

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK (TIP) YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

DİYABETİK NÖROPATİDE CURCUMİN TEDAVİSİNİN
OLASI NÖROPROTEKTİF ETKİSİ

NAGİHAN ERTEN
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Özlem BOZKURT GİRİT

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF-17039 proje numarası ile desteklenmiştir

AYDIN-2018

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik. Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Nagihan ERTEN tarafından hazırlanan “Diyabetik Nöropatide Curcumin Tedavisinin Olası Nöroprotektif Etkisi” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12/01/2018

Üye (Tez Danışmanı) : Yrd.Doç.Dr. Özlem BOZKURT GİRİT ADÜ

Üye : Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN ADÜ

Üye : Prof. Dr. Murat PEHLİVAN EÜ

ONAY:

Bu tez Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsününtarih vesayılı oturumunda alınannolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda; deney planlaması ve uygulanmasında bana yol gösteren tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Özlem BOZKURT GİRİT'e, Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN'e, deney aşamasında kıymetli vakitlerini bana ayıran Biyofizik anabilim dalı araştırma görevlileri Ergün Cem KÖKEN, Mahmut Alp KILIÇ ve Didem BAKAY İLHAN ile yüksek lisans öğrencileri Barış UMAÇ'a ve Simge ÜNAY'a sonsuz teşekkürler. Deneyin sonlandırılmasında büyük emeği olan Histoloji ve Embriyoloji anabilim dalı yüksek lisans öğrencileri Fulya YILMAZ'a, biyokimyasal analizlerde tecrübelerini benimle paylaşan Gizem BAŞARAN'a ve Uygur KABAOĞLU'na ayrıca teşekkürlerimi belirtmek isterim.

Tüm yüksek lisans hayatım boyunca bana gösterdikleri sabır ve nezaket için ailem Mustafa Kemal ERTEN, Hilal ERTEN ve Batuhan ERTEN'e şükranlarımı sunarken bana verdiği moral ve destek için hayat arkadaşım Erkut AYDIN'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Pankreas Salgıları ve İnsülin	4
2.1.1. Pankreas Fizyo Anatomisi	4
2.1.2. İnsülin Yapısı ve Sentezi	6
2.1.3. İnsülin Sekresyonu Mekanizması	9
2.2. Diyabet ve Çeşitleri	10
2.2.1. Diyabetin Tarihçesi	14
2.2.2. Diyabet ve Oksidatif Stres	15
2.2.3. Diyabete Bağlı Komplikasyonlar	18
2.3 Diyabetik Nöropati	19
2.4. Sinir Sistemi	22
2.4.1. Periferik Sinir Sistemi	23
2.4.2. Sinir Hücre Yapısı	25
2.4.3. Sinirde Elektriksel İletim	27
2.5. Sinir Fonksiyon Hasarı Tespit ve Analiz Yöntemleri	30

2.6. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar	31
2.6.1. Curcumin ve Tedavi Amaçlı Kullanım Alanları	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Deney Grupları	35
3.2. Diyabet Oluşturma ve Curcumin Uygulaması	35
3.3. Nosiseptif Testler.....	37
3.4. Elektrofizyolojik Ölçümler.....	39
3.5. Biyokimyasal İncelemeler	40
3.6. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR.....	68
EKLER	83
ÖZGEÇMİŞ.....	84

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	: Adenozintrifosfat
COX2	: Siklooksijenaz iki
Cur	: Curcumin
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EMG	: Elektromiyografi
GHb	: Glikozillenmiş hemoglobin
GPx	: Glutasyon peroksidaz
Gr	: Gram
HbA_{0-β}	: Hemoglobin A sıfır-beta
HbA_{1c}	: Hemoglobin A1c
IL-6	: İnterlökin-altı
İNOS	: İndüklenebilen nitrik oksit sentaz
M	: Molar
M.Ö.	: Milattan önce
m/s	: Metre/Saniye
mEq/l	: Miliekuvalan/litre
mg/dl	: Miligram/desilitre
mg/kg	: Miligram/Kilogram
ml	: Mililitre
mOsm/kg	: Miliosmol/kilogram
ms	: Milisaniye
mV	: Milivolt
Na⁺/K⁺ ATPaz	: Sodyum/Potasyum Adenozintrifosfataz
NF-κB:	: Nekroz faktör-kaba B

nm	: Nanometre
NRF2/HO1	: Nükleer ilişkili faktör-iki/Hem oksijenaz-bir
°C	: Santigrat derece
RNA	: Ribonükleik asit
RPM	: Dakikadaki devir sayısı
Sn	: Saniye
SOD	: Sodyumdismutaz
Ss	: Standart sapma
STZ	: Streptozotocin
T1DM	: Tip 1 Diabetes Mellitus
T2DM	: Tip 2 Diabetes Mellitus
THC	: Tetrahidocurcumin
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
uU/ml	: Mikrounit/mililitre
V/W	: Volt/Watt
β	: Beta

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: İnsan pankreası	5
Şekil 2: Langerhans adacıkları fizyolojisi.....	6
Şekil 3: İki disülfid köprüsüyle bağlı iki polipeptid zincirindeki 51 aminoasit.....	6
Şekil 4: Proinsülin ve insülin şematığı.....	7
Şekil 5: İnsülin reseptörü	8
Şekil 6: İnsülin reseptör substratlarının ikincil haberleşme etkisi	9
Şekil 7: İnsülinin pankreatik beta hücrelerinden salınımı ve temel mekanizması.....	10
Şekil 8: Aldoz redüktaz (polyol) yolağıyla sorbitolden fruktoza dönüşen glikoz yapısı.....	17
Şekil 9: Omuriliğin dorsal görünümü ve periferik sinir sisteminin şeması	24
Şekil 10: Siyatik sinirinin anatomisi	25
Şekil 11: Sinir hücresi ve bölümleri.....	26
Şekil 12: Aksonda miyelin kılıf yapısı ve Schwan hücrelerinin elektron mikroskobu altındaki görüntüsü	27
Şekil 13: Aksiyon potansiyeli oluşumu ile voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanallarının konformasyonel değişimi.....	29
Şekil 14: Curcumin bileşik yapısı	32
Şekil 15: İnsülin standart eğrisi.....	44
Şekil 16: Tüm gruplarına ait deney boyunca kaydedilen kilo değişimi.....	45
Şekil 17: Tüm grupların 0., 2., ve 4., hafta nosiseptif test sonuçları.....	47
Şekil 18: Tüm grupların sağ ve sol siyatik sinirlerine ait sinir iletim hızları.....	48
Şekil 19. Tüm grupların sağ ve sol siyatik sinirlerine ait distal latansları	48
Şekil 20: Sağ ve sol bacaklar için sinir ileti hızları ve distal latanslar.....	49
Şekil 21: Tüm grupların birinci ve otuzbeşinci gün kan glikozları.....	55
Şekil 22: Tüm gruplara ait serum insülin seviyeleri	56

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Deneklere STZ uygulanması	36
Resim 2: Deneklere gavaj ile Curcumin verilmesi	37
Resim 3: Deneklere tail flick testi uygulanması	38
Resim 4: Deneklere hot plate uygulanması	38
Resim 5: Sinir ileti hızı ölçülen denek	39
Resim 6: Numunelerin plate içerisindeki yerleşimleri.....	41
Resim 7: İnsülin numuneleri ve standartların okuma öncesi görüntüleri	41
Resim 8: Distal uyarı verildiğinde kaydedilen kontrol grubuna ait örnek bileşik kas aksiyon potansiyeli ve distal latans değerinin analizi.....	50
Resim 9: Distal uyarı verildiğinde kaydedilen diyabet grubuna ait örnek bileşik kas aksiyon potansiyeli ve distal latans değerinin analizi.....	51
Resim 10: Distal uyarı verildiğinde kaydedilen düşük doz (60 mg/kg) curcumin uygulanan diyabetik grubuna ait örnek bileşik kas aksiyon potansiyeli ve distal latans değerinin analizi	52
Resim 11: Distal uyarı verildiğinde kaydedilen yüksek doz (200 mg/kg) curcumin uygulanmış edilmiş diyabetik grubuna ait örnek bileşik kas aksiyon potansiyeli ve distal latans değerinin analizi.....	53
Resim 12: Distal uyarı verildiğinde kaydedilen glizid uygulanmış diyabet grubuna ait örnek bileşik kas aksiyon potansiyeli ve distal latans değerinin analizi.....	54

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Diabetes Mellitus ve glikoz metabolizması ile tanı kriterleri	12
Tablo 2: Deney grupları.....	35
Tablo 3: Deneklerin kilo takibi.....	44
Tablo 4: Deneklerin kilo alımlarının yüzdelik ifadesi.....	45
Tablo 5: Grupların kontrol deneklerine göre ilişkilendirilmesi.....	45



ÖZET

DIYABETİK NÖROPATİDE CURCUMİN TEDAVİSİNİN OLASI NÖROPROTEKTİF ETKİSİ

**Erten N. Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Programı
Yüksek Lisans Tezi, Aydın, 2018**

Curcumin genellikle kanser araştırmalarında kullanılmış, diyabetik nöropatide de farklı çözücülerle tedavi etkinliği çalışılmış bir ajandır. Bu çalışmada ise, T1DM sıçan modelinde yağda çözülmüş curcuminin diyabetik nöropati gelişimini önlemedeki koruyucu rolü araştırılmıştır.

Deneklerde 50 mg/kg STZ enjeksiyonu ile diyabet oluşturulmasını takiben periferik nöropati gelişmesi beklenmeden gliklazid (10mg/kg), düşük doz curcumin (60 mg/kg) ve yüksek doz curcumin (200 mg/kg) uygulamaları gerçekleştirilmiş ve olası koruyucu etkiler, siyatik sinirde sinir ileti hızı ölçümleriyle; sinir uçlarında aksonal dejenerasyonun sebep olduğu ağrı eşiğinin yükselmesi ve his kaybının tespiti nosiseptif testler ile (hot plate ve tail flick testleri) ölçülmüş, ayrıca deneklerin kilo alımı, kan şekeri ve serum insülin seviyeleri incelenmiştir.

Çalışmada elde edilen sonuçlara göre diyabet, siyatik sinir ileti hızında azalmaya neden olurken, gliklazid ve curcumin uygulanan gruplarda sinir ileti hızlarının kontrol seviyesine yakın olduğu gözlenmiştir. Ancak nosiseptif testlerde gruplar arasında anlamlı bir fark görülememiştir. Biyokimyasal incelemeler sonucunda ise kan glikozu seviyeleri diyabet oluşturulan hiçbir grupta düşmezken, serum insülin seviyeleri curcumin uygulanan diyabetik gruplarda kontrole yaklaşmıştır. Sonuçlara bakıldığında curcuminin düşük dozda (60 mg/kg) diyabetik nöropatinin gelişimini önlemede koruyucu bir rolü olduğu tespit edilip diyabetin komplikasyonlarını önlemede umut vaat eden doğal bir ajan olduğu söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik nöropati, Curcumin, Sinir iletim hızı, Gliklazid, Kilo alımı

ABSTRACT

POTENTIAL NEUROPROTECTIVE EFFECT OF CURCUMIN TREATMENT IN DIABETIC NEUROPATHY

**Erten N. Adnan Menderes University Institute of Health Sciences Biophysics Program
M.Sc. Thesis, Aydın, 2018**

Curcumin is generally used in cancer research, and in diabetic neuropathy, it is an agent studied with different solvents. In this study, the protective role of curcumin dissolved in oil in the prevention of diabetic neuropathy in T1DM rat model was investigated.

Without waiting for peripheral neuropathy to develop after 50 mg / kg STZ injection, glyclazide (10 mg / kg), low dose curcumin (60 mg / kg) and high dose curcumin (200 mg / kg) were applied, and possible protective effects were observed in the sciatic nerve with nerve conduction velocity measurements, elevation of pain threshold caused by axonal degeneration at nerve endings and loss of sense were measured by nociceptive tests (hot plate and tail flick tests), and also subjects' weight gain, blood sugar and serum insulin levels were examined.

According to the results obtained in the study, diabetes caused a decrease in the velocity of sciatic nerve conduction whereas it was observed that the nerve conduction velocities in the groups treated with glyclazide and curcumin were close to the control level. However, no significant difference was observed between the groups in the nociceptive tests. As a result of biochemical studies, blood glucose levels did not decrease in any group of diabetes, whereas serum insulin levels approached control in diabetic groups treated with curcumin. In conclusion, curcumin has a protective role in preventing the development of diabetic neuropathy at low dose (60 mg / kg) and it can be a promising natural agent to prevent diabetic complications.

Key words: Diabetic neuropathy, Curcumin, Nerve conduction velocity, Glyclazide, Weight gain

1. GİRİŞ

Günümüzde dünyada ve ülkemizde en sık görülen metabolik hastalıklarından olan diyabetin görülme sıklığı gün geçtikçe artmakta ve uzun vadede sebep olduğu kronik komplikasyonlarla genel sağlığı tehdit etmektedir (Dünya Sağlık Örgütü, 2015 Yılı Diyabet Raporu). Yapılmış olan bu tezin temel amacı diyabetin sebep olduğu kronik komplikasyonlardan diyabetik nöropatinin önlenmesinde curcumin uygulamasının olası koruyucu etkisinin ortaya konulmasıdır.

Tüm organ ve sistemleri etkileyen diyabet çocukluk çağında görülebildiği gibi orta yaş döneminde de teşhis edilebilir. Genel olarak dört ana başlıkta toplanan diyabet; mutlak insülin yoksunluğu gösteren tip-1, genellikle insülin direnciyle kendini belli eden tip-2, asemptomatik bir durum olan ve gebelerde görülen gestasyonel diyabet ile çoğunlukla bir diyabet gibi algılanmayıp daha çok ilerde dönüşebileceği düşüncesiyle diyetle kontrol altına alınabilen prediyabet diyabetin çeşitlerini oluşturmaktadır (Cosson ve ark., 2006). Dikkat edilmesi gereken durum ise prediyabetin aslında bir diyabet olmadığı sadece tip-2 ve/veya gebelikte bir öncül olarak tespit edilebilen durum olmasıdır. İnsülin tedavisi gerektirmeyip diyet ile kontrol altına alınabilen durumdur. Fakat tıp camiasında sadece insülin direnci görülebilmekte olup tip-2 diyabete dönüşmeyen çok vaka olması sebebiyle değişen dünya ve kötü beslenme alışkanlıklarıyla ortaya çıkan sınırdaki glikoz seviyesiyle prediyabet adıyla diyabet çeşitleri arasında anılmaktadır (Griffin ve ark., 2000). Tip 1 diyabette mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) yollardan pankreasta bulunan ve insülin üretimi yapan β -hücre yıkımı söz konusudur. Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. Pankreas β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar (Dünya Sağlık Örgütü, 2015 Yılı Diyabet Raporu).

Diyabet tüm organ ve sistemleri etkileyen bir metabolik hastalıktır ve hiperglisemi ile karakterize edilir (TEMD, 2013). Hastalık seyri sırasında hiperglisemi, buna bağlı gelişen ketoasidoz tablosu ve yüksek kan glikoz seviyelerine bağlı olarak gelişebilen nöroglikopeni gibi akut komplikasyonların yanı sıra uzun vadede kontrol edilemeyen kan glikoz seviyesi nedeniyle gelişebilen kronik komplikasyonlar görülebilir. Diyabette görülen kronik komplikasyonların başlıcaları arasında gözde retinopati, böbreklerde nefropati,

kardiyovasküler sistemde damar yapısının bozulması ve kardiomiopati, sindirim sisteminde mide ve bağırsak epitelinde değişimler, üreme sisteminde özellikle sperm oluşumunda azalma, beyinde felç, sinir sisteminde özellikle periferik sinir sisteminde sinir hücrelerinde yıpranma nöropati oluşumu sayılabilir (TEMD, 2013). Diyabetik nöropati, hiperglisemi nedeniyle sinirleri besleyen damar yapılarındaki değişimler, polyol yolağının aktif hale gelmesi ve oksidatif stres artımı gibi etmenler nedeniyle sinir hücrelerinde aksonal dejenerasyon oluşumu sonucu ortaya çıkan sinir hasarındır. Diyabetik nöropati, diyabette en sık karşılaşılan kronik komplikasyon olmakla birlikte bazen asemptomatik olarak ilerleyebilmekte veya teşhisi komplikasyon ilerledikten sonra konulabilmektedir. Diyabetik nöropatinin tedavisinde birincil olarak kan şekerinin stabil tutulması hedeflenmektedir, fakat kompleks metabolizma sebebiyle bu kontrol her zaman mümkün olamayabilmektedir. Bu nedenle, diyabetik nöropati gelişiminin önlenmesinde alternatif tedavi yöntemlerinin kullanılmasına ihtiyaç vardır. Bu çalışmada da diyabetik nöropati oluşumunun önlenmesi amacıyla curcumin uygulamasının olası nöroprotektif etkileri incelenmiştir.

Metabolik bir hastalık olan diyabet, akut olarak meydana gelen hipergliseminin kan ve damar yapısını bozarak beslediği tüm dokularda fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Bu fonksiyon bozukluğu özellikle siyatik siniri etkilediğinde alt ekstremitede uzuv kaybına kadar varabilen diyabetik nöropatiden sorumludur. Oksidatif stres, hücrel metabolizma sırasında oluşan hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerinin artışı ile antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır (Özcan ve ark., 2015). Serbest radikallerin yarattığı oksidatif stres diyabet, kanser, nörolojik hastalıklar gibi metabolizmayı sekteye uğratan bir çok hastalığın patogenezinin sorumludur (Aydın, Selcoki, Nazlı ve ark., 2012). Diyabetin temel klinik tedavisi kan şekerini kontrol altında tutmak için hastalara verilen insülinidir. Fakat oksidatif stres nedeniyle oluşacak ikincil komplikasyonların önlenmesi amacıyla antioksidanların kullanımı literatürde de geniş yer almakta ve farklı antioksidan maddelerin kullanımı önerilmektedir (Özcan ve ark., 2015).

Bu çalışmada da, bir antioksidan ajan olan curcuminin diyabetik nöropati gelişimini engellemedeki olası nöroprotektif etkileri incelenmiştir. Curcumin, “curcuma longa” kök bitkisinden elde edilen bileşiktir. Curcumin bileşimini kullandığımız, literatürde curcuma longa olarak geçen kök bitki ise zerdeçal olup özellikle Güney Asya ülkelerinde çok yaygın olarak kullanılan, sarı renge sahip, boyama etkisi de olan, biyoyumumluluğu düşük olmasına rağmen diğer çözücülere göre yağda ve alkolde çözünürlüğü daha yüksek olan ve yöresinde

altın değeri biçilen bir baharattır (Aggarwal ve ark., 2007). Çalışmamızda da curcumin deneklere yağda çözölerek gastrik gavaj yoluyla uygulanmıştır, bu uygulamanın sebebi biyoyuumluluğu düşük olan curcuminin emilimini artırmaktır.

Özetle, bu çalışmada tip 1 diyabet hastalığında meydana gelen ve kronik bir rahatsızlık olan diyabetik nöropatinin oluşumunu engellemede potent bir antioksidan madde olan curcumin uygulamasının siyatik siniri üzerine olan olası nöroprotektif etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, 46 adet erkek sıçan denek üzerinde STZ ile tip-1 diyabet oluşturulduktan sonra nöropati oluşmasını beklemeden diyabet tanısını takiben curcumin uygulanmasına başlanmış ve curcuminin potansiyel nöroprotektif etkileri incelenmiştir. Söz konusu etkilerin belirlenmesinde deney gruplarına ait siyatik sinir ileti hızları ölçölmüş, ağrı algısındaki farklılıklar nosiseptif testlerle incelenmiş, deneklerin kilo takibi yapılmış, kan glikoz seviyeleri gliklazid (10 mg/kg), düşük doz (60 mg/kg) ve yüksek doz (200 mg/kg) curcumin uygulamalarının başlangıcında ve sonunda belirlenmiş ve serum insölin seviyeleri gliklazid (10 mg/kg), düşük doz (60 mg/kg) ve yüksek doz (200 mg/kg) curcumin uygulamalarının sonunda ölçölmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas Salgıları ve İnsülin

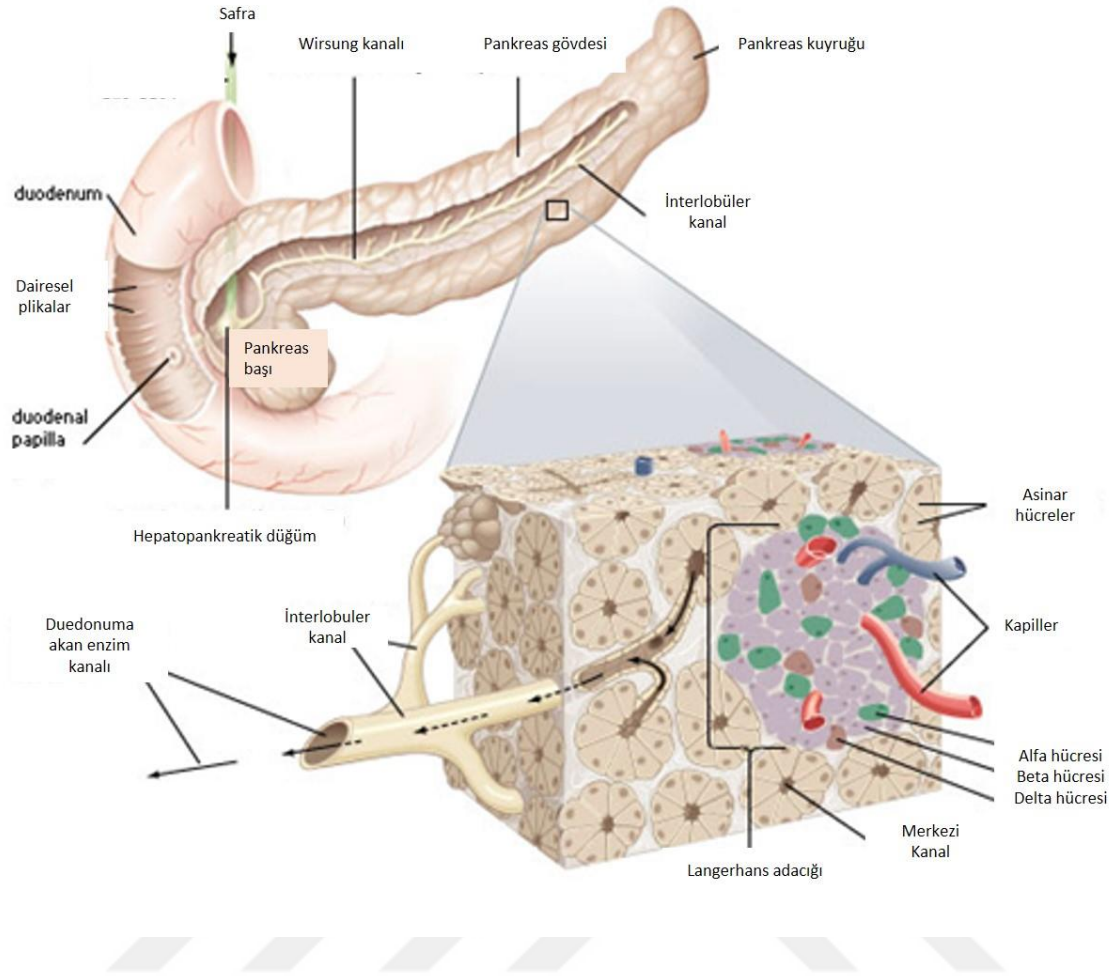
Canlı hayatının devamlılığı için şart olan beslenme esnasında ve öğün aralarında kan glikozunun temel kontrolü insülin ve glukagon isimli iki pankreatik hormon tarafından yapılır (Widmaier ve ark., 2010).

2.1.1. Pankreas Fizyo Anatomisi

Pankreas karın arka duvarında, sağda duodenumun konkavitesinden solda dalağa kadar transversal şekilde uzanan bir bezdir (Yıldırım, 2006). Pankreas uzunluğu, kadavra fikse edildiğinde 12-15 cm kadardır. Fikse edilmezse yayılır ve uzunluğu 20 cm'e kadar çıkar (Arıncı,2006).

Pankreasta oluşan ekzokrin salgıları sindirim, endokrin salgıları (insülin, glukagon, somatostatin, pankreatik polipeptid) karbonhidrat metabolizması ile ilgilidir (Yıldırım, 2006).

Encyclopedia Britannica, Inc resmi sitesinden alınan Şekil 1'de görüldüğü üzere pankreas hem iç hem dış salgı yapan alveoler yapıda çok önemli karışık bir bezdir. Pankreas tarafından yapılan dış salgı (tripsin, amilaz, lipaz gibi) bir kanal vasıtasıyla duodenumun ikinci bölümüne (pars descendens duodeni) akıtılır. Ferment ihtiva eden ve saccus pancreaticus denilen bu salgılar üç temel gıda maddesi olan yağ, protein ve karbonhidrat sindiriminde önemli rol oynar (Arıncı, 2014).

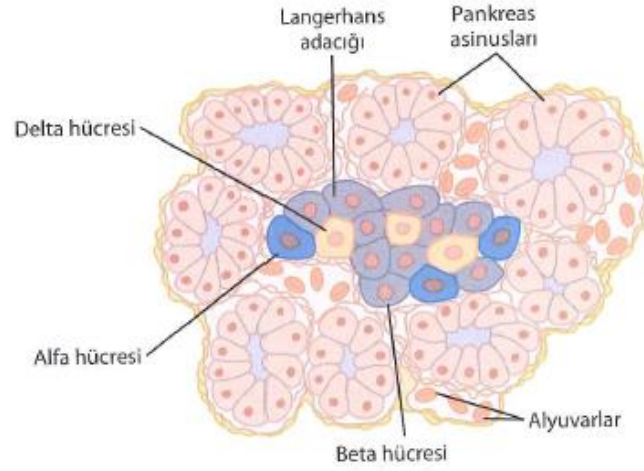


Şekil 1: İnsan pankreası (Britannica ansiklopedisi, 2003)

Canlı hayatının devamlılığı için şart olan beslenme esnasında ve öğün aralarında kan glikozunun temel kontrolü insülin ve glukagon isimli iki pankreatik hormon tarafından yapılır (Widmaier ve ark., 2010).

İnsülin ve glukagon, pankreasın “*Langerhans adacıkları*” denilen endokrin hücrelerinden salgılanan peptid hormonlardır. İnsan pankreası, içine hormonların salgılandığı küçük kapillerler çevresinde organize olmuş, her biri yaklaşık 0.3 milimetre çapında 1-2 milyon Langerhans adacığına sahiptir. Bu adacıklar, birbirinden morfolojileri ve boyanma özellikleri ile ayırt edilen başlıca dört farklı tipte hücre içerir (Hall, 2013). Şekil 3’te görülen söz konusu adacık hücrelerinin herbiri farklı hormon salgılayan, birkaç farklı tipi vardır. Şekil 2’de görülen bu hücrelerden “*beta hücreleri*” (veya B hücreleri) insülin salgımlarken “*alfa hücreleri*” (veya A hücreleri) glukagon salgılar “*gamma hücreleri*” pankreatik polipeptit salgımlarken “*delta hücreleri*” ise somatostatin denilen bir molekül salgılar (Hall, 2013). Fizyolojik fonksiyonları tümüyle tanımlanmamış olan pankreatik somatostatin, anterior hipofizden salınan büyüme hormonunun salınımını kontrol eden

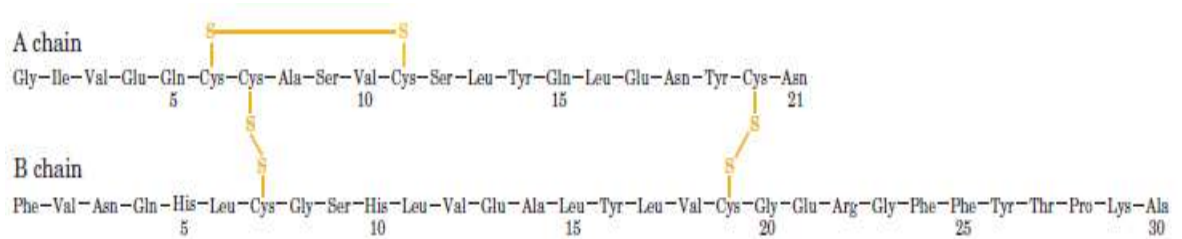
hipotalamik somatostatin gibi bir peptittir. Bu peptidin insülin ve glukagon salınımını inhibe edebildiği bilinmektedir (Widmaier ve ark., 2010).



