



DeneySEL Diyabetli Ratlarda Timokinon Uygulanmasının Doku Total Oksidan ve Antioksidan Düzeyine Etkisi*

Ayşe USTA¹✉, Semiha DEDE², Sedat ÇETİN²

1. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Van, TÜRKİYE.
2. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE.

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
23.02.2017	22.11.2017	25.04.2018

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Usta A, Dede S, Çetin S: DeneySEL Diyabetli Ratlarda Timokinon Uygulanmasının Doku Total Oksidan ve Antioksidan Düzeyine Etkisi. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, 13 (1): 84-91, 2018. DOI: 10.17094/ataunivbd.294563

Öz: Bu çalışmada, streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş ratlarda timokinon uygulanmasının karaciğer ve böbrek dokularında total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS) ve oksidatif stres indeksine (OSİ) etkileri araştırıldı. Materyal olarak 24 adet 200-250 g ağırlığında Wistar-albino erkek rat kullanıldı. Ratlar, her biri altı rattan oluşan; kontrol (K), timokinon (TQ), diyabet (D) ve diyabet+timokinon (DT) grupları olmak üzere dört gruba ayrıldı. Diyabet oluşturmak için D ve DT grubundaki ratlara 45 mg/kg tek doz STZ i.p. yolla uygulandı. Timokinon, DT ve TQ grubundaki ratlara 30 mg/kg/21 gün olarak gavaj yoluyla verildi. Çalışma sonunda karaciğer ve böbrek dokularında TAS ve TOS değerleri ölçüldü. OSİ, TAS ve TOS düzeylerine göre hesaplandı. Karaciğer dokusunda TAS, D grubunda en düşük olarak saptandı ($P \leq 0.05$). DT grubu ile K ve TQ grupları arasında fark olmadığı görüldü. Karaciğer TOS bakımından gruplar arasında bir fark saptanmadı. Karaciğerde OSİ, K'e göre bütün gruplarda arttığı ($P \leq 0.05$), en yüksek değer D grubunda olduğu, TQ uygulanmasından sonra kısmen azalarak K'e yaklaştığı tespit edildi. Böbrek dokusunda TAS ve TOS düzeyleri TQ grubunda en yüksek, D grubunda en düşük bulunurken ($P \leq 0.05$), diğer gruplar arasında bir fark bulunmadı. Böbrek OSİ'de ise gruplar arasında önemli bir fark saptanmadı. Sonuç olarak, deneySEL diyabetli ratların karaciğer ve böbrek dokularındaki TOS, TAS durumunun TQ uygulanmasından etkilendiği, karaciğerde STZ uygulanan gruplarda TQ uygulanmasından sonra OSİ değerinin K grubuna yaklaştığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres indeksi, Streptozotosin, Timokinon, Total antioksidan kapasite, Total oksidan kapasite.

The Effect of Thymoquinone Treatment on Total oxidant and Total Antioxidant Level in Experimental Diabetic Rats

Abstract: In this study, the effects of thymoquinone implementation to total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and oxidative stress index (OSI) were investigated in liver and kidney tissues of diabetic rats induced with STZ. The 24 male Wistar-Albino rats, weighing between 200-250 g were used as material. Rats were divided into four groups, each consisting of six rats; control (C), thymoquinone (TQ), diabetes (D) and diabetes+ thymoquinone (DT) groups. To induce diabetes, a single dose of 45mg/kg streptozotocin (STZ) were administered intraperitoneally (ip) to the rats in groups D and DT. TQ was administered to the rats in DT and TQ groups as 30 mg/kg/21 days by oral gavage. The values of TAS and TOS were measured in liver and kidney tissues at the end of the study. OSI was calculated according to TAS and TOS levels. TAS value in liver tissue was found to be the lowest in the diabetes group ($P \leq 0.05$). It was noticed that there was no difference between K and TQ groups with DT group. No difference was detected among groups in terms of liver TOS. It was determined that the OSI in the liver increased in all groups compared to the control ($P \leq 0.05$), the highest value was determined in group D, it approached to the control by partially decrease after the application of TQ. While TAS and TOS levels in kidney tissue were found to be the highest in the TQ group and the lowest in the diabetic group ($P \leq 0.05$), there was no difference between the other groups. There was no significant difference among the groups in the kidney OSI. As a result, it was determined that TOS, TAS values in liver and kidney tissues of experimental diabetic rats were affected from the TQ application and the OSI value in the liver of the STZ treated groups approached that of the control group, after TQ application.

