

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KURKUMİN UYGULANAN DİYABETİK RATLARIN TESTİS
DOKUSUNDA GLUKAGON BENZERİ PEPTİT-1
RESEPTÖRÜNÜN (GLP-1R) İMMUNOHİSTOKİMYASAL
DAĞILIMI

(Yüksek Lisans Tezi)

Çağla ÖZSOY

Danışman

Doç. Dr. Serap KORAL TAŞCI

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

KARS 2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KURKUMİN UYGULANAN DİYABETİK RATLARIN TESTİS
DOKUSUNDA GLUKAGON BENZERİ PEPTİT-1
RESEPTÖRÜNÜN (GLP-1R) İMMUNOHİSTOKİMYASAL
DAĞILIMI

(Yüksek Lisans Tezi)

Çağla ÖZSOY

Danışman

Doç. Dr. Serap KORAL TAŞCI

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

KARS 2019

TC
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Tez Programı çerçevesinde Çağla ÖZSOY tarafından hazırlanmış olan “**Kurkumin (Curcumin) Uygulanan Diyabetik Ratların Testis Dokusunda Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptörünün (GLP-1R) İmmunohistokimyasal Dağılımı**” adlı bu çalışma, yapılan tez savunması sonucunda jüri üyeleri tarafından Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği uyarınca değerlendirilerek oy *birliği* ile *Kabul* edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21/06/2019

Adı Soyadı:

İmza:

Başkan: Prof. Dr. Şahin ASLAN

Üye: Prof. Dr. Elif İlkay ARMUTAK

Üye: Doç. Dr. Serap KORAL TAŞCI

Bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun *27/06/19* gün ve *15/284* sayılı kararıyla onaylanmıştır.



ÖNSÖZ

Bu çalışma baharat olarak kullanılan zerdeçalın etken maddesi olan kurkuminin diyabetik ratların testis dokusunda glukagon benzeri peptit-1 reseptörünün (GLP-1R) immunohistokimyasal lokalizasyonuna etkisinin araştırılması için yapılmıştır.

Her şeyden önce bana ve bütün kadınlara en güzel hakları verip, bu çalışmanın en büyük mimarı olan Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e teşekkürlerimi sunup minnetle anıyorum. Bu zorlu sürecimde ve her zaman yanımda olan, anlayışı, sabrı ve pozitif enerjisiyle en büyük destekçim olan, bilgi ve deneyimleri ile çözüm odaklı olan çok kıymetli danışmanım Doç. Dr. Serap KORAL TAŞÇI'ya bana olan inancından dolayı en içten teşekkürlerimi sunarım. Her zaman tecrübesi, güler yüzü ve merhametli kalbi ile desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Şahin ASLAN'a, her konuda yanımda olan Doç. Dr. Turgay DEPREM'e, Doç. Dr. Seyit Ali BİNGÖL'e ve Doç. Dr. Sevda ELİŞ YILDIZ'a teşekkürlerimi sunarım. İstatistiksel değerlendirmemde katkılarından dolayı Öğr. Gör. Tuncer YILMAZ'a, her aşamamda yanımda olan ve yardımlarını asla esirgemeyen çok değerli Ayşe AYDOĞAN'a, deneysel sürecimde yanımda olan Reşit UĞRAN, Sadettin EKİNCİ ve Serap İLHAN AKSU'ya teşekkürlerimi sunarım. 11 yıldır her günümde yanımda olarak beni asla yalnız bırakmayan çok kıymetli dostum Şevin AKGÜN ve 2. ailem AKGÜN ailesine, her türlü sıkıntıda yanımda olan desteklerini esirgemeyen kıymetli dostum Filiz Nur ALIŞAR'a, varlıklarıyla her zaman huzur veren meleklerim Harun Erdem YILDIZ, Zeynep KUMAŞ, Zerrin Zilşan BİNİCİ, Öykü KAMAN, Ali ve Alp CABA, Menderes Efe KILIÇ ve beni her zaman çok şanslı hissettiren ekip arkadaşlarım Özlem KURTER GÜL, Emel ÖZUZMA, Sevda BAYKIZ, Hafize AKILLIOĞLU, Ayşe Mine TOPÇU, Muhammet Servet ARSLAN, Gaffari KUZU ve tüm çalışma arkadaşlarıma son olarak aldığım her kararda beni asla yargılamadan destekleyen canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	IX
RESİMLER LİSTESİ	X
TABLolar LİSTESİ	XII
ÖZET	XIII
SUMMARY	XIV
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Diyabetes Mellitus	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Diyabetes Mellitus'un Tipleri	5
2.1.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	6
2.1.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	7
2.1.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	7
2.1.2.4. Diğer Spesifik Diyabetes Mellitus Tipleri	8
2.1.3. Epidemiyoloji	8
2.1.4. Komplikasyonlar	9
2.1.4.1. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar	9
2.1.4.2. Kronik Komplikasyonlar	9
2.1.5. Diyabet ve Antidiyabetik Bitkiler	11

2.2. Kurkumin.....	12
2.2.1. Kurkuminin Biyolojik Etkileri.....	13
2.2.1.1. Kurkuminin Antidiyabetik Etkisi.....	15
2.3. Testis.....	16
2.3.1. Testisin Gelişimi.....	16
2.3.2. Testisin Histolojisi.....	17
3. MATERYAL VE METOT.....	22
3.1. Deney Hayvanı Materyali	23
3.2. Deney Grupları.....	23
3.3. Streptozosin ile Diyabet Oluşturulması	24
3.4. Kan Şekeri Ölçümü.....	25
3.5. Vücut Ağırlıklarının Ölçümü.....	25
3.6. Kurkuminin Uygulanması	25
3.7. Testis Dokularının Alınması ve Histolojik Çalışmalar İçin Dokuların Hazırlanması.....	26
3.8. Histolojik İncelemeler	26
3.9. İmmunohistokimyasal Metot.....	27
3.10. İstatistiksel Yöntemler.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Canlı Ağırlık İstatistik Sonuçları	29
4.2. Testis Ağırlıklarının İstatistikî Sonuçları	30
4.3. Histolojik Bulgular	30

4.4. İmmunohistokimyasal Bulgular.....	36
4.4.1. GLP-1R İmmunoreaktivitesinin İstatistiki Bulguları.....	44
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	52
7. KAYNAKLAR.....	53
8. ÖZGEÇMİŞ.....	62
EK 1: ETİK KURUL	



SİMGELER ve KISALTMALAR LİSTESİ

ABC	: Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleks
ADA	: American Diabetes Association
AMH	: Antimüllerian Hormon
DAB	: Diaminobenzidin-Hidrojen Peroksidaz
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DI	: Desilitre
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonukleik Asit
DPP	: Dipeptid Peptidaz 4
FDA	: Amerika Besin ve İlaç İdaresi
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GDM	: Getasyonel Diyabet
GIP	: Glukoz Bağimli İnsülinotropik Polipeptid
GLP-1	: Glukagon Benzeri Peptid-1
GLP-1R	: Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörü
GRAS	: Genel Olarak Güvenilir-Zararsız Kabul Edilen
HCl	: Hidrojen Klorür
H&E	: Hemotoksilen-Eosin
HFD	: Yüksek Yağlı Diyet
HHD	: Hiperosmolor Hiperglisemik Durum
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IPGTT	: İntraperitoneal Glukoz Tolerans Testi
İp	: İntraperitoneal

LADA	: Latent Autoimmune Diabetes of Adult
LH	: Luteinleştirici Hormon
M	: Molar
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre
NaOH	: Sodyum Hidroksit
NF-KB	: Nükleer Faktörü Kappa B
OAD	: Oral Antidiyabetik İlaç
ORAC	: Oksijen Radikali Emme Kapasitesi
PAS	: Periyodik Asit Schiff
PBS	: Fosfat Buffer Salin
pH	: Asitlik
PPAR-Gama	: Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör Gama
SD	: Standart Sapma
SPSS	: Statistical Package For the Social Sciences
STRY	: Sex Belirleyici Bölge
STZ	: Streptozosin
TEMED	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TDF	: Testis Determinating Factor
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu
TUSEM	: Tıpta Uzmanlık Sınavı Eğitim Merkezi
WHO	: World Health Organization

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa Numarası
Şekil 2.1. Pankreas ve Langerhans Adacıklarında Bulunan Hücre Tipleri.....	4
Şekil 2.2. Kan Testis Bariyeri.....	18
Şekil 2.3. Spermiyogenezin Şematik Görünümü.....	20



RESİMLER LİSTESİ**Sayfa Numarası**

Resim 3.1. Sprague Dawley Cinsi Erkek Ratlar.....	24
Resim 3.2. STZ Uygulanan Grupların Kan Şekeri Sonuçları.....	25
Resim 4.1. Kontrol Grubu Testis Dokusu Histolojik Görünümü.....	31
Resim 4.2. Sham Grubunda Testis Dokusu Histolojik Görünümü.....	32
Resim 4.3. Diyabet+Kurkumin Grubunun Testis Dokusu Histolojik Görünümü.....	32
Resim 4.4. Diyabet Grubu Testis Dokusu Histolojik Görünümü.....	33
Resim 4.5. Diyabet Grubu Testis Dokusu Histolojik Görünümü.....	33
Resim 4.6. Kontrol Grubu Testis Dokusu Histolojik Görünümü.....	34
Resim 4.7. Sham Grubu Testis Dokusu Histolojik Görünümü.....	35
Resim 4.8. Diyabet+Kurkumin Grubu Testis Dokusu Histolojik Görünümü..	35
Resim 4.9. Diyabet Grubu Testis Dokusu Histolojik Görünümü.....	36
Resim 4.10. Kontrol Grubu Testis Dokusu GLP-1R İmmunoreaktivitesi Genel Görünümü.....	37
Resim 4.11. Kontrol Grubuna Ait Testis Dokusunda GLP-1R İmmunoreaktivitesi.....	38
Resim 4.12. Sham Grubu Testis Dokusu GLP-1R İmmunoreaktivitesi Genel Görünümü.....	38
Resim 4.13. Sham Grubuna Ait Testis Dokusunda GLP-1R İmmunoreaktivitesi.....	39
Resim 4.14. Diyabet Grubu Testis Dokusu GLP-1R İmmunoreaktivitesi Genel Görünümü.....	39

Resim 4.15. Diyabet Grubuna Ait Testis Dokusunda GLP-1R İmmunoreaktivitesi.....	40
Resim 4.16. Diyabet+Kurkumin Grubu Testis Dokusu GLP-1R İmmunoreaktivitesi Genel Görünümü.....	40
Resim 4.17. Diyabet+Kurkumin Grubuna Ait Testis Dokusunda GLP-1R İmmunoreaktivitesi.	41
Resim 4.18. Diyabet+Kurkumin Grubuna Ait Sertoli Hücrelerinin Görünümü	41
Resim 4.19. Diyabet Grubuna Ait Testis Dokusunun Genel Görünümü.....	42
Resim 4.20. Kontrol Grubuna Ait Testis Dokusu Negatif Kontrol Genel Görünümü.....	43

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa Numarası
Tablo 2.1. Sertoli Hücrelerinin Görevleri.....	19
Tablo 3.1. Deney Grupları ve Uygulanan İşlemler.....	23
Tablo 3.2. GLP-1R İmmunreaktivitesini Derecelendirme.....	28
Tablo 4.1. Gruplara Ait Canlı Ağırlık İstatistikler Tablosu.....	29
Tablo 4.2. Gruplar Arası Testis Ağırlıklarına Ait İstatistikler Tablosu.....	30
Tablo 4.3. Gruplar Arası Tubulus Seminiferus Kontortuslarda GLP-1R İmmunoreaktivitesinin İstatistiki Dağılımı.....	44

ÖZET**Kurkumin Uygulanan Diyabetik Ratların Testis Dokusunda Glukagon Benzeri Peptit-1 Reseptörünün (GLP-1R) İmmunohistokimyasal Dağılımı.**

Bu çalışma antidiyabetik özelliği olan kurkuminin diyabetik rat testisinde GLP-1R'nin immunohistokimyasal lokalizasyonunu incelemek amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla 24 adet Sprague Dawley cinsi rat 6'şarlı olacak şekilde kontrol, diyabet, diyabet+kurkumin ve sham grupları olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. İki haftalık adaptasyon sürecinin ardından kontrol grubuna herhangi bir uygulama yapılmayıp, diyabet ve diyabet+kurkumin grubuna 50 mg/kg dozda streptozotosin uygulanmıştır. Diyabet yapıldıktan sonra diyabet+kurkumin grubuna 21 gün boyunca 100 mg/kg dozda kurkumin intraperitoneal enjeksiyonla uygulanmıştır. Sham grubuna ise etanol ve izotonik sodyum klorür çözeltisi uygulanmıştır. Uygulamaların ardından servikal dislokasyonla ötenaziden sonra ratların testis dokuları alınmıştır. Parafinle bloklanmış testis dokularından 5 µm kalınlığında kesitler alınarak GLP-1R'nin lokalizasyonunu incelemek amacıyla immunohistokimyasal boyama, histolojik incelemeler için de PAS, Crossman'ın üçlü boyaması ve H&E boyamaları yapılmıştır. Yapılan bu uygulamaların ardından preparatlar ışık mikroskopunda incelenmiştir. Yapılan istatistiksel incelemelerde grup içinde yapılan değerlendirmede canlı ağırlık bakımından günlere göre istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gruplar arası testis ağırlığında da anlamlı bir fark görülmemiştir. GLP-1R'nin immunohistokimyasal dağılımı incelendiğinde bazal kompartmanlarda ve Sertoli hücrelerinde immunoreaktivite olmadığı görülmüştür. Adluminal kompartmanlarda GLP-1R immunoreaktivitesine rastlanmıştır. Kan-testis bariyeri ile erkek eşey hücrelerinin belirli bir süre kan akımından izole edildiği düşünüldüğünde bu süreçte hücrelerin bu reseptöre fonksiyonel olarak ihtiyaç duymadığı ve bu yüzden bazal kompartmandaki hücrelerde bu reseptörün bulunmadığı düşünülmektedir. Bu çalışma; GLP-1R, diyabet, testis ve kurkumin arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermekle beraber bu alanda yapılacak daha birçok çalışmaya da katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Diyabet, GLP-1R, İmmunohistokimya, Kurkumin, Testis

SUMMARY

Immunohistochemical Distribution of Glucagon Like Peptide-1 Receptor (GLP-1R) in Testicular Tissue of Curcumin Administered Diabetic Rats.

The aim of this study was to investigate the immunohistochemical localization of GLP-1R in diabetic rat test of curcumin with antidiabetic properties. For this purpose, 24 Sprague Dawley rats which were not used in any study were divided into 4 groups as control, diabetes, diabetes+curcumin and sham groups. After two weeks of adaptation, the control group did not receive any treatment and the diabetes and diabetes+curcumin group received streptozotocin at 50 mg/kg dose. After diabetes, curcumin was administered to the diabetes+curcumin group by intraperitoneal injection of 100 mg/kg for 21 days. Sham group was treated with ethanol and isotonic sodium chloride solution. After euthanasia by cervical dislocation, testicular tissues of the rats were collected. Immunohistochemical staining were performed in order to investigate the localization of GLP-1R and PAS, Crossman's triple staining, H&E staining were performed for histological examinations by taking 5 μ m thick sections from testis tissues which were blocked with paraffin. After these applications, the preparations were examined under light microscope. There was no statistically significant difference between groups in terms of live weight in the evaluation made in the group. There was no significant difference in testicular weight between the groups. Immunohistochemical distribution of GLP-1R showed no immunoreactivity in basal compartments and Sertoli cells. GLP-1R immunoreactivity was found in adluminal compartments. Considering that blood-testicular barrier and male germ cells are isolated from the blood flow for a certain period of time, we think that the cells do not functionally require this receptor and therefore the cells in the basement compartment do not have this receptor. This work; although GLP-1R shows an important relationship between diabetes, testis and curcumin, we think that it will contribute to many other studies in this field.

Keywords: Diabetes, GLP-1R, Immunohistochemistry, Curcumin, Testis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmalarının bozulmasıyla ortaya çıkan, hiperglisemi ile ayırt edilen, sürekli ilerleyen kronik bir hastalıktır. Bu hastalıkla beraber mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik komplikasyonlar oluşabilmektedir (Başkal 2005). Diyabetli hastaların, insülin ve oral antidiyabetik hapların (OAD) bulunmasıyla yaşam süreleri artmıştır, buna paralel olarakta kronik komplikasyonlar da meydana gelmiştir (Demirel ve ark. 2009).

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) verilerine göre yapılan son araştırmalarda dünya nüfusunda 425 milyon diyabet hastası mevcuttur. Bu hastaların % 8.8'ini yetişkinler oluşturmaktadır. Bunların önemsenecek kadar büyük bir kısmı diyabetten kaynaklı komplikasyonlardan sorun yaşamaktadır. 2012 yılında bu sorunlardan kaynaklı mortalite oranı 3,7 milyon iken 2017 yılında bu oran 4 milyona ulaşmıştır (IDF 2017). Yaşam standartlarının giderek iyileşmesiyle yaşam süresi artmıştır. Buna bağlı olarak da yaşlanma ile diyabet prevalansı artmıştır. Diyabet komplikasyonlarının tedavisinin sağlık alanına önemli yük olduğu, ayrıca iş gücü kaybına ve dolaylı olarak da ekonomiye büyük zarar verdiği ortadadır. Bu nedenle diyabet dikkate değer bir halk sağlığı sorunudur (Satman 2006).

Diyabette vücuttaki tüm damar ve sinirlerde bozulmalar oluşur, bu bozukluk hangi organa ait ise o organda işlev kaybı olur (Sanguinetti ve ark. 1995). Hastalığın bozukluğa neden olduğu organlardan biri olan testiste ise bazal membranda kalınlaşma, tubulus seminiferus kontortuslarda küçülme, epitelde düzensizlik, interstisyel dokudaki Leydig hücrelerinde deformasyon gibi problemler görülür (Steger ve Rabe 1997).

İnkretin hormonlar olarak bilinen glukagon benzeri peptid- 1 (GLP-1) ve glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) besin alımından hemen sonra bağırsaklardan salgılanan protein yapıları endokrin hormonlardır (Vilsboll ve ark. 2001, Kim ve Egan 2008). Bu hormonlar kendilerine özel reseptörlere tutunarak insülin salgılanmasını stimüle ederler. İnsülin seviyesini

ayarlamada bu iki hormonun yeterli olduğu görülmüştür. Yapılan araştırmalarda tip 2 DM'li hastalarda GLP-1 düzeyinin azaldığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle DM tedavisinde yapılan araştırmalar doğruşlusunda bu alanda yeni ilaçlar üretmek amaçlanmaktadır (Vilsboll ve ark. 2001, 2003, Lindgren ve ark. 2009).

Curcuma longa; Çin, Hindistan ve Güneydoğu Asya ülkelerinde yetişen ve sıklıkla kullanılan bir bitkidir. Kurkumin ise bu bitkiden oluşturulan tumeriğin turuncu renkli etken maddesidir (Pandya ve ark. 2000). Araştırmacılar, olumsuz etkileri fazla olan ilaçlar yerine biyoyararlanımı fazla olan bitkisel ürünlerin kullanılmasıyla ilgili çalışmalarını sürdürmektedir (Aggarwal ve ark. 2007). Kurkumin birçok metabolik hastalığın neden olduğu nörolojik bozuklukları önleyici aktiviteye sahiptir. Antidiyabetik, antienflamatuar, antibakteriyel, antialerjik, antifungal, antioksidan gibi etkileri ve teminatının kolay olması ile çeşitli ilaçların yerini alabilmektedir. Kurkumin, DM, kardiyovasküler hastalıklar, obezite gibi durumların yarattığı olumsuz şikayetleri bu etkileriyle ortadan kaldırmaktadır (Cole ve ark. 2007, Zhou ve ark. 2011, Shehzad ve ark. 2012).

Diğer pek çok hastalıkta olduğu gibi diyabetin tedavisi içinde bitkisel kaynaklı ürünler çok uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Diyabetten kaynaklı ölümlerin artması, diyabet prevalansının yükselmesi ve ağır ekonomik kayıplara neden olmasından dolayı bu hastalıkla ilgili yapılan çalışmaların sayısı giderek artmıştır. Yapılan çalışmalar daha çok diyabet tedavisiyle ilgili olup, bitkisel kaynaklı ürünler üzerine odaklanmaktadır. Araştırmacılar diyabette kimyasal içerikli ürünler yerine daha güvenli olan bitkisel ürünler kullanılması gerektiğini savunmaktadırlar. Ayrıca tip 1 DM için kullanılan insülinin tek olması, tip 2 DM'de kullanılan ilaçların ise birçok organda hasara neden olması bu konuda çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır. Aynı zamanda diyabette oksidatif stresten kaynaklı kronik komplikasyonlar da meydana gelebilmektedir. Günümüzde antioksidan etkiye sahip birçok bitkisel ürünün bu konuda etkili olabileceği düşünölmektedir (Wang ve Ng 1999, Hirsch ve ark. 2000, Aggarwal ve ark. 2007, Rout ve ark. 2008, Brewer

2011, Esfahlan ve Jamei 2012, Karaman ve Cebe 2016). Bütün bunlarla ilgili olarak, biz de güçlü bir antioksidan olan kurkuminin diyabetteki etkileri ile ilgili olarak diyabetik ratların testis dokusunda son zamanlarda diyabet etiyolojisi için önemi artan ve yeterince çalışma olmayan GLP-1 reseptörünün (GLP-1R) immunohistokimyasal lokalizasyonunu incelemeyi amaçladık.

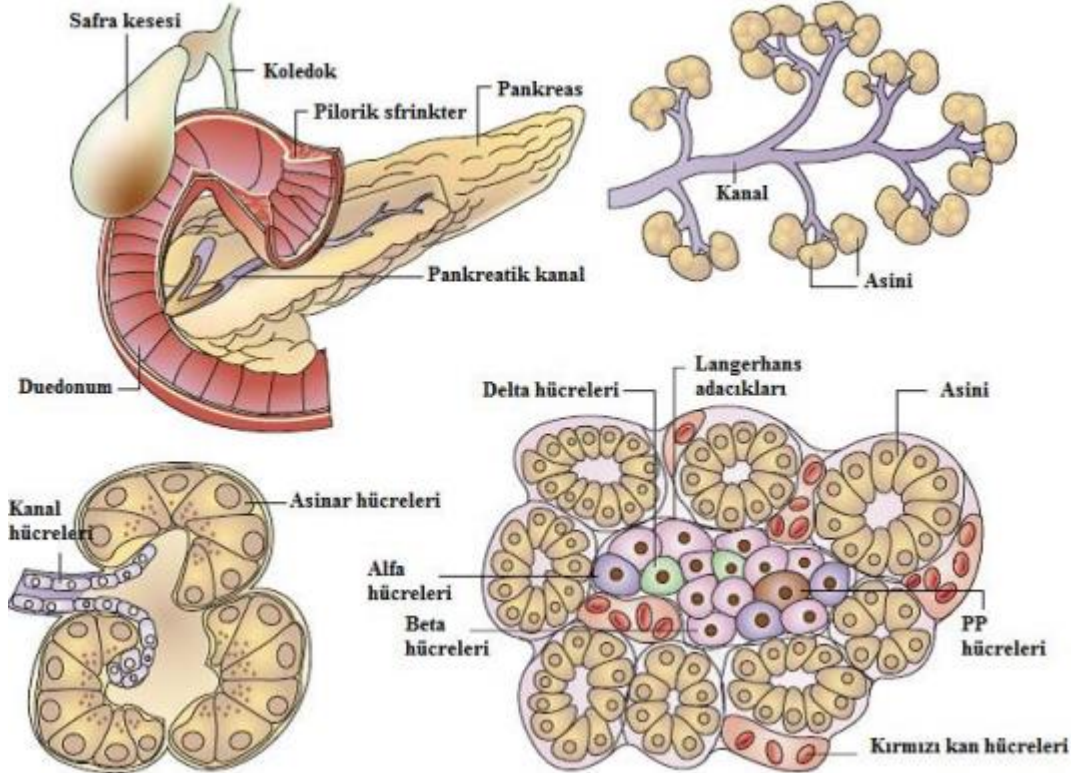


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Tanım

Pankreas, omurgalılar için önemli bir organ olup, ekzokrin ve endokrin olmak üzere iki işlevsel kısımdan oluşur. Ekzokrin pankreas, enzimleri ile alınan besinleri vücut için kullanıma hazır hale getirir. Endokrin pankreas ise adacıklar halinde ekzokrin bezlerin içine yerleşmiştir. Bu adacıklara Langerhans adacıkları denir. Adacıklarda dört çeşit hücre bulunur: A (α), B (β), D (δ) ve PP. Bunların içinde en fazla sayıda bulunan B (β) hücreleri, insülin salgılar. İnsülinin tek salgı yeri olan pankreasta meydana gelen bir sorun DM'ye neden olur (Dudek ve ark. 1991, Guest ve ark. 1991, Masharani ve ark. 2004, Gülmez 2016).



