



T.C.  
VAN YÜZÜNCÜYIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**DENEYSEL DİYABET MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA  
GEBELİK SÜRESİNCE HIPOKAMPUSTA PİRAMİDAL NÖRON  
SAYISINDAKİ DEĞİŞİMİN STEREOLOJİK OLARAK  
İNCELENMESİ**

Hemşire Azize YILDIZ  
TIBBİ HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
(TIP PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ

VAN 2019

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DENEYSEL DİYABET MODELİ OLUŞTURULAN RATLARDA  
GEBELİK SÜRESİNCE HIPOKAMPUSTA PİRAMİDAL NÖRON  
SAYISINDAKİ DEĞİŞİMİN STEREOLOJİK OLARAK  
İNCELENMESİ**

Hemşire Azize YILDIZ  
TIBBİ HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
(TIP PROGRAMI)  
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN  
Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ

VAN 2019

## KABUL VE ONAY

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Azize YILDIZ tarafından hazırlanan “Deneysel Diyabet Modeli Oluşturulan Ratlarda Gebelik Süresince Hipokampusda Piramidal Nöron Sayısındaki Değişimin Stereolojik Olarak İncelenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 11/10/2019



Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Başkanı



Prof. Dr. Süleyman KAPLAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Jüri Üyesi



Dr. Öğr. Üyesi Neşe ÇÖLÇİMEN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.



Prof. Dr. Semiha DEDE

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## ETİK BEYAN

T.C.  
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Deneysel Diyabet Modeli Oluşturulan Ratlarda Gebelik Süresince Hipokampusda Piramidal Nöron Sayısındaki Değişimin Stereolojik Olarak İncelenmesi” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Azize YILDIZ

Tarih: 11. 10. 2019

İmza: 

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktaran ve tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarıyla yol gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ, yine her türlü desteğini gördüğüm kıymetli hocam Dr.Öğr. Üyesi Neşe ÇÖLÇİMEN'e, Dr.Öğr. Üyesi Fikret ALTINDAĞ'a, doktora öğrencileri Tahir İĞİT, Jamal AL Halboosi ve Oğuzhan KUŐCU, AraŐ. Gör. Seda KESKİN'e teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, her koşulda ilgisi ve sevgisiyle yanımda olan canım babam Kerem TARLAK'a, canım annem Feride TARLAK'a, aileme, yol arkadaşım eşim Servet YILDIZ'a, hayatıma anlam katan canımın parçaları oğullarım Berat Can YILDIZ ve Mehmet Ali YILDIZ'a sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**YILDIZ A. Deneysel Diyabet modeli oluşturulan ratlarda gebelik süresince hipokampusta piramidal nöron sayısındaki değişimin stereolojik olarak incelenmesi. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Van, 2019.** Bu çalışmada Diyabetes mellituslu ve normal sıçanlarda, gebelik dönemlerindeki trimesterlere ait hipokampusta piramidal nöron sayısındaki değişim stereolojik yöntemlerle incelendi. Bunun için sıçanlar rasgele iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu (n:18), diyabetes mellitus grubu; Streptozotosin (STZ) ile deneysel diyabet oluşturulan grup (n:18) olarak ayrıldı. Diyabetes mellitus grubuna tek doz olarak hazırlanan 45mg/kg STZ intraperitoneal (i.p) uygulandı. Kontrol grubuna herhangi bir işlem yapılmadı. Uygulamadan 3 gün sonra her iki grup tartılıp kan şekere değerleri ölçüldü, diyabet grubunda kan şekerlerinin 200mg/dl üzerinde olanlar diyabet olarak kabul edildi. Trimester dönemleri için 7, 14 ve 21. günlerde anestezi altında açılan sıçanlardan beyin dokuları çıkarılarak rutin takip ve boyama yapıldı. Sayısal yoğunluk hesaplaması için fiziksel disektör kesitleri 5 µm kalınlığında her altıncı kesit olmak üzere toplam beş kesit bütün gruplardaki hayvanlar için alındı. Nöron sayımı için tüm kesitler Hematoksilen ve eozin ile boyandı. Preparatların stereolojik incelemesinde tarafsız sayım çerçevesi ile hücre sayımı yapıldı. İstatistiksel analizde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Stereolojik hesaplamalar sonucunda diyabet ve kontrol grupları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu( $p<0.05$ ).Ancak trimesterler arasında herhangi bir fark gözlenmedi.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabet, gebelik, hipokampus, stereoloji, streptozotosin.

## ABSTRACT

**YILDIZ A, Stereological examination of the change in the number of pyramidal neurons in the hippocampus during pregnancy in rats with experimental diabetes model. Van Yuzuncu Yil University, Institute of Health Sciences, Department of Medical Histology and Embryology, Master Thesis, Van, 2019.** In this study, the change in the number of pyramidal neurons in the hippocampus of trimesters during gestation period in diabetic and normal rats with stereological methods was investigated. For this purpose, rats were randomly divided into two groups; control group (n: 18) diabetes mellitus group; Streptozotocin (STZ) experimental diabetic group (n: 18) was divided into. 45 mg/kg STZ was administered intraperitoneally (i.p) to the diabetes mellitus group. The control group did not undergo any procedure. Three days after the administration, both groups were weighed and their blood glucose levels were measured. In the diabetes group, those with blood glucose levels above 200mg/dl were considered as diabetes. Routine follow-up and staining was performed by removing brain tissues from rats opened under anesthesia on days 7, 14 and 21 for trimester periods. For the numerical density calculation, the physical disector sections were taken for each group of animals in a total of five sections, each sixth section with a thickness of 5µm. All sections were stained with Hematoxylin and eosin for neuron counting. In the stereological examination of the preparations, cell counts were performed with unbiased counting frame. Mann-Whitney U test was used for statistical analysis. As a result of stereological calculations, the difference between diabetes and control groups was statistically significant ( $p<0.05$ ). However, no difference was observed between trimesters.

**Keywords:** Diabetes, hippocampus, pregnancy, stereology, streptozotocin.

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY .....	II
ETİK BEYAN.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET .....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER .....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	X
TABLOLAR LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ .....	1
2. GENELBİLGİLER .....	4
2.1. Diyabetes Mellitus .....	4
2.1.1. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırılması .....	5
2.1.2. Tip 1 diyabetes mellitus .....	5
2.1.3. Tip 2 diyabetes mellitus .....	6
2.1.4. Gestasyonel diyabetes mellitus .....	6
2.2. Sinir Sistemi.....	8
2.2.1. Hipokampusun yapısı.....	8
2.3. Stereolojik Yöntem .....	11
2.3.1. Stereoloji tanımı .....	11
2.3.2. Stereolojinin kullanım alanları .....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	15
3.1. Deneyin uygulanması.....	16
3.2. Doku takibi.....	21
3.3. Kesit alma .....	21
3.4. Dokuların boyanması .....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA .....	26
KAYNAKLAR .....	29
ÖZGEÇMİŞ .....	33
EKLER.....	34
EK 1. Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi .....	34



EK 2. Tez Orjinallik Raporu ..... 35



## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>STZ</b>	: Streptozotosin
<b>ip</b>	: İntraperitoneal
<b>mg</b>	: Miligram
<b>°C</b>	: Santigrat derece
<b>kg</b>	: Kilogram
<b>dk</b>	: Dakika
<b>dl</b>	: Desilitre
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>gr</b>	: Gram
<b>H&amp;E</b>	: Hematoksilen-eozin
<b>ml</b>	: Mililitre
<b>dl</b>	: Desilitre
<b>AKŞ</b>	: Açlıkkan şekeri
<b>g</b>	: Gram

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Sıçan hipokampusunun ışık mikroskobu altındaki görünümü .....	9
Şekil 2.	Fiziksel disektör uygulamasının şematik şekli .....	13
Şekil 3.	Tarafsız sayım çerçevesi .....	14
Şekil 4.	Vajinal plak .....	17
Şekil 5.	Östrus siklusu kontrolü.....	18
Şekil 6.	Toluidin mavisi ile boyanmış östrus siklusu .....	18
Şekil 7.	Sıçan beyni .....	19
Şekil 8.	Diyabet 1. trimester, piramidal hücreler orta bölgede yerleşik .....	23
Şekil 9.	Diyabet 2. trimester, piramidal hücreler orta bölgede yerleşik .....	23
Şekil 10.	Diyabet 3. trimester, piramidal hücreler orta bölgede yerleşik .....	24
Şekil 11.	Kontrol 1. trimester, piramidal hücreler orta bölgede yerleşik .....	24
Şekil 12.	Kontrol 2. trimester, piramidal hücreler orta bölgede yerleşik .....	25
Şekil 13.	Kontrol 3. trimester, piramidal hücreler orta bölgede yerleşik .....	25

## TABLÖLÄRLİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	Diyabetin intrauterin komplikasyonları.....	7
<b>Tablo 2.</b>	Diyabetin gebelik sonrası komplikasyonları .....	7
<b>Tablo 3.</b>	STZ öncesi tartılan diyabet grubu sığınlar .....	19
<b>Tablo 4.</b>	STZ öncesi tartılan kontrol grubu.....	19
<b>Tablo 5.</b>	STZ öncesi diyabet grubu açlık kan şekeri ölçümü.....	20
<b>Tablo 6.</b>	STZ öncesi kontrol grubu açlık kan şekeri .....	20
<b>Tablo 7.</b>	STZ sonrası diyabet grubu açlık kan şekerleri .....	20
<b>Tablo 8.</b>	Kontrol grubu açlık kan şekerleri .....	20
<b>Tablo 9.</b>	Gruplar arası karşılaştırma sonuçları.....	22
<b>Tablo 10.</b>	Gruplarda Trimesterler arası karşılaştırma sonuçları .....	22
<b>Tablo 11.</b>	Kontrol grubunda Trimesterler arası karşılaştırma sonuçları .....	22
<b>Tablo 12.</b>	Diyabet grubunda Trimesterler arası karşılaştırma sonuçları.....	22

## 1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), çağımızda hayat koşullarındaki farklılaşmaya bağlı olarak dünya çapında hızla çoğalan insülin eksikliği ya da insülin direnci sebebiyle oluşan karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozukluğu ile belirgin yüksek mortalite ve morbiditeye sahip endokrin ve metabolik bir hastalıktır (Balgetir ve Kocaman, 2016; Çiftçi ve Mert, 2013).

Dünya Sağlık örgütünün (WHO) 2011 yılında yayınladığı rapora göre dünyada yaklaşık 346 milyon diyabet hastasının olduğu ve bu rakamın 2030 yılında 439 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir. Diyabet prevalansındaki bu dramatik artışın genetik faktörler, yaşam süresinin uzaması, obezite ve fiziksel aktivitenin önemli derecede azalmasının bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Teknolojik ilerlemelerle birlikte yaşam süresinin uzaması ve diğer bazı faktörler sonucu dünyadaki diyabet hastalarının sayısındaki artış diyabet ve komplikasyonları hakkında bilimsel çalışmaların her geçen gün çoğalmasına sebep olmuştur (Dağ ve ark., 2016; Chapple ve Genco, 2013).

Diyabetes mellitus, birçok organ ve doku üzerinde uzun dönemde olumsuz etkiler oluşturmaktadır. Üreme sistemiyle ilgili olarak; abortus, fetal anomali, makrozomi, polihidroamnios, preeklampsi gibi gebelikte istenmeyen durumlara neden olmaktadır (Canbaz, 2010).

Diyabetin hipokampustaki nöronal yapılarda nörotransmitter salgılanması ve nörotransmitterlerin reseptörlerle kombinasyonu düzeyinde kimyasal, yapısal ve fonksiyonel çeşitli bozulmalara ve nöronal apoptozise neden olarak bilişle (öğrenme ve tecrübe yoluyla edindiğimiz bilgiler) ilgili işlevler de aksamalara neden olduğu yapılan araştırmalarla ortaya çıkmıştır (Köroğlu ve ark., 2004). Bilginin kısa süreli, uzun süreli hafızaya dönüştürülmesinde, hipokampus bölgesi rol oynar (Tanbek, 2015). Yapılan çalışmalarda diyabete bağlı olarak öğrenme ve hafıza bileşenlerinin üzerinde ortaya çıkan zayıflamanın, beynin öğrenmede rol alan hipokampus vb. bölgelerinde zamana bağlı olarak oluşan nörokimyasal değişikliklerle alakalı olduğunu ortaya koymaktadır (Yonğuç, 2009).

