

WISTAR ALBINO SIÇANLARDA STREPTOZOTOCIN İLE OLUŞAN DİYABETİK PANKREAS HASARINDA CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTER (CAPE)' İN TEDAVİ EDİCİ ETKİLERİ
THERAPEUTIC EFFECTS OF CAFFEIC ACID PHENETHYL ESTER (CAPE) IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC PANCREAS DAMAGE IN WISTAR ALBINO RATS

Hülya Elbe ¹, Feral Öztürk ¹, Elif Taşlıdere ², Aslı Çetin ², Zümrüt Doğan ³, Sema Avcı ⁴, Yusuf Türköz ⁵

¹ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

³ Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

⁴ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁵ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Abstract

In our study, we aimed to evaluate histopathological changes and therapeutic effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) in streptozotocin (STZ)-induced diabetic pancreas damage in rats. 32 male Wistar albino rats were divided into equal 4 groups. Group 1: Control, Group 2: CAPE (10 µmole/kg/ip 20 day), Group 3: Diabetes mellitus (DM)(55 mg/kg/ip single dose), Group 4: DM+CAPE. At the end of the study, pancreas tissues were removed and routine histological procedures were done. Paraffin blocks were cut at 5 µm and sections were stained with H-E and histopathological damage score was calculated. Sections were examined using a Leica DFC280 light microscope and a Leica Q Win Image Analysis system (Leica Micros Imaging Solutions Ltd., Cambridge, UK). MDA, GSH levels and SOD, CAT activities were measured in pancreatic tissue. Statistical analysis was carried out using the SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, III., USA) statistical program. All data are expressed as arithmetic mean±SE. p<0.05 was regarded as significant. Control and CAPE groups were normal histologically. In DM group, acinar cell degeneration, inflammation, islet degeneration and hemorrhage were observed. When compared with the control, DM groups and CAPE, DM groups, statistically significant differences were detected (p=0.001, for all). On the other hand, in the DM+CAPE group, histopathological changes were reduced (p=0.001). We concluded that CAPE has a therapeutic effect via antioxidant property in STZ-induced diabetic pancreas damage.

Key Words: CAPE, diabetes, pancreas damage, STZ.

Özet

Çalışmamızda, sıçanlarda streptozotocin (STZ) ile oluşan diyabetik pankreas hasarındaki histopatolojik değişiklikler ve bu değişiklikler üzerine caffeic acid phenethyl ester (CAPE)'in etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. 32 adet Wistar albino erkek sıçan 4 eşit gruba ayrıldı. Grup 1: Kontrol, Grup 2: CAPE (10 µmol/kg/ip 20 gün boyunca), Grup 3: Diabetes mellitus (DM)(55 mg/kg/ip tek doz), Grup 4: DM+CAPE. Deneysel sonunda kurban edilen sıçanların pankreas dokuları çıkarıldı. Rutin histolojik takip işlemlerinden geçirilen dokular parafine gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyandıktan sonra histopatolojik skorlama yapıldı. Leica DFC 280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win Görüntü Analiz sisteminde incelenen kesitlerin fotoğrafları çekildi. Pankreas dokusunda MDA, GSH düzeyleri ve SOD, CAT aktivitelerine bakıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 13.0 programı kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama±standart hata olarak ifade edildi. p<0.05 anlamlı kabul edildi. Kontrol ve CAPE grupları normal histolojik görünümdeydi. DM grubunda ise; asiner hücre dejenerasyonu, inflamasyon, Langerhans adacığının dejenerasyonu ve hemoraji tespit edildi. DM grubuna ait histopatolojik hasar skoru, kontrol ve CAPE grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı (p=0.001, herikisi için aynı). Diğer yandan DM+CAPE grubunun histopatolojik bulgularında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma görüldü (p=0.001). Bu çalışma STZ'nin neden olduğu pankreas hasarı üzerine CAPE'nin iyileştirici etkileri olduğunu göstermektedir. Diyabetin tedavisinde CAPE gibi antioksidan özelliği olan ajanların olumlu etkileri olduğuna sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: CAPE, diyabet, pankreas hasarı, STZ.