Şekil 2: Langerhans adacıkları fizyolojisi (Hall, 2013)

2.1.2. İnsülin Yapısı Ve Sentezi

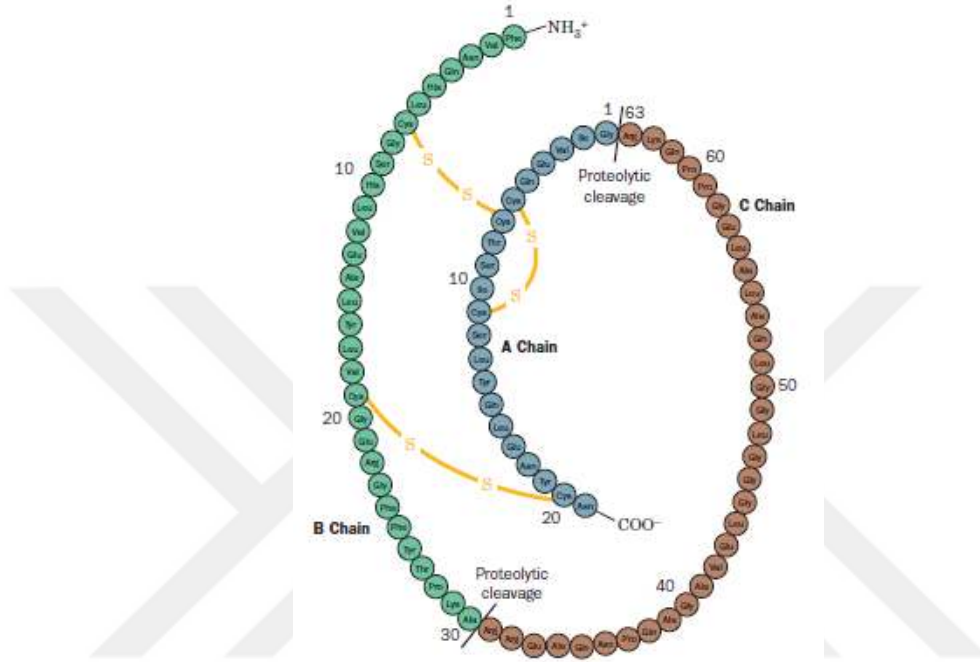
İnsülin küçük bir protein olup 5808 kD ağırlığındadır ve Langerhans adacıklarının beta hücrelerinden salgılanan 51 aminoasitli bir polipeptittir. Birbirine disülfid bağlarıyla bağlanmış iki aminoasit zincirinden oluşur. A ve B olarak adlandırılan bu zincirlerde A zinciri 21 aminoasite sahipken B zinciri 30 aminoasite sahiptir (Köylü,2014). İnsülin hormonu, Şekil 3'te gösterildiği gibi A zincirinin 6. ve 11. aminoasit birimleri arasında molekül içi bir disülfid köprüsü içermektedir (Champe ve ark., 1997).



Şekil 3: İki disülfid köprüsüyle bağlı iki polipeptid zincirindeki 51 aminoasit (Voet ve ark., 2011)

Şekil 3'te gösterilen insülin birbirine disülfid köprüleri ile bağlanmış iki aminoasit zincirinin birbirinden ayrılması durumunda, insülin molekülü işlevsel etkinliğini kaybeder (Hall, 2013).

İnsülin beta hücrelerinin endoplazmik retikulumunda, protein sentezine ait bilinen hücre mekanizmalarıyla sentezlenir. Sonra golgi aygıtına taşınır burada membranla çevrili sitozoldeki granüllerde paketlenir (Köylü, 2014). Şekil 4’te görülen görselde olduğu gibi, biyosentez sırasında iki inaktif öncül sentezlenir, preproinsülin ve proinsülin isimli bu öncüller, daha sonra aktif hormonu oluşturmak için ikiye ayrılır (Champe ve ark., 1997).

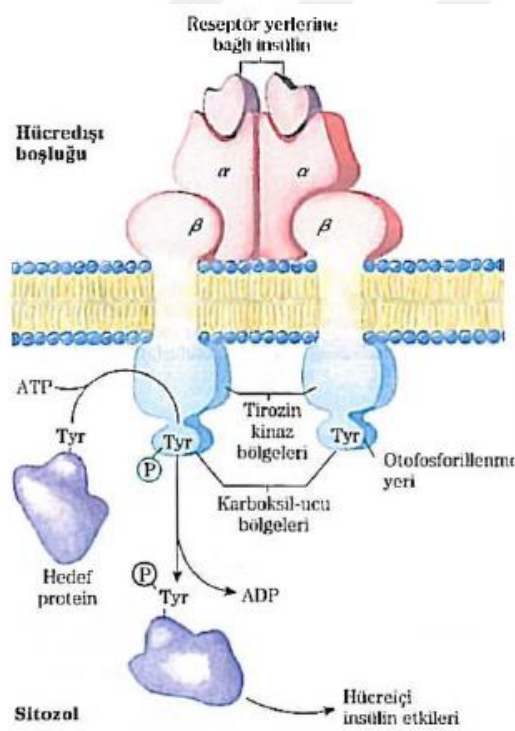


Şekil 4: Proinsülin ve insülin şematığı (Voet ve ark., 2011)

İnsülin, organik metabolizma kontrolünde çok önemlidir. İnsülinin salgılanması ve plazma konsantrasyonu besinlerin emilimi döneminde artar ve emilim sonrası dönemde azalır. İnsülinin metabolik etkileri esasen kalp ve iskelet kası hücrelerinde, yağ dokusu hücrelerinde ve karaciğer hücrelerinde ortaya çıkar. Plazma insülininin artmasıyla kaslarda glikozun yakalanması ve kullanımı artarak net bir glikojen sentezi, aminoasit yakalanması ve protein sentezi gelişir. Adipositler üzerindeki etkisi ise glikoz yakalama ve kullanmanın artmasıyla net trigliserid sentezi meydana gelirken karaciğer üzerindeki etkisi ise glukoneogenez azalmasıyla net glikojen ve trigliserid sentezinin oluşmasıdır. Plazma insülininin azalmasıyla ise kaslarda glikoz kullanımı azalır ve glikojen, protein katabolizması meydana gelirken net aminoasit salınmasıyla yağ asidi kullanımı görülür. Adipositler üzerindeki etkisi ise glikoz kullanımı azalmasıyla trigliserid katabolizması sebebiyle gliserol ve yağ asidi salınımı gerçekleşirken karaciğer üzerindeki etkisi glikojen katabolizmasıyla

glukoneogenez üzerindeki inhibitör etkisinin kalkmasına bağlı glikoz salınımında artış ve keton sentezinde artış meydana gelir (Widmaier ve ark., 2010).

İnsülin hem metabolizmayı hem de bunun gen ifadenmesini düzenler: insülin sinyali plazma zar reseptöründen insüline duyarlı metabolik enzimlere ve özgül genlerin transkripsiyonunu uyardığı çekirdeğe geçer (Voet ve ark., 2011). Şekil 5'te gösterilen insülin reseptörü plazma zarının dış yüzünde iki α altbirimi ve zarı boydan boya geçerek sitozolik yüzden dışarıya doğru uzanan iki transmembran β altbirimini içermektedir (Shepherd ve ark.,1998) α zincirleri insülin bağlayıcı bölgeleri içerir ve β zincirlerinin hücre içi bölgeleri özgül hedef proteinlerinde ATP'den bir fosforil grubunu Tyr kalıntısının hidroksil grubuna transfer eden protein kinaz aktivitesine sahiptir (Voet ve ark., 2011).

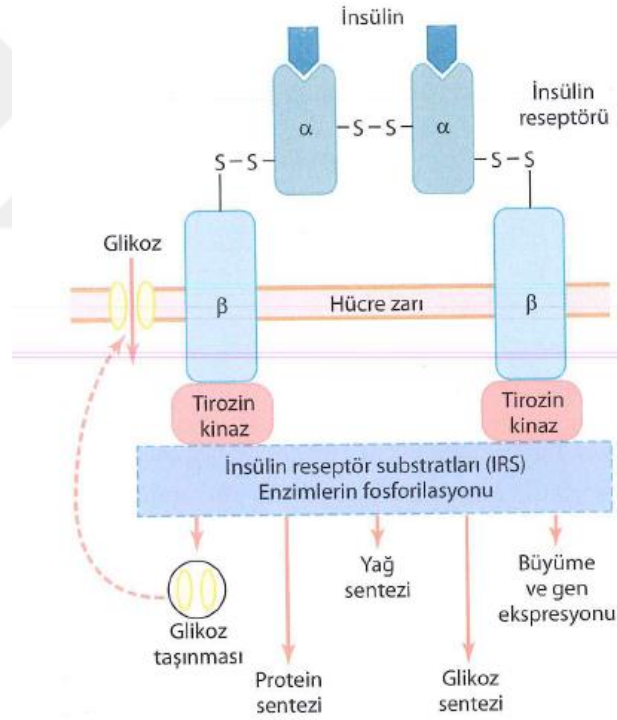


Şekil 5: İnsülin reseptörü (Voet ve ark., 2011)

İnsülinin α zincirlerine bağlanması β altbirimlerinin karboksil ucu bölgesindeki Tyr kalıntılarının otofosforillenmesine izin veren konformasyonel değişikliği tetikler. Daha sonra otolosforillenme tirozin kinaz bölgesini aktiveleştirir, bu da diğer hedef proteinlerin fosforillenmesini katalizler (Shepherd ve ark.,1998).

İnsülin hormonu bu niteliğiyle enzim kenetli reseptörlerdendir. Şekil 6'da görüldüğü üzere reseptör beta alt biriminin otofosforillenmesiyle yerel bir tirozin kinazı aktive eder

daha sonra da zincirleme fosforillenmeye sebep olur. Buna örnek olarak insülin-reseptör substratlarının da (IRS) bulunduğu birçok hücre içi enzimin fosforilasyonuna neden olur (Hall, 2013). Bu fosforillenmeler sonucunda başka proteinler aktive olur ve insülin sinyal yolağı etkileri gerçekleştirilir. Bu etkiler, insülin-reseptör substrat-1 ve insülin-reseptör substrat-2 gibi diğer hücresel protein substratlar da fosforile olarak, fosfotidilinozitol-3 kinaz ve mitojen aktive protein kinaz yolları aktive olmaktadır. Bu sinyal yollarının aktivasyonu aracılığıyla insülin hem metabolik fonksiyonları regüle eder, hem de büyüme ve proliferasyonu stimule edici etkiler sergilemektedir (Başaran ve ark., 2015). İnsülin sinyal yolağı aktive olduğunda hücre içerisine glikoz ve bazı aminoasitlerin taşınması artar, protein, yağ ve glikojen sentezi artar, hücre içerisinde gen ifadesinde artım gözlenir ve büyüme tetiklenir. Diğer bir deyişle insülin sinyal yolağı sadece karbonhidrat metabolizmasını değil protein ve lipid metabolizmasını da aktive eder ve hücrede büyümeyi tetikler.



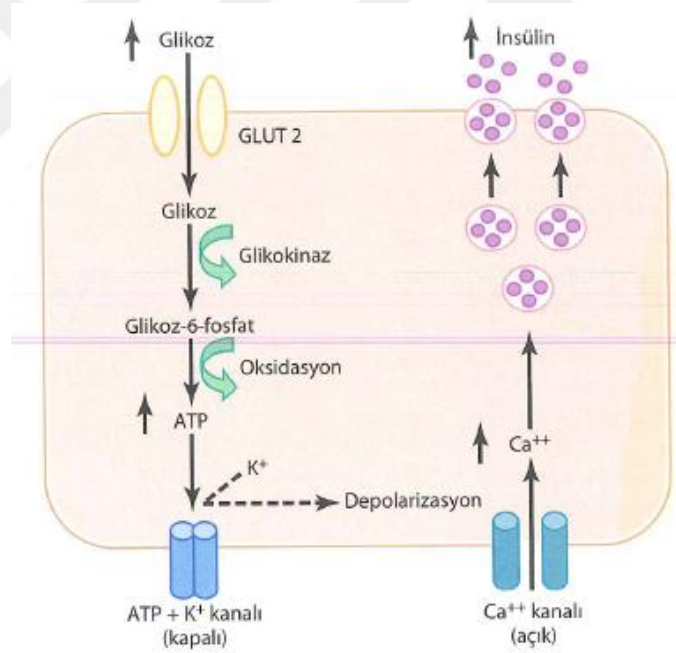
Şekil 6: İnsülin reseptör substratlarının ikincil haberleşme etkisi (Hall, 2013)

2.1.3. İnsülin Sekresyonu Mekanizması

İnsülin salgısının en büyük düzenleyicisi kan glikoz yoğunluğunun artışıdır. Pankreatik beta hücrelerinden insülin salgısını sağlayan esas metabolik yolak Şekil 7’de özetlenmiştir (Hall, 2013). Beta hücreleri, fizyolojik boşluktaki kan glikoz konsantrasyonu

ile orantılı bir şekilde, hücre içine glikoz girişini gerçekleştiren glikoz taşıyıcısı membran proteinlerine (GLUT-2) sahiptir. Hücre içine giren glikoz, glikokinaz ile glikoz-6-fosfata fosforillenir. Beta hücresinde bu aşama glikoliz metaboizmasının hız kısıtlayıcı basamağı görevindedir. Diğer taraftan bu aşama glikozu algılama ve salgılanacak olan insülinin miktarını regüle etmede temel mekanizmadır (Voet ve ark., 2011).

Glikoz-6-fosfatın, hücrede adenosin trifosfata (ATP) oluşumu için glikoliz reaksiyonuna girmesiyle karbonhidrat yıkım reaksiyonları tamamlanır ve ATP üretilir. Kan glikoz seviyelerinin artımı ile yüksek miktarda oluşan ATP, ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını baskılar, bu potasyum kanallarının kapanmasıyla hücre zarı depolarize olur bu sebeple hücre zarı üzerinde bulunan ve membrandaki voltaj değişikliklerine duyarlı voltaja duyarlı kalsiyum kanalları açılır. Hücre içine giren kalsiyum ile yapısında insülin barındıran veziküller hücre membranıyla bütünleşir ve ekzositoz ile hücre dışı sıvıya insülin sekrete edilir (Bryant ve ark., 2002).



Şekil 7: İnsülinin pankreatik beta hücrelerinden salınımı ve temel mekanizması (Hall, 2013)

2.2. Diyabet ve Çeşitleri

Antik çağlardan beri tanımlanmış olan Diabetes mellitus (DM), hiperglisemi ile karakterize olan ve insülin etkisinin/salgılanmasının bozulması sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır (Araki ve ark, 2003). Diyabet tüm organ ve sistemleri etkileyen, pek çok ağır akut

ve kronik komplikasyonları olaması nedeniyle morbiditesi ve mortalitesi yüksek ve dünya çapında giderek büyüyen bir görülme sıklığına sahip metabolik bir hastalıktır. Bu hastalığın sınıflandırması kişilerin pankreasından ne kadar insülin sekrete edildiğine dayanır. Diyabet hastalığında görülen klinik tablo tip 1 (T1DM), tip 2 (T2DM), gestasyonel diyabet ve prediyabet olarak sınıflandırılabilir.

Tip 1 Diabetes Mellitus insülin bağımlı diabetes mellitus olarak tanımlanmış olup mutlak insülin yoksunluğu mevcuttur. İnsülin tamamen veya hemen hemen tümüyle Langerhans adacığında ve plazmada bulunmaz. Bu durumda insülin tedavisi gerekir (Widmaier EP., Raff H., Strang KT., 2010). İnsülin-bağımlı (tip-1) diyabet, 40 yaşından önce genellikle çocukluk çağında aniden kendini gösterir. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) yollardan pankreasta bulunan ve insülin üretimi yapan β -hücre yıkımı söz konusudur. Genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virüsler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre hasarı başlar. Pankreas β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık otoantikorları pozitif bulunur. Tip 1B diyabette ise otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikorları bulunmaz (Cosson ve ark., 2006). Diyabet asıl olarak karbonhidrat metabolizması dolaylı olarak da tüm metabolizma faaliyetlerini etkileyen bir hastalıktır, yüksek kan glikoz seviyesi (hiperglisemi) ile karakterize edilir (TEMD, 2013).

Tip 2 diyabette hücre-reseptör defektine (post-reseptör düzeyde) bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glikoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Periferik dokularda (özellikle kas ve yağ dokusunda) insülinin etkisi yetersizdir. Kas ve yağ hücresine glikoz alımı (uptake) azalmıştır. Bu durum tip 2 diyabetin başlangıcı olan insülin direnci olarak karşımıza çıkar (Griffin ve ark., 2000). Tip-2 diyabet olarak adlandırılan insülin bağımlı olmayan diyabet ise 40 yaşından sonra ortaya çıkan, insülin reseptörlerinin eksikliği ve/veya hasarında görülmektedir. Seconder tip diyabet hastalarında pankreastan sekrete edilen insülin tabiidir.

Gestasyonel diyabet, gebeliğe bağlı oluşan insülin direnci ve sonrasında gelişen diyabet oluşumudur. Gestasyonel diyabette en önemli faktör genetik yatkınlıktır, bebek ve annede tip 2 diyabet oluşumu açısından risk oluşturur. Genellikle doğum sonrası düzelir fakat her hamilelikte tekrarlayabilir. Genelde asemptomatik bir durumdur. Prediyabet olarak

sınıflandırılan klinik tablo ise sınırda glikoz seviyesini tanımlamak için kullanılır (Rey ve ark., 2004).

Diğer spesifik tipler genetik defektlere bağlı olup, ekzokrin pankreas hastalıkları (Kronik pankreatit, kistik fibrozis, hemokromatozis); akromegali, Cushing sendromu, glukagonoma, feokrositoma, hipertiroidizm gibi endokrinopatiler; ilaçlar (nikotinik asit, glukokortikoidler, tiyazidler, proteaz inhibitörleri) ve gebeliktir (Braundwald ve ark., 2015).

Tüm bu bilgiler ışığında diyabetik bir olgu ile karşılaşıldığında tanı koyma kriterleri Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Diabetes Mellitus ve glikoz metabolizması ile tanı kriterleri (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2006)

	Aşkar DM	İzole IFG	İzole IGT	IFG+IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glikoz)	≥200 mg/dl	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + diyabet semptomları	-	-	-	-
A1c	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)

APG: Açlık plazma glikozu. Açlık kan şekeri değeri olup 8 saatlik açlık ile ölçülen diyabet tanı kriteridir.

OGTT: Oral glucose tolerate test, ağızdan glikoz tolerans testi. Şeker yükleme testi olarak bilinen 75 gr glikoz alımı ile gerçekleştirilip uygulamadan 2 saat sonraki glikoz seviyesiyle incelenen diyabet tanı kriteridir.

IFG: Impaired fasting glucose. Bozulmuş açlık kan şekeri

IGT: Impaired glucose test. Bozulmuş şeker toleransı

A1c: HgA1c değeridir. Glikozillenmiş eritrositlerin ölçümünü gösteren tanı kriteridir.

A1c testi daha önceki yıllarda standardizasyonunda sorunlar olduğu ileri sürülmesine rağmen günümüzde başvuru ve diabetes mellitus tanısı için en gerçekçi sonucu veren tanı kriteridir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2006). İnsanlarda ömrü yaklaşık 120 gün olan eritrositlerin içinde bulunan hemoglobin isimli maddenin görevi oksijen taşımaktır. Sıçanlarda ise bu ömür 60-90 gün arasındadır (Zilan, Karagül, 2002). HbA_{1c} hemoglobinin hem zincir içi hem de amino ucundaki valin kalıntıları aracılığıyla glikozillenmesi sonucu oluşur (Yeğin ve ark.,1996). Hemoglobin, kandaki şekere maruz kaldığında kandaki glikoz moleküllerinin hemoglobine yapışarak konformasyona neden olması glikozillenme reaksiyonu ile açıklanabilir. Glikozile hemoglobinler (GHb) kan glikoz konsantrasyonuyla orantılı olarak HbA_{0-β} zincirinin progresif glikozilasyonu ile oluşur (Alıcı, Dülger, 2001). Sıçanlarda 60-90 gün boyunca, hemoglobinin glikozillenme miktarı kan şekeri değerlerine paralel seyreder. Hemoglobin A1c testi yukarıda bahsedilen glikozillenme oranını ölçer. Tahlil öncesi aylarda kan şekeri değerleri yüksek seviyelerdeyse, glikozillenmiş hemoglobin oranı da artar ve dolayısıyla hemoglobin A1c seviyesi normalden yüksek bulunur (TEMD, 2013).

Diabetes Mellitus'un en bilinen klinik tedavisi subkutanöz insülin enjeksiyonudur. Hastalığın seyrine göre genel olarak tip-1 diyabetli hastalarda çok sayıda doza bölünmüş, günlük 0.5-1 mg/kg insüline gerek duyulur. Etki başlangıç ve süresi göz önüne alındığında değişik insülin preparatları kullanılmalıdır. Bu kombinasyon bir orta etkili ve bir kısa etkili preparat ile öğün önceleri olmalıdır. Tip-2 diyabetli hastalarda ise diyet ve egzersiz yardımıyla oral glikoz düşürücü ajanlar ile insülin direnci kontrol altına alınmalıdır (Braundwald ve ark., 2015).

Uygulanan insülin hormonunun etkilediği hedef hücrelerde meydana getirdiği değişiklikler kaslar, yağ dokuları ve karaciğer ile ilişkilidir. Kaslarda glikoz girişi ve kullanımı artar dolayısıyla glikojen sentezi ve depolanması artarken aminoasit girişiyle protein sentezi artar. Yağ dokusunda artan glikoz yağa dönüşür ve triaçil gliserol senteziyle yağ depolanması sağlanır. Karaciğerde ise hücrelere glikoz girişi artarken glikojenin sentezi ve depolanması sağlanır. Dolayısıyla yağ sentezi ve depolanması artarken keton cisimcikleri oluşumu azalır (Yiğit, 2011).

Tip 1 diyabet hastalarında 5 yıl, tip 2 diyabet hastalarında ise 8 yıl sonrasında akut komplikasyonların seyrine, erken teşhis konmasına göre ve etkin tedavi yönteminin hastaya uygulanmasına göre kronik komplikasyonların oluşabildiği görülmektedir (Uluslararası

Diyabet Federasyonu, 2006). Her hastalıkta olduğu gibi diyabette de erken tanı gelecekte oluşacak olan kronik ve akut komplikasyonları önleme veya tedavi etmede oldukça önemlidir. Hastalığın, akut komplikasyon riskini azaltmak ve uzun dönemde tedavisi pahalı ve kronik komplikasyonların neden olduğu sekellerden korunmak için sağlık çalışanları ve hastaların sürekli eğitimi şarttır (Dünya Sağlık Örgütü 2015 Diyabet Raporu).

2.2.1. Diyabetin tarihçesi

İnsanlık tarihi kadar eski olan diyabet, yaklaşık 3000 yıl önce antik Mısır medeniyeti tarafından tanımlanmış metabolik bir hastalıktır. Sushruta (M.Ö. 600) diyabeti medhumeha olarak sınıflandırmış ve diyabeti şişmanlık ve hareketsiz yaşam biçimi (sedanter) ile ilişkilendirmiş ve hastalarına tedavi için egzersiz yapmalarını önermiştir (Dwivei ve ark., 2007). Kapadokyalı Araetus diyabet kelimesini terim olarak kayıtlara geçiren ilk kişidir. Eski Hintler diyabeti teşhis etmek için hastanın idrarının çevresine karıncaların toplanmasını kullanmışlar ve bu hastalığa “tatlı idrarlı hastalık” anlamına gelen “medhumeha” ismini vermişlerdir. Kore, Çin ve Japonlar bu diyabete, benzer şekilde idrarın tatlı olduğunu belirten isimler vermişlerdir. Diyabet eski devirlerde bir tür ölüm cezası şeklinde görülüyordu. Hipokrat muhtemelen bu hastalık için bir tedavi olamayacağını düşündüğü için bu hastalıktan hiç söz etmemiştir. Aretaeus hastalığı tedavi etmeye çalışmış ancak bir ilerleme sağlayamamıştır ve “diyabetli bir hayat kısa, berbat ve acı içinde geçer” şeklinde bir yorum yapmıştır (Medvei, 1993).

Orta Çağda Fars'ta İbn-i Sina El-Kanun fi't-Tıb adlı eserinde diyabetten oldukça ayrıntılı şekilde bahsetmiş ve hastalığı aşırı iştah artışı ve cinsel işlevlerin azalması şeklinde tanımlamış ve idrarın tatlı olmasından da bahsetmiştir. Ondan önceki Aretaeus gibi, İbn-i Sina'da birincil ve ikincil diyabetleri tanımlamıştır. İbn-i Sina ayrıca diyabetik kangreni tanımlamış ve diyabeti acı bakla, çemen otu ve bir tür zerdeçal tohumunun karışımı ile tedavi etmiştir. Bu karışım ile idrardaki glikoz miktarı belirgin şekilde azalmaktadır ve hala bazı hekimlerce kullanılması önerilmektedir. İbn-i Sina ayrıca “diabetes insipidus”u tarihte ilk defa eksiksiz bir biçimde tanımlamıştır. 14. yy.'da Paracellus diyabetli hastalara açlık kürleri uygulamış, daha sonraki yıllarda da diyabet hastalığı ve tedavisi üzerinde çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Sonrasında İngiliz bilim insanı Thomas Willis 1675 senesinde antik Hint uygarlığında fark edilen ve aslında diyabet hastalığının yol açtığı patofizyolojik durumlardan hayatını kaybeden hastaların kanı ve idrarındaki tatlılığı irdelemiştir. Bununla

beraber ilk resmi çalışma 1776 yılında Dobson tarafından ortaya konmuştur. Söz konusu çalışmada hastaların kan ve idrarlarındaki tatlılığın sebebi numuneler içinde ihtiva olunan şekerden ileri geldiği düşünülmüştür (Macfarlane I, 2014). Diyabet ve diabetes insipidus tanımları ise 18. yy.'da Johann Peter Frank tarafından ayrılmıştır (Nabipou, 2003).