Şekil 2.1. Pankreas ve Langerhans Adacıklarında Bulunan Hücre Tipleri (Bardeesy ve DePinho 2002)

DM, herhangi bir nedenle insülinin vücutta üretilmemesi veya kullanılmamasından kaynaklı, hiperglisemi gibi birçok belirtinin ortaya çıkmasıyla oluşan ömür boyu tedavi gerektiren multidisipliner bir hastalıktır. Bu hastalıkta yağ, karbonhidrat ve protein metabolizması da hasar görür ve vücut tam anlamıyla bu maddeleri kullanamaz (American Diabetes Association, ADA 2015, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, TEMD 2017). Eğer DM'deki belirtiler (hiperglisemi) tedavi edilmezse akut ve kronik komplikasyonlar ortaya çıkar. Akut komplikasyonlar içinde hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD) ve diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi önemsenecek tablolar vardır. Hastalığın kronik komplikasyonlarını ise nefropati, nöropati, retinopati gibi özel damar sorunlarıyla genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem ve cinsel fonksiyon bozuklukları gibi sorunlar oluşturur (ADA 2014).

2.1.2. Diyabetes Mellitus'un Tipleri

Diyabetin bütün çeşitlerinde spesifik bulgu plazmadaki glukoz seviyesinin yüksek olmasıdır. İncelendiğinde bu duruma neden olan sorun hepsinde farklıdır. Birindeki sorun insülinin üretilmemesi veya üretilen insülinin etkili olmamasıyken diğesinde insülinin kullanılmamasıyla ilgili problemin olmasıdır (ADA 2014). DM ile ilgili birçok sınıflandırma mevcuttur. Hastalığın görüldüğü yaşa göre (juvenil tip, adult tip), yapılan tedaviye göre (insülin bağımlı, insülin bağımsız) göre bölümlendirmeler olsa da zamanla hastalıkla ilgili çalışmaların artmasıyla yeni sınıflandırmalara gidilmiştir. Artan çalışmalarla yalnızca sınıflandırmalar değil, tanılama bulguları da değişmiştir. Eskiden açlık kan şekeri (son 8 saat içinde besin alınmaması) iki kere 140 mg/dl ve yukarısı olursa tanı konurken, şimdi bu değer 126 mg/dl'ye indi. Sağlıklı insanlarda açlık kan şekeri 110 mg/dl'den az olmalıdır (Başkal 2005).

ADA'nın son yayınladığı kılavuza göre diyabet tanı ve nedenlere göre 4 başlıkta incelenmiştir (ADA 2018).

1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

2. Tip 2 Diyabetes Mellitus
3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus
4. Diğer Spesifik Diyabetes Mellitus Tipleri

2.1.2.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

30 yaşından daha küçük kişilerde ortaya çıkan bu diyabet türünde yaşamın geri kalan kısmında insülin kullanmak zorunludur. Çünkü bu diyabet türüne neden olan asıl durum β hücrelerinden insülinin az ya da hiç salgılanmamasıdır. Genellikle β hücrelerinde destriksiyon mevcuttur. % 90 immün kaynaklı olup % 10'unda ise neden bilinmemektedir. Hatta bu nedenlerine göre bazı kaynaklar tip 1A ve tip 1B olarak alt gruplara ayırmaktadır (Başkal 2005, ADA 2010, TEMD 2018).

Genetik olarak yatkın kişilerde çevresel olayların etkisiyle de çeşitli antikolar ya da adacık hücrelerinin başlattığı immün olaylarla β hücreleri zarar görebilir. Bu süreçte bazı antikolar ile erken teşhis konabilir. Bu durumlarda vücutta anti-insülin, anti-GAD ve anti-adacık gibi antikoların varlığından söz edilir. Ayrıca bu hastalarda HHD, çok su içme (polidipsi), çok yemek yeme (polifaji), sık idrara çıkma (poliüri), kilo, su ve elektrolit kaybı gibi semptomlar görülür. Tip 2 DM'ye göre daha fazla DKA görülür (Burtis ve ark. 1999, Imagawa ve ark. 2000, Başkal 2005).

Tip 1 DM, çocukluk döneminde ortaya çıkan metabolik, kronik hastalıkların başında gelmektedir. Özellikle okul öncesi, ergenlik ve geç ergenlik döneminde daha sık görülür. Bu dönemlerde β hücrelerindeki yıkım hızı erişkinlere göre daha hızlıdır. Hücrelerdeki zarar önemli boyuta gelene kadar hastalık asemptomatik ilerler. Son zamanlarda daha sıklıkla karşılaşılan erişkin yaşta tanı alan latent otoimmün diyabet (LADA: Latent autoimmune diabetes of adult) çocukluk çağı diyabetiyle benzerlik göstermektedir (Zimmet ve ark. 1994, Onkarno ve ark. 1999, TEMD 2018).

Tip 1 DM'nin normal şartlarda 4 aşaması vardır. Bunlardan 1. evre olan prelinik evrede β hücre hasarı başlamış olup, insülin ile ilgili sekresyon

bozuklukları aşamalı gelişir. Plazmadaki glukoz seviyesi normaldir. Tanı için antikor varlığına bakılmalıdır. Hastalığın önlenmesi açısından bu evrede tanı tespiti önemlidir. 10 yıldan fazla devam edebilir ve yıllar sonra 2. evre olan klinik diyabet ortaya çıkar. Daha sonrasında hastalığın belirtilerinin bir süreliğine sönmesi ile 3. evre sonrasında komplikasyonlarla seyreden 4. evre oluşur (Başkal 2005).

2.1.2.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

İnsülinin salgılanması ya da kullanılmasıyla ilgili problemlerden oluşan bir hastalıktır. Bu hastalarda insülin miktarı çoğu zaman normal seviyelerde hatta bazen yüksektir. Fakat glukozu kullanacak özellikte değildir. Bu yüzden plazma glukoz seviyesi yüksektir. Bu durum insülin direnci olarak adlandırılır. Ayrıca HHD gün geçtikçe β hücrelerine zarar verebilir ve hastalığın patogenezi giderek bozulur. Genellikle 40 yaşından sonra görülür, yaşla beraber ve hareketsizlikle görülme olasılığı artar. Genetik olsada çevresel etkenlerin ve yaşam tarzının etkisi büyüktür. Vücuttaki yağ oranının artması insülin direnci oluşmasına neden olabilir. Bu yüzden şişman ve obez kişilerde sıklıkla görülür. Hastalığın ilk dönemlerinde belirtisiz ilerlese de zamanla DKA görülür. Genel belirtilerinde halsizlik, yorgunluk, yaraların geç iyileşmesi, polidipsi, poliüri, noktüri, mantar enfeksiyonları, ambliyopi, el ve ayakta nörolojik problemler vardır (Li ve ark. 2004, Kahn ve ark. 2008, ADA 2014, 2017, TEMD 2018).

2.1.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gebelikte ortaya çıkan insülin direnciyle karakterizedir. Daha önce tanı almış kişiler için bu tanım kullanılmaz. Genellikle gebelikte değişen metabolizma ile insülini baskılayan hormonlarda artış olur bununla birlikte insülin direnci gelişerek gestasyonel DM (GDM) ortaya çıkar. GDM tanısı almış kişiler gebelikten sonra da risk altındadırlar hatta bazılarında bu durum doğumdan sonrada devam eder. GDM ayrıca fetüsü de tehlikeye sokmaktadır. Makrozomik bebek doğabilir (Başkal 2005).

2.1.2.4. Diğer Spesifik Diyabetes Mellitus Tipleri

Diyabetin bu çeşitinde hastalığa neden olan olgu ve hastalıklar mevcuttur (Huopio ve ark. 2003). Aşağıda diğer spesifik DM tipleri verilmiştir (ADA 2015).

- β – hücre işlevindeki kalıtsal hasarlara bağlı DM
- İnsüline bağlı kalıtsal hasarlardan oluşan DM
- Bazen diyabetle birlikte görülen genetik sendromlar
- İmmün kaynaklı diyabetin seyrek şekilleri
- Ekzokrin pankreasın hastalıklarının neden olduğu DM
- Endokrinopatiden kaynaklanan DM
- İlaç veya kimyasal sorunlu ortaya çıkan DM
- Enfeksiyonların neden olduğu DM

2.1.3. Epidemiyoloji

DM, dünyada en çok görülen ancak bulaşıcı olmayan ciddi hastalıklardan biridir. Ortaya çıkış nedeninden dolayı endokrinolojik hastalık olarak görünse de aslında sebep olduğu sorunlardan dolayı metabolik hastalık özelliği de göstermektedir. Bu yüzden hem kişisel hem de toplumsal olarak önemli sağlık kayıplarına sebep olur. Kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir (Al-Mutairi ve ark. 2006, Balcı 2006, Baysal ve ark. 2018, World Health Organization, WHO 2016). Yapılan araştırmalara göre son 25 yılda DM insidans ve prevalansı ciddi anlamda artış göstermiştir. Daha önce teknolojik yetersizliklerden dolayı diyabetik verilerde tip 1 ya da tip 2 DM ayrımı yapılamamaktaydı. Son verilere göre artışın daha çok tip 2 DM'de olacağı düşünülmektedir (Özata ve Yöntem 2006, Lawrence ve ark.2008). Yapılan son araştırmalarda IDF'nin verilerine göre dünya nüfusunda 425 milyon diyabet hastası mevcuttur. Bu sayının ise 2045'te % 48 oranında artarak 629 milyona ulaşacağı söylenmektedir (IDF 2017). Tip 1 DM'nin en fazla görüldüğü ülkeler İskandinav ülkeridir. Tip 2 DM'nin prevalansı ise Pasifik adalarında yüksektir (Özata ve Yöntem 2006).

Türkiye’de 1997-1998 yıllarında Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışma Grubu (TURDEP), Sağlık Bakanlığı, WHO ve Türkiye İstatistik Enstitüsü’nün ortak çalışmasıyla diyabet verileri çok geniş bir şekilde ortaya çıkarılmıştır. Bu verilere göre 20-80 yaş arası diyabet oranı % 7.2 olarak belirlenmiştir. TURDEP’in 12 yıl sonra yani 2010’da yaptığı çalışmada ise 26.499 yetişkin insan çalışmaya alınarak, bu verinin % 13.7’ye yükseldiği görülmüştür. Yaklaşık olarak % 90 civarında korkutucu bir artış meydana gelmiştir (Satman ve ark. 2002, Satman ve ark. 2013).

2.1.4. Komplikasyonlar

Diyabetli kişilerde plazmadaki glukoz seviyesi önemli olup tedaviyle normal seviyelerde tutulmalıdır. Aksi takdirde HHD ile vücuttaki çeşitli sistem, organ ve sinirler zarar görebilir. Bu duruma diyabetin komplikasyonları denir. Diyabetin bütün çeşitlerinde akut ve kronik komplikasyonlar görülmektedir (Uludağ 2010, TEMD 2017).

2.1.4.1. Akut (Metabolik) Komplikasyonlar

Kan şekerindeki ani değişikliklerden kaynaklanıp acil müdahale gerektiren durumları kapsar. DKA, hiperosmolar nonketotik koma, hipoglisemi akut komplikasyonlara örnek durumlardır (Olgun ve ark. 2011, TEMD 2013).

2.1.4.2. Kronik Komplikasyonlar

Hastalığın uzun dönemli komplikasyonlarıdır.

Mikrovasküler Komplikasyonlar: Retinopati, nöropati, nefropati.

Makrovasküler Komplikasyonlar: Kardiyovasküler hastalıklar (aterosklerotik kalp hastalığı), periferik damar hastalıkları, sinir sistemi hastalıkları.

Diğer Komplikasyonlar: Diyabetik ayak, deri, kemik, eklem, genital sistemle ilgili problemler (Giacco ve Brownlee 2010, Uludağ 2010, Ulusal Diyabet Konsensus Grubu 2018).

Birçok damarı, organı hatta sistemi etkileyen bu komplikasyonlar diyabet tanısı aldıktan yıllar sonra ortaya çıkar. DM bakım planlarıyla kontrol altına alınmalıdır. Aksi takdirde yaşam kalitesi ve süresi düşebilir (IDF 2017). Oluşan bu komplikasyonların görülme olasılığı kadınlara oranla erkeklerde daha sıktır. Diyabette hiperglisemi ile artan oksidatif stres doğrudan erkek infertilitesine neden olur. Subfertilite epidemiyolojisi diyabetik hastalarda yüksektir (La Vignera ve ark. 2009). Oksidatif stresle zarar gören mitokondri, sperm için gerekli olan enerjiyi sağlayamayacaktır. Bu durum sonucunda yoğunluğunda da azalma olan anormal şekil ve hareket özelliğine sahip sperm ve anomalili semen oluşacaktır. DNA'daki zarardan dolayı diyabetli hastalarda apoptotik, gelişimini tamamlamayan sperm sayısı çok fazladır (Baccetti ve ark. 2002, Alves ve ark. 2013, Dias ve ark. 2014).

Diyabetli kişilerdeki insülin yetersizliği seksüel hormonları etkilemektedir. Testis ve sperm hücrelerinde glukozu kullanma fonksiyonlarının bozulmasından dolayı kandaki testosteron, luteinizan hormon (LH) ve folikül stimülan hormon (FSH) miktarlarında azalma olacaktır. Ayrıca hipofiz bezindeki desensitizasyon sonucunda seksüel fonksiyonlarda sorunlar oluşmaktadır (Öztürk ve ark. 2002, Ballester ve ark. 2004, Dias ve ark. 2014).

Yapılan çalışmalarda DM'li hastalarda testiküler anomaliler saptanmıştır. Testis ağırlığında düşüş, tubulus seminiferus kontortuslarda küçülme ve morfolojik bozukluklar, germ hücrelerinde kayıp ve düzensizlikler, tunica albuginea döküntüleri, Leydig ve Sertoli hücrelerinde de histopatolojik bulgulara rastlanmıştır. Hatta bazı çalışmalar infertilitenin bu hücrelerdeki apoptozisten kaynaklandığını göstermiştir (Öztürk ve ark. 2002, Agbaje ve ark. 2007, Kanter ve ark. 2012, Köroğlu 2019). DM aynı zamanda ereksiyon fizyolojisini bozan endokrin hastalıklar arasında ilk sıralar da yer almaktadır. DM'nin ereksiyon ve ejakulasyonda oluşturduğu problemlerle infertiliteye neden olduğu düşünülmektedir (Agbaje ve ark. 2007, Kahn ve ark. 2008).

2.1.5. Diyabet ve Antidiyabetik Bitkiler

DM'de tedavi, şikayetleri, komplikasyonları, acil müdahale gerektiren durumları önlemeye ve kan şekeri seviyesini dengede tutmaya yönelik olmalıdır. Çünkü DM'nin kesin tedavisi yoktur. Amaç yaşam kalitesini etkilemeden hastalığın ilerlemesini önlemektir. Tıbbi tedavinin yanında kişiye özel eğitim planlanarak fiziksel aktivite, diyet, kilo kontrolü, sigara kullanımı gibi durumlar da ele alınmalıdır. Tip 1 ve Tip 2 DM'de birkaç haftalık takipten sonra plazma glukoz seviyesi normal değilse ve ağır belirtiler devam ediyorsa insülin ya da OAD'ye başlanmalıdır (Çorakçı 2005, Kahn ve ark. 2008, ADA 2017). Tip 2 DM'de inkretin hormonlarında oluşan hasardan dolayı GLP-1 ve GIP seviyeleri azalır ve gıda alımından sonra insülin sekresyonu stimule edilemez. Bu yüzden GLP-1R agonistleri (inkretin hormonlarının etkisini gösterir) veya bu maddeleri işlevselleştiren ve DPP-4 (dipeptid peptidaz 4) enzimini ortadan kaldıran DPP-4 inhibitörleri başlatılabilir. GLP-1 agonistleri yemekten sonra enjekte edilebilir. Kullanım şekli subkutandır ve kilo kaybına neden olurlar. DPP-4 ezimini inhibe eden ilaçlar ise oral alınır. Kilo kaybına bir etkisi görülmemiştir (Scheen 2015, Satman ve ark. 2013).

Bitkilerin hastalıklarda kullanılması insanın varoluşundan beri vardır. Helenistik dönemde yaşayan Hipokrates (M.Ö. 460-377) 400 farklı çeşit bitkiden söz etmiştir. İbni Sina (980-1037) kitaplarında 900'den fazla bitki ve bitkisel kökenli ilaca yer vermiştir. Bu çalışmalar doğrultusunda bitkiler modern ve geleneksel tıpta ana madde olarak kullanılmaktadır. Bugün hala bitkilerin ilaçlarda direkt veya indirekt kullanılmasıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bitkilerin kolay ulaşılabilir olması, kontrendikasyonlarının ve riskinin az olması dolayısıyla çeşitli ülkelerde diyabet tedavisinde kullanılmaktadır. 20. yüzyıldan beri bitkisel ürünler diyabet tedavisine yön vermiş, yeni ilaç yapılmasına kaynak olmuştur. Metformin bu duruma örnek gösterilebilir. Yapılan araştırmalarla 800'den fazla bitkinin antidiyabetik etki gösterdiği bulunmuş, bunlardan 400'den fazlasının ise kan şekeri düzeyini ayarladığı belirlenmiştir. Bu ürünlerden bazıları antioksidan özelliği ile glukoz ve protein metabolizması bozukluğunu önler. Bazıları ise insülin

salgılanmasını uyararak veya atılımını baskılayarak etki göstermektedir (Baytop 1999, Yuan ve Bieber 2003, Rout ve ark. 2008, Patel ve ark. 2012, Singh ve ark. 2016).

2.2. Kurkumin

Zerdeçal (*curcuma longa*), zencefil ailesine ait olup, boyu 1 metreye kadar uzayabilen, gövdesi kalın, yaşam süresi uzun olan bitkilerdendir. Geniş ve düzgün olmayan yapraklara, beyaz çiçeklere, turuncu düzensiz bir köke sahiptir. Türkiye'de hint safranı, zerdaçav, zerdeçöp, sarı boya, safran kökü gibi isimleri olan bitkinin ana yeri Güney Asya'dır. Daha çok Çin ve Hindistan gibi tropikal iklimli topraklarda kolay yetişir. Zerdeçal curcuminoidlerden (curcumin, bisdemethoxycurcumin, demethoxycurcumin) oluşur. Kurkumin ise bu bitkinin % 3-5'lik kısmını oluşturan, sarı-turuncu rengini veren ve kökünden elde edilen etkin bileşenidir (Altern Med Rev 2001, Aggarwal ve ark. 2007, Demircioğlu ve ark. 2007, Çoban ve Patır 2010, Esatbeyoğlu ve ark. 2012).

Yaklaşık olarak 5000 yıllık geçmişi olan kurkumin yakın zamana kadar literatüre girmemiştir. 1800 yıllarda Avrupalı bir araştırmacı tarafından ekstraktı bulunan kurkumin son 20 yılda çalışmalara yön vermiştir. Ayurveda olarak bilinen Hint tıp biliminin ana maddesi olan kurkumin 2013 yılında Amerika Besin ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından GRAS (genel olarak güvenilir-zararsız kabul edilen) ismiyle duyurulmuştur. Şu an dünya genelinde ilaç, hap, kapsül, pomad, kozmetik, tekstil, gıda boyası, bazı gazlı içeceklerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde 16. yüzyılda kullanılmaya başlanan zerdeçal, gıda boyası olarak zerde tatlısında değerlendirilmiştir. İlk olarak tekstilde kullanılsa da şu an yaygın olarak köri baharatı içerisinde kullanılır (Ercan 2012, Aggarwal ve ark. 2013, Gupta ve ark. 2013, Shehzad ve Lee 2013, Rahimi ve ark. 2016).

Etken bir maddenin vücutta yararlanılabilme oranı o maddenin emilimine, çözünürlüğüne, stabilitesine bağlıdır. Kurkuminin biyokimyasal formülü $C_{21}H_{20}O_6$ şeklindedir. İki kısmı vardır: enol ve keto. Enol kısmı

çoğunluğunu oluştur ve pH'sı 8 civarındadır. Keto kısmının ise pH'sı 7'nin altındadır. Kurkumin, bazik durumlara karşı etkisizleşir. Suda çözünmeyip, etanol, aseton gibi kimyasallarda çözünür (Araujo ve Leon 2001). Birçok biyolojik etkisine rağmen bu durumlar kurkuminin vücutta tam olarak yararlanılmasına engel olur ve tedavilerde kullanılmasında en büyük negatif etken budur (Mohanty ve Sahoo 2010, Tapal ve Tiku 2012).

Kurkumin, yapılan çalışmalarda hem oral hem de intraperitoneal (ip) enjeksiyon yoluyla verilmiştir. Oral verildiğinde emilimin daha az olduğu görülmüştür. Kurkumin emilimi sırasında bağırsakta tetrahidrokurkumine dönüşür oradan tüm vücuda yayılır. Oral alındığında % 75'i dışkıyla atılır. Bu durum ip enjeksiyonda da aynıdır. Sadece % 11'lik kısmı safradan koopere bir şekilde atılır (Khopde ve ark. 2000, Maheshwari ve ark. 2006).

