

## Streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabette melatonin'in olası koruyucu etkisinin araştırılması

### *The possible protective effect of melatonin on streptozotocin induced experimental diabetes*

Hakan Yüzüak<sup>1</sup>, Mehmet Aybak<sup>2</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Bu deneysel çalışmada streptozotosin ile oluşturulmuş deneysel diyabette, melatoninin karaciğer dokusunda glikoz metabolizmasını düzenleyen enzimler üzerindeki koruyucu etkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Bu deneysel çalışmada dört aylık erkek Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Çalışmamız için her grupta yedi hayvan olmak üzere dört grup oluşturuldu. Sıçanlar; kontrol grubu, diyabet grubu, melatonin koruyucu grup, melatonin tedavi grubu şeklinde gruplandırıldı. Melatonin koruyucu gruba streptozotosin uygulanmasından yedi gün öncesinden başlanılarak her gün saat 18.00'da, melatonin tedavi grubuna ise streptozotosin uygulandıktan sonra yedi gün süresince her gün saat 18.00'da melatonin uygulandı. Diyabet grubuna sadece streptozotosin tek doz uygulandı. Kontrol grubuna herhangi bir işlem yapılmadı. Çalışma sonunda sıçanların kalbinden kan alınarak sakrifiye edildi. Sakrifiye işlemi öncesinde açlık kan şekeri ölçüldü. Alınan karaciğer örneklerinde Hekzokinaz, Pirüvat Kinaz, Glikoz - 6- Fosfataz, Fruktoz - 1,6- Bifosfataz, Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Sıçanların kontrol ve deney grupları arasında tüm parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Melatonin koruyucu grup, araştırılan parametrelerimizin kontrol grubu değerlerine döndürmeye yardımcı olmuş ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Melatonin tedavi grubu da etkisini olumlu yönde göstermiş fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemiştir.

**Sonuç:** Streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabette, karaciğer dokusunda glikoz metabolizması ile ilgili enzimler üzerinde melatoninin koruyucu etki gösterdiği söylenebilir.

**Anahtar kelimeler:** Melatonin, karaciğer, diyabet, streptozotosin

#### ABSTRACT

**Objective:** This experimental study aims to investigate the protective effect of melatonin on the enzymes, which regulate glucose metabolism in liver tissue.

**Methods:** In this experimental study, four-month-old male Wistar albino rats were used. The rats were divided into 4 groups as 7 rats in each group. Rats were grouped as control group, diabetic group, melatonin protecting group, as well as melatonin treatment group. Before the streptozotocin implementation to melatonin protecting group (seven days ago) everyday at 18.00 melatonin was implemented for seven days. On the other hand melatonin was implemented to melatonin treatment group after streptozotocin implementation everyday at 18.00 for seven days. Only a single dose of streptozotocin was implemented to diabetic group. Control group had no intervention throughout the study. In the end of the experiment, blood was taken and rats were sacrificed. Before the sacrifice process rats' fasting blood pressure was measured. Hexokinases, pyruvate kinase, glucose-6-phosphatase, fructose - 1,6-bisphosphatase, glucose -6 phosphate dehydrogenase levels were measured in the liver samples.

**Results:** Between control and experimental groups of rats, there are statistically significant differences between control and experimental groups for all parameters. Melatonin protecting group levels of investigated parameters were more close to that of control groups' values and results are statistically significant. Moreover, melatonin treatment group showed a protective effect. However it is not effective as melatonin protecting group.

**Conclusion:** It can be suggested that melatonin shows protective effect on enzymes related to glucose metabolism in the liver tissue in a model of streptozotocin-induced experimental diabetes. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (4): 592-598

**Key words:** Melatonin, liver, diabetes, streptozotocin.

<sup>1</sup> Batman Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Batman, Türkiye

<sup>2</sup> Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

**Correspondence:** Hakan Yüzüak,

Batman Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Batman, Türkiye Email: yuzuakhakan@gmail.com

Received: 26.09.2014, Accepted: 27.10.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

## GİRİŞ

Diyabet, özellikle son yıllarda gelişmiş ülkelerde artmakta olan karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğu ile seyreden kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diyabet, vücudun birçok farklı organ sistemini etkileyebilir ve zamanla ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Komplikasyonlar sinir sistemi hasarı, böbrek sistemi hasarı ve göz hasarını içeren mikrovasküler komplikasyonlar ve kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalık ve karaciğer, periferik damar hastalıklarını içeren makrovasküler komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir [1].