Claude Bernard 1813-1878 yılları arasında hastalarda şeker yapımının arttığını ve merkezi sinir sisteminin bozulduğunu göstermiştir. 1910 yılında Sir Edward Albert Sharpey-Schafer diyabet hastalarında normalde pankreasın ürettiği tek bir kimyasal maddenin eksik olduğunu ileri sürmüştü ve bu maddeye insülin adını vermiştir. İnsülin Latince “ada” anlamına gelen “insula” kelimesinden türetilmiştir ve pankreasın insülin üreten hücrelerinin bulunduğu Langerhans adacıklarını belirtmek için bu ad verilmiştir (Patlak, 2003). 1921 yılından itibaren diyabet tedavisinde Frederick Banting ve Charles Best'in bulduğu insülin kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra ağızdan şeker ayarını düzenleyen ilaçlar keşfedilmiş ve ilerleyen yıllarda da çok daha yeni ve yararlı katkılar sağlanmıştır. Diabetes Mellitusun oluşumunu ve hastalık ilerlerken yarattığı yan etkileri aydınlatmaya yönelik araştırmalar ve tedavisi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Bu aşamada en önemli keşif insülinin insanlık yararına sunulması olmuştur. İnsülin kullanıma girinceye kadar tip 1 diyabetlilerin tamamı ketoasidoz komasından kaybedilirken, bu gün bu oran %1'ler civarına inmiştir (T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu, 2017 verileri).

Her ne kadar diyabet antik çağlardan beri biliniyor ve hastalığın tedavisi için yararlı olan çeşitli yöntemler Orta Çağdan beri biliniyor olsa da hastalığın patogenezi ancak 1900'lü yıllarda deneysel olarak anlaşılabilmiştir (Patlak, 2003). Pankreasın diyabette oynadığı rolün keşfedilmesi, genellikle 1889 yılında pankreası çıkarılmış köpeklerin diyabetin tüm belirtilerini gösterdiklerini ve kısa bir süre sonra da öldüklerini bulan Joseph von Mering ve Oskar Minkowski'ye atfedilir (Karamanou ve ark., 2016).

2.2.2. Diyabet ve Oksidatif Stres

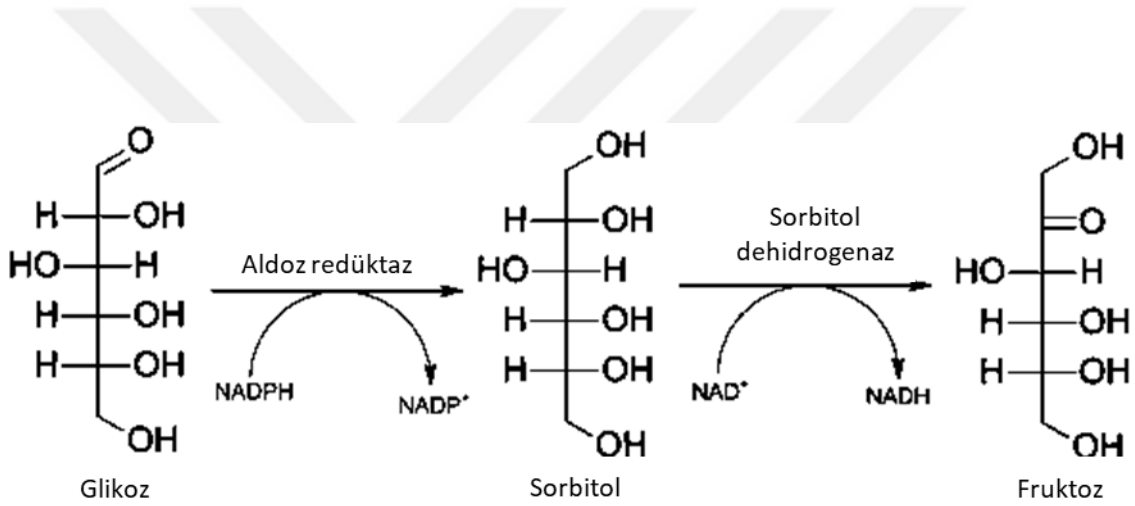
Metabolik bir hastalık olan diyabet, akut olarak meydana gelen hipergliseminin kan ve damar yapısını bozarak beslediği tüm dokularda fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Bu fonksiyon bozukluğu özellikle siyatik siniri etkilediğinde alt ekstremitede uzuv kaybına kadar varabilen diyabetik nöropatiden sorumludur. Oksidatif stres, hücrel metabolizma sırasında oluşan hidroksil radikali, süperoksit radikali ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen

türlerinin artışı ile antioksidanların yetersizliği sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanır (Özcan ve ark., 2015). Serbest radikallerin yarattığı oksidatif stres diyabet, kanser, nörolojik hastalıklar gibi metabolizmayı sekteye uğratan bir çok hastalığın patogenezesinden sorumludur (Aydın ve ark., 2012).

Söz konusu serbest radikaller literatüre bakıldığında üç temel mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Bunlar; kovalent bağa sahip bir molekülün ortak elektronlarının homolitik olarak bölünmesi, molekülün elektron kaybına uğraması veya molekülün çevre moleküllerden elektron çalmasıyla oluşmaktadır (Kılınç ve ark., 2002). Serbest radikaller membran lipidlerine, nükleik asitlere ve hücre içi proteinlere etkileyerek dolaylı yoldan fonksiyon bozukluklarına sebep olurlar. Söz konusu serbest radikallerin metabolizmaya katılmasıyla indirgenme tepkimesi gösterip reaktif oksijen türlerine dönüşürler. Bu reaktif oksijenlerden süperoksit radikali, aerobik hücrelerde oksijenin bir elektron alıp indirgenerek oluşturduğu serbest radikaldir (Navarro ve Boveris, 2004). Hidrojen peroksit aslında bir serbest radikal olmayıp prooksidan sınıfındadır. Demir ve diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu ve süper oksit varlığında da Haber-Weiss reaksiyonu göstererek en güçlü radikal olan hidroksil radikalının salınmasına sebep olur (Modcada ve ark., 1991; Jomova ve Valko, 2012). Hidroksil radikali oldukça reaktif radikaldir. Yarı ömrü 9-10 saniye gibi kısa bir süredir (Ayala ve ark., 2014). Ortamdaki geçiş metallerinin varlığında Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları sonucunda hidrojen peroksitten meydana gelen bu yapılar bulunduğu bölgedeki yağ asitlerinden proton kopartarak yeni radikaller oluşturup hücre yapısını ve dolayısıyla doku organ fonksiyonlarını bozar (Yin, Xu ve Porter, 2011).

Bunun yanında genetik ve metabolik yolların da bozulmuş metabolizma üzerinde fonksiyon bozuklukları yaratmasına sebep olur (Schreiber ve ark., 2015). Hiperglisemiye bağlı gelişen kronik komplikasyonlar, polyol yolağının aktivite artışı, ileri glikasyon son ürünleri oluşumu, protein kinaz C izoformlarının aktivasyonu ve heksozamin yolağı akışında artış olarak sayılabilir (Çetinkalp, 2015). İnsülin sekresyonunun hiç olmaması veya azalması durumuyla insülin direnci, bir diğer adıyla aldoz redüktaz olan polyol yolağının aktivitesinin artmasından sorumludur. Yüksek glikoz konsantrasyonu, poliol yolağıyla ile sorbitol üretimine neden olur. Bu yoldaki aldoz redüktaz enzim aktivitesi için NADPH kullanıldığından hücre içi NADPH tüketilir. Okside haldeki glutatyonun redükte hale geçebilmesi ve nitrik oksit sentezi için NADPH gereklidir. Bu nedenle sorbitol yolunun aktifliğiyle NADPH'nin yokluğu hücrenin antioksidan kapasitesinin sınırlanması anlamına

gelmektedir (Maritim ve ark., 2003). Şekil 8’de gösterilen bu yolağın aldoz redüktazının hız sınırlayıcı ilk enzimi glikozdan sorbitol oluşumunu katalize eder ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) 'nin NADP^+ ye oksidasyonu ile sonuçlanır (Schreiber ve ark.,2015). Sorbitol, nikotinamid adenin dinükleotidinin (NAD^+) NADH'ye indirgenmesi ile birleştirilmiş sorbitol dehidrojenaz ile früktoza oksitlenir. Hiperglisemik hallerde aldoz redüktazın glikoz için afinitesi daha yüksektir ve sorbitol birikimi nedeniyle hücre içi ozmotik stres oluşturur, çünkü sorbitol hücre zarlarını geçmez (Sheetz ve ark., 2002). Bu noktada sorbitol bir doku zehiri gibi davranır. Glikoz, sorbitol vasıtasıyla fruktoza dönüştüğü zaman sodyum potasyum aktivitesinde düşüş meydana gelir ve aksiyon potansiyelinin iletiminin bozulmasıyla sinir iletim hızı düşer (Greene ve ark., 1990; Greene ve ark., 1987).



Şekil 8: Aldo redüktaz (polyol) yolağıyla sorbitolden fruktoza dönüşen glikoz yapısı (Wikipedia, 2017)

Bununla birlikte, mevcut kabul görmüş hipotez, polyol yolağın hiperaktivitesinin, esas olarak, glutatyonun azaltılması ve rejenerasyonunda bir azalmaya neden olan NADPH ve NAD^+ gibi kofaktörleri arttırmasının yanı sıra ileri glikasyon son ürünlerinin bir artışına yol açtığını belirtmektedir. Glikasyon son ürünlerinin artışı ve diasilgliserol ve protein kinase C izoformlarının aktivasyonu arttırır. Buradan da yola çıkarak glutatyonun tükenmesi, oksidatif stresin başlıca nedeni olabilir ve toksik reaktiflerin birikimi ile ilişkili olabileceği söylenebilir (Sheetz ve ark., 2002; Oates, 2002). Glikasyon son ürünlerinin artışı aynı zamanda insülinin gen transkripsiyonunu azaltıp beta hücrelerinin apoptozuna yol açtığı kayıtlara geçmiştir (Houslay, 1991; Donalith ve ark., 1999).

Bunun yanında oksidatif strese reaktif azot türleri, özellikle peroksinitrit de diyabetin gelişiminde ve komplikasyonlarında önemli bir rol oynamaktadır (Obrosova ve ark., 2005; Drel ve ark., 2007; Vareniuk ve ark., 2007). Nitrik oksit salınımının azalmasıyla diyabetin damar yapısını bozduğu gösterilmiştir (Das ve ark., 2001). Damar yapısının bozulmasıyla endonöral kan akımının azalması sonucunda nöronal hücre ve Schwann hücrelerinde hasarın meydana gelmesiyle sinir yapısı bozulur ve dolayısıyla fonksiyon bozukluğu meydana gelir (Cameron, 1995; 1998). Hidrojen peroksit hidroksil radikale dönüştüğünde insülin reseptör sinyali bozduğu ve hatta insülin sekresyonunun regülasyonunu da sekteye uğrattığı belirtilmiştir (Houslay, 1991).

Hayvanlar üzerindeki diyabet modellerinde oksidatif strese belirgin değişiklikler olduğu halde, nöropatik diyabetik hastalarda, bilinen karbonil bileşiklerinin doku konsantrasyonları neredeyse ihmal edilebilir düzeydedir (Cunha ve ark., 2008). Diyabetik olmayan deneklerle karşılaştırılan diyabetik deneklerde ise nitrik oksit, katalaz ve glutatyon düzeyleri değişmemiştir (Özkul ve ark., 2010). Bunlarla beraber aldoz redüktaz inhibitörleri, hayvan modellerinde diyabetik nöropati gelişimini önlemede etkili olabildiği gösterilmişken insan çalışmalarında beklenen sonuç alınamayıp toksisite tespit edilmiştir (Chalk ve ark., 2007).

2.2.3. Diyabete Bağlı Komplikasyonlar

Diabetes Mellitus anormal karbonhidrat metabolizmasıyla ilişkili bir sendromdur. Aynı zamanda değişmiş yağ ve protein metabolizması ile karakterize olan diabetes mellitus en sık görülen metabolik hastalıklardan olmakla birlikte kalp damar hastalıklarından, renal disfonksiyona; sinir hasarından körlüğe ve hatta inmeye kadar geniş bir yelpazede hastalıklara davetiye çıkararak yaşam kalitesini oldukça düşürür (Yenigün ve Altuntaş, 2001).

Hastalıkta ilk önce hiperglisemi ve buna eşlik eden bazı akut komplikasyonlar görülür. Söz konusu akut komplikasyonlar; plazma glikozunun 250 mg/dl yüksek olduğu, arteriyel pH değerinin 7.30'dan yüksek olduğu, serum bikarbonatının 15 mEq/l'den fazla olduğu ve orta/ağır derecede ketonüri ve ketonemi tespit edilen diyabetik ketoasidoz, mental durum bozukluğunun mevcut olduğu plazma glikozunun 600 mg/dl'den yüksek olduğu ağır hiperglisemi ve serum ozmolaritesinin 320 mOsm/kg değerinden yüksek olduğu

hiperozmaol hiperglisemik durum, ve hipergliseminin aksine plazma glikozunun 50 mg/dl'den küçük olduğu hipoglisemi tedavisine rağmen bilinç bozukluğunun düzelmemesi veya tanımlanamamış koma ile seyreden unstabil motor koordinasyonun mevcut olduğu nöroglükopeni olarak sayılabilir (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2013 verileri). Akut komplikasyonların tedavi edilmediği veya tedaviye cevap alınamaması durumunda gelişen kronik komplikasyonların altında yatan sebep ise hiperglisemiye bağlı glikasyon son ürünlerinde artış, bozulan metabolik yolların sebep olduğu oksidatif stresin moleküler mekanizmada fonksiyon bozukluklarına sebep olması sayılabilir (Schreiber ve ark., 2015). Akut komplikasyonların tedavisi yapılamazsa uzun dönemde bazı kronik komplikasyonlara neden olabilmektedir. Kronik komplikasyonlar organ ve sistemlerin hastalıkta görülen hiperglisemi ve glikasyondan etkilenmesi nedeniyle neredeyse tüm vücutta gözlenebilen etkilerdir. Başlıcaları arasında gözde retinopati, böbreklerde nefropati, kardiyovasküler sistemde damar yapısının bozulması ve kardiomiyopati, sindirim sisteminde mide ve bağırsak epitelinde değişimler, üreme sisteminde özellikle sperm oluşumunda azalma, beyinde felç, sinir sisteminde özellikle periferik sinir sisteminde sinir hücrelerinde yıpranma nöropati oluşumu sayılabilir (TEMD, 2013).

Diabetes mellitusun akut ve kronik komplikasyonları genel olarak birbirleriyle karakterizedir. Kronik arter hastalığı sigara kullanımıyla tetiklenen ve diyabet ile prognozu hızlanan ve mortalitesi artan bir hastalıktır. Diyabetin komplikasyonlarından olan diyabetik nefropati ise diyabet hastalığının böbreği sekteye uğratmasıyla ilişkili olan hastalıktır. Tüm T2DM hastalarında ve 5 yıldan fazla süredir T1DM teşhisi olan hastalarda koruyucu tedavi yöntemleri uygulanması gerekir (TEMD, 2013). Körlüğe kadar varabilen gözü besleyen ince kan damarlarının harabiyetiyle gelişen retinopati ise T1DM hastalarında 5. yıldan itibaren veya doğumdan itibaren, T2DM hastalarında ise yılda bir kez göz dibi muayenesi yapıp koruyucu teknikler denenmelidir (TEMD, 2013).

2.3 Diyabetik Nöropati

Diyabet hastalığının sinir sistemiyle ilişkisi 19. yy.'dan beri bilinmektedir. Hatta ilk olarak periferik nöropatinin diyabet sonucu olabileceğini 1864'te Marchal De Calvi belirtmiştir (Thomas PK, Tomlinson DR., 1993). Bununla beraber 1883'de Jendrassik kendi adıyla bilinen Jendrassik manevrasını tanımlayarak tendon refleks cevabının nöropati değerlendirmesinin yararından bahsetmiştir (Macleod A., Sönksen P., 1996).

Nöropati; periferik duyu ve motor defektler, otonomik sinir sistemi disfonksiyonu, aksonal kayıp, segmental dimyelinizasyon ve Schwann hücre fonksiyonunda anormalliklerle kendini gösterip diyabetik ayak ve hatta alt ekstremitte amputasyonuna varabilen çözümü hala bulunamayan ciddi bir metabolik komplikasyondur (Porte ve Halter, 1999). Diğer komplikasyonlarda olduğu gibi T2DM hastalarında teşhisle beraber, T1DM hastalarında ise 5. yıldan itibaren diyabetik nöropati gelişmesi görülür (TEMD, 2013). Komplikasyonlar genelde erken farkedildiğinde koruyucu tedavi yöntemleriyle ilerlemesi durdurulabilse de diyabetik nöropati genelde geç farkedilerek uzuv amputasyonlarına kadar varabilen sonuçlar doğurur.

Diyabetik nöropati, diyabette en sık görülen kronik komplikasyonlardan olup periferik sinir sisteminde his kaybı, uyuşma durumlarıyla başlayarak gangren ve uzuv kayıplarına kadar varabilen ciddi bir komplikasyondur. Diyabetik nöropati yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve diyabetik hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan bir komplikasyondur.

Bu komplikasyon, diyabetin kronik döneminde sinir hücrelerinde aksonal dejenerasyon sonucu meydana gelmekte; periferik duysal, motor ve otonom sinir liflerinde yaygın veya lokal hasar meydana getirmekte ve genellikle alt ekstremitelerin tutulumu ile başlamaktadır (Yasuda ve ark., 2003). Diyabetik nöropati ve konulması geciken teşhisle uzuv amputasyonlarına kadar varabilen diyabetik ayak, diyabetli hastalarda en sık görülen komplikasyondur (Ellis, Speroff ve Dittus, 2004).

İbni Sina ilk kez ayaklarda görülen "diyabetik gangreni" tanımlayarak şeker hastalığının sinirleri zedeleyebileceğini ilk kez açıklamıştır. 1945’de Rundles diyabetik otonomik nöropati bulgularını tanımlamış ve ısı düzenlenmesindeki anormallikleri, pupiller fonksiyon anormalliklerini, postural hipotansiyonu, vazomotor kontrol bozukluklarını, intestinal ve mesane disfonksiyonlarıyla erkeklerde empotansı bildirmiştir (Macleod ve Sönksen, 1996).

Uzun süredir devam eden hipergliseminin sebep olduğu nöropati, şeker hastalığının en yaygın komplikasyonudur. Bu komplikasyonlar; indirgenen metabolizma, artmış poliol yolağı akışı, gelişmiş glikasyon son ürün oluşumu, aşırı sitokin salınımı, protein kinaz C aktivasyonu ve artmış oksidatif stres yoluyla periferik sinir hasarına yol açar. Bu metabolik sapmalar, diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogenezi için ana sebep olarak

görölmekle birlikte, organa spesifik histolojik ve biyokimyasal değişimler nöropatinin mekanik süreçlerini oluşturur. Anormal otoregölasyona sahip damar yapısı bozukluğu sinirde hipoksik hasara neden olabilir. Uzun vadeli hipergliseminin uyguladığı bu ikili etkiler, periferik sinir hasarında kritiktir ve bu da distal latansta uzamayla tespit edilebilen sinir lifi dejenerasyonuna neden olur (Yagihashi ve ark., 2010).

Kandaki artmış glikoz metabolizmayı bozarak poliöl yolağının aktivasyonunda artış sorbitol ve dolayısıyla fruktozdaki artışa, sodyum potasyum kanallarında aksaklık sebebiyle membran aktivitesinde bozulmayla sinir hücresinde sodyum artmasıyla sinir ileti hızının düşmesine sebep olur (Chung ve ark.,2003)

Serbest oksijen radikallerinin dokuda yarattığı oksidatif strete ise glutatyon azalmasıyla nitrik oksit miktarı düşer ve endojen oksidatif DNA hasarı artar (Mendez ve ark., 2015).

Glikasyon son ürünlerindeki artış stromal kollajenlerde, sinir liflerinin aksoplazmalarında ve Schwann hücreleriyle endotelyal damarlarda birikime sebep olur. Bu nedenle glikasyon son ürünleri, endoneal mikroanjyopati ile birlikte sinir dokularına direkt toksisite yoluyla endonezide zararlı süreçler uyguladığı düşünölmüştür (Yagihashi ve ark., 2010). İn vitro çalışmalarda Schwann hücreleri, yüksek glikoza maruz bırakıldıklarında, tümör nekroz faktörünün yanı sıra diğler inflamatuvar sitokinlerin salındığı apoptotik sürece girdikleri gösterilmiştir (Ryle ve ark., 1997). Yüksek glikoz ortamı tübölün ve nöro filamentlerin aksonal sitoiskelet yüzeylerinde, aksonal transportu sekteye uğratar ve distal fiber dejenerasyonuna neden olur (Duran-Jimenez ve ark., 2009).

Protein kinaz C, sinir fonksiyonunun merkezi ve diyabetik nöropatinin patogeneğinde bir anahtardır (Way ve ark., 2001). Bununla birlikte, sinir ve vasköler dokular arasında, kollateral glikolitik yolun ana enzimleri farklı olduğı için, sinir dokuları ve bunların destekleyici endonezyal vasköler sisteminde değişiklikler karmaşıktır (Gerald ve ark., 2010). Bu homojen olmayan doku bileşimi, diyabetik sinirlerdeki PKC aktivitesindeki tutarsız bulguları açıklayabilir. STZ ile oluşturulmuş diyabetik sıçanlarda homojenize edilmiş tüm periferik sinir dokusunda PKC-b'ye özgü sinir kan akışını sinir ileti hızı gecikmesini geliştirmiştir (Kasajima ve ark., 2001, Nakamura ve ark., 1999).

Fokal polinöropatiler; birden başlayan, genellikle birkaç hafta ya da ay içinde spontan olarak gerileyebilen özelliktedir. Kraniyal mononöropatiler, kafa çiftlerinden 3., 4.,

6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni, 3. sinir felcidir. Tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve ptöz ile karakterizedir, pupilla fonksiyonları korunmuştur. Radikülopati, sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olur.

Pleksopati, brakiyal ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur (Reichard ve ark., 1991). Otonom polinöropatide tüm doku ve organ sistemleri etkilenir. Bu etkiler kardiovasküler sistemde damar yapısı bozukluğundan ani kalp krizine kadar varabilirken, gastrointestinal sistemde gastropatezi, motilite azalması, konstipasyon, gece diyaresi ve kolesistit gibi komplikasyonlara neden olur. Genitoüriner sistemde erektil disfonksiyon, infertilite ve mesane disfonksiyonuna sebep olurken hipogliseminin farkına varamama durumunda ise hipoglisemiye kontregülatuar hormon yanıtı körelir. Bununla beraber otonom somotor disfonksiyon ve santral hiperhidroz da otonom polinöropatinin sebep olduğu komplikasyonlardandır (Briganti, Salonia ve Gallina, 2005).

Diyabetik nöropatinin tip I diyabette prognozu çok hızlıdır ve oluşturduğu klinik tablo çok ciddidir. Bu klinik tablonun oluşum nedenini anlamak için araştırmalar yapılmakla birlikte bir çok soru halen cevaplanamamıştır. Diyabet sonucu gelişen diyabetik nöropatinin tedavisinde öncelik, hipergliseminin kontrol altına alınmaya çalışılmasıdır. Fakat metabolik bir hastalık olan ve dış etkenlere bağlı olarak fazlaca değişkenlik gösterebilen kandaki glikoz miktarı günümüzde önerilen farmasötiklerle, antioksidan ajanların sinerjistik etkileriyle kontrol altına alınmaya çalışılmaktadır. Birçok çalışma oksidatif stresin diyabetik nöropati oluşumunda ana yollardan olabileceğini ve antioksidan tedavinin hiperglisemi sonucu oluşan sinir disfonksiyonlarına karşı azaltıcı ve koruyucu etki gösterdiği bildirmektedir (Nickander ve ark., 1998). Diyabet hastalığının neden olduğu komplikasyonlarda oksidatif stres artışının rol oynamasından dolayı antioksidanların diyabet tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir.

2.4. Sinir sistemi

Sinir sistemi, organizmanın kendi içinde ve çevresinde meydana gelen değişikliklere koordineli olarak cevap veren sistemdir. Anatomik olarak ikiye ayrılan sinir sistemi merkezi ve periferik sinir sistemi olarak ikiye ayrılır. Merkezi sinir sistemi beyin ve omurilikten

oluşurken, periferik sinir sistemi kafatası-omurilik sinirleri ile otonom sinirlerin sempatik kısmından oluşur (Çalış, 2011). Bu çalışmada incelenen siyatik siniri de içerisine alan periferik sinir sistemi aferent ile eferent bölüm olarak ikiye ayrılmıştır.

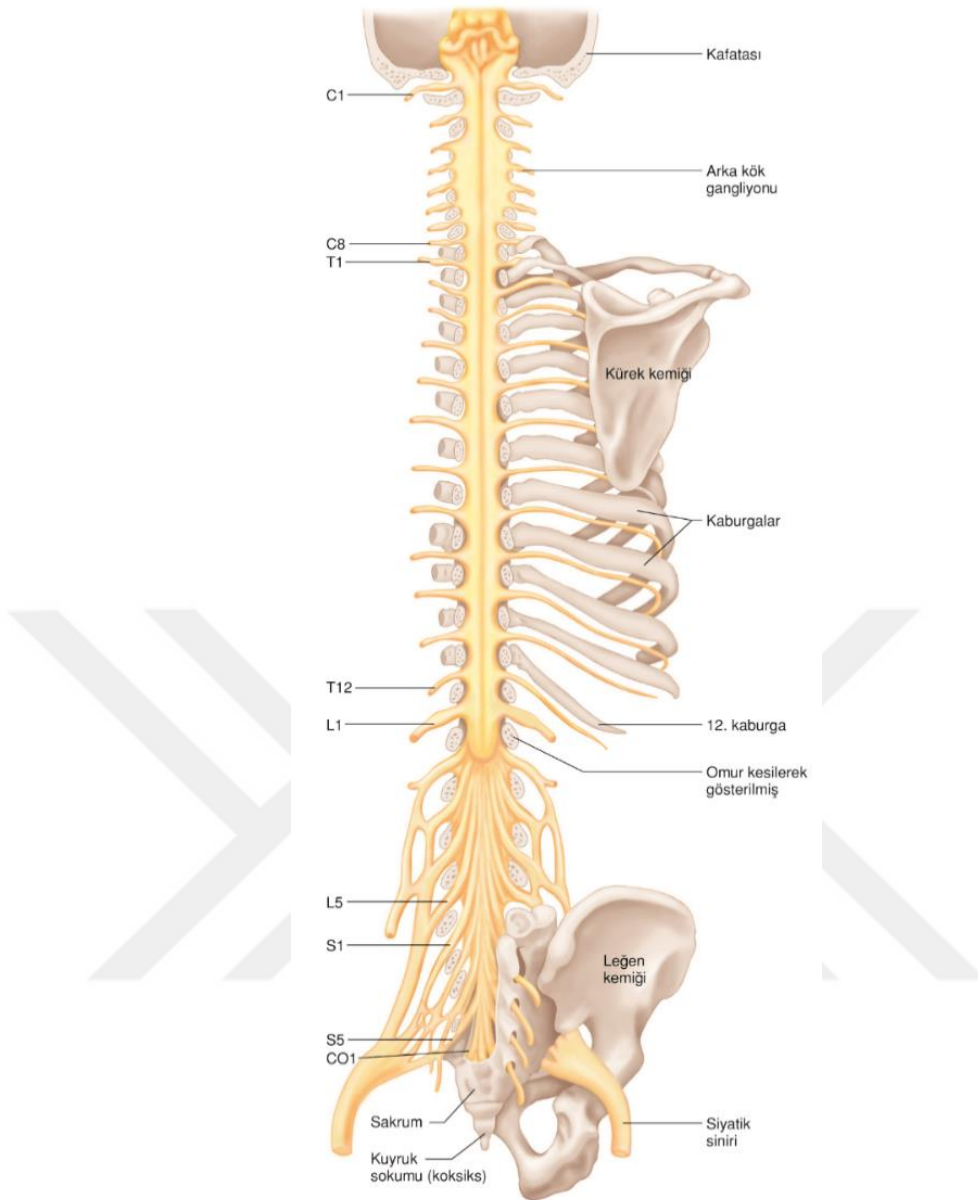
2.4.1. Periferik Sinir Sistemi

Sinir sistemi, organizmanın kendi içinde ve çevresinde meydana gelen değişikliklere koordineli olarak cevap veren sistemdir. Anatomik olarak ikiye ayrılan sinir sistemi merkezi ve periferik sinir sistemi olarak ikiye ayrılır. Merkezi sinir sistemi beyin ve omurilikten oluşurken, periferik sinir sistemi kafatası-omurilik sinirleri ile otonom sinirlerin sempatik kısmından oluşur.

