STREPTOZOSİNLE DİYABET OLUŞTURULAN FARELERDE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKTRESİNİN NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNE ETKİLER

Ayşegül YURT

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ergül ALÇİN

Yüksek Lisans Tezi-2015

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

STREPTOZOSİNLE DİYABET OLUŞTURULAN FARELERDE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRESİNİN NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNE ETKİLERİ

Ayşegül YURT

Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ergül ALÇİN

Proje Desteği varsa destekleyen kuruluş ve proje no
Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2013/178 proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA
2015

ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından Fizyoloji Anabilim Dalı Fizyoloji Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

		İmza
Jüri Başkanı	Doç. Dr. Sinan CANPOLAT Fırat Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Sedat YILDIZ İnönü Üniversitesi	
Danışman	Doç. Dr. Ergül ALÇİN Hacettepe Üniversitesi	

ONAY :

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu...../...../..... tarih ve ...../.....sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Bu çalışmayı hazırlamamda her türlü desteğini esirgemeyen saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Ergül ALÇİN'e teşekkür ederim.

Yüksek Lisans eğitimim sürecince bana destek olan Fizyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri değerli hocalarım Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sedat Yıldız'a, Prof. Dr. Mehmet Hanifi Emre'ye, Doç. Dr. Halil Düzova'ya, Doç. Dr. Alaaddin Polat'a ve Doç. Dr. Süleyman Sandal'a teşekkür ederim.

Histolojik değerlendirmelerde desteklerini esirgemeyen hocamız sayın Prof. Dr. Nigar Vardı' ya ve Araştırma Görevlisi Azibe Yıldız'a teşekkür ederim.

Ayrıca laboratuar çalışmalarımda bana desteklerini esirgemeyen Araştırma Görevlisi arkadaşlarım Burcu Köksal'a, Perihan Gürbüz'e ve Özlem Barutçu'ya teşekkür ederim. .

Dicle Üniversitesi Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Yılmaz Palancı' ya desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocam ve abim sayın Öğretim Görevlisi Mehmet Emin Yurt'a teşekkür ederim.

2013/178 no' lu projeme desteklerinden dolayı İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

ÖZET

STREPTOZOSİNLE DİYABET OLUŞTURULAN FARELERDE ÜZÜM ÇEKİRDEĞİ EKSTRESİNİN NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNE ETKİLERİ

Diyabetes mellitus (DM); önemli bir sağlık sorunu olup, insulin salgılanması ya da insulinin etkisindeki tam veya kısmi yetersizlikle ilişkili olarak ortaya çıkan kronik hiperglisemi ve hipergliseminin tetiklediği mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla ortaya çıkan bir sendromdur. Makrovasküler komplikasyonlar, ateroskleroz gelişmesiyle bağlantılı olup kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine zemin hazırlamaktadır.

Diyabetik periferal nöropati; yaşam kalitesini düşüren, morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen önemli sağlık sorunlarından birisidir. Diyabetli hastaların %50'sinden fazlasını etkilemektedir; his kaybı, karıncalanma ve ağrıyla karakterizedir.

İnsan sağlığına birçok olumlu etkileri belirlenen flavonoidler; antioksidan, iltihap önleyici, kolesterol düşürücü, antibakteriyel, antihiperglisemik ve antialerjik özelliklere sahiptirler. Kapiller dolaşımı düzenleyici ve kan basıncını düşürücü etkisi göz önüne alınarak P faktörü veya P vitamini adı da verilmektedir. Bu flavonoidlerden başlıcası üzüm çekirdeğinde bulunan proantosiyanidinlerdir.

Bu çalışmada sekiz haftalık BABL/C cinsi fareler kullanıldı. Deneylerdebeş gruptan oluşan toplam 50 fare kullanıldı. Bu hayvanların 30 tanesinde diyabet oluşturmak için 180mg/kg Streptozosin tek doz intraperitonal yolla uygulandı. Diyabet oluşturduktan sonra, bu gruplara (sağlıklı kontrol grubu ve diyabet kontrol grubu hariç) altı hafta boyunca üzüm çekirdeği ekstresi *25mg/kg* ve *50mg/kg* olacak şekilde oral gavaj yoluyla verildi. İkinci ve altıncı hafta sonunda bu hayvanlarda termal bir ağrı modeli olan *Hot Plate* testi uygulanarak ağrı eşikleri ölçümü yapıldı. Bu çalışmanın sonunda hayvanlardan alınan siyatik sinir ve abdominal aorta dokusu histolojik olarak incelendi. Üzüm çekirdeği ekstresi verilen gruplar ve kontrol grupları karşılaştırılıp sonuçlar değerlendirildi.

Üzüm çekirdeği ekstresi uygulanan gruplardaki hot plate ölçümleri ve diğer gruplar arasındaki ölçümler anlamlı değerlendirildi ($p<0.05$). Histolojik değerlendirmelerde ise ÜÇE'nin diyabete bağlı gelişen mikro ve makrovasküler komplikasyonlarda hasarı azalttığı görülmesine rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi ($p>0.05$).

Anahtar kelimler: Diyabetes Mellitus, Nöropatik ağrı, Üzüm çekirdeği ekstresi, Streptozosin(STZ)

ABSTRACT

EFFECTS OF GRAPE SEED EXTRACT ON NEUROPATHIC PAIN IN THE STREPTOZOTOCIN INDUCED-DIABETIC MICE

Diabetes mellitus, a major health problem, is a syndrome that occurs with the microvascular and macrovascular complications triggered by hyperglycemia and chronic hyperglycemia in relation to the complete or partial failure of insulin secretion or insulin impact. Macrovascular complications, which are associated with atherosclerosis development, pave the way for the development of cardiovascular disease.

Diabetic peripheral neuropathy is one of the major problems that reduces the quality of life and that is associated with morbidity and mortality. It affects more than 50% of diabetic patients and is characterized by loss of sensation, tingling and pain.

Flavonoids, which are identified to have many positive effects on human health, have the characteristics of being antioxidant, anti-inflammatory, cholesterol lowering, anti-bacterial, antihyperglycemic, and anti-allergic. Being permeability regulator in the capillary microcirculation system and considering their effect of lowering blood pressure, they are called P factor or vitamin P as well. The main flavonoids are found in grape seed called proanthocyanidins.

In this study, eight week old BALB / C strain mice were used. A total of 50 mice were used in this experiment consisted of five groups.To induce diabetes in thirty of these animals, single dose 180 mg / kg was administered intraperitoneally to be streptozotocin. After diabetes occurs, these groups (excluding healthy control group and diabetic control group), grape seed extract for six weeks 25mg / kg and 50mg / kg body weight was administered by oral gavage. At the end of the second and sixth weeks, a thermal pain model in these animals Hot Plate test by applying pain threshold measurements were performed. At the end of this study examined the tissue of the sciatic nerve and abdominal aorta from animals histologically. Grape seed extract-treated group and the control group were evaluated by comparing the results.

Hot plate measurements in the group treated with grape seed extract and measurements between the other groups were considered significant ($p<0.05$). Grape seed extract administered in the groups, although diabetes-induced micro and

macrovascular complications to be seen to reduce the damage assessment results were not statistically significant.

Key Words: Diabetes Mellitus, Neuropathic Pain, Grape Seed Extraction, Streptozocin (STZ)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iv
ÖZET v
ABSTRACT vii
İÇİNDEKİLER ix
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ xii
ŞEKİLLER DİZİNİ xiv
TABLOLAR DİZİNİ xv
1.GİRİŞ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1. Diyabetes Mellitus 3
2.1.1. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması 3
2.1.1.1. Tip 1 Diyabet 3
2.1.1.2.Tip 2 Diyabet 4
2.1.1.3.Gestasyonel Diyabet 4
2.1.1.4. Diyabetin Diğer Formları 4
2.1.2.Diyabetin Tanısı 5
2.1.3.Diyabetin Komplikasyonları 5
2.1.3.1.Diyabetin Akut komplikasyonları 6
2.1.3.1.1.Hipoglisemi 6
2.1.3.1.2.Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperglisemik Hiperozmolar Koma 6
2.1.3.1.3.Laktik Asidoz 8
2.1.3.2.Diyabetin Kronik Komplikasyonları 8
2.1.3.2.1.Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları 9
2.1.3.2.1.1.Kardiyovasküler 9
2.1.3.2.1.2.Serebrovasküler Hastalık 10
2.1.3.2.1.3.Periferik Damar Hastalığı 10
2.1.3.2.2.Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları 11
2.1.3.2.2.1.Retinopati 11
2.1.3.2.2.2.Nefropati 12
2.1.3.2.2.3.Nöropati 13
2.2.Ağrı 14

2.3 Nöropatik Ağrı **15**
2.3.1.Nöropatinin Sınıflandırılması **16**
2.3.1.1.Jeneralize Polinöropatiler **16**
2.3.1.1.1.Kronik Sensorimotor Polinöropati **16**
2.3.1.1.2.Akut Duysal Nöropatiler **17**
2.3.1.1.3.Otonomik Nöropati **17**
2.3.1.1.4.Hipoglisemik (Hiperinsulinemik) Nöropati **18**
2.3.1.2.Fokal ve Multifokal Nöropatiler **18**
2.3.2.Nöropatinin Patofizyolojisi **19**
2.3.2.1.Hiperglisemi **19**
2.3.2.2.Polyol Yolu **20**
2.3.2.3.İleri Glikolizasyon Son Ürünleri **21**
2.3.2.4. Protein Kinaz C Aktivasyonu **21**
2.3.2.5.Heksozamin ve PoliADP Riboz Polimeraz Yolu **21**
2.4.Flavonoidler **22**
2.4.1.Flavonoidlerin Genel Yapısı **23**
2.4.2.Flavonoidlerin Sınıflandırılması **24**
2.4.2.1.Antosiyanidin ve Antosiyanin **24**
2.4.2.2.Proantosiyanidin **26**
2.4.2.3.Flavanol **26**
2.4.2.4.Flavonol **27**
2.4.2.5.Flavon **27**
2.4.2.6.İsoflavon **28**
2.4.2.7.Flavonon **28**
2.4.3.Proantosiyanidinler **29**
3.MATERYAL VE METOT **31**
3.1.Deney Hayvanları **31**
3.2. Gruplar **31**
3.3. Diyabetin Oluşturulması **31**
3.4.Üzüm Çekirdeği Ekstresinin Verilmesi **31**
3.5.Hot Plate Testi **32**
3.6. Histolojik Metodlar **32**

3.6.1.Siyatik Sinir dokusu; 32
3.6.2.Siyatik Sinir 32
3.6.3.Aort dokusu; 32
3.6.4.Abdominal Aort 33
3.6.5.İstatistiksel Analiz 33
4.BULGULAR 34
4.1.Kan Glikoz seviyeleri 34
4.2.Hot Plate; 35
4.3.Siyatik Sinir 38
4.4.Abdominal Aort 41
5.TARTIŞMA 46
6.SONUÇ ve ÖNERİLER 51
KAYNAKLAR 52
EKLER 70
EK.1. ÖZGEÇMİŞ 70
EK.2. Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı Düzeltme Yazısı 71
EK.3. Etik Kurul Onay Formu 72

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

DM	:	Diyabetes Mellitus
ADA	:	Amerika Diyabet Derneği
APG	:	Açlık Plazma Glikozu
PG	:	Plazma Glikozu
OGTT	:	Oral Glikoz Tolerans Testi
IFG	:	Bozulmuş Açlık Glikozu
IGT	:	Bozulmuş Glikoz Toleransı
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
IDF	:	Uluslararası Diyabet Federasyonu
DKA	:	Diyabetik Ketoasidoz
HHK	:	Hiperglisemik Hiperozmolar Koma
NO	:	Nitrik Oksit
KKH	:	Koroner Kalp Hastalığı
MI	:	Miyokard İnfarktüsü
DCCT	:	Diyabet Control and Complications Trial
UKPDS	:	United Kingdom Prospektive Diyabetes Study
DR	:	Diyabetik Retinopati
DNf	:	Diyabetik Nefropati
GFR	:	Glomeruler Filtrasyon Hızı
DPN	:	Diyabetik Nöropaik Ağrı
NA	:	Nöropatik Ağrı
DN	:	Diyabetik Nöropati
NADPH	:	Nikotinamin Adenindinükleotid Fosfat
ROS	:	Serbest Oksijen Radikalleri
PARP	:	PoliADP Riboz Polimeraz
AGE	:	İleri Glikolizasyon Son Ürünleri
ATPaz	:	Adeno Trifosfataz
DNA	:	Deoksiribonükleik Asid
PKC	:	Proten Kinaz C
NF-kB	:	Nükleer Faktör kapa B
TGF-β	:	Transforming Growth Factor β
İNOS	:	İndulenebilir Nitrik Oksit Sentaz

eNOS	:	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
-OH	:	Hidroksil
OPC	:	Oligomerik Proantosiyadinler
PC	:	Proantosiyanidinler
TM	:	Tunika Media
TA	:	Tunika Adventisya
ÜÇE	:	Üzüm Çekirdeği Ekstresi
$HCO3^-$	:	Bikarbonat

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Diyabetik nöropatinin patogenezi 20
Şekil 2: Flavan Çekirdeği 24
Şekil 3: Antosiyanidin çekirdeği 24
Şekil 4: Antosiyanin çekirdeği 25
Şekil 5: Cyanin çekirdeği 25
Şekil 6: Cyanidin çekirdeği 25
Şekil 7: Proantosiyanidin çekirdeği 26
Şekil 8: Flavan çekirdeği 27
Şekil 9: Flavonol çekirdeği 27
Şekil 10: Flavon çekirdeği 28
Şekil 11: İsoflavon çekirdeği 28
Şekil 12: Flavonon çekirdeği 29
Grafik 1: Hot plate ortalamaları arasındaki değişimlerin gösterimi. 38
Resim 1:A; Knt grubu, B; Knt25 grubu; Sinir tellerinin oluşturduğu fasikülü kuşatan perinöriyumlar. 39
Resim 2: A; Knt grubu, B; Knt25 grubuna ait siyatik sinir dokusu. 39
Resim 3: DM grubuna ait siyatik sinir dokusu ve kalınlaşmış perinöriyumlar. 40
Resim 4: DM25 grubuna ait siyatik sinir dokusu ve perinöriyumlar. 40
Resim 5: DM50 grubuna ait siyatik sinir dokusu ve perinöriyumlar. 41
Resim 6: Knt ve Knt25 grubuna ait abdominal aort dokusu görüntüsü. 42
Resim 7: DM grubuna ait abdominal aort dokusu histolojik görüntüsü. 43
Resim 8: DM25 grubuna ait abdominal aort dokusu histolojik görüntüsü. 44
Resim 9: DM50 grubuna ait abdominal aort dokusu histolojik görüntüsü 44

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Diyabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri. 5
Tablo 2: Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperglisemik Hiper Ozmolar Durum için tanı kriterleri. 8
Tablo 3: Albuminin idrarla atılım miktarına göre albüminüri evreleri ve ölçüm yöntemleri 13
Tablo 4: Tip I DM'de nefropatinin değişik evrelerinde görülen klinik ve laboratuar özelllikler 13
Tablo 5: Kan Glikoz Seviyeleri 35
Tablo 6: DM Gruplarında Ölçümler Arasındaki Fark 35
Tablo 7: Hot plate 1 ve 2 ölçümlerinde gruplar arasındaki farklılıklar ve istatistiksel ölçümler 37
Tablo 8: Grupların kendi arasında karşılaştırılması 37
Tablo 9: Grupların histopatolojik skoru 41
Tablo 10: Grupların tunika medya kalınlığı ve elastik lif dejenerasyonu 45

1.GİRİŞ

Dünya çapında 382 milyon insanı etkileyen Diyabetes mellitusun (DM), 2035 yılına kadar 592 milyon insanı etkilemesi beklenmektedir (1, 2). DM, kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış ateroskleroz ile seyreden, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların geliştiği kronik ve metabolik hastalıktır (3).

Diyabetin uzun dönemli komplikasyonu olan diyabetik nöropati; diyabet nüfusunun hemen hemen yarısını etkilemektedir (1, 2). Ağrılı diyabetik nöropatinin en yaygın nedenidir (4). Periferal nöropatinin nedenleri arasında sinirlerin fakir beslenmesi, çeşitli toksinlere maruz kalma *(kemoterapi),* vitamin eksikliği ve birçok medikal durum olmasına rağmen diyabet zemininde daha sık görülür (5).

Nöropatik ağrı; nöronal ağrı iletim sisteminde periferik ve santral lezyonlarla ortaya çıkan çok şiddetli, genellikle analjeziklere yanıtsız kompleks bir ağrı sendromudur (6).

Makrovasküler komplikasyonlar, ateroskleroz gelişmesiyle bağlantılıdır. Diyabet, endokrin hastalığının yanı sıra aynı zamanda "kardiyovasküler" bir hastalıktır (7).

İnsan sağlığına birçok olumlu etkileri belirlenen flavonoidler, antioksidan, antiviral, antimutajenik, iltihap önleyici, kanser önleyici, kolesterol düşürücü, antibakteriyel, antihiperglisemik ve antialerjik özelliklere sahiptirler. Beslenme fizyolojisi açısından olumlu etkileri nedeniyle biyoflavonoid ve kapiller dolaşımda geçirgenliği düzenleyici ve kan basıncı düşürücü etkisi göz önüne alınarak P faktörü (Permeabilite Faktörü) veya P vitamini adı da verilmektedir. Bu flavonoidlerden başlıcası üzüm çekirdeğinde bulunan proantosiyanidinlerdir (8-13).

Bu çalışmada sekiz haftalık BALB/C cinsi fareler kullanıldı. Diyabet kontrol grubu, kontrol grubu ve ÜÇE uygulanan gruplardan oluşan beş grup oluşturuldu. Her grupta on hayvan olacak şekilde 50 hayvan kullanıldı. Bu gruplara (sağlıklı kontrol grubu ve diyabet kontrol grubu hariç) altı hafta boyunca üzüm çekirdeği ekstresi *25mg/kg* ve *50mg/kg* olacak şekilde oral olarak verildi. İkinci ve altıncı hafta sonunda bu hayvanlarda termal bir ağrı modeli olan *Hot Plate* testi uygulanarak ağrı eşiği ölçümü yapıldı.

Deney sonunda hayvanlardan alınan siyatik sinir ve abdominal aorta dokuları histolojik olarak değerlendirildi. Üzüm çekirdeği ekstresi verilen gruplar ve kontrol grupları karşılaştırılıp sonuçlar değerlendirildi.

ÜÇE'nin diyabete bağlı gelişen mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda olumlu etkisi araştırıldı. Histolojik değerlendirmelerde anlamlı sonuçlar elde edilmedi, ancak diyabete bağlı gelişen komlikasyonlarda hasarı azalttığı görüldü. Termal bir ağrı modeli olan hot plate uygulamasında anlamlı sonuçlara varıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus (DM), insulin salgısı yokluğu veya dokuların insuline duyarlılığında azalmaya bağlı karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarının bozulmasını kapsayan bir sendromdur (14).

DM' nin bütün tipleri ya dolaşımdaki insulin konsantrasyonlarının azalmasından (insulin yetersizliği) ya da hedef dokuların insuline yanıt verebilirliğinin azalmasından (insulin direnci) kaynaklanmaktadır (15).

2.1.1. Diyabetes Mellitusun Sınıflandırılması

Amerika Diyabet Birliğinin (ADA) 2010 yılında diyabeti Tip 1, Tip 2, Gestasyonel diyabet ve diyabetin diğer formları şeklinde sınıflandırmıştır. Tip 1 ve Tip 2 diyabet en yaygın formlarıdır (16).

Diyabetin bu iki formunda kan glikozu seviyesi uzun süre kontrol altında tutulamadığı için çeşitli sistemlerde komplikasyonlar gelişebilmektedir (14). Diyabetin süresine ve metabolik kontrol kalitesine göre gelişen komplikasyonlar; gözler, böbrekler, kalp, kan damarları ve nöronlar üzerine etki edebilmektedir (17-19).

2.1.1.1. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet mutlak insulin eksikliğiyle sonlanan β hücre haraplanmasıyla karakterize kronik bir hastalıktır. Her yaşta görülebilse de, ağırlıklı olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar. Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir ve dünyada sıklığı gittikçe artmaktadır. 10-15 yaş grubunda görülme oranı daha yüksektir(20).

Tip 1 diyabet etyolojik olarak immün aracılı ve idiyopatik olarak sınıflandırılmaktadır. İdiyopatik tip 1 diyabet (Tip 1B) nadir görülür, etyolojisi bilinmemektedir, kalıtımsaldır, β hücre otoimmünitesine işaret eden immünolojik bulgu yoktur. Hastalık ketoasidoz ataklarıyla seyreder (20). İmmün aracılı diyabet (Tip 1A) genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmunite tetiklenir ve ilerleyici β hücre hasarı başlar, β hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık otoantikorları pozitif bulunur (21).

2.1.1.2.Tip 2 Diyabet

Tip 2 DM, diyabetin en yaygın formudur. İnsulin sekresyonunda ve etkisindeki bozuklukla karakterizedir. İnsulin direnci ve insulin sekresyon anormalliği bulunmaktadır. Tip 2 diyabetli hastalarda insulin eksikliğinden ziyade göreceli olarak insulin direnci mevcuttur (22).

Tip 2 DM'de güçlü bir genetik etken söz konusudur. Bu duruma neden olan major genler henüz tespit edilmemiş olmakla birlikte, hastalığın poligenik ve multifaktöryel olduğu açıktır. Yatkınlığa neden olan çeşitli genetik ve çevresel etkenler (beslenme ve fiziksel aktivite) hastalığın fenotipik görünümünü önemli ölçüde değiştirmektedir.

Obezite, özellikle santral ve visseral obezite, tip 2 DM'de sık görülen bir özelliktir. Obeziteyle birlikte olan insulin direnci, tip 2 DM' lilerde genetik olarak var olan insulin direncini daha da artırır (23).

Kontrol altına alınmamış ve yüksek seyreden kan şekeri uzun vadede çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Obezite sıkça tip 2 DM ile birlikte olup kalp-damar hastalıkları, böbrek yetmezliği ile sonuçlanan nefropati, nöropati, körlüğe kadar götüren retinopati ve ayak ülserleri gibi uzun süreli komplikasyonlar sonucu felç, gangren veya koroner hastalıkların meydana gelmesi riskini artırmaktadır (24).

2.1.1.3.Gestasyonel Diyabet

Gebelik, endokrin ve metabolik değişiklikler ile seyreden bir süreçtir ve diyabetin kontrolünü belirgin şekilde etkileyen hormon ve enerji dengelerindeki büyük değişikliklerle karakterizedir. Gestasyonel Diyabetes Mellitus ilk kez hamilelikte tespit edilen veya başlangıcı hamileliğe dayanan glikoz toleransı bozukluğudur. Doğum sonrası glikoz regülasyonu normale dönebilir; metabolik sendrom özellikleri kalıcı olabilir veya zaman içinde glikoz toleransı bozulabilir (20).

2.1.1.4. Diyabetin Diğer Formları

Diğer DM sebepleri arasında insulin salgısı veya etkisindeki genetik kusurlar, insulin etkisini bozan metabolik anormallikler ve glikoz intoleransı yapan birçok sebep yer almaktadır. Gençlerin erişkin tipi diyabeti otozomal dominant geçişli, erken yaşta başlayan hiperglisemi ve insulin sekresyon bozukluğuyla karakterize bir

tablodur. İnsulin reseptör mutasyonları, şiddetli insulin direnciyle karakterize bir grup nadir hastalığa neden olmaktadır.