Önemli komplikasyonları nedeniyle deneysel olarak diyabeti araştırmak zorunlu hale gelmiştir. Biz araştırmamız için streptozotosin (STZ) uygulanmasını tercih ettik. STZ, pankreas  $\beta$  hücrelerine doğrudan toksik etkilidir. Yapısında bir glikoz molekülü içerdiği için plazma membranındaki glikoreseptörlere bağlanan STZ glikozla uyarılan insülin salınımını bloke eder. STZ'nin temel etki yerlerinden biri de nükleer DNA'dır. STZ'in hücre içinde dekompozisyonu ile oluşan reaktif karbonyum iyonları DNA bazlarında alkilasyona neden olur. Pankreas  $\beta$  hücrelerini hasara uğratarak hem insüline bağımlı hem de insülininden bağımsız diyabete neden olur [2].

Melatonin (MEL), karanlıkta pineal bezden salgılanan, uyku, üreme, sirkadiyen ritim ve immünite gibi pek çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur [3]. Birçok biyolojik etkisinin yanı sıra, güçlü bir radikal süpürücü özelliğe sahiptir. Bilinen tüm antioksidanlardan [mannitol, glutatyon, vitamin E, vitamin C gibi] daha güçlü serbest radikal süpürücü özelliği vardır [4].

Melatonin, molekül boyutunun küçük olmasından ve yüksek lipofilik özelliğinden dolayı biyolojik membranlardan kolayca geçebilir, böylece hücrenin bütün yapılarına ulaşarak hücreyi hasardan koruyabilir [5].

STZ ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde, sıçan böbreklerinde meydana gelen histolojik değişiklikleri inceleyen bir çalışmada, melatoninin kan glikoz seviyesini önemli derecede düzelttiği ve kronik melatonin uygulamasının diyabetin sıçanlarda neden olduğu böbrek hasarını azalttığı gözlemlenmiştir [6]. Yapılan çalışmalarda melatoninin pankreas beta hücrelerinin de oksidatif stresi azaltarak ve hücre bütünlüğünü koruyarak etki göstermiştir [7].

Ayrıca melatonin verilen grupta karaciğer glikojen düzeyi artmış bu melatoninin NO oluşumunu engellemesi ile ilişkilendirilmiştir. Kan glikoz düzeyinde belirgin düşüş olmamasının ise dozdan veya

melatoninin beta hücre hasarı oluştuktan sonra ve verilmesinden kaynaklanabileceği belirtilmiştir [8].

Yapılan araştırmalarda çeşitli parametreler üzerinde melatoninin koruyucu özelliği saptansa da; bu konuda yapılan çalışmalar yeterli değildir. Bu nedenle amacımız, deneysel diyabet oluşturarak, melatoninin karaciğer glikoz metabolizması enzimleri üzerindeki düzenleyici ve koruyucu etkisini belirlemektir.

## YÖNTEMLER

Çalışmamız "Şubat 2014- Nisan 2014" tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapıldı (Etik Kurul Karar No: 10.09.2013/10).

Çalışmamızda dört aylık Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Çalışma grubunu oluşturan tüm sıçanlar laboratuvar ortamında, 12 saat aydınlıkta ve 12 saat karanlıkta olacak şekilde normal musluk suyu ve standart sıçan yemi ile beslendi. Laboratuvar sıcaklığı  $22 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2$  ve nem oranı  $\%50 \pm 10$  olacak şekilde ayarlandı. Hayvanlar  $40 \times 60$  cm'lik standart kafeslerde yedişerli gruplar halinde barındırıldı. Toplam dört grup oluşturuldu (her grupta  $n=7$ ).

1. Kontrol Grubu
2. Diyabet Oluşturulan Grup
3. Melatonin Koruyucu Grup
4. Melatonin Tedavi Grubu

1. Kontrol grubuna hiçbir işlem yapılmadı.

2. Diyabet oluşturulan gruba Streptozotosin (55mg/kg, intraperitoneal, tek doz) uygulandı.

3. Melatonin Koruyucu Gruba; Streptozotosin (55mg/kg, intraperitoneal, tek doz) uygulanmasından yedi gün önce başlanılarak 10mg/kg/gün dozunda melatonin (%1 lik etanol-phosphate buffered saline (PBS) çözeltisinde, 0,2 cc) salgılanma ritmi bozulmaması amacıyla saat 18.00 da subkutan olarak uygulandı.

4. Melatonin Tedavi Grubuna; Streptozotosin (55mg/kg, intraperitoneal, tek doz) uygulandıktan sonra, yedi gün süre ile 10mg/kg/gün dozunda melatonin (%1 lik etanol-PBS çözeltisinde, 0,2 cc) salgılanma ritmi bozulmaması amacıyla subkutan olarak saat 18.00 da uygulandı.

Hayvanlar yedi günlük deney süresi sonunda 12 saatlik açlığı takiben kan şekerlerinin kontrolünden sonra, ketamin anestezisi altında kardiyak ponksiyonla sakrifiye edilmiş, hayvanların batinları açılarak karaciğerleri alınmış ve laboratuvar çalışmalarına kadar  $-40^\circ\text{C}$  derecede saklandı.