Periferik sinir sistemi somatik duysal, visseral duysal ve özel duysal alanlarda algılanan çevresel duyuları beyne ileten aferent bölümle kendi içinde ikiye ayrılan ve beyinden gelen tepkiyi motor organlara ileten eferent bölümden oluşur. Eferent bölüm kendi içinde somatik motor ve otonom motor olarak ayrılırken otonom motor sistemi de sempatik, parasempatik ve enterik sinir sistemleri olarak ayrılır (Weidmaier ve ark., 2010). Siyatik siniri periferik sinir sisteminin eferent bölümü içerisinde yer alır (Çalış, 2011).

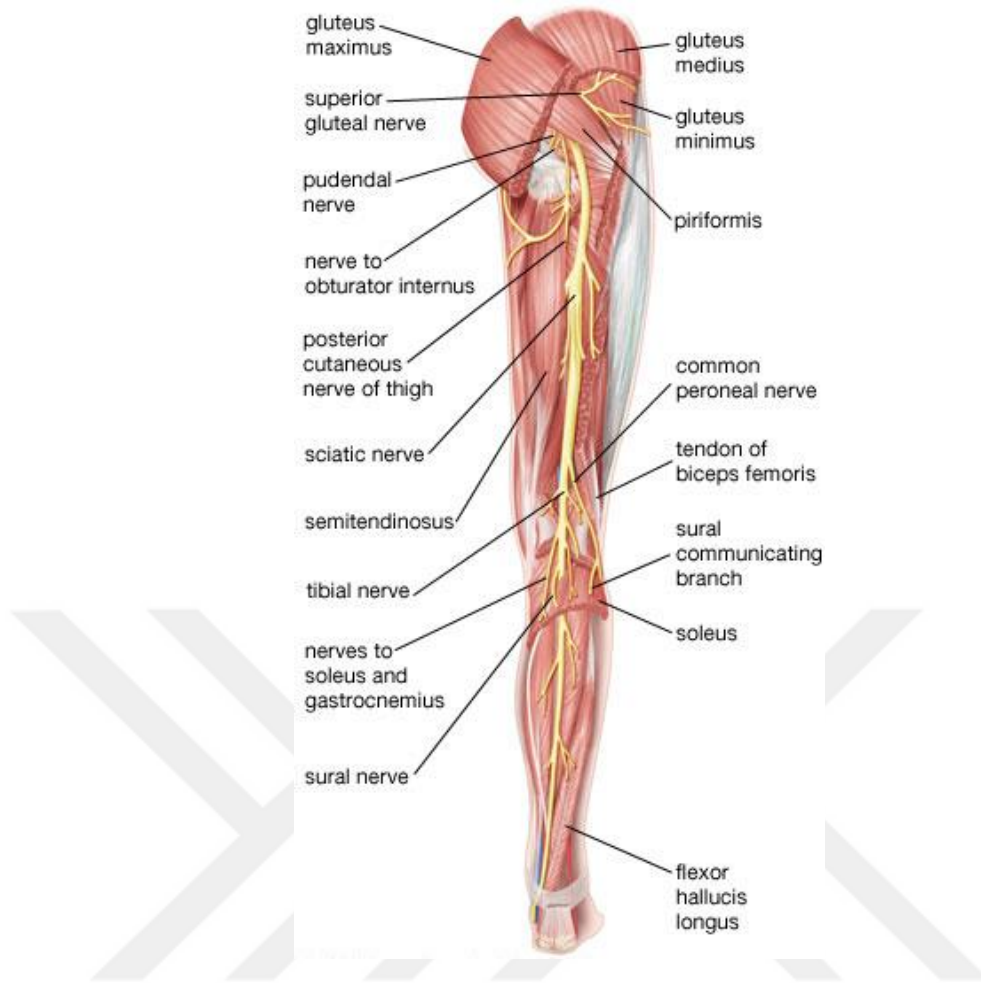
Periferik sinir sistemi 43 çift sinirden oluşur; 12 çift kraniyal sinir ve omuriliğe bağlı olan 31 çift spinal sinirden meydana gelir. Bu 31 çift sinir bölgesel yerleşimlerine göre kendi aralarında sınıflanır. Şekil 9'da görüldüğü gibi sekiz çift servikal sinir boyun, omuz, kol ve elden duysal girdi alıp buradaki kas ve bezleri kontrol eder. On iki çift torasik sinir göğüs ve karın duvarıyla ilgilidir. Beş çift lumbal sinir kalça ve bacaklarla; beş çift sakral sinir genital sistem ve alt sindirim yolu ile ilişkilidir. Tek bir sinir olan koksigeal sinir ise kuyruk sokumu ile ilişkilidir.

Bu periferik sinirler aferent nöronları, eferent nöronları veya her ikisinin aksonlarını içerir. Uzun bir akson kısmı merkezi sinir sisteminin dışında kalır ve periferik sinir sisteminin parçasıdır (Widmaier ve ark., 2010). Periferik sinir sisteminde aksonlar sinir bantları halinde gruplanmış durumdadır.



Şekil 9: Omuriliğin dorsal görünümü ve periferik sinir sisteminin şeması (Widmaier ve ark., 2010)

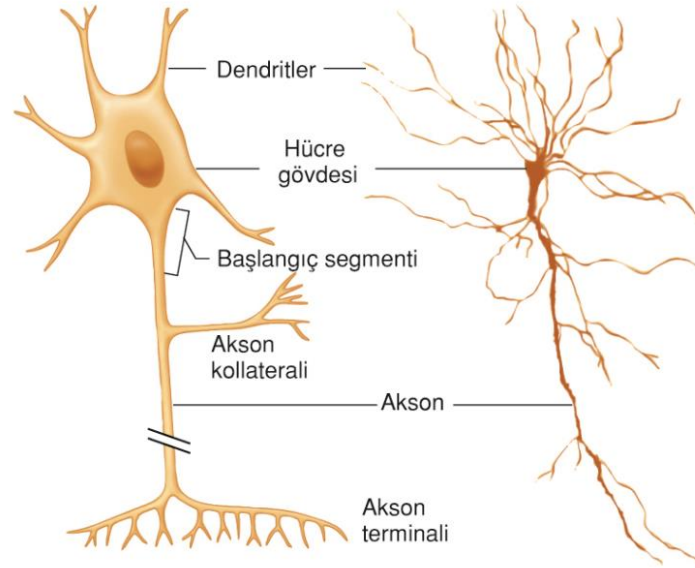
Çalışmaya konu olan siyatik siniri vücudun en uzun siniri olup, pelvisten başlayarak kalça bölgesinden geçer ve her iki bacağı uzanır. Dizlere geldiğinde de peroneal ve tibial sinirleri olarak ikiye ayrılır. Şekil 10’da görüldüğü üzere siyatik sinirini bacağın alt kısmında bulunan kasları kontrol eder baldırların, bacakların ve ayakların hissetme yetisini sağlar.



Şekil 10: Siyatik sinirinin anatomisi (Britannica ansiklopedisi, 2007)

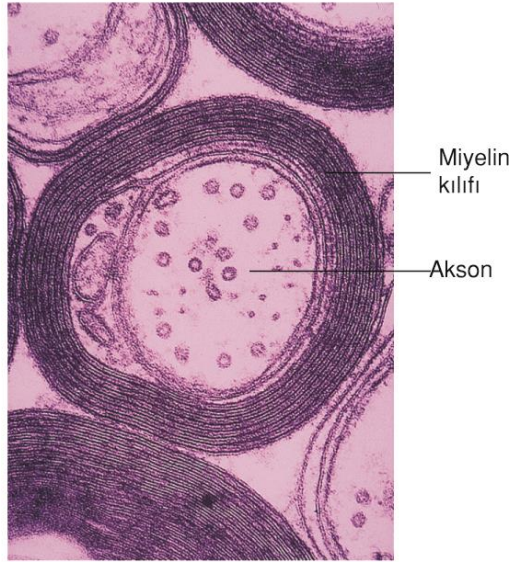
2.4.2. Sinir Hücre Yapısı

Sinir sisteminin temel birimi nöronlar, dendritler, hücre gövdesi, akson ve akson terminalini içeren özel bir yapıya sahiptirler ve aynı hücrede veya komşu bir hücreye iletilebilen elektrik sinyali oluştururlar. Nöronlar üzerinde etkisi olan tüm hücrelerden aldıkları girdinin bir bilançosunu çıkartarak entegratör görevdedirler. Şekil 11’de görülen nöron her hücre tipinde olduğu gibi gövde ribozom ve nükleus içerir. Bu sebeple genetik bilgi ve protein sentezi için gerekli mekanizmaya sahiptir. Gövdesinden dışarı uzanan dallarıyla, sayıları 400.000’e kadar ulaşan dendritler diğer nöronlardan gelen iletiyi alırlar. Sinir lifi olarak da geçen akson hücre somasından hedef hücreye çıktıyı sağlayan uzantılardır. Akson tepesi olarak bilinen başlangıç segmenti ise elektriksel sinyalin olduğu tetikleme zonudur. Somadan çıkan her bir dal aksondan nörotransmitter salınımından sorumlu olan akson terminaline bağlanır.



Şekil 11: Sinir hücresi ve bölümleri (Vander İnsan Fizyolojisi, 2010)

Her nöronda olmamakla birlikte beyin ve omurilikteki oligodentrositler tarafından salgılanan miyelin elektriksel iletimin sekteye uğramamasını sağlayan miyelin kılıfı oluşturur. Nörona gelen veya çıkan elektriksel iletimin doğru noktaya ulaşması için bir yalıtım materyali olan miyelin kılıf nöronun işlevini artırır. Periferik sinir sisteminde ise miyelin kılıf oluşumundan Schwann hücreleri sorumludur. Akson boyunca belirli aralıklarla segmentler halinde myelin kılıfı oluştururlar. Myelin kılıf sinir hücresine gelen elektriksel uyarının daha kısa sürede ve kesintisiz olarak iletilebilmesi için hücredeki elektriksel sızıya düşürür (Esen ve ark., 2016). Her segmentin arasındaki ayrıma Ranvier boğumu denir (Widmaier, 2010; Hall ve ark., 2013). Şekil 12’de elektron mikroskobu altındaki akson görüntüsü görülmektedir.

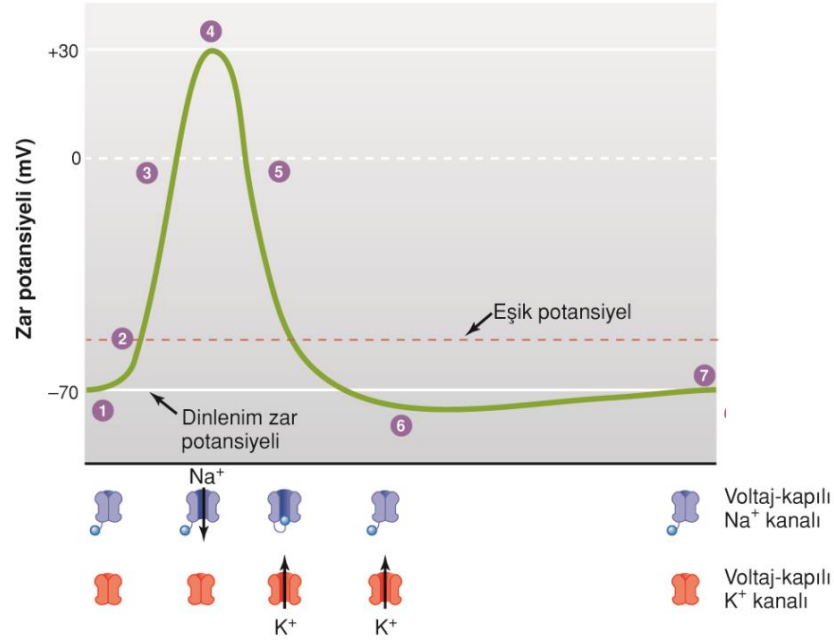


Şekil 12: Aksonda miyelin kılıf yapısı ve Schwan hücrelerinin elektron mikroskobu altındaki görüntüsü (Vander İnsan Fizyolojisi,2010)

2.4.3. Sinirde Elektriksel İleti

Nöronlar ve kas hücreleri vücutta uyarılabilir hücreler olarak adlandırılan hücre grubu içerisinde yer alır. Bu hücreler dinlenim durumunda iken dışarıdan gelen sinyallere karşı elektriksel bir cevap oluşturabilirler. Uyarılabilir hücrelerin membranlarında dinlenim durumunda var olan potansiyele dinlenim potansiyeli (istrahat potansiyeli) adı verilir. Nöronlar arasındaki elektriksel iletimin sağlanması mevcut hücrede hücre dışı ortamla iyon kanalları vasıtasıyla etkileşim olmasını gerektirir. Söz konusu iletim dinlenim halindeki hücreye gelen uyarı ile hücre zarında meydana gelen sodyum ve potasyum iyon konsantrasyonları değişiminin elektriksel bir voltaj oluşturmasıyla gerçekleşir. Gerçekleşen voltaj değişimi aksiyon potansiyelini oluştururken sadece uyarılabilir membranların aksiyon potansiyeli oluşturabileceği göz önüne alınmalıdır (Widmaier ve ark., 2010). Aksiyon potansiyelini tanımlayabilmek için bilmemiz gerekenler potansiyelin evreleri ve bu evrelerin oluşmasına sebep olan iyon kanallarının görevleridir. Hücre boyunca iletilen bir aksiyon potansiyeli vardır ya da yoktur. Bu duruma ya hep ya hiç yasası denir. Membran potansiyelindeki elektriksel değişimin aksiyon potansiyeli oluşumunu sağladığı sınır değer eşik potansiyeli olarak adlandırılır (Esen, 2016). Aksiyon potansiyelinin mekanizmasında temel şartlar sodyum ve potasyum iyonlarının konsantrasyonudur. Aksiyon potansiyeli oluşurken membran geçirgenliğindeki değişime geçici değişimler sodyum ve potasyumun konsantrasyonu yönünde potansiyelin akışına izin verir (Hall ve ark., 2013). Dinlenim

durumundaki nöronların membranları -70 mV'daki dinlenim membran potansiyeline polarize hal denir. Bu hal membran içinde ve dışında net bir yük farkının olması demektir. Primer aktif taşıyıcılardan olan Na⁺/K⁺ ATPaz pompası ile sodyum ve potasyum iyonları aktif taşınırlar. Bu pompa hücre içinin dışına göre daha yüksek potasyum ve daha düşük sodyum yoğunluğuna sahip olma özelliğini sağlar ve bu durumu stabil halde tutar. Bu taşıyıcı her bir ATP molekülü için üç sodyum iyonunu hücre dışına, iki potasyum iyonunu da hücre içine aynı anda hareket ettirerek hücre dışına pozitif bir yük geçişine neden olur (Widmaier ve ark., 2010, Esen, 2016). Membran potansiyelinin 0'a yaklaşması durumuna ise depolarizasyon denir. Membran potansiyelinin polaritesinin yani yönünün ters dönmesiyle hücre içi dışına göre pozitif olması durumuna ise repolarizasyon denir. Potansiyel dinlenim seviyesinden daha da negatif ise bu durum hiperpolarizasyon olarak tanımlanır. Söz konusu aksiyon potansiyeli Şekil 13'de gösterilmiştir. Nöronlar bu membran potansiyel değişimlerini sinyal olarak algılar. Bu değişimler ise hücre membranının iyonlara karşı geçirgenliğinin değişmesiyle oluşur. Çok hızlı bir şekilde gerçekleşen bu membran değişikliğinin oluşumu ve iletim mekanizması ise sinyal moleküllerinin bağlanmasına yanıt olarak açılmasıyla ligand kapılı kanallar, plazma membranının fiziksel deformasyonuna yanıt olarak açılan mekanik kapılı kanallar ile açıklanabilir. Bu kanallar aksiyon potansiyeli oluşması için başlangıç uyarını görevini görürken membrana uyarılabilme özelliği veren iyonların (sodyum, potasyum, klor, kalsiyum) iletkenliği değiştiren ve membran potansiyeli değiştikçe açılma/kapanma hareketi değişen (voltaj kapılı) düzinelerce kanaldan genellikle nöral iletimlerde işlevi olan kanallar sodyum ve potasyum kanallarıdır. Sodyum kanalları çok hızlı açılıp kapanırken potasyum kanalları çok yavaş davranış gösterirler (Widmaier ve ark., 2010; Pehlivan, 2015).



Şekil 13: Aksiyon potansiyeli oluşumu ile voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanallarının konformasyonel değişimi (Vander İnsan Fizyolojisi, 2010)

Nöron membranı herhangi bir uyarı bulunmazken kararlı dinlenme membran potansiyelindedir. Sodyum ve potasyum kanalları kapalıdır. Uyarının gelişi ile genellikle ligand kapılı sodyum kanalları açılır ve bu esnada yerel zar depolarizan uyarı ile eşik voltaj değerine yükselir. Bu esnada voltaj kapılı sodyum kanalları açılır hızlı sodyum akışı ile zar depolarize olur. Sodyum kanallarının etkinsizleşmesiyle voltaj kapılı potasyum kanallarının gecikmeli açılmasıyla zar depolarizasyonu durur. Açılan potasyum kanalı vasıtasıyla dışarı çıkan potasyumlar repolarizasyonla zarı eski potansiyeline getirir. Yavaş kapanan potasyum kanallarından potasyum akışının kesilememesiyle zar hiperpolarize olur ve bu esnada sodyum kanalları tekrar açılmadan kapalı duruma geçer. Son olarak voltaj kapılı potasyum kanallarının kapanmasıyla zar dinlenme potansiyeline geri döner (Kappen, 2008).

2.5. Sinir Fonksiyon Hasarı Tespit ve Analiz Yöntemleri

Sinir fonksiyonundaki değişimleri veya sinir hasarı düzeyini teşhis etmek ve analiz etmek için çeşitli sinirsel ölçüm yöntemleri uygulamak gereklidir. Sayılabilecek yöntemler arasında elektromiyografi, sinir ileti hızı ölçümü, nosiseptif testler, siyatik fonksiyon indeksi gibi elektrofizyolojik ölçümler tanımlanabilir.

Yapılabilecek ölçümler arasında yer alan sinir iletim hızı ölçümü sinir üzerine elektrik uyarısı verildikten sonra sinirin bağlı olduğu kas üzerinden bileşik kas aksiyon potansiyelinin kaydına dayanan bir elektrofizyolojik ölçüm çeşididir. Uyarı distal ve proksimal olarak iki noktadan verilir ve alınan bileşik kas aksiyon potansiyellerinden latans süreleri hesaplanır. Daha sonrasında iki uyarı noktası arasında ölçülen mesafenin latans farkına bölünmesi ile sinir ileti hızı hesaplanır.

Farklı hastalık ya da bozukluklarda sinir yapısında meydana gelen değişimler sinir fonksiyonundaki değişimleri beraberinde getirebilmekte ve sinir ileti bozuklukları görülmektedir. Diyabetik sinir hasarı nedeniyle oluşan sinir fonksiyon değişikliklerinde sinir ileti hızında azalma ile birlikte duyuşsal aksiyon potansiyellerinde amplitüd düşmesini ve temporal dispersiyonun artmasını içerir (Yenigün ve Altuntaş, 2001). Literatürde bulunan çalışmalarda streptozotocin (STZ) ile diyabet oluşturulan deneklerde nondiyabetik deneklere göre iletim hızının %80 oranında azaldığı saptanmaktadır ve uygulanacak olan antioksidan ve glikoz seviyesini düşürmeye yönelik ilaçlarla kombinlendiğinde vasküler sistem ve dolayısıyla sinir dokusu üzerinde nöropatiye karşı koruyucu etkinin yaklaşık bir ayda önlenabilir durum olduğu ilk kez tespit edilmiştir (Jefferys ve ark., 1978, Mayer ve ark., 1983). Literatürde yer alan bu bilgilerden yola çıkılarak bu çalışmada da nöropatinin yaratacağı sinir iletim fonksiyonunun bozukluğu sinir iletim hızı ölçümüyle analiz edilmeye çalışıldı.

Nosiseptif testler, nosisepsiyon isimli bir fenomenin periferik sinir sisteminden aldığı girdiyi beyne ileten nosiseptör reseptörlerinden ileri gelmektedir (Cruccu ve ark., 2007). Tıbbi açıdan ağrının algılanmasına verilen isimdir (Kulkarni ve ark., 2017). Nosiseptif ağrı, vücuttaki nosiseptörlerin vücuda zarar verme potansiyeline sahip zararlı uyaranlar tespit ettiğinde ortaya çıkar. Buna mekanik basınç, kimyasal toksinler ve aşırı sıcaklıklar yada soğukluk dahildir ve bunların hepsi vücuda zarar verebilir. Reseptörler sinir sistemi vasıtasıyla beyne elektrik sinyalleri gönderir ve böylece ağrı algısı oluşur (Cruccu ve ark., 2007).

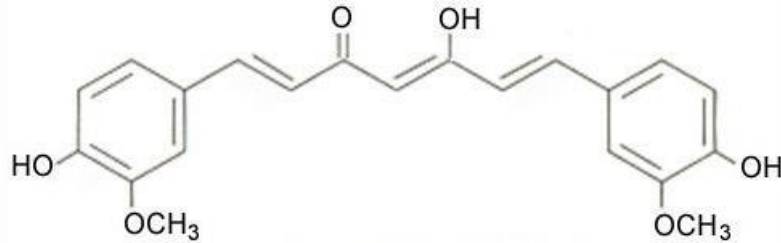
Nosiseptif testler kapsamında ise hot plate ve tail flick testleri tercih edilebilmektedir. Deneklerin ani sıcaklığa verdikleri ağrı tepkisinin saniye bazındaki indeksi testlerin kapsamını oluşturur. Hot plate testinde denek $55\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 1$ sıcaklığa sahip bir tablaya konur ve özellikle deneklerin arka ayaklarını yalama gibi ısıya verdiği yanıt saniye bazında kaydedilir. Isıya yanıt olarak denek ani bir sıçrama ve/veya arka patilerini yalayarak soğutmaya çalışması ile verebilir (Tiwari ve ark., 2011). Bir diğer nosiseptif test tail flick testidir ve benzer mantıkla çalışır. Söz konusu deneğin kuyruğu bu sefer hot plate mekanizmasından farklı olarak sadece kuyruğun 1/3'ü $55\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 1$ sıcaklığa maruz bırakılıp verilen kuyruk çekme yanıtının süresi saniye bazında değer kaydedilir. Deneğin tepki olarak aniden kuyruğunu refleks olarak sıcaktan kaçırması beklenir. Bu konuda yapılmış olan ilk çalışmada gösterilmiştir ki kuyruğa giden siyatik sinirin diyabetli denekler ve nondiyabetik deneklerle karşılaştırıldığında arada bariz bir fark mevcuttur (Necker ve Hellon, 1978).

2.6. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar

Reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu ve oluşturdukları hasarın düzeltilmesinde vücudun geliştirdiği savunma sistemleri vardır. Bunlar antioksidan moleküller olarak anılıp endojen ve ekzojen kaynaklı yapılardır. Hem hücre içi hem de hücre dışı savunmayla reaktif oksijen radikalleriyle savaşırlar (Altan ve ark., 2006). Hücre dışı savunmada albumin, transferin, bilirubin, ürik asit ve seruloplazmin gibi moleküller çalışırken hücre içi serbest radikal temizleyici enzimler en büyük antioksidan savunmayı sağlarlar. Temel olarak bu enzimler süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon S-transferaz, glutatyon redüktaz, katalaz ile sitokrom oksidazdır. Bu enzimlerin fonksiyonu için ayrıca bakır, çinko, selenyum gibi vücuttaki eser elementler gereklidir (Halliwell, 1995). Kısaca antioksidanların etki mekanizmalarını sıralayacak olursak; serbest oksijeni uzaklaştırıp bölgesel olarak konsantrasyonunu azaltırlar. Katalitik metal iyonlarını uzaklaştırırlar. Süperoksit ve hidrojen peroksit gibi kilit rolde reaktif oksijen salınımını engeller veya salınan reaktif oksijenleri ortamdan uzaklaştırır. Serbest radikallerin yol açtığı hasarın zincirleme reaksiyonlarını kırarlar ve radikallere bağlı hasarı onarıcı etki gösterirler (Özcan ve ark., 2015). Vitaminler gibi dışardan alınıp ekzojen özellikte olan askorbik asit hidroksil radikallerini temizlerken beta karoten yağda çözünen radikaller ile singlet oksijeni temizler. En çok duyulan ve ulaşımı en kolay vitaminlerden E vitamini ise zincir kırıcı etki ile antioksidan etki mekanizması gösterir (Gupta ve ark., 2014). Enzim olmayan endojen

antioksidanlardan en bilinenlerinden albümin bakır ve Hem grubunu bağlayarak hipokloröz asiti ortamdan uzaklaştırır. Seruloplazmin hidrojen peroksiti kullanarak bakırın reoksidasyonunu sağlarken bilirubin peroksil radikallerini temizler. Bununla beraber melatonin hormonu da hidroksil radikallerini temizler. En önemli serbest oksijen radikali temizleyiciler ise enzim yapıda olanlardır. Süperoksit dismutaz enzimi süper oksit radikallerini süpürürken katalaz enzimi eğer yüksek konsantrasyonda ise hidrojen peroksit temizleyicidir. Glutasyon peroksidaz düşük konsantrasyondaki hidrojen peroksiti temizlerken sitokrom oksidaz ise oksijenin suya indirgenmesinde aktif oksijenin salınımını engeller (Gutteridge, 1995).

Curcumin özellikle Hindistan yöresinde yıllardan beri baharat olarak kullanılan aromatik bir bitkinin etken maddesidir. Antioksidan ajan olarak tanımlanan, ‘‘curcuma longa’’ kök bitkisinden elde edilen curcumin zerdeçal olarak da bildiğimiz baharatın özütünde bulunan bir aktif maddedir. Şekil-14’te gösterilen Curcumin bileşiğini kullandığımız zerdeçal özellikle güney Asya ülkelerinde çok yaygın olarak kullanılan, sarı renge sahip, boyama etkisi de olan, yağda çözünen ve yöresinde altın değeri biçilen bir baharattır (Aggarwal ve ark., 2007).



