bir sistemle nötralize edilir. Sağlıklı bireylerde antioksidanlar ve serbest radikaller arasında hassas bir denge vardır. Hiperglisemide glukoz ototoksikasyonu ve protein glukozilasyonu ile serbest radikallerin oluşum hızının artması bu dengeyi bozar ve bütün biyolojik moleküllerde (DNA, lipid, protein ve karbonhidrat gibi) oksidatif strese neden olur.<sup>4</sup>

Karaciğer ilaçların ve diğer maddelerin metabolizması için önemli bir organdır ve hiperglisemi sonucu oluşan oksidatif stres karaciğer hasarına yol açabilir. Nitekim diyabetik sıçan karaciğerinde antioksidan enzim aktivitesinin ve glutatyon seviyesinin kontrollere göre önemli derecede azaldığı bildirilmiştir.<sup>5</sup> Ancak mikroskopik değişiklikler yeterince çalışılmamıştır.

Pineal bezin temel hormonu olan melatonin hem oksijen radikallerini süpürücü hem de endojen antioksidan sistemi aktive etme özelliği ile güçlü bir antioksidan etkiye sahiptir.<sup>6</sup> Melatonin, küçük olması ve yüksek lipofilikliğinden dolayı biyolojik membranlardan kolayca geçebilir, böylece hücrenin bütün yapılarına ulaşarak hücreyi hasardan koruyabilir.<sup>7</sup> Melatonin bu özelliklerinden dolayı diyabette oluşan oksijen radikallerini detoksifiye eden hepatik anti-oksidatif savunma sistem enzim aktivitesini yükselterek STZ'nin neden olduğu diyabette karaciğerin histolojik yapısını koruyabilir.

Bu çalışmanın amacı; diyabette görülen patolojilerin antioksidan uygulaması ile düzelebileceğine dair görüşler doğrultusunda deneysel diyabet modelinde karaciğerde gelişebilecek histolojik

değişiklikler üzerine melatoninin iyileştirici etkilerinin histolojik olarak incelenmesidir.

## Gereç ve Yöntemler

Çalışmada İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden temin edilen Sprague Dawley cinsi, 15 adet erişkin dişi sıçan kullanıldı. Deney süresince sıçanların kaldığı odanın sıcaklığı 25°C, ışığı ise 12 saat karanlık-12 saat aydınlık olarak ayarlandı. Denekler rastgele her biri 5 sıçandan oluşan 3 gruba ayrıldı; kontrol, 'diyabet oluşturulup tedavi edilmeyenler (D)' ve diyabet oluşturulup, melatonin ile tedavi edilenler (DM). Tüm sıçanların deney öncesi kan şekerleri ölçüldü. Diyabet oluşturulacak D ve DM grup sıçanlara 45 mg/kg tek doz STZ (Sigma, USA) pH: 4.5 olan sitrat tamponu içinde, intraperitoneal (i.p) yoldan uygulandı.<sup>8</sup> Kontrol grubuna ise aynı miktarda serum fizyolojik enjekte edildi. D ve DM gruba uygulanan STZ enjeksiyonundan 72 saat sonra alınan kanda Elite Glukometre (Bayer) el glukometresiyle kan şekerleri ölçüldü. Kan şekerleri 270 mg/dL ve üzerinde olanlar çalışmaya dahil edildiler. DM grubundaki sıçanlara her gün etanolde çözülüp, serum fizyolojik ile sulandırılan 10 mg/kg melatonin (Sigma, St. Louis, MO, USA) i.p enjeksiyonla verildi.<sup>4</sup> Sekiz haftalık deney süresinde; tüm hayvanlar standart sıçan yemi ve içme suyu ile beslendiler. Deney sonunda üretan (1.2-1.4 gr/kg) anestezisi altında sıçanların karaciğerleri alınarak %10 nötral tamponlanmış formalin solüsyonu içinde tespit edildi. Rutin doku takibi sonrasında parafine gömülen dokulardan alınan 5 µm'lik kesitlere; hematoksilen eozin (HE), Masson üçlü boya, periyodik asit Schiff+hematoksilen (PAS-H), toluidin mavisi boyama yöntemleri uygulanarak, BH-2 Olympus araştırma mikroskobunda incelendiler.