### Tayin Yöntemleri

Dokuda Hekzokinaz, Pirüvat Kinaz, Glikoz - 6- Fosfat, Fruktoz - 1,6- bifosfat, Glikoz -6- Fosfat Dehidrogenaz, düzeylerinin belirlenmesinde Biovision firmasından temin edilen hazır kitler kullanıldı.

### İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen sonuçlar SPSS for Windows 15.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak, Kruskal Wallis varyans analizi ve Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. p değerinin 0,05 altında olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

## BULGULAR

### Dokuda Hekzokinaz Düzeyleri

Diyabet karaciğer dokusunda hegzokinaz düzeylerini anlamlı olarak azaltmıştır. Melatonin koruyucu grupta bu artış anlamlı olarak engellemiş; Melatonin tedavi grubunda normal değerlere dönüş sağlanamasa da hegzokinaz düzeyi anlamlı olarak artmıştır (Tablo 1).

### Dokuda Pirüvat Kinaz Düzeyleri

Diyabet karaciğer dokusunda pirüvat kinaz düzeylerini anlamlı olarak azaltmıştır. Melatonin koruyucu grupta bu artış anlamlı olarak engellemiş; melatonin tedavi grubunda, diyabetik gruba göre anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 1).

### Dokuda Glikoz-6-Fosfat Düzeyleri

Diyabet karaciğer dokusunda Glikoz-6-Fosfat düzeylerini anlamlı olarak arttırmıştır. Melatonin koruyucu grupta bu artış anlamlı olarak engellemiş; Melatonin tedavi grubunda normal değerlere dönüş sağlanamasa da Glikoz-6-Fosfat düzeyi anlamlı olarak azalmıştır (Tablo 1).

### Dokuda Fruktoz-1,6-Bifosfat Düzeyleri

Diyabet karaciğer dokusunda Fruktoz-1,6-Bifosfat düzeylerini anlamlı olarak arttırmıştır. Melatonin koruyucu grupta bu artış anlamlı olarak engellemiş; melatonin tedavi grubunda, diyabetik gruba göre anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 1).

### Dokuda Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz Düzeyleri

Diyabet karaciğer dokusunda Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz düzeylerini anlamlı olarak azaltmıştır. Melatonin koruyucu grupta bu artış anlamlı olarak engellemiş; melatonin tedavi grubunda, diyabetik gruba göre anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 1).

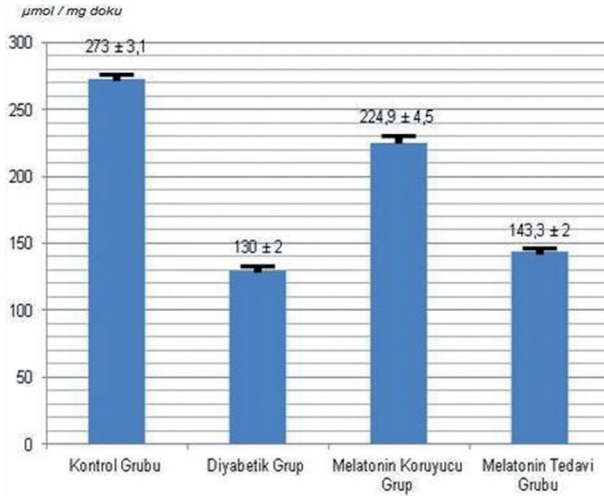
### Açlık Kan Şekeri Düzeyleri

Diyabet açlık kan şekeri düzeylerini anlamlı olarak arttırmıştır. Melatonin koruyucu grupta bu artış anlamlı olarak engellemiş; Melatonin tedavi grubunda normal değerlere dönüş sağlanamasa da, açlık kan şekeri düzeyleri anlamlı olarak azalmıştır (Tablo 1).

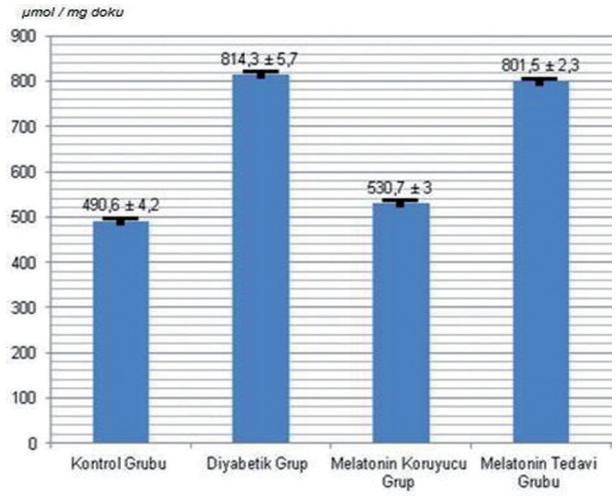
**Tablo 1.** Grupların karaciğer dokusundan elde edilen biyokimyasal parametrelerin ortalama değerlerinin ( $\mu\text{mol} / \text{mg}$  dokü) karşılaştırılması