2.2.1. Kurkuminin Biyolojik Etkileri

Zerdeçal diğer adıyla tumeric olarak da anılan baharat mutfak, tekstil, kozmetik, sanayi gibi birçok alanda kullanılmasının yanında terapötik etkisi de bulunan biyolojik ve farmakolojik yönden aktif maddedir. Antioksidan, antikoagülan, antidiyabetik, antifungal, antimikrobiyal, antienflamatuar, antialerjik etkisinin yanında kanseri ve kalp hastalıklarını önlediği yapılan çalışmalar sonucunda görülmüştür. Kansere karşı koruyucu ve tedavi edici etkisi kanıtlanmıştır. Ayrıca ilerlemiş kanser vakalarında işe yaradığı ve kanser tedavisinde etkili olan radyoterapi ve kemoterapinin olumsuz etkilerini azalttığı gözlemlenmiştir. Radyoterapi ile birlikte alındığında tedavinin etkinliğini ve iyileşme hızını arttırdığı söylenmiştir. Besin öğelerindeki antioksidan, antiage ve kansere karşı koruyucu etkinliğini gösteren parametre olarak tanımlanan oksijen radikali emme kapasitesi (ORAC) zerdeçalda 44.776 oranında bulunmaktadır. Kurkuminin içeriğindeki fenolik ve metilonik bileşiklerle serbest radikallerin reaksiyonlarını azaltarak veya durdurarak oksidasyonun neden olduğu hasarları önler. Bu şekilde gösterdiği antioksidan özelliğiyle E ve C vitamini ile kıyaslanacak kadar güçlü olan zerdeçal antioksidan baharatlar arasında da en önde gelenlerdendir (Pandya ve ark. 2000, Wright 2002, Sharma ve ark. 2005, Maheshwari ve ark. 2006, Anand

ve ark. 2007, Akpolat ve ark. 2010, Zhou ve ark. 2011, Talero ve ark. 2012, Karaman ve Köseleler 2017).

Kurkuminin biyolojik etkilerinde (yara iyileştirici, antienflamatuar, antimutajenik, antiviral, antibakteriyel, antifungal, antianjiojenik, antioksidan, antimetastatik, immunomodülatör, nöroprotektif) growth faktörlerin, transkripsiyon etkenlerin, protein kinaz ve çeşitli enzimlerin rol aldığı söylenmektedir. Çeşitli gıdalarla alınan kurkuminin lipit ve karbonhidrat sindiriminde rol alan enzimleri çoğaltarak kolesterol gibi hastalıkları tedavi ettiği belirtilmiştir. Ayrıca çeşitli mide ve karaciğer hastalıklarında da etkili olduğu görülmüştür (Kositchaiwat ve ark. 1993, Maheshwori ve ark. 2006, Aggarwal ve ark. 2007, Pari ve ark. 2008).

Son yapılan çalışmalar kurkuminin çeşitli organlar da antienflamatuar etkisini kanıtlamıştır. Jurenka'nın yapmış olduğu çalışmada fareler üzerinde karrayen ile ödem oluşturularak antienflamatuar durum gözlemlenmiştir. Farelere 48 mg/kg miktarında kurkumin uygulanmıştır. Bunun sonucunda ödemin % 50 oranında gerilediği tespit edilmiştir. Farelere aynı şekilde kortikosteroid uygulanmış ve benzer durumlar görülmüştür (Aggarwal ve Harikumar 2009, Jurenka 2009). Yine yapılan başka bir çalışmada Siddiqui ve arkadaşları, akut böbrek yetmezliği olan enfektif ratlara 3 gün boyunca kurkumin uygulamış ve bunun sonucunda enfeksiyonun azaldığı, böbreklerin işlevlerini yaptığı gözlemlenmiştir (Siddiqui ve ark. 2006).

Çeşitli in vivo çalışmalarda da kurkuminin alzheimer gibi nörolojik hastalıklar üzerinde farklı mekanizmalarla (oksidatif stresi, doku hasarını, inflamasyonu, amiloid ve A β plakları azaltmak) tedavi edici etkisi görülmüştür (Cole ve ark. 2007).

Kurkumin modern tıpta diyabet, romatizma, anemi, ödem, yara iyileşmesi, ateroskleroz, miyokard infarktüsü, sinüzit, hemoroid, anoreksi, karaciğer hastalıkları, hepatit, inflamasyon, üriner sistem hastalıkları, öksürük, hazımsızlık, cilt hastalıkları, sedef hastalığı, histeri gibi durumlarda

kullanılmaktadır (Warunyoupalin 2007, Wongcharoen ve Phrommintikul 2009).

Kurkuminin biyoyararlanımı sınırlı olsa da yan etkisi yoktur ve hücrelere zarar vermez (Hatcher ve ark. 2008). Birçok toplumda diyetle yüzyıllar boyunca her gün alınmasına rağmen toksisite görülmemiştir. Bir ilaçtan istenebilecek pek çok etkiye sahip olup, kolay ulaşılabilir olması ile çeşitli hastalık ve patolojik durumlarda önleyici ve tedavi edici olarak rahatlıkla kullanılabilir (Ammon ve Wahl 1991, Cole ve ark. 2007).

2.2.1.1. Kurkuminin Antidiyabetik Etkisi

Kurkumin, 1972 yılından beri plazmadaki glukoz, kolesterol, trigliserid seviyelerini ayarladığı için diyabet tedavisinde kullanılmıştır. Kurkuminin diyabetin neden olduğu semptomlarının yanında komplikasyonlarını da (nöropati, nefropati, diyabetik yaralar, testisküler bozukluklar gibi) önlediği görülmüştür (Warunyoupalin 2007, Aggarwal 2010, Zhang ve ark. 2013). Kurkuminin antidiyabetik etkisi çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır. İnsülin direncine neden olan tümör nekroz faktörü (TNF) ve nükleer faktörü kappa B (NF-KB) gibi transkripsiyon faktörlerini baskılayarak tip 2 DM'de etkili olduğu kanıtlanmıştır (Zhang ve ark.2013). Bazı araştırmalarda kurkuminin insülin salınımını uyardığı söylenmiştir. Wickenberg ve arkadaşları, 14 sağlıklı insana belirli periyotlarda ağızdan kurkumin vermiştir. Zaman zaman insülin düzeyleri ölçülen bu insanların insülin oranlarında artış olduğu belirlenmiştir (Wickenberg ve ark. 2010). Bir diğer çalışma, kurkuminin peroksizom proliferatör aktive reseptör gama'yı (PPAR-gama) baskılayarak hiperglisemiyi önlediği bulunmuştur (Nishiyama ve ark. 2005).

Babu ve Srinivasan'nın yaptığı bir çalışmada streptozotosin (STZ) ile diyabet yapılan sıçanlarda kurkuminin hiperlipidemiye önleyerek kolesterol oluşumunu engellediği görülmüştür (Babu ve Srinivasan 1997).

Yu ve arkadaşları tarafından diyabetin neden olduğu kardiyovasküler komplikasyonlara kurkuminin etkisine bakılmıştır. Ratlara diyetle beraber 100 ya da 200 mg/kg/gün kurkumin verilerek kardiyak histolojisi ve patolojisi

incelendiğinde apoptotik hücrelerin ve oksidatif stresin azaldığı gözlemlenmiştir (Yu ve ark. 2012).

2.3. Testis

Erkek genital sistemini; steroidogenez ve spermatogenez gibi başlıca iki görevi olan testisler, testis içi ve dışı genital kanallar (tubuli rekti, rete testis, duktuli efferentes, duktus epididimis, duktus deferens ve duktus ejakulatoryus), yardımcı genital bezler (seminal vezikül, prostat, bulboüretal bezler) ve spermayı dışarıya ileten penis meydana getirir (Eşrefoğlu 2009, Ergün 2016).

2.3.1. Testisin Gelişimi

Döllenme sırasında embriyonun cinsiyeti belirlenir fakat gonatların dış görünümü 7. haftadan itibaren şekillenmeye başlar. Eşeyin belirlenmesini sağlayan yapı, sex belirleyici bölge (SRY) üstündeki testis determinating factordur (TDF). Üreme organları mezoderm, mezenkim (embriyonik bağ doku) ve primordiyal germ hücreleri gibi üç farklı yapıdan oluşur. TDF tarafından 7. haftada testis gelişimi olur. Tubulus seminiferus kontortusların, rete testis ve tunica albuginea şekillenir. Tubulus seminiferus kontortuslardaki embriyonik bağ dokusundan ilk önce Leydig hücreleri ve bağ dokusu oluşur. Leydig hücreleri tarafından 8. haftada testosteron ve androstenedion yapılır ve testosteron 8-12. haftalarda en üst sınırına çıkarak dış genital organları ve Wolffian kanalını şekillendirir. Uterus içindeki 5. haftada mezonefrik ve paramezonefrik olmak üzere iki kanal bulunur. Tubulus seminiferus kontortuslarda Sertoli hücrelerinden en fazla salgılanan hormon olan antimüllerian hormon (AMH) ile paramezonefrik kanal gerileyerek 7. haftada kaybolur. Antimüllerian hormonun varlığı ise ergenliğe kadar devam eder sonrasında azalarak kaybolur. Mezonefrik kanaldan duktus epididimis, duktus deferens, duktus ejakulatoryus ve seminal vezikül oluşur. Spermatogonyum ise testisteki primordiyal germ hücrelerinden köken alır.

Testisler 26. haftadan itibaren inguinal bölgeye kayarlar. 7. ayda artık tamamen skrotum içerisinde dirler. Bu süre uzayarak 1 yaşı bulabilir

(Junqueira ve Carneiro 2006, Tıpta Uzmanlık Sınavı Eğitim Merkezi, TUSEM 2015).

2.3.2. Testisin Histolojisi

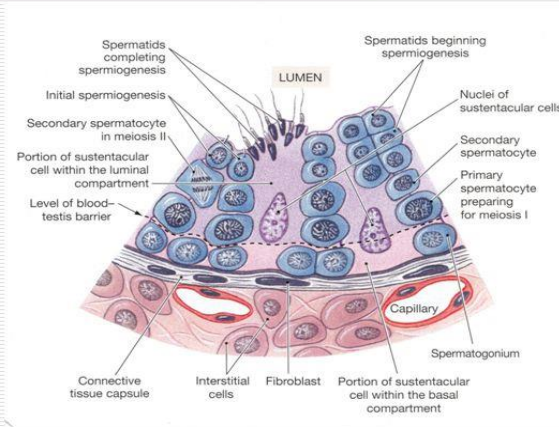
Testis, vücut dışında yer alan, dartos kasından zengin, yağ dokusu olmayan, funikulus spermaticus ile asılı skrotum içinde iki adet bulunan erkek eşey hücrelerinin üretildiği organdır. Testis, sperm ve testosteron salgılayarak hem fötal hem de embriyonik dönemde seksüel fonksiyonların gelişimi, aynı zamanda puberte döneminde fiziksel görünüm ve davranışların düzenlenmesini sağlar. Testisler, 26. haftadan itibaren inguinal bölgeye kayarlar. Artık 7. aydan itibaren tamamen skrotuma yerleşirler. Bazı kişilerde bu durum 1 yaşında tamamlanır. Testosteron salgılanmasını etkilemese de spermatogenezin devamı için testisin skrotumda bulunması şarttır. Buranın sıcaklığı vücut ısısından 2-3 derece daha azdır. Testis skrotuma inerken peritondan köken alan bağ dokudan oluşan bir zarı da kendi ile beraber getirir. Tunica vaginalis adını alan bu kese içte, testisi saran tunica albuginea'nın bazı kısımlarını örter (lamina visseral), dışta ise skrotumu sarar (lamina pariyetal). Tunica albiginea testisin arkasına doğru kalınlaşarak, bütün damarların ve kanalların girip çıktığı mediastinum testisi meydana getirir. Mediastinum testis, septula testis denen uzantılar göndererek testisi 250-300 civarında birbiriyle bağlantılı lopçuklara ayırır. Lopçukların her birinde ise sayısı 1-4 arasında değişen Leydig (interstisyel) hücrelerle desteklenen tubulus seminiferus kontortuslar bulunur (Ross ve Pawlina 2014, TUSEM 2015, Ergün 2016, Mescher 2019).

2.3.2.1. Tubulus Seminiferus Kontortus ve Yapısını Oluşturan Hücreler

Tubulus seminiferus kontortuslar çok katlı fibroblast tabakasından oluşan, bağ dokusu kılıfı tunika propria, hatları gayet düzgün bazal lamina ve hatları düzgün olmayan seminifer epitelden oluşur. Tubullerin kesitleri incelendiği zaman epitelde farklı aşamalardaki germ hücreleri ve onları destekleyen Sertoli hücreleri görünür. Bu germ hücrelerine spermatogenik hücre denir. Ergenlikten sonra çoğalmayan Sertoli hücreleri, büyük çekirdek

ve çekirdekçiğe sahip olup, prizmatik veya pramidal şekliyle bazal membrandan sitoplazmasını boşluğa kadar göndererek tubulus seminiferus kontortusların duvarını meydana getirir. En önemli görevleri birbirlerine yan taraflarından sıkı bir şekilde tutunarak kan-testis bariyerini oluşturmaktır. Yan taraflarında gap junction denen oluşumlar mevcuttur. Böylece bu bariyer sayesinde toksik maddeler spermatogenik hücrelere ulaşmayarak yapılarını bozmayacaktır. Kan-testis bariyeriyle tubulus seminiferus kontortuslar ikiye bölünür. Spermatogonyumlar ve primer spermatozitler bazal kompartman bölümünde, sekonder spermatozitler ve spermatidler adluminal kompartmanında yer alır. Sertoli hücrelerinin birçok görevi olup aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Artan 1988, Junqueira ve ark. 1998, TUSEM 2015, Ergün 2016, Mescher 2018).

Kan - Testis Bariyeri



Şekil 2.2. Kan Testis Bariyeri

(https://www.google.com/search?rlz=1C1KMZB_enTR570TR571&biw=1366&bih=657&tbm=isch&sa=1&ei=kpq4XL2zHcCe1fAPis2u4A4&q=kan+testis+bariyeri+&og=kan+testis+bariyeri+&gs_l=img.3..0i30j0i24i4.37421.39310..39694...0.0..0.494.2230.0j7j2j1j1.....1....1..gws-wiz-img.05QIb3sDz-s#imgrc=nlU5WdQMIw5RDM; Erişim tarihi: 18.03.2019)

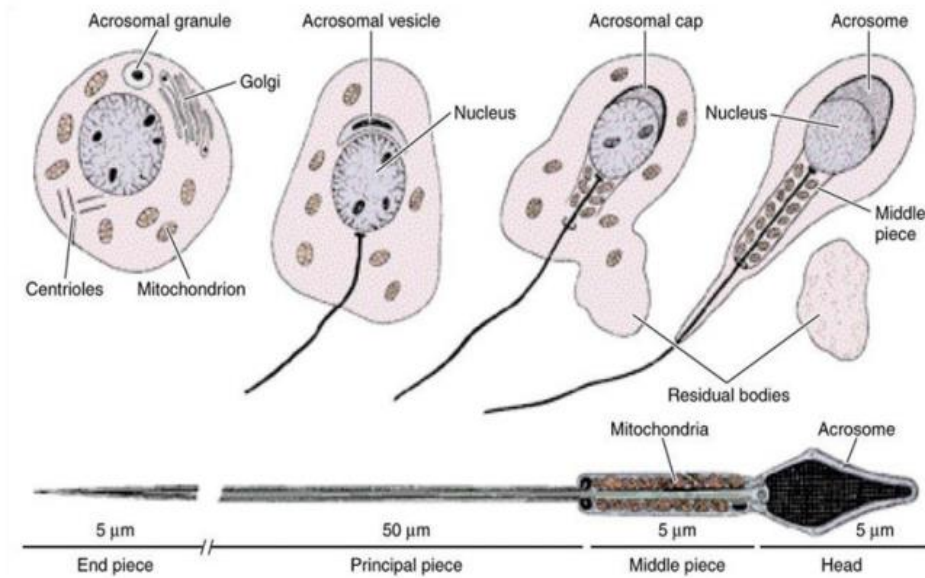
Tablo 2.1. Sertoli Hücrelerinin Görevleri

Görevi	Özelliği
Kan-testis bariyerini oluşturur	Birbirlerine yanlardan sıkıca bağlanırlar
Spermatogenik hücelere destek verir	Beslenmelerine aracılık edip, korurlar
Fagositoz yapar	Oluşan sitoplazma atıklarını ve östrojenleri fagosite ederler
Sex hormonlarını salgılar	Testosteron sentezler
Andojen bağlayıcı globülin salgılar	Spermatogenik hücelerin çevresinde fazla olan testosteronu tutar
İnhibin yapar	FSH salgılanmasını inhibe eder
Antimüllerian hormon salgılar	Paramezonefrik kanalların gerileyerek kaybolmasını sağlar
Testiküler transferrin salgılar	Spermiyogenez için gerekli koşulları oluşturur
Fruktozca fazla olan lüminal sıvı yapar	Spermilerin besin ihtiyacını karşılar
İlişki kurar	Leydig ve Sertoli hüceleri arasında protein salgısıyla iletişimi sağlar

Tubulus seminiferus kontortuslarda Sertoli hüceleri dışında yer alan spermatogonik hüceler, sürekli bölünme geçiren farklı ilerleme aşamasındaki hücelerdir. Son olarak haploid yapıdaki spermatozoonlar oluşur. Bu aşamaların hepsine birden spermatogenezis denir. Spermatogenezis üç aşamada gerçekleşir: Goniogenezis, spermatositogenezis, spermiyogenezis. İnsanlarda spermatogenezisin tamamlanması 9 haftayı bulur. Spermatogenezis, fetal dönemde primordiyal germ hücelere köken alan bazal membranın hemen üstünde yer alan küçük yapıli spermatogonyumların çoğalmasıyla başlar. Spermatogonyumların A tipi (kök hücre) ve B tipi (progenitör hücre) olmak üzere iki tipi vardır. B tipi çeşitli aşamalardan geçip ayrımlaşarak mayoz bölünmeye en önce giren primer

spermatozitleri oluştururlar. İlk mayoz bölünmeden hemen sonra sekonder spermatozit denilen hücreler oluşur ve hemen ikinci mayoz bölünmeye girerler. S fazı olmadığından dolayı testis kesitlerinde en az görünen hücrelerdir. İkinci mayoz bölünme sonucunda bölünme kabiliyeti olmayan spermatidler oluşur. Bu aşamadan sonra spermatidin farklılaşarak spermiuma dönüştüğü, 60-64 gün kadar bir sürede tamamlanan spermioyenez aşaması başlar. Bu aşamanın sonunda dölllenme yeteneği olmayan spermiumlar oluşur ve tubulus seminiferus kontortusların lümenine atılır. Spermium dişi genital sisteminde hareket etme yeteneği kazanarak fertil duruma gelir (Artan 1988, Junqueira ve ark. 1998, Eşrefoğlu 2009, TUSEM 2015, Ergün 2016).

Tubulus seminiferus kontortuslar testisin posterior kısmında daha düz yapılı tubulus seminiferus rektusları oluşturur. Bu düz yapılı tubuller ön tarafta sonlanır rete testis denen kanala bağlanır. Oradan duktuli efferentes ve duktus epididimisin (spermilerin depo yeri) ilk kısmına bağlanır (Junqueira ve ark. 1998, Ergün 2016).



Şekil 2.3. Spermioyenezin Şematik Görünümü (Junqueira ve Carneiro 2006)

2.3.2.2. İnterstisyel Doku

Tubulus seminiferus kontortusların aralarını, kan damarlarının ve interstisyel hücre de denilen Leydig hücrelerinin bulunduğu bağ dokusu doldurur. Yuvarlak veya şekilsiz görüntüleri olabilen Leydig hücreleri önemli işlevleri olan testosteron hormonunu salgılar. İntrauterin dönemde annenin hormonlarının plasentaya geçmesiyle salgılanan testosteron gebeliğin ortalarına doğru dinlenme dönemine geçer. Bu dinlenme dönemi ergenlik dönemine kadar devam eder. İntrauterin dönemde sentezlenmesi gonadların gelişimi için önemlidir. Ergenlik döneminde hipofizden salgılanan LH'ın uyarılmasıyla tekrar salgılanmaya başlar ve yaşam boyu devam eder (Artan 1988, Ross ve Pawlina 2014, Mescher 2018).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deney Hayvanı Materyali

Tüm deneysel aşamaları Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinde, laboratuvar çalışmaları ise Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilen çalışmamız için Kafkas Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu (KAÜ-HADYEK) tarafından 26.03.2019 tarih ve 2019/40 numara ile onay alındı. Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden çalışmamızda kullanmak için hayvan temin edildi. Materyal olarak kullanılan bu hayvanlar daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmayan 90 günlük, ortalama 200-350 gr ağırlıklı Sprague Dawley cinsi erkek ratlardır. Rutin olarak bakımları yapılan (günlük kafes ve suluk temizliği) deney hayvanları, standart fare kafeslerinde, 22 ± 2 °C ısı ve % 50 ± 5 nem oranı olan stabil bir ortamda tutuldu. Çalışma boyunca klasik pelet yem ile (Erzurum Bayramoğlu Yem Fabrikası A.Ş.'den temin edilen) beslenip, yem ve su (çeşme suyu) alımı serbest bırakıldı. 24 adet temin edilen ratlar her grupta 6'şarlı olacak şekilde kontrol, diyabet, diyabet+kurkumin ve sham grupları olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Ratlara iki hafta süresince herhangi bir uygulama yapılmayarak adaptasyonu sağlanmıştır. Adaptasyonu sağlanan bu ratlara ikinci haftanın sonunda uygulanan işlemler Tablo 3.1.'de gösterilmiştir.

3.2. Deney Grupları

Tablo 3.1. Deney Grupları ve Uygulanan İşlemler

Deney Grupları	Deney Sayısı	Deneysel Uygulamalar
Kontrol Grubu	(n=6)	Herhangi bir uygulama yapılmamıştır.
Sham Grubu	(n=6)	Tek doz sodyum sitrat çözeltisi ip olarak uygulandıktan 3 gün sonra diyabet+kurkumin grubuna uygulanan oranda etanol ve izotonik sodyum klorür çözeltisi 21 gün boyunca hergün aynı saatte ip olarak uygulandı. (pH: 4.5)
Diyabet Grubu	(n=6)	STZ (0.1M sodyum sitrat tamponunda çözdürüldü, pH: 4.5) 50 mg/kg ip olarak tek doz uygulandı.
Diyabet+Kirkumin	(n=6)	Bu grubu oluşturan ratlar diyabet modeli oluşturulduktan (tek doz 50 mg/kg STZ ip olarak uygulandı) 3 gün sonra, kurkumin etanolde çözdürülüp izotonik sodyum klorür solüsyonu ile sulandırılarak 21 gün boyunca hergün aynı saatte ip olarak uygulandı.



Resim 3.1. Sprague Dawley Cinsi Erkek Ratlar

3.3. Streptozosin ile Diyabet Oluşturulması

Birgün önceden 6 saat aç bırakılan diyabet ve diyabet+kurkumin grubunun kan şekeri (vital plus marka ölçüm cihazı ile) ve ağırlıkları ölçüldü. Sonrasında STZ (Sigma-Aldrich), 4.5 pH'ya sahip olan 0.1M sodyum sitrat tamponunda çözdürülerek ratların ağırlıklarına göre 50 mg/kg oranında insülin enjektörü ile ip olarak uygulandı. Kullanılacağı güne kadar -20 °C'de saklanan STZ, karanlık bir ortamda, buz aküsü eşliğinde hazırlandı ve uygulandı. Aynı şekilde 6 saat aç bırakılan sham grubunun da kan şekeri ve ağırlıkları ölçüldükten sonra 0.1M sodyum sitrat hayvanların ağırlıklarına göre ip olarak uygulandı. Kontrol grubundaki ratlar ise aç bırakıldıktan sonra kan şekeri ve ağırlık ölçümü yapıp herhangi bir uygulama yapılmamıştır.