Hipokampus histolojik olarak üç bölüme ayrılmaktadır ve bu üç bölümün tamamına hipokampal formasyon adı verilmektedir. İlk bölüm CA-esas hipokampus (hipokampus proper) diğer bölümler ise gyrus dentatus ve subikulumdur. Fonksiyonel bakımdan Cornu ammonis (CA) ve gyrus dentatus en önemli bölgeleridir. Cornu ammonis içerdiği hücre farklılıklarından dolayı CA1, CA2, CA3 ve CA4 olmak üzere dört alt bölgeye ayrılır. Hipokampusun bilhassa davranış oluşturma ve hafıza ile ilişkili fizyolojik olaylarda kaydedeğer rolü vardır. Hipokampus amigdala, orbitofrontal korteks ve ön singulat korteksle beraber bilgi işleme sürecinde ve emosyonel bellek ile deklaratif bellek oluşumunda rol oynar (Okudur, 2013; Duvernoy, 2005).

Gittikçe prevalansı artan diyabetes mellitus, obezite ve bunlara bağlı oluşan metabolik bozukluklar ve akabinde gelişen nöropatidir. Hipokampus ve ilgili yapıların (entorhinal korteks, subiculum gibi) uzaysal bilgiyi kullanmayı gerektiren öğrenme ve bellek testlerindeki rolü pek çok çalışmada araştırılmıştır. Hipokampus uzaysal belleğin oluşturulmasında ve yön öğrenilmesinde, etraftaki nesnelere referans alınarak kognitif haritanın oluşturulmasında (allocentric kognitif map) önemli, belki de esas role sahip olmakla birlikte uzaysal öğrenmenin diğer elemanları muhtemelen diğer beyin yapıları tarafından sağlanmaktadır. Bu yapılar kısa süreli bellek (çalışma belleği) için frontal lob, uzaysal oryantasyon, dikkat ve insanın veya deneğin kendini referans alarak (egocentric, body-related mapping) oluşturduğu haritalama için parietal kortekstir (Yonguç, 2009).

Ratlarda streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabetin hipokampusta pyramidal nöron sayısında azalmaya, öğrenme ve bellek sorunlarına neden olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Yonguç, 2009).

Diyabetes mellitus ilerleyişinde kognitif işlevlerde aksama görülmektedir. DM hastaları diyabeti olmayanlarla kıyaslandıklarında, özellikle hafıza ve yönetsel işlevleri kapsıyacak biçimde kognitif fonksiyonlarda kayıp gelişir. Tip 2 DM'de dikkat, hafıza öğrenme ve psikomotor yeterlilik azalmakta; Tip 1 DM'de ise psikomotor ve mental yeterlilikte azalma görülmektedir. Diyabetteki şu belirtilerden; diyabetin başlangıç yaşı, kötü glisemik kontrol ve ilerleyen yaş, eşlik eden insülin rezistansı ve metabolik belirtiler gibi unsurlar sebep olarak görülmektedir (Ertörer, 2013).

Uzaysal belleğin işlevinin bu yapıların hepsinin yüksek seviyedeki organizasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Hipokampus lezyonlarının hayvanlarda ve insanlarda spontan dikkati, uzaysal öğrenmeyi ve uzaysal bellek kullanımını bozduğu gösterilmiştir. Hipokampus, hayvanların davranışlarını düzenlemeleri ve kontrol etmeleri için uzaysal bilgiyi kullanmalarında önemli rol oynar. Medial temporal lob sisteminin önemli bir komponenti olan hipokampus eksplisit bellek oluşumunda görevlidir. Normal insanların beyinlerinde yapılan fonksiyonel görüntülemelerde sağ hipokampus'ta kelimeler, nesnelere, kişiler için olan belleğe göre uzaysal bellekte daha yoğun hipokampal aktivite gözlemlenmiştir. Kelimeler, nesnelere, kişiler için olan bellek dominant hemisfer'de bulunan sol hipokampus'ta daha yoğun aktiviteye neden olmuştur. Bu fizyolojik bulgular, sağ hipokampus lezyonlarının uzaysal oryantasyon sorunlarına yol açarken, sol hipokampus lezyonlarının sözel bellek defektlerine yol açmasını desteklemektedir (Yonguç, 2009). Hipokampus uzaysal belleğin oluşturulmasında ve yön öğrenilmesinde, etraftaki nesnelere referans alınarak kognitif haritanın oluşturulmasında (allocentric kognitif map)önemli, belki de esas role sahip olmakla birlikte uzaysal öğrenmenin diğer elemanları muhtemelen diğer beyin yapıları tarafından sağlanmaktadır. Kaynak taramalarımızda DM'lu sıçanlarda gebeliğin üç farklı döneminde anaç ratların hipokampuslarında piramidal nöron sayısındaki değişimi belirleyen bir çalışmaya rastlanmadı.

Bu çalışmamızda DM'lu ve normal sıçanlarda, gebelik dönemlerine ait trimesterlerinde, özellikle 7.,14. ve 21.günlerdeki hipokampusta piramidal nöron sayısındaki değişimi sayısal yoğunluk esasına dayalı olan stereolojik yöntemlerle değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENELBİLGİLER

### 2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetle ilgili en eski bilgiler Milattan önce 1550'li yıllarda Mısırda yazılan Ebers papirüslerinde bulunmuştur. Bu papirüste, sık idrara çıkma ve idrarla şeker kaybetme ile karakterize bir hastalıktan bahsetmişlerdir. Milattan önce 4. ve 6. yüzyıllarda hint hekimleri şeker hastalığını 'tatlı idrar hastalığı' olarak isimlendirmişlerdir (Akın, 2013; Taşpınar, 2006).

Diyabet pankreastan salınan insülin hormonunun eksikliği, yeterince üretilmemesi, üretilen insülinin uygun bir şekilde kullanılamaması sonucunda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında bozukluğa yol açan metabolik ve endokrin bir hastalıktır (Akın, 2013; Çiçek, 2017).

Diyabetes Mellitus yaşam boyu takip ve tedavi edilmesi gereken, yan etkileri sebebiyle hayat niteliğini bozan süregelen bir hastalıktır. Hipergliseminin uzun zaman devam etmesi ile birçok organ ve sistem etkilenmektedir.

Önemli bir sağlık sorunu olan diyabet hastalığı çağın getirdiği nüfus çoğalması, yaşlanma, kentleşme, obezite ve bedensel aktivitelerin azalması vb. unsurlarla alakalı olarak her geçen gün çoğalmakta, üretim zamanında olan birçok bireyi çalışamaz durumu getirmekte ve yaşam süresinin kısılmasına sebep olmaktadır (Akın, 2013).

Diyabet, sınırları kesin olarak çizilmiş bir hastalık olmayıp farklı patolojik aşamalar ve etyolojik faktörler içeren bir hastalıktır (Taşpınar, 2006).

Diyabetin görülme sıklığı toplumlar arasında farklılık gösterebilir ortak görüş diyabetin ölüm nedenleri arasında üst sıralarda olmasıdır (Çoşansu ve Erdoğan, 2009). 1921'de insülinin bulunması bütün diyabet türlerinin tedavilerinde bakış açısını değiştirmiş olup kalıcı bir tedavi yöntemi belirlenmemiştir (Çiçek, 2017).



### **2.1.1. Diyabetes mellitusun etiyolojik sınıflandırılması**

#### 2.1.2. Tip 1 Diyabetes mellitus

a. Tip 1A Diyabetes mellitus

b. Tip 1B Diyabetes Mellitus

#### 2.1.3. Tip 2 Diyabetes mellitus

#### 2.1.3. Gestasyonel Diyabetes mellitus

### **2.1.2. Tip 1 diyabetes mellitus**

Bu tür diyabet insüline bağımlıdır. Küçük yaşlarda başlayan süreğen hastalıklardan biridir. Tip 1 diyabet ergenlikle belirginleşir, yaşlılıkla beraber ilerler. Uzun dönemde komplikasyonlarıyla önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturur (Kaya, 2016; Çiçek, 2017). Her yaşta ortaya çıkmakta fakat daha çok 30 yaş altında görülmektedir (Demirbağ, 2016). Pankreasın langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinin otoimmün harabiyetiyle ortaya çıkan insülin yetersizliğiyle karakterize bir hastalıktır (Demirbağ ve Kaya, 2016). Bu hastalar yaşamın devamı için ömür boyu insüline bağımlıdırlar. İnsülin olmazsa bu hastalarda ketoasidoz ve koma gibi önemli metabolik komplikasyonlar görülür (Kaya, 2016).

Tip 1 diyabetin etkenleri net olarak bilinmemekle beraber kalıtsal olarak hassas kişilerde dış çevre unsurlarının pankreas beta hücrelerinde yıkıma sebep olan immün cevabı tetiklediği düşünülmüştür. Toksinler, virüsler, diyet ve stres gibi faktörler Tip 1 diyabetin nedenlerinden sorumlu görülen sebepler arasındadır (Çiçek, 2017).

Tip 1 diyabet mutlak insülin eksikliğiyle karakterize olup; immün kökenli olan tip 1a ve otoimmünite dışındaki nedenlerden kaynaklanan tip 1b olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Demirbağ, 2016; Saka, 2003; Fiallo-Scharer, 2004).

### **2.1.3. Tip 2 diyabetes mellitus**

İnsülin eksikliğinden çok hücreli düzeyde insülinin kullanılmamasıyla karakterizedir. Tip 2 diyabet obezlerde, bel ve karın çevresi geniş olan bireylerde daha sık rastlanır. 40 yaş üstü bireyler de daha sık görülür ancak, yaşam şekli ortaya çıkma yaşını etkilemektedir. Klasik diyabet belirtileri çok belirgin olmamakla beraber sinsi ilerleyen metabolik bir hastalıktır (Akın, 2013). Diyabet hastalarının büyük çoğunluğunu bu grup oluşturmakla beraber başlangıçta genellikle insülin tedavisine ihtiyaç duyulmamaktadır (Akın, 2013). Tip 2 diyabetli hastalarda insülin eksikliğinden daha çok insülin çokluğu ve rezistansı söz konusudur (Kaya, 2016).

Kontrol edilemeyen ve sürekli hiperglisemiyle seyreden Tip2 DM çeşitli komplikasyonlara neden olduğu ve tedavisi ömür boyu sürdüğü için kesin tanıdan emin olmak gerekir (Çiçek, 2017; Şahin, 2016).

### **2.1.4. Gestasyonel diyabetes mellitus**

Diyabet gebelik süreci, doğum ve doğum sonrası komplikasyonlara yol açarak anne ve bebeğin yaşamında önemli etkilere sebep olmaktadır. Bu nedenle gebelik ve gebelik esasında oluşan diyabetin kontrol altında tutulması hayati önem taşımaktadır. Diyabetle komplike olmuş gebelikler anne ve fetüs açısından riskli olduğu için yakın takip gerekmektedir.

Hayati önem taşıyan organlarda (kalp, göz, böbrek, damarlar ve sinirlerde) diyabet zamanla yapısal değişikliklere sebep olmaktadır. Diyabet hangi yaşta oluşmuş olsada; kognitif bozukluk için bir risk faktörüdür (Diyabet, Obezite ve Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu Dergisi, 2013).

Gestasyonel diyabetes mellitusun anne ve fetusta yol açtığı sorunlar; gebeliğin mevcut diyabeti şiddetlendirdiği, gizli kalmış şekeri ortaya çıkardığı ya da sağlıklı olduğu düşünülen bireylerde glikoz tolerans testlerini bozduğu bilinmektedir (Tablo 1-2) (Yetkin, 2017).