	Hekzokinaz	Pirüvat Kinaz	Glikoz-6-Fosfat	Fruktoz-1,6-Bifosfat	Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz	Açlık Kan Şekeri mg/dl
Kontrol Grubu (I)	273,0 ± 3,1	210,4 ± 1,0	1108,3 ± 10,8	490,6 ± 4,2	516,6 ± 3,3	98,6 ± 1,9
Diyabetik Grup (II)	129,9 ± 2,9	95,2 ± 1,3	2199,7 ± 15,4	814,3 ± 5,7	264,5 ± 3,4	401,1 ± 10
Melatonin Koruyucu Grup (III)	224,9 ± 4,5	204,6 ± 0,9	1338,8 ± 12,9	530,7 ± 3,0	401,0 ± 2,4	122,1 ± 4,0
Melatonin Tedavi Grubu (IV)	143,3 ± 2,0	97,6 ± 1,9	2103,6 ± 10,1	801,5 ± 2,3	267,4 ± 3,7	366,9 ± 6,9
<b>p değeri</b>						
I-II	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*
I-III	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*	0,004*
I-IV	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*
II- III	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*
II-IV	0,009*	0,338	0,003*	0,085	0,338	0,018*
III- IV	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*
III-V	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*	0,002*

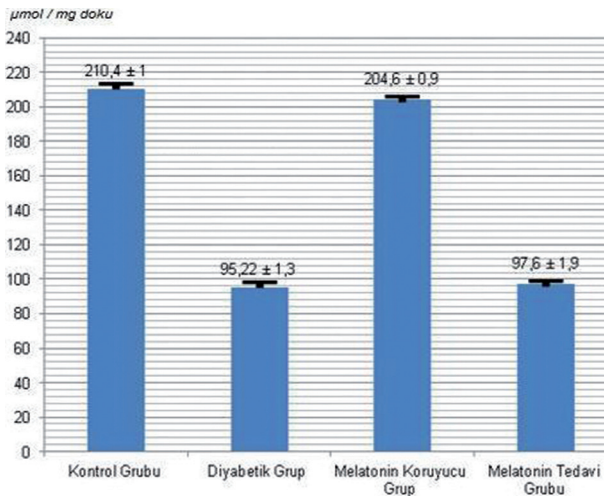
\*İstatistiksel olarak anlamlı



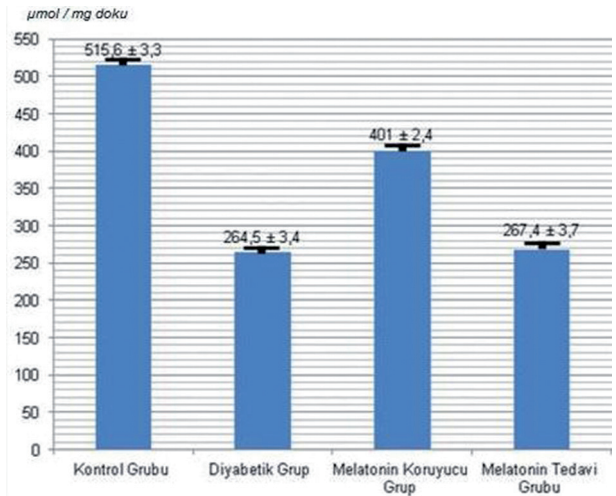
Şekil a. Karaciğer Dokusunda Hekzokinaz Düzeyleri



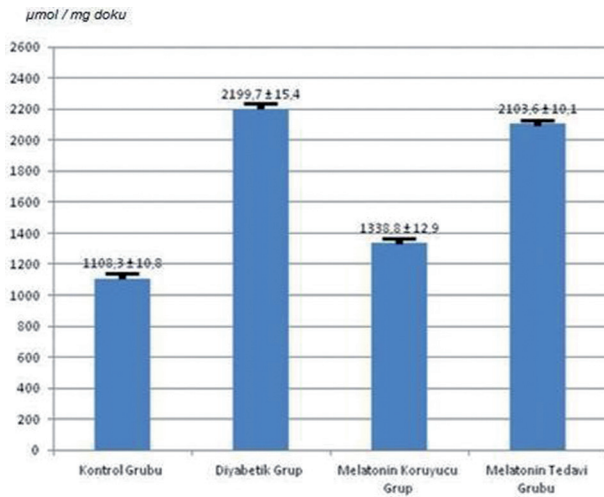
Şekil d. Karaciğer Dokusunda Fruktöz -1,6- Bifosfataz Düzeyleri