DM'de eğer adacıkların % 80'den fazlası harap olursa, ekzokrin pankreas hastalıkları da meydana gelebilmektedir. Bazı endokrinopatilerde insulin etkisini antagonize eden hormonların etkisiyle DM meydana gelebilir. Bunlar arasında akromegali ve Cushing hastalığı özellikle önemlidir. Viral pankreas hastalıklarının da DM yapabileceği bildirilmekle birlikte, bunlar oldukça nadirdir (23).

2.1.2.Diyabetin Tanısı

Diyabet ve glikoz metabolizmasının diğer bozuklukları için 2003 ve 2010 yılı revizyonlarını da kapsayan yeni tanı kriterleri Tablo 1. de gösterilmiştir (21).

Tablo 1: Diyabetes mellitus ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri.

	Aşikar Diyabet	**İzole IFG(**)**	**İzole IGT**	**IFG+IGT**	**DM RiskiYüksek**
APG ≥8st açlıkta	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	_
OGTT 2.st PG (75g glikoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	_
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet Semptomları	_	_	_	_
A1C(***)	_	_	_	_	%5,7-6,4(39-46 mmol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glikoz oksidaz yöntemi ile mg/dl' olarak ölçülür. (**) 2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.(***)

(DM: Diyabetes mellitus, **APG:** Açlık plazma glikozu, 2.st **PG:** 2. saat plazma glikozu, **OGTT:** Oral glikoz tolerans testi, **A1C:**Glikozillenmiş hemoglobin A1c, **IFG:** Bozulmuş açlık glikozu (impaired fasting glucose), **IGT:** Bozulmuş glikoz toleransı (impaired glucose tolerance), **WHO**: Dünya Sağlık Örgütü, **IDF:** Uluslararası Diyabet Federasyonu.**)**

2.1.3.Diyabetin Komplikasyonları

Tedavi altında olsun veya olmasın tüm diyabet hastalarında kan şekeri (plazma glikoz) düzeylerinin kontrol altında olmadığı durumlarda kısa ve uzun dönemde çeşitli sistem, organ veya doku hasarları ortaya çıkabilir. Ortaya çıkan bu hasarlara

diyabete bağlı komplikasyonlar adı verilir. Hipoglisemi, ketoasidoz, hiperglisemik nonketotik koma diyabetin akut komplikasyonlarıdır. Kronik komplikasyonlar arasında ise, mikrovasküler hasarın en sık görüldüğü; retinopati, nöropati, nefropati ve makrovasküler hasarın en sık görüldüğü; hızlanmış damar sertliği, koroner arter hastalığı vardır. Bu komplikasyonlar hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetlilerde ortaya çıkabilir (25).

2.1.3.1.Diyabetin Akut komplikasyonları

2.1.3.1.1.Hipoglisemi

En sık görülen metabolik bozukluklardan olan hipoglisemi diyabetin akut komplikasyonudur. Diyabetik bireylerde çoğu kez insulin veya oral antidiyabetik ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkar (26). Hipoglisemi genellikle kan glikozunun yetişkinlerde <50 mg/dl ve çocuklarda <40 mg/dl olması şeklinde tanımlanır. Glikoz düzeyi düşmeye başladığında; epinefrin salınmasıyla adrenerjik semptomlar (terleme, taşikardi, sinirlilik) görülür. Glikoz düzeyi düşmeye devam ettiğinde, nöroglikopenik semptomlar (konsantre olamama, sersemlik, halsizlik, uykuya meyil, bilinç kapanıklığı) gelişir (27).

Hipoglisemi küçük çocuklarda daha sık görülür. Gelişmekte olan beynin hipoglisemiye özellikle duyarlı olmasından dolayı, 5 yaş altında diyabet tanısı almış olan çocuklarda algısal bozukluktan sorumlu görülebilir. Hipoglisemi, insulin tedavisi gören diyabetik kişilerde, uzun dönem komplikasyonlar kadar anksiyete ve sıkıntı yaratır. Uzamış ağır hipoglisemi kalıcı nörolojik sekellere neden olabilir. Bunun yanı sıra hipoglisemi, trombosit agregasyonunu arttırarak diyabetin vasküler komplikasyonlarını daha da ağırlaştırabilir. Ağır bir hipoglisemi fatal bir komplikasyondur. Hipogliseminin nedenleri dolaşımdaki insulin miktarının fazla olması, insulin duyarlılığında artış, yetersiz karbonhidrat alımı, egzersiz, alkol ve ilaç kullanımı gibi faktörlerdir (26, 28).

2.1.3.1.2.Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperglisemik Hiperozmolar Koma

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperglisemik hiperozmolar koma (HHK) diyabetin en ciddi akut metabolik komplikasyonlarıdır. Her 1000 hastada DKA'nın görülme oranı 4.6-8 ve HHK'nın görülme oranı 1'dir (29).

DKA; hiperglisemi, ketozis ve asidozla karakterizedir. Karakteristik olarak Tip 1 diyabet ile ilişkili olmasına rağmen; ciddi infeksiyon, travma ve kardiyovasküler

hastalıklar gibi stres varlığında Tip 2 diyabetiklerde de gelişebilir. DKA; genç diyabetiklerde ve kadınlarda oldukça sıktır. Mortalite sıklıkla, altta yatan kolaylaştırıcı faktörün şiddetine bağlıdır (30).

DKA ve HHK gelişiminde altta yatan temel mekanizma dolaşımdaki etkin insulin konsantrasyonundaki azalma ve karşıt düzenleyici hormonlardaki (glukagon, kortizol, büyüme hormonu, katekolaminler) artıştır. Bu hormonal değişiklikler karaciğer ve böbrekten glukoneogenez ve glikojenoliz ile glikoz üretimini arttırarak ve periferik dokuların glikoz kullanımını azaltarak hiperglisemiye ve buna paralel olarak ekstraselüler sıvı ozmolaritesinde artışa yol açar (31).

İnsulin eksikliği ve karşıt düzenleyici hormonlarındaki artış, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin dolaşıma geçmesi (lipoliz) ve hepatik yağ asidi oksidasyonu ile bu yağ asitlerinin keton cisimlerine *(β-hidroksi butirik asit ve asetoasetik asit)* dönüşümünü arttırır. *β-hidroksi butirik asit* ve *asetoasetik asit* DKA'da asidoz gelişiminde rol oynayan iki güçlü asittir. Ketoasitlerden kaynaklanan artmış hidrojen iyonları kanda HCO_3^- tarafından bağlanır, sonuç olarak bikarbonat düzeyleri düşerek metabolik asidoz gelişir. DKA' da ortaya çıkan ketoasitlerden asetoasetik asit, dekarboksilasyon ile asetona dönüşür. β-hidroksi butirik asit düzeyi kanda asetoasetik asit düzeyinin iki-üç katı kadardır. β-hidroksi butirik asit, asetoasetik asit ve aseton böbreklerden filtre edilerek kısmi olarak idrarla atılır. Hem DKA hem de HHK, glikozüri ve buna bağlı gelişen su, sodyum, potasyum ve diğer elektrolitlerin kaybı ile sonuçlanan ozmotik diüreze yol açar. Artan sıvı kaybı glomerüler filtrasyon hızında azalmaya, idrarda daha az keton atılmasına ve ketoneminin artarak asidozun derinleşmesine yol açar (Tablo:2) (29, 30, 32).

HHK' da insulin eksikliği olmasına rağmen ketozisin olmamasının altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. En çok kabul gören hipotezler HHK' da daha az yağ asidi olması ve/veya portal vende insulin düzeyinin daha fazla olmasıdır. Hiperglisemiye bağlı ozmotik diürez çok fazla sıvı ve elektrolit kaybına yol açar. Bu kayıp 70 kg' lık bir hasta için DKA' da 5-7 lt, HHK' da ise 7-12 lt civarındadır; bu da vücut ağırlığının yaklaşık %10-15'inin sıvı olarak kaybı anlamına gelir (29).

Tablo 2: Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperglisemik Hiper Ozmolar Durum için tanı kriterleri.

	DKA			HHD
	HAFİF	**ORTA**	**ŞİDDETLİ**	
Plazma glikozu (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
Arteriyal pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Serum bikarbonat (mEq/L)	15-18	10-<15	<10	>18
İdrar ketonları	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Serum ketonları	Pozitif	Pozitif	Pozitif	Az
Effektif serum ozmolalitesi (msm/kg)	Değişken	Değişken	Değişken	>320
Anyon açığı	>10	>12	>12	Değişken
Sensoriyal ve mental durum	uyanık	uykuya eğilimli	stupor/koma	stupor/koma

2.1.3.1.3.Laktik Asidoz

Yüksek mortaliteye sahip olması nedeniyle korkulan bir komplikasyondur. Tip A ve Tip B olarak adlandırılan 2 tipi vardır. Diyabete özgü olmamasına rağmen, diyabetik olgularda oldukça sıkgörülür. Hipoksik durumlarda laktat üretimi artar. Diyabetik hastalarda, kardiyojenik şok ve sepsis gibi hipoksik durumlar kolayca gelişir. Ciddi DKA' lı ve HHK'lı vakalarda Tip A laktik asidoz gelişir. Tip B laktik asidoz (aerobik laktik asidoz) nadirdir. Doğuştan metabolik bozukluklar, ilaçlar ve çeşitli toksinlere bağlı gelişir. Oral antidiyabetik ilaçlardan metformin, az miktarda laktat oluşturur. Ancak, böbrek yetmezliği gibi durumlarda laktat oluşumu artar. Laktik asidozlu hastalar, asidotik ve düşük düzeyde ketonemi/ketonüri gösterirler. Serum laktat düzeyi ölçülebilirse belirgin şekilde yüksek tespit edilebilir (33).

2.1.3.2.Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Mikro ve makro vasküler hastalıklar diyabetin en önemli kronik komplikasyonlarından olup büyük oranda mortalite ve morbiditeden sorumludur. Vasküler hastalıkların patogenezinde, endotelyum disfonksiyonu en erken dönemde görülen olaylardan olmakla birlikte bu patolojinin altında yatan mekanizmaların

tamamı henüz aydınlatılamamıştır. İleri glikasyon son ürünlerinin birikimi ve Nitrik Oksit (NO) biyoyararlanımının azalması hiperglisemiye bağlı olarak gelişen vasküler komplikasyonlardan sorumlu mekanizmaların başında gelir (34-36).

2.1.3.2.1.Diyabetin Makrovasküler Komplikasyonları

Makrovasküler komplikasyonlar, ateroskleroz gelişmesiyle bağlantılı olup koroner kalp hastalığı (KKH) bunlardan biridir. Serebrovasküler hastalık (inme) ile periferik damar hastalığı, Tip II diyabette gelişen diğer makrovasküler komplikasyonlardır (37). Diyabet, endokrin hastalığının yanı sıra aynı zamanda "kardiyovasküler" bir hastalıktır; KKH sıklığı, Tip I diyabette %20, Tip 2' de ise %25- 45'tir (7) ve diyabette en sık ölüm nedeni de (%55) KKH' dır (38).

2.1.3.2.1.1.Kardiyovasküler

DM önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Kardiyovasküler mortalite diyabetik olmayanlara göre diyabetli erkeklerde 2-3 kat, diyabetli kadınlarda 3-5 kat artmıştır. Tüm diyabetik hasta ölümlerinin %70-80'inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur ve bu ölümlerin dörtte üçü koroner arter hastalığına bağlıdır (39).

Diyabetik kardiyomiyopati, hipertansiyon, otonom nöropati ve endotel disfonksiyonu gibi diyabete eşlik eden durumlar dolayısı ile diyabetik hastalarda geç dönem mortalite oranları da diyabetik olmayanlara oranla artmıştır. Miyokard infarktüsü gelişme riski diyabetik hastalarda her yaşta artmıştır (40).

Diyabet ve bozulmuş glikoz toleransında genelde metabolik sendrom komponenti olarak veya olmadan sıklıkla eşlik eden hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite gibi diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de diyabetteki hızlanmış ateroskleroz ve artmış kardiyovasküler risk artışına katkısı olduğu bilinmektedir. DM'deki hiperglisemi ve ilişkili pek çok faktör kardiyovasküler risk artışından sorumludur (41). Ultrasonografik olarak, ölçülebilen karotid arterintima ve media kalınlığı, tip 1 DM hastalarında kardiyovasküler hastalıklar ve aterosklerozla ilişkilendirilmiştir (42). Aterosklerotik hastalığın erken subklinik dönemindeki en önemli değişiklik endotel disfonksiyonu ve tüm arter duvar yatağında intima ve media kalınlıklarının artmasıdır (43).

Hiperglisemi; glikoz toleransının bozulduğu erken evrelerden başlayarak kardiyovasküler risk artışına yol açmaya başlar (39). Diyabet kontrol ve komplikasyonlarıaraştırma grubununun çalışmasında, tip 1 diyabetik hastalarda sıkı

kan şekeri regülasyonu ile kardiyovasküler riskin azaldığı gösterilmiş (44), *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) çalışmasında ise tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c'de %1.0 azalma mikrovasküler komplikasyonlarda % 25, miyokard infarktüsü insidansında %16 azalma ile sonuçlanmıştır (45). Hiperglisemi (özellikle postprandiyal hiperglisemi bağımsız bir risk faktörü olarak), glikolize son ürünlerde artışa yol açarak, polyol yolunda meydana gelen değişiklikler ve protein kinaz C aktivasyonu yolu ile kardiyovasküler mortaliteyi artırır (39).

2.1.3.2.1.2.Serebrovasküler Hastalık

Diyabetle ilişkilenmiş iskemik kalp hastalığı ve inmenin görülme oranı oldukça yüksektir. Bunun yanı sıra diyabetli kişilerde diyabetli olmayanlara göre inme gelişme riski dört kat daha fazladır ve diyabetli hastaların %70'inden fazlasında yüksek kan basıncı vardır ya da hipertansiyon için tedavi görmektedir. Diyabetli kişilerde hipergliseminin kalp ve damar komplikasyonları üzerinde etkisi net olarak açıklanamamıştır (46). Sistolik hipertansiyon bütün yaş gruplarında direkt inmeyle ilişkilendirilmiştir ve diyabetin en şiddetli yan etkisi olarak serebrovasküler arteriyal dolaşımı etkileyerek inme riskini artırmaktadır (47 48).

2.1.3.2.1.3.Periferik Damar Hastalığı

Normal kan damarları yapı olarak üç tabakadan meydana gelmiştir. Bunlar en içte endotel hücreler, ortada düz kas hücreleri ve en dışta extraselüler matriksten oluşmuş tabakalardır. Özellikle endotel hücreleri; vasküler tonusu düzenleyici birçok mediatör salgılayan, metabolizma ve sentezden sorumlu hücrelerdir. Vasküler permeabilite endojen ve ekzojen maddelerin metabolizması, pıhtılaşma ve lökosit aktivitelerini düzenlemektedir. Ayrıca endotel hücrelerin bütünlüğü kardiyovasküler sistemin kontrolü ve korunmasında temel hücrelerdir (49).

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun gelişmesinde yaygın olarak ilk basamağı oluşturur ve kalp damar hastalıklarının patolojisinde anahtar rol oynar. Endotelyal disfonksiyon, kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında saptanmaktadır ve daha önceki kardiyovasküler olaylardan bağımsızdır. Mikro dolaşım ve makro dolaşımın her ikisinde de endotelyal uyarı santral ve periferal dolaşımda önemli bir role sahiptir (50,51). Vasküler düz kas hücrelerinde herhangi bozukluk, ekzojen NO'nun yanında endojen NO'nun yanıt verme kapasitesini düşürür. Ayrıca, endotele bağlı vazodilatasyona bakıldığında, endotele bağlı olmayan herhangi bir bozukluğun

varlığında ekzojen nitratların kullanımını belirlemek oldukça zordur. Bu nedenle, insanlarda invaziv ve non-invaziv damar reaktivite testleri için güncel kurallar önerilir (52,53).

Tip 2 diyabet, makro ve mikro dolaşımdaki NO'ye bağlı vazodilatosyon bozukluğuyla karakterizedir; ayrıca, hipertansiyon gibi diğer risk faktörlerinin etkisiyle endotel disfonksiyonu daha da ağırlaşabilir (54 55) .

2.1.3.2.2.Diyabetin Mikrovasküler Komplikasyonları

2.1.3.2.2.1.Retinopati

Diyabetik retinopati (DR), maküler ödem, retinada yeniden damarlanma, retinal geçirgenliğin artması ve retinal iskemiye yol açan mikrovasküler değişikliklerle ilerleyici bir durumdur ve tedaviye alınmadığında görme kaybına neden olur (56 57). Gelişmiş ülkelerde DR, çalışan nüfusta görme kaybına neden olmaktadır ve özellikle sağlık sisteminde önemli bir ekonomik etkiye sahiptir (58 59). DR patogenezi birçok bileşenden meydana geldiği için anlaşılması zordur bu yüzden DR gelişmesi multifaktöryel kabul edilir, bu faktörlerden en önemlisi hiperglisemidir (60).

DR genellikle diyabetin seyrinde erken dönemde oluşabilir, hatta diğer komplikasyonlar yok iken körlüğe yol açabilir. Bu nedenle DR'nin erken teşhisi önemlidir. DR'nin ilk belirtisi retinal mikroanevrizmalardır. Tip I diyabette tanıdan yaklaşık 4-7 yıl sonra oluşurken Tip II diyabette tanı sırasında da mevcut olabilir (61).

DR aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir;

1) Nonproliferatif DR
2) Proliferatif DR
3) Makülopati olarak sınıflandırılır.

Mikroanevrizmalar; muhtemelen kapiller duvarın lokal şişmesine bağlı kesecik şeklinde poşlardır. DR'nin sıklıkla en erken tespit edilebilen değişiklikleridir. Makülanın temporal kısmında kırmızı noktacıklar veya lekeler şeklinde görülür.

Hemorajiler; retinanın kompakt orta tabakasında oluşur. Nokta veya lekeler şeklinde görülür. Nadiren yüzeyel sinir lifleri tabakasında oluşur ve o zaman da alev şeklinde görülür.

Sert eksüdalar; sınırları kısmen belirgin olan sarı lipit depolarıdır. Sıklıkla mikrovasküler sızıntı yakınlarında oluşur. Eksüdalar birleşerek yaygın tabaka oluşturabilirler. Maküla üzerine ilerlerse görme etkilenir.

Retina ödemi; mikrovasküler sızıntıya bağlıdır ve kan retina bariyerinin hasarlanmasını gösterir. Retinal kalınlaşmasının gri bölgesinde meydana gelir.

Preproliferatif DR retina iskemisi; mikrovasküler tıkanmaya bağlı retina iskemisi neovaskülerproliferasyona yol açabilir. İskemi bulgusu; atılmış pamuk manzarası, büyük koyu hemoraji lekeleri ve intraretinal mikrovasküler anormalliklerdir.

Proliferatif DR neovaskülarizasyon; yeni damar oluşumu retinanın herhangi bir yerinde veya optik disk üzerinde olabilir. Optik disk üzerindeki lekeler görmeyi etkiler.

Makülopati; hem proliferatif hem de nonproliferatif DR'de ortaya çıkabilir. Nonproliferatif DR görme kaybının en önemli sebebidir (62).

2.1.3.2.2.2.Nefropati

Diyabetik nefropati (DNf), diyabetin en ciddi komplikasyonlarından biridir ve son dönem böbrek hastalığının en sık görülen nedenidir (63).Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastaların %20-30'unda nefropati gelişir (64). DNf gelişimiyle birlikte mortalite oranında ciddi bir artış görünmektedir. Mortalite nedeni sıklıkla kardiyovasküler olaylardır. Tip I diyabetli hastalarda nefropati varlığında kardiyovasküler mortalite 30-40 kat artmıştır (65). Nefropatinin gelişiminde böbreklerde ilk ortaya çıkan glomerüllerde mezenşium ve glomerüler bazal membranda genişleme ile karakterize hipertrofidir. Böbrek boyutları artış gösterir. Zamanla glomerüler yapılarda değişiklikler ortaya çıkarak mezenşial genişleme ve bazal membran kalınlaşması daha da artar. Afferent ve efferent arteriollerde de skleroz gelişmeye başlar. Bu değişikliklerden sonra glomerüllerde de tıkanma görülmeye başlar. Tıkanmamış, fonksiyon gösteren glomerüllerde dekompensatuvar hipertrofi oluşur. Kimmelstein-Wilson nodüler glomerüler sklerozu DNf'nin klasik bulgusudur, ancak geç evrede ve hastaların az bir kısmında görülür. DNf yıllar içinde gelişen, diyabetin mikrovasküler komplikasyonudur. Dolayısıyla nefropatinin gelişiminde diyabetin süresi çok önemli bir faktördür. Tip 1 diyabette genelde ilk beş yıl sonrasında idrarda mikroalbuminüri

saptanır (66). Albuminin idrarla atılım miktarına göre albuminüri evreleri Tablo:3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Albuminin idrarla atılım miktarına göre albüminüri evreleri ve ölçüm yöntemleri

Evre	Spot idrar (µg/mg kreatinin)	24 saatlik idrar (µg/24 saat)	4 saatlik ya da gece boyu idrar (µg/dk)
Normal	< 30	< 30	< 20
Mikroalbüminüri	30-299	30-299	20-199
Makroalbüminüri	≥ 300	≥ 300	≥ 200

Mikroalbüminüri evresinde mikroalbüminüri aralıklı ya da sürekli olabilir, süreklilik kazandığı dönemde kan basıncı yükselmeye başlar. Bu safhadan 5-10 yıl sonra makroalbüminüri evresi gelişir, daha sonraki 5-10 yıl içinde nefrotik sendrom, glomerüler filtrasyon hızında düşme ve sonuçta son dönem böbrek hastalığı gelişir. Tip I diyabetli hastalarda nefropatinin klinik evreleri ile klinik ve laboratuar özellikleri Tablo:4'te verilmiştir (67).

Tablo 4: Tip I DM'de nefropatinin değişik evrelerinde görülen klinik ve laboratuar özelllikler

Evre	Böbrek ve fonksiyonlarındaki değişiklikler	Serum kreatini	Kan basıncı
Normoalbüminüri	Hiperfiltrasyon ve hiperplazi	Normal	Normal
Milroalüminüri	Kreatinin klirensi genelde normal ya da hafifçe azalmış	Genelde normal ya da hafifçe artış	Normal ya da artış
Makroalbuminüri	Kreatinin klirensinde tedricen azalma	Orta derecede artış	Belirgin artış
Son Dönem Böbrek Hastalığı	Kreatinin klirensi <15 ml/dk	İleri derecede artış	Belirgin artış

2.1.3.2.2.3.Nöropati

Diyabetik periferal nöropati (DPN); yaşam kalitesini düşüren, morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen önemli sorunlardan biridir. Diyabetli hastaların %50'sinden fazlasını etkilemektedir; his kaybı, karıncalanma ve ağrıyla

karakterizedir (68). DPN'nin dünya çapında 236 milyon kadar insanı etkilediği tahmin edilmektedir, bu da ciddi bir maddi kayıptır. Sadece ABD'de, diyabet için toplam harcama yıllık 2012 yılı için 245 miyon dolardır ve bunun %18'i diyabetin komplikasyonlarına harcanır (69). DPN' nin ayak ülserasyonu ile ilişkili olduğu açıktır ve nöropati; iyi huylu ve nadir görülen bir hastalık olmayıp toplum için, medikal uzmanlık gerektiren çözülmesi gereken bir sağlık sorunu olarak ortaya çıkmaktadır(70).