Şekil 14: Curcumin bileşik yapısı (Changtam ve ark., 2010)

Literatüre bakıldığında birçok çalışmada curcumin bileşiği antioksidan yönüyle başrolü oynamıştır. Streptozotocin ile oluşturulan diyabetik nöropatide, curcumin metabolitlerinden tetrahydrocurcumin (THC) ürik asit, glutasyon ve bilirubin gibi nitrojen esaslı reaktif oksijen radikallerinin indüklenmesiyle antioksidan savunmayı uyardığı kaydedilmiştir (Osawa ve Kato, 2005). Spinal cord üzerinde oksidatif stresi azalttığı ve antinosiseptif etkisi raporlanmıştır (Zhao ve Zhang, 2013). Başka bir çalışmada ise curcumin antioksidan ajan olarak kullanıldığında antiinflamatuvar etkisi kanıtlanmıştır (Kumar, Jeenger ve ark., 2013). Yapılmış olan çalışmalar göstermiştir ki diyabetin sebep olduğu hemen hemen tüm komplikasyonlarda tedavi ve ya koruyucu olarak kullanılan

curcumin, belirli metabolik yolları kullanarak komplikasyon seyrini denek lehine çevirmiştir (Jeenger, 2015).

2.6.1. Curcumin ve Tedavi Amaçlı Kullanım Alanları

Curcumin Hindistan ve çevresinde yerel halk tarafından sıklıkla kullanılan ve bazı hastalıkların gelişmesini önlediği gösterilmiş bir bileşiktir. Curcumin ile ilgili yapılan bir çalışma iyon kanalları üzerindeki pozitif etkisini destekler niteliktedir (Xuemei ve ark., 2014). Bu pozitif etki hücre membranına gelen uyarının sağlıklı iletilmesinde rolü olan voltaj kapılı sodyum potasyum ve kalsiyum kanallarının rolü üzerinde durulmuştur. Dejenere olmuş damarlarla beslenen sinir dokusunun miyelin kılıfının yalıtım yeteneğinin kaybetmesinde curcumin bileşiğinin damarlardaki hasarı onararak miyelin kılıfın tekrar üretimini ve sinir iletiminin söz konusu kanallarının işlevini tekrar kazanmasıyla düzelebileceğini kaydetmişlerdir. Aynı makalede atıfta bulunulan Duncan ve ark. 2010 yılında yapmış olduğu çalışmada ise hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun nörorejenerasyon üzerine pozitif etkisi olduğu ve sinir hasarı üzerindeki iyileştirici etkinin kalsiyum kanalının doğru çalışmasından geçtiğini kaydetmişlerdir.

Özellikle barsak hastalıkları ve kolon hasarı oluşan hayvan deneylerinde curcuminin angiogenetik etkisi başarılı bir şekilde kanıtlanmıştır (Yadav, 2009). Literatürde bulunan bir çalışmada barsak hastalığı bulunan kontrol grubu saf curcumin ve yumuşak lipozom partikül haline getirilmiş curcumin ile tedavi edilmiş, curcumin saf halde oral gavaj yöntemiyle verildiğinde bile başarılı sonuç elde edilirken hücre zarından girişkenliği arttırıldığı takdirde elde edilen başarının partikül boyutuyla doğru orantılı olduğu ortaya konmuştur (Yadav, 2009). Yazarlar sonuçların curcumin uygulamasının bir ilaç olarak görebileceğimiz doğrultuda başarılı olduğunu belirtmişlerdir.

Curcumin bağışıklık sisteminin çeşitli yollarını, hücre döngüsü kontrol noktalarını, apoptozu ve antioksidan etkinin yanı sıra tümör ilerlemesini kontrol eden yollar ve protein molekülleri de dahil olmak üzere birçok hücre içi hedefi düzenler. Dünyanın dört bir yanındaki büyük araştırma grupları tarafından yürütülen bir çok yeni araştırma, kemoterapinin, kemoterapötik ilaçların istenen etkilerini ve yan etkilerini en üst düzeye

ıkarmak ve en aza indirmek için kimyasal önleyici bir adjuvan molekülü olarak kullanılması önermektedir (Ak ve ark., 2017).

Kan beyin bariyerini geçebilme yeteneği olup toksik etkisi olmayan curcumin birçok beyin hastalığı tedavisinde de araştırmaların baş rln üstlenmiştir (Kalani ve ark., 2014). Tüm bu çalışmalarla beraber Alzheimer hastalığında amiloid plaklar üzerindeki indirgeyici özellikle de nörolojik hastalıklar üzerindeki tedavi etkisi kanıtlanmıştır (Mourtas, Lazar ve ark., 2014).

Diyabetin kronik rahatsızlıklarından olan nefropatinin de curcumin ile koruyucu etkisini inceleyen bir başka çalışmada ise başarılı sonuçlar kaydedilmiştir. 14 kontrollü deneyi içeren bu çalışmada mesengial bölge ve glomerüler alanlarda curcumin uygulanmış gruplarla karşılaştırılan diyabetik gruplarda renal koruyucu etki kaydedilirken üriner protein, kandaki üre nitrojeni ve serum kreatinininin curcumin gruplarında diyabet gruplarına oranla azaldığı tespit edilmiştir (Wu ve ark., 2014).

Birkaç deneysel çalışma göstermiştir ki; streptozotocin ile oluşturulan diyabet modelinde uygulanan curcumin ile kombine edilmiş gliklazid tedavisi, sensori ve motor sinir üzerinde uygulanan insulin ve gliklazid kombine tedavisine diyabetik nöropati ve periferel ağrıya alternatif oluşturmuştur (Sharma ve ark., 2007; Attia, Al-Rasheed ve ark., 2012). Tüm bunlarla birlikte curcuminin TNF- aktivitesi ve nicotinamide adenin dinükleotid fosfat oksidaz inhibe edici özelliğiyle diyabetik nöropati ile birlikte sensorimotor disfonksiyonları iyileştirdiği rapor edilmiştir (Li ve ark., 2013; Zhao ve ark., 2014).

Diğer taraftan klinik olarak uygulanan curcumin ve protektif etkileri hala kesin tedavisi olmayan diyabetik nöropati hastalığı için geliştirilebilir bir method olmasıyla beraber hasta bireylere umut ışığı olabilecek potansiyele sahiptir (Jeenger, 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Grupları

Yapılmış olan söz konusu tezde, STZ enjeksiyonu ile tip 1 diyabet oluşturulmuş erkek sıçanlarda uygulanan curcumin diyabetik nöropati oluşumunu engellemedeki olası nöroprotektif etkileri araştırılmıştır. Çalışmada, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim Merkezi'nden oryantasyonun sağlanması için deneyin başlamasından yaklaşık 10 gün önce temin edilmiş olan 230-250 gram ağırlığında 50 adet erkek Wistar-albino türü sıçan alınmıştır. Sıçanlar $22 \pm 1^{\circ}\text{C}$ çevre sıcaklığı, 12/12 saat aydınlık/karanlık siklusunun sağlandığı, bağıl nem oranı (40-50%) ve havalandırılması kontrol edilen semiklimatize laboratuvar koşullarında bulundurulmuştur. Tüm hayvanlar, uygulamadan 8-12 saat öncesine kadar yem yeme ve su içme serbestliğine sahip olmuşlardır. Deney grupları Tablo 2'de gösterildiği gibidir.

Tablo 2: Deney grupları

Grup 1 (Kontrol Grubu)	Sağlıklı deney grubu, bu deneklere DM oluşturulmamış, tedavi sırasında sadece çözücü madde (zeytinyağı) verilmiştir
Grup 2 (Diyabet Grubu)	50 mg/kg STZ eneksiyonu ile DM geliştirilen denek grubu, deneklere deney boyunca sadece çözücü madde (zeytinyağı) verilmiştir
Grup 3 (İlaç grubu)	DM geliştirildikten sonra gastrik gavaj yoluyla verilen 10 mg/kg glikazid uygulanan denek grubu
Grup 4 (Düşük doz Curcumin grubu)	DM geliştirildikten sonra gastrik gavaj yoluyla verilen 60 mg/kg (düşük doz) curcumin uygulanan denek grubu
Grup 5 (Yüksek doz Curcumin grubu)	DM geliştirildikten sonra gastrik gavaj yoluyla verilen 200 mg/kg (yüksek doz) curcumin uygulanan denek grubu

3.2. Diyabet oluşturma ve Curcumin Uygulaması

Tip 1 diyabet oluşturmak için streptozotocin (STZ) (Sigma-Aldrich, Almanya) kullanılmıştır. Diyabet oluşturulacak gruplardaki sıçanlara 0,01 M sitrat tampon (pH=4,6) içinde çözündürülmüş tek doz (50 mg/kg) streptozotosinin (STZ) Resim 1'de görüldüğü üzere intraperitoneal (i.p) olarak uygulanmasıyla diyabet oluşturulmuştur. Kontrol grubuna ise 0,01 M sitrat tamponu tek doz olarak (i.p) verilmiştir. Bu uygulamanın amacı diyabet olması beklenen deneklerin maruz kaldığı stresi eşit kılmaktır. STZ enjeksiyonundan sonra 6 saat boyunca sıçanların hipoglisemik şoka girmesini önlemek amacıyla %5'lik dekstroz solüsyonu verilmiştir. STZ verilmesinden 3 gün sonrasında kan glikoz seviyesi glikometre

ile kuyruktan alınan kandan ölçülmüş olup (Contour TS, ülke) 250 mg/dl den fazla olanlar diyabetik olarak kabul edilmiştir. Deney gruplarında gliklazid (10 mg/kg), düşük doz (60 mg/kg) ve yüksek doz (200 mg/kg) curcumin uygulamalarının ve zeytinyağı uygulamaları, kan glikozu ölçümünden 2 gün sonra başlayıp beş hafta süresince her gün yapılan uygulama ile devam etmiştir. Kontrol ve diyabet gruplarına curcumin ve gliklazid verilen gruplara yapılan uygulamalara bağlı stres sürecini eşit kılmak amacıyla sadece zeytinyağı gavaj yolu ile verilmiştir.



Resim 1: Deneklere STZ uygulanması

Curcumin (Sigma-Aldrich, Almanya) zeytinyağı içerisinde çözülerek gastrik gavaj yöntemiyle deneklere verilmiştir. Çalışmada düşük doz (60 mg/kg) ve yüksek doz (200 mg/kg) olmak üzere iki farklı dozda curcumin uygulanmıştır. Grup 4 düşük doz curcumin grubu olup bu gruptaki deneklere 5 hafta boyunca her gün 60 mg/kg curcumin zeytinyağında çözülerek gastrik gavaj yolu ile verilmiştir. Grup 5 ise yüksek doz curcumin grubu (200 mg/kg) olup, bu gruptaki deneklere 5 hafta boyunca her gün 200 mg/kg curcumin zeytinyağında çözülüp gastrik gavaj yolu ile verilmiştir. Grup 3'e deney süresince kan şekerini düzenlemekte kullanılan bir ilaç olan Diamcron (Les Laboratoires Servier Industrie, Fransa) etken maddesi gliklazid (10 mg/kg) gastrik gavaj ile verilmiştir. Grup 1 kontrol grubu ve grup 2 diyabetik gruba deney süresince sadece zeytinyağı verilmiştir.

Resim 2’de görülen uygulama 5 hafta boyunca her gün tahmini olarak aynı saatlerde uygulanmıştır.



Resim 2: Deneklere gavaj ile Curcumin verilmesi

3.3. Nosiseptif Testler

Tüm deney gruplarında nosiseptif ağrı algısındaki değişimin gözlenebilmesi için diyabet oluşturmadan önce (0. hafta), diyabet oluşmasını takiben 2. ve 4. hafta gavaj uygulamaları öncesinde bir kez ve gavaj uygulamalarından 30 dakika sonrasında da bir kez sıçanlara tail flick testi ve hot plate testi uygulanmıştır.

Tail-flick testi için 8V/50W’lık radiant ısı kaynağı içeren yarı otomatik tail flick cihazı (May Tic., Ankara) kullanılmıştır. Sıçanlar, tail-flick testinden en az 5 dakika öncesine kadar kafeslerinde dinlenme halinde tutulmuştur. Isıtıcı kaynağı Resim 3’de görüldüğü gibi tüm sıçanların kuyruklarının alt 1/3’ine gelecek şekilde uygulanmıştır. Sıçanların kuyruklarını çekmeleri cihaz tarafından otomatik olarak algılanıp, ısı uyarısı kesilmiştir. Sıçanların kuyruklarını çekme süreleri termal uyarıya cevap olarak değerlendirilmiştir.



Resim 3: Deneklere tail flick testi uygulanması

Hot-plate testi için, daire şeklinde metal düz yüzeyi bulunan ve önceden ısıtılmış ($55 \pm 0,3$ °C) Hot-plate cihazı (May Tic., Ankara) kullanılmıştır. Sıçanların Resim 4’te görülen ısıtılmış cihazın üzerine konmalarından sonra arka veya ön ayaklarını yalama süresi veya ani çekme hareketlerinin süresi termal uyarıya cevap olarak değerlendirilmiştir. Cut-off zamanı tail flick cihazının cut-off süresine bağlı kalınıp 15 saniye olarak kabul edilmiştir.



Resim 4: Deneklere hot plate uygulanması

3.4. Elektrofizyolojik Ölçümler

Curcumin uygulamasının sürdüğü 5 hafta sonunda denekler sakrifiye edilmeden önce elektrofizyolojik ölçümler yapılmıştır ve bu ölçümler analiz edilerek değerlendirilmiştir. Sıçan denekler çalışma sonunda yapılacak sinir ileti hızı ölçümleri için 60 mg/kg Alfamine (EgeVet, Türkiye) ve 10 mg/kg Alfazyne (EgeVet, Türkiye) ile intraperitoneal verilerek anestezi altına alınmış, Resim 5’de görüldüğü gibi sıçanların siyatik sinirleri orta uyluk düzeyinden yaklaşık 3 cm lik bir kesi ile ortaya çıkarılmıştır. İletisi ölçülecek sinir üzerine Biopac MP100 sistemine bağlanan, aralarında 1,1 cm sabit uzaklık bulunan *in vivo* dastre elektrotlar yerleştirilmiş ve distal ve proksimal uyarı supramaksimal şiddette 7 mV olarak verilmiştir.



Resim 5: Sinir ileti hızı ölçülen denek

İlk olarak 1. uyarı proksimal elektrodundan verilip (0,1 ms süreyle, 1 Hz, 7mV) gastrokinemius kasına yerleştirilen kayıt edici yüzeyel elektrot yardımıyla kastan kayıt alınmış ve alınan kayıt bir amplifikatör yardımıyla bilgisayara aktarılmıştır. Aynı şekilde 2. uyarı distal elektrodu vasıtasıyla da sinire uyarı verilip (0,1 ms süreyle, 1 Hz, 7mV) ve yine gastrokinemius kasından birleşik aksiyon potansiyeli kaydedilmiştir. Verilen elektriksel uyarılar sağ ve sol bacaklar için üçer kez verilip distal latanslar ve sinir ileti hızları bu verilerle hesaplanmıştır. Elde edilen birleşik kas aksiyon potansiyelleri AcqKnowledge Software - Windows/PC (Biopac, ABD) veri analiz sistemi yazılımı ile incelenip distal latans ve sinir iletim hızları hakkında bilgi elde edilmiştir.

$$\text{iletim hızı} = \Delta \text{Mesafe} / \Delta \text{Latans (m/s)}$$

$$\Delta \text{Latans} = \text{Proksimal latans} - \text{distal latans (s)}$$

$$\Delta \text{Mesafe} = \text{Proksimal mesafe} - \text{distal mesafe (m): 1,1 cm}$$

bağıntıları kullanılarak hesaplanmıştır.

Bu işlem sonrasında denekler anestezi altında sakrifiye edilmiştir. Bu işlem için anestezi altında kalpten kan alınmıştır. Söz konusu kan numunelerinin serumları ayrılarak biyokimyasal analizler için -80°C’de saklanmıştır.

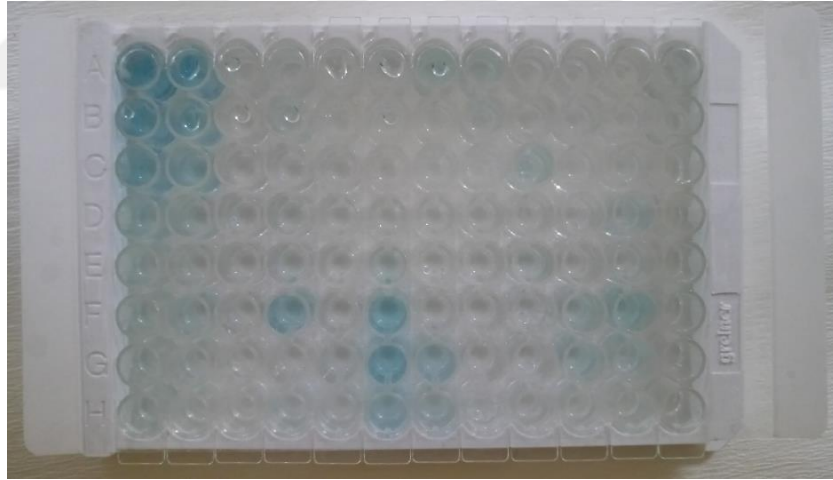
3.5. Biyokimyasal İncelemeler

Biyokimyasal incelemeler kapsamında diyabet tanısını koyabilmek için kan glikoz seviyeleri glikometre ile ölçülmüştür. Deney sonunda deneklerden alınan kan örnekleri +4 °C derecede muhafaza edilerek gün sonunda Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Araştırma Laboratuvarı’nda santrifüj edilmiştir. Santrifüj işlemlerinde serum eldesi için +4 °C’de 4000 RPM hızda 20 dakika santrifüj işlemi yapılmıştır. Elde edilen serum 1,5 ml’lik ependorflara konulup hızlı bir şekilde -80 °C derin dondurucuya kaldırılmıştır. Serumu ayrılan numuneler insülin kiti (Termo Scientific, Rat İnsülin Elisa Kit, USA) ile kit içerisinde yer alan talimatlara uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Yerleştirilen numunelerin planı Resim 6’da belirtilmiştir. Standart ve tüm serum numuneleri için ikişer tekrar yapılmıştır. Resim 7’de gösterilen numuneler, durdurma solüsyonu eklenmesinden yarım saat sonra Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Fizyoloji Anabilim Dalı’ndan temin edilen elisa plate okuyucu cihazına (Bio-Tek ELX800, USA) yerleştirilerek 450 nm’de ölçüm alınmıştır.

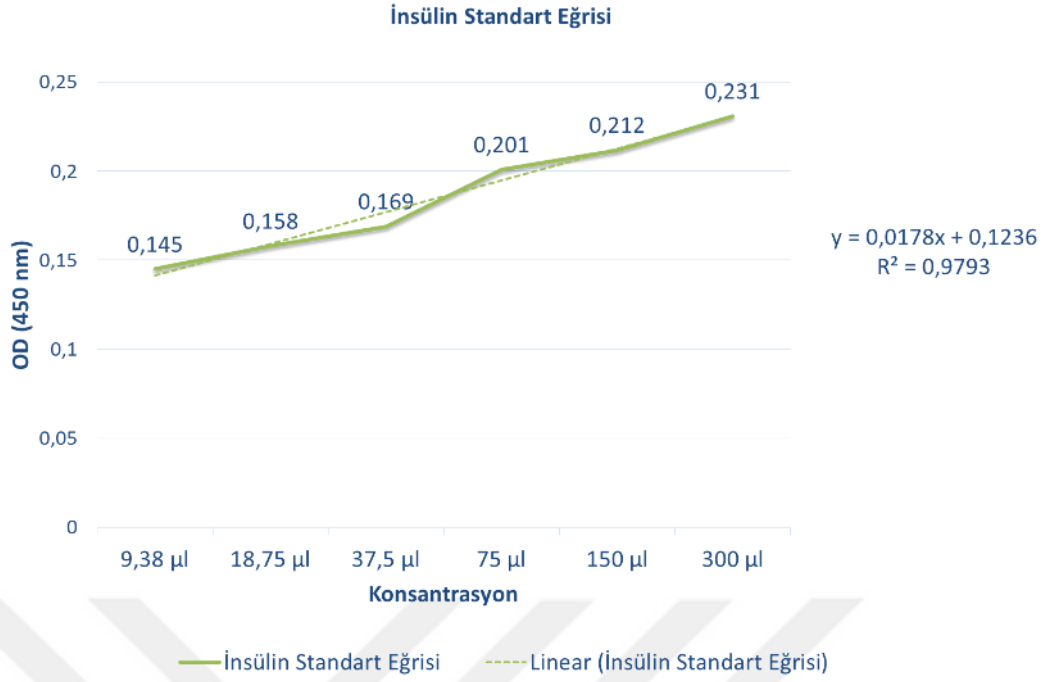
Standart		Örnekler									
S	S	K1	K9	G2	Cur60/8	Cur200/6	K4	D6	G5	Cur200/1	Cur200/9
S	S	K2	D4	G3	Cur60/9	Cur200/7	K5	D7	G6	Cur200/2	Cur200/10
S	S	K3	D5	G4	Cur60/10	Cur200/8	K6	D8	G7	Cur200/3	
S	S	K4	D6	G5	Cur200/1	Cur200/9	K7	D9	Cur60/6	Cur200/4	
S	S	K5	D7	G6	Cur200/2	Cur200/10	K8	G1	Cur60/7	Cur200/5	
S	S	K6	D8	G7	Cur200/3	K1	K9	G2	Cur60/8	Cur200/6	
S	S	K7	D9	Cur60/6	Cur200/4	K2	D4	G3	Cur60/9	Cur200/7	
S	S	K8	G1	Cur60/7	Cur200/5	K3	D5	G4	Cur60/10	Cur200/8	

Resim 6: Numunelerin plate içerisindeki yerleşimleri



Resim 7: İnsülin numuneleri ve standartların okuma öncesi görüntüleri

Örneklere ait insülin konsantrasyon değerleri Şekil 15’de gösterilmiş olan standart kalibrasyon eğrisinin eğimi kullanılarak hesaplanmıştır. Her örneğe ait insülin konsantrasyonu değeri örnek absorbans değerinin standart kalibrasyon grafiğinin eğimine bölünmesiyle bulundu. İnsülin değerleri % 97 doğrulukla hesaplanmıştır.



Şekil 15: İnsülin standart eğrisi

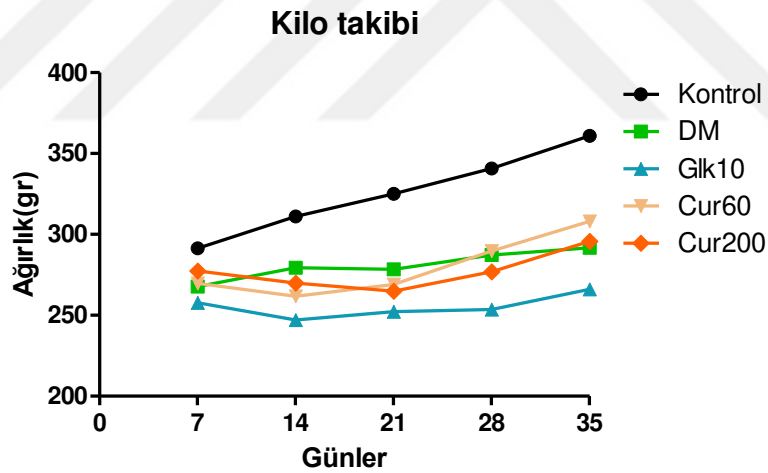
3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma sonunda elde edilen sayısal değerlerin aritmetik ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir. Elde edilen tüm sonuçlar birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılıp, değişimlerin anlamlı olup olmadığı test edilmiştir. Öncelikle verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları SPSS Version 22 ile bakılmış olup, normal dağılım gösteren veriler GraphPad Prism5 programı kullanılarak “tek yönlü varyans analizi” (one-way ANOVA) yöntemi ile analiz edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılığın tespit edilebilmesi için de art test olarak Tukey testi kullanılarak tüm gruplar birbiri ile karşılaştırılmıştır. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Değerlendirme sonucunda veriler gösterilirken kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık * işareti ile, diyabet grubuna göre olan istatistiksel anlamlılık † işareti ile, glizid uygulanan gruba göre istatistiksel anlamlılık # işareti ile, 60mg/kg curcumin uygulanan gruba göre olan istatistiksel anlamlılık ‡ işareti ile gösterilmiştir ($p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$).

4. BULGULAR

Yapılmış olan bu tez çalışmasında; bir antioksidan ajan olarak bilinen curcuminin STZ ile oluşturulmuş olan T1DM sıçan modelinde diyabetin kronik komplikasyonlarından olan diyabetik nöropati oluşumunu önlemedeki olası koruyucu etkisi incelenmiştir.

Deneyin başlamasından yaklaşık bir hafta öncesinde temin edilen denekler oryantasyonun sağlanması ve stresin azaltılması amacıyla genel olarak deneylerin sürdürüleceği mekanda barındırılmıştır. STZ enjeksiyonundan 1 gün önce kiloları tartılmaya başlanan denekler gliklazid (10 mg/kg), düşük doz curcumin (60 mg/kg) ve yüksek doz (200 mg/kg) uygulamalarının başlamasından itibaren 5 hafta boyunca her gün tartılmıştır. Deneklerin kilo takibi sonucunda elde edilen veriler Şekil 16'da verilmektedir. Grafikte de görülebildiği gibi kilo değerlendirmeleri sırasıyla 7, 14, 21, 28, 35. günler dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir. Tablo 4'de ise deneklerin kilo değişimleri yüzdelik dilimlerle belirtilerek irdelenmiştir.



Şekil 16: Tüm gruplarına ait deney boyunca kaydedilen kilo değişimi

Söz konusu deneklerde diyabetli ve curcumin uygulanmış gruplarda genel olarak bir kilo artışı gözlenmiş olup söz konusu deneklerin kilo artışıdaki istatistiksel yorum Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Deneklerin kilo takibi

Gruplar	Günler					Ortalama
	7	14	21	28	35	
Kontrol	291,41 ± 3,26	311,06 ± 5,36	325,06 ± 5,62	340,94 ± 4,61	360,94 ± 4,97	272,80 ± 12,53
DM	267,82 ± 9,30 ^{***}	279,40 ± 5,86 ^{***}	278,46 ± 7,14 ^{***}	287,17 ± 3,59 ^{***}	291,75 ± 7,84 ^{***}	280,92 ± 25,03
Glk10	257,77 ± 5,78 ^{***,††}	247,03 ± 8,24 ^{***,†††}	252,28 ± 6,95 ^{***,††}	253,56 ± 8,90 ^{***,†††}	266,14 ± 11,61 ^{***,††}	255,35 ± 28,90
Cur60	269,70 ± 9,77 ^{***,##}	261,79 ± 8,28 ^{***,###,†††}	269,00 ± 12,58 ^{***,##}	289,68 ± 11,90 ^{***,†,###}	308,08 ± 5,11 ^{***,†††,###}	293,10 ± 32,56
Cur200	257,38 ± 7,43 ^{***,###}	269,89 ± 5,38 ^{***,###,†††}	264,84 ± 8,97 ^{***}	276,91 ± 8,08 ^{***,###,†}	295,75 ± 9,24 ^{***,††,###}	272,95 ± 34,31

Değerlendirmelerde tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) ve Tukey testi kullanılmıştır. Kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık * işareti ile, diyabet grubuna göre olan istatistiksel anlamlılık † işareti ile, glizid uygulanan gruba göre istatistiksel anlamlılık # işareti ile, 60mg/kg curcumin uygulanan gruba göre olan istatistiksel anlamlılık ‡ işareti ile gösterilmiştir (p<0,05*, p<0,01**, p<0,001***).