Yazışma Adresi: Ydr. Doç. Dr. Hülya ELBEMuğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Muğla, TÜRKİYE

Giriş

Diabetes mellitus (DM), pankreasın insülin sekresyonunun yetersizliği ve/veya dokuların insüline cevabının bozulmasıyla oluşan hiperglisemi, dislipidemi, glikozüri ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır (1, 2). DM tedavisinde hipoglisemik ajanların kullanılmasına rağmen diyabet ve neden olduğu komplikasyonlar temel sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Bu nedenle diyabet tedavisine yönelik etkili ilaçların bulunmasına acilen ihtiyaç duyulmaktadır (3).

Diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarının araştırılması amacıyla deneysel hayvan modelleri kullanılmaktadır (4). Streptozotocin (STZ), *Streptomyces achromogenes* tarafından üretilenve deneysel diyabet oluşturmak amacıyla sıklıkla kullanılan bir antibiyotiktir (5). STZ'nin diyabetojenik etkisi pankreas beta (β) hücrelerinin tahribine dayanmaktadır (6).

Diyabetin neden olduğu komplikasyonların gelişmesinde en önemli etken olarak oksidatif stres gösterilmektedir (3). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) arıların ürettiği propolis ekstresinin major bileşenlerinden, flavonoid benzeri bir bileşiktir (7, 8, 9). Antioksidan, antiinflamatuvar, antikarsinojenik, antiviral ve immunmodulatuar aktivitelere sahiptir (7,

9). In vivo olarak CAPE'nin hiperglisemiyi kontrol etmede önemli olduğu gösterilmiştir (8).

Bu çalışmada deneysel diyabet oluşturulan sıçanların pankreas dokusunda meydana gelen hasar üzerine antioksidan özelliği bilinen CAPE'nin olası tedavi edici etkilerinin histolojik ve biyokimyasal yöntemlerle araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Birimi'nden temin edilen 32 adet erkek Wistar albino sıçan kullanıldı. Rastgele seçilen denekler her grupta 8 adet sıçan olmak üzere 4 eşit gruba ayrıldı. Grup 1 (Kontrol): % 4'lük etanol intraperitoneal (ip) yolla 20 gün süreyle uygulandı. Grup 2 (CAPE): %4'lük etanolde çözülen 10 μ mol/kg/ip CAPE (Sigma, St. Louis, MO) 20 gün süreyle günde tek doz uygulandı. Grup 3 (DM): Serum fizyolojikte çözülen streptozotocin (Sigma, St. Louis, MO) 55 mg/kg/ip olarak tek doz uygulandı. Grup 4 (DM+CAPE): Diyabet oluşturulduktan sonra 20 gün süreyle 10 μ mol/kg/ip CAPE % 4'lük etanolde çözülerek uygulandı. Deneyin başında sıçanların kuyruk veninden alınan kandan açlık kan glukoz düzeyleri ölçüldü. STZ uygulamasından 72 saat sonra açlık kan glukoz düzeyleri tekrar ölçüldü ve 270 mg/dl'yi geçen sıçanlar diyabetik olarak kabul edildi.

Histopatolojik analiz

Deney sonunda kuyruk veninden açlık kan glukoz düzeyleri ölçülen sıçanlar ketamin/ksilazin anestezisinden sonra sakrifiye edildi. Pankreas dokuları %10'luk formalin solüsyonunda tespit edildikten sonra rutin histolojik takip işlemlerinden geçirildi. Parafin bloklardan alınan 5 µm'lik kesitler Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyandı. Pankreas hasarı; asiner hücre dejenerasyonu, inflamasyon (mononükleer hücre infiltrasyonu), Langerhans adacığı dejenerasyonu ve hemoraji açısından değerlendirildi. Hasarın şiddetine göre; 0 (normal), 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (ağır) olarak skorlandı. Maksimum skor 12 idi. Kesitler Leica DFC 280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win görüntü analiz sistemi ile incelendi.