3.4. Kan Şekeri Ölçümü

Deneysel çalışmada kullanılan bütün ratların açlık kan şekerleri kuyruk venlerinden alınan kanla 0, 3, 7, 14 ve 21. günlerde 6 saatlik açlık sonrası glukometre cihazı ile ölçüldü. STZ uygulandıktan 72 saat sonra (3. gün) açlık kan şekeri (Gomez ve Barros 2000) 200 mg/dl'den yüksek olan hayvanlar diyabetik olarak kabul edildi (Eidi ve ark. 2009).



Resim 3.2. STZ Uygulanan Grupların Kan Şekeri Sonuçları

3.5. Vücut Ağırlıklarının Ölçümü

Bütün gruplardaki ratların ağırlıkları 0, 3, 7, 14 ve 21. günlerde dijital terazi (Precisa-XB220A) ile ölçüldü ve kaydedildi.

3.6. Kurkuminin Uygulanması

STZ uygulanmasından 72 saat sonra diyabet+kurkumin grubundaki ratların kan şekeri ölçüm sonuçlarına göre diyabet olan hayvanlara kurkumin (Sigma-Aldrich) enjeksiyonuna başlandı. 21 gün boyunca her gün aynı saatte hazırlanıp uygulanan kurkumin hassas terazide tartıldıktan sonra etonelde çözdürülüp, izotonik sodyum klorür ile sulandırıldı. Hazırlanan bu karışım ratlara (100 mg/kg oranda) ip enjeksiyon yoluyla verildi.

Sham grubundaki ratlara 21 gün boyunca etanol ve izotonik sodyum klorürden hazırlanan solüsyon ip enjeksiyonla uygulandı.

3.7. Testis Dokularının Alınması ve Histolojik Çalışmalar İçin Dokuların Hazırlanması

Deneysel çalışmanın sonunda (STZ uygulandıktan 24 gün sonra), bütün gruptaki ratlar 6 saat aç bırakıldıktan sonra kan şekeri ve canlı ağırlıkları ölçüldü. Sonrasında eter anestezi uygulanarak, servikal dislokasyonla ötenaziden sonra ratların testis dokuları alındı. Sağ ve sol testislerin ağırlıkları hassas terazide ayrı ayrı ölçüldükten sonra sol testis iki eşit parçaya bölünerek % 10'luk formaldehit solüsyonuna koyuldu. Fiksasyondan sonra doku takip protokolüne başlandı. Ardından dokular parafinde bloklandı. Parafin bloklardan krom alüm jelatinle kaplanan lamlara 5 µm kalınlığında kesitler alındı.

3.8. Histolojik İncelemeler

Dokuların histolojik olarak karşılaştırılması ve değerlendirilmesi için Crossman'ın üçlü boyaması (Triple boyama), Hemotoksilen-Eosin (H&E) ve Periyodik Asit Schiff (PAS) boyama teknikleri kullanılarak boyamalar yapıldı. Entellan ile kapatılan preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus Bx51, Japan) incelendi ve fotoğraflandı.

3.9. İmmunohistokimyasal Metot

GLP-1R'nin testis dokusundaki immunohistokimyasal dağılımını değerlendirmek için Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleks (ABC) yöntemi kullanıldı. Tüm hayvan gruplarına ait bloklardan krom alüm jelatinle kaplanan lamlara 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler, deparafinizasyon ve dehidrasyon prosedürlerinden sonra endojen peroksidaz aktivitesini engellemek için distile suda hazırlanmış % 3'lük hidrojen peroksitte (H₂O₂) 15 dk bekletildi. Bu işlemde sonra fosfat buffer saline (PBS) (0.1M, pH: 7.2, 3x5) ile yıkanan dokular antijenleri ortaya çıkarmak amacıyla 10 dk boyunca sodyum sitrat buffer (pH: 6.0) solüsyonun içinde mikrodalga fırında 600

watt'da ısı uygulaması yapıldı. ABC yöntemi için Anti-polyvalent HRP kit (Thermo Scientific, TP-125-HL) kullanıldı. Mikrodalgadan çıkarılan lamalar PBS'e alınıp (3x5) yıkandıktan sonra spesifik olmayan bağlanmaları engellemek için kit içerisinde bulunan Ultra V Blok serumdan damlatılarak 10 dk boyunca bekletildi. Sürenin bitmesiyle PBS'e alınan dokular sonrasında kurularak üzerine PBS ile dilue edilmiş anti-GLP-1R antikoruna (abcam:188602 (1:250 dilüsyon oranında)) damlatıldı. Nemli bir kutunun içinde 1 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. Primer antikorun inkübasyonundan sonra tekrar PBS'e alınan kesitlere kit içerisinde bulunan biotinlenmiş sekonder antikor (Goat Anti-Rabbit) damlatıldı ve 30 dk boyunca nemli bir ortamda inkübe edildi. Hemen sonra PBS'e alınan dokular iyice yıkandıktan sonra yine kit içerisindeki streptavidin horsetradish peroksidaz uygulanarak nemli ortamda 15 dk tutuldu. PBS ile yıkanan kesitlere reaksiyonu açığa çıkarmak için diaminobenzidin-hidrojen peroksidaz (DAB-H₂O₂) damlatıldı. İmmunoreaktivitenin açığa çıkmasıyla distile su ile iyice yıkanan kesitler zıt boyama için Mayer's hemotoksilenle boyandı. Ardından dokular dereceli alkoller ve xylolden geçirildikten sonra entellan damlatılarak lamel ile kapatıldı. Oluşan GLP-1R immunoreaktivitesinin spesifik olup olmadığını değerlendirmek amacıyla negatif kontrol için alınan kesitlere primer antikor damlatılmadan diğer aşamalar aynı şekilde uygulandı. Son olarak bütün gruplara ait preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirilerek her kesitte rastgele 40 adet tubulus seminiferus kontortus reaksiyonunun yoğunluğu ve dağılımı yönünden incelendi, reaksiyonun yoğunluğuna göre semikantitatif metotla derecelendirme yapıp istatistiksel karşılaştırılma yapıldı ve dokular fotoğraflandırıldı. Tablo 3.2.'de istatistiksel analiz için kullanılan sayılar gösterilmiştir

Tablo 3.2. GLP-1R İmmunreaktivitesini Derecelendirme

Dokudaki Reaksiyon Oranı	Kullanılan Simgeler
Çok yoğun reaksiyon var	3 (+++)
Orta derecede reaksiyon var	2 (++)
Zayıf reaksiyon var	1 (+)
Reaksiyon yok	0

3.10. İstatistiksel Yöntemler

Çalışmamızda istatistiki bulguları elde etmek için package for the social sciences (SPSS) (16.0) programı kullanıldı. İstatistiksel analizlerde öncelikle gruplar bazında değişkenlere ait ortalama, standart sapma, standart hata, minimum ve maksimum değerlerine yer verilmiştir. Daha sonra gruplara ait ortalamalar arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı denenmiş, son olarak anlamlı fark tespit edilen gruplara çoklu karşılaştırma analizi yapılmıştır. Çalışmada yer alan bütün analizler %95 güven aralığında sınıanmıştır. Gruplar arası istatistiki karşılaştırmalar için one-way ANOVA ve Duncan testi baz alındı.

4. BULGULAR

Deneysel çalışmamız sırasında kaydettiğimiz bilgiler doğrultusunda tüm grupların canlı ağırlıkları, testis ağırlıkları ve tubulus seminiferus kontortuslarda GLP-1R'nin reaksiyon yoğunluğu istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve yorumlanmıştır. Ayrıca testis dokusuna ait histolojik ve immunohistokimyasal bulgulara yer verilmiştir.

4.1. Canlı Ağırlık İstatistik Sonuçları

Çalışmamızda kullanılan ratların canlı ağırlıklarına 0, 3, 7, 14 ve 21. günlerde bakılmıştır. Kaydedilen bu verilere göre istatistiki değerlendirme yapılmış ve grup içinde karşılaştırma ile yorumlanmıştır.

Tablo 4.1. Gruplara Ait Canlı Ağırlık İstatistikler Tablosu

Gruplar	N	0. Gün	3. Gün	7.Gün	14. Gün	21. Gün
Kontrol	6	208,9±21,4 ^a	197,3±20,5 ^a	237,5±31,8 ^a	248,3±39,3 ^a	291±33,6 ^b
Sham	6	252,5±64,2	278,1±64,3	294,6±44	297,3±49	311,1±48,6
Diyabet	6	261,6±20,1	234,3±34,7	247,8±40,4	259,5±49,8	281,8±43,2
DM+KUR	6	359,6±59,8	341,3±59	305,5±45	307,6±47,7	306,8±49,7

Kontrol grubuna ait canlı ağırlıkları incelendiği zaman 0, 3, 7, ve 14. günler arasındaki ortalamalarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. 21. güne ait ortalamada ise anlamlı bir artış gözlemlendi (P: P değeri, P<0,05, a,b: Aynı satırda bulunan istatistiksel olarak önem taşıyan ortalamaları göstermektedir).

Sham grubuna ait canlı ağırlık istatistiki sonucu incelendiğinde grup içinde anlamlı bir fark olmadığı görüldü (P: P değeri, P<0,05).

Diyabet grubuna ait kaydedilen canlı ağırlık ortalamasında günlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü (P: P değeri, P<0,05).

Diyabet+Kurkumin grubuna ait yapılan istatistiki değerlendirmede günler arası canlı ağırlık ortalamasında anlamlı bir fark görülmedi (P: P değeri, $P<0,05$).

4.2. Testis Ağırlıklarının İstatistiki Sonuçları

Kontrol, sham, diyabet ve diyabet+kurkumin grubunda yer alan ratların testis ağırlıklarına ait analiz sonuçlarına bu bölümde yer verilmiştir. Deneysel aşamanın 21. gününde bütün gruplara ait hayvanların sol testis ağırlığı ölçüldükten sonra kaydedilmiştir. Bu verilere göre yapılan istatistiksel analizden yola çıkararak gruplara ait testis ağırlık ortalamaları arasındaki farkın anlamlı bulunmadığını söylemek mümkündür (P: P değeri, $P<0,05$, Mean: Sol testis ağırlığı (g), SD: Standart sapma).

Tablo 4.2. Gruplar Arası Testis Ağırlıklarına Ait İstatistikler Tablosu

Gruplar	N	Mean±SD	P
Kontrol	6	1,77±0,25	0,262
Sham	6	2,24±0,41	
Diyabet	6	2,03±0,32	
Diyabet+Kurkumin	6	2,06±0,54	

4.3. Histolojik Bulgular

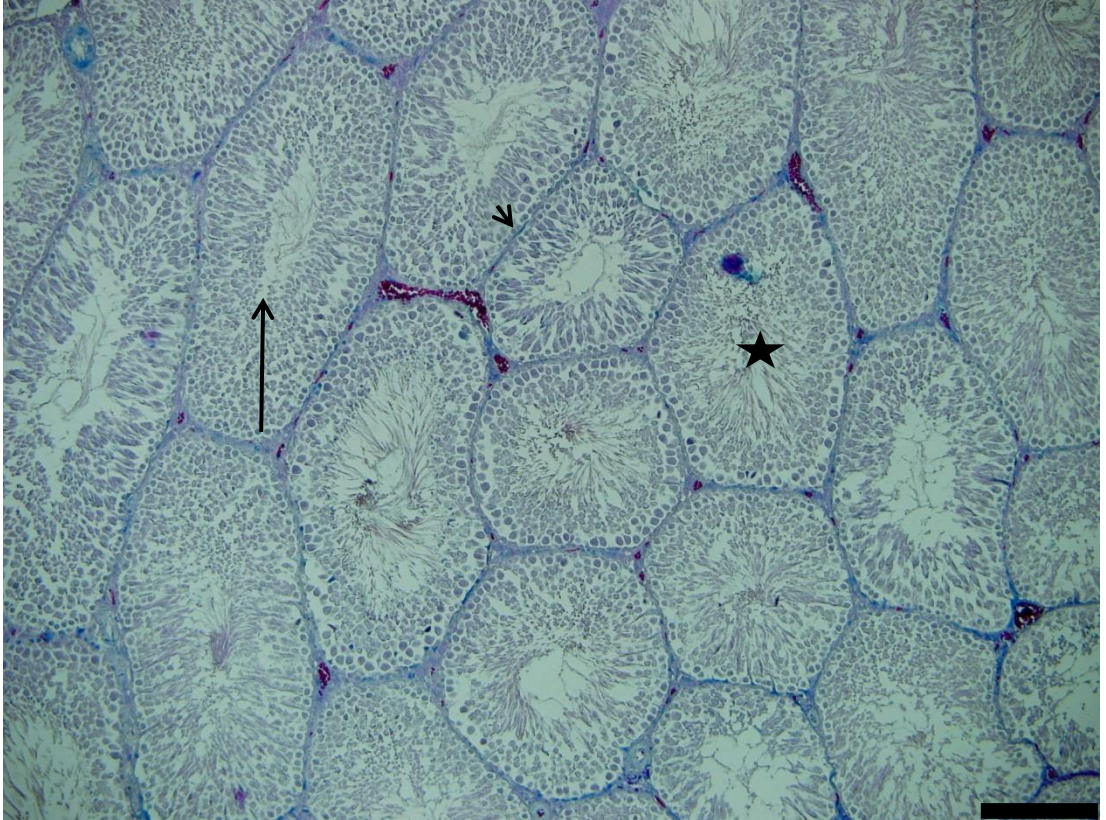
Kontrol, sham, diyabet ve diyabet+kurkumin grubuna ait hazırlanan tüm preparatlar ışık mikroskobunda incelendi. Testis dokusunun genel görünümünü değerlendirmek için Triple ve Hematoksilen & Eosin boyamaları incelendi.

Kontrol grubuna ait hayvanların testis dokularındaki tubulus seminiferus kontortusların ve bunlar içerisinde bulunan spermatogonyum, primer spermatozit, sekonder spermatozit, spermatidler ile bunları destekleyen Sertoli hücrelerinin morfolojik olarak alışılagelmiş yapıda olduğu görüldü. Tubulus seminiferus kontortusların arasındaki intersitisyel alanla,

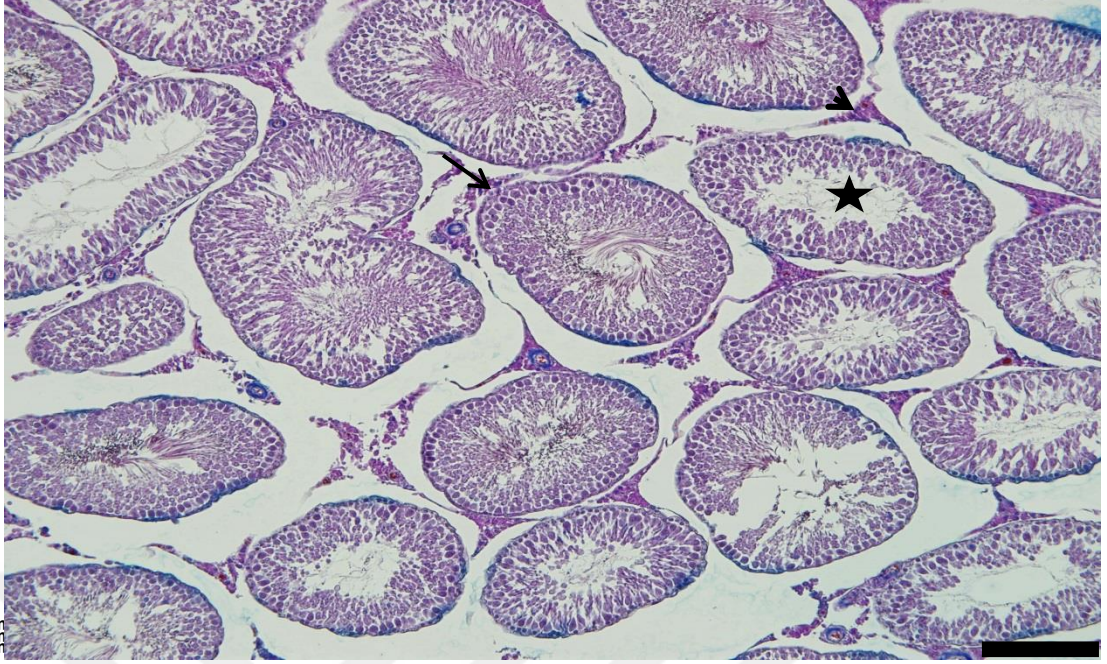
burada bulunan Leydig hücrelerinin, lenf, kan damarlarının ve tunica albugineanın sınırlarının normal olduğu gözlemlendi (Resim 4.1.).

Sham ve diyabet+kurkumin grubuna ait preparatlar incelendiğinde de kontrol grubuna benzer şekilde gözlenen bulgulara rastlandı. Tubulus seminiferus kontortusların ve burada bulunan farklı gelişim aşamalarındaki spermatogenik hücrelerin kontrol grubuna benzer, normal yapıda oldukları görüldü (Resim 4.2., Resim 4.3.).

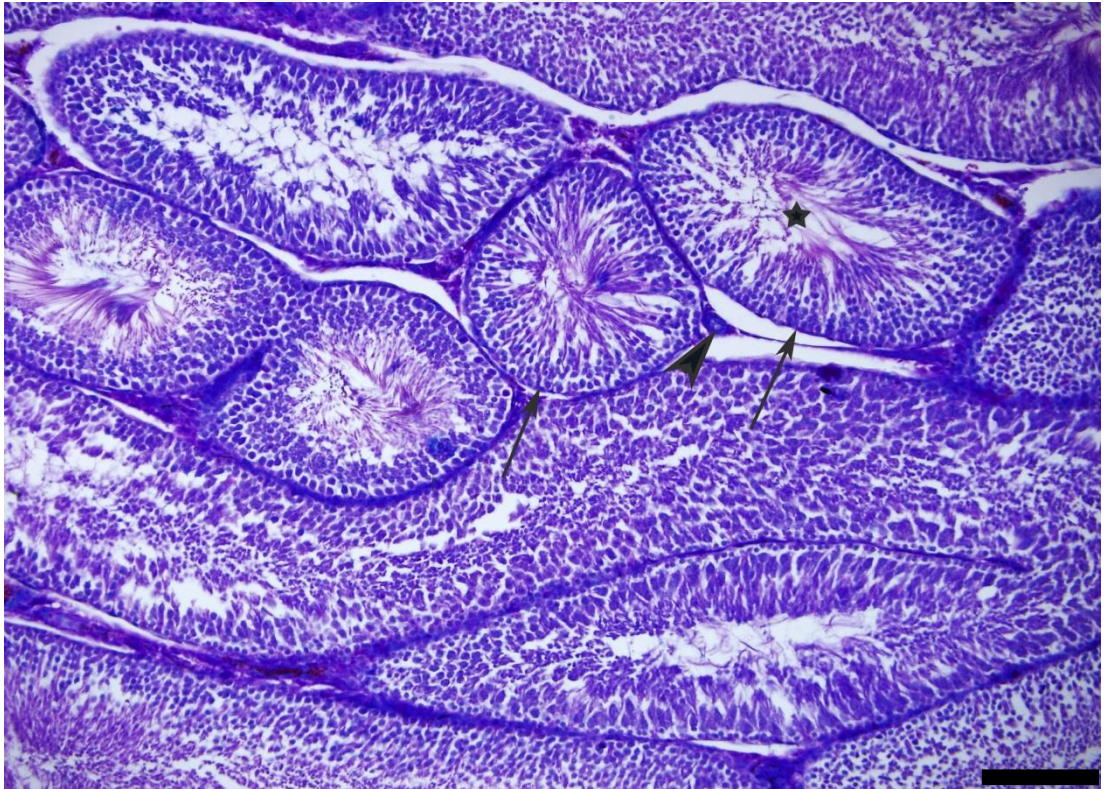
Diyabet grubunda diğer gruplara göre tubulus seminiferus kontortuslarda düzensizlik (Resim 4.5.), epitel bütünlüğünde bozulma ve ayrılmalar görüldü. Hücresel boyutta spermatogenetik hücre hattında, Sertoli ve Leydig hücrelerinde histolojik olarak herhangi bir fark görülmedi (Resim 4.4.).



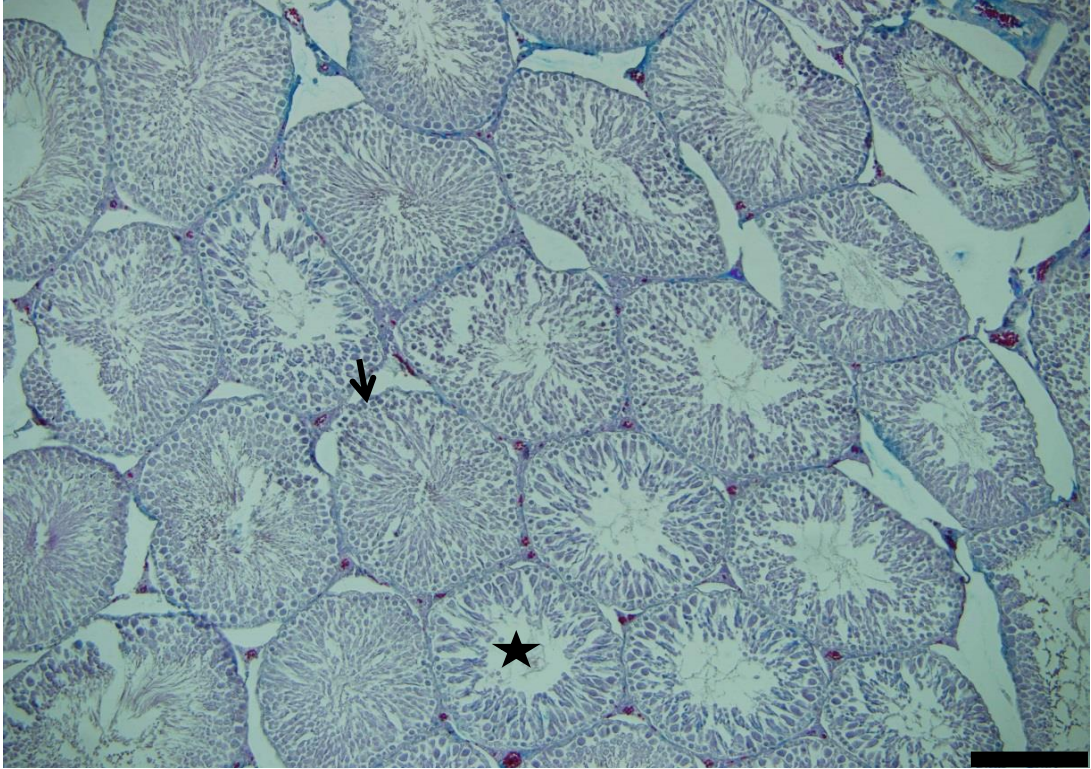
Resim 4.1. Kontrol Grubu Testis Dokusu Histolojik Görünümü. Ok: Tubulus Seminiferus Kontortus Epiteli. Ok Başı: Tubulus Seminiferus Kontortus. Yıldız: Lümen. Triple Boyama. Bar: 200 μ m.