Diyabetik nöropatinin temel patolojisi, distal aksonal bozulma, aksonal kayıp ve sinir liflerinde miyelin kaybının ilerlemesiyle karakterizedir; luminal daralma, bazal membran kalınlaşması ile mikroanjiyopatinin tipik özelliklerinin sergilenmesine mikrovasküler değişiklikler de eşlik eder. Bu durumda da, periferal sinir dokusunun iskemiye maruz kalması, nörotrofik faktörler gibi sinirleri besleyen faktörlerin miktarının azalması nöropatinin gelişmesine neden olmaktadır (71). Bu patolojiyle hastalar, ısrarlı ağrı, uykusuzluk ve depresyondan yakınırlar. Daha ileriki aşamada lokal enfeksiyon, tedavi edilemeyen diyabetik kangren sonucu his kaybı ve amputasyona neden olabilir (72).

2.2.Ağrı

Ağrı kognitif, emosyonel ve kültürel faktörlerin etkilediği kompleks bir fenomendir ve mekanizmasına ve süresine göre farklı şekilde sınıflandırılır.

Akut ağrı; zararlı uyarılardan kaçınmayı sağlayan yararlı bir reaksiyondur. Dokunun iyileşmesi ile kaybolur. Bazı nörolojik hastalıklarda olduğu gibi ağrı duyusunun kaybı ciddi yaralanmalara neden olur. **Kronik ağrı**; ise farklı bir olaydır. Burada ağrının yararlılığı kaybolmuştur. Kronik ağrı birkaç şekilde kendini gösterir. **Nosiseptif ağrı**, doku hasarı sonucu oluşan, duysal sistemin sağlam olduğu bir durumdur. Ağrı; deri, eklem, ligament, kemik, kas gibi dokuları etkiler (travma, kanser ağrısı, osteoartrit ağrısı). **İnflamatuar ağrı,** doku inflamasyonuna bağlıdır. Bu ağrılarda periferik sinir sistemi sağlam olmasına rağmen, sürekli uyarılar sonrasında spinal kord arka boynuzunda ve beyinde sinyal işlemlerinde değişiklikler oluşur (santral sentisizasyon), bu da kronik ağrının artarak sürmesi ile sonuçlanır. **Viseral ağrı**, somatik ağrıdan oldukça farklı iç organlardan kaynaklanan künt, iyi lokalize edilemeyen bir ağrıdır. Viseral ağrıya genellikle otonomik refleksler eşlik

eder. İnflamatuar barsak hastalığı, sistit veya jinekolojik hastalıklardaki ağrılar bu kategoridedir (73).

Nöropatik ağrı ise son tanımlaya göre somatosensoriyel sistemi doğrudan etkileyen bir lezyon veya hastalık sonucu ortaya çıkan bir ağrıdır (74). DM dünya çapında nöropatinin en yaygın nedenidir.

2.3 Nöropatik Ağrı

Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliğinin tanımına göre Nöropatik Ağrı (NA) "sinir sistemindeki fonksiyon bozukluğu ya da primer bir lezyonun sebep olması ile başlayan bir ağrı" şeklinde tanımlanmıştır (75). Dünya çapında milyonlarca kişiyi etkilediği tahmin edilmesine rağmen net bir sayı ifade edilememektedir (76). Birçok bulaşıcı hastalıklar, yaralanmalar ve müdahaleler santral ve periferal sinir sistemini etkileyerek duyu sinirlerinde hasara ve nöropatiye neden olur (77). NA dünya nüfusunun % 6-8'ni etkilemektedir ve NA hastalarda ciddi sakatlığa neden olup yaşam kalitesini düşürmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre NA oldukça yaygındır ve DM ile prevelansı artmaktadır (78).

DM dünya çapında 300 milyon kişiyi etkilemektedir ve DM'nin mikrovasküler komplikasyonlarından olan Diyabetik Polinöropati yaygın bir şekilde görülüp, diyabetli hastaların %30-50'sini etkilemektedir (79, 80). Diyabetin süresi, hastanın yaşı ve metabolik kontrol prevelansla doğrudan ilişkilidir. Yaklaşık olarak diyabet tanısının ilk 10 yılında hastaların % 20'sinde nöropati gelişir ve sonraki 10 ya da 15 yılda ise bu oran % 50'ye ulaşabilir (81).

DN; diyabetin uzun dönemli komplikasyonlarından biridir ve diyabetli nüfusun hemen hemen yarısını etkileyebilir (82); yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (83). DN klinik ve subklinik olarak çeşitli şekilde karşımıza çıkabilir. Ağrılı Diyabetik Nöropati, nöropatinin en yaygın tipidir ve nöropatik ağrının en sık nedenidir (84). Ağrılı DN'nin prevelansı Amerika'nın bazı bölgelerin de %11 olarak rapor edilirken, Orta Doğu'da %53.7 olarak rapor edilmiştir (85). Birleşik Krallıkta 2011 yılında yayınlanan başka bir rapora göre, ağrılı DN prevelansı, tip II diyabetli hastalarda % 21.5, tip I diyabetli hastlarda ise % 13.4 ve genel popülasyonda ise % 21 olarak rapor edilmiştir (86).

Ağrılı DN semptomları, eldiven-çorap şeklinde dağılım gösterir ve sıklıkla gece daha da şiddetlenerek yanma hissi oluşturur. Bu yanma hissi, hoş olmayan elektirik

çapması, bıçaklanma ve hafif iğnelenme hissi de olabilir. Giysiler gibi dış etkiler bile akut bir stres oluşturup allodiniye neden olur (87). Ağrı genellikle gece çok kötü seyreder ve uyku bozukluğu yapar, gün boyu da yorgunluğa neden olur. Bazı hastalar şiddetli allodini nedeni ile bacaklarında şiddetli ağrı yaşayabilir. Bu da hastaların günlük aktivitelerini engelleyebilir, işlerini ve sosyal hayatlarını olumsuz etkiler. Sürekli bir ağrı, sosyal hayattan çekilme ve sonuç olarak depresyona neden olur (88). Daha aşırı durumlarda da hastalarda iştah kaybı ve önemli bir şekilde ağırlık kaybına neden olur, bu da literatürde "nöropati kaşeksisi" olarak adlandırılır (87).

DM ile nöropatik ağrı arasındaki ilişki yüz yıldan fazladır bilinmektedir ve farklı alt tipleri de karşımıza çıkmaktadır. 1893 yılında Leyden tarafından yapılan ilk sınıflandırmada, diyabetik nöropati; ağrılı, paralitik ve ataksik formları olarak sınıflandırılmıştır (89). Diyabetik nöropati terimi altında birçok sınıflandırması mevcuttur ve hiperglisemi, metabolik ve iskemik değişiklikler ile bağlantılı olduğu açıktır, inflamatuar/immun süreçler ile ilişkisi etyolojisinde etkilidir. Kalın ve ince sinir lifleri, otonom ve motor sinirleri de içeren birçok sinir etkilenebilir. Bulgular simetrik veya asimetrik olabilir. Distal sinirler kadar kalın sinirlerin gövdeleri, kökleri ve kranial sinirler de hasar görebilir (88).

2.3.1.Nöropatinin Sınıflandırılması

2.3.1.1.Jeneralize Polinöropatiler

2.3.1.1.1.Kronik Sensorimotor Polinöropati

DN'lerin en sık gelişen formudur. Hem tip I hem de tip II diyabette gelişebilir. Yaş ve hastalığın süresi ile hastalığın sıklığı artar. Hem ince hem de kalın lifler etkilenir. İlk olarak ince liflerin tutulumuna bağlı olarak duysal semptomlar ortaya çıkar. Tipik olarak alt ekstremitelerin distalinden başlar. Duysal semptomlar diz üzerine çıktığında üst ektremite distalleri ve gövdenin ön kısmı etkilenir. Bu seyir öncelikle en uzun sinirlerin etkilendiğini gösterir ve *"Uzunluk-bağımlı patern"* olarak tanımlanır (90). Duysal semptomlar gece ve dokunmayla artar. Otonomik tutulum olabilir. Erken evrede motor tutulum olmaz ya da hafiftir. Nörolojik muayenede eldiven-çorap şeklinde duyu kusuru ve özellikle aşil refleksi kaybı olmak üzere hipo/arefleksi saptanır. İntrensek el ve ayak kaslarında atrofi olabilir. *Charchot nöropatisi* sık gelişir. Distal simetrik sensorimotor polinöropatinin mikrovasküler hasar sonucu geliştiği kabul edilmektedir (91).

Bazı hastalarda ince ya da kalın lifler etkilenir. İnce lif nöropatisi sıklıkla diyabetin erken evresinde ya da bozulmuş glikoz toleransı aşamasında gelişir, otonom disfonksiyon ve nöropatik ağrı ile karakterizedir (92).

2.3.1.1.2.Akut Duysal Nöropatiler

Bu grupta diyabetik nöropatik kaşeksi, insulin nöriti ve hızlı geri dönüşümlü hiperglisemik nöropati yer alır. Hızlı geri dönüşümlü hiperglisemik nöropati yeni tanı almış ya da kötü kontrol edilmiş diyabetik hastalarda gelişir ve normal glisemik durumun sağlanması ile hızla iyileşir (93).

Diyabetik nöropatik kaşeksi; akut başlangıçlıdır. Belirgin kilo kaybını takiben alt ekstremitelerde yanma hissi, allodini ve ciddi ağrı gelişir (94). Diyabetin süresi ve derecesiyle ilişkili değildir. Ancak sıklıkla erkek ve glisemik kontrolü kötü olan tip I diyabetik hastalarda gelişir. İnce lif tutulumu daha belirgindir. İmpotans dışında otonomik semptom genellikle yoktur. Duysal kayıp minimaldir. Motor tutulum olmaz. Uygun glisemik kontrol ile haftalar-aylar içinde iyileşir (93).

İnsülin nöriti ve hızlı glisemik kontrole bağlı akut ağrılı nöropati; hızlı glisemik kontrolü izleyerek gelişen akut, ciddi ağrı ve otonomik disfonksiyon ile karakterize geri dönüşümlü duysal nöropatidir. İnce miyelinli ve miyelinsiz lifler tutulur. İnsülin başladıktan sonra ya da insulin almakta olan hastalarda doz artırıldığında gelişir. Ancak oral hipoglisemik ilaçlarla da gelişebilir (95). Bu nedenle ***tedavi ile indüklenen nöropati*** olarak da adlandırılır. Gece artan yanıcı ağrı, parestezi ve allodini tipik semptomlarıdır. Duysal kayıp hafiftir ya da olmaz. Motor bulgu yoktur. Otonom tutulum sıktır (96).

2.3.1.1.3.Otonomik Nöropati

Diyabetik hastalarda otonom sistem tutulumu sıktır (90). Genellikle kronik sensorimotor polinöropati ile birliktedir. Otonom inervasyonu olan tüm organlar etkilenebilir.

Kardiyovasküler otonom semptomlar; ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi, sessiz miyokard infarktüsü ve egzersiz intoleransıdır.

Gastrointestinal otonom semptomlar; ösofagiyal dismolite, gastroparezi, diyare, konstipasyon, kolestopati ve fekal inkontinans, genitoüriner otonom semptomlar ve nörojenik mesanedir. Solunum kontrolünde yetersizlik ve uyku apnesi olabilir. Sudomotor belirtiler; ağız kuruluğu, gustatuar terleme, anhidrozis, kuru deri ve ısı

intoleransıdır. Pupillomotor disfonksiyon, Argyll Robertson pupil ve bulanık görme olabilir. Hipoglisemiye farkındalık bozulabilir. Otonom nöropati asemptomatik olabileceği gibi ani ölüme neden olacak ciddiyette olabilir (97).

DN'de periferal damarların vasküler tonusu bozulabilir. Sempatik tonusun kaybıyla kan damarlarında vazodilatasyona ve arterivenöz şant oluşarak ayak venlerinde distasyona (şişkinlik) ve diüretiklere dirençli ödeme neden olur. Ayaklarda kan akımının artmasına bağlı olarak osteopenia ve *charcot* nöropatisinin gelişmesine neden olur (98).

Periferal sudomotor nöropatisi terleme kaybıyla ayakları etkileyebilir, sonuç olarak ciltte kuruluk ve fissürle enfeksiyon riskni artırır (99). Otosempatektomi terimi periferal vazomotor instabilite ve periferal sudomotor nöropati varlığını tanımlar. Sudomotor ve vazomotor sempatik denervasyon ağrılı ayak ülserlerinin nedenidir (93).

2.3.1.1.4.Hipoglisemik (Hiperinsulinemik) Nöropati

Kronik hipoglisemi ya da tekrarlayan hipoglisemi ataklarında nöropati gelişebilir. Genellikle insulinoma ya da pankreasın insulin salgılayan tümörlerine bağlı gelişir. Tipik klinik tablo objektif duyusal kayıp olmaksızın parestezileri izleyen motor ağırlıklı distal simetrik nöropatidir ve atrofi olabilir. Üst ekstremiteler daha fazla etkilenir, ancak düşük ayak da gelişebilir. Sural sinir biyopsisinde kalın miyelinli liflerde azalma, kas biyopsisinde nörojenik atrofi saptanır. İnsulinomanın çıkarılması ile özellikle duysal belirtiler iyileşebilir (90).

2.3.1.2.Fokal ve Multifokal Nöropatiler

Fokal ve multifokal diyabetik nöropatinin epidemiyolojisi; diyabetin süresi ve şiddetiyle tam olarak ilişkili değildir. Tip II diyabette çoğunlukla sessizdir ve semptomatik bulgular ortalama on yılda ortaya çıkar. Otonom ve duysal nöropati, uzunluk bağımlı pattern nöropati tutulumu ve bunların ilerlemesiyle de gelişen distal simetrik nöropatili hastaların %8'inden fazlasında görülür (100). Diğer yandan, 50 yaş üzerindeki kadın ve erkek hastaların her ikisinde de gelişebilir, tip I ve tip II diyabetin uzun sürmesiyle görülmesi daha da artar. Genellikle tip II diyabetle ortaya çıkan, distal simetrik ve uzunluk bağımlı diyabetik polinöropati ile sıklıkla ilişkilendirilen, spesifik tanı ve tedavi problemleriyle ortaya çıkmaktadır (101).

Fokal ve multifokal nöropatiler; kraniyal nöropatiler, trunkal nöropatiler ve ekstremite nöropatilerden oluşur (101).

Kraniyal nöropatiler; ileri yaş ve uzun hastalık süresi olan hastalarda daha sıktır. Mikrovasküler infarkt sonucu geliştiği kabul edilir. En sık etkilenen sinirler fasiyal, okulomotor ve abdusens sinirleridir. Okulomotor sinir tutulumu ani başlar, 1-2 gün içinde ilerler. Diplopi ve pitoz gelişirken ışık refleksi korunur. Pupil korunmasının nedeni parasempatik liflerin sinirin periferde seyretmesidir. Diyabetik hastalarda daha az sıklıkla trigeminal ve kohlear sinirler de etkilenebilir (92, 93).

Trunkal nöropatiler; tek taraflı ya da baskın olabilir. Ani başlangıçlı ya da hızlıdır, temel özelliği ağrı ve distezidir. Ağrı spinal sinir köklerinde yayılabilir, gece ve dokunmayla kötüleşebilir. Abdominal kaslarda zayıflık meydana gelebilir (101).

Alt ekstremitelerin proksimal diyabetik nöropatileri; Genellikle 50 yaş üzerindeki diyabetik hastalarda alt ekstremite proksimal nöropatileri gelişebilir, farklı derecelerde ağrı ve duyu kaybı, proksimal kaslarda zayıflık ve atrofiyle karakterizedir.

Nöropatinin başlangıcı akut ya da subakut olabilir. Hastalarda uyluğun ön kısmında ağrı ya da hissizlik, sık sık yanma tarzında ağrı, dokunma ve gece artan ağrı şikayetleri olur. Kuadriseps ve iliopsoas (bel ve ileuma ait olan) kaslarındaki zayıflık, yürüme ve merdiven çıkmada zorluğa neden olur. Daha şişman hastalarda erken dönemde kas erimesi palpasyonla fark edilebilir. Patellar refleks azalır ya da kaybolur. Yaklaşık olarak hastaların üçte birinde uyluğun ön tarafında his kaybı tanımlanır (101).

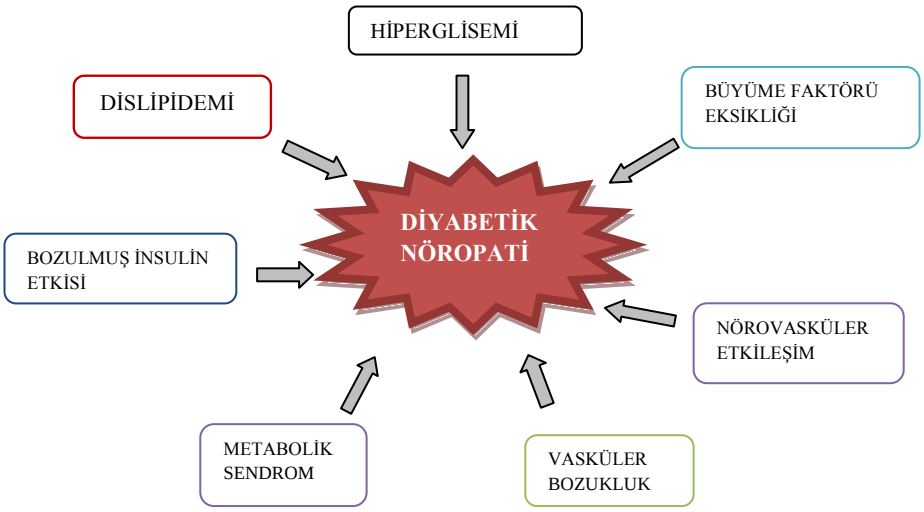
Çoğu durumda hastalarda, kas zayıflığı, duyu kaybı ve patellar refleks kaybı gibi sekeller içeren sakatlıklar aylar sonra da gelişebilir (102).

2.3.2.Nöropatinin Patofizyolojisi

2.3.2.1.Hiperglisemi

Aşırı hücre içi glikoz bir ya da birden çok glikoz metabolizması yolunu artırarak hasar yapar ve uzun süre hiperglisemiye maruz kalma birkaç yolla hücresel hasara neden olur. Aşırı glikoliz serbest oksijen radikallerinin (ROS) üretimini ve mitokondriyal elektron taşıma yükünü artırmasıyla hücresel hasara neden olabilir, hücre içi ozmolaritenin artması, nikotinamin adenin dinukleotit fosfat (NADPH) seviyesinin azalması ile aşırı polyol aktivitesi ile ilişkilendirilmektedir (103).

ROS'un birikmesi, lipid, DNA ve protein peroksidasyonunu artırır, hücresel ölümü indükler ve sinir kan akımını düşürür. Oksidatif stresin artması poliADP–riboz polimeraz (PARP) yolunun aktivasyonuna yol açar nöronal disfonksiyona neden olur ve çeşitli inflamatuar yanıtlara karşı gen ekspresyonunu düzenler. Moleküler düzeyde hiperglisemi beş yolla ilişkilidir; polyol yolu, ileri glikolizasyon son ürünleri (AGE) yolu, protein kinaz C yolu, PARP yolu ve heksozamin yoludur. Çalışmalar bu beş yolun oksidatif stresle bağlantılı olduğunu ve nörovasküler disfonksiyonun temelinde yine oksidatif stresin olduğunu göstermiştir. Hücresel düzeyde hiperglisemi, bu beş yolun aktivasyonuyla duyu, motor ve otonom sinirleri etkilemektedir (104).



Şekil 1: Diyabetik nöropatinin patogenezi

2.3.2.2.Polyol Yolu

Hiperglisemide hücre içinde biriken glikoz, aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile sorbitole, oluşan sorbitol de sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fruktoza dönüştürülür. Sinir hücre membranı sorbitol ve fruktoza geçirgen değildir. Her ikisi de ozmotik olarak aktif moleküllerdir ve sinir hücresi su içeriğinde artışa neden olurlar. Hücre içinde sorbitol birikimi ile NADPH, miyoinositol ve taurin düzeyi azalır. Membran Na^+/K^+ ATPaz aktivitesi bozulur. Sonuçta aksonal tranport bozulur ve sinirde yapısal hasar gelişir (106, 107).

2.3.2.3.İleri Glikolizasyon Son Ürünleri

Hiperglisemide protein, lipid ve nükleik asitlerin serbest amino gruplarının enzimatik olmayan glikozilasyonu artar, yapısı ve foksiyonu değişen ürünler oluşur. Bu ürünler AGE olarak adlandırılır. Bu ürünlerin endotel hücre bazal membranında birikmesi vasküler disfonksiyona neden olur. Sinir kan akımı azalır ve hipoksi gelişir (108). Endotel hücre yüzeyinde prokoagulan değişiklikler oluşur, inflamatuar hücrelerin endotele adhezyonu ve vasküler permeabilite artar. İntraaksonal yapıların glikolizasyonu ile aksonal transport, bazal membranda kollajen, laminin ve fibronektinin glikolizasyonu ile sinirin rejenerasyon özelliği bozulur. Artan glikozun, antioksidan enzimler olan glutatyon, katalaz ve süperoksit dismutaza bağlanması sonucu serbest radikallerin uzaklaştırılamaması ile hasar daha da artar (108). AGE biyolojik etkilerini kendi reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirir. Diyabette endotel hücrelerinde bu reseptörlerin ekspresyonu artmaktadır (97).

2.3.2.4. Protein Kinaz C Aktivasyonu

Hiperglisemi, diaçilgliserolün oluşumunu uyarır, diaçilgliserol de protein kinaz C (PKC) aktivasyonuna neden olur. PKC sinir sisteminde ve DN'nin patogenezinde önemli bir faktördür. PKC'nin aktivasyonu ilk olarak, NF-κB ve TGF-β'nın ekspresyonunu artırarak hücre içi sinyal akışını başlatır. Ekstraselüler matrix ve sitokinlerin üretimi artar. Ayrıca sitozolik fosfolipaz A2 aktivasyonu ve Na^+/K^+ ATPaz inhibisyonu ile kontraktilite, geçirgenlik ve vasküler endotel hücre proliferasyonunda değişiklikler yapar. PKC hücrenin redoks durumuna göre kendi regülasyonunu kolaylaştıran özel bir yapıya sahiptir (106, 109, 110).

PKC, endotel disfonksiyonu, anjogenezis, damar dilatasyonunda bozulma, bazal membran kalınlaşması, lökosit adhezyon ve inhibisyonu gibi birçok vasküler değişiklikle ilişkilidir. Aktivasyonunda düz kas hücrelerinde NO üretimi azalır, vasküler endoteliyal büyüme faktörü ekpresyonu artar, vasküler permeabilite bozulur (97).