## Histolojik Değerlendirme

Kesitler histolojik olarak; portal alanda fibrozis, hepatositlerde hücre şişmesi, nukleus değişiklikleri, glikojen içeriği ve vena santralis etrafındaki ışınal görünümdeki değişiklikler, sinüzoidlerde dilatasyon ve mast hücre degranülasyonu açısından incelendi. Değişiklikler,

**Tablo 1.** Deney hayvanlarının kan-glukoz değerleri.

	Kontrol (n= 5)	D (n= 5)	DM (n= 5)
Başlangıç kan-glukoz değerleri (mg/dL)	125.8 ± 8.97	444.80 ± 39.50	416.0 ± 55.03
Final kan-glukoz değerleri (mg/dL)	125.2 ± 8.67	493.2 ± 28.27 <sup>a</sup>	333.6 ± 33.9 <sup>b</sup>

STZ enjeksiyonunu takiben 3. gün başlangıç olarak alındı.

<sup>a</sup>Kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı (p< 0.01).

<sup>b</sup>D grubuna göre anlamlı olarak farklı (p< 0.05).

histopatolojik durumlarına göre yok (0), hafif (1), orta (2) ve şiddetli (3) olarak değerlendirildi. Maksimum skor 21 olarak belirlendi. Her bir sıçan için skorlama yapıldı ve her grup için ortalama değerler saptandı.

#### İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 13.0 programı ile Kruskal Wallis ve Bonferroni Mann Whitney-U testi kullanılarak yapıldı. Veriler ölçülebilir olduğu halde normal dağılım göstermediğinden, denek sayısı 10'dan az olduğundan ve 3 bağımsız grubun karşılaştırılması söz konusu olduğundan parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis Varyans analizi ve farklılığı yaratan grup ya da grupları saptamak için yine parametrik olmayan testlerden Bonferroni Mann Whitney-U testi uygulandı. Tüm sonuçlar ortalama ± standart hata olarak ifade edildi ve p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

### Bulgular

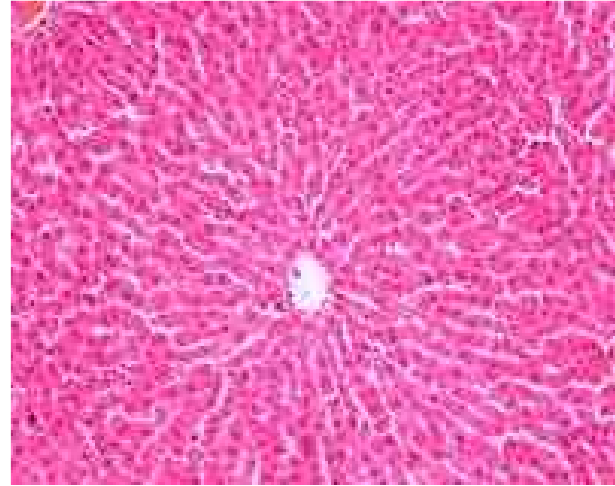
#### Kan-Glukoz Değerleri

Sıçanların; deneyin başlangıç ve sonundaki kan-glukoz değerleri aritmetik ortalama ± standart hata olarak Tablo 1'de verildi.

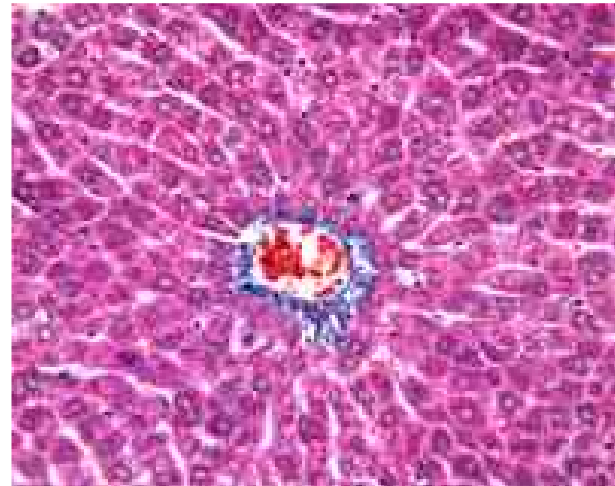
#### Histolojik Bulgular

##### Kontrol grubu

Kontrol grubunda; hepatositler ve portal alan normal histolojik görünümdeydi (Resim 1, 2). PAS-H metodu uygulanan kesitlerde, hepatosit sitoplazmasında kırmızı renkte boyanan glikojen granülleri yaygın olarak izlendi. Toluidin mavisi ile mavi-mor renkte boyanan granülleri ile mast hücreleri, portal alanda damar ve safra kanalı etrafında gözlendi (Resim 3).