Keywords: Oxidative stress index, Streptozotocin, Thymoquinone, Total antioxidant capacity, Total oxidant capacity.

✉Ayşe USTA

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, Van, TÜRKİYE.

e-posta: ayseusta@yyu.edu.tr

*Bu çalışma, 22-24 Eylül 2016'da Bursa-Türkiye'de 8. Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongresi'nde sunulmuştur.

GİRİŞ

Diyabetes mellitus, karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerinde etkili olan ve insülin eksikliğinin neden olduğu hiperglisemi ile sonuçlanan, endokrin sistemi de etkileyen en önemli hastalıklardan biridir (1,2).

Kalıcı hiperglisemi, antioksidan savunma mekanizmalarının eş zamanlı azalması ile birlikte glikoz oksidasyonundan ve protein glikasyonundan dolayı serbest radikal üretiminin artmasına neden olur. Diyabette görülen oksidatif stres olarak adlandırılan bu dengesiz bozulmalar, lipid peroksidasyonunun artmasıyla hücreSEL hasara neden olur (3).

Nigella sativa'da bulunan, farmakolojik olarak en potansiyel aktif bileşik olan timokinonun (TQ), geniş kapsamlı tıbbi araştırmalarla (406 araştırma raporu) ortaya çıkmış doğal bir ilaç olduğu sonucuna varılmıştır (4). Streptozotosin (STZ) ile indüklenen deneySEL diyabetli ratlarda TQ'nun antioksidan, antihiperglisemik ve renoprotektif etkilere sahip olduğu, çok sayıda bulgularla desteklenmiştir (5).

Diyabetli hastalarda lipid hidroperoksit, konjuge dien, tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ve isoprostan, malondialdehit gibi oksidatif stres göstergesi olan bileşiklerin düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir. Klinik ve deneySEL diyabetli bireylerde A, C ve E vitaminleri, glutatyon, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon S-transferaz (GST) gibi antioksidan parametre miktarlarının azalması, diyabetin kronik komplikasyonlarının patogeneğinde oksidatif stresin önemli bir rolü olabileceğinin kanıtı olarak kabul edilmektedir (6-11).

Tip 2 diyabetlilerde total antioksidan miktarında tükenme olduğu (12,13) ve çoğu hastalıkta TQ tedavisinin total antioksidan kapasiteyi artırdığı bildirilmiştir (14).

Pek çok oksidan ve antioksidan molekül olduğundan, ölçümlerin masraflı, zaman alıcı, emek

gerektiren karmaşık teknikler gerektirdiğinden tek tek ölçümü yerine, total antioksidan durum (TAS) ve toplam oksidan durumun (TOS) analizi uzun ömürlü reaktifler kullanarak kolay, otomatik ve ucuz bir yöntemle güvenilir, hassas sonuçlar elde etmemizi olanak sağlamaktadır (15,16). Bu çalışma, STZ ile deneySEL diyabet oluşturulmuş ratlarda TQ'nun karaciğer ve böbrek dokularında total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS) ve oksidatif stres indeksine (OSİ) etkilerinin araştırılması amacıyla planlandı.

MATERYAL ve METOT

Hayvan Materyali

Bu çalışmada materyal olarak, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Ünitesi'nden temin edilen, 24 adet 200-250 g ağırlığında Wistar-Albino ırkı erkek rat kullanıldı. Ratlar 21 günlük deneme süresince 12 saat karanlık/aydınlık uygulanmış, sıcaklığı 22 ± 2 °C olarak ayarlanmış odalarda, önlerinde sürekli olarak yem ve taze su bulunan kafeslerde barındırıldı. Çalışmanın deneme aşamaları, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu gözetiminde yapıldı (Etik Kurul Karar No: 2014/12).