Biyokimyasal analiz

Doku MDA düzeyleri, Ohkawa ve ark.'nın analiz metoduna göre ölçüldü (10) ve sonuçlar nmol/g yaş doku olarak ifade edildi. GSH düzeyleri, Elman'ın analiz metoduna göre ölçüldü (11) ve sonuçlar nmol/g yaş doku olarak ifade edildi. SOD düzeyleri, Sun ve ark.'nın analiz metoduna göre ölçüldü (12) ve sonuçlar U/g protein olarak ifade edildi. CAT düzeyleri, Aebi'nin analiz metoduna göre ölçüldü (13) ve sonuçlar K/g protein olarak ifade edildi. Doku numunelerinin protein düzeyleri Lowry ve ark.'nın metoduna göre ölçüldü (14) ve sonuçlar mg/mL olarak ifade edildi.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde SPSS 13.0 programı kullanıldı. Histolojik ve biyokimyasal verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi ve Mann-Whitney *U* testi kullanıldı. Açlık kan glukoz düzeylerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Tüm sonuçlar aritmetik ortalama±standart hata olarak ifade edildi. $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Açlık kan glukozu

DM grubunun açlık kan glukoz düzeyleri, kontrol ve CAPE grubu ile karşılaştırıldığına istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı ($p=0.018$). DM grubuna göre DM+CAPE grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptandı ($p=0.018$) (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara ait ortalama açlık kan glukoz düzeyleri (mg/dl).

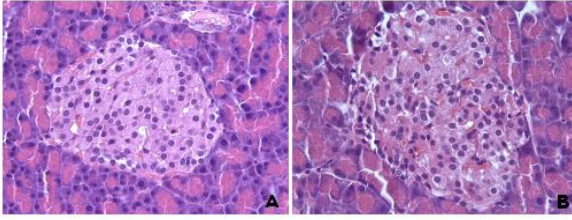
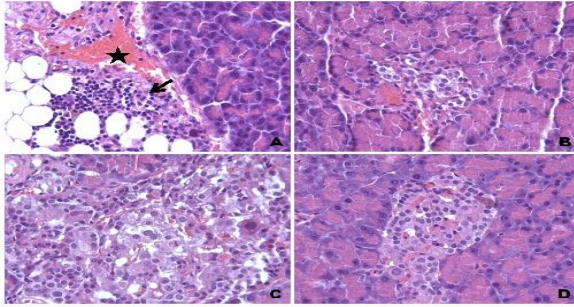
	Kontrol (n=8)	CAPE (n=8)	DM (n=8)	DM + CAPE (n=8)
Deney başı	111.57± 5.37	96.71±3.48	438.28±11.41 ^a	425.14±9.00
Deney sonu	110.14±4.83	115.14±8.53	469.85±26.78 ^a	352.71±7.93 ^b

Aritmetik ortalama ± Standart hata.

^ap =0.018 vs Kontrol ve CAPE grubu.^bp =0.018 vs DM grubu.

Histopatolojik bulgular

Kontrol ve CAPE grupları normal histolojik görünümdeydi (Resim 1). DM grubunda ise; inflamasyon (mononükleer hücre infiltrasyonu), yer yer asiner hücre dejenerasyonu, hemoraji ve Langerhans adacıklarında dejenerasyon tespit edildi (Resim 2). Ortalama histopatolojik hasar skoru kontrol grubunda 0.25±0.16, CAPE grubunda 0.37±0.18 iken DM grubunda (7.12±0.47) ise istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi (p=0.001, herikisi için aynı). Diğer yandan DM+CAPE grubunun histopatolojik bulgularında azalma görüldü (p=0.001). Bu grubun hasar skoru 4.37±0.32 idi (Resim 3) (Tablo 2).

**Resim 1.** Kontrol (A) ve CAPE grubu (B) normal histolojik görünümdeydi. H-E; X40.**Resim 2.** DM grubunda; mononükleer hücre infiltrasyonu (ok) (A), hemoraji(yıldız) (A), langerhans adacığı dejenerasyonu(B) ve asiner hücre dejenerasyonu (C) tespit edildi. DM+CAPE grubunda ise; histopatolojik bulgularda azalma görüldü (D). H-E; X40.**Tablo 2.** Gruplara ait ortalama histopatolojik hasar skoru.

	Kontrol (n=8)	CAPE (n=8)	DM (n=8)	DM + CAPE (n=8)
Hasar Skoru	0.25±0.16	0.37±0.18	7.12±0.47 ^a	4.37±0.32 ^b

Aritmetik ortalama ± Standart hata.