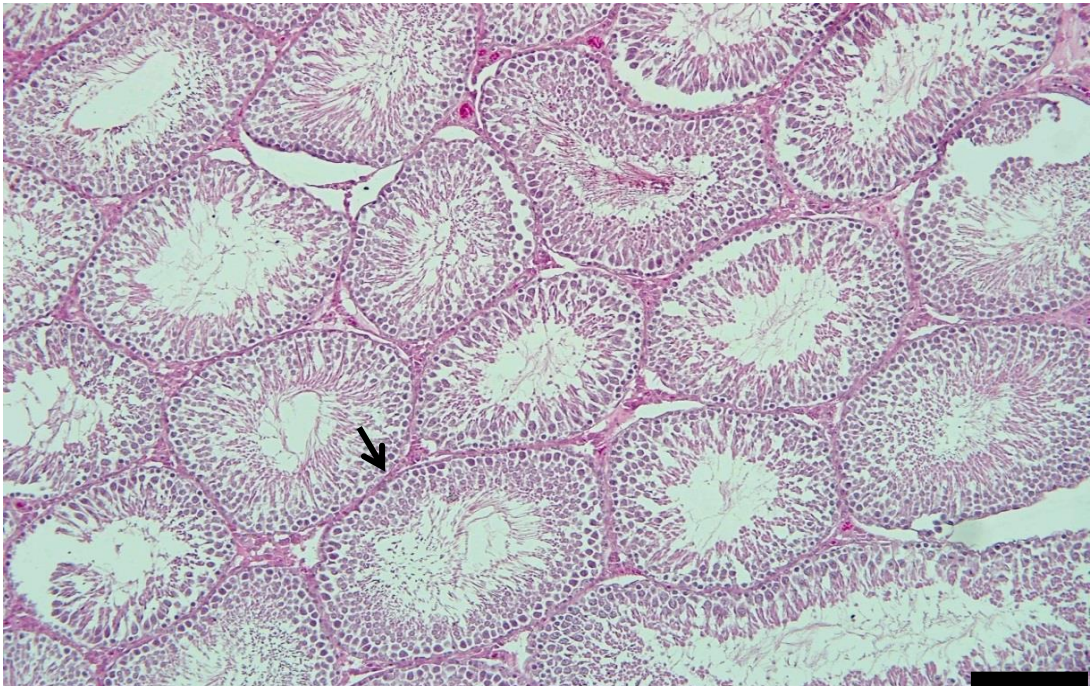
Resim 4.2. Sham Grubunda Testis Dokusu Histolojik Görünümü. Ok: Tubulus Seminiferus Kontortus. Ok Başı: İntersitisel Alan. Yıldız: Lümen. Triple Boyama. Bar: 200 μ m.



Resim 4.3. Diyabet+ Kurkumin Grubunun Testis Dokusu Histolojik Görünümü. Ok: Tubulus Seminiferus Kontortus. Yıldız: Lümen. Ok Başı: Damar. Triple Boyama. Bar: 200 μ m.

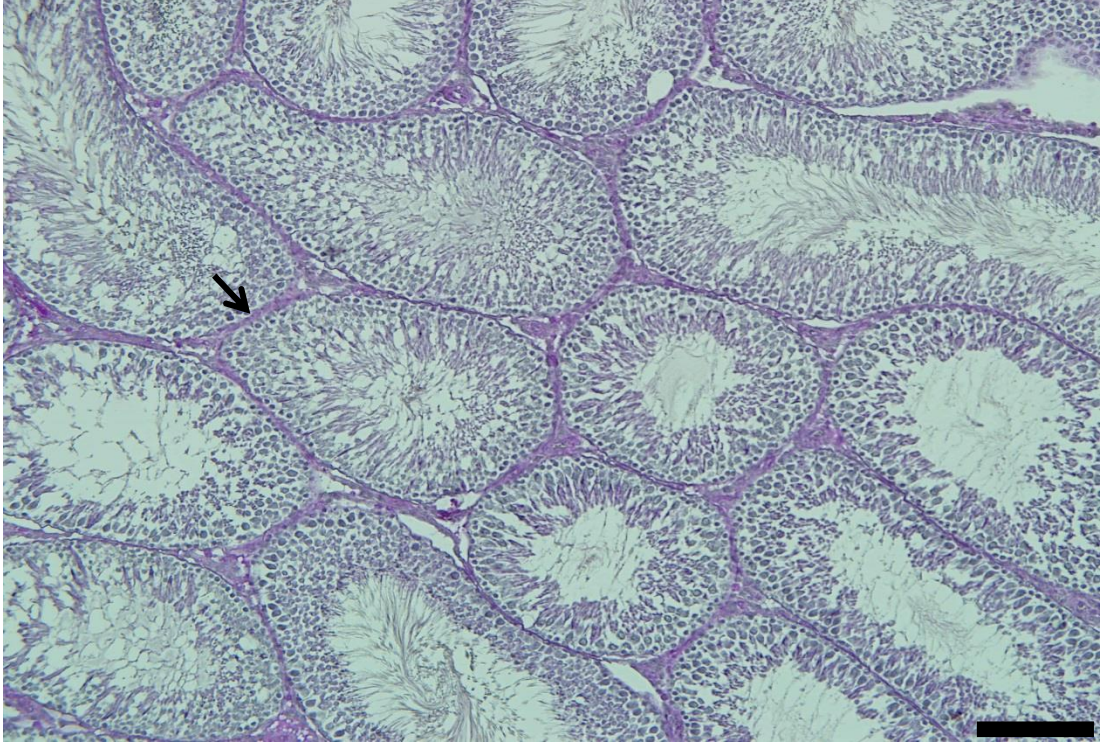


Resim 4.4. Diyabet Grubu Testis Dokusu Histolojik Görünümü. Ok: Tubulus Seminiferus Kontortus. Yıldız: Lümen. Triple Boyama. Bar: 200 μ m.

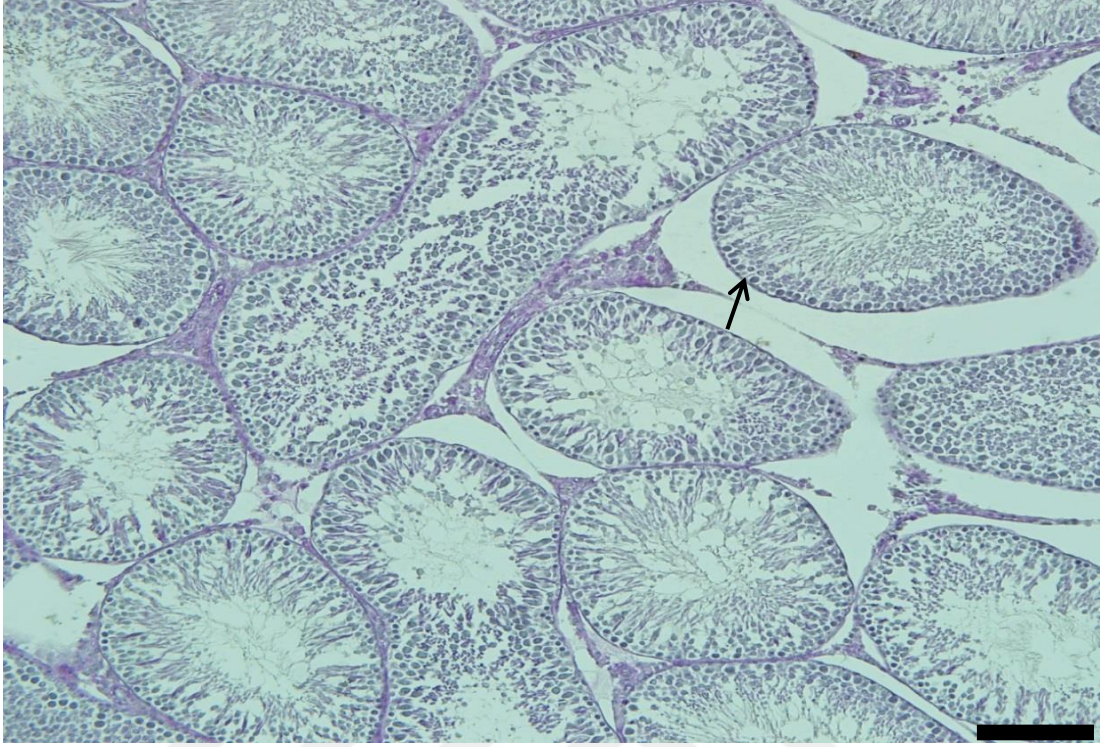


Resim 4.5. Diyabet Grubu Testis Dokusu Histolojik Görünümü. Ok: Tubulus Seminiferus Kontortus. H&E. Bar: 200 μ m.

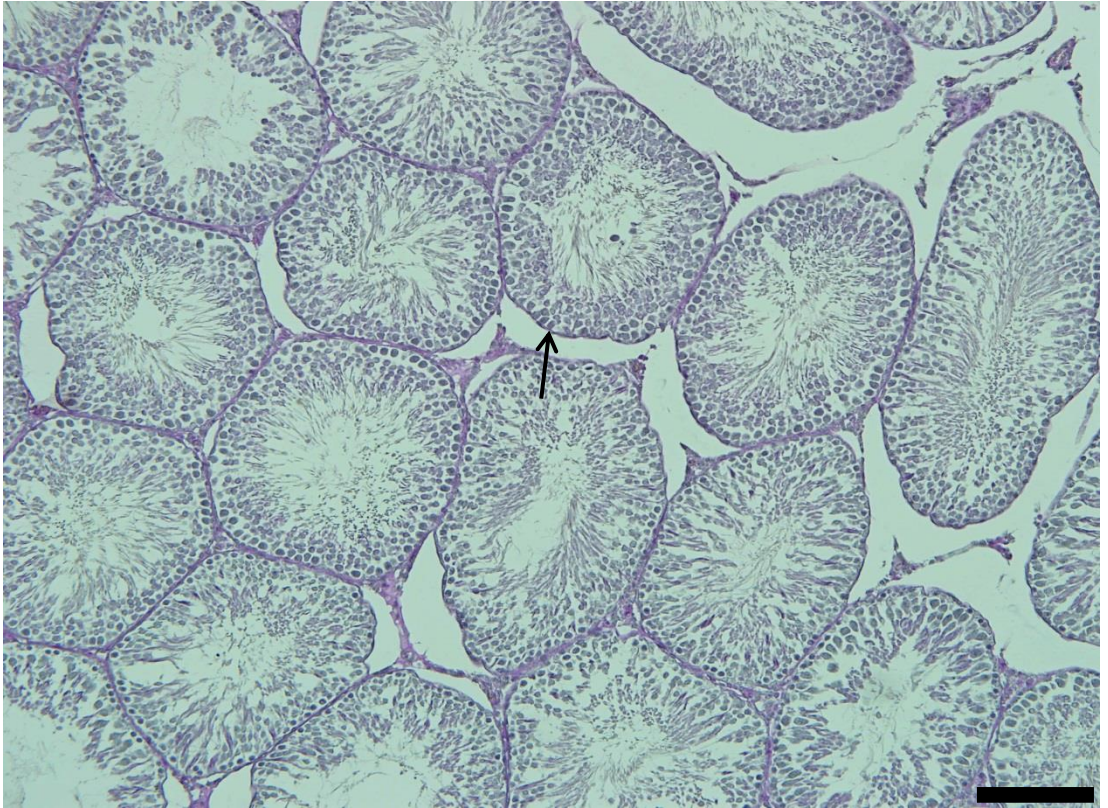
Bütün gruplara ait PAS boyamaları incelendiğinde, hepsinde spermatogenetik hücrelerin oturduğu, tubulus seminiferus kontortusları saran bazal membran açık bir şekilde görüldü. Kontrol, sham, diyabet+kurkumin grubunda histolojik olarak farklılık görülmedi (Resim 4.6., Resim 4.7., Resim 4.8.). Diyabet grubunda ise bazı hayvanlarda bazal membranın incelendiği ve koptuğu dikkati çekti (Resim 4.9.).



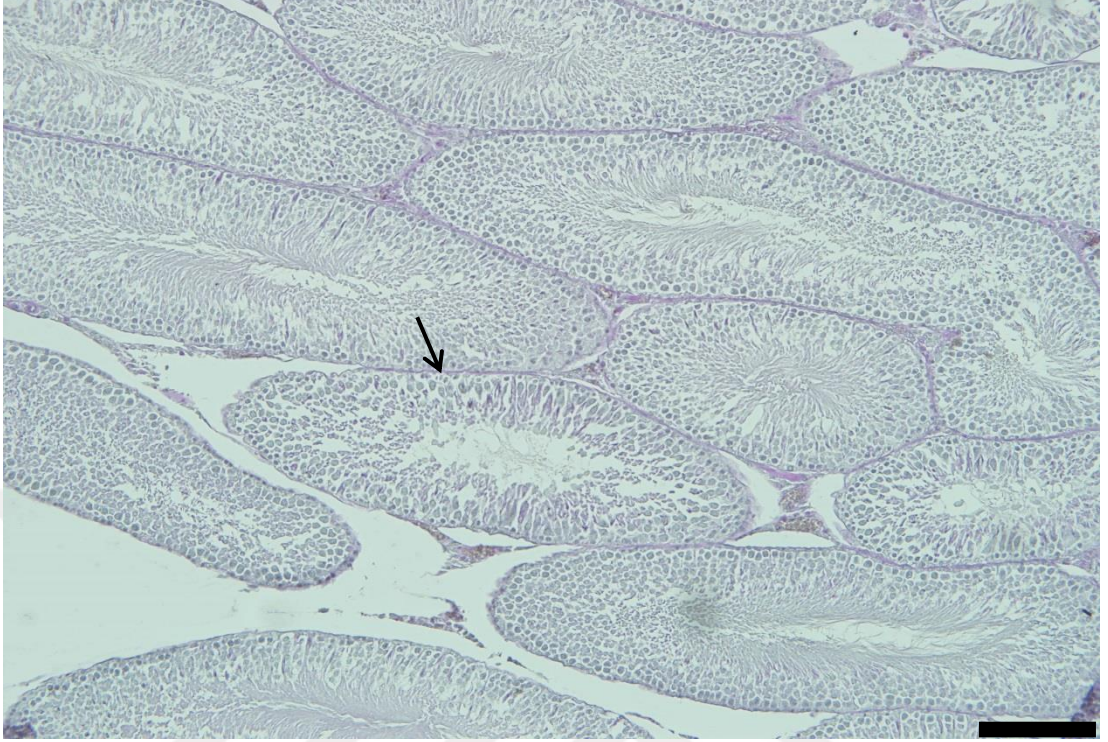
Resim 4.6. Kontrol Grubu Testis Dokusu Histolojik Görünümü. Ok: Tubulus Seminiferus Kontortus Bazal Membranı. PAS Boyama. Bar: 200 μ m.



Resim 4.7. Sham Grubu Testis Dokusu Histolojik Görünümü. Ok: Tubulus Seminiferus Kontortus Bazal Membrani. PAS Boyama. Bar: 200 μ m.



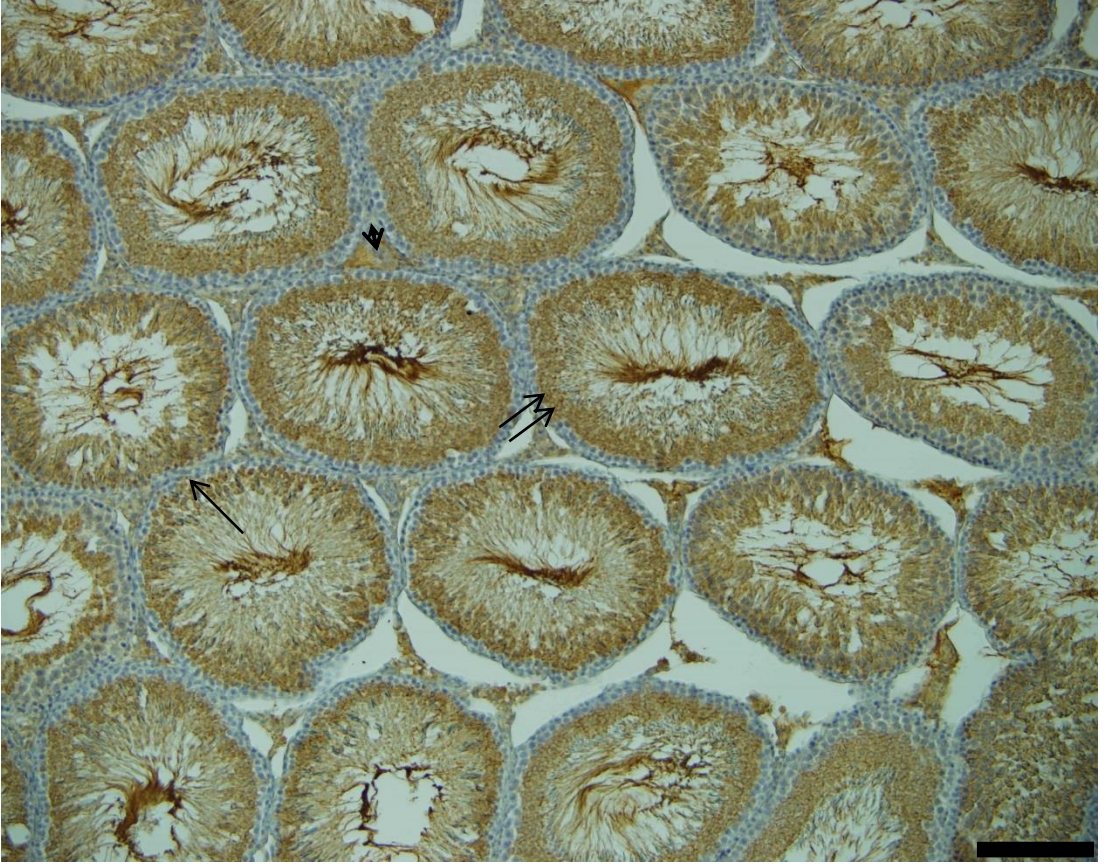
Resim 4.8. Diyabet+Kurkumin Grubu Testis Dokusu Histolojik Görünümü. Ok: Tubulus Seminiferus Kontortus Bazal Membrani. PAS Boyama. Bar: 200 μ m.



Resim 4.9. Diyabet Grubu Testis Dokusu Histolojik Görünümü. Ok: Bazal Membranı. PAS Boyama. Bar: 200 μ m.

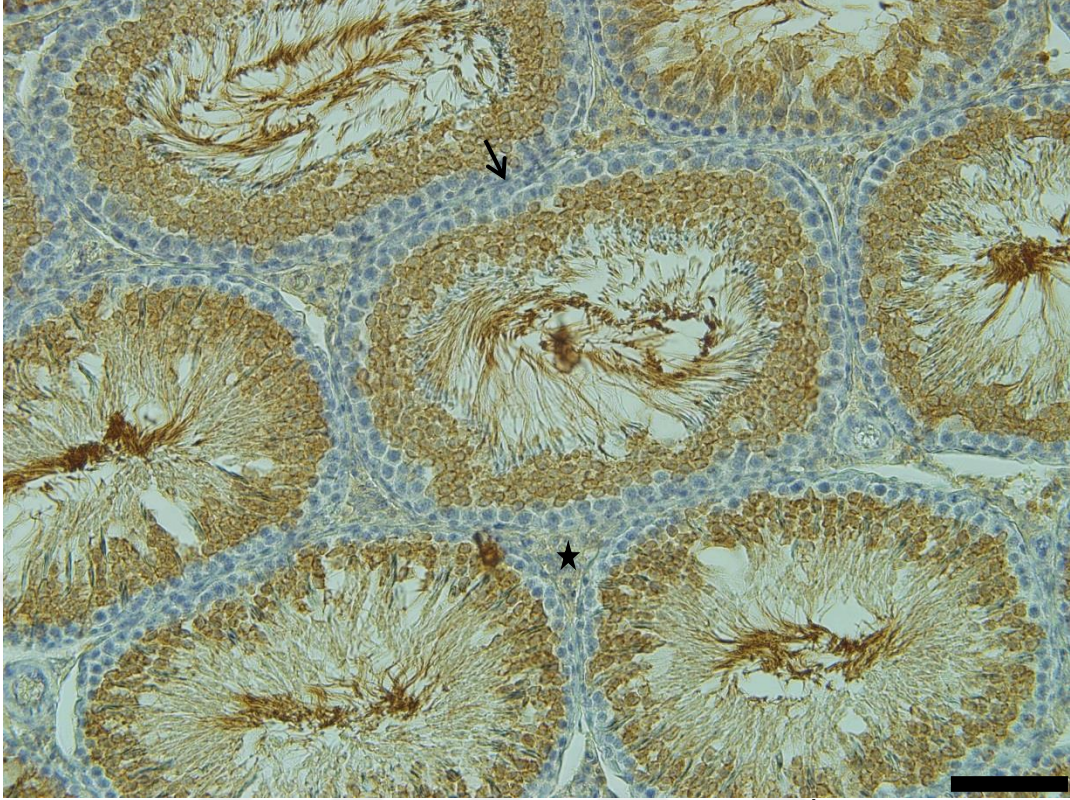
4.4. İmmunohistokimyasal Bulgular

Kontrol, sham, diyabet ve diyabet+kurkumin grubuna ait ratların testis dokularında GLP-1R'nin immunohistokimyasal dağılımı incelendi. Yapılan incelemelerde tüm gruplarda immunoreaktivitenin çoğunlukla tubulus seminiferus kontortus adı verilen kanallarda bulunan spermatogenetik hücre hatlarında olduğu görüldü. Tubulus seminiferus kontortuslarda genel olarak bazal kompartmanlarda yer alan spermatogonyumlar ile primer spermatozoidlerde immunoreaktivitenin olmadığı görüldü. Aynı şekilde Sertoli hücrelerinde de immunoreaktivite görülmedi. Bunlara karşılık tubulus seminiferus kontortuslardaki adluminal kompartmanda yer alan sekonder spermatozoidler, spermatidler ve spermatozoonlarda ise GLP-1R immunoreaktivitesinin olduğu görüldü. Adluminal kompartmana ait olan bu hücrelerde immunoreaktivitenin hücre yüzey membranlarında olduğu görüldü (Resim 4.10., Resim 4.11., Resim 4.12., Resim 4.13., Resim 4.14., Resim 4.15., Resim 4.16., Resim 4.17.).



Resim 4.10. Kontrol Grubu Testis Dokusu GLP-1R İmmunoreaktivitesi Genel Görünümü. Ok: Bazal Kompartman. Çift Ok: Adluminal Kompartman. Ok Başı: İntersitisyel Alan. Bar: 200 μ m.