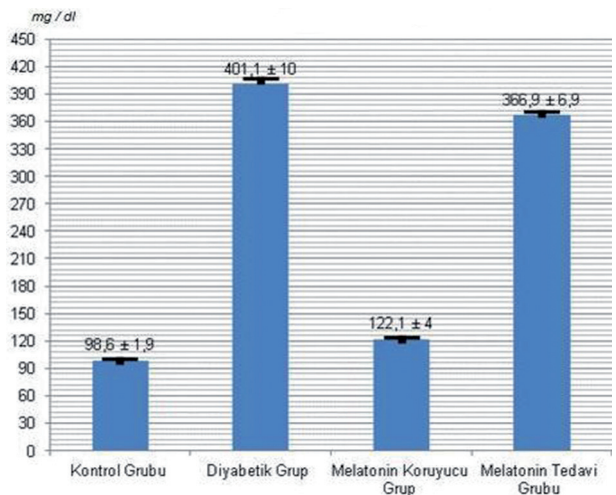
Şekil b. Karaciğer Dokusunda Pirüvat Kinaz Düzeyleri



Şekil e. Karaciğer Dokusunda G6PDH Düzeyleri



Şekil c. Karaciğer Dokusunda Glikoz -6- Fosfataz Düzeyleri



Şekil f. Serumda Glikoz Düzeyleri (açlık)

## TARTIŞMA

Karaciğer, kan glikoz homeostazisinde önemli rol oynar. Glikojenez yoluyla glikozun depolanması ve alımı arasındaki dengeyi sağlar. Açlık sırasında, karaciğer hem glikojenoliz yoluyla glikojeni parçalayarak glikoz üretilmesini hem de glikoneogenez yoluyla laktat, pirüvat, gliserol ve alanin gibi öncü moleküllerden glikozun yeniden sentezlenmesini sağlar. Bu enzimleri kodlayan genler, glukagon, insülin ve glikokortikoidler gibi çeşitli hormonların etkileşimiyle transkripsiyonel seviyede sıkı bir şekilde kontrol edilir. Yemek sonrası bağırsak tarafından emilen glikoz karaciğer toplardamarı ile karaciğere taşınır. İnsülin, karaciğer hücreleri tarafından glikozun alınmasını ve kullanılmasını kolaylaştırır. İnsülin karaciğerde glikojenezi uyarır, fakat glikojenolizi inhibe eder [9].

DM'den kaynaklanan glikoz regülasyonundaki dengesizlik kronik doku hasarı ve organ yetmezliği ile sonuçlanır [10]. Diyabet ve glikoz homeostazindeki anormallikler, karaciğerde fazla glikojen birikimi, safra kesesi hastalığı, siroz ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı gibi çeşitli diyabetik karaciğer hastalıklarına neden olur [9].

Melatonin, karanlıkta epifiz bezinden salgılanan, uyku, üreme, sirkadiyen ritim ve immünite gibi pek çok biyolojik fonksiyonun düzenlenmesinde rol oynayan bir hormondur. Melatonin lipofilik özellik gösterdiği için, organizmada çok geniş alanda antioksidan etki gösterebilmektedir. Kolaylıkla kan-beyin bariyerini ve plasentayı geçebilen melatonin tüm intraselüler komponentlere rahatlıkla ulaşabilir. Böylece melatonin, hücre zarını, organelleri ve çekirdeği etkin bir şekilde serbest radikal hasarından koruyabilmektedir [11].

Beyin iskemi/reperfüzyon modelinde de, NOS inhibisyonuna yol açan melatoninin düzeltici etkilerinin olabileceği öne sürülmektedir [12].

Melatonin güçlü bir radikal süpürücü olarak streptozotosinin neden olduğu diyabetin yanı sıra alloxana karşı da pankreası koruyucu etki gösterir [13,14]. Caerulein ile oluşturulan deneysel pankreatitte; melatonin uygulanmasının yükselmiş MDA düzeyini azaltarak; pankreası oksidatif hasara karşı koruduğu bildirilmiştir [15]. Yaşa bağlı olarak karaciğerde artan lipid peroksidasyonu ve NO düzeyi; melatonin veya büyüme hormonu uygulanması ile azalmaktadır [16].

Kimyasal bir karsinojen olan safrol, sıçanlara verildiğinde serbest radikal oluşumunu uyarmakta daha sonra bu radikaller çekirdekdeki DNA'yı hasara uğratmaktadır. Reiter ve ark safrol ile melatonin

verildiğinde bu etkinin tamamen ortadan kalktığını bildirmişlerdir [17].

Melchiorri ve ark parakuat ile indüklenen oksidatif hasarda melatoninin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında 10 mg/kg dozunda uygulanan melatoninin sıçanlarda parakuatın neden olduğu lipid peroksidasyon ürünü düzeylerini azalttığı ve ayrıca akciğerlerdeki total GSH miktarını önemli ölçüde arttırdığını göstermişlerdir [18].