**Tablo 1.** Diyabetin intrauterin komplikasyonları

<b>İlk Trimester</b>
Spontan Abortus
Konjenital Malformasyonlar
Ketoasidoz
Hipoglisemi
<b>İkinci ve Üçüncü Trimester</b>
Ketoasidoz
Hipoglisemi
Albuminüri, Nefrotik sendrom
Gebeliğin tetiklediği hipertansiyon
Preeklampsi, Eklampsi
Polihidroamnios
Preterm doğum
Ani fetal kayıplar
İntrauterin gelişme geriliği
Makrozomi
Artmış sezaryenle doğum

**Tablo 2.** Diyabetin gebelik sonrası komplikasyonları

<b>Neonatal Komplikasyonlar</b>
Makrozomi
Gelişme geriliği
Preterm doğum
Konjenital malformasyonlar
Respiratuar distres sendromu (RDS)
Hipoglisemi
Yenidoğan sarılığı
Polisitemi
Hipokalsemi

## **2.2. Sinir Sistemi**

Sinir sistemi, iç veya dış çevrede oluşan değişimleri saptayan, uyarıları çözümleyerek, kasların ve endokrin bezlerinin aktivitesini değiştirerek uygun yanıtı oluşturan ve bunları ilgili organlara ulaştıran sistemdir. İnsanda sinir sistemi 100 milyon nörona, sayıları nöronların 8-10 katına ulaşan gliya hücrelerinden ve bol kan damarı içeren az miktarda ince bağ dokusundan oluşmaktadır. Gliya hücrelerinin sayıları nöronların sayılarından daha fazladır ancak hacim olarak nöronların yaklaşık yarısı kadar yer kaplar (Eşrefoğlu, 2016).

Nöronlar; uyarı alabilen, iletebilen, değiştirebilen, nörotransmitter ve diğer bilgi moleküllerini üretebilen hücrelerdir. Nöronlar, sinaps denilen özelleşmiş alanlar aracılığıyla bilgi akımı yolu ile birbirleriyle ilişik kurarak yaygın bir ağ oluştururlar. Nöronlar uzantılı hücrelerdir. Nükleus ve etrafındaki sitoplazmadan oluşan hücre gövdesine soma veya perikaryon denir. Nöron sitoplazmasına ise nöroplazma denir. Hücre gövdesinden iki tür sitoplazmik uzantı çıkmaktadır. Somadan çıktıktan sonra çok sayıda dallanarak ilerleyen uzantılara dendrit, her nöron için bir tane olan uzantıya ise akson denir. Aksonlar, hücre gövdesinden bir başka nörona veya efektör hücreye uyarı iletirken; dendritler periferden gelen uyarıyı hücre gövdesine iletir (Eşrefoğlu, 2016; Solakoğlu, 2015; Eroshenko, 2013).

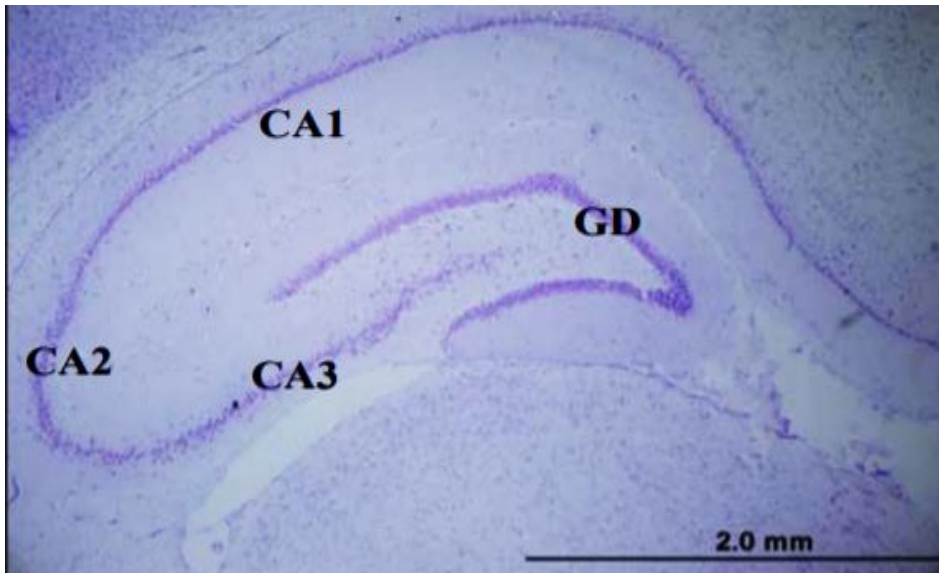
### **2.2.1.Hipokampusun yapısı**

#### **2.2.1.1. Hipokampusun anatomisi**

Hipokampusun beyindeki yeri temporal lobun derinlerinde bazal ganglion ile lateral ventrikül komşuluğundadır. Hipokampus dikey kesitlerinde denizatını anımsatması sebebi ile 1500'lü yılların sonuna doğru anatomist Arantius tarafından Latince bu anlama gelen 'Hipokampus' (hippos=at, kampos =deniz canavarı) şeklinde isimlendirilmiştir. Bundan iki yüzyıl sonra Mısırlı anatomistler tarafından 'Ammon's horn' ya da 'Cornu Ammonis' şeklinde tekrar adlandırma yapılmıştır. (Okudur, 2013). Hipokampus subiculum ve gyrus parahippocampalis'in medialinde, ventriculus lateralis'in cornu inferius'u boyunca kıvrılmış bir kabarıklık oluşturacak şekilde uzanır. Denizatına benzerliği nedeniyle hipokampus (denizati) denilmiştir.

Hipokampuskoç boynuzuna benzediği için cornu ammonis (CA)'de denilmektedir (Okudur, 2013).

Hipokampus, amigdalooid çekirdeğe yaklaşarak diğer ucu temporal lobun ventromedial korteksini meydana getiren parahipokampal girusla bir araya gelir. Hipokampus ve ona ait temporal lob sistemleri; cisimler, hipotalamus, serebral korteks gibi temel limbik sistem alanlarıyla birçok dolaylı ilişki oluşturur. Hipokampal formasyon, subikulum dentat girus, hipokampusun oluşturduğu ve parahipokampus tarafından çevrelenen, kendi etrafında katlanmış bir primitif kortikal yapıdır. Her türlü hissi tecrübe, hipokampusun en azından bir kısmını etkin kılar. Buna karşılık hipokampus, özellikle en büyük çıkış yolu olan forniks yoluyla hipotalamus, ön talamus ve limbik sistemin başkaalanlarına iletiler yollar. Böylece hipokampus gelen hissel iletileri başka hedefler için uygun tutum ve tepkileri iğerisinden geçiren ilave kanal görevi yapar. Hipokampusun üç katmanı ve dentat girus allokorteksin hücresel özelliklerini gösterir (dendrit, piramidal hücre ve akson). Hipokampusun korteks bandı; hücre büyüklüğüne, hücre fazlılığına ve genişliğine göre dört kısma ayrılır. Hipokampusun kuyruk tarafı (CA1), kuyruğa yakın gövde kısmı (CA2), baş bölgesine yakın olan gövde bölümü (CA3) ve baş bölgesi (CA4) olacak şekilde isimlendirilir (Candemir, 2008; Cohen ve Sherman, 1983).



**şekil 1.** Sıçan hipokampusunun ışık mikroskobu altındaki görünümü (Cresyl viyolet x4 büyütme), CA: Cornu Ammonis, GD: Gyrus Dentatus (Deneklerden alınan beyin dokusu görüntüsüdür) (Okudur, 2013).

### **2.2.1.2. Hipokampusun embriyolojisi**

Serebral lobların kenarlarının diensefalon tavanına yapışık olan bu kısımda henüz olgunlaşmamış sinir hücrelerinin gelişimi oluşmaz ve bu alan ince kalır. İnce kalan bu alanda, ikinci ayın ortalarında bu lobların duvarı damarlarla çevrili olan ve yıldız şeklindeki bağ doku hücrelerinin meydana gelmesiyle koroid pleksus meydana gelir. Koroid pleksus; koroid fissür şeklinde isimlendirilen bu yolu izleyerek uçtaki ventrikülün içine doğru ilerler. Koroidal fissürün üstündeki hemisfer duvarı kalınlaşır ve hipokampus meydana gelir. Hipokampus sonrasında kendi içinde katlanarak lateral uçtaki ventrikülün içine girecek şekilde büyür (Candemir, 2008).

### **2.2.1.3. Hipokampusun histolojisi**

Hipokampus histolojik olarak üçe ayrılır ve bu yapıya hipokampal formasyon adı verilir. İlk bölüm esas hipokampus deneni cornu amnios diğer bölümler ise gyrus dentatus ve subikulumdur. Gyrus dentatus ve cornu amnios fonksiyonel olarak en önemli alanlardır. Esas hipokampus deneni cornu amnios ihtiva ettiği hücrelerin farklılıklarından dolayı CA1, CA2, CA3, CA4 olarak dörde ayrılır. CA1 subikuluma en yakın olanı, CA3 gyrus dentatus'a en yakın olan bölümdür. Gyrus dentatus ve CA3 arasında CA4 bulunmaktadır. CA4 bağlantı lifleri ve içerdiği hücreler açısından CA3'ten farklı olmadığı için gruplamadan çıkarılmıştır. CA1 hipokampusun en karmaşık bölgesidir. Bu alanda internöronlar ve piramidal hücreler bulunur. Hipokampusta granüler hücreler gyrus dentatus'ta piramidal hücrelerin tamamı cornu amnios boyunca lokalize olmuştur. CA3 alanında bulunan hücrelerin gyrus dentatus'un granüler hücrelerinden gelen mossy liflerini alır. Buradaki piramidal hücreler boyut olarak daha fazladır. CA2'de piramidal hücrelerin yoğun bulunur ve mossy lifleri kaybolur (Okudur, 2013).

Hipokampus üç katmanlı archicortex yapıdadır. Piramidal hücre katmanı ile bu katmanın altında ve üstünde ağ şeklindeki yapılardan oluşur. Hipokampusun tüm katmanlarında laminer organizasyon tanımlanmış ve bu organizasyon benzerdir (Yonguç, 2009).

#### **2.2.1.4. Hipokampusun fonksiyonları**

Hipokampusun bellek ve öğrenme ile ilgili fizyolojik olaylarda rolü vardır. Bilginin kısa süreli hafızadan uzun süreli belleğe dönüştürülmesinde görev alır. Hipokampus orbitofrontal korteks, amigdala ve ön singulat korteks ile bilgiyi işleme sürecinde deklaratif ve emosyonel bellek oluşumunda görev alır. Diyabetin hipokampusdaki nöron ve nörotransmitterlerin salınması ve reseptörlerle kombinasyonu düzeyinde fonksiyonel, kimyasal, yapısal bozulmalara ve nöron ölümüne sebep olup bilişsel fonksiyonları bozmaktadır. Yapılan birçok çalışmada diyabete bağlı öğrenme ve hafızadaki zayıflamanın hipokampusda meydana gelen nörokimyasal değişikliklerle ilişkisi olduğu ortaya konmuştur (Yonguç, 2009).

Hipokampus uzaysal belleğin oluşmasında, yön tespitinde etraftaki cisimlerden yararlanılarak kognitif haritanın oluşturulmasında önemli görevi vardır. Hipokampus lezyonlarının insan ve hayvanlarda uzaysal öğrenmeyi, uzaysal bellek kullanmayı ve spontan dikkati bozduğu görülmüştür. Hipokampus hayvanların davranış öğrenmeleri ve bu davranışların kontrolünü sağlamalarında uzaysal bilgiyi kullanmalarında rolü vardır. Sağlıklı bireylerde yapılan görüntülemelerde sağ hipokampus'te bireyler, cisimler, sözcükler için olan hafızaya göre uzaysal hafızada daha yoğun bir hipokampal etkinlik gözlenmiştir. Sol hipokampus'te sözcükler, bireyler ve nesnelere daha yoğun bir etkinliğe sebep olmaktadır. Sol hipokampus lezyonlarının sözel hafıza kusurlarına, sağ hipokampus lezyonlarının ise uzaysal oryantasyon sorunlarına sebep olmaktadır (Yonguç, 2009).

### **2.3.Stereolojik Yöntem**

#### **2.3.1.Stereoloji tanımı**

Stereoloji, üç boyutlu mikroskobik yapıların kantitatif verileri elde etmek için özel olarak tasarlanmış basit, etkili ve güvenilen analizler yapmaya yarayan bilim dalıdır.