Gruplara ait kilo artışının kontrol grubuna oranla ne kadar değiştiğinin görülebilmesi için grupların kilo artışı yüzde olarak hesaplanmıştır. Söz konusu hesaplama her gruptaki deneklerin ortalama kilosu gözetilmeksizin yapılmıştır. Hesaplama yapılırken

$$\% \text{ Kilo artışı} = \left(\frac{35. \text{ gün kilo değeri} - 0. \text{ gün kilo değeri}}{35. \text{ gün kilo değeri}} \right) \times 100$$

denklemini kullanarak yüzde kilo değişimi her denek için hesaplanmıştır.

Tablo 4: Deneklerin kilo alımlarının yüzdelik ifadesi

Grup	Başlangıç Kilo Değeri	35. Gün Kilo Değeri	% Kilo Artımı
Kontrol	282,00 ± 8,46	370,00 ± 14,53	% 15,00 ± 1,51
DM	264,00 ± 11,07	300,75 ± 10,67	% 10,00 ± 2,03
GLK10	256,28 ± 8,34	256,14 ± 13,98	% -1,35 ± 4,85
Cur60	265,00 ± 9,31	348,00 ± 14,37	% 14,68 ± 1,86
Cur200	272,40 ± 9,56	287,60 ± 12,92	% 6,50 ± 4,74

Deney sonuna kadar kilo alan deneklerde karşılaştırmalı doğrulama yapılmıştır. %15 kilo alan kontrol grubu baz alınarak yapılan analizde ilk olarak Evans'ın 1996 yılında yapmış olduğu karşılaştırmalı doğrulama analizi gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 5'de gösterilmiştir. Normal deney boyunca diyabet olmayan kontrol denek grubu baz alınarak yapılan analizde diyabet grubu %5, GLK10 grubu %16,35, Cur60 grubu %0,32, Cur200 grubu ise %8,5 kilo kaybına uğramıştır. Gruplar arası korelasyon ise şekil 18'de gösterilmektedir.

Tablo 5: Grupların kontrol deneklerine göre ilişkilendirilmesi

Korelasyon Verileri					
Gruplar (n > 7)	DM	GLK10	CUR60	CUR200	
DM	1	-0,90	-0,876**	-0,416	Pearson Sabiti
	-----	0,848	0,004	0,305	P Değeri
GLK10	-0,90	1	-----	-0,145	Pearson Sabiti
	0,848	-----	-----	0,756	P Değeri
CUR60	-0,876**	0,281	1	0,142	Pearson Sabiti
	0,004	0,542	-----	0,695	P Değeri
CUR200	-0,416	-0,145	0,142	1	Pearson Sabiti
	0,305	0,756	0,695	-----	P Değeri

r korelasyon sabiti 0.00-0.19 arasında çok zayıf, 0.20-0.39 arası zayıf, 0.40-0.59 arası kabul edilebilir, 0.60-0.79 arası güçlü, 0.80-1.00 arası çok güçlü ilişkiyi göstermektedir (Evans, 1999; Beldjazia ve Alatou, 2016).

Tablo 5’de görüldüğü gibi en anlamlı sonuç $P < 0,01$ seviyesinde diyabet ve düşük doz (60 mg/kg) curcumin gruplarının karşılaştırılmasında tespit edilmiştir. Korelasyon yorumu yapılırken literatüre bağlı kalınmıştır. Korelasyon sabiti $r = 1$ değerine yakın ise artan korelasyon, $r = -1$ ise azalan korelasyon, $r = 0$ ise korelasyon yok şeklinde yorumlanmıştır (Evans, 1999; Beldjazia ve Alatou, 2016).

5 hafta boyunca sadece zeytinyağı (Kipa, natürel sızma) verilmiş olan kontrol deneklerinde 2. haftadan itibaren tüylerde parlaklık, pati renginde canlılık, ses ve ışık gibi uyaranlara karşın diğer diyabetik gruplara göre duyarlılık gözlemlenmiştir. Kontrol grubu deneklerinde deney sonuna kadar kilo artışı devam etmiştir.

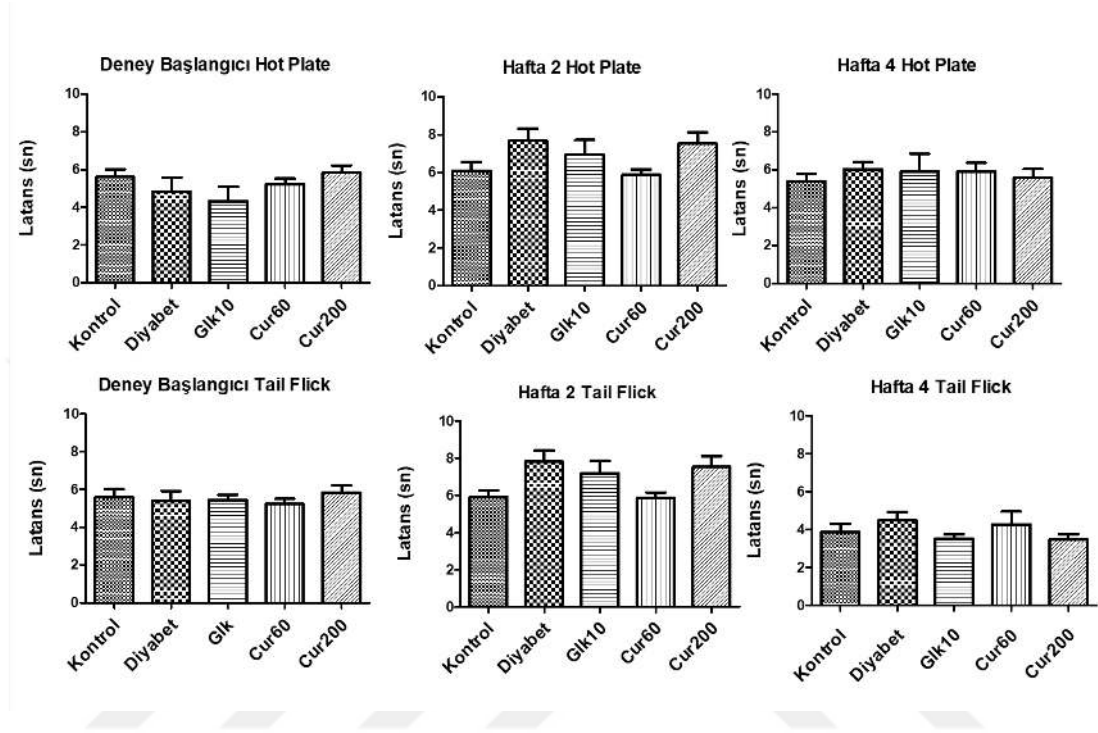
Gavaj stresini eşit kılmak ve olası bir anti diyabetik ve diyabetik nöropatiden koruyucu etki sonucuna ulaşabilmek amacıyla diyabetik grupta da deneklere 5 hafta boyunca zeytinyağı verilmiştir. Uygulanan zeytinyağının deney başından deney sonuna kadar aynı marka, enerji ve besin ögesi içermesi gözetilmiştir. Diyabetik grupta kilo kaybı beklenirken deneklerin uyguladığımız zeytinyağı uygulamasıyla sinerjik etki oluşmuş ve kilo artışı gözlenmiştir.

Metabolik kafes kullanılmadan denek başına özel bir hesaplama yapılmaksızın sadece araştırmacı gözlemlerine dayanarak deneklerde poliüri gözlenmiş olup deneyin sonunda daha az idrar yapan ve daha geç suluk boşaltan deneklerle karşılaşılmıştır. Düşük doz (60 mg/kg) curcumin uygulanan diyabetik deneklerde de kilo artışı gözlenmiş olup 2. haftadan itibaren poliüri azalmaya başlamış, deneklerin su tüketimlerinde normale yaklaşan bir azalma gözlenmiştir.

Gliklazid (10 mg/kg) verilen deneklerde, tüketilen su miktarının fazla olması sebebiyle poliüri görülmüştür. Her kafeste en çok 4 denek olacak şekilde barındırılıp iki büyük şişe suluk ile sabah ve akşam olmak üzere deneklere su temini sağlanmıştır. Su tüketimi, idrar miktarı, asabiyet açısından diyabetli denek gruplarıyla benzer özellikler göstermişlerdir. Öyle ki deneyin 2. haftası gliklazid grubunda kanibalizme rastlanmıştır.

Deneyin başlangıcında temin edilen deneklerin nosiseptif davranışları diyabet oluşumundan önce ölçülmüş ve veriler 0. hafta nosiseptif test sonuçları olarak kaydedilmiştir. Deney boyunca, diyabet oluşumu sonrası 2. ve 4. hafta nosiseptif testler tekrar edilmiştir. Gavaj sonrası elde edilen değerlerin daha tutarlı olduğu tespit edildiğinden sonuçların değerlendirilmesinde bu veriler kullanılmıştır. Verilerin tek yönlü varyans

analizinde hot plate testi sonuçlarında istatistiksel olarak $P = 0,73$ ve tail flick testinde de $P = 0,64$ bulunmuş olup Şekil 17’de gösterilmiş olup gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık görülmemiştir. Bununla beraber genel olarak denekler üzerinde davranışsal olarak analjezik cevabı tutarlı denilebilecek bir sonuç elde edilememiştir.

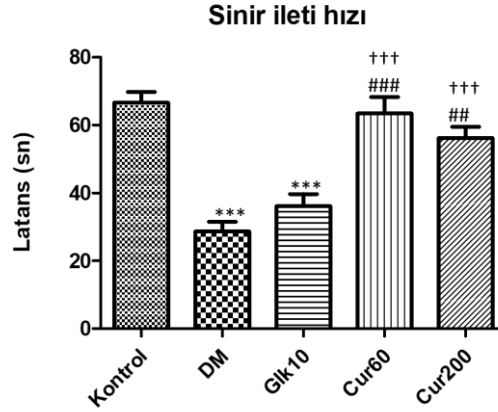


Şekil 17: Tüm grupların 0, 2, ve 4, hafta nosiseptif test sonuçları (n >7)

Kontrol, diyabet, gliklazid uygulanmış (Glk), düşük doz 60mg/kg curcumin uygulanmış (Cur60) ve yüksek doz 200 mg/kg curcumin uygulanmış (Cur200) gruplarına ait 0., 2. ve 4. haftada gerçekleştirilen hot plate ve tail flick nosiseptif test sonuçları.

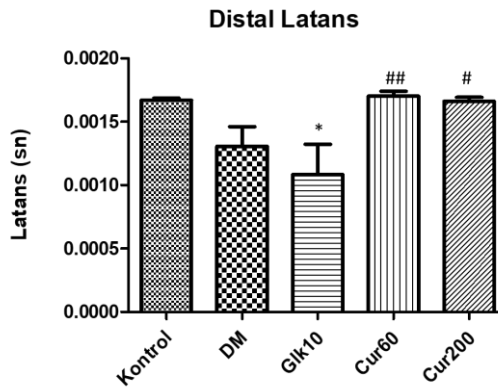
Bir diğer hasar tespit yöntemi olan sinir iletim hızının ölçümünde bizleri daha tutarlı ve açıklanabilir sonuçlar karşılamıştır. Sinir ileti hızları Şekil 18’de gösterilmiştir. İstatistiksel anlamlılık gözetilip genel olarak bakılığında düşük doz (60 mg/kg) curcumin uygulanan diyabetik grupların sinir ileti hızlarının diyabetik gruplara göre korunmuş olduğu gözlenmiştir. Literatüre bakıldığında sağlıklı bir sıçanda sinir iletim hızı 60-100 m/s iken diyabetli denekler için bu değer en fazla ile 35 m/s dolayındadır (Eliasson, 1964).

Tüm gruplardan alınan sinir iletim hızları birbirleriyle karşılaştırıldığında elde edilen p değeri $P < 0,001$ olarak kaydedilmiştir. Distal latanslar için gösterim ise Şekil 19’da belirtilmiştir. Sağ ve sol sinir ileti hızları ile distal latanslar ise Şekil 20’de belirtilmiştir.



Şekil 18: Tüm grupların sağ ve sol siyatik sinirlerine ait sinir iletim hızları (n >7)

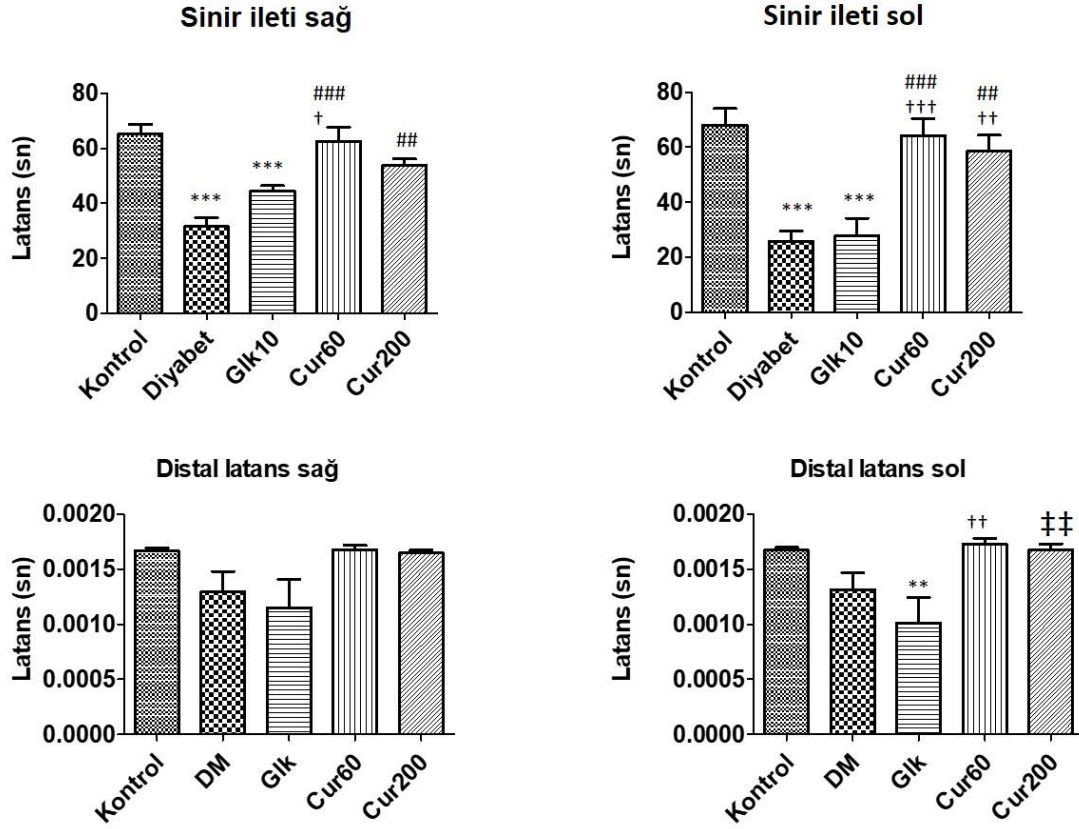
Kontrol, diyabet, gliklazid uygulanmış (Glk), düşük doz 60mg/kg curcumin uygulanmış (Cur60) ve yüksek doz 200 mg/kg curcumin uygulanmış (Cur200) grupları sağ ve sol siyatik sinirlerine ait sinir ileti hızlarında kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık * işareti ile, diyabet grubuna göre olan istatistiksel anlamlılık † işareti ile, gliklazid uygulanan gruba göre istatistiksel anlamlılık # işareti ile, 60mg/kg curcumin uygulanan gruba göre olan istatistiksel anlamlılık ‡ işareti ile gösterilmiştir ($p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$).



Şekil 19. Tüm grupların sağ ve sol siyatik sinirlerine ait distal latansları (n >7)

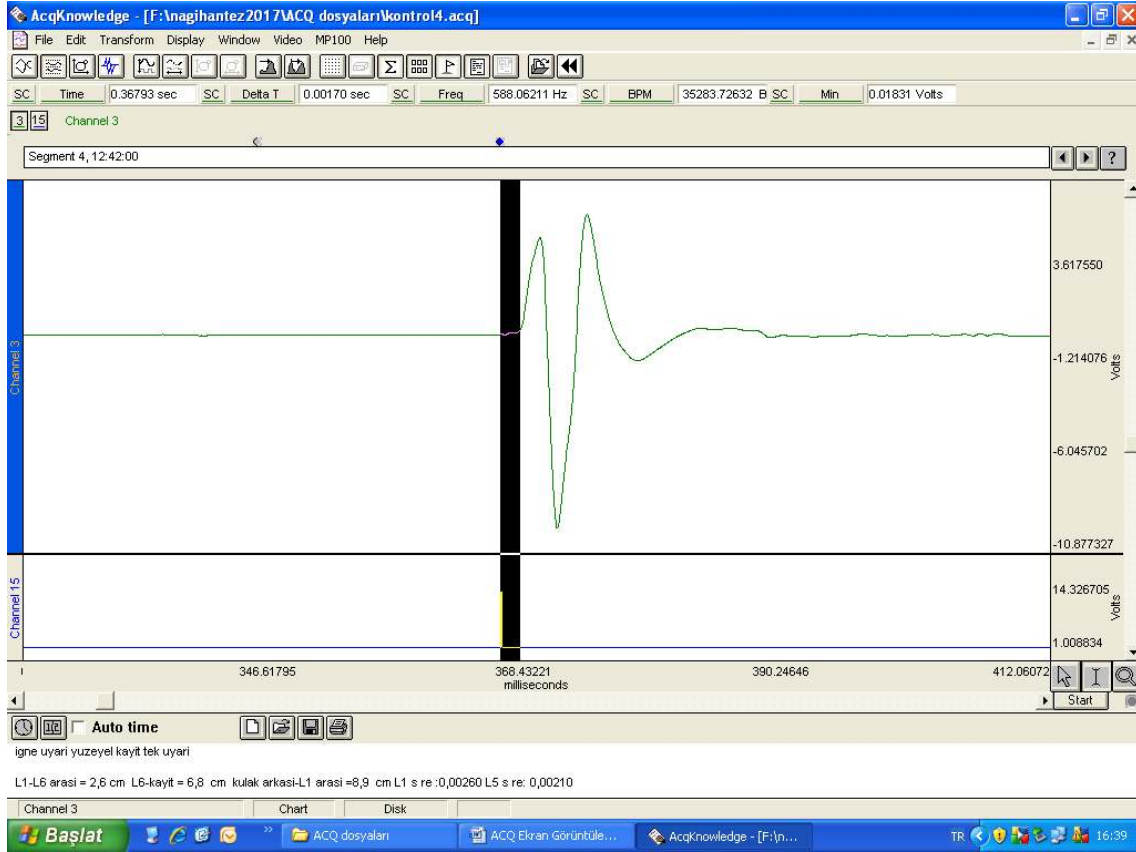
Kontrol, diyabet, gliklazid uygulanmış (Glk), düşük doz 60mg/kg curcumin uygulanmış (Cur60) ve yüksek doz 200 mg/kg curcumin uygulanmış (Cur200) grupları sağ ve sol siyatik sinirlerine ait distal latanslarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık * işareti ile, diyabet grubuna göre olan istatistiksel anlamlılık † işareti ile, gliklazid uygulanan

gruba göre istatistiksel anlamlılık # işareti ile, 60mg/kg curcumin uygulanan gruba göre olan istatistiksel anlamlılık ‡ işareti ile gösterilmiştir ($p<0,05^*$, $p<0,01^{**}$, $p<0,001^{***}$).



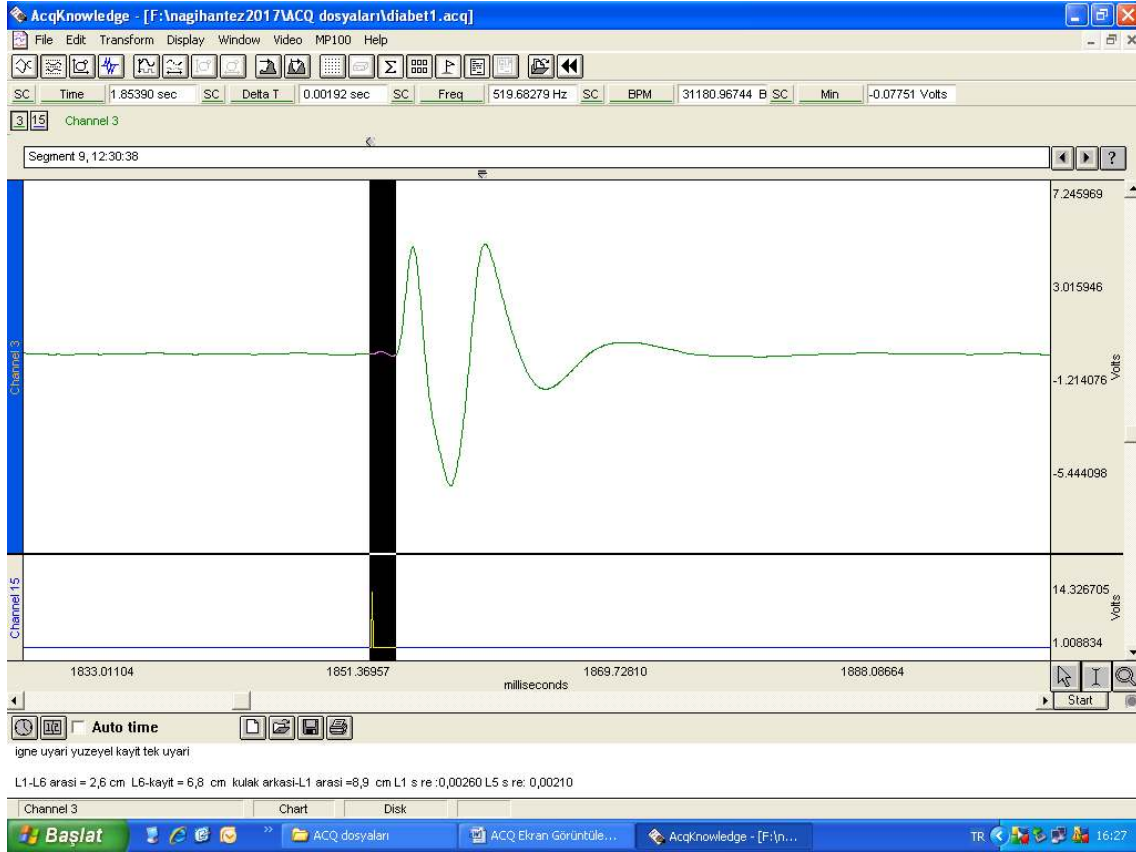
Şekil 20: Sağ ve sol bacaklar için sinir ileti hızları ve distal latanslar ($n > 7$)

Sağlıklı olduğu bilinen kontrol grubu denekleri ortalama $66,6 \pm 9,844$ m/s’lik sinir iletim hızına sahip olduğu ölçülmüştür. Söz konusu iletim için distal uyarı verildiğinde kaydedilen kontrol grubuna ait örnek bileşik kas aksiyon potansiyeli ve Biopac MP100 ile yapılan distal latans analiz görüntüsü Resim-8’de görülmektedir.



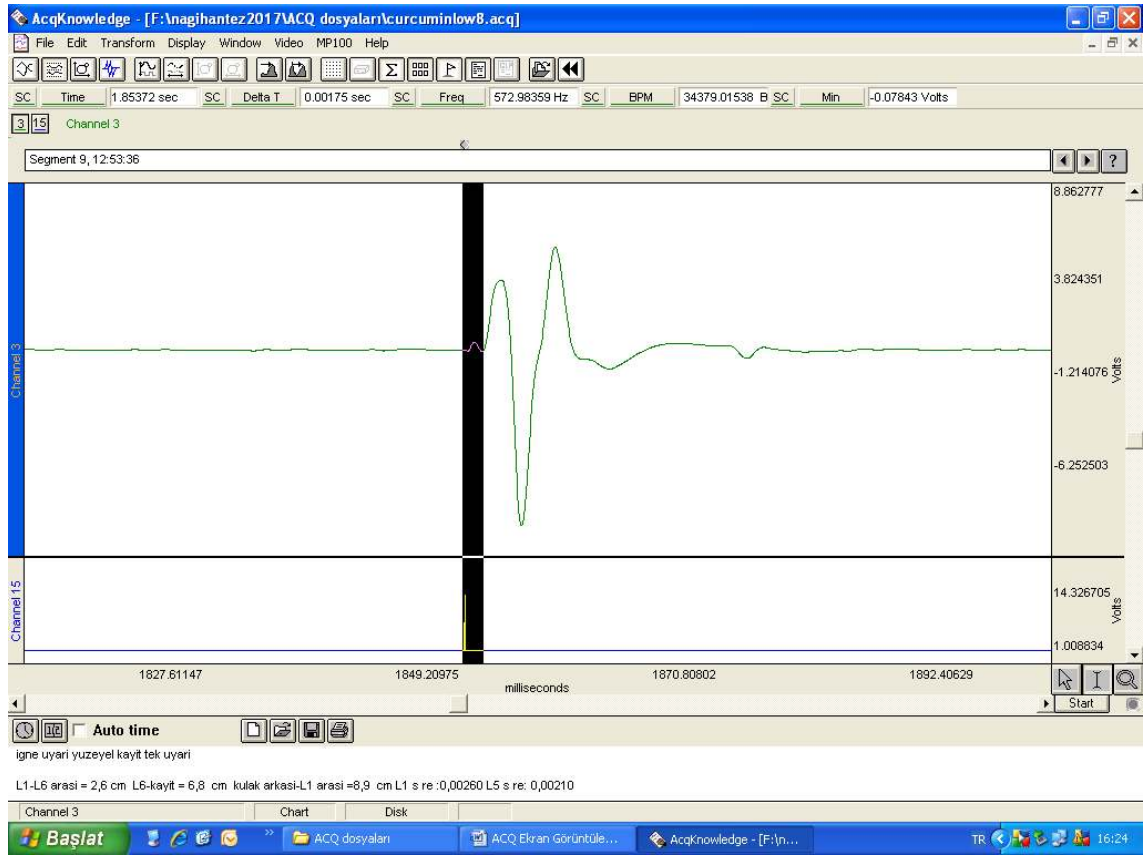
Resim 8: Distal uyarı verildiğinde kaydedilen kontrol grubundan bir deneğe ait bileşik kas aksiyon potansiyeli ve distal latans gösterimi

Diyabet olan grupta ise sinir iletim hızının ortalama $30,01 \pm 8,038$ m/s'ye kadar düşmüş olduğu gözlenmiş ve distal uyarı verildiğinde kaydedilen diyabet grubuna ait örnek bileşik kas aksiyon potansiyeli ve Biopac MP100 sistemi ile yapılan distal latans değerinin analizi Resim 9'da gösterilmiştir.