Farmakolojik ve muhtemelen fizyolojik düzeylerdeki melatoninin, süper oksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz ve glutamilsistein sentetaz gibi bazı antioksidan enzimlerin gen ekspresyonlarını ya da aktivitelerini artırdığı ve bu yolla oksidatif stresi bastırdığı bildirilmektedir [19,20].

Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının reaktif oksijen metabolitleri ile olan ilişkisini gösteren çalışmalarda, nonenzimatik glikozilasyon, enerji metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanan metabolik stres, sorbitol yol aktivitesi, hipoksi ve iskemi-reperfüzyon sonucu oluşan doku hasarının serbest radikal üretimini arttırdığı ve antioksidan savunma sistemini değiştirdiği vurgulanmaktadır [21-24].

Casares ve ark. çalışmasında; iskemi reperfüzyonun neden olduğu oksidatif stres, pankreasta artmış lipid peroksidaz, azalmış enzimatik (katalaz, süper oksit dismutaz, glutatyon peroksidaz) ve nonenzimatik (glutatyon) antioksidanlar ile birlikte. Melatonin tedavisi antioksidan etkisi ile serbest radikal ürünleri olan malondialdehid (MDA) ve 4-hidroksinonenal (4HNE) azaltmış; GSH, SOD, CAT, GSH-Px gibi antioksidan dengeyi düzenlemiştir. Melatoninin iskemi-reperfüzyon uygulanmasından önce verilmesi koruyucu etkisini arttırmıştır [25]. Bizim çalışmamızda da melatoninin streptozotosin uygulamasından önce verilmesi, açlık kan şekeri üzerinde aşırı yükselmeyi engellemiştir, bu sonuca göre pankreas üzerinde koruyucu etki gösterdiği söylenebilir.

Sıçanlara, akut/kronik uygulanan melatoninin beyin dokusu Mn-SOD ve CuZn-SOD sentezini artırdığı ve bu yolla oksidatif hasara karşı beyin dokusunu koruduğu gösterilmiştir [26]; bununla birlikte; anne sıçana verilen melatoninin plasentadan geçebildiği ve fetus beyninde SOD ve GSH aktivitesini artırdığı gösterilmiştir [27].

Yapılan bir çalışmada 2 ile 22 aylık sıçanlar karşılaştırıldığında; yaşlanma ile karaciğerde NO artışı ile lipid peroksidasyonunun artışı bildirilmiştir. Melatonin veya büyüme hormonu uygulanmasının bu

artışı azalttığı gösterilmiştir [16]. Yapmış olduğumuz çalışmada streptozotosin ile diyabet oluşturulduktan sonra karaciğer heksokinaz düzeyinde azalma ve Glukoz-6-Fosfataz düzeyinde artma meydana geldi; tedavi amacı ile melatonin uygulanması bu değerleri kontrol grubu düzeylerine yaklaştırmıştır ( $p < 0,05$ ).

İskemi - reperfüzyon etkisi ile oluşturulan akut pankreatit öncesinde melatonin uygulanması ile pankreas hasarı azaltılmıştır. Melatoninin akut inflamasyonu ve lipid peroksidasyonunu azaltarak bu etkiyi sağladığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra melatoninin antiinflamatuvar etki gösteren interlökin 10 (IL 10) miktarını arttırdığı ve proinflamatuvar etki gösteren tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) azalttığı belirtilmiştir [28].

Deneysel nörodejenerasyon, deneysel epilepsi ve çeşitli inflamasyon modellerinde (yanık hasarı, sepsis, iskemi/reperfüzyon gibi) melatonin verilen gruplarda serbest radikal ve lipid peroksidasyon oluşumunun önemli ölçüde azaldığı ve oluşan oksidan hasarların da düzeldiği bildirilmiştir [29,33]. Ayrıca melatoninin iyonize radyasyon ve güçlü egzersiz gibi oksidatif strese yol açan faktörlerin ortaya çıkardığı toksik etkileri de azalttığı ileri sürülmüştür [34].

Kronik melatonin uygulanmasının, sıçanlarda STZ ile oluşturulan diyabetin neden olduğu karaciğer hasarını kontroller seviyesine indirmese de, hafiflettiği bildirilmiştir. Bu yüzden melatoninin, diyabetik karaciğer hasarının gelişimini önleyebileceği veya bulguları iyileştirebileceği düşünülmektedir [35].

Melatoninin oksidatif strese maruz bırakılan eritrositlerin içine girmek suretiyle hücreyi koruduğu bildiren çalışmalar diyabet komplikasyonları açısından da melatoninin önemini düşündürmektedir. Araştırmalar melatonin sekresyonunun basılanmasının serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürdüğünü melatonin uygulamasının ise arttırdığı göstermiştir. İmmun güçlendirici etkiye sahip kemik iliği hücrelerinde yüksek miktarda melatonin saptanmıştır [36].