Stereoloji'de istatistiksel anlamda sıklıkla kullanılan iki kavram vardır. Bunlar; 'tarafsızlık' ve 'etkinlik'dir. Etkinlik en az miktarda zaman harcanarak en az düzeyde

değişkenlik gösteren verilerin elde edilmesidir. Tarafsızlık ise asıl değerden sistematik sapma göstermeyen sonuçların bulunmasıdır (Akalan ve Demirkıran, 2013; Yonguç, 2009).

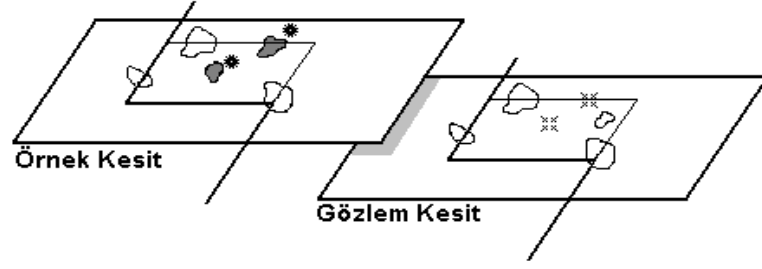
Kesitlerin, bir yapıyı oluşturan parçalarıyla kesişen ve içinden geçen düzlemler şeklinde olduğunu varsayarsak, yapının tüm parçaları bu kesitte büyüklüğü, sayısı ve yer tuttuğu hacim, alan ve uzunluğuyla alakalı bir şekilde görüntüler meydana getirir. Meydana gelen görüntü yapıyı ihtiva eden parçalar hakkında veri toplamak için kullanılır. Ancak bu yapının içeriğinde mevcut olan bileşenlerin kesitleri, meydana gelen görüntüleri sadece bulunduğu yapının kesit düzlemi üstündeki temsillerinden oluşurlar. Mevcut, bu görüntülerden (izdüşüm) yararlanarak yapılacak yorumlar, bu profillerin ait oldukları parçaların üç boyutlu durumlarına göre, doğru bilgilerin elde bulunmamasında dolayı, yanıltabilmektedir (Kaplan ve ark., 1997; Yıldız, 2011).

Disektör yöntemi; Sterio tarafından 1984’de tanımlanmıştır (Ünal ve ark., 2002). Disektör mevcut bir “t” aralığıyla birbirinden fiziki ve optik olarak uzaklaşmış iki kesit düzleminden meydana gelen üç boyutlu hacim sayısının hesaplanmasını sağlayan bir metottür. Disektörde hedef kesit alınırken taneciklerin ilk başladığı ve son görüldüğü noktaları yani taneciklerin uçlarını saptamaktır (Kaplan ve ark., 1997).

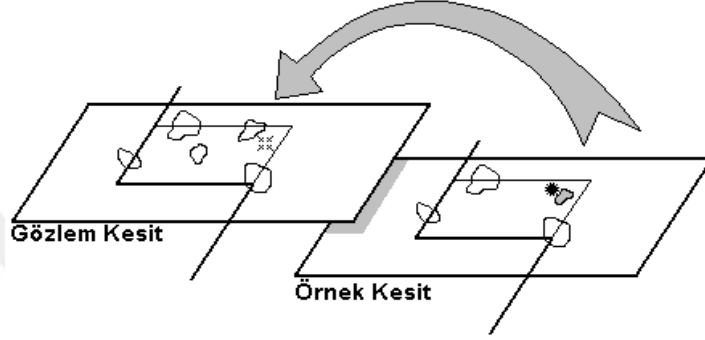
Fiziksel disektör; bilinen ilk disektör yöntemidir. Bu yöntemde sayım yapmak için ard arda alınan iki kesit lazımdır. Bir kesitte bulunan ama diğerinde olmayan tanecikler sayılır (Şekil 2). Ard arda alınan kesitler arasındaki mesafe “disektör yüksekliği” olarak isimlendirilir. Kesitler arasındaki uzaklık yani disektör yüksekliği boyunca disektör taneciklerinin uçları sayılır. Bulunan tanecikler sayısal yoğunluğu gösterir ve “Nv” ile ifade edilir (Kaplan ve ark., 1997).

Bu iki tane ard arda alınan kesitin biri gözlem biri örnek kesittir. Gözlem ve örnek kesit incelendiğinde birinde olup diğerinde olmayan taneciğe ait izdüşüm sayılır. Örnek kesitte bulunan tanecik profili gözlem kesitinde bulunmuyorsa, disektör taneciğinin izdüşümü sayılır ve “Q” simgesiyle ifade edilir. Bu sayılanlar disektör yüksekliğindeki tanecik uçlarıdır (Kaplan ve ark., 1997).





A

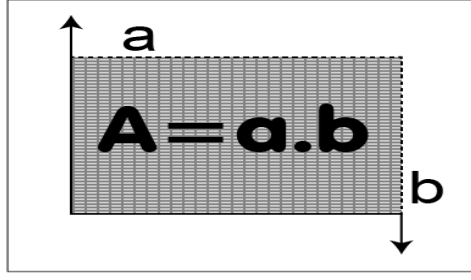


B

**Şekil 2.** Fiziksel disektör uygulamasının şematik şekli (Kaplan ve ark., 1997).

Tarafsız Sayım Çerçevesi; Stereolojik metodların kesit alanlarında yapılan örneklemlerden biri de tarafsız sayım çerçevesinin kullanılmasıdır. Çünkü hücreleri ancak bu şekilde büyütülmüş halde rahatlıkla görüntülenebilir. Kesitlerden elde edilen görüntüler hücrelerin iki boyutlu resimleridir. 1977 yılında Gundersen tarafından 'tarafsız sayım çerçevesi' geliştirilmiştir (Akdoğan, 2000).

Tarafsız sayım çerçevesi; bir düz ve kalın, bir kesikli ve ince iki çizgiyle ifade edilen dörtkenarlı olan kare veya dikdörtgendir (Şekil 3). Pek değişik gözükmese de diğer sayım çerçevelerinden farklıdır. Kalın ve devamlı çizgiler yasak, ince ve kesik çizgiler dahil kenarlardır. Devamlı çizgilere rastlayan izdüşümler sayılmazken, kesik çizgilere denk gelen izdüşümler sayılır. Sayım çerçevesinin özelliği yasak kenarların uzantılarıdır. Görüntü alanının tamamını kaplayacak şekilde uzantılar uzatılırlar (Gundersen ve Jensen 1987). Sayım çerçevesinin üzerine yerleştirildiği alandan küçük olması, profilin aynı hücreye ait olup olmadığını fark edilmesini sağlar (Kaplan ve ark., 1997). Tanecik sayım izdüşümlerin sayılması için en uygun metottur (Gundersen ve Jensen, 1987).



Şekil 3. Tarafsız sayım çerçevesi (Kaplan ve ark., 1997).

### 2.3.2. Sayısal yoğunluk hesaplamaları

Disektörün temel uygulaması, aralarında bir mesafe olan iki enine parçacığı parçacık yüksekliğinin minimum ile karşılaştırmasıdır. Disektör partikülü, diseksiyon yöntemi ile sayma sırasında sayılabilen partiküllere verilen addır. Fiziksel disektörde, saymak için alınan kesit çiftlerinden biri referans bölümü, diğeri ise arama bölümü olarak kullanılır. Bu bölümler incelenir ve gözlem bölümünde olmayan numune bölümündeki partiküller disektör partikülleri olarak sayılır ve “Q<sup>-</sup>” sembolü ile gösterilir. Bunlar disektörün yüksekliği içinde örneklenebilen partikül uçlarıdır.

$$\text{Sayısal Yoğunluk formülü için: } N = \frac{\sum Q^-}{h \cdot \sum a(\text{çer})} * V(\text{ref})$$

Burada, N toplam parçacık sayısını; Q<sup>-</sup> disektör parçacıklarının sayısıdır; h, kesitler arasındaki mesafedir (yani disektörün yüksekliği); a (çer), sayımda kullanılan tarafsız sayımı çerçevesinin alanını gösterir. Eğer toplam hacim hesaplanacak ise referans hacim ile çarpılarak sonuca gidilir. Eğer V (ref) değeri bu formülden çıkarılırsa, ortaya çıkan değer, toplam hacim dikkate alınmadığından *parçacıkların sayısal yoğunluğu* olacaktır. Ancak, çoğu durumda, sayısal yoğunluk değeri, toplam parçacık sayısındaki değişiklik hakkında doğrudan bilgi sağlamadığından, bu değeri özellikle karşılaştırmalı çalışmalarda kullanmak ve ilgili biyolojik yorumlamaları yapmak uygun olmayabilir. Optik Parçalama Yöntemi nöron sayısını değerlendirmede etkinliği ve tarafsızlığı sebebiyle nörobilimde ‘altın kural’ olarak kabul edilmiş ve özellikle de hipokampus’ta nörolojik nicel çalışmalarda yaygın olarak tercih edilmektedir (Yonguç, 2009).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 24.08.2017 Tarih No: 08 sayılı etik izin ile başlanmıştır. Deney Hayvanları Ünitesinden 2 aylık erişkin, ortalama 190-250 gr ağırlığında 36 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan temin edildi. Sıçanlar rastgele olarak 2 gruba (kontrol ve diyabet) ayrıldı. Deney hayvanları standart kafeslerde, 12/12 ışık/karanlık siklusu, 22°C sıcaklıkta, standart pellet yem ve musluk suyuyla *ad libitum* beslenmeye tabi tutuldular.

#### **Streptozotosin (STZ) hazırlanması**

STZ deneysel diyabet oluşturmak için en çok kullanılan ajandır. STZ diyabet oluşturmak için intraperitoneal verildi. STZ ile yapılan diyabet modelinde hangi yaşta verilirse verilsin diyabet tablosu oluşmaktadır. STZ pankreasın Langerhans adacıklarındaki  $\beta$  hücre tahribatına sebep olarak hiperglisemik ve hipoinsülinemik duruma neden olur. Diyabetik bireylerde olduğu gibi, STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda da kalp, göz, böbrek ve sinir sistemin de organ hasarları oluşur (Yonguç, 2009; Erbaş, 2015).

Onbeş ml sitrat tampon (pH:4.5) 270 mg STZ taze olarak hazırlanıp (buzlu ortamda saklanmak koşuluyla) 45 mg/kg olacak şekilde (tek doz) periton içi yolla sıçanlara enjekte edildi. Yirmidört saat önceden aç bırakılan sıçanlara 0,5ml STZ (45mg/kg) injeksiyon yapıldı ve 72 saat sonra açlık kan şekeri düzeyi 200 mg/dl ve üzerinde olan sıçanların diyabetli olduğu kabul edildi. STZ uygulamasından sonra hayvanlar yem ve su alımında serbest bırakıldı.

#### **% 1 Toluidin Blue hazırlanması**

0.1 gr toluidin O mavisini (CC) 100 ml suda çözülür.

#### **Hematoksilen boya hazırlanması**

Harris Hematoksilen Solüsyonu

Hematoksilin 1 g

Etil alkol 10 ml

Potasyum alum (alüminyum potasyum / amonyum sülfat) 20 g

Damıtılmış su 200 ml

Civa oksit 0.5 g

Buzul asetik asit 8 ml

### **Eozin boya hazırlanması**

2- Eozin Solüsyonu

Eozin Yellowish 2 g

Distile su 150 ml

Etil alkol 350 ml

Glasiyal asetik asit 15 ml (Bancroft ve Stevens, 1996;Demir, 2001).