^ap =0.001 vs Kontrol ve CAPE grubu.^bp =0.001 vs DM grubu.

Biyokimyasal bulgular

Kontrol ve CAPE grupları ile DM grubu karşılaştırıldığında doku MDA seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış ($p=0.002$, her ikisi için), doku GSH seviyesi ($p=0.006$, $p=0.025$ sırasıyla), SOD ($p=0.047$, $p=0.018$ sırasıyla) ve CAT ($p=0.005$, $p=0.038$ sırasıyla) aktivitelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma tespit edildi. Diğer yandan DM ile DM+CAPE grubu karşılaştırıldığında MDA seviyesi anlamlı derecede azalırken ($p=0.035$), GSH seviyesi ($p=0.029$), SOD ($p=0.006$) ve CAT ($p=0.003$) aktiviteleri ise anlamlı derecede artmıştı (Tablo 3).

Tablo 3. Gruplara ait ortalama doku oksidan-antioksidan parametreler.

	MDA (nmol/g) (n=8)	GSH (nmol/g) (n=8)	SOD (U/g) (n=8)	CAT (K/g) (n=8)
Kontrol	550.14±47.76	1.91±0.12	229.00±17.10	0.74±0.04
CAPE	556.28±39.48	1.86±0.08	273.28±21.45	0.82±0.15
DM	1076.28±67.11 ^a	1.38±0.12 ^{c,d}	181.57±12.34 ^{f,g}	0.42±0.06 ⁱ
DM + CAPE	858.42±37.74 ^b	1.76±0.05 ^e	256.57±13.84 ^h	0.78±0.04 ^j

Aritmetik ortalama ± Standart hata.

^a $p=0.002$ vs Kontrol ve CAPE grubu. ^b $p=0.035$ vs DM grubu. ^c $p=0.006$ vs Kontrol grubu.

^d $p=0.025$ vs CAPE grubu.

^e $p=0.029$ vs DM grubu. ^f $p=0.047$ vs Kontrol grubu.

^g $p=0.018$ vs CAPE grubu. ^h $p=0.006$ vs DM grubu.

ⁱ $p=0.005$ vs Kontrol grubu. ^j $p=0.038$ vs CAPE grubu. ^k $p=0.003$ vs DM grubu.

Tartışma

Diyabete bağlı komplikasyonların tanı ve tedavisindeki yaklaşımların belirlenmesi amacıyla deneysel diyabet modelleri kullanılmaktadır (15). Tip 1 deneysel diyabet modelleri, pankreatik β hücrelerine toksik etkisi olan ajanların verilmesi ile oluşturulmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan kimyasal madde *Streptomyces achromogenes*'den izole edilen bir antibiyotik olan STZ'dir (5, 16). STZ ile oluşturulan deneysel diyabet

çalışmalarında karaciğer, böbrek, beyin ve beyincik hasarında antioksidanların koruyucu ve tedavi edici özelliklerinin olduğu bildirilmiştir (3, 5, 17). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) arıların ürettiği propolis ekstresinin major bileşenlerinden, flavonoid benzeri bir bileşiktir (7, 8, 9). Diyabetik pankreas hasarında CAPE'nin etkisini açıklayan çalışmalar sınırlı sayıda.

STZ'nin β hücrelerinde oluşturduğu hasar sonucu hiperglisemi gelişmektedir (16). Bu çalışmada, STZ uygulanan

sıçanlarda, deneyin başından sonuna kadar çeşitli düzeylerde hiperglisemi tablosu izlendi. Deneysel diyabet çalışmalarında, antioksidan uygulamalarının STZ'nin neden olduğu hiperglisemi azalttığı gösterilmiştir (3, 5, 17). Çalışmamızda diyabetik sıçanlara antioksidan özelliği bilinen CAPE tedavisi uygulandı. Deney sonunda tedavi uygulanan grupta açlık kan glikoz değerlerinin DM grubuna göre anlamlı derecede azaldığı tespit edildi. Çalışmamızla uyumlu olarak propolis ve CAPE ile yapılan deneysel diyabet çalışmalarında, bu maddelerin hiperglisemi azalttığı bildirilmiştir (8, 18, 19).