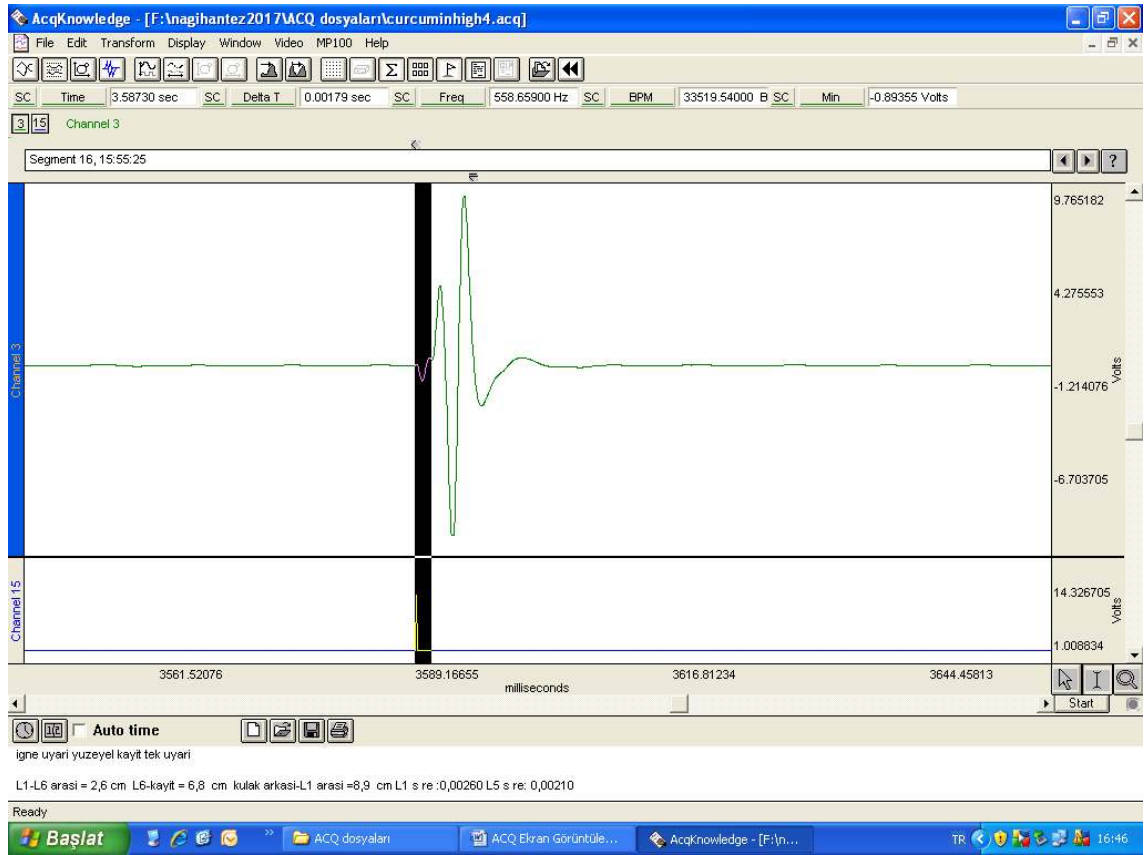
Resim 9: Distal uyarı verildiğinde kaydedilen diyabetik gruptan bir deneğe ait bileşik kas aksiyon potansiyeli ve distal latans gösterimi

Curcumin uygulanan diyabetik grupların nöropatiden korunmuş olduğu tespit edilmiştir. Diyabetik gruplardaki düşmüş sinir ileti hızları gözlemlenirken özellikle düşük doz (60 mg/kg) curcumin uygulanan diyabetik sıçanlarda sinir ileti hızı diyabetik gruplara göre daha yüksek çıkmıştır. Düşük doz (60 mg/kg) curcumin uygulanan diyabetik deneklerde sinir ileti hızı ortalama $63,31 \pm 15,472$ m/s olarak hesaplanmıştır. Distal uyarı verildiğinde kaydedilen düşük doz (60 mg/kg) curcumin verilmiş diyabetik grubuna ait örnek bileşik kas aksiyon potansiyeli ve MP100 ile distal latans değerinin analizi Resim 10'da gösterilmiştir.



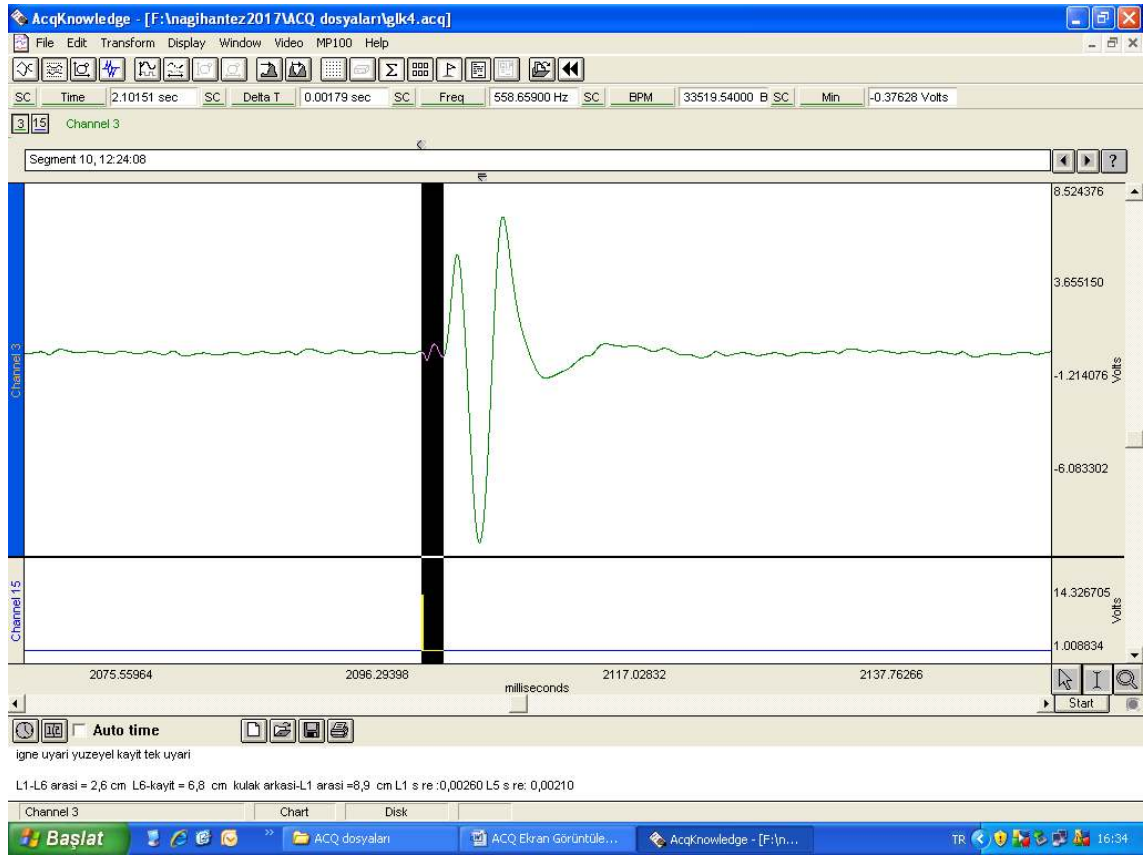
Resim 10: Distal uyarı verildiğinde kaydedilen düşük doz (60 mg/kg) curcumin grubundan bir deneğe ait bileşik kas aksiyon potansiyeli ve distal latans gösterimi

Yüksek doz (200 mg/kg) curcumin uygulanan diyabetik deneklerin ortalama $56,46 \pm 10,105$ m/s'lik sinir iletim hızına sahip oldukları hesaplanmıştır. Distal uyarı verildiğinde kaydedilen yüksek doz (200 mg/kg) curcumin uygulanmış diyabetik gruba ait örnek bileşik kas aksiyon potansiyeli ve MP100 ile distal latans değerinin analizi Resim 11'de gösterilmiştir.



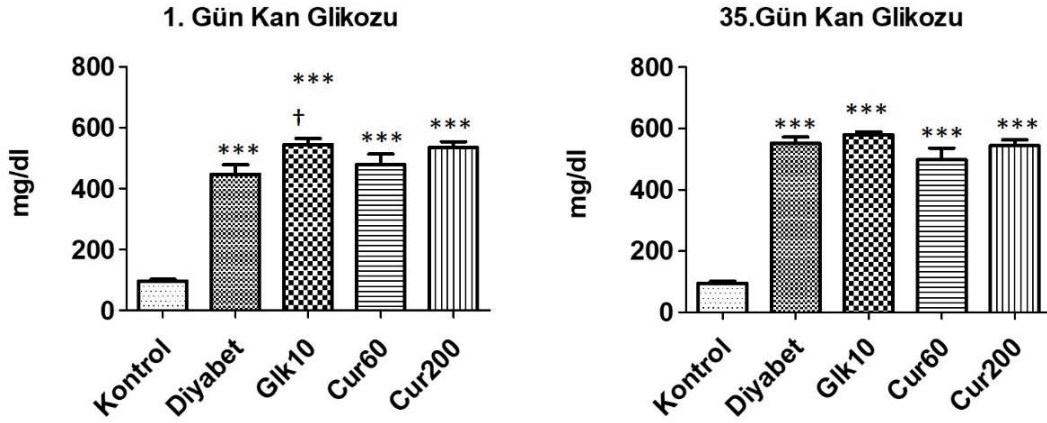
Resim 11: Distal uyarı verildiğinde kaydedilen yüksek doz (200 mg/kg) curcumin grubundan bir deneğe ait bileşik kas aksiyon potansiyeli ve distal latans gösterimi

Oral insülin tedavi ajanı gliklazid uygulanan deneklerde ise sinir ileti hızları ortalama $42,33 \pm 6,608$ m/s olarak ölçülmüş ve diyabetik gruba göre kısmen daha yüksek bir değer gözlenmiştir. Bu sonuç, bir insülin türevi olan gliklazidin diyabetik nöropatide görülen sinir iletiminin düşmesini tamamen engelleyemediğini göstermektedir. Distal uyarı verildiğinde kaydedilen gliklazid uygulanmış diyabetik grubuna ait örnek bileşik kas aksiyon potansiyeli ve MP100 ile distal latans değerinin analizi Resim 12’de gösterilmiştir.



Resim 12: Distal uyarı verildiğinde kaydedilen gliklazid (10 mg/kg) grubundan bir deneye ait bileşik kas aksiyon potansiyeli ve distal latans gösterimi

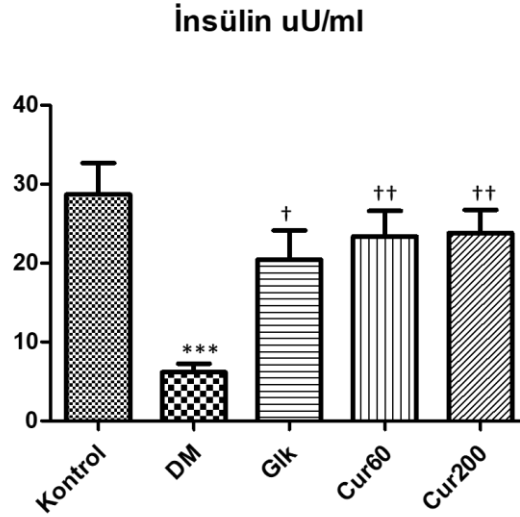
Yapılan bu araştırmada biyokimyasal ölçümler ile deneklerin kan glikozu ölçümleri ve serum insülin seviyelerine bakılmıştır. Deney başlangıcında STZ (50 mg/kg) enjekte edilmiş olan denekler gliklazid (10 mg/kg), düşük doz (60 mg/kg) curcumin ve yüksek doz (200 mg/kg) curcumin uygulamalarının ilk (1.) ve son (35.) günlerinde glikometre (Contour TS, Almanya) ile yapılan ölçümlere ait sonuçlar Şekil 21’de verilmektedir. Araştırmanın biyokimyasal sonuçlarında görüldüğü gibi hem düşük doz (60 mg/kg), hem yüksek doz (200 mg/kg) curcumin uygulamalarında, hem de gliklazid (10 mg/kg) uygulanan diyabetik gruplarda, kan glikozu azalmamış olup diyabetik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar vermemiştir.



Şekil 21: Tüm grupların birinci ve otuzbeşinci gün kan glikozları (n >7)

Kontrol, diyabet, gliklazid uygulanmış (Glk), düşük doz 60mg/kg curcumin uygulanmış (Cur60) ve yüksek doz 200 mg/kg curcumin uygulanmış (Cur200) gruplarına ait uygulamanın birinci ve otuzbeşinci günü yapılan kan şekeri ölçüm sonuçlarında ontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık * işareti ile, diyabet grubuna göre olan istatistiksel anlamlılık † işareti ile, gliklazid uygulanan gruba göre istatistiksel anlamlılık # işareti ile, 60mg/kg curcumin uygulanan gruba göre olan istatistiksel anlamlılık ‡ işareti ile gösterilmiştir ($p<0,05^*$, $p<0,01^{**}$, $p<0,001^{***}$).

Deney sonunda sıçanlardan alınan kandan elde edilen serum insülin seviyesi sonuçları Şekil 22’de görülmektedir. Çalışmamızın sonucunda curcumin uygulanan diyabetik gruplarda insülin seviyeleri kontrole yakın değerlerde bulunurken STZ (50 mg/kg) enjeksiyonu ile inhibe edilen β hücrelerinden salgılanamayan insülin, diyabetik grupta düşük çıkmış olup anti diyabetik ajan olan gliklazid (10 mg/kg) uygulanan gruptaki insülin değerleri, düşük doz (60 mg/kg) ve yüksek doz (200 mg/kg) curcumin uygulanan diyabetik gruplarda yükselerek kontrole yaklaşan değerlerde görülüp diyabetik gruba göre anlamlı olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 22: Tüm gruplara ait serum insülin seviyeleri (n >7)

Kontrol, diyabet (DM), gliklazid uygulanmış (Glk), düşük doz 60mg/kg curcumin uygulanmış (Cur60) ve yüksek doz 200 mg/kg curcumin uygulanmış (Cur200) grupların deney sonunda alınan kan örneklerinden ölçülen serum insülin seviyelerinde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık * işareti ile, diyabet grubuna göre olan istatistiksel anlamlılık † işareti ile, gliklazid uygulanan gruba göre istatistiksel anlamlılık # işareti ile, 60mg/kg curcumin uygulanan gruba göre olan istatistiksel anlamlılık ‡ işareti ile gösterilmiştir ($p < 0,05^*$, $p < 0,01^{**}$, $p < 0,001^{***}$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, dünyada ve ülkemizde görülme sıklığı hızla artan diyabetin en yaygın kronik komplikasyonu olan diyabetik nöropatinin gelişiminin önlenmesinde curcumin uygulamasının olası nöroprotektif rolü incelenmiştir. Literatüre bakıldığında diyabet komplikasyonları ve olası tedavi ya da komplikasyon gelişiminden korunma yollarının farklı doku ve sistemlerde çok farklı ajanların kullanımı ile yaygın olarak çalışıldığı görülebilmektedir.

İnsülin bağımlı diyabet olarak bilinen T1DM pankreatik Langerhans adacıklarındaki insülin salgılayan β hücrelerinin progresif olarak tahrip edilmesiyle kandaki insülinin yetersizliği ve vücudun glikoz homeostazını kontrol edememesine gelişen bir metabolik bozukluktur. Bu nedenle, düzenli subkutanöz insülin enjeksiyonu yapılmalı ve hipoglisemi riskini yönetmek için sıklıkla kan şekeri seviyeleri izlenmelidir. T1DM tedavisinde insülin replasmanının asıl amacı, normal insülin sekresyonunu fizyolojik olarak taklit etmektir, böylece bazal seviyeleri muhafaza eder ve yemek saatlerinde en yüksek seviyelere ulaşır. Bu durumda oral olarak alınan anti diyabetik ajanlar insülin salınma mekanizmasını uyararak yetersiz insülin seviyesini regüle etmede kullanılır (Sena ve ark., 2010). T1DM'in, deneysel olarak oluşturulmasında en sık kullanılan yöntem intraperitonel streptozotosin (STZ) enjeksiyonu ile diyabet oluşumunun gerçekleştirilmesidir (Alp, 2012; Nasiry, 2017). STZ insülin salgılayan pankreatik β hücreleri için toksik geniş spektrumlu bir antibiyotiktir, ayrıca bir protein alkilleyici ajan ve nitrik oksit vericisi olarak işlev görebilmektedir. STZ hücre zarından GLUT2 glikoz taşıyıcı yoluyla alınarak DNA alkilasyonuna ve sonuç olarak β hücre ölümüne neden olur (Deeds ve ark., 2011). Bu nedenle STZ enjeksiyonu yapılan hayvan deneklerde insülin seviyesinde düşüş oluşmaktadır.

Curcuminin anti diyabetik etkinliği, oksidatif stres ve iltihabı bastırma yeteneğine bağlı olabildiği bildirilmiş olup anti diyabetik etkinliğinin daha çok ileri glikasyona karşı koruyucu rolü olması ve kolajen çapraz bağlanmasına sahip olması nedeniyle ilerlemiş glikasyon son ürünlerini indükleyerek kan şekeri seviyesini ve glikozile hemoglobin seviyelerini poliol yolağının regülasyonu yoluyla azalttığı tespit edilmiştir (Nabavi ve ark., 2015). Seo ve ark. (2008) yaptıkları çalışmada curcumin tedavisinin kan şekerini düşürdüğü tespit edilmiştir. Yapılmış olan bu araştırmada ise çalışma başlangıcında ve sonunda alınan kan şekeri seviyelerine bakıldığında, uygulanan curcumin (düşük doz 60 mg/kg, yüksek doz

200 mg/kg) ve gliklazid (10 mg/kg) sonrası grupların kan şekeri seviyelerinde bir azalmanın olmadığı gözlenmiştir.

Gliklazid hem bazal insülin sekresyonunu, hem de β hücreli sülfonilüre reseptörüne bağlanarak öğün uyarıcı insülin salınımını uyaran sülfonilüreler grubuna ve hücre içi kalsiyum taşınımı üzerine direkt bir etki yapar (Sarkar, Tiwari, Bhasin ve Mitra, 2011; Sola, Rossi, Schianca ve ark., 2015). Sülfonilüre reseptörü, ATP'ye duyarlı potasyum kanalı ile yakından bağlantılı olan pankreas β hücrelerinin yüzeyinde bulunup gliklazid ve diğer sülfonilürlerin bağlanmasıyla, potasyumun hücre dışına akmasını engeller. Hücrenin depolarizasyonu ve zar potansiyelindeki değişim, hücre dışı kalsiyumun hücreye girmesine izin veren membrana bağlı voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının açılmasını etkinleştirir. Serbest hücre içi kalsiyum iyonundaki bu artış, β hücrelerinden insülinin salınmasına yol açan olay zincirini başlatır (Campbell ve ark., 1991; Ashcroft, 2005). Fakat genel olarak T2DM için tedavi amaçlı kullanılan gliklazidin, farklı bir bakış açısıyla T1DM tedavisi için de kullanılabilir olduğu Mikov ve ark. (2017) tarafından duyurulmuştur. Fakat gliklazid kullanımında dikkat edilmesi gereken hususun ilaç dozu olması gerektiği görülmüştür. Genel olarak en az 25 mg/kg'dan az olan günlük gliklazid dozunun yetersiz olabileceği literatüre bakıldığında görülebilmektedir (Adibkia ve ark., 2012; Yao ve ark., 2016). Yapılan bu araştırmada gliklazid uygulanan gruplarda kan glikozunun düzenlenememesi literatüre bağlı kalarak seçerek (Attia ve ark., 2012 Hamed ve ark., 2017) uygulanan 10 mg/kg gliklazid dozunun yetersiz kalması nedeniyle gözlenmiş olabilir.

İnsülin salınımının temel regülasyonu glikoz seviyesinin kontrol altına alınmasıyla sağlanır (Weidmaier ve ark., 2010). Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre gastrik gavaj yöntemiyle verilen gliklazid (10 mg/kg), düşük doz (60 mg/kg) ve yüksek doz (200 mg/kg) curcumin sonucu kan glikoz seviyesi anlamlı bir şekilde düşmemiş olmasına karşın curcumin uygulanan gruplarda insülin seviyelerinde kontrole yaklaşan bir artış gözlenmiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç, literatürde yer alan dışardan verilen gliklazid (10 mg/kg) uygulamasında kan şekeri ve insülin seviyelerinde bir regülasyonun karşılıklı olarak gerçekleşmesi beklenirken aksine kan glikoz seviyesinin azalmadığı bulgusu ile desteklenmektedir (Fujimori ve ark., 2009). Bunun yanında, Seo ve ark. (2008) yaptığı çalışmada curcuminin kan glikozu ve glikozile hemoglobin düzeylerini düşürdüğü ve plazma insülin düzeylerini ve hepatik glikokinaz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca curcumin, kandaki glikoz seviyelerini düşüren ve glikoz toleransını arttıran glikoz-6-

fosfataz ve fosfoenolpiruvat karboksi kinaz aktivitelerini azaltmış olduğunu söylemişlerdir (Seo ve ark., 2008). Düşmeyen glikoz seviyesiyle beraber curcumin uygulanan diyabetik gruplarda sadece diyabetik olan gruba nazaran yüksek çıkan insülin seviyesi bulgusu akla uygulanan curcuminin pankreatik β hücreleri üzerinde rejeneratif bir etki oluşturmuş olabileceğini getirmiştir. Bu konu ile alakalı bir çalışmada, STZ enjeksiyonundan önce uygulanan curcuminin β hücrelerinde koruyucu özellikte olup rejenerasyon gerçekleştirdiği, STZ uygulamasından 6 saat sonra yapılan ölçümde kandaki glikoz seviyesinin düşmüş olmasıyla tespit etmişlerdir (Ganugula ve ark., 2017). Bir başka çalışmada ise biyouyumluluğunu arttırmak için nano boyuta getirilip saf curcumin ile karşılaştırılarak uygulanan curcumin sonucunda STZ uygulanmış diyabetik sıçan pankreasında β hücrelerinde 14 gün sonunda rejenerasyon gerçekleştiği gen ekspresyonlarının aktivitesi sonucunda anlaşılmıştır (El-Far ve ark., 2017). Tüm bu bilgiler ışığında yapılmış olan bu araştırmada da curcuminin insülin seviyesini düzenlemede etkin olduğu, fakat bununla beraber kandaki glikozun etkin bir şekilde hücrelere girişinin gerçekleşmemiş olabileceği görülmüştür.

Diyabette, hiperglisemi sebebiyle glikozillenmiş kanla beslenen dokularda poliol yolağının aktifleşmesi, oksidatif stres ve glikasyon son ürünlerinin artışıyla periferik sinirlerde oluşan aksonal dejenerasyon sonucu fonksiyon bozuklukları ve nöropati gelişir. Gelişen nöropati sonucu sinir iletiminde ve periferik ağrı algısında bozukluklar meydana gelir. Nöropati gelişiminde periferik sinir sisteminde impulsa verilen tepkide gecikme gerçekleşirken siyatik sinir üzerinden alınan ölçümlerde sinir ileti hızında düşme görülür (Jensen ve ark., 2013). Curcuminin farklı nedenlerle gelişen nöropati durumlarında sinir fonksiyonları üzerine olan etkilerini inceleyen araştırmalar literatürde mevcuttur. Greeshma ve ark. (2015) kemoterapi ilacı olan Vincristine ile indüklenen nöropati ile ilgili yapmış oldukları çalışmada, vincristine uygulamasından 1 saat önce verilen tetrahidrocurcumin tedavisinin ısı uyarısına verilen nosiseptif cevabın süresinin azalttığını ve kontrol grubuna yaklaştırdığını gözlemiş ve tetrahidrocurcuminin nöropati sonucu oluşabilen fonksiyon bozuklukları tedavisinde kullanılabileceğini önermişlerdir (Greeshma ve ark., 2015). Söz konusu çalışma, curcuminin hasar verici ajandan önce enjeksiyonu ile koruyucu etkisinin incelenmesi açısından şu ana kadar literatürde bulunan tek çalışmadır. Attia ve ark. (2012) yapmış olduğu çalışmada sıçanlarda STZ (45 mg/kg) ile oluşturulan diyabet modelinde 8 hafta boyunca tedavi uygulamayarak diyabetik nöropatinin oluşması beklenmiş daha sonra uygulanan curcumin (100 mg/kg) ve gliklazid (10 mg/kg) tedavilerinin sinerjistik etkisi

incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre curcumin uygulaması nosiseptif ağrı algısının artımına sebep olmuş ve destekleyici tedavi olarak kullanımı önerilmiştir (Attia ve ark., 2012). Bu tez çalışmasında ise diyabetik nöropati oluşumu beklenilmeden diyabet oluşumunu takiben oral yolla uygulanan curcuminin nosiseptif ağrıya verilen cevabı diyabetik gruba nazaran biraz artırmış olduğu gözlenmiş olup gruplar arası anlamlı bir değişim gözlenmemiştir.

Sinir hücrelerinde ağrı algısında ve sinire gelen uyarılarda membran potansiyelindeki değişimin aksiyon potansiyeline dönüşerek iletiminde myelin kılıf büyük rol oynar ve Schwann hücreleri tarafından oluşturulan myelin kılıfının sinir aksonlarını sarmasında bazı myelin proteinlerinin rolü vardır (Patzkó ve ark., 2012). Myelin proteinlerinin mutasyona uğramaları myelin kaybına bağlı nöropati oluşumu ile sonuçlanır ve Charcot-Marie-Tooth hastalığı gibi bazı hastalıkların oluşumuna neden olur (Roberts, 2012; Saporta ve ark., 2012). Myelin kılıf oluşumunda rol oynayan proteinlerden myelin zero proteininde heterozigot ya da homozigot mutasyona sahip farelerde sinir ileti hızlarının azaldığı ve anormal myelin yapısının olduğu bildirilmiştir (Saporta ve ark., 2012). Khajavi ve ark. (2007) periferik myelin protein 22 mutasyonuna sahip Trembler-J farelerine oral yoldan curcumin (100 mg/kg) tedavisi uyguladıkları çalışmalarında curcuminin apoptoza uğrayan Schwann hücre oranını azaltarak siyatik sinirlerdeki miyelinli akson sayısını ve boyutunu artırdığı ve bu farelerin motor performansının iyileşmesine yol açtığı bildirilmiştir. Ayrıca, Liu ve ark. (2016) siyatik sinir hasarı oluşturdukları farelere farklı dozlarda curcumin tedavisi uyguladıkları çalışmalarında siyatik sinir rejenerasyonunu doza bağlı olarak artırdığını, sinir ileti hızında artıma neden olduğunu, Schwann hücre çoğalmasını tetiklediğini ve myelinizasyon üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir. Özellikle 40mg/kg ve 20mg/kg dozlarında curcumin uygulanan gruplarda myelin kılıf kalınlığının arttığı ve sinir rejenerasyonunun arttığı gösterilmiştir (Liu ve ark., 2016). Literatürde yer alan bütün bu bilgiler göz önüne alındığında curcuminin sinir dokusundaki tedavi edici etkinliğinin myelin kılıf üretimini artırması ve sinir rejenerasyonunu tetiklemesi neticesinde olduğu söylenebilir (Kandhare ve ark., 2012; Daugherty, 2018). Yapılmış olan bu araştırmada elde edilen sonuçlara göre, sinir ileti hızının diyabetik gruplarda düşerken düşük doz curcumin (60 mg/kg) uygulanan gruplarda ise kontrole yakın değerlerde gözlenmesi curcuminin myelin kılıf üzerine olan olumlu etkileri sonucu diyabetik nöropati gelişiminden koruduğunu göstermektedir. Diyabette Schwann hücrelerinde lipojenik transkripsiyon faktörü, sterol düzenleyici bağlama faktörü ekspresyonlarının azaldığı bildirilmiştir (De

Preux, 2007). Ayrıca miyelin lipid sentezinin akut fazının sterol düzenleyici bağlama faktörlerinin aktivatörü olan bölünme aktive edici protein tarafından regüle edildiği gösterilmiştir (Verheijen, 2009). Bu gözlemler, periferik sinirlerde insülin ve/veya transkripsiyonel olarak aktif sterol düzenleyici bağlama faktörü eksikliğinin, lipogenezde azalmaya yol açtığını ve miyelin kılıf oluşumunun sekteye uğramasıyla sinir fonksiyon kaybına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (Cermenati ve Abbiati, 2012). Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışma sonucunda elde edilen kontrol grubuna yakın sinir ileti hızı değerleri diyabetik nöropatide görülen miyelin kılıf hasarının ve sinir fonksiyonlarının kaybının önlenmesinde curcumin uygulamasının etkin bir şekilde kullanılabileceğine işaret etmektedir.