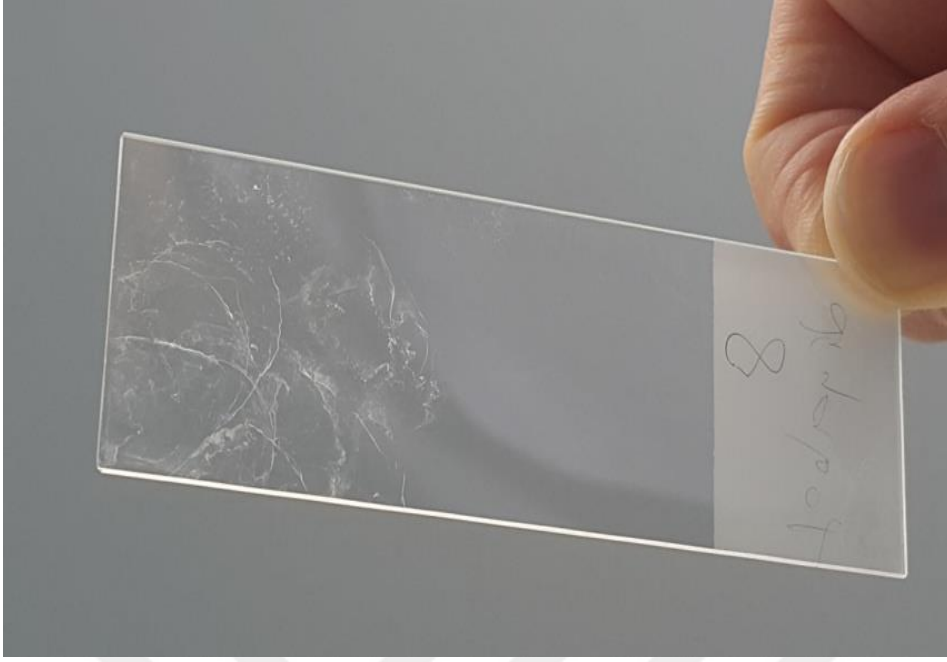
### **3.1. Deneyin uygulanması**

Hiç doğum yapmamış 36 adet Wistar albino cinsi dişi rat rastgele olarak kontrol grubu (18 adet) ve diyabetes mellitus (DM) grubu (18 adet) olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Deneyden önce tüm deney hayvanlarının ağırlıkları tartılarak kaydedildi (Tablo 3-4). Kuyruk veninden her iki grubun deney öncesi kan şekerlerine bakıldı (Tablo 5-6). Diyabetes mellitus grubuna tek doz taze olarak hazırlanan 45mg/kg streptozosin (STZ)intrapertoneal (ip) uygulandı. Kontrol grubuna herhangi bir işlem yapılmadı. Uygulamadan 3 gün sonra her iki grup tartılıp kan şekerleri ölçüldü. Diyabet grubunda kan şekerlerinin 200mg/dl üzerinde olduğu tesbit edilerek diyabet tablosunun oluştuğu görüldü (Tablo 7-8). Bundan sonra sıçanların vajina girişine bir damla serum fizyolojik damlatılıp pamuklu çubuk yardımıyla smear alındı (Şekil 4). Oda sıcaklığında smearler kurutularak fiksasyon sağlandı. Yüzde birlik toluidin mavisi ile 5 dakika boyanan preparatlar distile suyla yıkandıktan sonra entellan ile kapatılıp lam-lamel arasında incelendi (Şekil 5). Mikroskopta incelenip fotoğrafları çekildi (Şekil 6). Diyabet ve kontrol grubundaki sıçanların smearlerinde östrus siklusunda olduğu tesbit edilen dişiler

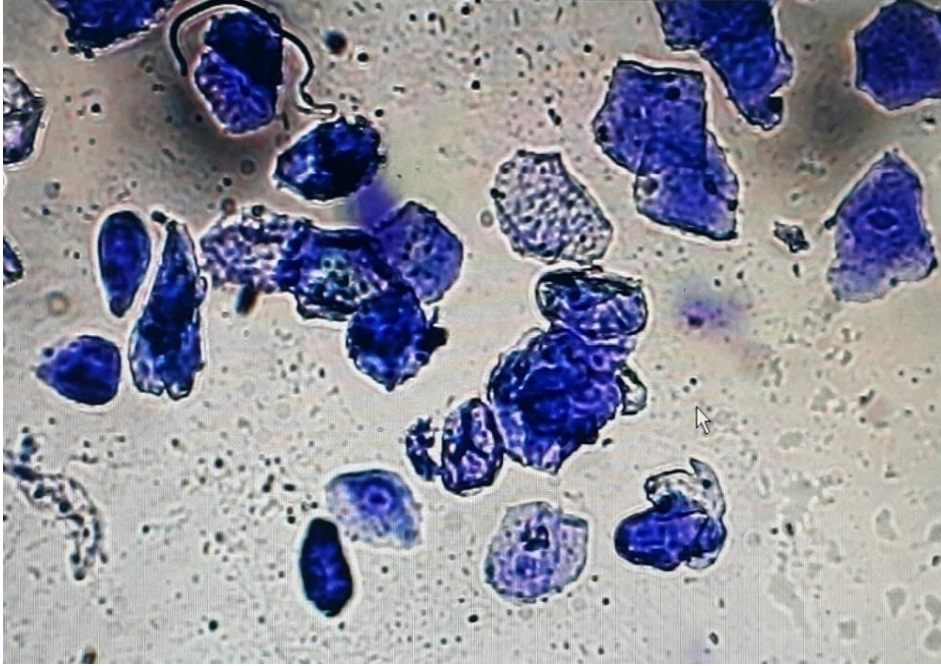
bir gece boyunca 3 dişi 1 erkek olacak şekilde kafese konuldu. Ertesi gün, vajinal plak olduğu belirlenen fareler gebe olarak kabul edildi. Sıçanların gebelik süreleri 21-23 gün olarak kabul edilmektedir. Birinci trimester 7. gün, ikinci trimester 14.gün, üçüncü trimester ise doğum sonuna kadar geçen süredir. Çalışmamızda birinci trimester için gebeliğin 7. günü, ikinci trimester için gebeliğin 14.günü, üçüncü trimester için gebeliğin 21. gün seçildi. Bu günler deney ve kontrol grubunda gebeliğin her üç trimesterini de inceleyebilmek için seçildi. Her iki gruptan 6 adet hayvan gebeliğin 7. 14. ve 21.günlerinde ketalar anestezisi (50 mg/kg) ile derin anesteziyeye alındı. Anestezi altında ana sıçanların kendi beyin dokuları alındı (Şekil 7) ve % 10'lük nötral formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Yirmidört saat tespit işleminin ardından 7. ,14. ve 21. günlerde ise beyin dokusu alınarak rutin histolojik doku takip işlemleri uygulandı.



**Şekil 4.**Vajinal plak



Şekil 5. Östrus siklusu kontrolü



Şekil 6. Toluidin mavisi ile boyanmış östrus siklusu



Şekil 7. Sıçan beyni

Tablo 3. STZ öncesi tartılan diyabet grubu sıçanlar

HAYVAN NO	gr	HAYVAN NO	gr
D1	240	D10	242
D2	200	D11	205
D3	210	D12	222
D4	214	D13	240
D5	198	D14	240
D6	212	D15	220
D7	196	D16	232
D8	192	D17	228
D9	208	D18	218

Tablo 4. STZ öncesi tartılan kontrol grubu

HAYVAN NO	gr	HAYVAN NO	gr
K1	222	K10	198
K2	202	K11	182
K3	194	K12	190
K4	202	K13	182
K5	200	K14	186
K6	204	K15	178
K7	198	K16	186
K8	188	K17	180
K9	196	K18	180

**Tablo 5.** STZ öncesi diyabet grubu açlık kan şekeri ölçümü

HAYVAN NO	A.K.Ş	HAYVAN NO	A.K.Ş
D1	86mg/dl	D10	74mg/dl
D2	102mg/dl	D11	92mg/dl
D3	94mg/dl	D12	81mg/dl
D4	88mg/dl	D13	96mg/dl
D5	87mg/dl	D14	86mg/dl
D6	77mg/dl	D15	81mg/dl
D7	94mg/dl	D16	75mg/dl
D8	78mg/dl	D17	82mg/dl
D9	101mg/dl	D18	93mg/dl

**Tablo 6.** STZ öncesi kontrol grubu açlık kan şekeri

HAYVAN NO	A.K.Ş	HAYVAN NO	A.K.Ş
K1	88mg/dl	K10	92mg/dl
K2	77mg/dl	K11	82mg/dl
K3	93mg/dl	K12	83mg/dl
K4	87mg/dl	K13	90mg/dl
K5	84mg/dl	K14	78mg/dl
K6	77mg/dl	K15	103mg/dl
K7	94mg/dl	K16	80mg/dl
K8	91mg/dl	K17	99mg/dl
K9	82mg/dl	K18	83mg/dl

**Tablo 7.** STZ sonrası diyabet grubu açlık kan şekerleri

HAYVAN NO	A.K.Ş	HAYVAN NO	A.K.Ş
D1	512mg/dl	D10	442mg/dl
D2	595mg/dl	D11	487mg/dl
D3	567mg/dl	D12	524mg/dl
D4	528mg/dl	D13	447mg/dl
D5	409mg/dl	D14	499mg/dl
D6	406mg/dl	D15	496mg/dl
D7	578mg/dl	D16	485mg/dl
D8	501mg/dl	D17	543mg/dl
D9	493mg/dl	D18	470mg/dl

**Tablo 8.** Kontrol grubu açlık kan şekerleri

HAYVAN NO	A.K.Ş
K2	88mg/dl
K4	88mg/dl
K8	90mg/dl
K9	110mg/dl
K13	98mg/dl
K14	88mg/dl
K16	73mg/dl



### **3.2. DokuTakibi**

Kontrol ve diyabet grubu ratların beyin dokuları incelenmek üzere %10 nötral tamponlu formaldehitden çıkarılıp doku takip kasetlerine alındı. Yirmidört saat akan suyun altında yıkandı. Tüm dokular yarı kapalı otomatik doku takip cihazında artan derecelerde alkol serilerinden ve ksilenden geçirildi. Daha sonra dokular parafin içine gömülerek kesit alınacak hale getirildi.

### **3.3. Kesit Alma**

Parafin içine gömülen dokulardan mikrotomda 5µm kalınlığında ardışık kesitler alındı. Kesit örnekleme için 400µm de bir ortalama beş çift kesit alındı.

### **3.4. Dokuların Boyanması**

Lam üzerine alınan doku çiftleri boyama sepetlerine alınarak 80°C'ye ayarlanmış etüvde 30 dk bekletildi. Daha sonra dokularak 3x5 dk ksilen ve 3x5dk dereceli alkol serilerinden geçirildi. Tüm kesitler akarsuda yıkandıktan sonra hematoksilin eozin boyama yapılarak entellan ile kapatıldı. Sayısal yoğunluk hesaplama formülü kullanılarak hipokampusun piramidal hücre tabakasındaki cornu ammonis'in tüm alanlarındaki piramidal nöronlar ayırım yapılmadan sayıma dahil edildi. Ojektif büyültme x100 olmak üzere tarafsız sayım çerçevesinin alanı bu büyütmede 6500 µm olarak ele alındı. Alan örneklemede ise ¼ oranı uygulanarak kareli alan cetvelimizin her dörtte bir alanı sayıma dahil edildi.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmada diyabetes mellituslu ve normal sıçanlarda, gebelik dönemlerindeki trimesterlere ait hipokampusta piramidal nöron sayısındaki değişimine ait stereolojik bulgular şöyledir: Stereolojik hesaplamalar sonucunda istatistiksel bakımdan diyabet ve kontrol grupları arasındaki fark anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 9-12). Ancak trimesterler arasında herhangi bir fark gözlenmedi (Şekil 8-13).