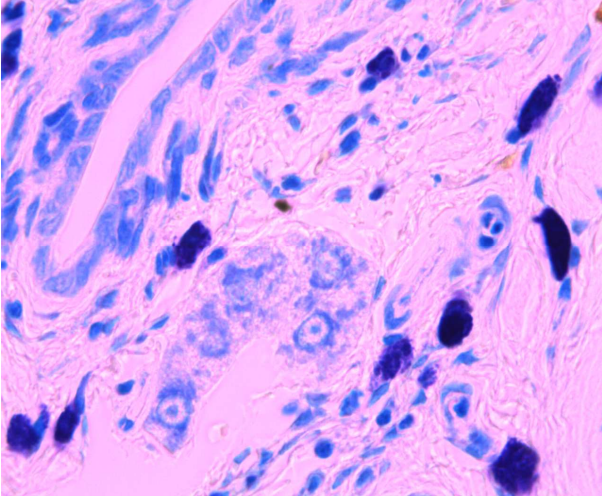
**Resim 1.** Kontrol grubunda vena santralisten, perifere ışınsal olarak uzanan hepatositler. HE x 66.



**Resim 2.** Kontrol grubunda portal alanın görünümü. Masso üçlü boyama x 132.

##### Diyabet grubu

Diyabet grubunda, vena santralisten perifere doğru hepatositlerin ışınsal yerleşimi bozulmuştu (Resim 4). Lobülün periferinde yer alan hepatositlerde hidropik değişiklikler gözlendi. Bu



**Resim 3.** Kontrol grubunda mast hücrelerinin görünümü. Toluidin mavisi x 330.



**Resim 4.** D grubunda hepatositlerdeki ışınal yapının bozulması. HE x 66.

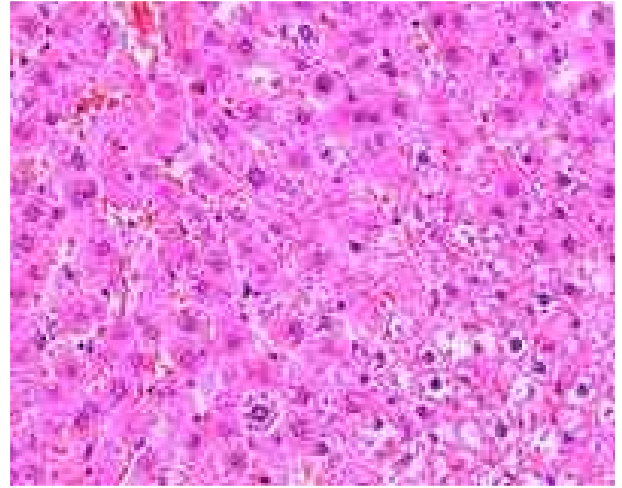
değişiklikler özellikle perinükleer alanda belirgindi (Resim 5). Vena santralis etrafındaki hepatositlerin bu değişikliklerden etkilenmediği görüldü.

PAS-H ile lobülün periferinde yer alan hepatositlerde glikojen içeriğinin belirgin derecede azaldığı saptandı (Resim 6). D grubunda dikkat çeken diğer bir bulgu hepatosit nükleuslarının görünümündeki farklılıklardı. Bazı nükleuslar çok büyük, bazılarının da karyolemma sınırları düzensizdi (Resim 7). Toluidin mavisi boyama yöntemi ile portal alanda, damar ve safra kanalı etrafında

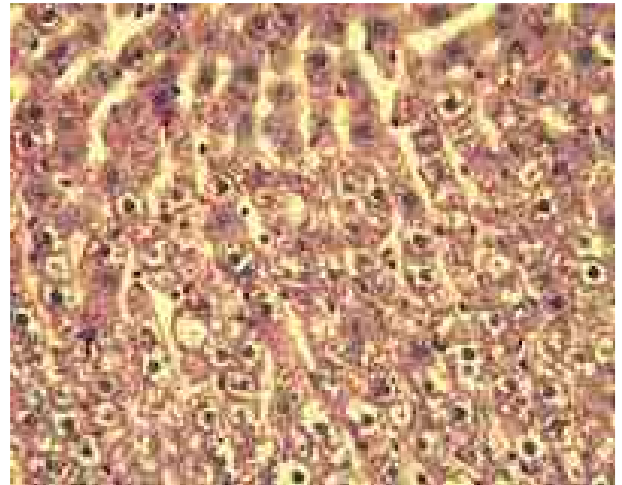
izlenen mast hücrelerinin görünimleri kontrollerden farklıydı. Bazı mast hücreleri sitoplazmalarındaki granüllerin çoğunu kaybetmişti (Resim 8). Portal alanda özellikle safra kanalı etrafında yer yer bağ doku artışı izlendi (Resim 9).