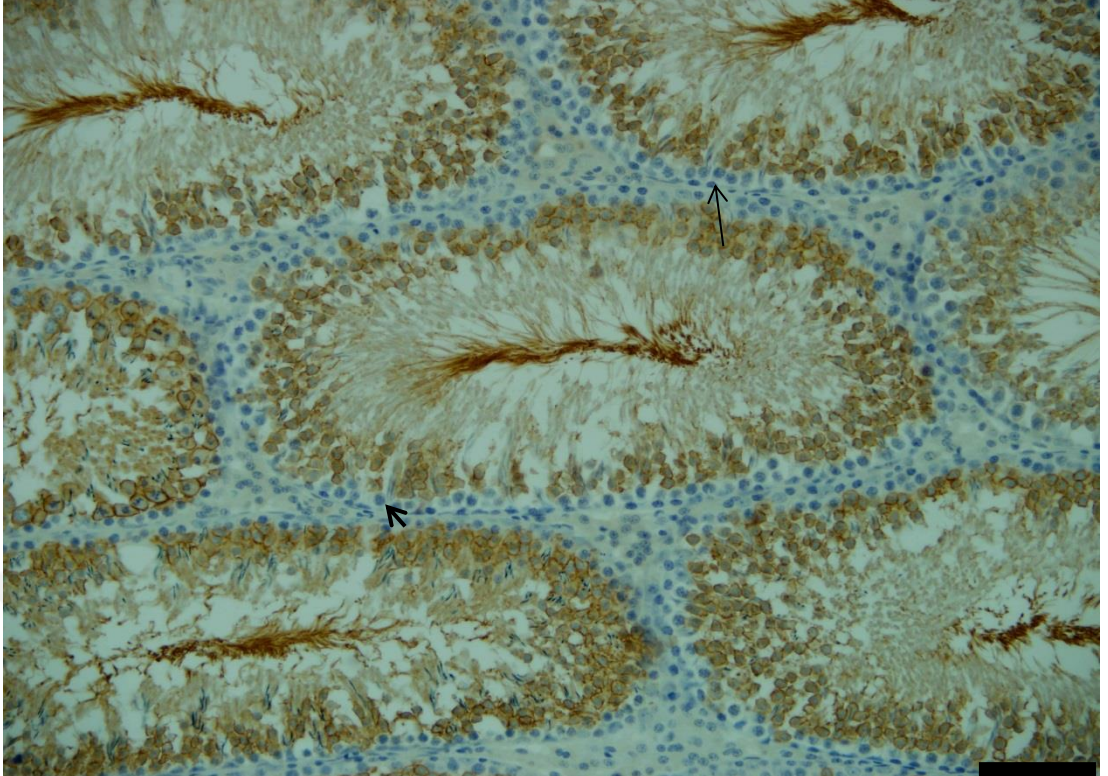
Tubulus seminiferus kontortuslar arasında yer alan Leydig ya da intersitisyel hücreler olarak da adlandırılan hücrelerde farklı yoğunluklarda GLP-1R immunoreaktivitesinin olduğu görüldü. Leydig hücrelerinde görülen bu immunoreaktivitenin tubulus seminiferus kontortuslardaki spermatogenetik hücrelerde görülen hücre membranındaki immunoreaktivitenin aksine sitoplazmik tarzda olduğu belirlendi. Tubulus seminiferus kontortusların dış kısımlarında bulunan peritübüler (myoid) hücelerde de immunorektivitenin olmadığı görüldü (Resim 4.11.).



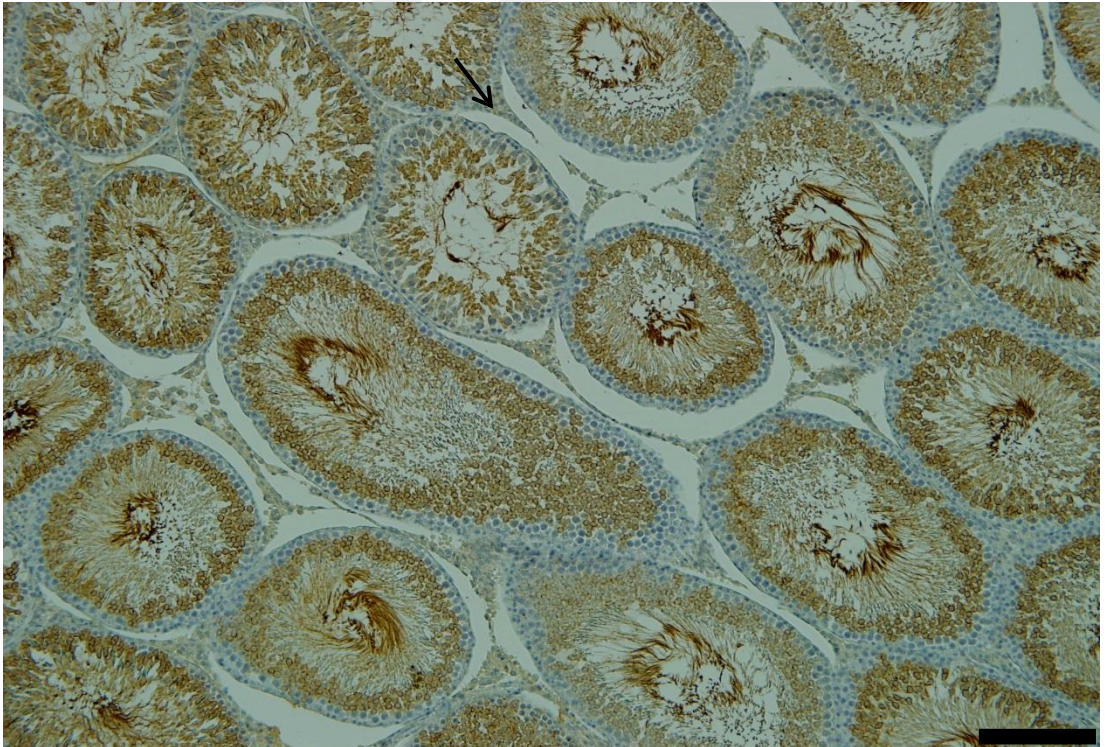
Resim 4.11. Kontrol Grubuna Ait Testis Dokusunda GLP-1R İmmunoreaktivitesi. Ok: Peritübüler Hücreler. Yıldız: Leydig Hücreler. Bar: 100 μ m.



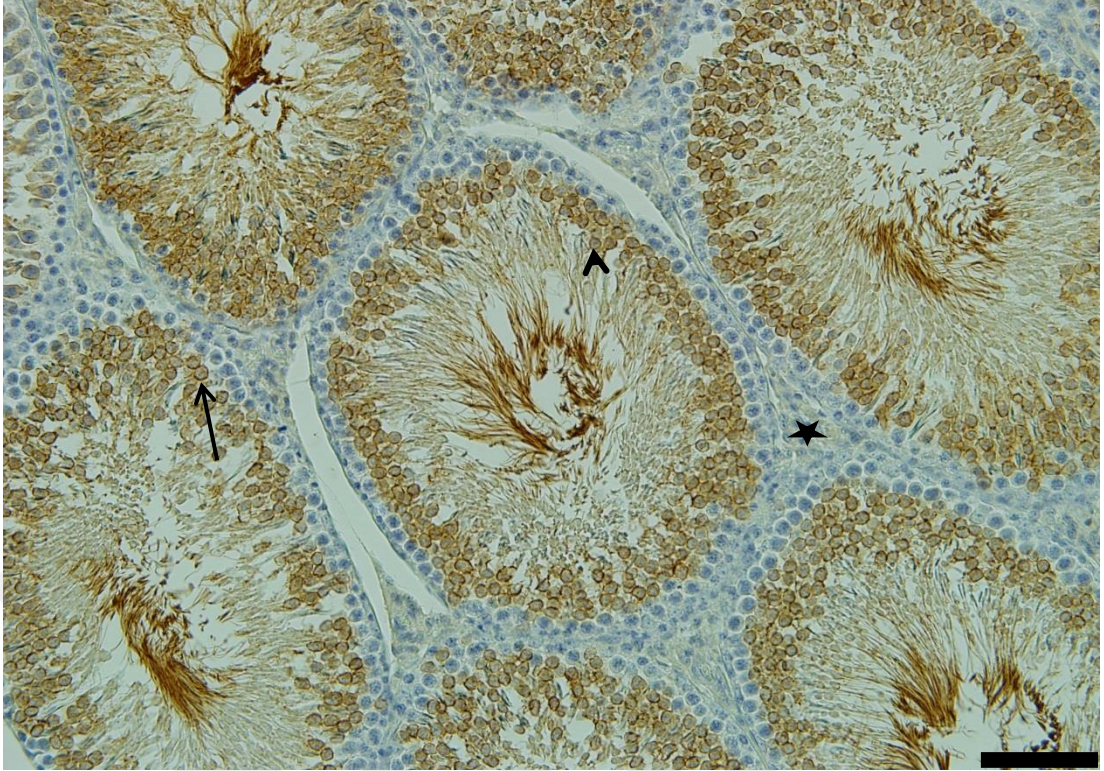
Resim 4.12. Sham Grubu Testis Dokusu GLP-1R İmmunoreaktivitesi Genel Görünümü. Ok: Tubulus Seminiferus Kontortus. Ok Başı: İntersitisyel Alan. Bar: 200 μ m.



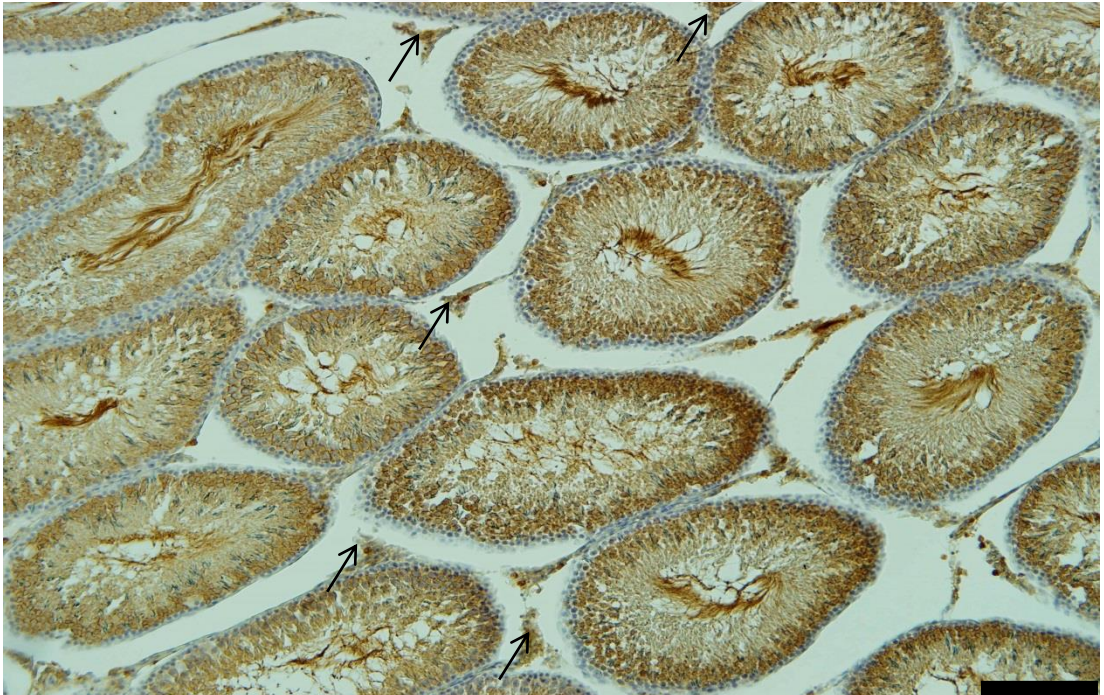
Resim 4.13. Sham Grubuna Ait Testis Dokusunda GLP-1R İmmunoreaktivitesi. Ok Başı: Reaksiyon Olmayan Primer Spermatozoidler. Ok: Reaksiyon Olmayan Spermatozoidler. Bar: 100 μ m.



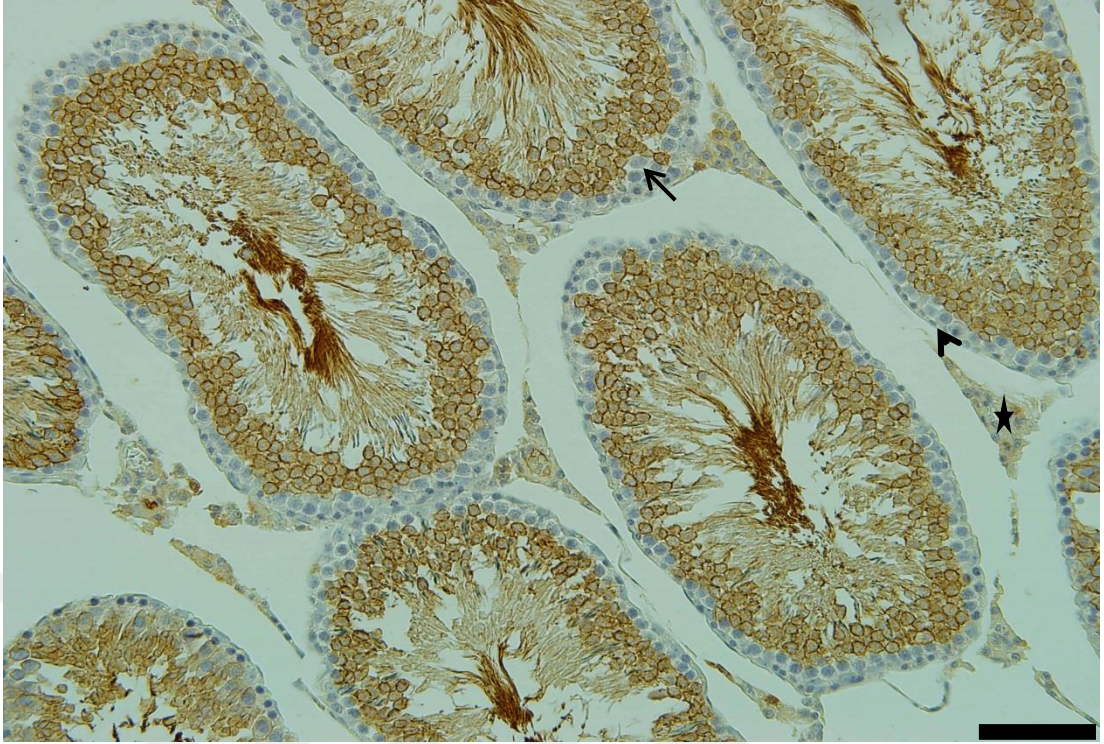
Resim 4.14. Diyabet Grubu Testis Dokusu GLP-1R İmmunoreaktivitesi Genel Görünümü. Ok: İntersitisyel Alan. Bar: 200 μ m.



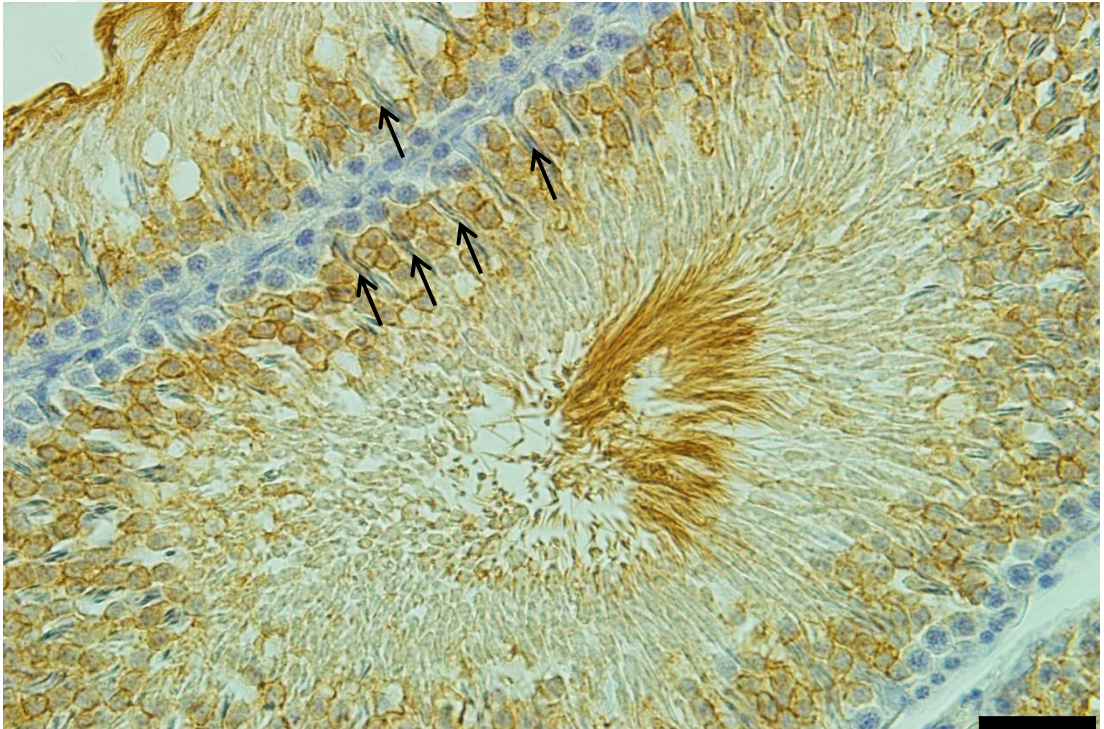
Resim 4.15. Diyabet Grubuna Ait Testis Dokusunda GLP-1R İmmunoreaktivitesi. Ok Başı: Reaksiyon Görünen Spermadidler. Ok: Reaksiyon Görünen Sekonder Spermatozitler. Yıldız: İntersitisyel Alan. Bar: 100 μ m.



Resim 4.16. Diyabet+Kurkumin Grubu Testis Dokusu GLP-1R İmmunoreaktivitesi Genel Görünümü. Oklar: Leydig Hücreleri. Bar: 200 μ m.

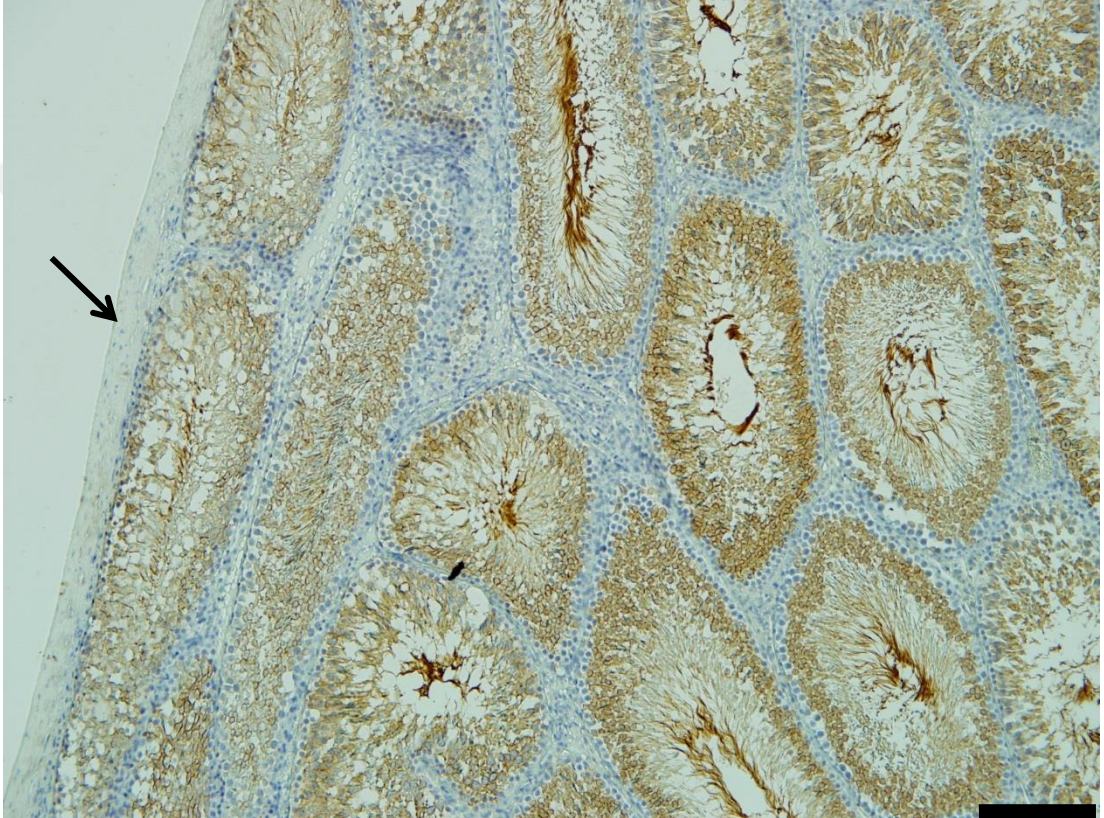


Resim 4.17. Diyabet+Kurkumin Grubuna Ait Testis Dokusunda GLP-1R İmmunoreaktivitesi. Ok: Reaksiyon Olmayan Primer Spermatozit. Ok Başı: Reaksiyon Olmayan Spermatozyum. Yıldız: Leydig Hücresi. Bar: 100 µm.



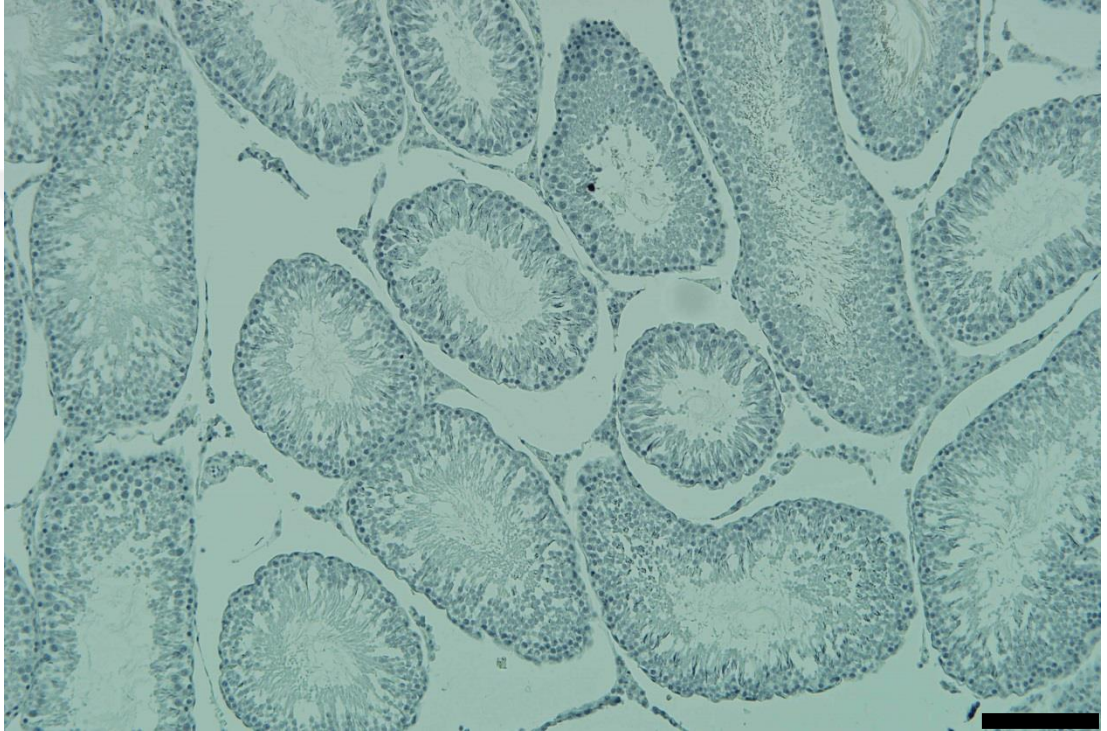
Resim 4.18. Diyabet+Kurkumin Grubuna Ait Sertoli Hücrelerinin Görünümü. Oklar: Sertoli Hücreleri. İmmunohistokimyasal Boyama. Bar: 50 µm.

Testis dokusunu dıştan saran saran tunica albugineada GLP-1R immunoreaktivitesi görülmedi. Ayrıca tubulus seminiferus kontortuslar arasındaki intersitisyel alanda bulunan kan damarlarında da genel olarak immunoreaktiviteye rastlanmadı (Resim 4.19.).



Resim 4.19. Diyabet Grubuna Ait Testis Dokusunun Genel Görünümü. Ok: Tunica Albuginea. İmmunohistokimyasal Boyama. Bar: 200 μ m.