2.3.2.5.Heksozamin ve PoliADP Riboz Polimeraz Yolu

Hücre içi glikoz konsantrasyonlarındakiartış, glikozun *heksozamin yolağına* geçmesine ve diyabetin pek çok komplikasyonunun oluşumuna neden olabilmektedir. Hiperglisemi sonucu heksozamin yolağının hız sınırlayıcı enzimi olan *glutamin fruktoz-6 fosfatamidotransferaz*'ın aktivitesinin artması, daha fazla

fruktoz-6 fosfat üretimine yol açmaktadır (111). *Fruktoz-6 fosfat* seviyelerinin artışı ve mitokondri iç zarında elektrokimyasal gradiyentin bozulması, hiperglisemiyle indüklenen mitokondrial superoksit yapımının artmasına ve gliseraldehit fosfat dehidrogenaz enziminin inhibisyonuna yol açar (111). ATP sentezinin azalmasına neden olan bu durum, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırır.

İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS) normal şartlar altında dokularda bulunmaz ve sadece patolojik süreçlerde tespit edilebilir. Transkripsiyonel seviyede kalsiyumdan bağımsız şekilde sentez edilir. Bazı proinflamatuar uyaranlar iNOS üretimini tetikleyebilirler (112). NO ile reaksiyona giren süperoksit radikali, peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşturur. Aşırı süperoksit üretimi, endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) enziminin aktivitesini azaltıp iNOS ekspresyonunu artırır. Bu durum peroksinitrit oluşumuna sebep olur. NO'dan çok süperoksit üretimi, DNA'yı tahrip eder. Hem DNA'nın harabiyeti hem de aşırı mitokondrial serbest oksijen radikali (ROS) üretimi *PARP'*ın aktivasyonuna yol açar. Bu durum hücre içi NAD^+'nin konsantrasyonunu azaltarak glikoliz hızını, elektron transportunu ve ATP üretim hızını yavaşlatır (113). Tüm bu olaylar hücreyi ölüme götüren patofizyolojik mekanizmaların başlamasına neden olur. *PARP* aynı zamanda Ca/Mg'ye bağlı ve DNA onarımında rol oynayan endonükleazları da inhibe ederek hücrenin apoptoza gitmesine neden olur (114). Birbiri ile bağlantılı tüm bu olaylar diyabetik komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynarlar (113).

2.4.Flavonoidler

Flavonoidler bitkiler tarafından sentezlenen düşük molekül ağırlıklı fenolik bileşiklerin bir sınıfını oluştururlar (115). Bu sınıf 8000'den fazla flavonoid bileşikleri içerir (116). Flavonoidler çiçekli bitkilere renk veren maddelerdir. Flavonoidler aynı zamanda insan sağlığı üzerinde önem teşkil eden bileşenlerin en yaygın gruplarından birisidir (117). Tıp alanında; antiiflamatuar (118), tümör oluşumunu önleyici (119), antiviral (120), antidiyabetik (121), damar koruyucu (122), antioksidan (123), antimikrobiyal ve enzim inhibe edici (124) olarak kullanılmaktadır.

Flavonoidler hemen hemen yeşil bitkilerin tamamında bulunduğundan, bitki eksraktlarıyla yapılan çalışmaların çoğunda sık sık karşılaşılır. Bu nedenle flavonoidler birçok farklı bilim dalındaki bilim adamlarının ilgi alanına girer (125).

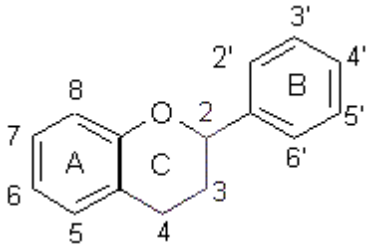
Fenolik bileşiklere, beslenme fizyolojisi açısından olumlu etkileri nedeniyle *biyoflavonoid* adı da verilmektedir. Kılcal dolaşım sisteminde geçirgenliği düzenleyici ve kan basıncını düşürücü etkisi göz önüne alınarak bazı kaynaklarda *P faktörü (permeabilite faktörü)* veya *P vitamini* olarak da adlandırılmaktadır (126, 127).

Flavonoidler; ayrıca doğal boyarmaddelerdir. Kullanımları çok eskilere dayanır. Mısır'da bulunan 4. ve 12. yüzyıldan kalma yün ipek gibi arkeolojik tekstil ürünlerinde flavonoidlere rastlanılmıştır (128). Son zamanlarda kullanımı artan doğal boyaların tıbbi birtakım özellikleri, yapıları ve koruyucu özellikleri son zamanlarda daha da ön plana çıkmaya başlamıştır. Boya ekstraksiyonu için kullanılan bitkilerin çoğu antimikrobiyal aktiviteye sahiptir (129). *Punica granatum* ve diğer çoğu doğal boyanın büyük miktarda tanin içermelerinden dolayı potansiyel antimikrobiyal madde olduğu belirlenmiştir. Bunun yanı sıra birçok doğal boya içeren bitkilerin antibakteriyel ve antifungal olduğu belirlenmiştir (130, 131).

Bu flavonoidler, başlıca üzüm çekirdeğinde *(Vitis vinifera)* bulunan *proantosiyanidinler*, turunçgillerde *(citrus)* bulunan *flavanonlar* (örneğin naringenin), soğan (*Basaliye alliumcepaonionoiqnon*) ve diğer sebzelerde bulunan *flavonoller* (örneğin quercetin), yeşil çayda *(Camellia sinensis)* bulunan *kateşinler*, yaban mersininde *(Vaccinium myrtillus)* bulunan *antosiyanosidler* ve soya fasülyesinde *(Soja phaseolus vulgaris)* bulunan *isoflavonlerdir* (132). Flavonoidler bitkilerde genellikle glikozitler halinde bulunur (132-134).

2.4.1.Flavonoidlerin Genel Yapısı

Bitkilerde, flavonoid aglikonları birçok yapı formlarında bulunur. Bunların tamamının temel yapısında C6-C3-C6 konfigurasyonunda dizilmiş 15 karbon atomu vardır. Bu konfigurasyonda iki aromatik halka, üçüncü bir halka oluşacak ya da oluşmayacak tarzda birbirine üçlü bir karbon birimiyle bağlanmışlardır. Kolaylık olması açısından halkalar A, B ve C olarak adlandırılır. Bu karbon atomlarının her biri bir numaralandırma sistemiyle numaralanır. A ve C halkaları için normal rakamlar kullanılırken, B halkası için "üslü" rakamlar kullanılır. Aşağıda flavonoidlerin temelini oluşturan bir "flavan çekirdeği" görülmektedir. Tüm flavonoid yapılarına baktığınızda bunu veya bunun bir varyasyonu görülür.



Şekil 2: Flavan Çekirdeği

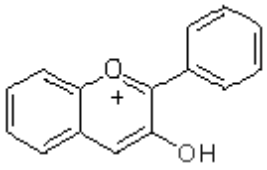
Bu kimyasal yapı haritasında, her bir açı noktası bir karbon atomunu gösterir. Noktalar arasındaki çizgiler bitişik atomlar arasındaki kimyasal bağları gösterir. 'A' ve 'B' halkalarının her biri altı karbon atomunun aromatik halka denilen özel bir yapı oluşturacak şekilde bağlanmasından meydana gelmiştir. Her bir noktanın yanındaki sayılar bu yapıdaki "pozisyonlar" olarak adlandırılır. Her bir pozisyonda, fonksiyonel gruplar denilen spesifik küçük atom gruplarının bağlanabileceği bir karbon atomu vardır. A halkası ve B halkası birbirine "üçlü-karbon köprüsü" ile iliştirilmiştir (gölgeli alan). Bir oksijen atomu boyunca olan bu eğri köprü 'C' halkasını oluşturur (125).

2.4.2.Flavonoidlerin Sınıflandırılması

2.4.2.1.Antosiyanidin ve Antosiyanin

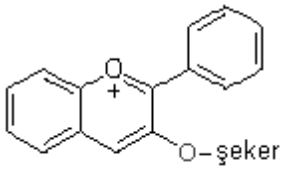
Bu moleküller flavan çekirdeğine çok benzerler. Bir farkı; üzerindeki oksijenin pozitif yüklü olması ve C halkasında ikili bağın olmasıdır. –OH gruplarının, şeker gruplarının ve diğer fonksiyonel grupların sayısına ve pozisyonlarının değişkenliğine göre çok farklı türde *anthocyanidin* ve *anthocyanin* vardır. Bunların bazıları başka flavonoid moleküllerinin de bağlı olması nedeniyle oldukça komplike yapıya sahiptirler. Flavonoidlerin bu sınıfı; bazı bitkilere koyu kırmızı, mavi ve mor renk veren pigmentlere sahiptir. Bunların çoğu antioksidandır (135).

Antosiyanidin (aglikon); Bu türde bağlanmış bir şeker yoktur. Ancak C halkasında –OH grubu vardır. Birçok *antosiyanidinin* hem 'A' hem de 'B' halkalarında –OH grupları vardır (135).



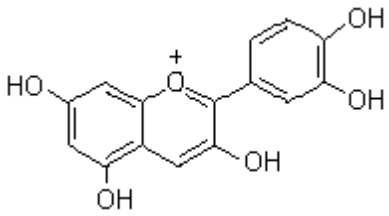
Şekil 3: Antosiyanidin çekirdeği

Antosiyanin (glikozit); Bu iskelette C halkasındaki –OH grubu bir (veya daha fazla) şeker molekülüyle yer değiştirmiştir. Bazı *antosiyaninler*, diğer C halkalarına da şeker grupları bağlanmış haldedir (135).



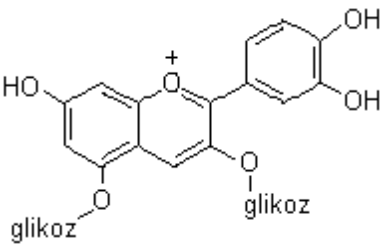
Şekil 4: Antosiyanin çekirdeği

Cyanidin olarak bilinen özel bir tür antosiyanidin aglikonudur. Temel antosiyanidin iskeletine ek olarak 5, 7, 4' ve 5' pozisyonlarına bağlı dört tane daha –OH grubu vardır. *Cyanidin*; Üzüm *(Vitis vinifera)* , Yaban mersini *(Vacciniummyrtillus)*, Çay üzümü *(Vaccinium),* Siyah kiraz (*Prunus serotina*), kakao tozu (*cocoa*) ve diğer birçok tıbbi bitki ve gıda maddelerinde bulunur.



Şekil 5: Cyanin çekirdeği

Aşağıdaki molekül *Cyanin* olarak bilinen cyanidin'in glikozitidir. *Cyanidin* molekülünden farkı 3 ve 5 pozisyonlarında –OH grupları yerine glikoz moleküllerininolmasıdır. Mürver ağacı *(Sambucus nigra)* ve cyanidin içeren bitkilerin çoğundabulunur (135).

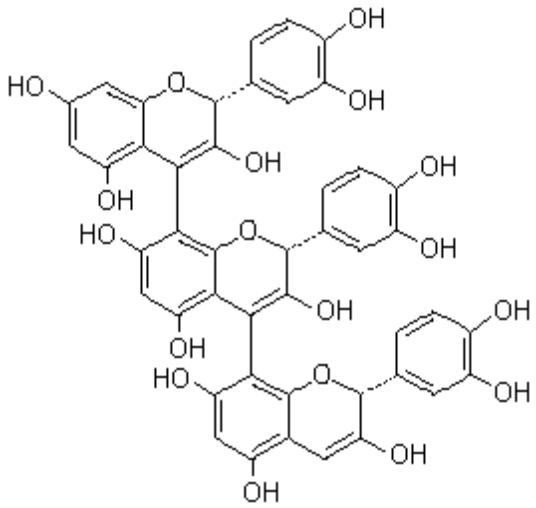


Şekil 6: Cyanidin çekirdeği

2.4.2.2.Proantosiyanidin

Önemli antioksidanlardan olan bu grup flavanoller olarak bilinen çoklu antosiyanidin-benzer moleküllerden oluşan polimerleri içerir. Bunlar proantosiyanidinler olarak adlandırılırlar, çünkü eğer asitle parçalanırlarsa, proantosiyanidinler *Cyanidin* gibi antosiyanidinler verirler. İki ile on arasında veya daha fazla alt birim içeren proantosiyanidin polimerler tanımlanmştır. *Oligomerik proantosiyanidinler* (OPCs) suda çözünür ve kısa zincirli polimerlerdir. Proantosiyanidinlerden bazen *"kondense tanin"* olarak bahsedilir. Kırmızı şarap çoğu kompleks proantosiyanidinleri (üzüm zarı ve çekirdeklerinden ekstrat edilen) içerir. Bunlar yaban mersini *(Vaccinium myrtillus)*, böğürtlen (*Rubus fruticosus*), çilek (*Fragaria recsa)*, mürver ağacı *(Sambucus nigra)* ve diğer kırmızı/mavi/mor renkli bitkilerde de bulunur.

Aşağıdaki molekül birbirine bağlı üç alt birimden meydana gelen bir proantosiyanidin'dir. Gölge alan bir alt birimi gösterir ki bu *Catechin* olarak bilinen bir flavanoldur. Bu proanthocyanidin, *Procyanidin C2* olarak adlandırılır (135).

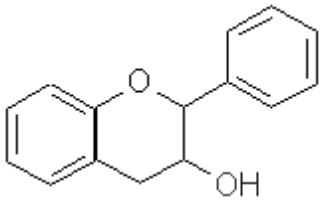


Şekil 7: Proantosiyanidin çekirdeği

2.4.2.3.Flavanol

Flavan-3-ol bileşiği temel flavan iskeletine 3 pozisyondan –OH grubunun bağlanmasıyla meydana gelmiştir. Flavan-3-ol'ler proantosiyanidin'lerin alt birimleridir. Bunların yapıları antosiyanidin'lere çok benzer, ancak oksijen atomunda pozitif yük yoktur ve C halkasında çift bağ yoktur. Bu bir temel flavan-3-ol

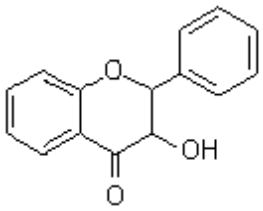
iskeletidir. C halkasında 3 pozisyonuna –OH grubu bağlanmışolan bir flavan çekirdeğidir (135).



Şekil 8: Flavan çekirdeği

2.4.2.4.Flavonol

Flavonollerin molekül yapısında pozisyon 4'te çift bağlı-oksijen atomu vardır. Ancak flavanol'lere benzer şekilde pozisyon 3'te –OH grupları içerdiklerinden dolayı isminde hala "-ol" eki vardır. Fakat yapılarında çift bağlı-oksijen atomu içermeleri onları "flavones" grubuna da benzetmelerini sağlamaktadır. Bu şekil pozisyon 3'te –OH grubu olan ve pozisyon 4'te =O olan temel bir flavonol iskeletidir. Flavanol'ler den farkı C halkasında 2 ve 3 no lu karbonlar arasında ikili bağın olmasıdır.

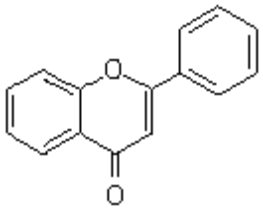


Şekil 9: Flavonol çekirdeği

Bu molekül *Quercetin* olarak bilinen yaygın bir flavonol'dür. Diyet ürünlerinde, birçok bitki ve gıda maddesinde en çok bulunan flavonoldür. Soğan ***(Basaliye alliumcepaonionoiqnon)*** özellikle *Quercetin'*ce çok zengindir. Antioksidan etkileri kanıtlanmıştır (135).

2.4.2.5.Flavon

Flavon'lar flavonol'lere benzerler. Yalnızca "-ol" ekleri yoktur. Yani ana halkada poziyon 3'te –OH grubu yoktur. Aşağıdaki molekül pozisyon 4'te =O ve 2 ve 3 no'lu karbonlarda ikili bağ içeren temel bir flavon iskeletidir.

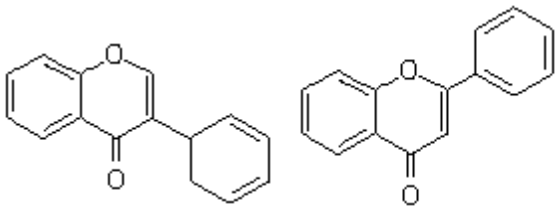


Şekil 10: Flavon çekirdeği

Apigenin olarak bilinen bir flavon, 5, 7 ve 4' pozisyonlara -OH grubu eklenmiştir. Çoğu tıbbi bitkide ve kereviz *(Fructus opii graveolentis)* gibi yiyeceklerde bulunan yaygın bir flavonoid'tir. Diğer bir flavon ise tatlı kırmızı biberde *(Fructuscopsisi)* bulunan *luteolin*'dir (135).

2.4.2.6.İsoflavon

İsoflavon'ler (isoflavonoidler olarak da bilinmektedir.) flavon'lere çok benzerler. Tek farkları B halkasının C halkasında pozisyon 2'ye bağlanmış olmasıdır.

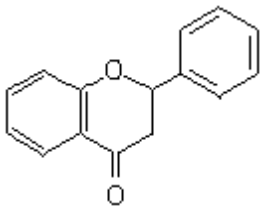


Şekil 11: İsoflavon çekirdeği

Bu isoflavon, *Daidzein* olarak bilinir ve *Genistein'*e çok benzer. Tek farkı, pozisyon 5'te –OH grubunun eksikliğidir. *Genistein'*in bulunduğu bitki türlerinde bulunur ve aynı etkileri gösterir. Bu isoflavon'ların her ikisi de iltihap önleyici, kalp koruyucu ve hafif antioksidan aktivitelere sahiptir (135).

2.4.2.7.Flavonon

Bir flavon yapısından 2 ve 3 nolu karbonlardan ikili bağları kaldırdığınızda bir flavanon elde edersiniz. Yani flavanonlarda 2 ve 3 nolu karbonlar arasında tıpkı temel flavan çekirdek yapısında olduğu gibi tekli bağ vardır. Temel flavanon iskeletinin =O grubunu alması, onu bir "-on" yapmaktadır. Çoğu flavanon'lar turunçgillerde glikozide olarak; örneğin, hesperitin (aglikon) ve hesperidin (glikozit) olarak naringeninle birlikte bulunmaktadır (136).



Şekil 12: Flavonon çekirdeği

2.4.3.Proantosiyanidinler

Proantosiyanidinler; antiinflamatuar ve antitrombotik etkileri olan güçlü serbest radikalleri süpürücü olarak bilinir (137, 138). Üzüm çekirdeği ekstresi, %54 dimerik PC, %13 trimerik PC, %7 tetramerik PC, küçük bir miktarda monomerik, yüksek molekül ağırlıklı oligomerik PC ve flavonoidler içermektedir. Üzüm çekirdeği ekstresinin içerdiği proantosiyanidinler; B, C vitaminine ve β-karotene göre oldukça güçlü bir antioksidan etki sağlar (139).

Son zamanlarda en çok rağbet gören bitkisel ürünlerden olan üzüm çekirdeği ekstresinin bileşimindeki flavonoidler, çekirdeğinin yanı sıra üzümün kabuğunda da mevcuttur. Güçlü antioksidan etkisi pek çok çalışmada kanıtlanan üzüm polifenollerinin etkisini, süperoksit, peroksil ile hidroksil radikallerini süpürme ve lipid peroksidasyonunu önleme yoluyla gösterdiği bulunmuştur (140, 141). Son zamanlarda sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, proantosiyanince zengin üzüm çekirdeği ekstresinin DNA hasarı üzerinde koruyucu etkisi olduğu ortaya çıkarılmıştır (142).

Ayrıca proantosiayanidinleri oluşturan antosiyanidinler, kılcal damarları, serbest radikal saldırılarından koruyarak kuvvetlenmesini sağlarken, sağlıklı bağ dokusu ve yeni kılcal damar oluşumunu da sağlamaktadır. Antosiyanidinler platelet agregasyonunu ve damar sertliği riskini azaltmakta, bioflavonoidler gibi tüm vücutta normal bağ dokusu oluşumunu arttırmakta ve genel olarak da bilinen kılcal damarları güçlendirmektedir (143, 144).

Proantosiyanidinler; damarları korumakta, cildi genç ve sağlıklı tutmakta; eklem, kas ve damar duvarları için çok önemli olan destek bağ dokusunun iki kritik proteini kollajen ve elastinin güçlenmesine destek sağlamaktadır (144).

Bu çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulan erişkin farelerde üzüm çekirdeği ekstresinin ağrı eşiği üzerine etkilerini hot plate testi kullanarak; siyatik sinir ve

abdominal aort dokuları üzerine etkilerini de histolojik yöntemleri kullanarak araştırmayı amaçladık.

3.MATERYAL VE METOT

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenen 2013/178 no'lu yüksek lisans tez çalışmasıdır.

3.1.Deney Hayvanları

Çalışmada, İnönü Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Biriminden temin edilen ortalama ağırlıkları 30 gram (30 ± 5 g) olan en az 8 haftalık BALB-C cinsi dişi fareler kullanıldı. Hayvanların bulundukları ortamın sıcaklığı 22-25 ˚C arasında sabit tutuldu ve hayvanlar 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda, her kafeste 5 hayvan olacak şekilde deneyler gerçekleştirildi. Beslenmeleri standart pellet halindeki fare yemleri ve musluk suyuyla sağlandı.

3.2. Gruplar

Çalışmada toplam 50 hayvan kullanıldı, toplam beş grup oluşturuldu. Çalışmada kullanılan hayvanlar rastgele onarlı gruplara aşağıda gösterildiği gibi ayrıldı.

1.Grup: Kontrol (n:10)

2.Grup: Diyabet kontrol (n:10)

3.Grup: Kontrol+25mg/kg Üzüm çekirdeği ekstresi verilen grup (n:10)

4.Grup: Diyabet+25mg/kg Üzüm çekirdeği ekstresi verilen grup (n:10)

5.Grup: Diyabet+50mg/kg Üzüm çekirdeği ekstresi verilen grup (n:10)

3.3. Diyabetin Oluşturulması

Bu farelerin 30 tanesinde diyabet oluşturmak için Sigma Aldrich'den temin edilen Streptozosin (STZ) 180 mg/kg olacak şekilde 0.4 ml (0.1 M) sodyum-sitrat tamponunda (pH:4.5) çözdürülerek intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak uygulandı. İki gün sonra kuyruk veninden kan alınarak glukometre cihazında kan glikoz seviyesi ölçüldü ve tokluk kan glikozu > 200 mg/dl'yi geçen fareler diyabet olarak kabul edildi (145, 146).

3.4.Üzüm Çekirdeği Ekstresinin Verilmesi

Üzüm çekirdeği ekstresi 25 ve 50mg/kg olacak şekilde distile suda çözdürülerek her gün taze olarak hazırlandı. 16G'lik gri plastik damar yolu malzemesinin plastik kısmı kullanılarak oral gavaj yapıldı. Oral gavaj esnasında deney hayvanlarına hafif eter anestezisi uygulandı, hayvana zarar verilmeden hasas bir şekilde oral gavaj yapıldı. Üzüm çekirdeği ekstresi her gün aynı saatte verildi.