### Diyabet-Melatonin grubu

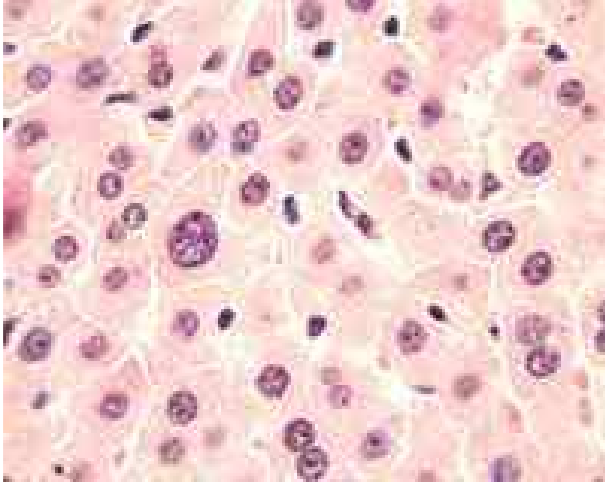
Klasik lobül yapısı bazı alanlar dışında bozulmamıştı (Resim 10). Hepatositlerdeki hidropik değişiklikler yaygın değildi, sadece küçük alanlarla sınırlıydı. Glikojen içeriği D grubuna göre belirgin derecede artmıştı. Ancak sadece bu grupta,



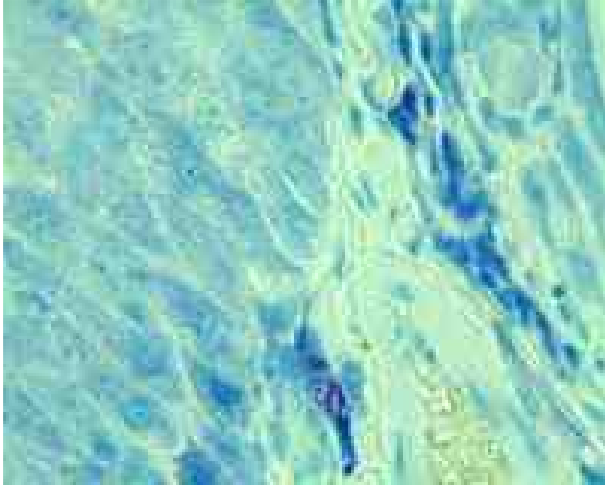
**Resim 5.** D grubunda perinükleer alanda izlenen hidropik değişiklikler. HE x 132.



**Resim 6.** D grubunda hepatosit sitoplazmasında glikojen yokluğu. PAS-H x 132.



**Resim 7.** D grubunda iri, sınırları düzensiz ve çift nükleus içeren hepatositler. HE x 330.



**Resim 8.** D grubunda degranüle olan mast hücreleri. Toluidin mavisi x 330.

sinüzoidlerde yer yer dilatasyon göze çarptı (Resim 11). Nükleus büyüklükleri kontrol grubuna benzer olmasına rağmen, bazı nükleusların granüle görünüşü dikkat çekiciydi (Resim 12). Toluidin mavisi ile bazı mast hücrelerinin granüllerinin azalmış olduğu gözlenirken, çoğunluğunun görünümü kontrol grubundakilere benzerdi (Resim 13). Portal alanlar etrafında yer yer izlenen bağ doku artışı D grubuna göre hafifti (Resim 14).