Deneme Gruplarının Hazırlanması

Denekler, kontrol (K), timokinon verilen (TQ), sadece diyabet oluşturulan (D), diyabet oluşturulup timokinon verilen (DT) grup olmak üzere dört deneme grubu olarak ayrıldı. Diyabet oluşturulacak D ve DT grup ratlara 45 mg/kg tek doz streptozotosin (STZ) (Sigma, USA) pH: 4,5 olan sitrat tamponu içinde çözdürülüp, intraperitoneal (i.p) yoldan uygulandı (17).

Kontrol (K) Grubu

Rastgele seçilen altı adet rat kontrol grubu olarak ayrıldı. İntraperitoneal (i.p) yoldan 45 mg/kg tek doz serum fizyolojik enjektde edildi.

Timokinon (TQ) Grubu

Timokinon mısırozü yağında çözdürülerek altı adet rata 30 mg/kg/gün olarak 21 gün süresince gavaj ile oral yoldan verildi.

Diyabet (D) Grubu

Altı adet rata STZ intraperitoneal (i.p) yoldan tek doz 45 mg/kg olarak uygulandı. 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri, PlusMED Accuro marka biyosensor şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı. Kan şekerleri 200 mg/dl ve üzerinde olanlar diyabetik olarak kabul edilip çalışmaya dahil edildi.

Diyabet + Timokinon (DT) Grubu

Altı adet rata, 45 mg/kg STZ intraperitoneal (i.p) yoldan tek doz olarak uygulandı. 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri, PlusMED Accuro marka biyosensör şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı. Kan şekerleri 200 mg/dl ve üzerinde olan ratlara, mısırozü yağında çözdürülen TQ çözeltisi 30 mg/kg/gün olarak 21 gün boyunca gavaj ile oral yoldan verildi.

Örneklerin toplanması ve hazırlanması

Deneme 21 gün devam ettirildi ve ketalar anestezisi altında hayvanların kalplerinin sol ventrikülünden, jelli cam serum tüplere kan alındı. Jelli cam serum tüplerine alınan kanlar 2000 g'de +4°C'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi ve ayrılan serum endorphin tüplere konuldu.

Çıkarılan böbrek ve karaciğer dokuları analizler gerçekleştirilinceye kadar derin dondurucuda (-20 °C) saklandı. Böbrek ve karaciğer dokuları soğuk fosfat tamponu (pH 6-7) eklenerek homojenize edildi. Elde edilen homojenatlar, +4 °C'de 15 dakika boyunca

2200 g'de santrifüj edildi. Santrifüjden sonra oluşan süpernatantlar, ticari kitler kullanılarak ELISA cihazı (Zenyth 200 rt) içinde ölçüldü.

Biyokimyasal analizler

Karaciğer ve böbrek doku homojenatlarında, total antioksidan status (TAS) düzeyi Rel Assay marka ticari kit (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar mmol Trolox equiv./lt olarak ifade edildi (15,18).

Karaciğer ve böbrek doku homojenatlarında, total oksidan status (TOS) düzeyi Rel Assay marka ticari kit (Rel Assay Kit Diagnostics, Türkiye) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./lt olarak ifade edildi (16).

TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilen oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı. Sonuçlar "arbitrary unit" (AU) olarak ifade edildi (19).

İstatistik Analiz

Çalışma sonunda elde edilen; kontrol, timokinon, diyabet ve diyabet+timokinon gruplarına ait veriler SPSS 22.0 paket programı kullanılarak çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi. Tüm analizlerden elde edilen ham değerler, grupların ortalaması \pm standart hata şeklinde sunuldu.

BULGULAR

Diyabet grubunun teşhisi için STZ uygulanmasından 72 saat sonra kuyruk veninden alınan kan örneklerinde glukoz düzeyleri, PlusMED Accuro marka biyosensor şeker ölçüm cihazı ve stripleri vasıtasıyla saptandı. Kan şekerleri düzeylerinin 200 mg/dl ve üzerinde olduğu bulundu.