**Tablo 9.**Gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	Grup	Median	Mean	Std. Sap.	Minimum	Maximum	*p.
Piramidal Hücre Sayısal Yoğunluğu (mm <sup>3</sup> )	Kontrol	569201	571754	77974	465807	704628	,011
	Diyabet	446038	456828	128145	234876	745890	

\*Mann-Whitney Testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

**Tablo 10.**Gruplarda trimesterler arası karşılaştırma sonuçları

Trimester	Kontrol					Diyabet					*p.	
	Median	Ort.	SS	Min.	Max.	Median	Ort.	SS	Min.	Max.		
Piramidal Hücre Sayısal Yoğunluğu (mm <sup>3</sup> )	T1	625628	639149	59875	587190	704628	424081	517215	199170	381673	745890	,513
	T2	536702	549473	90727	465807	645909	425713	391682	108337	234876	480428	,077
T3	528471	526639	43506	482246	569201	469752	483302	40146	451684	528471	,275	

\*Mann-Whitney Testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

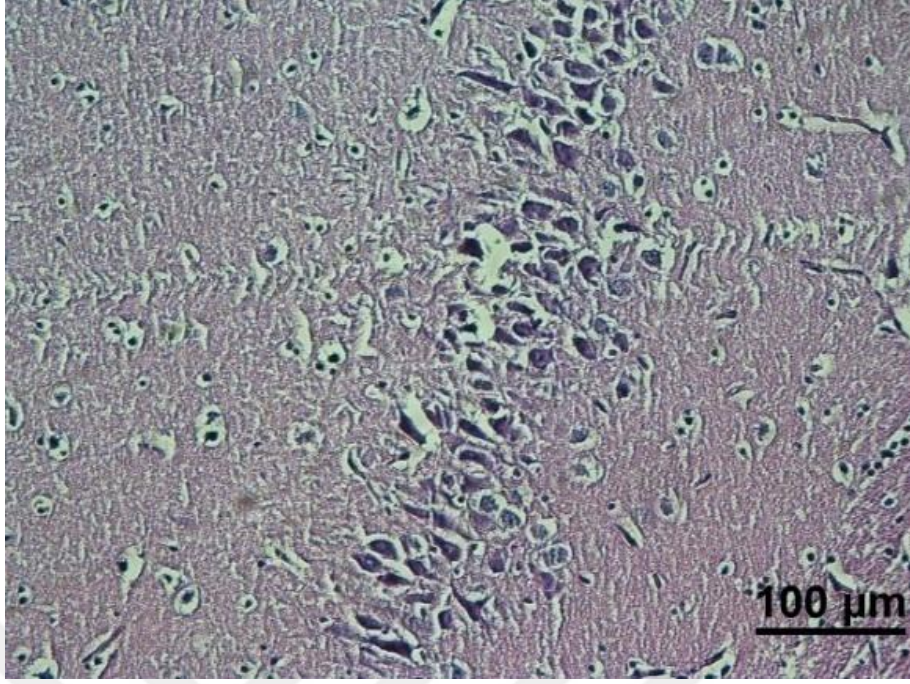
**Tablo 11.**Kontrol grubunda trimesterler arası karşılaştırma sonuçları

	Trimester	Median	Mean	Std. Sap.	Min.	Max.	*p.
Piramidal Hücre Sayısal Yoğunluğu (mm <sup>3</sup> )	T1	625628	639149	59875	587190	704628	,408
	T2	536702	549473	90727	465807	645909	
	T3	528471	526639	43506	482246	569201	

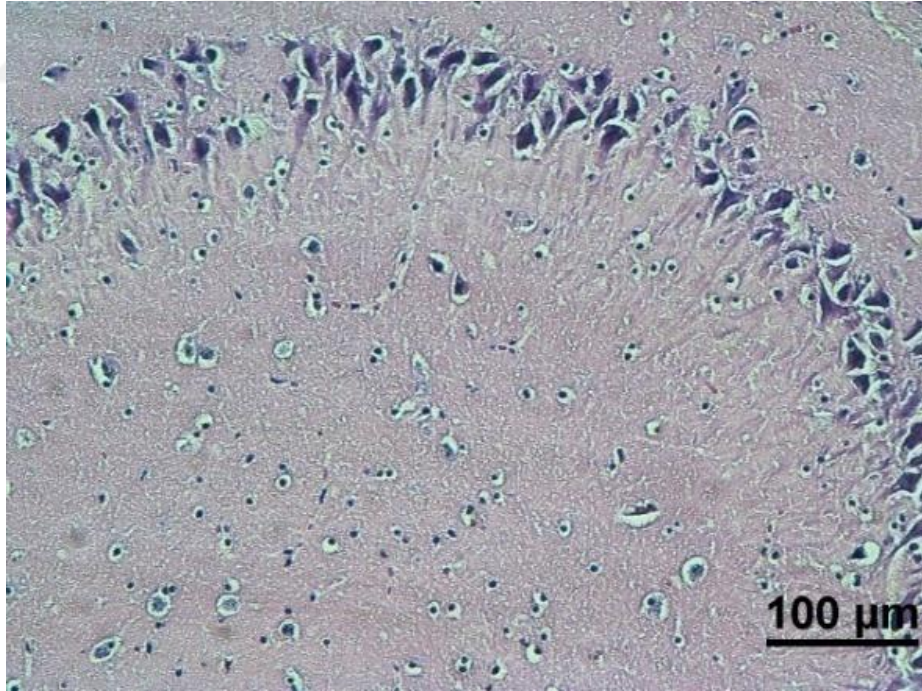
\*Kruskal-Wallis Testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

**Tablo 12.**Diyabet grubunda trimesterler arası karşılaştırma sonuçları

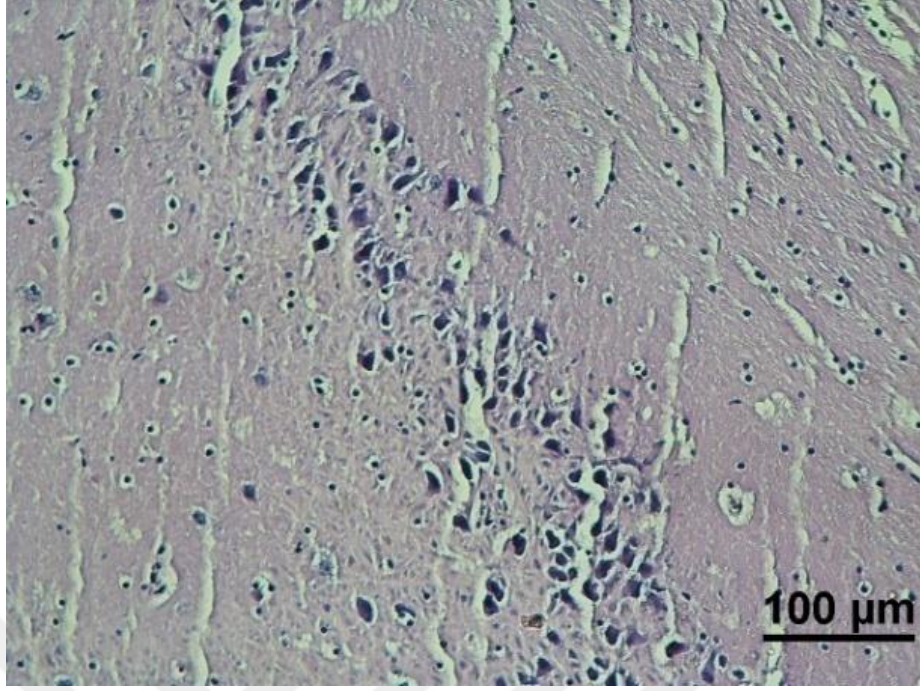
	Trimester	Median	Mean	Std. Sap.	Min.	Max.	*p.
Piramidal Hücre Sayısal Yoğunluğu (mm <sup>3</sup> )	T1	424081	517215	199170	381673	745890	,177
	T2	425713	391682	108337	234876	480428	
	T3	469752	483302	40146	451684	528471	



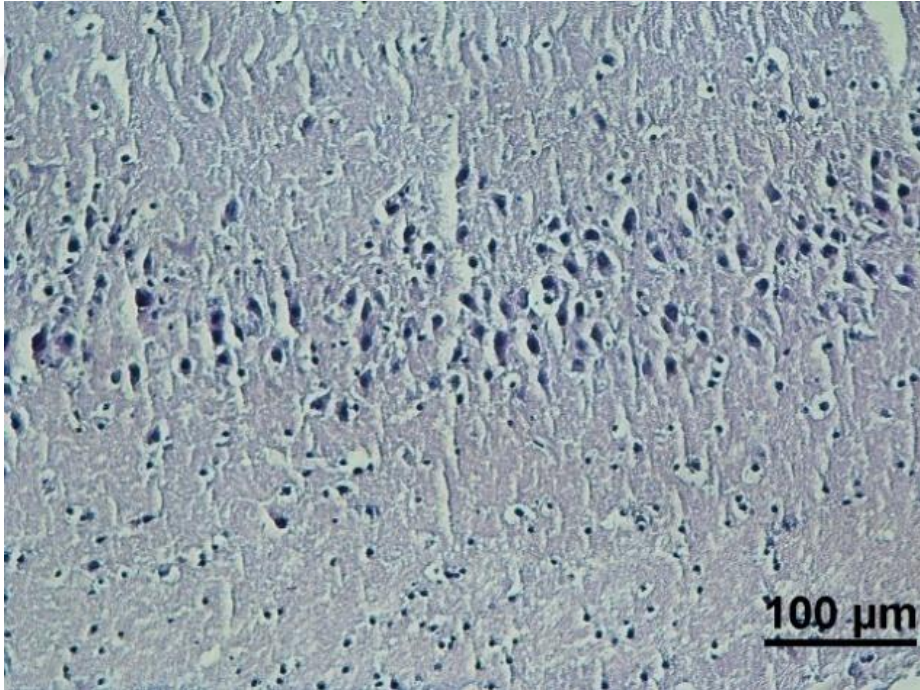
**Şekil 8.** Diyabet 1. trimester, piramidal hücreler orta bölgede yerleşik, (H&E)



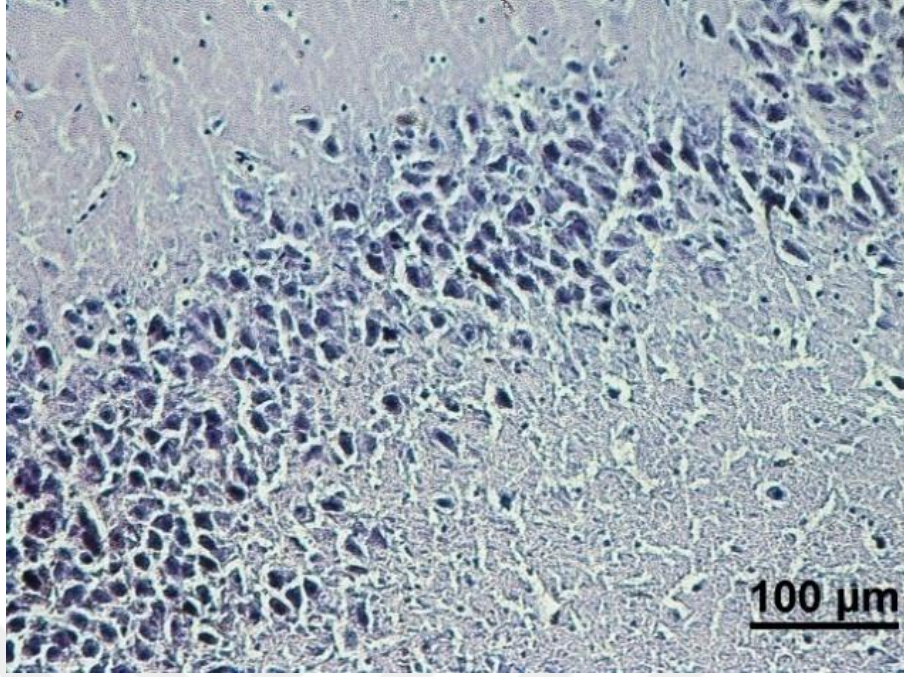
**Şekil 9.** Diyabet 2. trimester, piramidal hücreler orta bölgede yerleşik, (H&E)



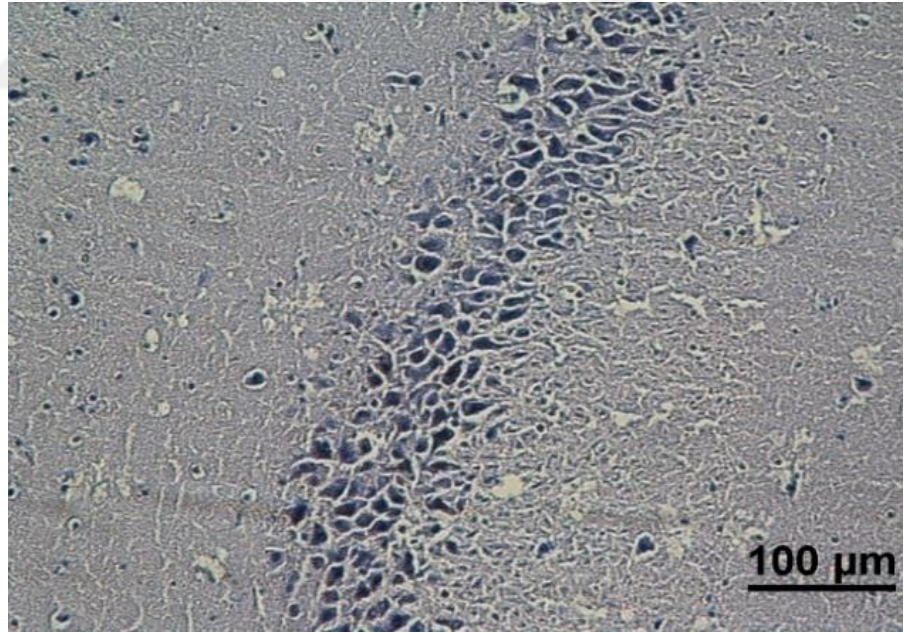
**Şekil 10.** Diyabet 3. trimester, piramidal hücreler orta bölgede yerleşik, (H&E)