Bulgular Tablo 2’de gösterildi. Histolojik bulguların her grup için aritmetik ortalama  $\pm$  standart

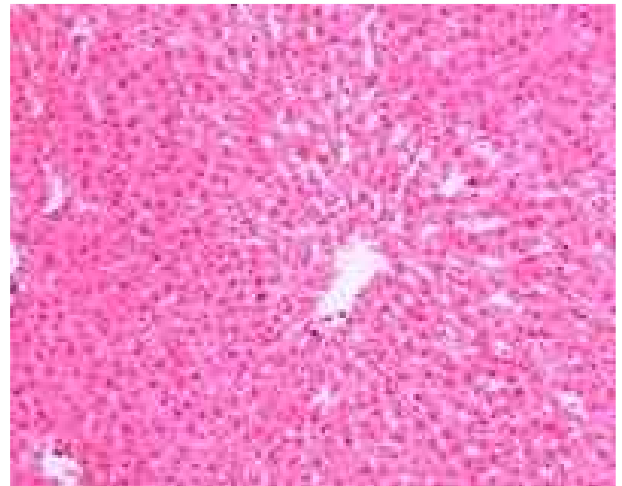
hata değerleri: Kontrol grubu:  $0.2 \pm 0.2$ , D grubu:  $15.2 \pm 0.37$  ve DM grubu:  $10.6 \pm 0.67$  olarak tespit edildi. Kontrol ile D grubu ( $p= 0.008$ ), D ile DM grubu ( $p= 0.008$ ) ve kontrol ile DM grubu ( $p= 0.008$ ) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

### Tartışma

Diyabette karaciğer, böbrek, deri, lensde oksidatif stresin arttığı ve artmış oksidatif stresin diyabetik komplikasyonların patogeneğinde temel rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>9-11</sup> Bazı araştırmacılar oksidatif stres inhibisyonunun, içinde ka-

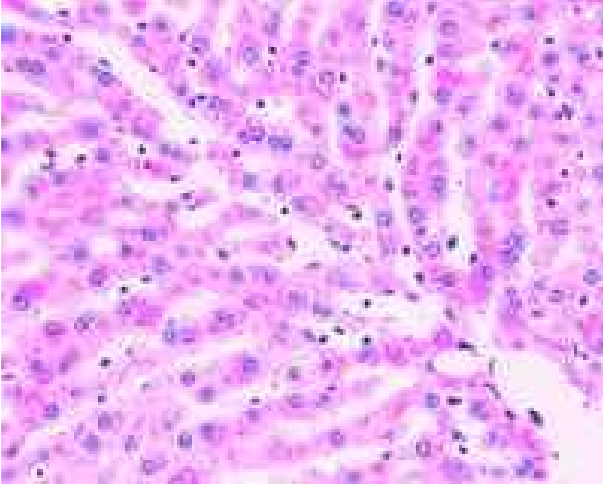


**Resim 9.** D grubunda portal alanda safra kanalı etrafında bağ doku artışı. Masson üçlü boya x 132.

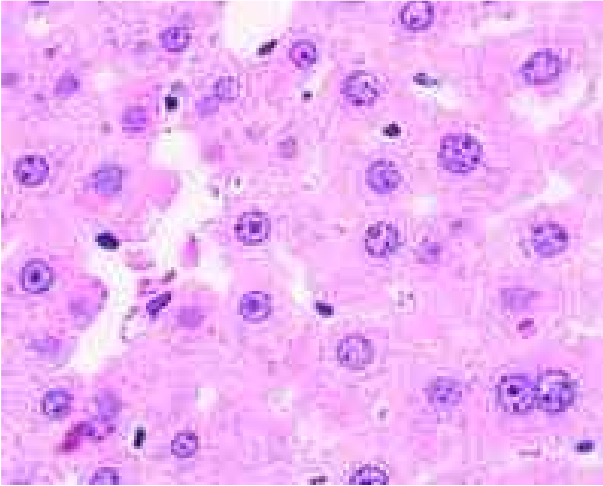


**Resim 10.** DM grubunda vena santralisten periferine ışınal seyreden hepatositler. HE x 66.





**Resim 11.** DM grubunda hepatositlerde glikojen granülleri izlenirken, sinüzoidlerdeki dilatasyon dikkat çekici. PAS-H x 132.

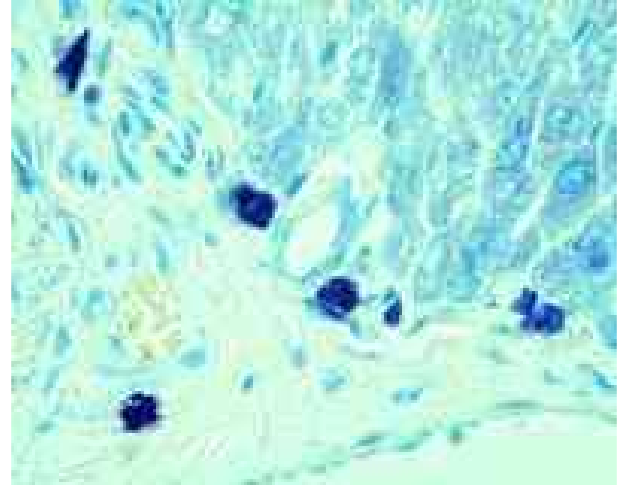


**Resim 12.** DM grubunda nukleusların görünümü. HE x 330.

raciğerinde bulunduğu bir çok organda bulguları hafiflettiğini rapor etmiştir.<sup>9-12</sup>