Tablo 1. Tüm gruplardaki karaciğer dokusu TAS-TOS ve OSİ değerleri (ortalama \pm SD).

Table 1. Liver tissue TAS-TOS and OSI values in all the groups (mean \pm SD)

Parametreler	Kontrol (S \pm SD)	TQ (S \pm SD)	D (S \pm SD)	DT (S \pm SD)
TAS (mmol Trolox Equiv/L)	1.083 \pm 0.063a	0.970 \pm 0.125ab	0.867 \pm 0.108b	1.052 \pm 0.177a
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv/L)	13.366 \pm 2.499	14.892 \pm 0.903	14.860 \pm 1.847	13.910 \pm 3.911
OSİ (Arbitrary Unit)	1.242 \pm 0.109a	1.552 \pm 0.069ab	1.806 \pm 0.155b	1.519 \pm 0.225ab

Aynı sırada farklı harfler arasında önemli fark var (p \leq 0.05).

Deneme sonucunda elde edilen karaciğer dokularından hazırlanan homojenatlarda saptanan TAS, TOS ve OSİ seviyeleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Buna göre, karaciğer TAS düzeyinin diyabet grubunda en düşük olduğu ($P \leq 0.05$), DT grubunda ise kontrolden ve TQ grubundan farklı

olmadığı saptandı. Karaciğer TOS değerleri gruplar arasında farklılık göstermezken, OSİ değerinin kontrole göre bütün gruplarda arttığı, en yüksek artışın STZ grubunda olduğu saptandı. TQ uygulanmasından sonra DT grubunda kısmen azalarak kontrole yaklaştığı tespit edildi.

Tablo 2. Tüm gruplardaki böbrek dokusu TAS-TOS ve OSİ değerleri (ortalama \pm SD).

Table 2. Kidney tissue TAS-TOS and OSI values in all the groups (mean \pm SD).

Parametreler	K (S \pm SD)	TQ (S \pm SD)	D (S \pm SD)	DT (S \pm SD)
TAS (mmol Trolox Equiv/L)	0.746 \pm 0.215ab	0.916 \pm 0.212a	0.531 \pm 0.314b	0.776 \pm 0.268ab
TOS (μ mol H ₂ O ₂ Equiv/L)	11.710 \pm 2.412a	14.703 \pm 2.178b	11.360 \pm 1.256a	11.845 \pm 1.673a
OSİ (Arbitrary Unit)	1.812 \pm 0.245	1.636 \pm 0.104	1.734 \pm 0.058	1.980 \pm 0.460

^{a,b} Aynı sırada farklı harfler arasında önemli fark var ($p \leq 0.05$).

Deneme sonucunda elde edilen böbrek dokularından hazırlanan homojenatlarda saptanan TAS, TOS ve OSİ seviyeleri Tablo 2'de gösterilmektedir. Buna göre, böbrek TAS düzeyleri TQ grubunda en yüksek, diyabet grubunda en düşük bulunurken ($P \leq 0.05$), DT grubunda TQ uygulanmasından sonra kontrol grubundan farksız olduğu belirlendi. TOS düzeyleri de TQ grubunda en yüksek ($P \leq 0.05$) olmasına rağmen diğer gruplar arasında anlamlı bir değişim gözlenmedi. OSİ değerinin gruplar arasında anlamlı bir değişiklik göstermediği tespit edildi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, son yıllarda yapılan pek çok çalışmada kanser hücre çoğalmasını durdurucu, antidiyabetik, antioksidan, antihistaminik, hepatoprotektif, antiinflamatuvar, immun sistemi güçlendirici, gastroprotektif etkileri olduğu bildirilen TQ'nun, STZ ile deneysel olarak diyabet oluşturulan ratların böbrek ve karaciğer dokusundaki prooksidan/antioksidan durumu üzerine etkileri araştırılmıştır.