**Şekil 11.** Kontrol 1. trimester, piramidal hücreler orta bölgede yerleşik, (H&E)



**Şekil 12.** Kontrol 2. trimester, piramidal hücreler orta bölgede yerleşik, (H&E)



**Şekil 13.** Kontrol 3. trimester, piramidal hücreler orta bölgede yerleşik, (H&E)

## 5.TARTIŞMA

Diyabetes mellitus (DM) insülin salınımında, fonksiyonunda veya her ikisinde oluşan bozulmadan dolayı karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında ki bozukluğa bağlı oluşan süregelen hiperglisemi ile karakterizedir (Balgetir, 2016). Diyabet; gebelik öncesinde mevcut ise pregestasyonel diyabet, ilk kez gebelikte tesbit edilirse gestasyonel diyabet olarak isimlendirilmektedir (Yetkin, 2013). Gebelikte maternal fizyoloji ve biyoloji değişmektedir. Gebeliğin mevcut diyabeti şiddetlendirdiği, gizli kalmış şekeri ortaya çıkardığı veya sağlıklı olduğu düşünülen bireylerde glikoz tolerans testlerini bozduğu bilinmektedir (Yetkin, 2013). Diyabetin implantasyon döneminde defektlere yol açarak gebelik kayıpları oluşturduğu, fetal anomalilere, makrozomiye, preklampsi-eklampsi ve polihidramnios gibi komplikasyonlara yol açtığı bilinmektedir (Canbaz, 2010). Bu olumsuz etkilerinden dolayı maternal ve fetal mortalite ve morbideteye yol açmaktadır.

Hiperglisemi hafıza ve dikkat açısından bozulmalara sebep olabilir. Kronik hiperglisemi bilişsel bozulmaya ve sinapsal düzenlemede bozulmalara neden olabilmektedir. Hipergliseminin yanı sıra hipoglisemide bilişsel işlevlerde harabiyet yapmakta ve tekrarlayan hipoglisemi atakları bu yıkımı 1,5 – 2 kat artırmaktadır (Ünal ve ark., 2015).

Beyin dokusu insülin üretmediği halde hipokampusda insülin reseptörleri tespit edilmiştir. Bu insülin reseptörlerinin beyindeki işlevleri gıda alımını azaltma, bilişsel fonksiyonlar, bellek ve nörodejeneratif bozukluklara sebep olmaktadır. Tip 1 ve tip 2 DM' de kognitif işlevlerde azalma olduğu tespit edilmiştir (Ertörer, 2013).

Memeli canlılarda gebelik döneminde östrojen plasentadan bol miktarda salınmaktadır. Östrojen ve hipokampus üzerine Ünal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; östrojen hormonun hipokampus piramidal hücreleri ve nörogenesis üzerine olumlu etkileri olduğu ve bilişsel görevler arasında pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (Ünal ve ark., 2010).

Hipokampusun beyindeki çok sayıda bölgeyle yakınlığı ve karmaşık yapısından dolayı daha birçok çalışmada kullanılması olasıdır (Songur ve ark., 2001).

Hipokampusun 1948 yılına kadar koku duyusuyla ilgili işlev gördüğü düşünülüyordu. Ancak daha sonra koku duyuları gelişmeyen bireylerde hipokampusun gelişimini tamamladığı görülmüştür. Duyusal herhangi bir uyarı hipokampusu aktif eder ve gelen duyusal uyarıları harekete geçiren bir kanal işlevi görmektedir (Songur ve ark., 2001).

Hipokampus'un öğrenme ve bellek oluşumunda rol aldığı bilinmektedir. İnsanlarda ve hayvanlarda hipokampus lezyonları, bilgilerin kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe aktarılmasında çeşitli sorunlara yol açar ve böylece yeni bilgilerin depolanması engellenmiş olur (Yonguç, 2009). Hipokampus üç tabakalı bir archicortex yapıdadır. Bir pyramidal hücre tabakası ile bu tabakanın üstünde ve altındaki pleksiform tabakalardan oluşur (Yonguç, 2009). Hipokampus'un tabakaları içinde laminer bir organizasyon tanımlanmıştır ve bu tanımlama sık olarak kullanılmaktadır (Crossman, 2005). Genel olarak hipokampus'un bütün alanlarında laminer organizasyon benzerdir.

DM seyrinde bilişsel fonksiyonların deforme olduğu görülmektedir. Diyabet olanlar olmayanlarla kıyaslandığında, bilhassa bellek ve yönetimsel görevleri ihtiva edecek biçimde bilişsel fonksiyonlarda azalma oluşur. Fonksiyon kaybı tip I ve tip II DM'de farklılık gösterir. Tip I DM'de fiziksel, merkezi sinir sistemi gelişiminde ve zihinsel algıda azalma; Tip II DM'de fiziksel aktivite, dikkat, algılama ve bellekte zayıflama görülür. Bundan dolayı; diyabetin başlangıç yaşı, kötü glisemik kontrol ve ilerleyen yaş, insülin rezistansı ve metabolik sendromvarlığı gibi unsurlar sorumlu görülmektedir (Tanbek, 2015).

Yonguç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; STZ ile deneysel diyabet oluşturulan modelde Morris Su Labirenti (MWM) deneyinden ve stereolojik incelemeden elde edilen veriler, STZ ile deneysel diyabet oluşturulan sıçanlarda platformun yerini öğrenmede bozulmalara sebep olduğu ve hipokampusun piramidal katmanındaki toplam nöron sayısını azalttığı görülmüştür (Yonguç, 2009). Başka bir çalışmada STZ ile diyabet oluşturulan sıçanların hipokampusunda protein seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (Reagan, McEven, 2002).

Zhao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada STZ ile diyabet oluşturulan ratların hipokampusunda CA1'in kapladığı alanda azalma ve sinaptik yapılarda dejenerasyon saptanmıştır (Zhao ve ark., 2016).

Yapılan bir çalışmada kontrolsüz gestasyonel diyabetin postnatal dönemde sıçan yavrularının hipokampal nöronlar üzerinde nörotoksik etki yaptığı görülmüştür (Golalipour ve ark., 2012). Kontrolsüz diyabetin gebe sıçanların yavrularında serebral purkinje hücrelerinde tahribata neden olmakta bu yavrularda motor ve davranışsal fonksiyonlarda bozulma görülmektedir (Hami ve ark., 2006).

Taramalarımızda diyabetes mellituslu sıçanlarda gebeliğin üç farklı döneminde hipokampusun piramidal nöron sayısındaki değişimi belirleyen çalışmalara rastlanmadığından yeterli kaynağa ulaşılamadı. Yalnızca bir çalışmada farklı dozlarda (düşük doz: 45 mg, yüksek doz: 65 mg) STZ ile oluşturulan deneysel diyabette, yetişkin sıçanlarda omuriliğinin T11 segmentindeki motor nöronların toplam sayısı bakımından stereolojik açıdan değişim olmadığını bildirmişlerdir (Rahim OO, 2019).

Bu çalışmamızın sonucunda da diyabetes mellituslu ve normal sıçanlarda, gebelik dönemlerine ait trimesterlerde özellikle 7., 14. ve 21.günlerdeki hipokampusta piramidal nöron sayısı, stereolojik yöntemlerle karşılaştırıldığında istatistik olarak herhangi bir fark olmadığı tespit edildi. Olası mekanizma ise düşük doz ile oluşturulan deneysel diyabetin kısa süreli olması olası mekanizmaları ve ortaya çıkan stres ve çeşitli faktörlerin eksikliğinin hipokampal nöron hücre gövdelerinin sayısal yoğunluğuna stereolojik açıdan etkilenmesine yol açmadığı gözlemlenmiştir. İleri çalışmalarda ise deneysel diyabete koruyucu madde eklenerek yapılmasını önermekteyiz.



## KAYNAKLAR

Akalan AM, Demirkıran Ç.A.Stereoloji ve Veterinerlikte Kullanım Alanları. YYÜVeteriner Fakültesi Dergisi 2013; 24 (2) 95-100.

Akdoğan I. Penisilin ile deneysel epilepsi oluşturulan sıçanlarda hipokampus nöron sayılarının optik parçalama yöntemi ile hesaplanması. Doktora Tezi. Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı, 2000.

Akın İ.A. Tip 2 Diyabet Hastalarında Yaşam Kalitesi, Hastalıkla İlgili Bilgi Düzeyi, Hastalık Algısı, Stresle Başa Çıkma ve Depresyon. Okan Üniversitesi Sosyal Bilimler Üniversitesi Psikoloji Anabilim Dalı Klinik Sağlık Psikoloji Programı Yüksek Lisans Tezi,2013.

Aydın S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin, and irisin. Rewiew. Peptides. 2014; 56: 94-110.

Balgetir F, Kocaman N. Streptozotosin ile oluşturulmuş Diyabetik Sıçanların beyin Dokusunda İrisin Üzerine Enalaprilin Etkileri. Fırat Tıp Dergisi.2016; 21(4): 177-182.

Bancroft JD and Stevens A. Theory and Practice of Histological Technigues 1996. Churchill Livingstobe, 4th Edition, Newyork.

Canbaz B, Dinççağ N. Diyabetli Gebede Perinatal Sonlanımlar, Fetal ve Maternal Komplikasyonlar, Doğumun Yönetimi. Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics.2010; 3(1):31-40.

Candemir M. Sıçanlarda Perinatal ve Erken Postnatal Dönemde verilen Androjenlerin Erişkin Dönemde Beyinde Hipokampal Hücre Sayısı ve Preoptik Alan Morfolojisi Üzerine Etkisi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi,2008.

Chapple ILC, Genco R, and on behalf of working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/ AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Periodontol,2013; 84(4 Suppl.):S: 106-112.

Cohen DH, Sherman SM. The Nervous System Physiology Ed. Berne RM, Levy MN. 2nd edition, Toronto: St. Louis, 1983.

Crossman AR. Cerebral Hemisphere. In: Standring S, editor. Gray's Anatomy, The Anatomical Basis of Clinical Practice. Spain: Elsevier Ltd, 2005: 387-417.

Coşansu G. Erdoğan S.Tip 2 DM Türk Hastalarda Psikososyal Faktörler Öz bakım Davranışları ve Glisemik Kontrol Üzerine Etkisi. İstanbul Üniversitesi Florence Nigtingale Hemşireliği Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı. Kültürler Arası Hemşirelik Dergisi,2014; Cilt: 25 Sayı:1 Sayfa:51-59.

Çiçek S. Deneysel Diyabet oluşturulan ratlarda selenyum uygulamasının serum doku mineral madde düzeyleri ile bazı biyokimyasal parametrelere etkileri. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Veterinerlik Biyokimyası Anabilim Dalı Doktora Tezi, 2009.

Çiftçi Y.S, Mert N. Deneysel Olarak Diyabet oluşturulmuş Sıçanlarda Hba1c, Mda, Gsh-Px ve Sod Miktarlarının Tayini. Y.Y.U Veteriner Fakültesi Dergisi. 2013; 24(2):51-54.

Dağ A.ve ark., Streptozotosin ile Oluşturulmuş Deneysel Diyabetin Ratların Dilleri Üzerine Etkisinin Histolojik Olarak Araştırılması. Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi,2016;2(10):112-117.

Demir R.Histolojik boyama teknikleri başvuru kitabıPalme yayıncılık 1. Baskı. Ankara,2001.