Biz de çalışmamızda; antioksidan özelliği bilinen melatoninin, diyabetik sıçan karaciğeri üzerindeki iyileştirici özelliklerini inceledik. Çalışmamızda, melatonin tedavisi diyabetik sıçanların kan-glukoz seviyesi kontroller düzeyine indirmese de önemli derecede düzelttiğini gözlemledik. Bu sonuçlar melatoninin kan-glukoz seviyesini düşürdüğünü rapor eden, Montilla ve Görgün ile uyumludur.<sup>13,14</sup>

Çalışmamızda, STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların karaciğerlerinde dikkat çeken ilk bulgu, hepatositlerde gözlendi. Hepatositler şişmiş, nukleus çapları artmış ve vena santralis etrafındaki ışnsal dizilimleri bozulmuştu. STZ ile sıçanlarda oluşturulan diyabette; hepatositlerde oluşan nükleer ve sitoplazmik değişiklikler, daha önceki çalışmalarda da rapor edilmiştir.<sup>12</sup> Doi, hepatosit nukleusları üzerinde yaptıkları morfometrik çalışmalarda; nükleer alanın, STZ uygulanan grupta, kontrollere göre 2 katına çıktığını ve irileşmiş nukleusların sınırlarının da düzensizleştiğini bildirmiştir.<sup>15</sup> Diyabetik grupta izlenen hücresel şişme



**Resim 13.** DM grubunda granüllerle dolu mast hücreleri. Toluidin mavisi x 330.



**Resim 14.** DM grubunda portal alan. Masson üçlü boya x 132.

**Tablo 2.** Işık mikroskopik bulgular.

	Kontrol (n= 5)				D (n= 5)				DM (n= 5)			
	Yok 0	Hafif 1	Orta 2	Şiddetli 3	Yok 0	Hafif 1	Orta 2	Şiddetli 3	Yok 0	Hafif 1	Orta 2	Şiddetli 3
<b>Portal alanda</b>												
- Fibrozis	5					1	4			1	4	
<b>Hepatositlerde</b>												
- Hücre şişmesi	4	1					3	2		2	3	
- Nükleus değişiklikleri	5						1	4		4	1	
- PAS (+) boyanmanın azalması	5						2	3		3	2	
- Işınsal dizilimde bozukluk	5						1	4		4	1	
<b>Sinüzoid</b>												
- Dilatasyon	5				5					3	2	
<b>Mast hücrelerinde</b>												
- Degranülasyon	5						3	2		3	2	

ise zedelenen hücrelerin hemen hepsinde ortaya çıkan ilk belirtidir ve hücrelerin iyon ve su homeostazını sürdürmek için gerekli membran bütünlüğünün bozulması anlamına gelir. Birçok çalışmada; hipergliseminin O<sub>2</sub> radikallerinin oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir.<sup>2-4,16</sup> Bu nedenle diyabette artmış olan serbest radikallerin, membranda yer alan çift bağlı poliansature yağ asitlerini hasarlaması sonucu membran permeabilitesi değişmiş olabilir.<sup>17</sup> Nitekim çalışmamızda, antioksidan özelliği bilinen melatoninin uygulandığı grupta hepatositlerin çoğunun ışık mikroskopik görünimleri kontrollere benzerdi.

Çalışmamızda, diyabetik grupta dikkatimizi çeken diğer bir bulgu, hepatosit sitoplazmasındaki glikojen içeriğinin azalmasıydı.