TQ'nun pek çok farklı koşullarda kullanılması ile total oksidatif durum (TOS) ve oksidatif stres indeksinin (OSİ) azaldığı (20,21), antioksidan durum (TAS) değerlerinin ise anlamlı derecede yükseldiği bildirilmektedir (21). Hiperlipidemik sıçanların çörek otu ekstraktları ile tedavisiyle lipid peroksidasyon

belirteçlerinin anlamlı şekilde düştüğü ve hepatik antioksidan enzim (SOD, CAT, GR, GST, GPx) aktivitelerinin önemli ölçüde arttığı rapor edilmiştir (22). TQ'nun antioksidan etkisinin nitrik oksit sentaz ve NO üretiminin inhibisyonu yoluyla da olduğu bildirilmektedir (23).

TQ'nun hepatoprotektif etkisinin; intraselüler glutatyonun korunması ve tromboksan B2 üretimi üzerindeki inhibitör etkisiyle bağlantılı olabileceği ileri sürülmektedir (24). Nitekim pek çok kimyasal maddeden kaynaklı karaciğer hasarına karşı, çeşitli doz ve sürelerde TQ uygulanan çalışmalar literatürde mevcuttur ve besinsel dozda (10 ve 20 mg/kg/günlük) uygulandıktan sonra karaciğer enzim (ALT, AST) aktivitelerinin etkilenmediği ve güvenli olduğu bildirilmiştir. (25-28). Çeşitli etkenlere bağlı olarak gelişen karaciğer hasarında TQ takviyesi ile artan lipit peroksit, toplam oksidan durum gibi oksidatif stres belirteçlerinde azalma, toplam antioksidan kapasitesinde artış olduğu, artan ALT ve AST aktivitelerinde azalma olduğuna dair sonuçlar, TQ'nun karaciğer koruyucu olarak öneminin göstergesi olarak kabul edilmiştir (29-32). TQ'nun diyabetteki koruyucu rolünün araştırıldığı çalışmalarda, koruma fonksiyonunun değişik metabolizma faaliyetleri ile meydana geldiği ortaya konulmuştur. Al-Enazi (33)'nin yaptığı çalışmada, TQ uygulanması ile diyabetik rat karaciğerinde malondialdehit (MDA) düzeyinde anlamlı şekilde

azalış, glutatyon (GSH) konsantrasyonlarında artış olduğu, TQ'nun antioksidan özelliği sayesinde oksidatif stresin üstesinden geldiğini ifade etmiştir.

Deneyel diyabetli ratlarda, doku (kalp, beyin) NO ve MDA konsantrasyonlarının TQ ile tedavi sonrası azaldığı, azalmış olan GST, GSH ve CAT aktivitelerinin arttığı saptanmıştır (34). TQ verilen diyabetli ratlarda, oksidatif stres hasarı ve apoptozis önemli ölçüde önlenmektedir (35). TQ (40 ve 80 mg/kg) uygulaması ile diyabetik ratların lens dokularında artan MDA, NO, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), glikatlanmış proteinler, aldoz redüktaz aktivitesi, sorbitol seviyesi ve kaspaz-3 aktivitesi önemli ölçüde azalırken, azalan GPx, SOD ve CAT aktivitelerinin önemli ölçüde arttığı rapor edilmiştir (36).

Sunulan bu çalışmada, karaciğer dokusu TAS düzeyinin STZ verilen deneyel diyabet grubunda en düşük olarak saptanırken, diyabet oluşan ve tedavi amacıyla TQ uygulanan DT grubunda ise kontrol ve TQ grubundan farklı olmadığı ve STZ kaynaklı TAS azalmasının, TQ uygulanması ile normale döndüğünün bir göstergesidir. Karaciğer dokusunda TOS bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark olmamasına karşın, OSİ değerinin STZ diyabet grubunda en yüksek olmasının, azalan TAS düzeyinden kaynaklandığı saptandı. Ayrıca OSİ değeri göz önüne alınarak yapılan değerlendirmede DT grubunda TQ uygulanmasından sonra kısmen azalarak, kontrole yakın bir seviyeye geldiği ve bu durumun literatür verileri ile uyumlu bir şekilde, TQ'nun STZ kaynaklı deneyel diyabette karaciğer dokusunda koruyucu rolünü gösteren önemli bir kanıt olabileceği sonucuna varıldı.