Çalışmamızda diyabet grubunun pankreas dokusunda mononükleer hücre infiltrasyonu, yer yer asiner hücre dejenerasyonu, hemoraji ve Langerhans adacıklarında dejenerasyon gibi histopatolojik değişiklikler tespit edildi. Bulgularımız benzer diyabet çalışmaları ile uyumluluk göstermektedir (18, 20, 21, 22). CAPE tedavisi verilen grupta ise bulgularda azalma görüldü. Deneysel diyabet çalışmalarında CAPE'nin karaciğer, böbrek, pankreas ve kalptegörülen histopatolojik bulgularda iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (7, 18).

Serbest radikaller normal metabolik süreçte vücutta sürekli olarak sentezlenirler. Diyabette protein

glikasyonu ve glukoz otooksidasyonu sonucu serbest radikallerin oluşumu artar (6). Diyabetin kronik komplikasyonlarının en belirgin özelliklerinden biri artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan savunma mekanizmasının varlığıdır (1).

Serbest radikallere bağlı hücre hasarındaki en önemli mekanizmalardan biri membranlardaki lipid peroksidasyonudur (6). Çalışmamızda, lipid peroksidasyonun bir göstergesi olarak kullanılan MDA düzeyi, DM grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede artarken, CAPE tedavisi uygulanan diyabetik grupta ise belirgin bir azalma tespit edildi. El-Sayed ve ark.'nın yaptığı çalışmada pankreas dokusunda MDA seviyesinde artış tespit edilirken, propolis tedavisi uygulanan diyabetik sıçanlarda MDA seviyesinde azalma görülmüştür (23). Sud' ina ve ark.'nın insan nötrofilleri üzerinde yaptığı çalışmada, 10 µmol dozundaki CAPE' nin reaktif oksijen radikallerini tamamen bloke ettiği tespit edilmiştir (24). Yılmaz ve ark. (9)diyabetik karaciğer hasarında, Okutan ve ark. (7)diyabetik kalp hasarında, Çelik ve ark. (25) ise diyabetik beyin hasarında CAPE'nin artan doku MDA düzeyini azalttığını bildirmişlerdir.

Serbest radikallerin neden olduğu olumsuz etkiler, SOD ve CAT gibi enzimatik ve GSH gibi non-enzimatik hücrel antioksidan savunma sistemleri

tarafından kontrol edilir (6, 17). Çalışmamızda pankreas dokusunda GSH düzeyi ile SOD ve CAT aktivitelerine bakıldı. DM grubunda GSH düzeyi, SOD ve CAT aktiviteleri azalırken, diyabet grubuna CAPE tedavisi uygulanan sıçanlarda ise artış tespit edildi. Bulgularımız El-Sayed ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumluluk göstermektedir (23). Çelik ve ark. beyin üzerine yaptığı bir çalışmada diyabet grubunda azalan doku GSH seviyesinin CAPE tedavisi ile arttığını bildirmiştir (25).