Pineal bezin temel hormonu olan melatoninin güçlü bir antioksidan olması, diğer antioksidanlardan farklı ve üstün özelliklere sahip olmasından kaynaklanıyor. Melatonin, küçük olmasından ve yüksek lipofilikliğinden dolayı biyolojik membranlardan kolayca geçebilir, böylece hücrenin bütün yapılarına ulaşarak hücreyi hasardan koruyabilir [37].

Melatonin bu özellikleriyle diyabette oluşan oksijen radikallerini detoksifiye eden hepatik antioksi-

datif savunma sistem enzim aktivitesini yükselterek, STZ'nin neden olduğu diyabette, karaciğerin histolojik yapısını koruyabilir [12].

Diyabet böbrekte iskemi reperfüzyon yaralanmasına yatkınlığı artırır. Reaktif oksijen türleri ve karaciğer hastalıkları IR yaralanmasıyla ilişkilidir. IR hasarı, oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerle karaciğer hasarı oluşturur. Diyabetik ratlarda melatoninin antioksidan enzim aktivitelerini artırarak IR sonucu oluşan karaciğer hasarını, lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonunu azaltmıştır [38,39].

Melatoninin Beta hücrelerini koruması ve insülin sekresyonu uyarımını artırması gibi terapötik etkilerini de oksidatif stresi azaltarak ve beta hücre bütünlüğünü koruyarak gösterdiği belirtilmiştir [7]. Yapılan çalışmada insülin tedavisinin STZ ile oluşturulan tip 1 diyabette biyomekanik kemik bozulması restorasyonunda başarısız olduğu belirtilmiştir [40]. Akut yüzme egzersizinin diyabetik sıçanların kemik dokusunda yol açtığı lipid peroksidasyonunun melatonin uygulamasıyla önlenebileceği gösterilmiştir [41].

Biz çalışmamızda; STZ ile oluşturulan diyabette karaciğer Heksokinaz, Pirüvat kinaz, Glikoz-6-Fosfataz, Fruktoz-1,6-Bifosfataz, Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz ve Açlık Kan Şekeri düzeyleri üzerinde melatoninin koruyucu etki gösterebildiğini belirledik.

Sonuç olarak, bu çalışmamızdan elde edilen bulgular, Streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde karaciğer dokusunda glikoz metabolizması ile ilgili enzimlerinin miktarında bozulmalar meydana geldiğini göstermiştir. Ekzojen melatonin uygulanmasının karaciğer dokusunda glikoz metabolizması ile ilgili enzim düzeylerini kontrol grubu değerlerine döndürmeye yardımcı olarak karaciğer dokusunu koruduğu söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Deshpande A. D, Harris-Hayes M, and Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther* 2008; 88:1254-1264.
2. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in  $\beta$  cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 2001;50:536-546.
3. Lerner AB, Case JD, Takahashi Y, et al. Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *J Am Chem Soc* 1958;80:2587-2592.
4. Reiter RJ, Tan DX, Kim SJ, Wenbo QI. Melatonin as a pharmacological agent against oxidative damage to lipids and DNA. *Proc West Pharm Soc* 1998;41:229-236.
5. Ferbeyre G, Lowe SW, The price of tumour suppression, *Nature* 2002;415:26-27.