Diyabete bağlı olarak gelişen böbrek hasarına karşı TQ uygulamasının yararlı ve koruyucu etkileri deneyel modellerde gösterilmiştir (37). TQ verilen STZ diyabetik ratlarda, diyabet nedeniyle artan üre, kreatinin, nitrik oksit, MDA (malondialdehit) düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı, azalan glutatyon konsantrasyonu ve SOD aktivitesi açısından anlamlı şekilde artış olduğu, ayrıca renal morfolojik ve fonksiyonel olarak düzelmelerin olduğu bildirilmektedir (25,38,39).

Diyabetik ratlara TQ (80 mg/kg/45 gün) verilmesiyle karaciğer ve böbrek dokularında azalan antioksidan madde (katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz (GST), vitamin C, vitamin E ve GSH) düzeylerinin arttığı ve artan lipid peroksidasyon belirteçlerinin azaldığı gözlenmiştir (10). Diyabetik ratlarda çörek otu ve TQ'nun pankreas dokusu üzerinde de yararlı etkileri olduğu saptanmıştır (40).

Sunulan çalışmada, böbrek TAS düzeylerinin TQ grubunda en yüksek, diyabet grubunda en düşük olduğu, deneyel diyabet ile birlikte TQ uygulanmasından sonra kontrol grubundan farksız olduğu belirlendi. TOS düzeylerinin TQ grubunda en yüksek olması ve diğer gruplara göre anlamlı şekilde artması dikkat çekici bir sonuç olarak kaydedildi. TQ grubunda TOS düzeyindeki artışa rağmen, OSİ değerinin diğer gruplardan farksız bulunmasının, TAS düzeyinin diğer gruplara göre daha yüksek olmasıyla dengelenmesinden kaynaklandığı tespit edildi. Böbrek dokusu TAS düzeyi bakımından literatür verileri ile uygun bulunan TQ uygulanmasının, TOS düzeyinde artışa neden olduğu ve bunun nedenleri ve altında yatan mekanizmaların, TQ güvenilirliğini kanıtlamak açısından, araştırılması gereken bir veri olduğu değerlendirildi.

Sonuç olarak; bu çalışmadan elde edilen ve yukarıda literatür bilgileri ile tartışılan verilere dayanılarak; STZ ile deneyel diyabet oluşturulan ratların karaciğer ve böbrek dokusu TAS seviyelerinin önemli oranda azaldığı ve STZ ile birlikte TQ ilavesiyle bu değerlerin kontrol grubu düzeyine yaklaştığı, aynı şekilde STZ ile birlikte TQ uygulanan gruptaki karaciğer dokusu OSİ değerlerinin de kontrol grubuna yaklaştığı gözlemlendi. STZ kaynaklı diyabette TQ uygulanmasının, metabolizmada önemli görevleri olan karaciğer ve böbrek dokularında özellikle TAS ve buna bağlı antioksidan madde profilini olumlu etkilediği sonucuna varıldı. Bununla birlikte, özellikle tek başına TQ uygulanan grubun böbrek dokusu TOS düzeyinin, STZ kaynaklı diyabet dahil diğer tüm gruplara göre önemli oranda yükselmiş olması, nedenlerinin ve mekanizmasının aydınlatılması