Tüm gruplara ait testis dokularındaki GLP-1R immunoreaktivitesinin spesifik olup olmadığını değerlendirmek için yapılan negatif kontrolde GLP-1R immunoreaktivitesine rastlanmadı.



Resim 4.20. Kontrol Grubuna Ait Testis Dokusu Negatif Kontrol Genel Görünümü. Bar: 200 μ m.

4.4.1. GLP-1R İmmunoreaktivitesinin İstatistikî Bulguları

Çalışmamızda her hayvana ait 40 adet tubulus seminiferus kontortus incelenip, GLP-1R yoğunluğu skorlanmıştır. Yapılan incelemeler ve istatistikî değerlendirmeler sonucunda GLP-1R yoğunluğu en yüksek olan grubun diyabet+kurkumin grubu olduğu saptanmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada GLP-1R'nin immunohistokimyasal yoğunluğu bakımından kontrol ve sham grubunda anlamlı bir fark bulunmazken, diyabet+kurkumin grubunda kontrole göre istatistikî olarak anlamlı bir artış olmuştur. Tablo 4.3.'de gösterilmiştir (P: P değeri, $P < 0,05$, Mean: Tubulus seminiferus kontortuslardaki GLP-1R immunoreaktivitesi, SD: Standart sapma, a,b: Aynı sütunda bulunan istatistiksel olarak önem taşıyan ortalamaları göstermektedir).

Tablo 4.3. Gruplar Arası Tubulus Seminiferus Kontortuslarda GLP-1R İmmunoreaktivitesinin İstatistikî Dağılımı

Gruplar	N	Mean±SD	P
Kontrol	240	2,29±0,69 ^a	0,021
Sham	240	2,39±0,59 ^a	
Diyabet	240	2,37±0,64 ^a	
Diyabet+Kürkumin	240	2,47±0,60 ^b	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, son zamanlarda önemi artan kurkuminin antidiyabetik etkisini değerlendirmek amacıyla ratlarda diyabet modeli oluşturularak 21 gün boyunca ip enjeksiyonla kurkumin uygulanmıştır. Uygulamanın ardından testis dokusunda GLP-1R'nin immunohistokimyasal lokalizasyonu incelenmiştir.

Çalışmalarda sıklıkla kullanılan kimyasal diyabet modelinde, Langerhans adacıklarındaki β hücrelerinin yapısını bozan birtakım ilaç ve kimyasallar kullanılmaktadır. İlk olarak tek doz ile tamamen diyabet yapmak için alloksan gibi bileşikler kullanılsa da son zamanlarda daha çok STZ kullanılmaktadır. Suda ve etanolde kolayca çözülebilmektedir. Dozu deneysel çalışmalara göre kiloyla orantılı olarak değişmekte olup, erişkin ratlarda 40-60 mg/kg oranında kullanılmaktadır (Szkudelski 2001, Dinçer 2004, Cabadak 2008).

STZ ile oluşturulan kimyasal diyabet modelinde birçok organ gibi testiste de büyük hasarlar oluşmaktadır. Testiküler ağırlıkta azalma, disfonksiyon, sperm morfolojisi ve hareket yeteneğinde bozulmalar, Sertoli ve Leydig hücrelerinde işlev bozuklukları, spermatogenik hücrelerde düzensizlik gibi birçok hasar söz konusudur. Bunun yanında plazmadaki FSH, testosteron gibi fertilitiyi etkileyecek hormonlarda azalma görülmektedir. Ayrıca tubulus seminiferus kontortuslarda insülin, FSH, GLP-1 reseptörlerindeki dağılımının da azaldığı bildirilmiştir (Ballester ve ark. 2004, İrtegin ve Deveci 2016).

Diyabet ile ilgili çalışmalarda, deneysel diyabet modeli oluşturmak için sıklıkla STZ kullanılmaktadır. STZ kullanarak diyabet yapılan çalışmalarda farklı teknikler esas alınmıştır. Büyükleblebici ve Karagül (2012), yaptıkları çalışmada STZ'yi (Sigma Chemical Co, St. Louis Misoori) 0.1M sitrat fosfat tamponunda çözdürerek 65 mg/kg oranında Wistar Albino cinsi erkek ratlara tek doz ip olarak uygulamıştır. STZ uygulandıktan 3 gün sonra açlık kan şekeri 250 mg/dl'nin üzerinde olan ratların diyabet olduğunu belirtmişlerdir.

Demir ve Yılmaz (2013) ise çalışmalarında Wistar Albino cinsi ratlara sitrat tamponunda (pH 4.5) çözdürülmüş STZ'yi 45 mg/kg dozunda ip olarak uygulamışlardır. 72 saatin sonunda aç bırakılan ratların kan şekerini ölçüp, 140-200 mg/dl arasında olanlar diyabet olarak kabul edilmiştir. Yine Demir ve Yılmaz'ın (2014) yaptıkları farklı bir araştırmada Wistar Albino cinsi erkek ratlara, 0.1M fosfat-sitrat tamponunda (pH 4.5) hazırlanan STZ'yi 65 mg/kg miktarında ip yolla uygulanmış ve 72 saatin sonunda kan şekeri 250 mg/dl ve yukarısı çıkanların diyabetik olduğunu belirtmişlerdir. Yeğın ve Mert (2013), çalışmalarında kullandıkları Wistar Albino cinsi ratlara, sodyum sitrat tamponunda çözülmüş STZ'yi 45 mg/kg dozunda ip olarak uygulamışlardır. Bu uygulamadan bir hafta sonra açlık kan şekeri 210 mg/dl'den yüksek olan ratları diyabet olarak kabul etmişlerdir. Sayılan (2008), çalışmasında kullandığı ratlara ilk olarak 65 mg/kg dozunda ip olarak STZ uygulamıştır. Bu oranla birçok hayvanın öldüğünü belirtmiş, yeni ratlarla çalışmaya devam etmiştir. Tekrar ettiği çalışmasında ratlara 50 mg/kg dozunda STZ uygulamış ve 72 saat sonrasında açlık kan glukoz seviyesi 200 mg/dl'den yüksek olan hayvanları diyabet kabul etmiştir. Biz de Sayılan'ın (2008) çalışmasında ve benzer diğer çalışmalarda (Roy ve ark 2013) olduğu gibi deneysel materyal olarak kullandığımız ratlara 50 mg/kg dozunda tek doz ip olarak STZ enjekte edip, 72 saatin sonunda açlık kan şekeri 200 mg/dl'den yüksek olan ratları diyabetik kabul ederek deneysel çalışmaya dahil ettik (Sayılan 2008, Eidi ve ark. 2009, Akkaya ve Çelik 2010, Aktaş ve ark. 2011, Roy ve ark. 2013).

Diyabetin testis dokusunda oluşturduğu değişikliklerle ilgili birçok çalışma mevcuttur (Öztürk ve ark. 2002, Altay ve ark. 2003, Kanter ve ark. 2012, Köroğlu ve ark. 2014, İrtegün ve Deveci 2016, Özdedeli ve ark. 2017, Aydoğan ve Bingöl 2018). Öztürk ve ark. (2002) çalışmalarında genel olarak şiddetli bir şekilde tubulus seminiferus kontortusların çapında küçülme meydana geldiğini belirtmişlerdir. Altay ve ark.'ları (2003) yaptıkları çalışmada spermatogenetik hücrelerde sayıca azalmanın mevcut olduğunu ve tubulus seminiferus kontortusların bazal membranlarında kalınlaşma olduğunu belirtmişlerdir. Kanter ve ark. (2012) diyabetik hayvanların testis ağırlığında ve germ hücrelerinde azalma olduğunu, tubulus seminiferus

kontortuslarda atrofi olduğunu gözlemlemişlerdir. Köroğlu ve ark. (2014) diyabetik ratlarda hem vücut ağırlığının hem de testis ağırlığının azaldığını belirtmişlerdir. İrtegün ve Deveci'nin (2016) yaptıkları araştırmada genel olarak spermatogenetik hücreler ve Sertoli hücrelerinin atrofik olduğunu, bazı hücrelerde ise kısım kısım bozulmalar olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca lümene doğru vakuolleşmenin olduğunu da bildirmişlerdir. Özdedeli ve ark.'ları (2017) yaptıkları araştırmada germ hücrelerinin azaldığını ve genel olarak bütünlüklerinin bozulduğunu gözlemlemişlerdir. Aydoğan ve Bingöl (2018) ise yaptıkları araştırmada kontrol, sham, diyabet gruplarına ait testis dokusunda histolojik olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Biz de çalışmamızda diyabet grubuna ait testis dokusunda yer yer tubulus seminiferus kontortuslarda bozukluklar ve epitel bütünlüğünde bozulmalar görülse de diğer gruplarla karşılaştırdığımızda spermatogenetik hücre hattıyla ilgili bulgularda belirgin bir fark bulunmamıştır.

Khaki ve ark. (2009), Bal ve ark. (2011), Kanter ve ark. (2012), Köroğlu ve ark. (2014), tarafından yapılan çalışmalarda diyabetli gruptaki hayvanların canlı ağırlık ve testis ağırlıklarının anlamlı bir şekilde azaldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda, Khaki ve ark. (2009), Bal ve ark. (2011), Kanter ve ark. (2012), Köroğlu ve ark. (2014), tarafından yapılan araştırmaların aksine diyabet grubuna ait ratların canlı ağırlıklarında anlamlı bir değişiklik kaydedilmemiştir. Aynı şekilde Aydoğan ve Bingöl'ün (2018) yaptıkları çalışma bulgularına benzer olarak bizim çalışmamızda da diyabet grubuna ait testis dokusunun ağırlığında diğer gruplara kıyasla anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kurkuminin, farklı nedenlerden dolayı testis dokusunda oluşan hasarlara olan etkisi ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcuttur (Giannessi ve ark. 2008, Sharma ve ark. 2010, Kanter ve ark. 2013, Eren ve ark. 2017). Yapılan bir çalışmada (Giannessi ve ark. 2008) farelere alkol verilerek testiste Leydig hücrelerinde megamitokondriyon formasyonu incelenmiştir. İncelemeler sonucunda alkol uygulanan gruba ait testis dokusunda fazla sayıda nekrotik Leydig hücrelerine rastlanmış, mitokondri çaplarının arttığı,

bunun yanı sıra kan testosteron düzeylerinin de anlamlı bir şekilde düştüğü belirtilmiştir. Kurkumin uygulanan farelerde ise nekrotik Leydig hücrelerinin azaldığı ve testosteron seviyesinin kontrol grubuyla aynı oranda olduğu gözlemlenmiştir (Giannessi ve ark. 2008). Yapılan bir başka araştırmada (Mathuria ve Verma 2008), aflatoksinin sıçanlardaki sperm deformitesi üzerine kurkuminin etkisine bakılmıştır. Bu amaçla 6 grup oluşturulmuş, değişik miktarlarda kurkumin uygulanmıştır. Yapılan bu araştırmada (Mathuria ve Verma 2008), gruplara ait spermler incelenmiş, aflotoksin uygulanan gruplarda anormal özellik gösteren spermlerin çok fazla olduğu görülmüştür. 3. gruba ait spermler incelendiğinde deformiteli spermlerin tamamen kaybolduğu gözlemlenirken, 4. gruba ait hayvanlarda bozuk morfolojiye sahip spermlerin azaldığı kaydedilmiştir (Mathuria ve Verma 2008). Bir başka çalışmada (Sharma ve ark. 2010) ise rat testislerine lindane adı verilen bir madde uygulanarak oluşan hasara karşı kurkuminin etkisine bakılmıştır. Lindane verilen gruplarda testis ağırlıklarında azalmalarla beraber deformatik yapıya sahip spermlerin olduğu görülmüştür. Kurkumin uygulanan grupta ise testis ağırlığında anlamlı bir azalma olmadığı görülmüş, sperm yapısının normal morfolojide olduğu belirtilmiştir (Sharma ve ark. 2010). Bir diğer araştırmada da pestisit olan klorprifosun neden olduğu testis doku hasarı üzerine kurkuminin antioksidan etkisi incelenmiştir (Eren ve ark. 2017). Kurkuminin testis dokusundaki hasarı anlamlı bir şekilde azalttığı bildirilmiştir (Eren ve ark. 2017). Arun ve Nalini (2002), ise kurkuminin diyabete olan etkisiyle ilgili başka bir çalışma yapmışlardır. Alloksan ile deneysel diyabet oluşturdukları ratlara kurkumin uygulayarak, plazmadaki glukoz miktarının ve hemoglobinin düştüğünü belirtmişlerdir. Kanter ve ark.'da (2013) çalışmalarında Wistar Albino cinsi rat kullanarak deneysel diyabet oluşturmuşlardır. Diyabetin testis dokusunda meydana getirdiği apoptotik hücre ölümüne ve hasara kurkuminin etkisinin olup olmadığını incelemişlerdir (Kanter ve ark. 2013). Diyabetik grupta kontrol grubuna oranla spermatogenetik hücre serisinde vakuolizasyon, bozulmalar ve kayıpların mevcut olduğunu ve tubulus seminiferus kontortusların atrofik olduğunu bildirmişlerdir. Diyabet grubunda TUNEL yöntemi sonucuna göre apoptotik

hücrelerin sayısının anlamlı bir şekilde yüksek çıktığını belirtmişlerdir. Ayrıca vücut ve testis ağırlıklarının da diğer gruplara oranla düştüğünü kaydetmişlerdir. Kurkumin uygulanan gruba ait testis dokusunun bulgularının kontrol grubuyla benzer olduğunu, vücut ve testis ağırlıklarında ise anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. TUNEL sonucuna göre ise kurkumin uygulanan grupta apoptotik germ hücre sayısının anlamlı bir şekilde azaldığını bildirmişlerdir (Kanter ve ark. 2013). Biz de bahsedilen uygulamalara benzer şekilde deneysel diyabet oluşturarak kurkumin uyguladığımız gruptaki ratların testis dokusunun kontrol grubuna benzer histolojik yapıya sahip olduğunu belirledik.

Kurkuminin GLP-1 salgılanmasını arttırdığına dair çalışmalar (Takikawa ve ark. 2013, Kato ve ark. 2017) mevcuttur. Yapılan bir çalışmada (Takikawa ve ark. 2013) diyabetin tedavisi için önemli olduğu düşünülen GLP-1 salgılanmasında terapötik yöntemlere alternatif olarak bağırsak L hücrelerinden diyet faktörleriyle salgılanması amaçlanmıştır. Bu amaçla kurkumin kullanılmıştır (Takikawa ve ark. 2013). GLUTag hücrelerinde GLP-1 oranına bakmak için L hücre çizgisi % 10 fetal bovin serumu ile desteklenmiş DMEM'de kültürlenmiştir. Salgılanan GLP-1'i tayin etmek için ELİSA testi kullanılmıştır. Uygulanan protokoller sonucunda kurkuminin GLUTag hücrelerinde GLP-1 sekresyonunu anlamlı şekilde arttırdığını belirtmişlerdir (Takikawa ve ark. 2013). Diğer bir çalışmada (Kato ve ark. 2017) kurkuminin GLP-1 salgılanmasını artırması yoluyla glukoz toleransına etkisi incelenmiştir. 4 gruba ayrılan ratlara çeşitli uygulamalardan 30 dk sonra intraperitoneal glukoz tolerans testi (IPGTT) için glukoz enjeksiyonu yapılmıştır. Hayvanların kuyruk venlerinden glukoz yüklemeden önce (0. dk) ve yüklendikten sonra 15, 30, 60 ve 120. dakikalarda kan alınıp, insülin miktarı ölçülmüştür. Sonuç olarak kurkumin uygulamalarının plazmada GLP-1 miktarını anlamlı düzeyde arttırdığı belirtilmiştir. Ayrıca 0 ile 120. dakikalar arasında serum glukoz miktarında da anlamlı bir düşüş olduğu bildirilmiştir (Kato ve ark. 2017). Obezitenin testis ve spermde neden olduğu inflamatuvar duruma GLP-1R agonisti olan eksenatidin etkisine bakmak amacıyla GLP-1R'nin immunohistokimyasal lokalizasyonunun incelendiği bir çalışmada kullanılan

ratlara yüksek yağlı diyet (HFD) uygulanmış, 12 haftalık sürenin ardından bir kısmına ip olarak eksenatid verilmiştir. Yapılan immunohistokimyasal incelemede Sertoli hücrelerinde ve germ hücrelerinde GLP-1R'nin lokalize olduğu görülmüştür. Ancak aynı çalışmada endotel, peritübüler hücreler ve Leydig hücrelerinde reaksiyona rastlanmamıştır (Zhang ve ark. 2015). Ayrıca eksenatid uygulanan grupta GLP-1R lokalizasyonu diğer gruplara oranla fazla gözlenmiş, HFD ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (Zhang ve ark. 2015). Yapılan bir başka araştırmada (Martins ve ark. 2018) ise obezitede GLP-1'in tedavi edici etkisini incelemek amacıyla spermatogenezde enerji metabolizması incelenmiştir. Bu araştırmada, insan testis dokusundan Sertoli hücre kültürü oluşturmak için çeşitli protokoller uygulanarak hücreler biyopsi materyalinden izole edilmiş, sonrasında GLP-1'in fizyolojik ve farmakolojik konsantrasyonlarının etkileri incelenmiştir. GLP-1'e maruz bırakılan insan Sertoli hücrelerinde glikoz kullanımı düşerken laktat miktarında artış olmuştur. Ayrıca bu hücrelerde karbonil gruplarının oluşumu da düşmüştür. Sonuç olarak obezitenin erkek üreme sistemi üzerine olumsuz etkisine GLP-1 analoglarının tedavi edici olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Martins ve ark. 2018). GLP-1R'nin testis dokusundaki immunohistokimyasal çalışmaları sınırlıdır (Zhang ve ark. 2015). Testis dokusunda yaptığımız immunohistokimyasal incelemeler sonucunda Zhang ve arkadaşlarının (2015) gözlemediği bulguların tam tersine bazal kompartmanda bulunan spermatogonyumlar ve primer spermatositler ile Sertoli hücrelerinde GLP-1R'nin immunohistokimyasal reaksiyonuna rastlamadık. Adluminal kompartmanda yer alan sekonder spermatositler, spermatidler ve spermatozoonlarda GLP-1R immunoreaktivitesinin olduğunu belirledik. Leydig hücrelerinde ise farklı yoğunluklarda GLP-1R immunoreaktivitesi gözlemledik. Zhang ve ark. (2015) sonuçlarından farklı veriler elde etmemizin nedeninin hayvan sayısı, uygulama yöntemi, süresi ve etken madde farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda, kan damarlarında ve peritübüler hücrelerde immunohistokimyasal reaksiyona rastlanmaması ise Zhang ve ark.'larının (2015) bulgularına benzerlik göstermektedir.

GLP-1R immunoreaktivitesinin adluminal kompartmanda görülmesi kan-testis bariyeri ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Kan-testis bariyeri ile erkek eşey hücrelerinin belirli bir süre kan akımından izole edildiği düşünüldüğünde bu süreçte hücrelerin GLP-1 reseptörüne fonksiyonel olarak ihtiyaç duymadığını ve bu yüzden buradaki hücrelerde bu reseptörün bulunmadığını düşünmekteyiz.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada diyabetin erkek üreme sistemine olumsuz etkileri üzerine antidiyabetik özellik gösteren kurkuminin etkilerinin incelenmesi amaçlandı. Literatürde diyabetle ilgili birçok çalışma bulunmasına rağmen önemli bir antioksidan ve antidiyabetik madde olan kurkuminin testis dokusunda GLP-1R üzerine etkisine değinilmemiştir. Bu amaçla STZ ile diyabet oluşturulan ratlara 21 gün boyunca ip enjeksiyonla 100 mg/kg dozda kurkumin uygulandı. Yapılan incelemeler ve istatistiksel sonuçlara göre kurkuminin diyabetin neden olduğu komplikasyonları gidermede olumlu etkisi olacağı düşünülmektedir. Kolay ulaşılabilir, ekonomik ve yan etkisi az olan bu bitkiler gelişmiş ülkelerde diyabet tedavisinde son yıllarda oldukça rağbet görmektedir. Bu amaçla kesin tedavisi olmayan ve ağır komplikasyonları bulunan diyabet tedavisinde bu tarz ürünlerin yaygınlaştırılması ile komplikasyonların hafifletilebileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışma; GLP-1R, diyabet, testis ve kurkumin arasında önemli bir ilişki olduğunu ancak daha ileri analizlerin yapılması gerektiğini göstermektedir. Araştırmamızın bu alanda yapılması planlanan çalışmalara katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- Agbaje IM, Rogers DA, Mcvicar CM, McClure N, Atkinson AB, Mallidis C, Lewis SE: Insulin dependent diabetes mellitus: implications for male reproductive function. *Hum Reprod*, 22(7): 1871-7, 2007.
- Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Lchikawa H: Curcumin: The indian solid gold. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 595: 1-75, 2007.
- Aggarwal BB, Surh YJ, Shishodia S: The molecular targets and therapeutic uses of curcumin in health and disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 595: 1-489, 2007.
- Aggarwal BB, Harikumar KB: Potential therapeutic effects of curcumin, the antiinflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol*, 41(1): 40-59, 2009.
- Aggarwal BB: Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Annu Rev of Nutr*, 30: 173-99, 2010.
- Aggarwal BB, Yuan W, Li S, Gupta SC: Curcumin-free tumeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: Identification of novel components of tumeric. *Mol Nutr Food Res*, 57(9): 1529-42, 2013.
- Akkaya H, Çelik S: Ratlarda diyabet öncesi ve sonrası oksidan-antioksidan durum. *F Ü Sağ Bil Vet Derg*, 24 (1): 05-10, 2010.
- Akpolat M, Topçu Tarladaçalışır Y, Uz YH, Sapmaz Metin M, Kızılay G: Kanser tedavisinde curcuminin yeri. *Yeni Tıp Dergisi*, 27(3): 142-147, 2010.
- Aktaş C, Kanter M, Erboğa M, Timurkan H: Effects of experimental diabetes on testis proliferations and apoptosis in rats. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 28(3): 94-98, 2011.
- Al-Mutairi N, Zaki A, Sharma AK, Al-Sheltawi M: Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Study from Farwaniya hospital, Kuwait. *Med Princ Pract*, 15(6): 427-30, 2006.
- Altay B, Çetinkalp S, Doğanavşargil B, Hekimgil M, Semerci B: Streptozotocin-induced diabetic effects on spermatogenesis with proliferative cell nuclear antigen immunostaining of adult rat testis. *Fertil Steril*, 80(2): 828-31, 2003.
- Altern Med Rev: *Curcuma longa* (zerdeçal). Monografi. 6: 62-66, 2001.
- Alves MG, Martins AD, Rato L, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF: Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *Biochim Biophys Acta*, 1832(5): 626-35, 2013.
- American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 33(Suppl 1): 62-69, 2010.
- American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37(Suppl 1): 81-90, 2014.
- American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 38(Suppl 1): 8-16, 2015.
- American Diabetes Association: Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 40(Suppl 1): 11-24, 2017.

American Diabetes Association: Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care*, 41(Suppl 1): 13-27, 2018.

Ammon HP, Wahl MA: Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Medica*, 57 (1): 1-7, 1991.

Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB: Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6): 807-18, 2007.

Araujo CC, Leon LL: Biological activities of *Curcuma longa* L. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 96(5): 723-8, 2001.

Artan ME: Histoloji. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, İstanbul. s. 357-376, 1988.