6. Shima T, Chun SJ, Nijima A, et al. Melatonin suppress hyperglycemia caused by intracerebroventricular injection of 2-Deoxy- D-Glucose in rats. *Neuroscience Letters* 1997;226:119-122.
7. Yavuz O, Cam M, Bukan N, et al. Protective effect of melatonin on  $\beta$ -cell damage in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Acta Histochem* 2003;105 :261-266.
8. M. E. Montano, Molpeceres V, Mauriz J.L. Effect of melatonin supplementation on food and water intake in streptozotocin-diabetic and non-diabetic male wistar rats. *Nutr Hosp* 2010;25:247-254.
9. Levinthal GN, Tavill AS. Liver Disease and Diabetes Mellitus. *Clin Diabet* 1999;17:245-250.
10. Keembiyehetty C, Augustin R, Carayannopoulos M. O, et al. Mouse glucose transporter 9 splice variants are expressed in adult liver and kidney and are up-regulated in diabetes. *Mol Endocrinol*, 2006;20:686-697.
11. Arendt J. Melatonin. *Clin Endocrinol* 1988;29:205- 229.
12. Vardı N, Iraz M, Öztürk F, ve ark. Deneysel diyabetin sıçan böbreklerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler üzerine melatoninin iyileştirici etkileri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;12:145-152.
13. Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, et al. Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulinproducing cells. *Diabetes* 1997;46:1733-1742.
14. Ebelt H, Peschke D, Bromme HJ, et al. Influence of melatonin on free radical-induced changes in rat pancreatic beta-cells in vitro. *J. Pineal Res* 2000;28:65-72.
15. Eşrefoğlu M, Gül M, Ateş B, et al; Antioksidatif effect of melatonin, ascorbic acid and N-acetylcysteine on caerulein induced pancreatitis and associated liver injury in rats; *World J Gastroenterol* 2006;12:259-264.
16. Tresguerres JA, Kireev R, Tresguerres AF, et al. Molecular mechanisms involved in the hormonal prevention of aging in the rat. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008;108:318-326.
17. Reiter J. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation. *Front Neuroendocrinol* 1995;16:383-415.
18. Melchiorri D, Reiter RJ, Attia AM, et al. Potent protective effect of melatonin on in vivo paraquat-induced oxidative damage in rats, *Life Sci* 1994;56:83-89.
19. Reiter Rj, Tan Dx, Osuna C, Gitto E. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *J Biomed Sci* 2000;7:444- 458.
20. Beyer Ce, Stekettee Jd, Saphier D. Antioxidant properties of melatonin-an emerging mystery. *Biochem Pharmacol* 1998;56:1265-1272.
21. Baynes JW, Thorpe SR Role of oxidative stress in diabetic complications: A new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999;48:1-9.
22. Altan N, Ongun CÖ, Hasanoğlu E, et al. effects of the sulfonylurea glyburide on superoxide dismutase activity in alloxan-induced diabetic rat hepatocytes. *Diabetes Res Clin Prac* 1994;22:95-98.
23. Altan N, Ongun CÖ, Elmalı E, et al. Effects of the Sulfonylurea Glyburide on Glutathione and Glutathione peroxidase activity in Alloxan Induced Diabetic Rat Hepatocytes. *Gen Pharma* 1994;25:875-887.
24. Saxena AK, Srivastava P, Kale RK, Baquer NZ. Impaired antioxidant status in diabetic rat liver. Effect of vanadate. *Biochem Pharma* 1993;45 :539-542.
25. Casares FCM, Javier FJP, Collado BJA, et al.; Melatonin reduces apoptosis and necrosis induced by ischemia/reperfusion injury of the pancreas, *J Pineal Res* 2006;40 :195-203.
26. Elmar Peschke. Melatonin, endocrine pancreas and diabetes. *J. Pineal Res* 2008;44:26-40
27. Thomas L, Drew JE, Abramovich DR, Williams LM. The role of melatonin in the human fetus (review). *Int J Mol Med* 1998;1:539-543.
28. Jaworek J, Leja-Szpak A, Bonior J, et al. Protective effect of melatonin and its precursor L- tryptophan on acute pancreatitis induced by caerulein overstimulation or ischemia/reperfusion *J Pineal Res* 2003;34:40-52.
29. Kabuto H, Yokoi I, Ogawa N. Melatonin inhibits iron-induced epileptic discharges in rats by suppressing prooxidation. *Epilepsia* 1998;39:237-243.
30. Şener G, Sehirlı AO, Satiroğlu H, et al. Melatonin improves oxidative organ damage in a rat model of thermal injury. *Burns* 2002;28:419-425.
31. Şener G, Tosun O, Sehirlı AO, et al. Melatonin and N-acetylcysteine have beneficial effects during hepatic ischemia and reperfusion. *Life Sci* 2003;72:2707-2718.
32. Şener G, Toklu H, Kapucu C, et al. Melatonin protects against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Surg Today* 2005;35:52-59.
33. Kaçmaz A, User EY, Sehirlı AO, et al. Protective effect of melatonin against ischemia/ reperfusioninduced oxidative remote organ injury in the rat. *Surg Today* 2005;35:744-750.
34. Reiter Rj. Antioxidant action of melatonin. *Adv Pharmacol* 1997;38:103-108.
35. Cevat Y, Kader K. Melatonin: karanlığın antioksidan gücü melatonin. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2004;13:56-65.
36. Ballı E. Melatoninin fonksiyonları. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003;4:380-385.
37. Vijayalaxmi TCR, Reiter RJ, Herman TS. Melatonin: from basic research to cancer treatment clinics. *J Clin Oncology* 2002;20:2575- 2601.
38. Kilańczyk E, Bryszewska M. Effect of melatonin on antioxidant enzymes in human diabetic skin. *Fibroblastscellular & Molecular Biology Letters* 2003;8:333-336.
39. Fadillioğlu E, Kurcer Z, Parlakpınar H, et al. Melatonin treatment against remote organ injury induced by renal ischemia reperfusion injury in diabetes mellitus. *Arch Pharm Res* 2008 31:705-712.
40. Arendt J. Mammalian pineal rhythms. *J Pineal Res* 1985;3:161-213.
41. Akıl M. Effect of melatonin administration on lipid peroxidation in the bone tissue of diabetic rats subjected to acute swimming exercise. 11<sup>th</sup> International Sports Sciences Congress 10-12 October 2010, Antalya.