Güven, Doi, Kume ve Özsoy, diyabetik sıçanların hepatositlerinde belirgin derecede azalmış glikojen granüllerini rapor etmiştir.<sup>12,15,18,19</sup> Karaciğer; glukoneogenesis, glikojenolizis ve glikojenezis ile kan-glukoz seviyesini düzenlediği için insülin değişikliklerinden en çok etkilenen organdır. Diyabette insülin eksikliği sonucu glikojen sentaz aktivitesi gibi heksokinaz aktivitesi düşüğünden, glukoz glikojene dönüştürülemez ve glikojenezis azalır.<sup>19,20</sup> Ayrıca tip I diyabette glukagon artışının sonucu olarak, karaciğerde var olan glikojen depoları da glikojenezis ile tükenir. Bu nedenle hepatositlerdeki glikojen granülleri belirgin derecede azalır.<sup>17</sup> Oysa melatonin verilen

grupta, hepatositlerde bazı alanlarda glikojen granülleri izlenmekteydi. Bu glukoz alımının ve glikojen olarak depo edilmesinin melatonin ile birlikte nispeten düzeldiğini göstermektedir. Melatoninin, STZ'nin hücre içinde oluşturduğu serbest radikalleri nötralize etme yeteneğine sahip olduğunu ve nekrozu önlediği, ayrıca B hücre hasarını takiben iyileşme sürecini de hızlandırdığı bildirilmiştir.<sup>21</sup> Andersson, STZ ile 7.8 ± 1.3 ng/mg'a düşen insülin içeriğinin melatonin ile 19.2 ± 1.4 ng/mg'a yükseldiğini göstermiştir. Nitekim çalışmada melatonin gruplarında kan-glukoz seviyesinin diyabetik gruba göre azalmasını da insülin miktarının artmış olmasının rolü olabilir.<sup>21</sup>

Çalışmamızda Toluidin mavisi ile boyanmış kesitlerde yapılan incelemelerde, kontrol grubundaki sıçanların karaciğerlerinde portal alanda yer alan, damar ve safra kanalı çevresinde mavi-mor boyanan granüller ile fark edilen mast hücreleri izlendi. Oysaki diyabet grubunda mast hücrelerinin sayıları azalmıştı ve degranüle olduklarından zor fark edildiler. Melatonin grubunda ise mast hücreleri, diyabet grubuna göre korunmuş olarak izlendiler.

Kolichman; hipergliseminin perivasküler mast hücrelerinin degranülasyonunu önemli derecede arttırdığını bildirmiştir.<sup>22</sup> Diğer bir çalışmada; diyabetik sıçanların gingivalarındaki mast hücrelerinin degranüle olduğu, yer yer de nükleus ve sitoplazmasının hasara uğradığı gösterilmiştir.<sup>23</sup> Santos, mast hücre fonksiyonları üzerinde yaptığı araştır-

malarda, serbest oksijen radikallerinin mast hücre degranülasyonu için bir stimülatör olduğunu bildirmiştir.<sup>24</sup> Ayrıca Steiner hipoksi süresince izlenen mast hücre degranülasyonunun, antioksidan uygulamasıyla önlendiğini rapor etmiştir.<sup>25</sup> Biz de çalışmamızda; melatonin grubundaki mast hücre granüllerinin korunmuş olduklarını tespit ettik.

Çalışmamız, melatoninin STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda hiperglisemiye kontrol etmede etkili olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, kronik melatonin uygulanmasının, sıçanlarda STZ ile oluşturulan diyabetin neden olduğu karaciğer hasarını kontroller seviyesine indirmese de, hafiflettiği izlendi. Bu yüzden melatoninin, diyabetik karaciğer hasarının gelişimini önleyeceğini veya bulgularını iyileştireceğini düşünmekteyiz.

### **Teşekkür**

*İstatistiksel değerlendirmelerdeki katkılarından dolayı Doç.Dr. Saim Yoloğlu'na teşekkür ederiz.*