3.5.Hot Plate Testi

Sıcak bir zemin üzerine yerleştirilen hayvanın ısı uyaranına vermiş olduğu cevap süresi ölçülerek ağrı eşiğinin tespitine yönelik bir termal akut ağrı modelidir. Çalışmada fareler için uygun büyüklükteki Hot Plate analjezimetre (Harvard, Edenbridge, İngiltere) kullanıldı. 50±0.5 °C'ye ayarlanmış ve yanları plastik saydam bir bariyerle hayvanların dışarı çıkmaları engellenecek şekilde kapatılmış tabla bölümüne fareler bırakılarak test uygulandı. Farelerin tablaya bırakıldıkları andan itibaren, ekstremitelerini hızla çekmeleri veya yalamalarına kadar geçen süre saniye cinsinden kronometre kullanılarak belirlendi. Bu testin uygulanması esnasında ortamın sessizliğine özen gösterildi ve hayvan 60 sn içerisinde cevap vermediği takdirde doku hasarını önlemek amacıyla bu sıcak tabla üzerinden alınarak çalışmaya dahil edilmedi. Deneylerden önce hem normal hem de diyabetik farelerde 5 gün süreyle Hot Plate testi uygulanarak, bütün hayvanların deney şartlarına alışmaları sağlandı (147). Hot plate testi oral gavaj uygulamalarını takiben gerçekleştirildi. Alıştırma süresinden sonra tüm hayvanlar bir gün dinlendirilip altıncı gün, birer saat arayla tüm gruplara iki ölçüm yapılıp değerlendirmeler yapıldı.

3.6. Histolojik Metodlar

3.6.1.Siyatik Sinir dokusu;

Deney sonunda alınan siyatik sinir dokuları %10'luk formaldehit içerisinde tespit edildi. Tespit sonunda çeşme suyunda yıkanan dokular, dehidrasyon ve parlatma işlemlerinden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan 4 μm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden geçirilen kesitlere hematoksilen-eozin (H-E) boyama metodu uygulandı. Boyanan preparatlar Leica DFC-280 araştırma mikroskopu ile incelendi.

3.6.2.Siyatik Sinir

Leica Q Win görüntü analiz sistemi kullanılarak, H-E boyama metodu uygulanan her kesitten, 100'lük büyütmede, aksonal değişiklikler (aksonlarda büzüşme, miyelin kılıfta dejenerasyon) tüm alanda incelendi. Aksonal değişiklikler; yok (0), hafif (1), orta (2), şiddetli (3) olarak skorlandı.

3.6.3.Aort dokusu;

Deney sonunda alınan aort dokuları %10'luk formaldehit içerisinde tespit edildi. Tespit sonunda çeşme suyunda yıkanan dokular, dehidrasyon ve parlatma

işlemlerinden geçirilerek parafine gömüldü. Parafin bloklardan 4 μm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden geçirilen kesitlere H-E ve orsein boyama metodları uygulandı. Boyanan preparatlar Leica DFC-280 araştırma mikroskopu ile incelendi.

3.6.4.Abdominal Aort

Leica Q Win görüntü analiz sistemi kullanılarak, H-E boyama metodu uygulanan her kesitten, 40'lık büyütmede, rastgele 6 alan seçilerek tunika medya kalınlığı ölçüldü. Elastik lifler Orsein boyama metodu uygulanan kesitlerde, elastik lif kaybına ve onduleli-kıvrımlı yapının bozulmasına göre değerlendirildi. Elastik lif hasarı, derecesine göre sağlam; 0, hafif; 1, orta; 2 ve şiddetli; 3 olarak x40'lık büyütmede skorlandı.

3.6.5.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, SPSS istatistiksel yazılım programı kullanılarak yapıldı. Bütün veriler aritmetik ortalama ± SH. olarak ifade edildi. Hot plate 1. ve 2. ölçüm ortalamalarını karşılaştırmak için Wilcoxon Signed Ranks Testi, hot plate total değerlerinin ölçümünü değerlendirmek için de Paired Samples Statistics testi uygulandı. Her iki ölçümde de grupların birebir değerlendirilmesinde ise Mann whitney U testi uygulandı ve $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Histolojik verilerin değerlendirilmesinde ise; gruplar arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Kan Glikoz seviyeleri

Kontrolve Kontrol25 Grupları;

Knt grubunda kan glikoz seviyeleri normal değerlerde seyredip 119.83±29,94 olarak ölçüldü. İkinci ölçümlerde bu değer 128,66±43 olarak ölçüldü; değerler arasında herhangi bir fark görülmemektedir.

Knt25 grubunun kan glikoz değerleri ise ilk ölçümde 130,00±14,25 olarak ölçüldü. Bu değer Knt grubuna göre istatistiksel olarakanlamlı bir fark göstermemektedir. İkinci ölçümlerde de bu değer 141.00±3,84 olarak ölçüldü. Knt grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı görülmedi, ayrıca ölçümler arasında da herhangi bir fark görülmedi.

Diyabet Grubu;

DM grubuna ait kan glikoz seviyesinde belirgin bir artış gözlendi ve bu artış 326,50 ±124,20 olarak ölçüldü. Ölçülen bu değer Kntgrubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermektedir ($p<0.005$). Bu artış ikinci ölçümlerde de (476,33± 191,60) devam etmektedir. Ayrıca DM grubunda birinci ve ikinci ölçümler arasında istatistiksel olarakanlamlı bir artış görülmektedir (tablo:6).

Diyabet25 ve Diyabet50 Grupları

DM25 grubunun kan glikoz seviyesi 295,00±58,90 olarak, DM50 grubu ise 237,50±42,65 olarak ölçüldü. Bu gruplardaki ilk ölçümler Knt grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermektedir ($p<0.005$). Bu gruplardaki ikinci ölçümler ise sırasıyla 411,33±172,67 ve 369,83±170,40 olarak ölçüldü. İkinci ölçümdeki artışlarda Knt grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir artışın devam ettiği görülmektedir. Ancak DM25 ve DM50 gruplarındaki yapılan bu ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi (Tablo:6).

Tablo 5: Kan Glikoz Seviyeleri

GRUPLAR	KAN GLİKOZ1	KAN GLİKOZ2
Knt	119,83±29,94	128,66±31,43
Knt25	130,00±14,25	141,00±3,84
DM	326,50 ±124,20[a]	476,33± 191,60[a b]
DM25	295,00±58,90[a]	411,33±172,67[a]
DM50	237,50±42,65[a]	369,83±170,40[a]

[a] Knt grubuna göre anlamlı artış; [b] ölçümler arasında anlamlı artış
(**Knt:** kontrol grubu; **Knt25:**Kontrol+25mg/kg ÜÇE verilen grup; **DM:** Diyabetes Mellitus; **DM25:**Diyabet+25mg/kg ÜÇE verilen grup; **DM50:** Diyabet+50mg/kg ÜÇE verilen grup). DM, DM25 ve DM50 gruplarının kan glikoz değerleri ve bu değerlerin Knt grubuyla kıyaslanması. Birinci ve ikinci ölçüm değerlerinin SPSS programı kullanılarak karşılaştırılması

Tablo 6: DM Gruplarında Ölçümler Arasındaki Fark

Gruplar	Ölçümler arasındaki fark	p değeri
DM	kanglikoz1 - kanglikoz2	0,041*
DM25	kanglikoz1 - kanglikoz2	0,131
DM50	kanglikoz1 - kanglikoz2	0,128

p<0.005* Ölçümler arasında anlamlı fark. (**DM:** Diyabet Mellitus; **DM25:** Diyabetes Mellitus; **DM50:** Diyabetes Mellitus). DM25 ve DM50 grupları arasındaki ölçümler arasındaki farkın değerlendirilmesi.

4.2.Hot Plate;

Kontrolve Kontrol25 Grupları;

Knt grubunda ikinci hafta sonunda yapılan hot plate ölçümünde ağrı eşiği 17,09±2,94 sn ölçülürken, altıncı hafta sonunda yapılan ölçümde bu değer 20,02±5,03sn olarak ölçüldü. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Knt25 grubunda ise ikinci hafta sonunda yapılan ölçümde ağrı eşiği 14,36±1,55sn değerlendirilirken, altıncı hafta sonunda yapılan ölçümde 19,38±3,46 sn olarak ölçüldü. Knt25 grubunun ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi. Ayrıca Knt25 grubunun ikinci hafta sonunda yapılan ölçümü Knt grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilirken (Tablo:8), altıncı hafta sonunda yapılan ölçüm arasında herhangi bir fark görülmedi.

Diyabet Grubu;

DM grubundaki ikinci hafta hot plate değerlendirmelerinde termal uyarana bağlı ağrı eşiği ölçümü 15,71±2,10 sn olarak değerlendirildi. Altıncı hafta sonundaki hot plate ölçülerinde ise bu değer 22,67±5,23 sn olarak değerlendirildi. Bu artışlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendiriliken (Tablo:7), DM grubunun ilk ve ikinci ölçümlerindeki değerlendirmeler Knt grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

Diyabet 25 ve Diyabet 50 Grupları;

DM25 grubunda ikinci hafta sonunda yapılan hot plate ölçümlerinde ağrı eşiği 15,88±3,07 sn olarak değerlendirilmiş, altıncı hafta ölçümlerinde ise bu değer 24,35±4,48 sn olarak ölçülmüştür. Bu ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi (Tablo:7). Ayrıca bu ölçümlerde ikinci hafta ölçümleri Knt grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken altıncı hafta sonundaki hot plate ölçümlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirildi (Tablo:8).

DM50 grubunda ise ikinci ve altıncı hafta ölçümlerindeki ağrı eşiği değerlendirilmesinde ilk ölçümde 14,33±1,71 sn olarak ölçülürken; altıncı hafta sonunda ise bu ölçüm 19,17±4,36 sn olarak ölçülmüş ve bu ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmiştir (tablo:7). İkinci hafta sonunda yapılan ölçüm Knt grubuyla kıyaslandığında anlamlı değerlendirilirken; altıncı hafta sonundaki ölçümlerde Knt grubuyla kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi (tablo:8).

DM50 grubundaki ölçüm DM grubuyla kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmedi. DM25 ve DM 50 grubundaki fark ilk ölçümde anlamlı görülmezken altıncı hafta sonundaki ölçümlerde anlamlı görülmektedir (tablo:8).

Tablo 7: Hot plate 1 ve 2 ölçümlerinde gruplar arasındaki farklılıklar ve istatsitiksel ölçümler

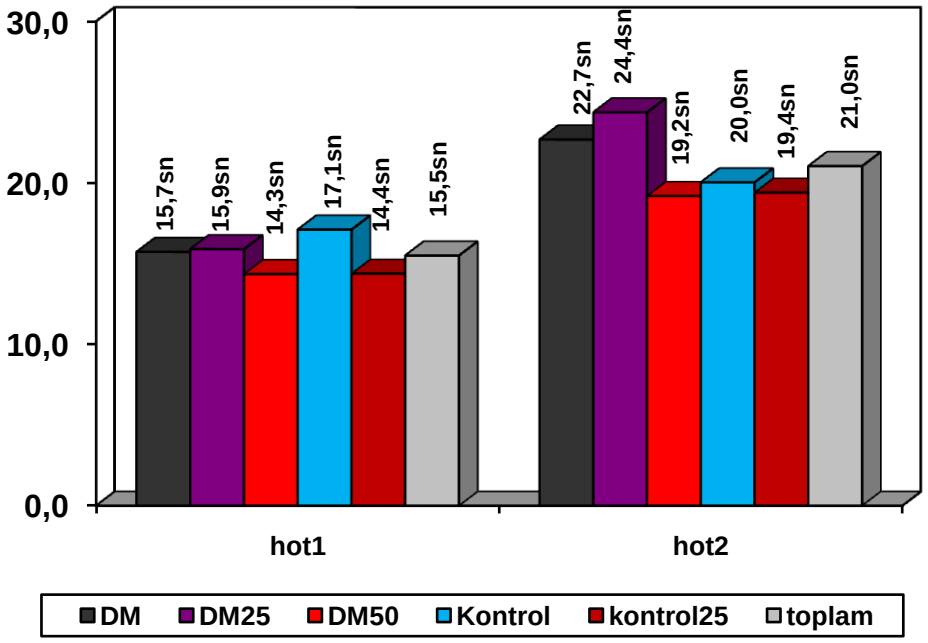
Gruplar	Hot plate 1	Hot plate 2	p değeri
Knt	17,09±2,94 sn	20,02±5,03 sn	0,169
Knt25	14,36±1,55 sn	19,38±3,46 sn	0,013*
DM	15,71±2,10 sn	22,67±5,23 sn	0,025*
DM25	15,88±3,07 sn	24,35±4,48 sn	0,008*
DM50	14,33±1,71 sn	19,17±4,36 sn	0,021*

*Hot plate 1 ölçümleri ile hot plate2 ölçümlerinde gruplar arasındaki fark anlamlı
ÜÇE'nin ağrı eşiği üzerine etkisi. Hot plate uygulanan diyabetik farelerde termal uyarana bağlı farelerin zamana bağlı verdikleri yanıtların ortalama değerleri. ÜÇE uygulanan gruplar Knt grubuyla SPSS programı kullanılarak karşılaştırıldı. $p<0.05$* anlamlı

Tablo 8: Grupların kendi arasında karşılaştırılması

Karşılaştırılan Gruplar	**Hot Plate 1** (p değeri)	**Hot Plate 2**(p değeri)
Knt-DM	0,369	0,213
Knt-DM25	0,414	0,034*
Knt-DM50	0,022*	0,935
Knt-Knt25	0,028*	0,650
DM-DM25	0,825	0,596
DM-DM50	0,171	0,211
DM25-DM50	0,354	0,031*
Knt25-DM	0,288	0,110
Knt25-DM25	0,369	0,034*
Knt25-DM50	0,935	0,744

(**DM:** Diyabetes Mellitus; **DM25:** Diyabet+25mg/kg ÜÇE verilen grup; **DM50:** Diyabet+50mg/kg ÜÇE verilen grup; **Knt:** Kontrol grubu; **Knt25:** Kontrol+25mg/kg ÜÇE verilen grup)ÜÇE verilen grupların hem kendi aralarında hem de Knt grubuyla, ilk ölçüm ve ikinci ölçüm değerlerinin karşılaştırılması. Bu karşılaştırılma SPSS programı kullanılarak değerlendirildi. $p<0.05$* anlamlı.



Grafik 1: Hot plate ortalamaları arasındaki değişimlerin gösterimi. (**DM:** Diyabetes Mellitus; **DM25:** Diyabet+25mg/kg ÜÇE verilen grup; **DM50:** Diyabet+50mg/kg ÜÇE verilen grup; **Knt:**Kontrol grubu; **Knt25:** Kontrol+25mg/kg ÜÇE verilen grup) Knt grupları ve farklı dozlarda ÜÇE verilen grupların ağrı eşiği değerlerinin sn cinsinden gösterimi ve hot plate 1 ve 2 ölçümleri arasındaki farklılıklarının gösterilmesi.

4.3.Siyatik Sinir

Kontrol ve Kontrol25 Grupları

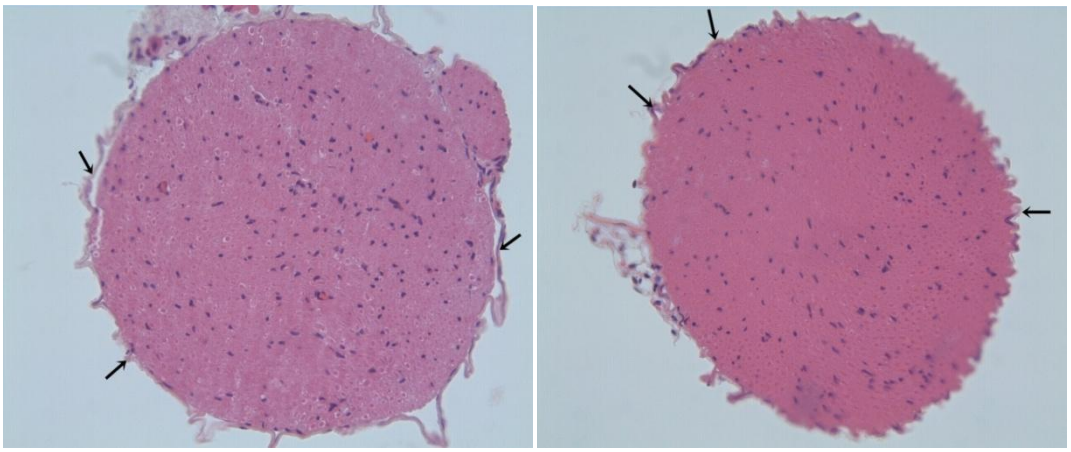
Knt ve Knt25 gruplarına ait kesitlerde, sinir telleri normal histolojik görünümde izlendi. Sinir tellerinin oluşturduğu fasiküller sıkı bağ dokusu yapısındaki perinöriyum tarafından sarılmış olarak izlendi (Resim 1. A ve B). Bu gruplarda eozinofilik olarak boyanan aksonların düzenli bir miyelin kılıf ile çevrelenmiş olduğu izlendi (Resim 2. A ve B).

DM Grubu

Bu gruba ait kesitlerde, miyelin kılıf yapısında bozulma, aksonlarda büzüşme gözlendi. Bu grubun histopatolojik skoru 2.12 ± 0.83 olarak hesaplandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DM grubunda gözlenen histolojik değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı tespit edildi (p=0.000). Bu grupta ayrıca bazı kesitlerde perinöriyumda kalınlaşma izlendi (Resim 3 A,B ve C).

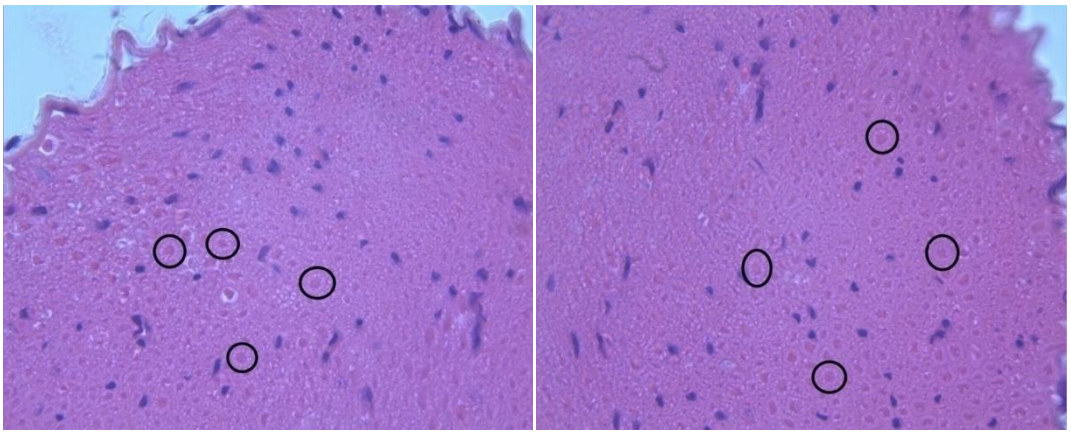
Diyabet 25 ve Diyabet 50 Grupları

DM grubunda gözlenen miyelin kılıf ve aksonlardaki dejeneratif değişikliklerin bu gruplarda azaldığı (DM25: 1,68 ± 0.69, DM50: 1.64 ± 0.91) ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi (p>0.05) (Resim 4 ve 5). Diğer yandan DM25 ve DM50 grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05).



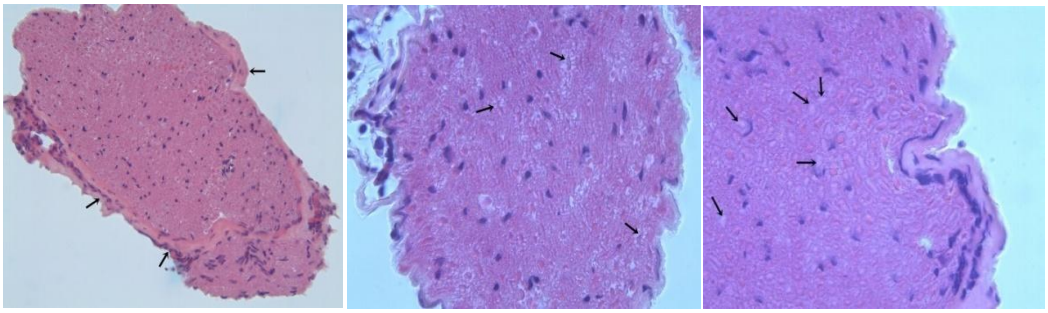
A B

Resim 1: A; Knt grubu, **B;** Knt25 grubu. Sinir tellerinin oluşturduğu fasikülü kuşatan perinöriyum (oklar), H-E X40 (Knt: Kontrol Grubu)



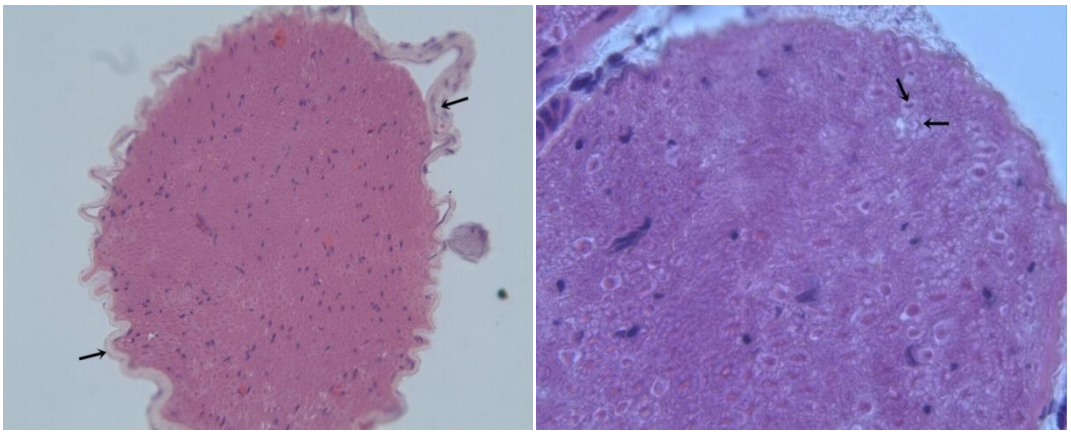
A B

Resim 2: A; Knt grubu, **B;** Knt25 grubuna ait siyatik sinir dokusu. Normal histolojik görünüme sahip miyelinlisinir telleri izlenmekte (daireler), H-E X100 (Knt:Kontrol Grubu, H-E: Hematoksilen Eozin Boyama)



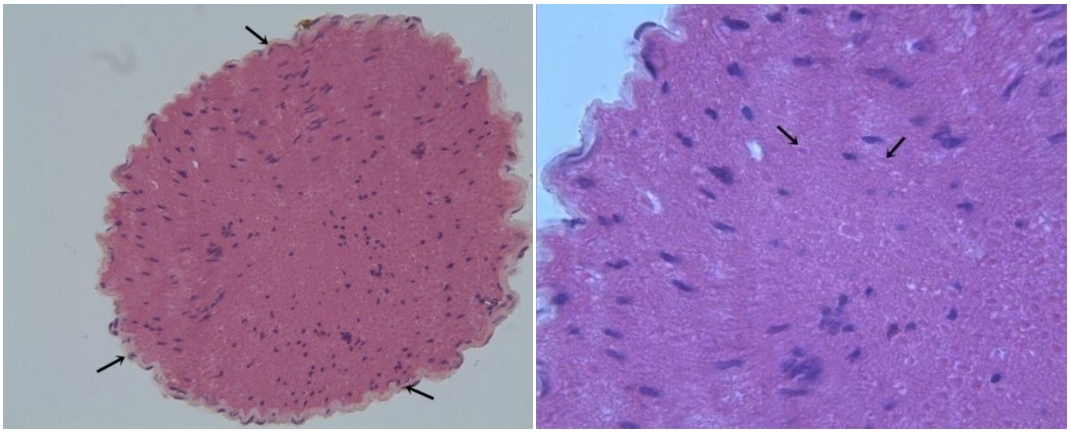
A **B** **C**

Resim 3: DM grubuna ait siyatik sinir dokusu ve kalınlaşmış perinöriyumlar. **A**; DM grubu; kalınlaşmış perinöriyum (oklar), H-E X40. **B**; DM grubu; aksonlarda büzüşme izlenmekte (oklar), H-E X100. **C;** DM grubu; miyelin kılıf yapısında izlenen bozulma (oklar), H-E X100. (DM: Diyabetes Mellitus, H-E: Hematoksilen Eozin Boyama).