Sonuç olarak çalışmamızda; STZ verilerek tip 1 diyabet oluşturulmuş grupta pankreasta meydana gelen histopatolojik değişiklikler CAPE tedavisi ile düzelme sağlarken, biyokimyasal bulgularımız ile uyumluluk göstermektedir. Günümüzde diyabet tedavisinde antioksidanların koruyucu ve tedavi edici yeri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Biz de bu çalışma ile CAPE'nin antioksidan özelliği sayesinde diyabet tedavisine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Cilaker Mıcılı S, Ergür BU, Özogül C, Sarioğlu S, Bağrıyanık A ve ark. Deneysel hipertansiyon ve diyabet modeli oluşturulan sıçanlarda böbreğin immunohistokimyasal olarak incelenmesi. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2012;26(2):91-101.
2. Öntürk H, Özbek H. Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şekeri seviyesinin ölçülmesi. Genel Tıp Derg 2007;17(4):231-236.
3. Vardı N, Iraz M, Öztürk F, Gül M ve ark. Deneysel diyabetin sıçan karaciğerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler üzerine melatoninin iyileştirici etkileri. Türkiye Klinikleri 2007;27:641-648.
4. Taslidere E, Vardi N, Orman D, Elbe H. Anti-Apoptotic effects of aminoguanidine against liver damage on experimental diabetes in rats. J Turgut Ozal Med Cent 2014;21(2):111-7.
5. Elbe H, Vardi N, Esrefoglu M, Ates B, Yoluglu S, Taskapan C. Amelioration of streptozotocin-induced diabetic nephropathy by melatonin, quercetin and resveratrol in rats. Hum Exp Toxicol. DOI: 10.1177/0960327114531995.
6. Özer Ç, Gönül B. Diyabetik sıçanlarda askorbik asit uygulamasının karaciğerde oksidan olaylara etkisi. Gazi Tıp Dergisi 2006;17(4):196-199.
7. Okutan H, Ozcelik N, Yilmaz HR, Uz E. Effects of caffeic acid phenethyl ester on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat heart. Clinical Biochemistry 2005;38:191-196.
8. Abduljawad SH, El-Refai MF, El-Nashar NN. Protective and anti-angiopathy effects of caffeic acid phenethyl ester against induced type I diabetes in vivo. International Immunopharmacology 2013;17:408-414.
9. Yilmaz HR, Uz E, Yucel N, Altuntas I, Ozcelik N. Protective effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in diabetic rat liver. J Biochem Molecular Toxicology 2004;18(4).
10. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay of lipid peroxides in animal tissue by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem 1979;95:351-358.
11. Ellman GL. Tissue sulphhydryl groups. Arch Biochem Biophys 1959;82:70-77.
12. Sun Y, Oberley LW, and Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin Chem 1988;34(3):497-500.
13. Aebi H: In Bergmeyer HU (ed.). Methods in enzymatic analysis, Weinheim, Verlag Chemie 1982;3:273-282.
14. Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the folin phenol reagent. J Biol Chem 1951;193:265-257.
15. Kahn R, Weir GC. Use of Animal Models in the Study of Diabetes. Ed; Karasik A, Hattari M. Joslin's Diabetes, 13th Edition. Lea and Febiger, London, 1996;282-350.
16. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M. The Missing Link: A Single Unifying Mechanism for Diabetic Complications. Kidney Int 2000;77:26-30.
17. Altinoz E, Oner Z, Elbe H, Vardi N. Neuroprotective effects of crocin on brain and cerebellum tissues in diabetic rats. Afr J Tradit Complement Altern Med 2014;11(6):33-39.
18. Sagkan Ozturk A, Aytekin I, Ozsoy SY, Ozturk OH, Altug N, Yilmaz N. Effects of caffeic acid phenethyl ester on oxidative stress, hystopathology and some biochemical parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. Turk J Biochem. doi: 10.5505/tjb.2015.02259.
19. Durmus M, Yilmaz HR, Uz E, Ozcelik N. The effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) treatment on levels of MDA, NO and antioxidant enzyme activities in retinas of streptozotocin-induced diabetic rats. Turk J Med Sci 2008;38(6):525-530.
20. Vardı N, Uçar M, Iraz M, Öztürk F. Deneysel diyabetin sıçan endokrin pankreasında oluşturduğu morfolojik değişiklikler. T Klin Tıp Bilimleri 2003;23:27-32.
21. Kanter M, Coskun M, Korkmaz A, Oter S. Effects of Nigella sativa on oxidative stress and β -cell damage in streptozotocin-induced diabetic rats. The Anatomical Record Part A 2004;279:685-691.
22. Chanpoo M, Hattaya HP, Panyarachun B, Anupunpisit V. Effect of curcumin in the amelioration of pancreatic islets in streptozotocin-induced diabetic mice. J Med Assoc Thai 2010;93(6).
23. El-Sayed el-SM, Abo-Salem OM, Aly HA, Mansour AM. Potential antidiabetic and hypolipidemic effects of propolis extract in streptozotocin-induced diabetic rats. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences 2009;22(2):168-174.
24. Sud'ina GF, Mirzoeva OK, Pushkareva GA, Korshunova GA, Sumbatyan NV, Varfolomeev SD. Caffeic acid phenethyl ester as a lipoxygenase inhibitor with antioxidant properties. FEBS Lett 1993;329:21-4.
25. Celik S, Erdogan S. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects brain against oxidative stress and inflammation induced by diabetes in rats. Mol Cell Biochem 2008;312:39-46.