gereken bir veri olduğu ve bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sangi SM., Sulaiman MI., El-Wahab MF., Ahmedani EI., Ali SS., 2015. Antihyperglycemic effect of thymoquinone and oleuropein, on streptozotocin-induced diabetes mellitus in experimental animals. *Pharmacogn Mag*, 11, 251-257.
2. ADA (American Diabetes Association), 2014. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 37, 81-90.
3. Dalle-Donne I., Rossi R., Colombo R., Giustarini D., Milzani A., 2006. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem*, 52, 601-623.
4. Khader M., Eckl PM., 2014. Thymoquinone: an emerging natural drug with a wide range of medical applications. *Iran J Basic Med Sci*, 17, 950-957.
5. Al-Trad B., Al-Batayneh K., El-Metwally S., Alhazimi A., Ginawi I., Alaraj M., Alkofahi E., Aljumaili O., Kosba A., 2016. Nigella sativa oil and thymoquinone ameliorate albuminuria and renal extracellular matrix accumulation in the experimental diabetic rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20, 2680-2688.
6. Memişoğulları R., Taysi S., Bakan E., Capoglu I., 2003. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct*, 21, 291-296.
7. Memişoğulları R., 2005. Diyabette Serbest Radikallerin Rolü ve Antioksidanların Etkisi. *A.İ.B.Ü Düzce Tıp Fak Derg*, 3, 30-39.
8. Özmütlu S., Dede S., Ceylan E., 2012. The effect of lycopene treatment on ACE activity in rats with experimental diabetes. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 13, 328-333.
9. Rağbetli C., Dede S., Tanritanir P., Yoruk IH., Rağbetli MC., 2014. Determination of micronutrients and oxidative stress status in the blood of STZ-induced experimental diabetic rat models. *Cell Biochem Biophys*, 70, 933-938.
10. Sankaranarayanan C., Pari L., 2011. Thymoquinone ameliorates chemical induced oxidative stress and β -cell damage in experimental hyperglycemic rats. *Chem Biol Interact*, 190, 148-154.
11. Yur F., Dede S., Karaca T., Ciftçi Yegin S., Değer Y., Ozdemir H., 2013. The effect of glutathione treatment on the biochemical and immunohistochemical profile in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Membr Biol*, 246, 427-433.
12. Okuonghae EO., Onyenekwe CC., Ahaneku JE., Ukibe NR., Nwani PO., Asomugha AL., Osakue NO., Aidomeh F., Awalu CC., 2015. Evaluation of antioxidant status of female diabetic patients in Nnamdi Azikiwe University Teaching Hospital, Anambra State, Nigeria. *Br J Biomed Sci*, 72, 164-167.
13. Shang M., Zhao J., Yang L., Lin L., 2015. Oxidative stress and antioxidant status in women with gestational diabetes mellitus diagnosed by IADPSG criteria. *Diabetes Res Clin Pract*, 109, 404-410.
14. Celik F., Göçmez C., Karaman H., Kamaşak K., Kaplan I., Akil E., Tufek A., Guzel A., Uzar E., 2014. Therapeutic effects of thymoquinone in a model of neuropathic pain. *Curr Ther Res Clin Exp*, 76, 11-16.
15. Erel O., 2004. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 37, 112-119.
16. Erel O., 2005. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*, 38, 1103-1111.
17. Vardı N., Iraz M., Öztürk F., Uçar M., Gül M., Eşrefoğlu M., Otlu A., 2005. Deneysel diyabetin sıçan böbreklerinde meydana getirdiği histolojik değişiklikler üzerine melatoninin iyileştirici etkileri. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg*, 12, 145-152.
18. Erel O., 2004. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable

- ABTS radical cation. *Clin Biochem*, 37, 277-285.
19. Feng J.F., Lu L., Zeng P., Yang YH., Luo J., Yang YW., Wang D., 2012. Serum total oxidant/antioxidant status and trace element levels in breast cancer patients. *Int J Clin Oncol*, 17, 575-583.
 20. Aydin MS., Kocarslan A., Kocarslan S., Kucuk A., Eser İ., Sezen H., Buyukfirat E., Hazar A., 2015. Thymoquinone protects end organs from abdominal aorta ischemia/reperfusion injury in a rat model. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 30, 77-83.
 21. Aksoy F., Dogan R., Ozturan O., Tugrul S., Veyseller B., Ozer OF., Pektas A., 2015. An Evaluation of the Protective Effects of Thymoquinone on Amikacin-Induced Ototoxicity in Rats. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 8, 312-319.
 22. Ahmad S., Beg ZH., 2016. Evaluation of therapeutic effect of omega-6 linoleic acid and thymoquinone enriched extracts from *Nigella sativa* oil in the mitigation of lipidemic oxidative stress in rats. *Nutrition*, 32, 649-655.
 23. El-Mahmoudy A., Shimizu Y., Shiina T., Matsuyama H., El-Sayed M., Takewaki T., 2005. Successful abrogation by thymoquinone against induction of diabetes mellitus with streptozotocin via nitric oxide inhibitory mechanism. *Int Immunopharmacol*, 5, 195-207.
 24. Daba MH., Abdel-Rahman MS., 1998. Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes. *Toxicol Lett*, 95, 23-29.
 25. Usta A., 2014. Deneysel diyabetli ratlarda timokinon uygulanmasının nükleer faktör kapp B (Nf- κ B) ve DNA hasarı üzerine etkisi. Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora tezi, Van.
 26. Elbarbry F., Ragheb A., Marfleet T., Shoker A., 2012. Modulation of hepatic drug metabolizing enzymes by dietary doses of thymoquinone in female New Zealand White rabbits. *Phytother Res*, 26, 1726-1730.
 27. Kurt E., Dede S., Ragbetli C., 2015. The investigations of total antioxidant status and biochemical serum profile in thymoquinone-treated rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 12, 68-72.
 28. Pari L., Sankaranarayanan C., 2009. Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sci*, 85, 830-834.
 29. Bai T., Lian LH., Wu YL., Wan Y., Nan JX., 2013. Thymoquinone attenuates liver fibrosis via PI3K and TLR4 signaling pathways in activated hepatic stellate cells. *Int Immunopharmacol*, 15, 275-281.
 30. Cikman O., Taysi S., Gulsen MT., Demir E., Akan M., Diril H., Kiraz HA., Karaayvaz M., Tarakcioglu M., 2015. The radio-protective effects of caffeic acid phenethyl ester and thymoquinone in rats exposed to total head irradiation. *Wien Klin Wochenschr*, 127, 103-108.
 31. Mabrouk A., Bel Hadj Salah I., Chaieb W., Ben Cheikh H., 2016. Protective effect of thymoquinone against lead-induced hepatic toxicity in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*, 23, 12206-12215.
 32. Awad AS., Abd Al Haleem EN., El-Bakly WM., Sherief MA., 2016. Thymoquinone alleviates nonalcoholic fatty liver disease in rats via suppression of oxidative stress, inflammation, apoptosis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 389, 381-391.
 33. Al-Enazi MM., 2007. Effect of thymoquinone on malformations and oxidative stress-induced diabetic mice. *Pak J Biol Sci*, 10, 3115-3119.
 34. Hamdy NM., Taha RA., 2009. Effects of *Nigella sativa* oil and thymoquinone on oxidative stress and neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacology*, 84, 127-134.
 35. Liu H., Liu HY., Jiang YN., Li N., 2016. Protective effect of thymoquinone improves cardiovascular function, and attenuates oxidative stress, inflammation and apoptosis by mediating the PI3K/Akt pathway in diabetic rats. *Mol Med Rep*, 13, 2836-2842.
 36. Fouad AA., Alwadani F., 2015. Ameliorative effects of thymoquinone against eye lens changes in streptozotocin diabetic rats. *Environ Toxicol Pharmacol*, 40, 960-965.

37. Ragheb A., Attia A., Eldin WS., Elbarbry F., Gazarin S., Shoker A., 2009. The protective effect of thymoquinone, an anti-oxidant and anti-inflammatory agent, against renal injury: a review. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 20, 741-752.
38. Kanter M., 2009. Protective effects of thymoquinone on streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *J Mol Histol*, 40, 107-115.
39. Sayed AA., 2012. Thymoquinone and proanthocyanidin attenuation of diabetic nephropathy in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 16, 808-815.
40. Al Wafai RJ., 2013. *Nigella sativa* and thymoquinone suppress cyclooxygenase-2 and oxidative stress in pancreatic tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *Pancreas*, 42, 841-849.