Arun N, Nalini N: Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats. *Plant Foods for Human Nutrition*, 57(1): 41-52, 2002.

Aydoğan A, Bingöl SA: Examination of the immunohistochemical localization and gene expression by RT-PCR of the oxytocin receptor in diabetic and non-diabetic mouse testis. *Iran J Basic Med Sci*, 21(7): 695–700, 2018.

Babu PS, Srinivasan K: Hypolipidemic action of curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*) in streptozotocin induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem*, 166(1-2): 169-75, 1997.

Baccetti B, La Marca A, Piomboni P, Capitani S, Bruni E, Petraglia F, De Leo V: Insulin-dependent diabetes in men is associated with hypothalamo-pituitary derangement and with impairment in semen quality. *Human Reproduction*, 17(10): 2673-7, 2002.

Bal R, Türk G, Tuzcu M, Yılmaz O, Ozercan I, Kuloglu T, Gür S, Nedzvetsky VS, Tykhomyrov AA, Andrievsky GV, Baydas G, Naziroğlu M: Protective effects of nanostructures of hydrated C(60) fullerene on reproductive function in streptozotocin-diabetic male rats. *Toxicology*, 282(3): 69-81, 2011.

Balcı MK: Gestasyonel Diabetes Mellitus. İçinde: Özata M, Yöner A (Eds): *Endokrinoloji Metabolizma ve Diyabet*. s. 408-13. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2006.

Ballester J, Munoz MC, Dominguez J, Rigau T, Guinovart JJ, Rodriguez-Gil JE: Insulin-dependent diabetes affects testicular function by FSH- and LH-linked mechanisms. *J Androl*, 25(5): 706-19, 2004.

Bardeesy N, DePinho RA: Pancreatic cancer biology and genetics. *Nature Reviews Cancer*, 2(12): 897-909, 2002.

Başkal N: Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması. İçinde: Erdoğan G (Ed): *Koçlu Endokrinoloji Temel ve Klinik*, 2.baskı. s. 342-348. Medikal Network Nobel Kitabevi, Ankara, 2005.

Baysal A, Aksoy M, Besler TH, Bozkurt N, Keçecioglu S, Mercanlıgil SM, Merdol TK, Pekcan G, Yıldız E: *Diyet El Kitabı*, 8. baskı. Hatiboğlu Yayınevi, Ankara. 2018.

Baytop T: Türkiye'de Bitkiler ile Tedavi; Geçmişte ve Bugün. Nobel Yayınevi, İstanbul. s. 13-44, 1999.

Brewer S: Natural antioxidants: Sources, compounds, mechanisms of action, and potential applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 10(4): 221-247, 2011.

Burtis CA, Ashwood ER, Tietz NW: *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia. p. 766-67, 1999.

Büyükblebici O, Karagül H: Streptozotosin ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratlarda kromun biyokimyasal etkileri. Kafkas Univ Vet Fak Derg, 18(1): 21-26, 2012.

Cabadak H: Hücre siklusu ve kanser. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi, 9(3): 51-61, 2008.

Cole GM, Teter B, Frautschy SA: Neuroprotective effects of curcumin. Adv Exp Med Biol, 595: 197-212, 2007.

Çiftçi Yegin S, Mert S: Deneysel olarak diyabet oluşturulmuş sıçanlarda Hba1c, Mda, Gsh-Px Ve Sod miktarlarının tayini. YYU Veteriner Fakültesi Dergisi, 24(2): 51-54, 2013.

Çoban ÖE, Patır B: Antioksidan etkili bazı bitki ve baharatların gıdalarda kullanımı. Gıda Teknol Elektron Derg, 5(2): 7-19, 2010.

Çorakçı A: Diabetes Mellitus Tedavisi. **İçinde:** Erdoğan G (Ed): Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik, 2.baskı. s. 384-386. Medikal Network Nobel Kitabevi, Ankara, 2005.

Demir E, Yılmaz Ö: Streptozotosin ile tip-2 diyabet oluşturulan sıçanlarda çam yağının antihiperlipidemik ve bazı biyokimyasal parametrelere etkisi. Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 25(3): 140-156, 2013.

Demir E, Yılmaz Ö: Streptozotosin ile tip-1 diyabet oluşturulan sıçanlarda acı badem yağının serum ve eritrositlerdeki bazı biyokimyasal parametrelere etkisi. Marmara Pharmaceutical Journal, 18: 13-21, 2014.

Demircioğlu Y, Yaman M, Şimşek I: Kadınların baharat kullanım alışkanlıkları üzerine bir araştırma. Türk Silahlı Kuvvetleri Koruyucu Hekim Bülteni, 6(3): 161-168, 2007.

Demirel M, Şatır E, Uçak S, Saler T, Altuntaş Y: İnsülin tedavisi başlanan diabet hastalarında kilo değişimi ve bunu etkileyen parametrelerin irdelenmesi. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, 43(1): 14-19, 2009.

Dias TR, Alves MG, Silva BM, Oliveira PF: Sperm glucose transport and metabolism in diabetic individuals. Molecular and Cellular Endocrinology, 396(1-2): 37-45, 2014.

Diğer S: Leptin ve Oksidatif Stres. **İçinde:** Çocuk ve Ergen Obezite Derneği II. Leptin Kongresi Özet Kitabı. s. 56-8. Ankara, 2004.

Dudek RW, Lawrence IE, Hill RS, Johnson RC: Induction of cytodifferentiation by fetal mesenchyme in adult pancreatic ductal epithelium. Diabetes, 40(8): 1041-8,1991.

Eidi A, Eidi M, Darzi R: Antidiabetic effect of Olea europaea L. in normal and diabetic rats. Phytotherapy Research, 23(3): 347-50, 2009.

Ercan A: Doğadaki Sağlık, 2. baskı. Vestiyer Yayın Grubu, İstanbul. 2012.

Eren B, Mercan S, Dinç N: Pestisit klorprifosun neden olduğu testis doku hasarı üzerine kurkuminin antioksidan etkisinin ışık mikroskopik olarak incelenmesi. Anadolu Tarım Bilim Derg, 32 (2017): 139-146, 2017.

Ergün L: Erkek Genital Sistem. **İçinde:** Veteriner Özel Histoloji, 1. baskı. s. 251-267. Dora Yayınevi, Bursa, 2016.

Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IM, Chin D, Wagner AE, Rimbach G: Curcumin-from molecule to biological function. Angewandte Chemie International Edition, 51(22): 5308-32, 2012.

Esfahlan AJ, Jamei R: Properties of biological activity of ten wild almond (*Prunus amygdalus* L.) species. Turkish J Biol, 36(2): 201-209, 2012.

- Eşrefoğlu M: Özel Histoloji. Medipres Matbaacılık Yayıncılık, Malatya. s. 254-269, 2009.
- Giacco F, Brownlee M: Oxidative stress and diabetic complications. *Cir Res*, 107(9): 1058-70, 2010.
- Giannessi F, Giambelluca MA, Grasso L, Scavuzzo MC, Ruffoli R: Curcumin protects Leydig cells of mice from damage induced by chronic alcohol administration. *Med Sci Monit*, 14(11): 237-42, 2008.
- Gomez R, Barros HM: Ethopharmacology of the antidepressant effect of clonazepam in diabetic rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 66(2): 329-35, 2000.
- Guest PC, Baillyes EM, Rutherford NG, Hutton JC: Insulin secretory granule biogenesis. Coordinate regulation of the biosynthesis of the majority of constituent proteins. *Biochem J*, 274: 73-8, 1991.
- Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB: Therapeutic roles of curcumin: Lessons learned from clinical trials. *AAPS J*, 15(1): 195-218, 2013.
- Gülmez N: Sindirim Sistemi III: Sindirim Bezleri. **İçinde:** Özer A (Ed): Veteriner Özel Histoloji, 1. baskı. s. 188. Dora Yayınevi, Bursa, 2016.
- Hatcher A, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV: Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. *Cell. Mol. Life Sci*, 65(11): 1631-52, 2008.
- Hirsch A, Bartholome C, Volmer T: Dimension of quality of life in people with non-insulin-dependent diabetes. *Quality of Life Research*, 9(2): 207-18, 2000.
- Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I, Reimann F, Ashcroft FM, Laakso M: A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. *Lancet*, 361(9354): 301-7, 2003.
- Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med*, 342(5): 301-7, 2000.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, Eighth edition, 2017.
- İrteğün S, Deveci E: Diyabetik sıçanların testis dokusunda VEGF ve Bcl-2 ekspresyon düzeylerinin immünohistokimya ve Western Blot yöntemleri ile incelenmesi. *Dicle Tıp Dergisi/ Dicle Medical Journal*, 43(4): 527-533, 2016.
- Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO, 1998, *Basic Histology. Temel Histoloji*, 8. baskıdan çeviri. Aytekin Y. Barış Kitabevi, İstanbul.
- Junqueira LC, Carneiro J, 2006, *Basic Histology. Temel Histoloji*, 10. baskıdan çeviri. Aytekin Y, Solakoğlu S. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul.
- Jurenka JS: Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: A review of preclinical and clinical research. *Alternative Medicine Review*, 14(2): 141-53, 2009.
- Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, 2008, *Joslin's Diabetes Mellitus*. 1. baskı. Yumuk V. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul.
- Kanter M, Aktas C, Erboga M: Protective effects of quercetin against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Food Chem Toxicol*, 50(3- 4): 719-25, 2012.

Kanter M, Aktas C, Erboğa M: Curcumin attenuates testicular damage, apoptotic germ cell death, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Nutr Food Res*, 57(9): 1578-85, 2013.

Karaman BE, Köşeler E: Zerdeçalın kronik hastalıklarla ilişkisi. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2(2): 96-112, 2017.

Karaman Ö, Cebe Elgin G: Diyabet ve Türkiye’de antidiyabetik olarak kullanılan bitkiler. *Ankara Ecz Fak Derg*, 40(3): 47-61, 2016.

Kato M, Nishikawa S, Ikehata A, Dochi K, Tani T, Takahashi T, Imaizumi A, Tsuda T: Curcumin improves glucose tolerance via stimulation of glucagon like peptide-1 secretion. *Mol Nutr Food Res*, 61(3), 2017.

Khaki A, Nouri M, Fathiazad F, Ahmadi-Ashtiani H, Rastgar H, Rezazadeh SH: Protective effects of quercetin on spermatogenesis in streptozotocin-induced diabetic rat. *Journal of Medicinal Plants*, 8(Suppl 5): 57-64, 2009.

Khopde SM, Priyadarsini KI, Guha SN, Satav JG, Venkatesan P, Rao MNA: Inhibition of radiation-induced lipid peroxidation by tetrahydrocurcumin: Possible mechanisms by pulse radiolysis. *Biosci Biotechnol Biochem*, 64(3): 503-9, 2000.

Kim W, Egan JM: The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment. *Pharmacol Rev*, 60(4): 470-512, 2008

Koroglu P, Senturk GE, Yucel D, Ozakpinar OB, Uras F, Arbak S: The effect of exogenous oxytocin on streptozotocin (STZ)-induced diabetic adult rat testes. *Peptides*, 63: 47-54, 2014.

Kositchaiwat C, Kositchaiwat S, Havanondha J: Curcuma longa Linn. in the treatment of gastric ulcer comparison to liquid antacid: A controlled clinical trial. *J Med Assoc Thai*, 76(11): 601-5, 1993.

Koroğlu P: Deneysel diyabette testis dokusunun histolojik olarak incelenmesi. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2: 59-68, 2019.

La Vignera S, Calogero AE, Condorelli R, Lanzafame F, Giammusso B, Vicari E: Andrological characterization of the patient with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol*, 34(1): 1-9, 2009.

Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA: Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care*, 31(5): 899-904, 2008.

Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, Hu G, Weng J: Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. *Diabetes Care*, 27(11): 2597-602, 2004.

Lindgren O, Mari A, Deacon CF, Carr RD, Winzell MS, Vikman J, Ahren B: Differential islet and incretin hormone responses in morning versus afternoon after standardized meal in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(8): 2887-92, 2009.

Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC: Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Sci*, 78(18): 2081-7, 2006.

Martins AD, Monteiro MP, Silva BM, Barros A, Sousa M, Carvalho RA, Oliveira PF, Alves MG: Metabolic dynamics of human Sertoli cells are differentially modulated by physiological and pharmacological concentrations of GLP-1. *Toxicol Appl Pharmacol*, 362: 1-8, 2018.

Masharani U, Karam JH, German MS: Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. In: Greenspan FS, Gardner DG (Eds): *Basic and Clinical Endocrinology*, 6nd ed. p. 658-746. McGraw Hill Companies, New York, 2004.

Mathuria N, Verma RJ: Curcumin ameliorates aflatoxin-induced toxicity in mice spermatozoa. *Fertil Steril*, 90(3): 775-80, 2008.

Mescher AL, 2019, *Junqueira Basic Histology Text and Atlas*. Junqueira Temel Histoloji Konu ve Atlas, 14. baskı. Solakoğlu S, Erdoğan A, Mutlu HS. Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul.

Mohanty C, Sahoo SK: The in vitro stability and in vivo pharmacokinetics of curcumin prepared as an aqueous nanoparticulate formulation. *Biomaterials*, 31(25): 6597-611, 2010.

Nishiyama T, Mae T, Kishida H, Tsukagawa M, Mimaki Y, Kuroda M, Sashida Y, Takahashi K, Kawada T, Nakagawa K, Kitahara M: Curcuminoids and sesquiterpenoids in turmeric (*Curcuma longa* L.) suppress an increase in blood glucose level in type 2 diabetic KK-Ay mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(4): 959-63, 2005.

Olgun N, Yalın H, Demir Gülyüz H: Diyabetle mücadelede diyabet risklerinin belirlenmesi ve tanılama. *The Journal of Turkish Family Physician*, 2(2): 41-49, 2011.

Onkarno P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J: Worldwide increase in incidence of Type 1 diabetes-the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*, 42(12): 1395-403, 1999.

Özata M, Yöner A: *Endokrinoloji Metabolizma Ve Diabet*, 1. baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul. s. 275-426, 2006.

Özdedeli K, Aktuğ H, Oltulu F, Öktem G, Yavaşoğlu A, Açıkgöz E, Yiğittürk G, Demir K, Uysal A: Deneysel diabet modeli oluşturulan farelerde tirozin kinaz inhibitör uygulamasının testis dokusu üzerine olan etkilerinin pluripotensi kapasitesi ve hücre adezyonu özelinde araştırılması. *Ege Tıp Dergisi*, 56(2): 77-81, 2017.

Öztürk F, Gül M, Ağkadir M, Yağmurca M: Deneysel diyabetin sıçan testislerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler. *T Klin Tıp Bilimleri*, 22: 173-178, 2002.

Pandya U, Saini MK, Jin GF, Awasthi S, Godley BF, Awasthi YC: Dietary curcumin prevents ocular toxicity of naphthalene in rats. *Toxicology Letters*, 115(3): 195-204, 2000.

Pari L, Tewas D, Eckel J: Role of curcumin in health and disease. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 114(2): 127-149, 2008.

Patel DK, Prasad SK, Kumar R, Hemalatha S: An overview on antidiabetic medicinal plants having insulin mimetic property. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(4): 320-30, 2012.

Rahimi HR, Nedaeinia R, Sepehri Shamloo A, Nikdoust S, Kazemi Oskuee R: Novel delivery system for natural products: Nano-curcumin formulations. *Avicenna J Phytomed*, 6(4): 383-98, 2016.

Ross MH, Pawlina W, 2014, *Histology: A Text and Atlas*. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas, 6. baskıdan çeviri. Baykal B. Palme Yayıncılık, Ankara.

Rout SP, Chowdary KA, Kar DM, Das L: Plants as source of novel anti-diabetic drug: Present scenario and future perspectives. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, 3(1): 614-632, 2008.

Roy S, Rahaman N, Ahmed F, Metya S, Sannigrahi S: Naringenin attenuates testicular damage, germ cell death and oxidative stress in streptozotocin induced diabetic rats: naringenin prevents diabetic rat testicular damage. *Journal of Applied Biomedicine*, 11(3):195-208, 2013.

Sanguinetti RE, Ogawa K, Kurohmaru M, Hayashi Y: Ultrastructural changes in mouse Leydig cells after streptozotocin administration. *Exp Anim*, 44(1): 71-3, 1995.

Satman I, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, Bastar I, Tütüncü Y, Sargin M, Diççağ N, Karsıdag K, Kalaça S, Özcan C, King H: Population-based study of diabetes and risk characteristic in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25(9): 1551-6, 2002.

Satman İ: Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi. **İçinde:** İmamoğlu Ş (Ed): Diabetes Mellitus 2006, 1. baskı. s. 44. Deomed Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2006.

Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsıdag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yılmaz T, Cakir B, Tuomilehto J; TURDEP-II Study Group: Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of Epidemiology*, 28(2): 169-80, 2013.

Sayılan G: Streptozotosin İle Diyabet Geliştirilmiş Sıçanlarda L-Karnitin Protein Oksidasyonu Üzerine Etkisi. Trakya Üniv, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Edirne, 2008.

Scheen AJ: Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 75(1): 33- 59, 2015.

Sharma P, Singh R: Protective role of curcumin on lindane induced reproductive toxicity in male Wistar rats. *Bull Environ Contam Toxicol*, 84(4): 378-84, 2010.

Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP: Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer*, 41(13): 1955-1968, 2005.

Shehzad A, Lee YS: Molecular mechanisms of curcumin action: Signal transduction. *Biofactors*, 39(1): 27–36, 2013.

Shehzad A, Rehman G, Lee YS: Curcumin in inflammatory diseases. *BioFactors*, 39(1): 69-77, 2012.

Siddiqui AM, Cui X, Wu R, Dong W, Zhou M, Hu M, Simms HH, Wang P: The anti-inflammatory effect of curcumin in an experimental model of sepsis is mediated by up-regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Crit Care Med*, 34(7): 1874-82, 2006.

Singh P, Jain P, Pandey R, Shukla SS: Phytotherapeutic review on diabetes. *Spatula DD*, 6(2): 59-67, 2016.

Steger RW, Rabe MB: The effect of diabetes mellitus on endocrine and reproductive function. *Proc Soc Exp Biol Med*, 214(1): 1-11, 1997.

Szkudelski T: The mechanism of alloxan and STZ action in Beta cells of rat pancreas. *Physiol Res*, 50(6): 536-46, 2001.

Takikawa M, Kurimoto Y, Tsuda T: Curcumin stimulates glucagon-like peptide-1 secretion in GLUTag cells via Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II activation. *Biochem Biophys Res Commun*, 435(2): 165-70, 2013.

Talero E, Avila-Roman J, Motilva V: Chemoprevention with phytonutrients and microalgae products in chronic inflammation and colon cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 18(26): 3939-65, 2012.

Tapal A, Tiku PK: Complexation of curcumin with soy protein isolate and its implications on solubility and stability of curcumin. *Food Chemistry*, 130(4): 960-965, 2012.

Tıpta Uzmanlık Sınavı Eğitim Merkezi, TUSEM: Fizyoloji, Histoloji & Embriyoloji. Salmat Basım, Ankara. s. 388-395, 2015.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ): Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara, 2013.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ): Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara, 2017.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ): Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. Ankara, 2018.

Uludağ MO: Diyabete bağılı ikincil hastalıklar (komplikasyonlar). Mised, 23-24: 39-44, 2010.

Ulusal Diyabet Konsensus Grubu: Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 8. baskı. Ege Reklam Basım Sanatları San Tic Ltd Şti, İstanbul. 2018.

Viltsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ: Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide 1 in type 2 diabetic patients. Diabetes, 50(3): 609-13, 2001.

Viltsboll T, Krarup T, Sonne j, Madsbad S, Volund A, Juul AG, Holst JJ: İncretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab, 88(6): 2706-13, 2003.

Yu W, Wu J, Cai F, Xiang J, Zha W, Fan D, Guo S, Ming Z, Liu C: Curcumin alleviates diabetic cardiomyopathy in experimental diabetic rats. PLoS One, 7(12): e52013, 2012.

Yuan CS, Bieber EJ: Textbook of Complementary and Alternative Medicine. Publishing Group, New York, USA. 2003.

Zhang DW, Fu M, Gao SH, Liu JL: Curcumin and diabetes: A systematic review. Evid Based Complement Alternat Med, 2013.

Zhang E, Xu F, Liang H, Yan J, Xu H, Li Z, Wen X, Weng J: GLP-1 receptor agonist exenatide attenuates the detrimental effects of obesity on inflammatory profile in testis and sperm quality in mice. American Journal of Reproductive Immunology, 74(5): 457-66, 2015.

Zhou HS, Beevers C, Huang S: The targets of curcumin. Current Drug Targets, 12(3): 332-47, 2011.

Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA: Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): The role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. Diabet Med, 11(3): 299-303, 1994.

Wang HX, Ng TB: Natural products with hypoglycemic, hypotensive, hypocholesterolemic, antiatherosclerotic and antithrombotic activities. Life Sciences, 65(25): 2663-77, 1999.

Warunyoupalin R: Study on the complex formation between curcumin and metal ions by spectrophotometric method. 2007.

Wickenberg J, İngemansson SL, Hlebowicz J: Effects of Curcuma longa (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects. Nutrition Journal (Nutr J), 9-43, 2010.

Wongcharoen W, Phrommintikul A: The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. Int J Cardiol, 133(2): 145-51, 2009.

World Health Organization: Evaluation of certain food additives and contaminants: Eightieth report of the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 2016.

Wright JS: Predicting the antioxidant activity of curcumin and curcuminoids. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 591(1-3): 207-217, 2002.



8. ÖZGEÇMİŞ

1994 yılında Kars'ta doğdum. İlköğretim ve lise eğitimimi Kars'ta tamamladıktan sonra, 2016 yılında Kafkas Üniversitesi hemşirelik bölümünden mezun oldum. Aynı yıl içerisinde Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans eğitimine başladım.



EK 1: ETİK KURUL



KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(KAÜ-HADYEK)

Sayı: 2019/40
Konu: Araştırma

26.03.2019

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Serap KORAL TAŞÇI
Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi - KARS

Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (KAÜ-HADYEK)'nce değerlendirilip çalışma onayı istenen **KAÜ-HADYEK/2019-040** kodlu ve "**Deneysel Olarak Diyabet Oluşturulan Ratlarda Kurkumin (Curcumin)'in Testis Dokusunda Apoptozis Üzerine Etkisi**" adlı araştırmanızın KAÜ-HADYEK yönergesi ilkelerine uygun olarak planlandığı, 03.09.2017 tarih ve 2017/088 numara ile onay verilmiş olan çalışma başlığının "**Kurkumin Uygulanan Diyabetik Ratların Testis Dokusunda Glukagon Benzeri Peptid-1 Reseptörünün (GLP-1R) İmmunohistokimyasal Dağılımı**" şeklinde değiştirilmesi, çalışmada yöntem değişikliği ile 32 adet rat yerine 24 adet rat kullanılmasının hayvan kullanım etiği ve mevzuatı açısından "**UYGUN**" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Saygılarımla.

Prof. Dr. İsa ÖZAYDIN
KAÜ-HADYEK Başkanı

EK:

1. Etik Kurul Kararı (1 Adet)

Yazışma Adresi

Kafkas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(KAÜ-HADYEK) Başkanlığı
Kafkas Üniversitesi Rektörlüğü, 36100 KARS

Tel: 0 474 2251158 – 2426836
Faks: 0 474 2251161
E-Posta: hadyek@kafkas.edu.tr