A B

Resim 4: DM25 grubuna ait siyatik sinir dokusu ve perinöriyumlar. **A;** DM25 grubu; perinöriyumda kalınlaşmanın yer yer devam ettiği gözlenmekte (oklar),H-E X40**. B;** DM25 grubu; sağlam akson yapıları arasında izlenen büzüşmüş aksonlar (oklar), H-E X100.(DM25: Diyabetes Mellitus+25mg/kg ÜÇE verilen grup)



A B

Resim 5: DM50 grubuna ait siyatik sinir dokusu ve perinöriyumlar. **A;** DM50 grubu; perinöriyumun Knt grubuna benzer histolojik yapıda olduğu izlenmekte (oklar), H-E X40, **B;** DM50 grubu; aksonlarda büzüşmenin azaldığı izlenmekte (oklar), H-E X100.

Tablo 9: Grupların histopatolojik skoru

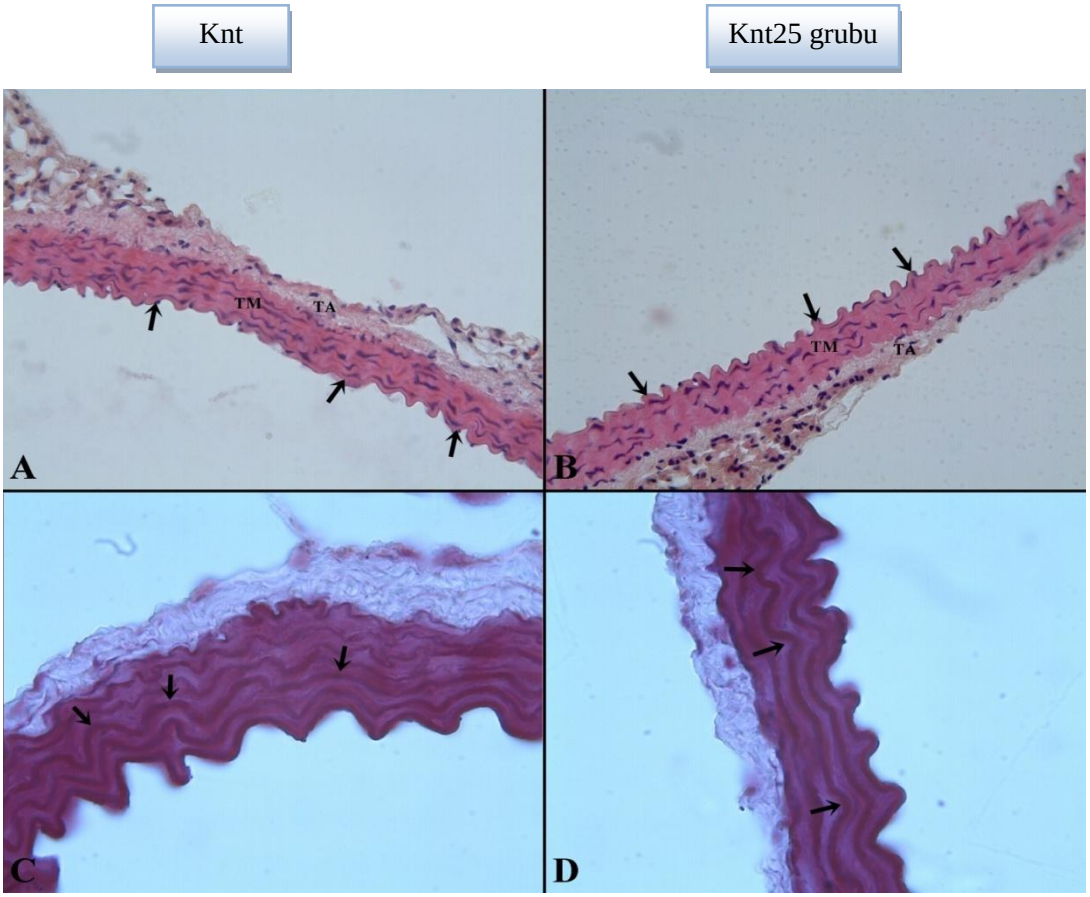
Gruplar	Histopatolojik skor
Knt	0.48 ± 0.65
Knt + 25	0.16 ± 0.37
DM	2.12 ± 0.83[a]
DM + 25	1,68 ± 0.69
DM + 50	1.64 ± 0.91

[a] Knt. grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış (p=0.000)

4.4.Abdominal Aort

Kontrol ve Kontrol25 Grupları:

H-E boyama metodu uygulanan aort kesitlerinin normal histolojik yapıya sahip olduğu izlendi. Tunika intima ve media tabakaları düzenli bir görünüme sahipti (Resim 6A, 6B). Tunika media kalınlığı Knt grubunda 35.44 ± 4.07, KNT25 grubunda 35.04 ± 2.61 olarak ölçüldü. Orsein boyama metodu uygulanan kesitlerde, düz kas hücreleri arasında konsantrik bir şekilde organize olmuş elastik lameller yer almaktaydı (Resim 6C, 6D).

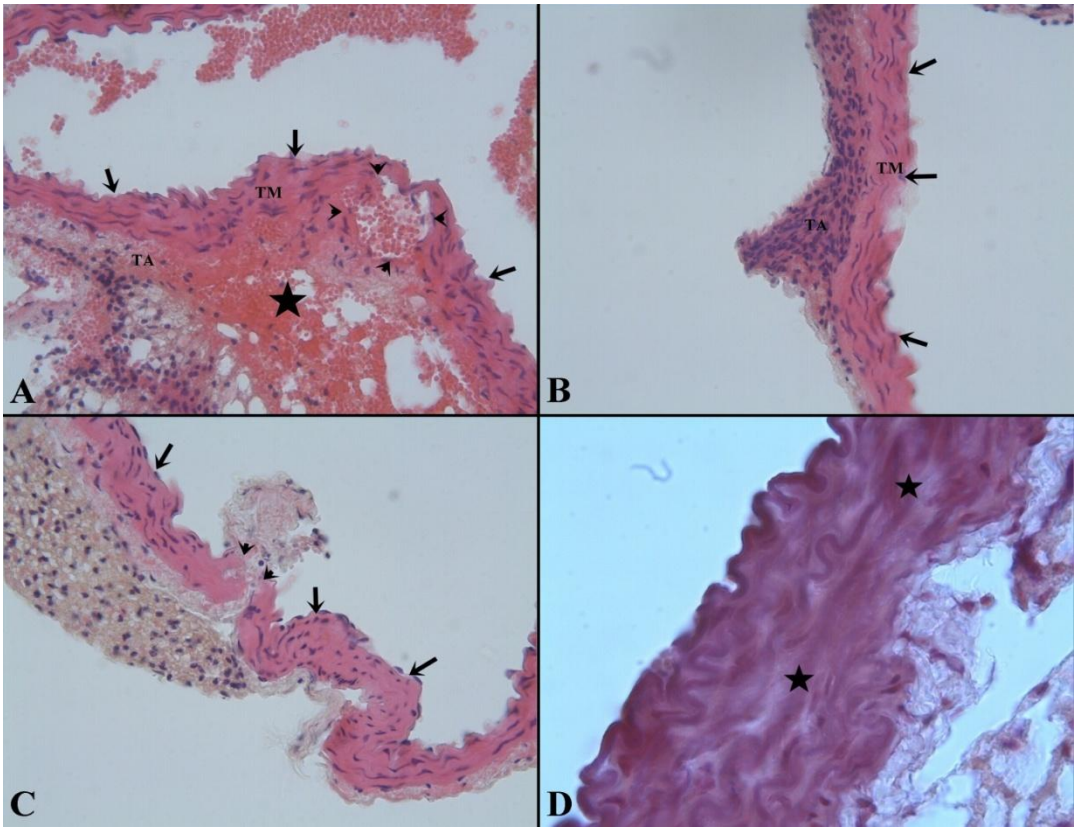


Resim 6: Knt ve Knt25 grubuna ait abdominal aort dokusu görüntüsü. **A, B;** Aort duvarının normal histolojik görünüme sahip olduğu izleniyor. Tunika intima (oklar), tunika media (TM), tunika adventisya (TA), H-E; X40. **C, D;** Elastik liflerin onduleli-kıvrımlı yapıları (oklar). Orsein; X100

Diyabet Grubu;

Bu gruba ait H-E boyama metodunun uygulandığı kesitlerde, damar duvarı bütünlüğünde bozulma, hemoraji ve tunika adventisyada infiltrasyon gibi dejeneratif değişiklikler izlendi (Resim 7. A, B ve C). Bu grubun tunika media kalınlığı 37.14 ± 4.94 olarak tespit edildi. Orsein uygulanan kesitlerde elastik lamellerde incelme, düzleşme ve lamellerin organizasyonunda bozulma izlendi (Resim 7. D). Tunika media kalınlığı açısından Knt grubu ile DM grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken ($p>0.05$), elastik lif hasarı yönünden gruplar arasında anlamlı fark ($p=0.03$) tespit edildi.

DM grubu



Resim 7: DM grubuna ait abdominal aort dokusu histolojik görüntüsü. **A;** Damar duvarında hemoraji ve düzensizlik izlenmekte. **B;** Tunika adventisya tabakasında infiltrasyon (yıldız). **C;** Damar duvarıbütünlüğünde bozulma (ok başları)Tunika intima (oklar), tunika media (TM), tunika adventisya (TA), H-E; X40. **D;** Elastik lif kaybı ve onduleli yapıda bozulma olduğu izlendi (oklar). Orsein; X100

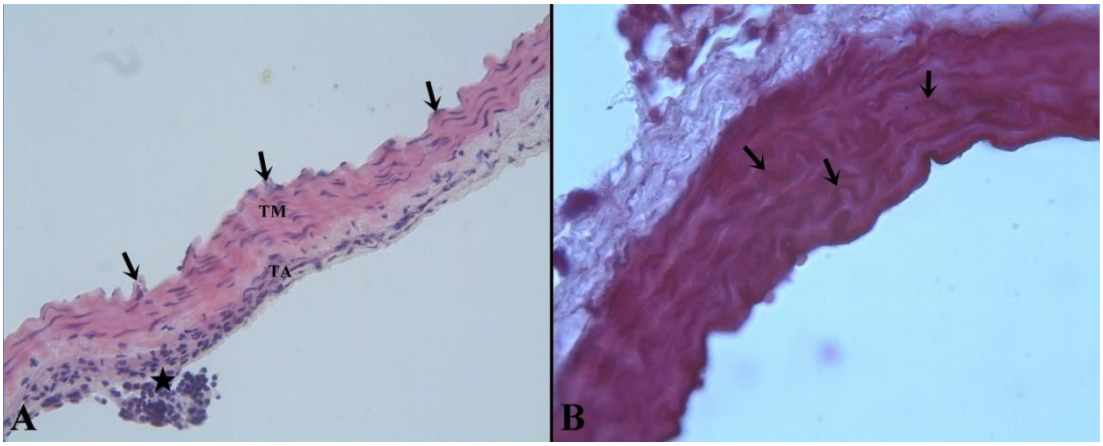
Diyabet 25 ve Diyabet 50 Grupları;

DM25 grubuna ait bazı kesitlerde dejeneratif değişiklikler devam etmekteydi (Resim 8. A). Bu grubun tunika media kalınlığı 37.35 ± 3.35, elastik lif hasarı 1.33 ± 0.52 olarak saptandı. Elastik lif hasarının DM grubuna göre azaldığı (Resim 8. B), ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

DM50 grubuna ait kesitlerde, hafif düzeyde tunika adventisya inflamasyonu dışında herhangi bir dejeneratif değişiklik izlenmedi (Resim 9. A). DM50 grubunun tunika media kalınlığı 33.96 ± 8.37 olarak, elastik lif hasarı 1.00 ± 0.89 olarak ölçüldü (Resim 9. B). Bu gruptaki tunika media kalınlığının ve elastik lif hasarının DM grubuna göre azaldığı, ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

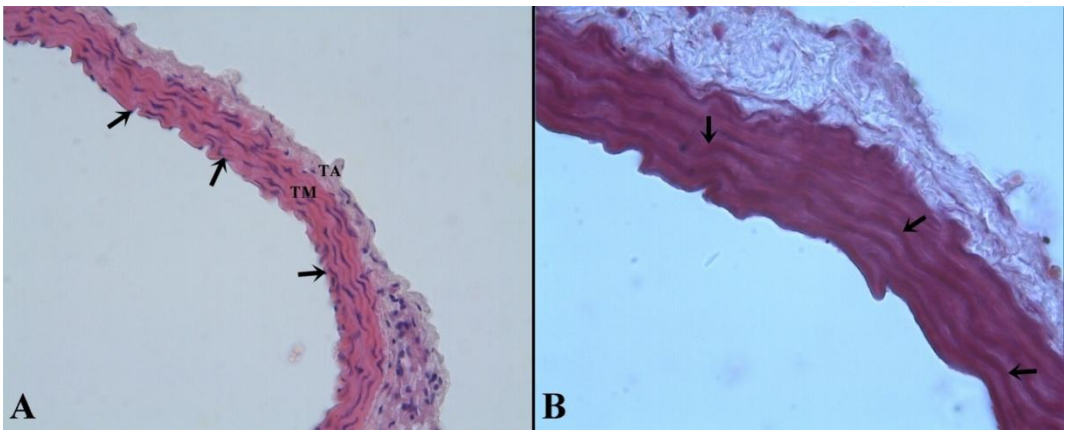
Diğer yandan, üzüm çekirdeği uygulamasına bağlı olarak dejeneratif değişikliklerdeki azalma, DM50 grubunda daha belirgin olarak izlendi, ancak bununla birlikte DM25 ile DM50 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

DM25 grubu



Resim 8: DM25 grubuna ait abdominal aort dokusu histolojik görüntüsü. **A;** Tunika adventisya tabakasında infiltrasyon (yıldız) Tunika intima (oklar), tunika media (TM), tunika adventisya (TA), H-E; X40. **B;** Elastik liflerin daha belirgin olduğu izlenmekte (oklar). Orsein; X100.

DM50 grubu



Resim 9: DM50 grubuna ait abdominal aort dokusu histolojik görüntüsü. **A;** Histolojik değişikliklerin belirgin derecede azaldığı izlenmekte. Tunika intima (oklar), tunika media (TM), tunika adventisya (TA), H-E; X40. **B;** Elastik liflerin Knt grubuna benzer şekilde görünümü (oklar). Orsein X100 (Knt: Kontrol grubu).

Tablo 10: Grupların tunika medya kalınlığı ve elastik lif dejenerasyonu

Gruplar	Tunika Media Kalınlığı	Elastik Lif
Knt	35.44 ± 4.07	0.50 ± 0.55
Knt+ 25	35.04 ± 2.61	0.67 ± 0.52
DM	37.14 ± 4.94	1.67 ± 0.82[a]
DM + 25	37.35 ± 3.35	1.33 ± 0.52
DM + 50	33.96 ± 8.37	1.00 ± 0.89

[a] Knt. grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış (p=0.03)

5.TARTIŞMA

Günümüzde diyabetes mellitus gibi kronik hastalıklar önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Her yıl dünyada 8 ile 14 milyon insan; diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hayatını kaybetmektedir (148). Kronik bir hastalık olan DM' nin seyri sırasında hastalarda, hastalığın temel özelliklerinden olanhiperglisemiyle, gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan toksik maddeler ve uygulanan tedavinin yan etkilerine bağlı olarak, akut ve kronik komplikasyonlar gelişmektedir (149). Diyabetik hastalarda görülen en yaygın kronik komplikasyonlardan biri de diyabetik nöropatidir.

Diyabetik periferal nöropati, diyabetik hastaların % 60-70'ini etkilemektedir (150, 151). Duyusal nöropati veya koruyucu duyu kaybı ile ilişkili güncel bir tedavi seçeneği yoktur. Ağrılı diyabetik nöropati için mevcut tedavi ilaç odaklı bir tedavidir. Semptomatik nöropatik ağrıda trisiklik antidepresanlar, antiepileptikler, narkotik analjezikleri içeren standart oral tedaviler ve kapsaisin kullanılmakta ve kullanılan bu ilaç tedavileri de uyuşukluk (%10-60), letarji (% 16-20) ve hastanın düşme riskini iki kat artırması nedeniyle bu ajanların kullanımını önemli ölçüde sınırlandırılmaktadır (152-155).

Doğal ürünlerin kullanımı, başta ilaç içerikli bitkiler, ilaçla tedavi için yeni tedavi seçeneği arayışı, hastalığın önlenmesi ve bakımı, insanlık tarihinde tıp pratiğinin en eski yaklaşımlarından biridir. Son çalışmalar da ilaç kaynağı olarak doğal ürünleri pekiştirmektedir (156, 157). Ayrıca bitkisel ilaçlar ve ilgili bileşiklerin, ağrılı nöropatinin kontrolünde etkili olduğu rapor edilmiştir (158, 159).

Falavonoid yapılı Naringinin STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda, plazma insulin seviyesini artırdığı ve kan glikoz seviyesini düşürdüğü rapor edilmiş (160) ve serbest radikallerin üretimini azaltarak nöroprotektif etkileri gösterilmiştir (161). Birçok doğal ürünler gibi, zeytin yaprağı ekstresinin içerdiği fenolik yapılardan dolayı güçlü bir antioksidan olduğu (162), bu nedenle de deneysel diyabette yüksek glikozun indükleği hücre ölümünü engellediğini ve termal ağrıyı azalttığı gösterilmiş ayrıca diyabetik nöropatide alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmüştür (163). Ayrıca bir nöropeptit olan *galaninin* deneysel diyabet bulgularında diyabetik nöropatik semptomlarını azalttığı görülmüştür (164). Yine bir bitki olan *hygrophila spinosa* ekstresinin de diyabetik ratlarda diyabetik nöropatiyi zayıflatmış ve klinik

tedavide potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceği ileri sürülmüştür (165). Ayrıca B12 vitamininin demiyelinizasyonu azalttığı ve sinir lifleri yoğunluğunu ve boyunu koruduğu rapor edilmiştir (165), plasebo kontrollü başka bir çalışmada ise somatik ve otonom semptomları önemli derece iyileştirdiği rapor edilmiştir (166), B12 vitamininin yalnız ya da diğer formlarıyla birlikte kombine kullanımında semptomatik bulgularda belirgin bir rahatlama elektrofizyolojik olarak gösterilmiştir (167).

Yapılan bu çalışmada da diyabetin en sık komplikasyonu olan diyabetik nöropati ve makrovasküler hasar üzerine üzüm çekirdeği ekstresinin etkileri araştırıldı.

Bu çalışma sonucunda elde ettiğimiz bulgularda, DM grubundaki kan glikoz seviyesi Knt grubuna göre anlamlı bir artış göstermektedir. Bu gruptaki ölçümler arasında belirgin bir artışın deney boyunca devam ettiği görülmüştür. DM25 ve DM50 gruplarındaki ölçümlerde ise Knt grubuna göre kan glikoz değerleri yönünden anlamlı artış tespitedilmiştir. Ancak DM25 ve DM50gruplarında kan glikoz ölçüm değerleri birbirlerine yakın ölçüldü. Daha önce yapılan bir çalışmada da belirtildiği gibi (121) ÜÇE' nin antihiperglisemik etkisinden dolayı DM25 ve DM50 gruplarında ikinci ölçüme kadar geçen zaman aralığında kan glikoz artışını anlamlı derecede önlediği görülmektedir.

Siyatik sinirin histolojik bulguları ve hot plate ölçümlerindeki değerlendirmelerde ise; hot plate ölçümlerinin gruplar arasındaki değerlendirilmesinde tüm gruplarda 2. ölçümde (Knt grubu hariç) hot plate ölçüm ortalamalarının arttığı görülmekte ve bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı olduğu değerlendirilmektedir. DM grubundaki bu artış histolojik olarak değerlendirildiğinde DM grubundaki histopatolojik hasar skoru, Knt grubuna göre anlamlı artış göstermekte, DM grubundaki siyatik sinir hasarına bağlı olarak da hot plate değerlerinde artış görülmektedir. Diyabete bağlı gelişen nöropatide; duyu sinir liflerinin dejenerasyonu, allodini, termal hipo ve hiperaljezi, mekanik hipoaljezi sinir kan akımı ve sinir ileti hızında azalma görülmektedir (168). Buna bağlı olarak da DM grubundaki hasara bağlı olarak termal uyarana verilen ağrı eşiği yanıtları altıncı hafta sonunda daha da uzamış olarak kaydedilmiştir. DM25 grubunda histolojik olarak siyatik sinir hasarının daha az olduğu tespit edildi, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak DM25 grubundaki siyatik sinir hasarının azalmasına bağlı

olarak ikinci hot plate ölçümlerinde ağrı eşiği değerleri Knt grubuna yakın olarak ölçüldü. DM50 grubunda histopatolojik hasarın daha az olduğu, Knt grubuna yakın bir değerde kaldığı görülmesine rağmen, bu değer istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. DM50 grubundaki siyatik sinir hasarının daha da az olması ile ilişkili bir şekilde ikinci hot plate ölçümlerinde ağrı eşiği süreleri Knt grubuna yakın sürelerde ölçüldü. DM50'de sinir hasarının Knt grubuna yakın değerde kalması, buna bağlı olarak da termal uyarana verilen ağrı eşiği süresinin de Knt grubu ağrı eşiği değerlerine yakın çıkmasına sebep olmuştur. Daha önce yapılan başka bir çalışmada ÜÇE'nin antinosiseptif etkileri gösterilmiş (169); ancak bizim yaptığımız çalışmada ise diyabetin neden olduğu nöropatinin gelişimini yavaşlattığı sonucuna varılmış ve siyatik sinir hasarının azaltmasına bağlı olarak da ağrı eşiği değerlerini Knt grubu değerlerine yakın olmasına neden olmuştur. Bu verilere göre ÜÇE' nin analjezik etkisinin olmadığıönerilebilir.