Demirbağ E.H, Tip 2 Diabetes Mellituslu Hastaların Birinci Derece Yakınlarında Diyabetik Risk Değerlendirmesi. Adnan Mendres Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Hemşireliği Yüksek Lisans Tezi,2016.

Diyabet, Obezite, Hipertansiyonda Hemşirelik forumu Dergisi. 2013. Cilt:5 Sayı:2 Sayfa: 13-18.

Duvernoy HM. The human hipokampus: Functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI. Third ed: Springer, 2005.

Erbaş O. Deneysel Diyabet Modelleri. FNG Bilim Tıp Dergisi,2015; 1(1):40-42.

Erşahin A, Hocaoğlu M, Demirer S, Cengiz F. Kuersetin, streptozotosin uyarımlı diyabetik sıçanlarda metabolik devreleri ve plasenta morfolojisini iyileştirmektedir. Perinatoloji Dergisi.2016; 24(3): 147-155.

Ertörer EM. Diabetes Mellitus ve Bilişsel Fonksiyonlar. Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi. Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology.2014;9(1):6-12.

Eşrefoğlu M. Genel Histoloji. İstanbul Tıp Kitabevi, 2.Baskı İstanbul: 2016.

Fiallo-Scharer R, Eisenbarth G.S. Patophysiology of insulin-Dependent Diabetes. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A (eds). PediatricEndocrinology. 1 edition. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p.411-26.

Golalipour MJ, Kafshgiri Kabolis S, Ghafari S. Gestational Diabetes induced neuronal loss in CA1 and CA3 subfields of rat hippocampus in early postnatal life. Folia Morphol.2012. Vol 71, No:2 pp. 71-77.

Gundersen HJG and Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction, J. Microscopy, 1987;147(3), 229-263.

Javad H, Saeed V, Kazem G, Akram S, Ghasem I, Fatemah S, Mehran H. Stereological study of the effects of maternal diabetes on cerebellar cortex development in rat. *Metab Brain Dis.* 2016; 31:643-652.

Kaplan S, Canan S, Şahin B, Ünal B. Stereolojik metodlar ve uygulamaları kurs kitapçığı. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun,1997.

Kaya Alican. Diyabetik Sıçanlarda Geçici Hiperglisemi Döneminde Sevofluran ve Desfluran Beyin Dokusu Oksidan-Antioksidan Sistem Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, 2016.

Köroğlu Ş, Aşçıoğlu M, Küçük A. Sıçanlarda Deneysel Diyabetin Öğrenmeye Etkisi. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2004; 13(3), 52-58.

Kumar V, Abbas K, Aster A, J. C. Robbins Temel Patoloji (çev. Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbağ U). Dokuzuncu Baskı (Eserin orijinali 2013 yılında yayımlandı), Nobel Tıp Kitabevi,2013; 741-766.

Newhook L, Curtis J, Hagerty D, Grant M, Crummel C, Bridger T, Parfrey P, Paterson A, High incidence of childhood type 1 diabetes in the Avalon Peninsula, Newfoundland. Canada. *Diabetes Care,* 2004;27, 885-8.

Okudur Koç S, Ratlarda Hipokampus ve Subventriküler Zonda Hücrel Senesens Üzerine Kurkuminin Etkisi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi; 2013.

Rahim OO, Colcimen N, Rağbetli MC, hThe Effects of Streptozotocin On Spinal Cord Motor Neurons Count in Rat: A Stereological Study. *East J Med.*2019; 24:2.

Özçelik O, Algül S, Deniz M, Baydaş F, Tan F. Sabah ve gece yapılan aerobik egzersizin antrenmanlı deneklerde serum irisin düzeyine etkilerinin belirlenmesi. *Genel Tıp Dergisi.* 2017; 27(1). 1-5.

Reagan LP, Mceven BS. Diabetes, but not stres, reduces neuronal nitrit oxide synthase expression in rat hippocampus: implications for hippocampal synaptik plasticity. *Membrane and Cellular Biophysics and Biochemistry.* 2002.

Saka H.N. Diabetes Mellitus. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoglu S (eds). *Pediatric Endocrinoloji. 1. Baskı Pediatik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Ankara: Kalkan Matbaacılık; 2003. p.415-55.*

Solakoğlu S. Temel Histoloji Atlas Kitabı. İstanbul Nobel Tıp Kitapevi; 2015, 13.baskı.

Şahin E. Yeni Tanı Almış Tıp 2 Diyabetli Hastalarda Serum İrisin Seviyesinin İncelenmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, 2016.

Tanbek K, Streptozotosin ile indüklenmiş Diyabetik Sıçan Modelinde Metforminin Diyabetik Nöropati ve Bilişsel Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin Araştırılması. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, 2015.

Taşpınar B.Pregestasyonel ve Gestasyonel Diabetes Mellitusda Takip-Tedavi Protokollerimiz ve Maternal- Perinatal Sonuçları. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi, 2006.

Ünal B, Canan S, Aslan H, Şahin B, Çataloluk O, Kaplan S. Doku örneklerindeki objelerin sayılarının hesaplanmasında tarafsız stereolojik metodlar: Fiziksel Disektör. T Klin Tıp Bilimleri. 2002; 22, 15-24.

Ünal D, Aksak S, Kara A, Ünal B. Östrojen ve Hipokampus İlişkisi. Türkiye Klinikleri J Neur. 2010; 5 (3).

Ünal E, Akan O, Üçler S, . Diyabet ve Nörolojik Hastalıklar. Okmeydanı Tıp Dergisi 31 (Ek sayı9): 45-51 2015.

Yetkin D, Coşkun Y.B,Yılmaz ŞN, Diyabetin, İmplantasyon Penceresi Dönemindeki Fare Endometriyumunda Laminin Ekspresyonuna Etkisi. Mersin Üniv. Sağlık Bilim Dergisi. 2013; 6(3):19-24.

Yıldız S. Farklı Dozlarda Uygulanan Streptozosinin Sıçan Karaciğerine Etkilerinin Stereolojik Metodlarla İncelenmesi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi,2011.

Yonguç N.G, Sıçanlarda Streptozotosin ile oluşturulan Deneysel Diyabetin Uzaysal öğrenme ve Hipokampus ve Nöron Sayısına Etkisi. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2009.

Zhao F, Li J, Mo L, Tan M, Zhang T, Tang Y, Zhao Y. Changes in Neurons and Synapses in Hippocampus of Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes Rats: The Anatomical Record. 2016; 299: 1174-1183.


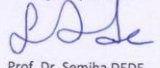
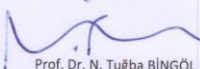
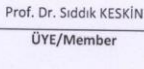
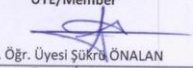
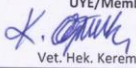
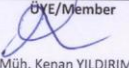
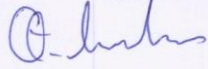
## ÖZGEÇMİŞ

Azize YILDIZ 1979 yılında Van'da doğdu. Lise öğrenimini 1998 yılında Van Sağlık Meslek Lisesinde tamamladı. Anadolu Üniversitesinin 2001 yılında Halkla İlişkiler, 2005 yılında Laboratuvar, 2015 yılında Sosyoloji bölümünde ve 2019 yılında ise İstanbul Üniversitesi Acil Yardım ve Afet Yönetimi bölümünde lisans eğitimlerini tamamladı. 2016 yılında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında başladığı Yüksek Lisans eğitimine devam etmektedir. Van Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesinde hemşire olarak çalışmaktadır. Evli iki çocuk annesidir.



## EKLER

### EK 1. Araştırma Kesin Sonuç Onay Belgesi

	<b>VAN YÜHADYEK</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu</b>
<b>ARAŞTIRMA KESİN SONUÇ ONAY BELGESİ</b>	
VAN YUZUNCUYILUNIVERSITY (TURKEY) ANIMAL RESEARCHES LOCAL ETHIC COMMITTEE RESEARCH FINAL REPORT APPROVAL CERTIFICATE	
<b>Araştırmanın Adı</b> <i>Research Title</i>	<b>Deneysel Diabet modeli oluşturulan ratlarda gebelik süresince hipokampusta pyramidal nöron sayısındaki değişimin stereolojik olarak incelenmesi</b> <i>Stereological examination of the change in the number of pyramidal neurons in hippocampus during pregnancy in rats with experimental diabetes model.</i>
<b>Araştırmacı(lar)</b> <i>Investigator(s)</i>	<b>Yürütücü / Chief investigator : Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ</b> <b>Yardımcı Araştırmacı(lar) / Co-investigator(s): Yük.Lis.Öğr. Azize YILDIZ</b>
<b>Araştırmanın Başlama Tarihi / Research Starting Date: 31/01/2019</b>	
<b>Araştırmanın Bitiş Tarihi / Research Completion Date: 15/12/2019</b>	
<b>Proje Süresi / Total Time of Project: 12 AY</b>	
<b>Proje No / Project Number:</b>	
<b>Araştırmayı Destekleyen Kuruluş (varsa) / Funding institution(s) (if available):</b>	
<b>Destek Şekli ve Miktarı / Type and amount of funding:</b>	
<b>Karar:</b> Yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin kesin sonuç raporu Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 27/06/2019 tarih ve 2019/06 sayılı kararı ile kabul edilmiştir. <b>Decision:</b> Final report of the research project detailed above was approved by Van Yuzuncu Yil University Animal Researches Local Ethic Committee in the session held on 27/06/2019. (decision number 2019/06).	
	<b>BAŞKAN/CHAIR</b>  Prof. Dr. Semiha DEDE
<b>ÜYE/Member</b>  Prof. Dr. N. Tuğba BİNGÖL	<b>ÜYE/Member</b>  Prof. Dr. Siddik KESKİN
<b>ÜYE</b> Prof. Dr. Atilla DURMUŞ	<b>ÜYE/Member</b> Doç. Dr. Ferda KARAKUŞ
<b>ÜYE/Member</b> Doç. Dr. Canser Yılmaz DEMİR	<b>ÜYE/Member</b> Dr. Öğr. Üyesi Oruç YUNUSOĞLU
<b>ÜYE/Member</b>  Dr. Öğr. Üyesi Şükriye ÖNALAN	<b>ÜYE/Member</b>  Vet. Hek. Kerem OĞRAK
<b>ÜYE/Member</b>  Zir. Müh. Kenan YILDIRIMOĞLU	<b>ÜYE/Member</b>  Prof. Dr. Nalan ÖZDAL
	<b>ÜYE/Member</b> Doç. Dr. Yıldırım BAŞBUĞAN
	<b>ÜYE/Member</b> Dr. Öğr. Üyesi Hacer ŞAHİN AYDINYURT
	<b>ÜYE/Member</b> Vet. Hek. İsmail Hakkı BEHÇET

## EK 2. Tez Orjinallik Raporu

	<p style="text-align: center;"><b>T.C.</b> <b>VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ</b> <b>Sağlık Bilimleri Enstitüsü</b></p>	
<b>LİSANSÜSTÜ TEZ ORJİNALLİK RAPORU</b>		

Tarih: 11/12./2019

Tez Başlığı / Konusu: **Deneysel Diyabet modeli oluşturulan ratlarda gebelik süresince hipokampusta piramidal nöron sayısındaki değişimin stereolojik olarak incelenmesi.**

Yukarıda başlığı/konusu belirlenen tez çalışmamın Kapak sayfası, Giriş, Ana bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan toplam 47 sayfalık kısmına ilişkin, 01/07/2019 tarihinde şahsım/tez danışmam tarafından TURNİTİN.intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtreleme uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %12 (oniki) dir.

Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:

- Kabul ve onay sayfası hariç,
- Teşekkür hariç,
- İçindekiler hariç,
- Simge ve kısaltmalar hariç,
- Gereç ve yöntemler hariç,
- Kaynakça hariç,
- Alıntılar hariç,
- Tezden çıkan yayınlar hariç,
- 7 kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words)

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Azize YILDIZ

Öğrencinin Adı Soyadı	Azize YILDIZ
Anabilim Dalı	: Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji
Öğrenci No	169302012
Programı	: <input checked="" type="checkbox"/> Yüksek Lisans <input type="checkbox"/> Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Prof. Dr. Murat Çetin RAĞBETLİ	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR Doç.Dr. Mehmet Yılmaz ALP Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür Yardımcısı