### **KAYNAKLAR**

- Koyuturk M, Tunali S, Bolkent S, Yanardag R. Effects of vanadyl sulfate on liver of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Trace Elem Res* 2005;104:233-47.
- Vural H, Sabuncu T, Arslan SO, Aksoy N. Melatonin inhibits lipid peroxidation and stimulates the antioxidant status of diabetic rats. *J Pineal Res* 2001;31:193-8.
- Baydas G, Canatan H, Turkoglu A. Comparative analysis of the protective effects of melatonin and vitamin E on streptozotocin-induced diabetes mellitus. *J Pineal Res* 2002;32:225-30.
- Damasceno DC, Volpato GT, de Mattos Paranhos Calderon I, Cunha Rudge MV. Oxidative stress and diabetes in pregnant rats. *Anim Reprod Sci* 2002;72:235-44.
- Sugiura M, Ohshima M, Ogawa K, Yano M. Chronic administration of Satsuma mandarin fruit (Citrus unshiu Marc.) improves oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat liver. *Biol Pharm Bull* 2006;29:588-91.
- Vijayalaxmi, Thomas CR Jr, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: From basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncol* 2002;20:2575-601.
- Sener G, Tosun O, Sehirli AO, Kacmaz A, Arbak S, Ersoy Y, et al. Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion. *Life Sci* 2003;72:2707-18.
- Milani E, Nikfar S, Khorasani R, Zamani MJ, Abdollahi M. Reduction of diabetes-induced oxidative stress by phosphodiesterase inhibitors in rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2005;140:251-5.
- Ozsoy-Sacan O, Yanardag R, Orak H, Ozgey Y, Yarat A, Tunali T. Effects of parsley (*Petroselinum crispum*) extract versus glibornuride on the liver of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 2006;104:175-81.
- Yanardag R, Bolkent S, Karabulut-Bulan O, Tunali S. Effects of vanadyl sulfate on kidney in experimental diabetes. *Biol Trace Elem Res* 2003;95:73-85.
- Yarat A, Tunali T, Yanardag R, Gursoy FO, Sacan OO, Emekli N, et al. The effect of Glurenorm (gliquidone) on lenses and skin in experimental diabetes. *Free Radic Biol Med* 2001;31:1038-42.
- Guven A, Yavuz O, Cam M, Ercan F, Bukan N, Comunoglu C, et al. Effects of melatonin on streptozotocin-induced diabetic liver injury in rats. *Acta Histochem* 2006;108:85-93.
- Montilla PL, Vargas JF, Túnez IF, Muñoz de Agueda MC, Valdelvira ME, Cabrera ES. Oxidative stress in diabetic rats induced by streptozotocin: Protective effects of melatonin. *J Pineal Res* 1998;25:94-100.
- Görgün FM, Öztürk Z, Gümüştaş MK, Kökoğlu E. Melatonin administration affects plasma total sialic acid and lipid peroxidation levels in streptozotocin induced diabetic rats. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65:695-700.
- Doi K, Yamanouchi J, Kume E, Yasoshima A. Morphologic changes in hepatocyte nuclei of streptozotocin (SZ)-induced diabetic mice. *Exp Toxicol Pathol* 1997;49:295-9.
- Anwar MM, Meki AR. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: Effects of garlic oil and melatonin. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2003;135:539-47.
- Kumar E, Cotran R, Robbins SL. Hücre zedelenmesi adaptasyonu ve ölümü. Mitchell RN, Cotran RS, editörler (Çeviri editörü: Aker H). *Temel Patoloji*. 7. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2003.p.9.
- Kume E, Ohmachi Y, Itagaki S, Tamura K, Doi K. Hepatic changes of mice in the subacute phase of streptozotocin (SZ)-induced diabetes. *Exp Toxicol Pathol* 1994;46:368-74.
- Ozsoy-Sacan O, Karabulut-Bulan O, Bolkent S, Yanardag R, Ozgey Y. Effects of chard (*Beta vulgaris L. var cicla*) on the liver of the diabetic rats: A morphological and biochemical study. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004;68:1640-8.
- Fernandez-Novell JM, Arino J, Guinovart JJ. Effects of glucose on the activation and translocation of glycogen synthase in diabetic rat hepatocytes. *Eur J Biochem* 1994;226:665-71.
- Andersson AK, Sandler S. Melatonin protects against streptozotocin, but not interleukin-1beta-induced damage of rodent pancreatic beta-cells. *J Pineal Res* 2001;30:157-65.
- Kalichman MW, Powell HC, Calcutt NA, Mizisin AP. Mast cell degranulation and blood-nerve barrier permeability in rat sciatic nerve after 7 days of hyperglycemia. *Am J Physiol* 1995;268(2 Pt 2):H740-8.
- Ozsoy N, Gül N. Characterization of the ultrastructure of gingival mast cells in alloxan-induced diabetic rats. *Cell Biochem Funct* 2005;23:333-7.
- Santos FX, Arroyo C, García I, Blasco R, Obispo JM, Hamann C, et al. Role of mast cells in the pathogenesis of postburn inflammatory response: Reactive oxygen species as mast cell stimulators. *Burns* 2000;26:145-7.
- Steiner DR, Gonzalez NC, Wood JG. Mast cells mediate the microvascular inflammatory response to systemic hypoxia. *J Appl Physiol* 2003;94:325-34.