Grupların kendi arasında kıyaslandığında ise Knt grubunun DM grubuyla arasında hot plate ölçümlerinde anlamlı bir fark görülmemiştir. DM grubundaki histopatolojik hasar düzeyi göz önüne alındığında DM grubunda deney hayvanlarında hasara bağlı his kaybı ve bu his kaybına bağlı olarak da termal uyarana yanıt uzamış ve ölçümler arasında anlamlı bir değerlendirilme yapılamamıştır. Knt grubunun DM50 grubuyla kıyaslamasında ilk ölçümde aradaki fark anlamlı görülmüş ve bu fark ilk ölçümde siyatik sinirin henüz yeterli düzeyde koruma sağlamadığını ve buna bağlı olarak da hassasiyet oluşturduğunu göstermektedir. Hassasiyetin gelişmesine bağlı olarakta ilk ölçümde deney hayvanlarının termal uyarana bağlı ağrı eşiğinin düşük olmasına ve buna bağlı olarakta ilk ölçümde anlamlı bir fark görülmektedir. İkinci ölçümde ise geçen sürede sinir hasarının korunmasında *(histolojik bulgular)* yeterli düzeyde olabildiği ve buna bağlı olarak termal uyarana verilen yanıt, Knt grubuna yakın bir değerde olduğundan dolayı aradaki fark anlamlı görülmemiştir. Knt grubu ve DM25 grupları arasındaki ölçümlerde, ilk ölçümde fark görülmemesine rağmen ikinci ölçümde anlamlı görülmesi; ÜÇE'nin çalışma süresi boyunca siyatik sinirde his kaybını önlediğini, hassasiyet oluşturduğunu ancak DM25 grubunda siyatik sinir hasarının korunmasında yeterli düzeyde olmadığını göstermektedir. DM25 ve DM50 gruplarında ise ikinci ölçümde anlamlı bir artış görülmüş ve bu artışta DM50'de doza

bağlı sinir hasarının daha az olduğunu göstermektedir. Histolojik değerlendirmelerde de DM50 grubunda siyatik sinir hasarının daha az olduğunu desteklemektedir.

Knt grubunda ölçümler arasında herhangi bir fark görülmemesine rağmen Knt25 grubunun ölçümleri arasında anlamlı bir fark görülmüş; Knt25 grubunun Knt grubuna göre ilk ölçümündeki fark anlamlı değerlendirilmiştir. Herhangi bir siyatik sinir hasarının olmamasına rağmen ilk ölçümdeki farklılık deney hayvanlarının ortama uyum sağlama problemi ve ortamın hava sıcaklığının düşük olması gibi durumlar göz önünde tutulmalıdır.

Daha önceki yapılan çalışmalarda ÜÇE'nin, STZ'nin indüklediği diyabetik ratlarda *schwan* hücrelerinin hasarını iyileştirdiği, demiyelinizasyonu kısmen azalttığı, sinir ileti hızındaki azalmayı düzelttiği, periferal sinirlerde yapısal ve fonksiyonel anormallikleri önlediği gösterilmiş (170), ÜÇE'nin sinir fonksiyonlarını kısmen koruduğu gösterilmiştir (171), ancak bu çalışmalarda daha uzun bir süre kullanılmıştır. Yaptığımız çalışmada ise ÜÇE'nin daha önceki çalışmalara nazaran daha kısa sürede de etkili olduğunu göstermektedir.

Yine yürütülen bu çalışmada abdominal aorta bulgularında da DM grubunda damar duvarı bütünlüğünde bozulma, hemoraji ve tunika adventisyada infiltrasyon gibi dejeneratif değişiklikler ve elastik lamellerinde incelme, düzleşme ve lamellerin organizasyonunda bozulmalar görüldü, DM grubundaki hasar; Knt grubuna göre Tunika media kalınlığı arasında anlamlı fark görülmezken elastik lif hasarındaki fark anlamlı değerlendirildi.

DM25 grubunda dejeneratif değişikler devam etmiş, elastik lif hasarı DM grubuna göre azalma göstermiştir ancak bu azalma anlamlı değerlendirilmemiştir. DM50 grubuna ait kesitlerde, hafif düzeyde tunika adventisya inflamasyonu dışında herhangi bir dejeneratif değişiklik izlenmedi. Bu gruptaki tunika media kalınlığının ve elastik lif hasarının DM grubuna göre azaldığı tespit edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir. Diğer yandan ÜÇE uygulamasına bağlı DM50 grubunda hasarın daha az olduğu görülmekte, ancak DM25 ve DM50 arasındaki fark anlamlı değerlendirilmemektedir.

Diğer yandan daha önceki çalışmalarda ÜÇE'nin diyabete bağlı gelişen vasküler komplikasyonlar ile ilgili olarak ÜÇE üzerinde durulmuş, kan basıncı üzerindeki

olumlu etkileri (172), mikrodolaşımı geliştirdiği, endotelyal disfonksiyonu iyileştirdiği rapor edilmiştir (173). Diyabetik hastalarda ve diyabetik hayvan modellerinde antioksidanların diyabete bağlı komplikasyonları ve oksidatif stresi azalttığı gösterilmiştir (174). ÜÇE'nin ROS üretimini ve NADPH oksidaz aktivasyonunu baskılayarak antiproliferatif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir(174).Antihiperglisemik özelliklere sahip olması, nefropati ve periferal nöropatiyi koruması yanı sıra güçlü bir antioksidan ve doğal bir üründür (176).

Otonom, motor ve duyusal, miyelinli ve miyelinsiz, tüm sinir lifleri diyabetten olumsuz bir şekilde etkilenmektedir (177). DPN'nin etyolojisinde birçok faktör etkilidir. Diyabetin süresi ve glisemik kontrol yanı sıra makro ve mikrovasküler hastalıklar da DPN ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (178). DPN'nin patogenezinde sinir kan akımının azalmasının önemli bir etkisi olduğu açıktır (177). Ayrıca, diyabette sinir ve endotelyal disfonksiyon, vazokonstruksiyon ve sinir iskemisi oksidatif stresin neden olduğu pro-inflamatuar markerlerin yükselmesi ile de ilişkilendirilmiştir (179, 180).

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada vasküler ve siyatik sinir hasarını önlemede ÜÇE' nin etkisi üzerinde durulmuştur. Çalışmanın verilerine bakıldığında siyatik sinirde meydana gelen hasar, doza bağlı olarak belirgin düzeyde düzelme göstermiş, daha önce yapılan çalışmalara yakın sonuçlar elde edilmiştir. Diyabetin siyatik sinirde meydana getirdiği hasar ÜÇE' nin etkisiyle büyük oranda düzelmiş ve bunun dolaylı bir göstergesi olarak da ÜÇE gruplarının ağrı eşiği değerleri kontrol grubu değerlerine yakın ölçülmüştür. Fakat ÜÇE' nin analjezik etkilerinin olmadığı görülmüştür. Aynı zamanda vasküler hasar üzerindeki olumlu etkisi de doza bağlı olarak daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca daha önceki yapılan uzun süreli çalışmalardaki süre göz önünde tutulduğunda diyabete bağlı gelişen komplikasyonlarda ÜÇE' nin koruyuculuğunun daha erken sürede başladığı görülmüştür. DPN'nin patogenezinde vasküler hasar, glisemik kontrol ve endotelyal disfonksiyonun etkisi göz önünde tutularak, ÜÇE' nin, DPN' nin patogenezinde de etkili olduğu görülmektedir.

ÜÇE'nin antioksidan, antihiperglisemik, damar koruyucu ve sinir hasarını azaltıcı/önleyici etkilerine bağlı olarak diyabete bağlı gelişen komplikasyonlarda önemli koruyucu/sağaltıcı etkilerinin olduğutespit edilmiştir. Bütün bunlar gözönüne alındığında ÜÇE üzerinde durulması gereken açık bir çalışma alanı olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation: Diabetes Atlas, 6th Edition 2014, http://www.idf.org/Diabetesatlas.org adresinden 20/01/2015 tarihinde erişilmiştir.
2. Tapp, R., & Shaw. J. (2009). *"Epidemiology of diabetic neuropathy," in Diyabetic Neuropathy,* S. Tesfaye and A. Boulton, Eds., Oxford University Press, Oxford, UK, 2009.
3. American Diabetes Association. (2010). *Standards of medical care in Diabetes.* Diabetes care, 33(Supplement 1), S11-S61.
4. Chong, M. S., & Hester, J. (2007). *Diabetic painful neuropathy: Current and future treatment options.*(vol 67, pg 569, 2007). *DRUGS*, *67*(12), 1702-1702.
5. Bridges, D., Thompson, S. W. N., & Rice, A. S. C. (2001). *Mechanisms of neuropathic pain.* British journal of Anaesthesia, 87(1), 12-26.
6. Barrett, A. M., Lucero, M. A., Le, T., Robinson, R. L., Dworkin, R. H., & Chappell, A. S. (2007). *Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review*. Pain medicine, 8(s2), S50-S62.
7. Morrish, N. J., Stevens, L. K., Fuller, J. H., Keen, H., & Jarrett, R. J. (1991). *Incidence of macrovascular disease in Diabetes mellitus: the London cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics.*Diabetologia, 34(8), 584-589.
8. Pikulski, M., & Brodbelt, J. S. (2003). *Differentiation of flavonoid glycoside isomers by using metal complexation and electrospray ionization mass spectrometry*.Journal of the American Society for Mass Spectrometry, *14*(12), 1437-1453.
9. Yamada, J., & Tomita, Y. (1996). *Antimutagenic activity of caffeic acid and related compounds.* Bioscience, biotechnology, and biochemistry, 60(2), 328-329.
10. Han, C. (1997). *Screening of anticarcinogenic ingredients in tea polyphenols.*Cancer letters, 114(1), 153-158.

11. Santos, K. F. R., Oliveira, T. T., Nagem, T. J., Pinto, A. S., & Oliveira, M. G. A. (1999). *Hypolipidaemic effects of naringenin, rutin, nicotinic acid and their associations*. Pharmacological Research, 40(6), 493-496.
12. Mitsui, T., Yamada, K., Yamashita, K., Matsuo, N., Okuda, A., Kimura, G., & Sugano, M. (1995). *E1A-3Y1 cell-specific toxicity of tea polyphenols and their killing mechanism.*International journal of oncology, 6(2), 377-383.
13. Sorata, Y., Takahama, U., & Kimura, M. (1988). *Cooperation of quercetin with ascorbate in the protection of photosensitized lysis of human erythrocytes in the presence of hematoporphyrin*. Photochemistry and photobiology, 48(2), 195-199.
14. Guyton, A. C., & Hall, J. E. Çeviri: Çavuşoğlu H. *Yeğen BÇ, Textbook of Medical Physiology [Tıbbi Fizyoloji, 11. Basım, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti., 2007]*.
15. Barrett, A. M., Lucero, M. A., Le, T., Robinson, R. L., Dworkin, R. H., & Chappell, A. S. (2007). *Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review.*Pain medicine, 8(s2), S50-S62.
16. American Diabetes Association. (2010). *Diagnosis and classification of Diabetes mellitus.* Diabetes care, 33(Supplement 1), S62-S69.
17. Joslin, E. P., & Kahn, C. R. (Eds.). (2005). *Joslin's Diabetes Mellitus: Edited by C. Ronald Kahn...[et Al.]*. Lippincott Williams & Wilkins.
18. Ayoub, R. S. (2009). *Effect of exercise on spatial learning and memory in male diabetic rats.*Int J Diabetes& Metabolism, 17, 93-98.
19. Gispen, W. H., & Biessels, G. J. (2000). *Cognition and synaptic plasticity in Diabetes mellitus.* Trends in neurosciences, 23(11), 542-549.
20. American Diabetes Association. (2008). *Diagnosis and classification of Diabetes mellitus.*Diabetes care, 31(Supplement 1), S55-S60.
21. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem Klavuzu-2011, 5. Baskı, Ankara, Miki Matbaacılık; 2011:1-20.
22. Turner, R. C., Cull, C. A., Frighi, V., Holman, R. R., & UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. (1999). *Glycemic control with*

diet,sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 Diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). Jama, 281(21), 2005-2012.

23. Özata, M., & Yönem, A. (Eds.). (2006). *Endokrinoloji: Metabolizma ve Diyabet*. İstanbul Medikal.
24. Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H., & Selda, T. E. L. O. (2005). *Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum.* Fırat Tıp Dergisi, 10(3), 117-122.
25. Uludağ, M. O. (2010) *Diyabete Bağlı İkincil Hastalıklar (Komplikasyonlar)*. Diyabet ve Obezite, 39.
26. Altuntaş, Y. (2003). *Diyabetin Akut Metabolik Komplikasyonları.*Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology, 1(3), 214-218.
27. Kitabchi, A. E., & Nyenwe, E. A. (2006). *Hyperglycemic crises in Diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state.* Endocrinology and metabolism clinics of North America, 35(4), 725-751.
28. Williams, G., & John, C. Pickup (2004).. *Handbook of Diabetes.*, Blackwell Publishing, Oxford.
29. Chiasson, J. L., Aris-Jilwan, N., Bélanger, R., Bertrand, S., Beauregard, H., Ékoé, J. M., ... & Havrankova, J. (2003). *Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state.* Canadian Medical Association Journal, 168(7), 859-866.
30. Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Murphy, M. B., Barrett, E. J., Kreisberg, R. A., Malone, J. I., & Wall, B. M. (2001). *Management of hyperglycemic crises in patients with Diabetes.*Diabetes care, 24(1), 131-153.
31. Fisher, J. N., Murphy, M. B., & Rumbak, M. J. (1994). *Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic, hyperosmolar nonketotic state*.Joslin's Diabetes Mellitus, 13th Ed. Kahn CR, Weir GC et al (eds). Lea and Febiger, Philadelphia.
32. Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Murphy, M. B., Barrett, E. J., Kreisberg, R. A., Malone, J. I., ... &*American Diabetes Association. (2004). Hyperglycemic crises in Diabetes.*Diabetes care, 27, S94.

33. Saraç, Z. F., & Savaş, S. (2012).*Bilinç bozukluğunun metabolik nedenlerine yaklaşım: I. Endokrin nedenler.*Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine

34. Bucala, R., Tracey, K. J., & Cerami, A. (1991). *Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental Diabetes.* Journal of Clinical Investigation, *87*(2), 432.

35. Tan, K. C., Chow, W. S., Ai, V. H., Metz, C., Bucala, R., & Lam, K. S. (2002). *Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 Diabetes.* Diabetes care, 25(6), 1055-1059.

36. Türkseven, S., & Ertuna, E. (2012). *Glikoz Metaboliti Metilglioksalin Vasküler Gevşeme Yanıtlarına Etkisi*.Cilt 26, Sayı 2, 103 - 109

37. Dursunoğlu, D., Evrengül, H., Kaftan, A., Kılıç, M., & Sermez,Y. (2004). *Koroner ateroskleroz ve diyabet.* Turkiye Klinikleri Journal of Cardiology, 17(1), 55-60.

38. Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J. D., & Wentworth, D. (1993). *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.* Diabetes care, 16(2), 434-444.

39. Johnstonemd, M. T., & Kinzfogl, G. P. (2005). *Diabetes Mellitus and heart disease.*In Diabetes and Cardiovascular Disease (pp. 579-628). Humana Press.

40. Cleeman, J. I., Grundy, S. M., Becker, D., & Clark, L. T. (2001). *Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III).*Jama, *285*(19), 2486-2497.

41. Işık, S., Delibaşı, T., Berker, D., Aydın, Y., & Güler, S. (2009). *Kalp hastalıklarında diyabet yönetimi.* Anadolu Kardiyol Derg, 9(3), 238-47.

42. Parikh, A., Sochett, E. B., McCrindle, B. W., Dipchand, A., Daneman, A., & Daneman, D. (2000). *Carotid artery distensibility and cardiac function in adolescents with type 1 Diabetes.*The Journal of pediatrics, 137(4), 465-469.

43. Glagov, S., Weisenberg, E., Zarins, C. K., Stankunavicius, R., & Kolettis, G. J. (1987). *Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries.*New England Journal of Medicine, 316(22), 1371-1375.

44. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1994).*The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent Diabetes-mellitus.*New England Journal of Medicine, 329(14), 977-986.

45. Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A. W., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., ... & Holman, R. R. (2000). *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 Diabetes (UKPDS 35): prospective observational study.*Bmj, 321(7258), 405-412.

46. Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., & Schootman, M. (2008). *Epidemiology of Diabetes and Diabetes-related complications.* Physical therapy, 88(11), 1254-1264.

47. Prospective Studies Collaboration. (2002). *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies.*The Lancet, 360(9349), 1903-1913.

48. Folsom, A. R., Rasmussen, M. L., Chambless, L. E., Howard, G. E. O. R. G. E., Cooper, L. S., Schmidt, M. I., & Heiss, G. E. R. A. R. D. O. (1999). *Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and Diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators.* Diabetes Care, 22(7), 1077-1083.

49. Delbin, M. A., & Trask, A. J. (2014). *The diabetic vasculature: Physiological mechanisms of dysfunction and influence of aerobic exercise training in animal models.*Life sciences, 102(1), 1-9.

50. Lerman, A., & Zeiher, A. M. (2005). *Endothelial function cardiac events.*Circulation, 111(3), 363-368.

51. Inaba, Y., Chen, J. A., & Bergmann, S. R. (2010). *Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis.* The international journal of cardiovascular imaging, 26(6), 631-640.

52. Corretti, M. C., Anderson, T. J., Benjamin, E. J., Celermajer, D., Charbonneau, F., Creager, M. A., ... & Vogel, R. (2002). *Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force.* Journal of the American College of Cardiology, 39(2), 257-265.

53. Deanfield, J., Donald, A., Ferri, C., Giannattasio, C., Halcox, J., Halligan, S., ... & Webb, D. J. (2005). *Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension.*Journal of hypertension, 23(1), 7-17.

54. Bruno, R. M., Penno, G., Daniele, G., Pucci, L., Lucchesi, D., Stea, F., ... & Del Prato, S. (2012). *Type 2 Diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction.*Diabetologia, 55(6), 1847-1855.

55. Bruno, R. M., & Ghiadoni, L. (2013). *Vascular smooth muscle function: defining the diabetic vascular phenotype.*Diabetologia, 56(10), 2107-2109.

56. Klein, R., Klein, B. E., Moss, S. E., & Cruickshanks, K. J. (1994). *The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy.*Archives of Ophthalmology, 112(9), 1217-1228.

57. Klein, R., Klein, B. E., & Moss, S. E. (1984). *Visual impairment in Diabetes.*Ophthalmology, 91(1), 1-9.

58. Williams, R., Airey, M., Baxter, H., Forrester, J., Kennedy-Martin, T., & Girach, A. (2004). *Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review*. Eye, 18(10), 963-983.

59. Brown, M. M., Brown, G. C., Sharma, S., & Shah, G. (1999). *Utility values and diabetic retinopathy.* American journal of ophthalmology, 128(3), 324-330.

60. Vorum, H., & Ditzel, J. (2014). *Disturbance of Inorganic Phosphate Metabolism in Diabetes Mellitus: Its Relevance to the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy.* Journal of ophthalmology, 2014.

61. Klein, R., & Klein, B. E. (1997). *Diabetic eye disease.*The Lancet, 350(9072), 197-204.

62. Tamer, M. N. (2008). *Diyabetik Retinopati, Katarakt, Glokom ve Tedavisi.* Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics, 1(1), 24-28.

63. Girach, A., Manner, D., & Porta, M. (2006). *Diabetic microvascular complications: can patients at risk be identified? A review.*International journal of clinical practice, 60(11), 1471-1483.

64. Molitch, M. E., Defronzo, R. A., Franz, M. J., Keane, W. F., Mogensen, C. E., Parving, H. H., & Steffes, M. W. (2004). *Nephropathy in Diabetes.*Diabetes care, 27, S79-83.

65. Borch-Johnsen, K., & Kreiner, S. (1987). *Proteinuria: value as predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent Diabetes mellitus.* Bmj, 294(6588), 1651-1654.

66. Karakoç, A. (2008). *Diyabetik Nefropati ve Tedavisi.*Turkiye Klinikleri Journal of Endocrinology Special Topics, 1(1), 1-11.

67. Nathan, D. M., & Cagliero, E. (2001). *Diabetes Mellitus Endocrinology and Metabolism by Philip Felig and Lawrence A. Frohman.*New York, NY, McGraw-Hill.

68. Tesfaye, S. (2011). *Recent advances in the management of diabetic distal symmetrical polyneuropathy.*Journal of Diabetes investigation, 2(1), 33-42.

69. American Diabetes Association. (2013). *Economic costs of Diabetes in the US in 2012.* Diabetes care, 36(4), 1033-1046.

70. Tesfaye, S., & Selvarajah, D. (2012). *Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy.*Diabetes/metabolism research and reviews, 28(S1), 8-14.

71. Yagihashi, S., & Matsunaga, M. (1979). *Ultrastructural pathology of peripheral nerves in patients with diabetic neuropathy.* The Tohoku journal of experimental medicine, 129(4), 357-366.

72. Quattrini, C., Jeziorska, M., Boulton, A. J., & Malik, R. A. (2008). *Reduced vascular endothelial growth factor expression and intra-epidermal nerve fiber loss in human diabetic neuropathy.* Diabetes Care, 31(1), 140-145.

73. Vissers, K. C. P. (2006). *The clinical challenge of chronic neuropathic pain.* Disability & Rehabilitation, 28(6), 343-349.

74. Treede, R. D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., ... & Serra, J. (2008). *Neuropathic pain redefinition and a grading system for clinical and research purposes.*Neurology, 70(18), 1630-1635.

75. Merskey, H., & Bogduk, N. (1994). *Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms.* Classification of chronic pain. 1994, Seattle: IASP Press.

76. Bond, M., Breivik, H., Jensen, T. S., Scholten, W., Soyannwo, O., & Treede, R. D.,(2006). *Pain associated with neurological disorders.* Neurological disorders: Public health challenges

77. Dworkin, R. H., O'connor, A. B., Backonja, M., Farrar, J. T., Finnerup, N. B., Jensen, T. S., ... & Wallace, M. S. (2007).*Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations.* Pain, **132**(3): p. 237-251.

78. Bouhassira, D., Lantéri-Minet, M., Attal, N., Laurent, B., & Touboul, C. (2008). *Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population.* Pain, **136**(3): p. 380-387.

79. W.H.O (2011). *Diabetes fact sheet No. 312.* URL: http://www. who. int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index. html [accessed 2013-03-01][WebCite Cache],

80. Boyko, E.J. (1998). *The Epidemiology of diabetic neuropathy,* in *Clinical Management of Diabetic Neuropathy*. Springer. p. 1-12.

81. Rathur, H., & Boulton, A. (2005). *Recent advances in the diagnosis and management of diabetic neuropathy.* Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume, **87**(12): p. 1605-1610.

82. Tapp, R., & Shaw, J. (2009). *Epidemiology of diabetic neuropathy.*

83. Vinik, A. I., Mitchell, B. D., Leichter, S. B., Wagner, A. L., O'Brian, J. T., & Georges, L. P.,(1995). *Epidemiology of the complications of Diabetes.*Diabetes: clinical science in practice, p. 221-287.

84. Chong, M.S., & Hester, J. (2007). *Diabetic painful neuropathy.***67**(4): p. 569-585.

85. Jambart, S., Ammache, Z., Haddad, F., Younes, A., Hassoun, A., Abdalla, K., ... & Youseif, (2011). *Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy among patients with Diabetes mellitus in the Middle East region.* Journal of International Medical Research, **39**(2): p. 366-377.

86. Abbott, C. A., Malik, R. A., van Ross, E. R., Kulkarni, J., & Boulton, A. J.,(2011). *Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the UK.*Diabetes Care, **34**(10): p. 2220-2224.

87. Williams, R., Larsen, P.R., & Kronenberg, H. (2003). *Williams textbook of endocrinology Saunders.* Philadelphia (PA)

88. Quattrini, C., & Tesfaye, S. (2003). *Understanding the impact of painful diabetic neuropathy.*Diabetes/metabolism research and reviews, **19**(S1): p. S2-S8.

89. Leyden, E. (1893). *Beitrag zur Klinik des Diabetes mellitus.* Wien Med Wochenschr, **43**: p. 926.

90. Said, G. (2007). *Diabetic neuropathy—a review.* Nature Clinical Practice Neurology, **3**(6): p. 331-340.

91. Tracy, J.A., & P.J.B. Dyck, (2008). *The spectrum of diabetic neuropathies.* Physical medicine and rehabilitation clinics of North America, **19**(1): p. 1-26.

92. Baslo, M.B. (2010). *Diyabetik Nöropati.* Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi Özel Dergisi, **3**(1): p. 21-26.

93. Shakher, J., & Stevens, M.J. (2011) *Update on the management of diabetic polyneuropathies.*Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy, **4**: p. 289.

94. Knopp, M., & Rajabally, Y. A. (2012). *Common and less common peripheral nerve disorders associated with Diabetes.* Current Diabetes reviews, **8**(3): p. 229-236.

95. Knopp, M., Srikantha, M., & Rajabally, Y. A. (2013). *Insulin Neuritis and Diabetic Cachectic Neuropathy: A Review.* Current Diabetes reviews, **9**(3): p. 267-274.

96. Gibbons, C., & Freeman, R. (2010). *Treatment Induced Diabetic Neuropathy-An Acute Reversible Painful Autonomic Neuropathy*. in *Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins 530 Walnut St, Philadelphia, Pa 19106-3621 Usa.

97. Şener, U. (2013). *Diyabetik Nöropatiler.* Turkiye Klinikleri Journal of Neurology Special Topics, **6**(3): p. 38-46.

98. Gorson, K. C., Herrmann, D. N., Thiagarajan, R., Brannagan, T. H., Chin, R. L., Kinsella, L. J., & Ropper, A. H., (2008). *Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, **79**(2): p. 163-169.

99. Stevens, M., Pop-Busui, R., & Holmes, C. (2010). *Can we prevent problems in the at-risk diabetic foot?*ClinicalChallenges, p. 125.

100. Freitas, N.O. (1992). *Chimelli L. Neuropatia diabética. I-conceito; epidemiologia, classificaçao, quadro clinico e electroneuromiografico: estudo de 210 casos.*Rev Bras Neurol, **28**: p. 69-73.

101. Said, G. (2007). *Focal and multifocal diabetic neuropathies.*Arquivos de neuro-psiquiatria, **65**(4B): p. 1272-1278.

102. Coppack, S., & Watkins, P. (1991). *The natural history of diabetic femoral neuropathy.* QJM, **79**(1): p. 307-313.

103. Vincent, A. M., Callaghan, B. C., Smith, A. L., & Feldman, E. L., (2011). *Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets.* Nature Reviews Neurology, **7**(10): p. 573-583.

104. Leinninger, G.M., Vincent, A.M., & Feldman, E.L. (2004). *The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy.* Journal of the peripheral nervous system, **9**(1): p. 26-53.

105. Han, J.W., Sin, M.Y., & Yoon, Y. S. (2013). *Cell therapy for diabetic neuropathy using adult stem or progenitor cells.*Diabetes& metabolism journal, **37**(2): p. 91-105.

106. Hosseini, A., & Abdollahi, M. (2013). *Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives.* Oxidative medicine and cellular longevity

107. Yagihashi, S., Mizukami, H., & Sugimoto, K. (2011). *Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go?* Journal of Diabetes investigation, **2**(1): p. 18-32.

108. Harati, Y. (2007). *Diabetic neuropathies: unanswered questions.* Neurologic clinics, **25**(1): p. 303-317.

109. Edwards, J. L., Vincent, A. M., Cheng, H. T., & Feldman, E. L., (2008). *Diabetic neuropathy: mechanisms to management.* Pharmacology & therapeutics, **120**(1): p. 1-34.

110. Mahmood, D., Singh, B.K.& Akhtar, M. (2009). *Diabetic neuropathy: therapies on the horizon.* Journal of Pharmacy and Pharmacology, **61**(9): p. 1137-1145.

111. Erdoğan, G. (2005). *Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik 2. baskı.*MN Medikal-Nobel, p. 342-343.

112. Parlakpinar, H., Örüm, M.H., & Acet, A. (2012). *Aminoguanidin ve kardiyovasküler sistem.*

113. Kocaman, N., & Kuloğlu, T. *Deneysel Diyabet Oluşturulan Sıçan Böbrek Dokularındaki iNOS ve PARP İmmunreaktivitelerinin Belirlenmesi.*

114. Nagata, S. (1997). *Apoptosis by death factor.* cell, **88**(3): p. 355-365.

115. Jaakola, L., Hohtola, A., Määttä, K., Törrönen, S., & Kärenlampi, S., (2002). *Flavonoid biosynthesis in bilberry (Vaccinium myrtillus L.).* in *XXVI International Horticultural Congress: Environmental Stress and Horticulture Crops 618*.

116. Rice-Evans, C.A., & Packer, L. (2003). *Flavonoids in health and disease*. CRC Press.

117. Kumar, J., & Sinha, A.K. (2004). *Resurgence of natural colourants: a holistic view.* Natural product research, **18**(1): p. 59-84.

118. Lee, Y. A., Kim, Y. J., Cho, E. J., & Yokozawa, T., (2007). *Ameliorative effects of proanthocyanidin on oxidative stress and inflammation in streptozotocin-induced diabetic rats.* Journal of agricultural and food chemistry, **55**(23): p. 9395-9400.

119. Derry, M. M., Raina, K., Agarwal, R., & Agarwal, C., (2014). *Characterization of azoxymethane-induced colon tumor metastasis to lung in*

a mouse model relevant to human sporadic colorectal cancer and evaluation of grape seed extract efficacy. Experimental and Toxicologic Pathology, **66**(5): p. 235-242.

120. Nair, M. P., Kandaswami, C., Mahajan, S., Nair, H. N., Chawda, R. A. M., Shanahan, T., & Schwartz, S. A., (2002). *Grape seed extract proanthocyanidins downregulate HIV-1 entry coreceptors, CCR2b, CCR3 and CCR5 gene expression by normal peripheral blood mononuclear cells.* Biological research, **35**(3-4): p. 421-431.
121. Pinent, M., Blay, M., Blade, M. C., Salvado, M. J., Arola, L., & Ardevol, A., (2004). *Grape seed-derived procyanidins have an antihyperglycemic effect in streptozotocin-induced diabetic rats and insulinomimetic activity in insulin-sensitive cell lines.* Endocrinology, **145**(11): p. 4985-4990.
122. Li, X. L., Li, B. Y., Gao, H. Q., Cheng, M., Xu, L., Li, X. H., & Ma, Y. B., (2009). *Effects of grape seed proanthocyanidin extracts on aortic pulse wave velocity in streptozocin induced diabetic rats.* Bioscience, biotechnology, and biochemistry, **73**(6): p. 1348-1354.
123. Forgacs, E., & Cserhati, T. (2002). *Thin-layer chromatography of natural pigments: new advances.* Journal of liquid chromatography & related technologies, **25**(10-11): p. 1521-1541.
124. Hurst, W.J. (2008). *Methods of analysis for functional foods and nutraceuticals*. CRC Press.
125. Markham, K.R. (1982). *Techniques of flavonoid identification*. Vol. 31. Academic press London.
126. Saldamli, I. (2007). *Gida Kimyasi.* Hacettepe Üniversitesi Yayinlari. Ankara
127. Nizamlioğlu, N.M. & Sebahattin, N. (2010). *Meyve ve sebzelerde bulunan fenolik bileşikler; yapıları ve önemleri.* Electronic Journal of Food Technologies, **5**(1): p. 20-35.
128. Orska-Gawryś, J., Surowiec, I., Kehl, J., Rejniak, H., Urbaniak-Walczak, K., & Trojanowicz, M., (2003). *Identification of natural dyes in archeological Coptic textiles by liquid chromatography with diode array detection.* Journal of Chromatography A, **989**(2): p. 239-248.

129. Hussein, S. A., Barakat, H. H., Merfort, I., & Nawwar, M. A., (1997). *Tannins from the leaves of< i> Punica granatum</i>*. Phytochemistry, **45**(4): p. 819-823.

130. Gershon, H., & Shanks, L. (1975). *Fungitoxicity of 1, 4-naphthoquinones to Candida albicans and Trichophyton mentagrophytes.* Canadian Journal of Microbiology, **21**(9): p. 1317-1321.

131. Schuerch, A.R., & Wehrli, W. (1978). *β-Lapachone, an Inhibitor of Oncornavirus Reverse Transcriptase and Eukaryotic DNA Polymerase-α.* European Journal of Biochemistry, **84**(1): p. 197-205.

132. Häkkinen, S. (2000). *Flavonols and phenolic acids in berries and berry products*. University of Kuopio.

133. Price, K. R., Casuscelli, F., Colquhoun, I. J., & Rhodes, M. J., (1998). *Composition and content of flavonol glycosides in broccoli florets (Brassica olearacea) and their fate during cooking.* Journal of the Science of Food and Agriculture, **77**(4): p. 468-472.

134. Price, K. R., Colquhoun, I. J., Barnes, K. A., & Rhodes, M. J. C., (1998). *Composition and content of flavonol glycosides in green beans and their fate during processing.* Journal of Agricultural and Food Chemistry, **46**(12): p. 4898-4903.

135. Packer, L., & Sies, H. (2001). *Flavonoids and Other Polyphenols: Methods in Enzymology*. Vol. 335. Academic Press.

136. Liu, R.H., (2004). *Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action.* The Journal of nutrition, **134**(12): p. 3479S-3485S.

137. Li, W. G., Zhang, X. Y., Wu, Y. J., & Tian, X., (2001). *Anti-inflammatory effect and mechanism of proanthocyanidins from grape seeds.* Acta Pharmacologica Sinica, **22**(12): p. 1117-1120.

138. Sano, T., Oda, E., Yamashita, T., Naemura, A., Ijiri, Y., Yamakoshi, J., & Yamamoto, J., (2005). *Anti-thrombotic effect of proanthocyanidin, a purified ingredient of grape seed.* Thrombosis research, **115**(1): p. 115-121.

139. Bagchi, D., Sen, C. K., Ray, S. D., Das, D. K., Bagchi, M., Preuss, H. G., & Vinson, J. A., (2003). *Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel*

grape seed proanthocyanidin extract. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, **523**: p. 87-97.

140. Da Silva, J. M. R., Darmon, N., Fernandez, Y., & Mitjavila, S., (1991). *Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds.* Journal of Agricultural and Food Chemistry, **39**(9): p. 1549-1552.
141. Çölkesen, A., Aydın, A., Işımer, A., Orhan, İ., & Şener, B., (2006). *Comparative Free Radical Scavenging Capacity of the Seed Extracts Obtained From The White and red Grape Berries Used For Wine-making in Turkey.* Turkish J. Pharm. Sci, **3**(3): p. 177-185.
142. Morin, B., Narbonne, J. F., Ribera, D., Badouard, C., &Ravanat, J. L., (2008). *Effect of dietary fat-soluble vitamins A and E and proanthocyanidin-rich extract from grape seeds on oxidative DNA damage in rats.* Food and chemical toxicology, **46**(2): p. 787-796.
143. Başer, K. H. C. (2002). *Fonksiyonel gıdalar ve nutrasötikler, 14. Bitkisel İlaç Hammaddeleri Toplantısı, Bildiriler, 29-31 Mayıs 2002, Eskişehir*. ISBN 975-94077-2-8.
144. Yıldız, S. D. (2007). Enoant ve sağlık üzerine etkileri. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi, 1*, 65-70.
145. Öntürk, H., & Özbek, H. (2007) *Deneysel diyabet oluşturulması ve kan şeker seviyesinin ölçülmesi.*Genel Tıp Derg;17(4):231-236
146. Chen, H., Feng, R., Guo, Y., Sun, L., & Jiang, J., (2001). *Hypoglycemic effects of aqueous extract of< i> Rhizoma Polygonati Odorati</i> in mice and rats.* Journal of ethnopharmacology, **74**(3): p. 225-229.
147. Ozcan, M., Ayar, A., Canpolat, S., & Kutlu, S., (2008). *Antinociceptive efficacy of levetiracetam in a mice model for painful diabetic neuropathy.* Acta anaesthesiologica Scandinavica, **52**(7): p. 926-930.
148. Zimmet, P., Williams, J., & Courten, M. de. (2001). *Diagnosis and classification of Diabetes mellitus. Eds: JAM Wass, SM Shalet, E. Gale, S. Amiel*. Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes. Oxford, New York, Oxford University Press.

149. Thomas, P. K., Gries, F. A., Cameron, N. E., Low, P. A., & Ziegler, D., (2003). *Textbook of Diabetic Neuropathy.* Textbook of Diyabetic Neuropathy

150. Eyigor, C., Uyar, M., Pirildar, S., & Coker, M., (2009). *Combination therapy in treatment of peripheral diabetic neuropathy with severe pain in an adolescent patient.* Pediatric Anesthesia, **19**(2): p. 193-194.

151. Rogers, L.C., Andros, G., & Armstrong, D.G. (2007). *Update from the Diabetic Foot Global Conference (DFCon).* International wound journal, 2007. **4**(4): p. 295-297.

152. Gilron, I. (2007). *Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions.* Current Opinion in Anesthesiology, **20**(5): p. 456-472.

153. Ziegler, D. (2006). *Treatment of diabetic polyneuropathy.* Annals of the New York Academy of Sciences, **1084**(1): p. 250-266.

154. Lesser, H., Sharma, U., LaMoreaux, L., & Poole, R. M., (2004). *Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy A randomized controlled trial.* Neurology, **63**(11): p. 2104-2110.

155. Weintraub, M. I., Wolfe, G. I., Barohn, R. A., Cole, S. P., Parry, G. J., Hayat, G., ... & Magnetic Research Group., (2003). *Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Archives of physical medicine and rehabilitation, **84**(5): p. 736-746.

156. Li, J.W.-H., & Vederas, J.C. (2009). *Drug discovery and natural products: end of an era or an endless frontier?* Science, **325**(5937): p. 161-165.

157. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G., (2009). *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.* Annals of internal medicine, **151**(4): p. 264-269.

158. Muthuraman, A., & Singh, N. (2011). *Attenuating effect of hydroalcoholic extract of Acorus calamus in vincristine-induced painful neuropathy in rats.* Journal of natural medicines, **65**(3-4): p. 480-487.

159. Garg, G., & Adams, J.D. (2012). *Treatment of neuropathic pain with plant medicines.* Chinese journal of integrative medicine, **18**(8): p. 565-570.

160. Ali, M.M., & El Kader, M.A. (2004). *The influence of naringin on the oxidative state of rats with streptozotocin-induced acute hyperglycaemia.* Zeitschrift fur Naturforschung C, **59**: p. 726-733.

161. Kandhare, A. D., Raygude, K. S., Ghosh, P., Ghule, A. E., & Bodhankar, S. L., (2012). *Neuroprotective effect of naringin by modulation of endogenous biomarkers in streptozotocin induced painful diabetic neuropathy.* Fitoterapia, **83**(4): p. 650-659.

162. Lee, O.-H., & Lee, B.Y. (2010). *Antioxidant and antimicrobial activities of individual and combined phenolics in Olea europaea leaf extract.* Bioresource technology, **101**(10): p. 3751-3754.

163. Kaeidi, A., Esmaeili-Mahani, S., Sheibani, V., Abbasnejad, M., Rasoulian, B., Hajializadeh, Z., & Afrazi, S., (2011). *Olive (Olea europaea L.) leaf extract attenuates early diabetic neuropathic pain through prevention of high glucose-induced apoptosis: in vitro and in vivo studies.* Journal of ethnopharmacology, **136**(1): p. 188-196.

164. Xu, X., Liu, Z., Liu, H., Yang, X., & Li, Z., (2012). *The effects of galanin on neuropathic pain in streptozotocin-induced diabetic rats.* European journal of pharmacology, **680**(1): p. 28-33.

165. Thorve, V. S., Kshirsagar, A. D., Vyawahare, N. S., Thakurdesai, P. A., & Bhandare, A. M., (2012). *H. Spinosa T. Anders Ameliorates Diabetic Neuropathy in Wistar Albino Rats.* Journal of Complementary and Integrative Medicine, **9**(1): p. 1-17.

166. Yaqub, B.A., Siddique, A., & Sulimani, R. (1992). *Effects of methylcobalamin on diabetic neuropathy.* Clinical neurology and neurosurgery, **94**(2): p. 105-111.

167. Sun Y, Lai MS, Lu CJ., (2005). *Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials.* Acta Neurologica Taiwanica, **14**(2): p. 48-54.

168. Vareniuk, I., Pacher, P., Pavlov, I. A., Drel, V. R., & Obrosova, I. G., (2009). *Peripheral neuropathy in mice with neuronal nitric oxide synthase gene deficiency.* International journal of molecular medicine, **23**(5): p. 571-580.

169. Uchida, S., Hirai, K., Hatanaka, J., Hanato, J., Umegaki, K., & Yamada, S. (2008).*Antinociceptive effects of St. John's wort, Harpagophytum procumbens extract and Grape seed proanthocyanidins extract in mice.* Biological and Pharmaceutical Bulletin. **31**(2): p. 240-245.

170. Cui, X. P., Li, B. Y., Gao, H. Q., Wei, N., Wang, W. L., & Lu, M., (2008). *Effects of grape seed proanthocyanidin extracts on peripheral nerves in streptozocin-induced diabetic rats.* Journal of nutritional science and vitaminology, **54**(4): p. 321-328.

171. Ding, Y., Dai, X., Zhang, Z., Jiang, Y., Ma, X., Cai, X., & Li, Y., (2014). *Proanthocyanidins protect against early diabetic peripheral neuropathy by modulating endoplasmic reticulum stress.* The Journal of nutritional biochemistry, **25**(7): p. 765-772.

172. Belcaro, G., Ledda, A., Hu, S., Cesarone, M. R., Feragalli, B., & Dugall, M., (2013). *Grape seed procyanidins in pre-and mild hypertension: a registry study.* Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine,

173. Salmasi, A.-M., Belcaro, G., & Nicolaides, A.N. (1991). *Impaired venoarteriolar reflex as a possible cause for nifedipine-induced ankle oedema.* International journal of cardiology, **30**(3): p. 303-307.

174. Netticadan, T., Temsah, R. M., Kent, A., Elimban, V., & Dhalla, N. S., (2001). *Depressed levels of Ca2+-cycling proteins may underlie sarcoplasmic reticulum dysfunction in the diabetic heart.*Diabetes, **50**(9): p. 2133-2138.

175. Wang, L., Zhu, L. H., Jiang, H., Tang, Q. Z., Yan, L., Wang, D., ... & Li, H., (2010). *Grape seed proanthocyanidins attenuate vascular smooth muscle cell proliferation via blocking phosphatidylinositol 3-kinase-dependent signaling pathways.* Journal of cellular physiology, **223**(3): p. 713-726.

176. Li, X., Xu, L., Gao, H., Li, B., & Cheng, M., (2007). *Effects of grape seed proanthocyanidins extracts on AGEs and expression of bone morphogenetic protein-7 in diabetic rats.* Journal of nephrology, **21**(5): p. 722-733.

177. Van Dam, P. S., Cotter, M. A., Bravenboer, B., & Cameron, N. E., (2013). *Pathogenesis of diabetic neuropathy: focus on neurovascular mechanisms.* European journal of pharmacology, **719**(1): p. 180-186.

178. Tesfaye, S., Chaturvedi, N., Eaton, S. E., Ward, J. D., Manes, C., Ionescu-Tirgoviste, C., ... & Fuller, J. H., (2005). *Vascular risk factors and diabetic neuropathy.* New England Journal of Medicine, **352**(4): p. 341-350.

179. Pop-Busui, R., Kellogg, A.P., & Cheng, H.T. (2008). *Cyclooxygenase-2 pathway as a potential therapeutic target in diabetic peripheral neuropathy.* Current drug targets, **9**(1): p. 68-76.

180. Kellogg, A. P., Wiggin, T. D., Larkin, D. D., Hayes, J. M., Stevens, M. J., & Pop-Busui, R., (2007). *Protective effects of cyclooxygenase-2 gene inactivation against peripheral nerve dysfunction and intraepidermal nerve fiber loss in experimental Diabetes.*Diabetes, **56**(12): p. 2997-3005.

ÖZGEÇMİŞ

2002 yılında Fırat Üniversitesi Hemşirelik Bölümünü kazandım. 2006 yılında lisans eğitimimi tamamladım. Aynı yıl Karadeniz Teknik Üniversitesi' ne atandım. İki yıl bu kurumda çalıştım.2008 yılında Diyarbakır Dicle Üniversitesine tayin oldum. 2012 bahar yarıyılında İnönü Üniversitesinde Fizyoloji Anabilim Dalında yüksek lisansa başladım.

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi
Deney Hayvanları Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : B.30.2.İNÜ.0.20.05.05/25
Konu : 2013/A-47 nolu çalışma

MALATYA
24 / 03 / 2015

Sayın: Doç.Dr. Ergül ALÇİN
Tıp Fakültesi Fizyoloji AD

2013/A-47 protokol nolu "Diyabet Oluşturulan Farelerde Üzüm Çekirdeği Ekstresinin Nöropatik Ağrı Üzerine Etkileri" İsimli çalışmanın başlığının "Streptozosinle Diyabet Oluşturulan Farelerde Üzüm Çekirdeği Ekstresinin Nöropatik Ağrı Üzerine Etkileri" şeklinde değiştirilmesi Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanlığı tarafınca uygun görülmüştür.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. M. Arif ALADAĞ
Deney Hayvanları Etik Kurul Başkanı

İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü 44280 MALATYA
Telefon: (0 422) 341 00 45 Faks: (0 422) 341 00 36
e-posta: tip@inonu.edu.tr Elektronik Ağ : http://cms.inonu.edu.tr/tr/tip

Bilgi için:

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi	: 20-06-2013
Toplantı Yeri	: Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
Araştırma Protokol no.su	: 2013/A-47
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü	: FARE
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyu	: BALB/C
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti	: ☐E ☐D ☒Farketmez
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı	: 60 Adet
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı	: 8 HAFTALIK

Tıp Fakültesi Öğretim Üyelerinden Yrd. Doç.Dr. Ergül ALÇİN'nin yürütücüsü olduğu "Diyabet Oluşturulan Farelerde Üzüm Çekirdeği Ekstresinin Nöropatik Ağrı Üzerine Etkileri" isimli 2013/A-47 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırıcılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

Doç.Dr.M.Arif ALADAĞ
Başkan

Doç. Dr. Yılmaz ÇİĞREMİŞ
Üye

Doç. Dr. Abdurrahman KARAMAN
Üye

Vet.Hek.M.Zafer BOZDAĞ
Üye

Yrd.Doç.Dr.Mehmet KARATAŞ
Üye
Katılmadı

Yrd.Doç.Dr. Mustafa KARAKAPLAN
Üye
Katılmadı

Salih AVCI
Sivil Üye

Ahmet GÖNÜLLÜOĞLU
Sivil Üye