Diyabette görülen hiperglisemi, periferik nöronlarda NF- κ B transkripsiyon faktörünün aktivasyonu ile sonuçlanan oksidatif /nitrosatif strese neden olur. IL-6, TNF- α , COX-2 ve iNOS üretimi gibi NF- κ B aracılı proinflamatuvar sitokinler, periferik nöropatide nöroinflamasyon aracılı sinir hasarını yönlendirir (Kumar ve ark., 2012). Yüksek miktarda ROS/RNS üretimi, ürik asit, glutatyon ve bilirubin gibi endojen antioksidan savunmaların tükenmesine neden olur. Bunun yanı sıra SOD, GPx, CAT ve NRF2/HO1 enzimlerinin antioksidan aktivitelerindeki artımın patogeneizde rol alan protein ekspresyonlarını değiştirerek nöropati iyileştirdiği bildirilmiştir (Jeenger, 2014). Curcuminin önemli bir metaboliti olan tetrahidrocurcuminin (THC) streptozotosin ile oluşturulan diyabetik nefropati ve nöropati gelişimini antioksidan savunma sistemlerindeki aktivite artışına neden olarak inhibe edebildiği görülmüştür (Osawa ve Kato, 2005). Literatürde çok geniş kapsamlı yapılmış olan çalışmalarda curcuminin antioksidan etkisi araştırılmıştır (Lin ve ark. 2007; Marchiani ve ark. 2014; Li ve ark. 2017; Faheem ve ark. 2017; Tsuda, 2017). SOD enzim aktivitesinin incelendiği bir çalışmada diyabetik gruplarda SOD enzim aktivitesinin azaldığı curcumin tedavi gruplarında anlamlı enzimatik aktivite artışı gözlenmiş olup iki farklı dozda uygulanan curcumin tedavileri arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlenmiştir (Haryuna ve ark., 2017). STZ ile oluşturulan diyabette uygulanan curcumin tedavisinin GPx enzim aktivitesi ve GSH oranında artıma (Reddy ve ark., 1994; El-Bahr, 2013), CAT enzim aktivitesinde artıma (Xu ve ark., 2013) neden olduğu ve diyabetin oluşturduğu serbest oksijen radikallerinin curcumin tarafından temizlenebildiği bildirilmiştir. Literatür kaynakları da göz önüne alındığında curcuminin antioksidan olarak iyi bir serbest oksijen radikali temizleyicisi olduğu ve antioksidan enzim aktivitesini artırdığı söylenebilir. Bu tez çalışmasında tespit edilen curcumin uygulanan diyabetik gruplarda sinir ileti hızında

diyabete bağı bir azalma görülmemesi curcuminin antioksidan etkilerinin de katkısıyla sinir hasarının oluşumunu engellemede etkili bir ajan olduğunu göstermektedir.

Curcumin uygulanmasının en büyük dezavantajı, curcuminin biyoyoumluluğunun az olmasıdır. Biyoyoumluluk yani biyolojik uygunluk, normal vücut fonksiyonları için kullanılan besindeki etken maddenin oranını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Genel kavram basit olsa da, niceliksel olarak çoğu besinin biyolojik olarak yararlanımını tanımlamak oldukça zordur. Bu bağlamda, verilen ilaç dozunun veya besinin biyoyararlanımının düşüklüğü, emilim gerçekleşmesi için kullanım şekline, bağırsak lümeninde bulunabilmelerine, buradan emilmeleri ve tutulumlarına bağlıdır (Fairweather-Tait ve Southan, 2003). Curcuminin biyoyoumluluğunu ölçmek adına ilk çalışma Wahlstrom ve Blennow tarafından 1978 yılında 1g/kg curcumin verilmesiyle yapılmış ve sıçan kanında curcumin ve metabolitlerinin oldukça az ölçüldüğü duyurulmuştur (Wahlstrom ve Blennow,1978; Pulido-Moran ve ark., 2016). Hewlings ve Kalman (2017) karabiber bileşeni olan piperin ile curcumin tedavisini birleştirdiklerinde curcumin etkisinin %2000 arttığını tespit etmişlerdir (Hewlings ve Kalman, 2017). Curcumin yağda çözünen bir maddedir. Rao ve ark. (2011) curcuminin alkali veya son derece asidik çözücüler içinde de çözünceğini tespit etmişlerdir. Curcuminin biyoyoumluluğunu arttıran en büyük etken ajanın bağırsaktaki emilimi sağlamak olup çözücü olarak genelde yağ ve türevi materyaller kullanılmaktadır (Seo ve ark., 2008). Bu araştırmada da bu nedenle curcumin yağ içerisinde çözülerek gastrik gavajla verilmiştir. Biyoyoumluluğun artırılabilmesi için curcumin uygulaması genellikle hücre içine geçişini kolaylaştıracak nanopartiküller ve lipozomal parçacıklar içerisinde gerçekleştirilmiştir (Tian ve ark., 2017; Aquil ve ark., 2017; Kimura ve Kriyama, 2017). Tian ve ark. (2017) yaptıkları çalışmada lipid taşıyıcılara gömülmüş curcumin partiküllerin direkt verilen curcumine kıyasla daha fazla emilim gösterdiğini bildirmişlerdir. Benzeri mantıkla yola çıkan Aquil ve ark. (2017) curcumin ajanının protein, lipid, RNA ve DNA üzerinden kargo göreviyle anti kanser ilacı olabileceğini ve anti inflamatuvar görevi görebileceğini belirtmişlerdir. Farklı bir başka çalışmada suda çözünürlüğü %1-2 olan ve bu yüzden biyoyoumluluğu az olan curcuminin vücuda entegrasyonunda pulmoner insuflasyon yöntemini kullanılmış, nano boyuttaki curcuminin pulmoner sisteme dahil edilerek hastalıklara ümit olabileceği kaydedilmiştir (Kimura ve Kiriya, 2017). Yine farklı bir çalışmada süper doymuş mikroemülsif nano parçacıklardan oluşan curcumin ajanının normal uygulanan curcumin tedavisine göre 5 kat daha fazla etkili olduğu gösterilmiştir (Jaisamut ile Sangsen ve ark., 2017). Bu sonucu destekleyen Joshi ve

ark. (2013) çalışmalarında curcumin partiküllerinin sinir yapısı üzerinde koruyucu bir etki sergilediğini göstermişlerdir. Yapılmış olan bu araştırmada ise sinir ileti hızı ölçümünde diyabetik gruplarda azalma görülürken curcumin uygulanan gruplarda sinir ileti hızlarının kontrole yakın değerlerde kalması curcuminin nöroprotektif bir etki oluşturduğunu göstermektedir.

Vücutta kullanılan her ajanda olduğu gibi curcumin kullanımında uygulanan doz ve veriliş yöntemi ile ilgili çok çeşitli bulgular vardır. Sharma ve ark., (2004) kolorektal kanserli hastalarda oral olarak uyguladıkları curcuminin (3.6 g) herhangi bir toksik etkisi olmadığını belirtmişlerdir. Cheng ve ark. (2001) ise gavaj yöntemiyle 8000 mg curcumin verilen insan deneklerde toksisite görülmediğini tespit etmiştir. Bu çalışmalardan farklı olarak curcuminin veriliş yolunun etkisini inceleyen Kılınç (2012) tarafından yapılan çalışmada siyatik sinirine hasar verilmiş olan sıçan deneklere NaOH içinde çözölmüş 6 mg curcumini intraperitonel olarak ve %5 ethanol içinde çözölmüş 0,1 g/kg curcumini lokal olarak siyatik sinirin üzerine olmak üzere iki farklı yolla curcumin uygulamışlardır. Elde edilen sonuçlarda lokal uygulanan curcuminin siyatik sinirden gerçekleştirilen EMG ölçömlerinde latans değeriinin uzamasına sebep olduğu bu nedenle toksik etki gösterdiği belirtilmiş, gastrik gavaj ile verilen curcuminin ise nöroprotektif etki sağladığı bildirilmiştir. Lokal olarak curcumin uygulanan grupta latansın uzamasının nedeni curcuminin sinir rejenerasyonunu baskılaması olarak açıklanmıştır (Kılınç, 2012). Curcuminin belirlenebilmiş bir toksik dozunun olmamasına rağmen sıçanlar ile yapılan bazı çalışmalar curcuminin oral biyoyararlılığının yaklaşık % 1 olması nedeniyle (Yang ve ark., 2007), faydalı etkileri elde etmek için 3600 ila 12000 mg gibi çok yüksek miktarda curcumin gerekli olduğunu bildirmektedir (Sharma ve ark., 2004). Bu tez çalışmasında iki farklı dozda curcumin uygulaması yapılarak koruyucu etkinliğinin doza bağılı olarak nasıl değıştiğı incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre yüksek dozda uygulanan (200mg/kg) curcumin daha etkin olması beklenirken düşük dozda (60 mg/kg) nazaran biraz daha az nöroprotektif etki göstermiştir.

Farklı çalışmalarda antioksidan maddelerin veya tedavi amacıyla uygulanan ajanların farklı dozlarda oluşturdukları etkilerin değışebileceğı, özellikle daha yüksek dozlarda beklenen etkiyi oluşturmadıkları bildirilmiştir. Venditti ve ark. (2011) çalışmalarında yüksek dozlarda (3000 g, 10000 g) uygulanan E vitaminin, düşük doz (1000 g) E vitamini kadar etkin olmamasını antioksidan ajanların ters bir etki ile doz arttırılmasına

rağmen düşük doz kadar etkinlik gösterememesi durumuna bağlamışlardır. Benzer şekilde bir başka çalışmada da oral yolla uygulanan 250 mg/kg E vitamininin 500 mg/kg E vitaminine göre daha etkin bir şekilde otoimmün sisteme iyi geldiği tespit edilmiştir (Hsieh ve ark., 2005). Bunun yanı sıra brokoli özütü olarak bilinen (R)-Sulforaphane ile yapılmış olan bir çalışmada düşük doz (1 µM) bileşiğin uygulandığı mezenkimal hücrelerde apoptozun 20 µM uygulanan hücrelere göre daha az olduğu tespit edilmiş ve yüksek doz (20 µM) (R)-Sulforaphane bileşiğinin beklenenin aksine düşük doz (1 µM) uygulanmasına göre daha az antioksidan etki gösterdiği bildirilmiştir (Zanichelli ve ark., 2011). Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlara göre curcuminin yüksek dozda (200 mg/kg) uygulanmasının düşük dozda (60 mg/kg) uygulanmasına nazaran daha az nöroprotektif etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. Bu sonuç, literatürde başka antioksidan maddeler ile ilgili verilen bilgilerin ışığında, curcuminin daha yüksek dozlarda beklenilenin aksine zıt etki gösterebileceğine işaret etmektedir.

Genel olarak bakıldığında literatürde de görülebileceği gibi insülin ile tedavi edilmeyen diyabetik deneklerde glikozun hücre içine girememesinden dolayı enerjiyi kullanamayıp enerji kaynağı için yağ veya protein kullanması sonucu kilo kaybı olması beklenmektedir. Fakat bu araştırmada diyabet oluşturulmuş ve curcumin uygulanmış olan gruplarda aksine kilo artışı gözlenmiştir. Bu sonuç deneklerin beş hafta boyunca aldığı curcuminin yağ içerisinde çözünerek gastrik gavaj ile uygulanması nedeniyle yağ almalarından dolayı görülmüş olabilir. Saibandith ve ark. (2017) çalışmalarında diyetle düzenli olarak yağ verilmesinin kilo artışına neden olduğunu bildirmiştir. Lewis ve ark. (2017) ise, 12 ay süresince omega-3 verilen T1DM hastalarının vücut kitle endekslerinin arttığını tespit etmişlerdir. Vücut kitle indeksinde gözlenen artımın yanı sıra hastaların sinir iletim hızı değerlerinde de bir artım gözlemişlerdir (Lewis ve ark., 2017). Kilo artımı ile ilgili sonuçlarımızı daha iyi yorumlayabilmek için gruplara ait kilo değişimi yüzde kilo alımı cinsinden ifade edilmiş ve kontrol ile karşılaştırılarak grupların korelasyon analizi yapılmıştır. Bu analiz sonucunda diyabetik grup ile karşılaştırıldığında curcumin verilen gruplarda kilo alımında bir artım görüldüğü, özellikle düşük doz (60 mg/kg) curcumin uygulanan grupta değerlerin kontrole yaklaştığı gözlenirken gliklazid uygulanan grupta kilo değeri azalmıştır. Bu sonuç, özellikle düşük doz curcumin uygulamasının deneklerin kilolarını kontrol altına almada etkili olduğunu gösterebilir. Fakat, daha doğru bir yorumda bulunabilmek için curcuminin yağ içerisinde değil başka bir solüsyonda çözülerek

uygulandığı bir çalışmanın yapılması ve kilo alımının curcumine bağlı olduğunun gösterilmesi gerekmektedir.

Curcuminin antioksidan (Joe ve Lokesh, 1994; Kocaadam ve Şanlıer, 2015), akyuvarlardan salınan sitokin miktarını azaltıcı ve anti-inflamatuar (Abe ve ark., 1999), immün düzenleyici (Trivedi ve ark., 2017), protein yapısını stabilize edici (Kar ve ark., 2017) etkileri ve siyatik sinir hasarında nöroprotektif etkisi (Noorafsana ve ark., 2011) olması nedeniyle sinir hasarının tedavisinde ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği (Qureshi ve ark., 2017) önerilmektedir. Bu çalışma sonucunda da curcuminin özellikle düşük dozda (60 mg/kg) kullanımının diyabete bağlı nöropati gelişiminin önlenmesinde sinir yapı ve fonksiyonunda koruyucu etkilere sahip olduğu, özellikle sinir ileti hızı bulguları ile gözlenmiştir. Bu nedenle curcuminin diyabet teşhisiyle beraber tedaviye destek olarak önerilmesi diyabetik nöropati gelişiminin önlenmesi ve periferik sinir sistemi üzerinde koruyucu bir etki oluşumu ile hastaların refahının artırılabilmesi için etkili olabilecek bir tedavi alternatifi olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırma bütünüyle göz önüne alındığında curcumin saf halde gastrik gavaj yöntemiyle diyabetik sıçanlara uygulandığında genel olarak diyabetik nöropati gelişimine karşı koruyucu etki gösterdiği tespit edilmiştir. Özetle, diyabette sinir ileti hızı azalırken curcumin uygulanan diyabetik gruplarda sinir ileti hızında kontrole göre anlamlı bir azalma görülmemiştir. Bunun yanı sıra, nosiseptif ağrı algısında diyabetik gruplarda bir azalma görülürken curcumin uygulanan diyabetik gruplarda kontrole göre anlamlı bir değişim gözlenmemiş, fakat gruplararası anlamlı bir değişim de gözlenmediğinden curcuminin ağrı algısında koruyucu bir etki oluşturmadığı tespit edilmiştir. Diyabet oluşturulan gruplarda kan şekeri seviyeleri çalışma başlangıcı ve sonunda neredeyse aynı düzeyde tespit edilmiştir. Bunun yanında, kan glikozunun gliklazid uygulanan grupta düzenlenmiş olması beklenirken bu sonuç gözlenmemiş, deney sonunda diyabetik grupta kan şekeri seviyesi deney başlangıcına nazaran artarken, gliklazid (10 mg/kg), düşük doz (60 mg/kg) ve yüksek doz (200 mg/kg) curcumin uygulanan gruplarda kan glikoz seviyelerinde bir artım gözlenmemiştir. Fakat, uygulanan gliklazid (10 mg/kg), düşük doz (60 mg/kg) ve yüksek doz (200 mg/kg) curcumin kan şekerini kontrol düzeyine de yaklaştırmamıştır. Bununla beraber diyabetik grupta serum insülin seviyesinde azalma görülürken, curcumin uygulanan diyabetik gruplarda insülin seviyeleri kontrol değerlerine yakın bulunmuştur. Bu bulgular, curcuminin kan glikoz seviyesini düzenlemede anlamlı koruyucu bir etki oluşturmazken insülin seviyesini düzenlemede koruyucu bir etki gösterdiğine işaret etmektedir.

Her bilimsel araştırmada olduğu gibi yapılan bu araştırmada da bulunan sonuçları destekleyen literatür kaynakları olduğu gibi beklenmeyen sonuçlar da görülmüştür. STZ (50 mg/kg) uygulayarak diyabet oluşturulan sıçanlarda kilo kaybı beklenirken, curcuminin biyoyumumluluğunu arttırmak için zeytinyağında çözülerek verilmesi nedeniyle curcumin uygulanan gruplarda ve zeytinyağı verilen diyabetik grupta kilo artışı görülmüştür. Fakat, korelasyon analizi sonucuna göre diyabetik grup ile karşılaştırıldığında düşük doz (60 mg/kg) curcumin uygulanan gruptaki kilo alımının kontrol grubundaki gibi yüksek olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışma, literatürde curcuminin diyabetin geç dönem komplikasyonlarından olan diyabetik nöropati oluşumu beklenmeden uygulanmış curcuminin diyabetik nöropati gelişimini önlemedeki etkinliğinin incelendiği ilk çalışmadır. Curcuminin nöroprotektif

etkinliği ile ilgili daha açıklanabilir ve tüm yönleriyle ortaya konulmuş sonuçlar elde etmek için ileride yapılacak çalışmalarda curcumin uygulamasının sinir yapısında neden olacağı değişim histolojik olarak veya farklı yapısal analizlerle incelenmeli, myelinleşmeyi sağlayan mekanizmaların curcumin uygulamasıyla nasıl değiştikleri ve aksonal dejenerasyonun önlenmesinde ya da tedavisinde curcumin uygulamasının rolü hücresel boyutta histopatolojik gösterimlerle ve moleküler tekniklerle araştırılmalıdır. Ayrıca curcumin uygulaması ile sinir antioksidan enzim sistemlerinde görülecek değişimler araştırılmalı, HgbA_{1c} seviyesinde nasıl bir değişim elde edildiği irdelenmelidir. Literatürde bir çok kez çalışılmış olan nanopartikül hale getirilen curcumin uygulamasının diyabetik hasarı önlemedeki etkinliği incelenebilir. Yine benzer şekilde curcumin uygulanmasının, diyabetin sebep olduğu diğer kronik komplikasyonlardaki etkinliği ve koruyucu ya da tedavi edici rolü de incelenebilir.

Hindistan başta olmak üzere etken maddesi olan curcumin olan zerdeçal tüketen insanlarda görülen hastalıkların, çağımızın vebası olan kanser hastalığının yanında basit enfeksiyonlar gibi kalmış olduğu görülmektedir. Çalışmamızda yer verdiğimiz ve literatür kaynaklarının da gösterdiği üzere curcumin; tüketildiği ülkelerde, kanser gibi ölümcül hastalıkların görölme sıklığını azaltan, uzuv kaybına kadar varabilen metabolik hastalık komplikasyonlarını azaltan, bakteri ve parazitlere karşı immün sistemi ayakta tutan ve enfeksiyonlara karşı savaşta da önemli etkiler gösteren ulaşması kolay, ucuz bir baharat olup tüm dünyada kullanımı yaygınlaştırılabilir.

Yapılmış olan bu çalışmada elde edilen sonuçlar ışığında curcumin diyabetik nöropati gelişiminin önlenmesinde etkili bir nöroprotektif ajan olarak rutin diyabet tedavisine eklenmesinin hasta refahının artırılması için uygun olacağı söylenebilir. Curcumin nöroprotektif etkisi başta olmak üzere neredeyse bilinen tüm nörolojik hastalıkların, metabolik hastalık olan diyabetin kronik semptomlarının tedavilerinde ve immün sistem üzerindeki etkileri ile anti kanser ve anti inflamatuvar etkiler de göz önüne alındığında hastalıkların tedavisinde umut verici bir ajan olabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

- Abe Y, Hashimoto S, Horie T.** Curcumin inhibition of inflammatory cytokine production by human peripheral blood monocytes and alveolar macrophages. *Pharmacol Res.* 1999 Jan;39(1):41-7.
- Adibkia K, Babaei H, Asnaashari S, Andalib S, Khorrami A, Ghavimi H, Jadidinia V, Hajiloo H, Barzegar-Jajali M.** Serum Concentrations and Hypoglycemic Effect of Gliklazide: Crosspovidone Solid Dispersion on Streptozotocin Induced Diabetic Rats, *Drug Res.* 2013;63:94-97.
- Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H.** Curcumin: the Indian solid gold. *Adv Exp Med Biol.* 2007;595:1-75. Review.
- Ahmed AM.** History of diabetes mellitus 2002, *Saudi Med J.* 2002 Apr; 23 (4): 373-8
- Alici S, Dülger HH.** Hemoglobinlerin Nonenzimatik Glikozilasyonu. *Van Tıp Dergisi,* 2001, Cilt:8, Sayı:3, S:105-108.
- Alp H, Varol S, Celik MM, Altas M, Evliyaoglu O, Tokgoz O, Tanrıverdi MH, Uzar E.** Protective effects of beta glucan and gliclazide on brain tissue and sciatic nerve of diabetic rats induced by streptozosin. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:230342.
- Aquil F, Munagala R, Jeyabalan J, Agrawal AK, Gupta R.** Exosomes for the Enhanced Tissue Bioavailability and Efficacy of Curcumin *AAPS J.* 2017 Oct 18.
- Araki A, Ito H.** Diabetes mellitus and geriatric syndromes. *Geriatrics Gerontology International,* 2009 June 9: S105-S114
- Arıncı K, Elhan A.** Anatomi- Kemikler, Eklemler, Kaslar, İç Organlar, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Güneş Tıp Kitabevi, 2014, S: 261-265
- Ashcroft FM.** ATP-sensitive potassium channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest.* 2005;115(8):2047–58.
- Attia HN, AL-Rasheed NM, AL-Rasheed NM, Maklad YA, Amany AE, Kenawy B.** *Behavioural Pharmacology,* 2012, 23:153–161.
- Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S.** Lipid peroxidation: production, metabolism and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:360438.
- Aydın M, Selcoki Y, Nazlı Y.** Relationship between total antioxidant capacity and the severity of coronary artery Disease. *J Clin Exp Invest* 2012;3:22-28.
- Babu A, Prasanth KG, and Balaji B,** Effect of curcumin in mice model of vincristine-induced neuropathy, *Pharm Biology,* 2015; 53(6): 838–848.

Barbara R, Belletti D, Pederzoli F, Masoni M, Keller J, Ballestrazzi A, Vandelli MA, Tosi G, Grabrucker AM. Novel Curcumin loaded nanoparticles engineered for Blood-Brain Barrier crossing and able to disrupt Abeta aggregates. *Int J Pharm.* 2017 Jun 30;526(1-2):413-424.

Bashan N, Kovsan J, Kachko I,Positive and negative regulation of insulin signalling by reactive oxygen and nitrogen species, *Physiol Rev* 89:27, 2009

Başaran Y, Kutlu M. İnsülin Reseptör Kinetiği, İnsülin Direnci ve Tip 2 Diabetes Mellitus. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2015;8(2):1-8

Beldjazia A, Alatou D. Precipitation variability on the massif Forest of Mahouna (North Eastern-Algeria) from 1986 to 2010 *International Journal of Management Sciences and Business Research*, 2016;5(3):21.

Braundwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine, 19.Baskı, Mc Graw Hill Yayınları, A.B.D. 2015, S:786-787.

Briganti A, Salonia A, Gallina A, Saccà A, Montorsi P, Rigatti P, Montorsi F. Drug insight: Oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Nat Clin Pract Urol.* 2005 May;2(5): S239-S247.

Bryant NJ, Govers R, James DE.Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 3:267, 2002

Cameron NE, Cotter MA Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997 46(Supplement 2), 31-37.

Cameron NE, Cotter MA Neurovascular dysfunction in diabetic rats: potential contribution of autooxidation and free radicals examined using transition metal chelating agents. *Journal of Clinical Investigation.* 1995 96(2), 1159-1163.

Cameron NE, Cotter MA, Horrobin DH, Tritschler HJ. Effects of alpha-lipoic acid on neurovascular function in diabetic rats: interaction with essential fatty acids. *Diabetologia.* 1998 Apr;41(4):390-9

Campbell DB, Lavielle R, Nathan C. The mode of action and clinical pharmacology of gliclazide: a review. *Diabetes Res Clin Pract.* 1991;14:S21–36.

Cermenati G, Abbiati F, Cermenati S, Brioschi E, Volonterio A, Cavaletti G, Saez E, De Fabiani E, Crestani M, Garcia-Segura LM, Melcangi RC, Caruso D, Mitro N. Diabetes-induced myelin abnormalities are associated with an altered lipid pattern: protective effects of LXR activation. *J Lipid Res.* 2012 Feb;53(2):300-10.

Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2007

Champe PC, Harvey RA. Lippincott's Illustrated reviews seriesinden: Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 1997, S: 270-275

Changtam C Curcuminoid analogs with potent activity against Trypanosoma and Leishmania species. *Eur J. Med. Chem.*, March 2010, Volume 45, Issue 3,: 941-956.

Cheng A, Hsu CH, Lin JK. Phase I clinical trial of curcumin, achemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001, 21, 2895–2900

Chung SS, Ho EC, Lam KS, Chung SK. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol.* 2003 Aug;14(8 Suppl 3):S233-6.

Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, Pharisien I, Pariès J, Valensi P, Lormeau B, Bolie S, Uzan M, Attali JR. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab.* 2006 Apr;32(2):140-6.

Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, Simpson BA, Taylor RS. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2007 Sep;14(9):952-70.

Cunha JM, Jolivald CG, Ramos KM, Gregory JA, Calcutt NA, Mizisin AP. Elevated lipid peroxidation and DNA oxidation in nerve from diabetic rats: effects of aldose reductase inhibition, insulin, and neurotrophic factors. *Metabolism* 2008; 57: 873-881.

Çalış Ü. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ders Notları, 2011.

Çetinkalp Ş. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları ve Patobiyolojisi Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics 2015;8(1):12-6

Das K, Chainy GBN Modulation of rat liver mitochondrial antioxidant defense system by thyroid hormone. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1998 1537(1), 1-13.

DaughertyDJ, Marquez A, CalcuttNA, Schubert D. A novel curcumin derivative for the treatment of diabetic neuropathy *Neuropharmacology* 2018;129:26-35

De Preux AS, Goosen K, Zhang W, Sima AA, Shimano H, Ouwens DM, Diamant M, Hillebrands JL, Rozing J, Lemke G. 2007. SREBP-1c expression in Schwann cells is affected by diabetes and nutritional status. *Mol. Cell. Neurosci.* 35: 525–534.

Deeds MC, Anderson JM, Armstrong AS, Gastineau DA, Hiddinga HJ, JahangirA, Eberhardt NL and Kudva YC Single Dose Streptozotocin Induced Diabetes: Considerations for Study Design in Islet Transplantation Models *Lab Anim.* 2011 July ; 45(3): 131–140

Donalith MY, Gross DJ, Cesari E, Kaiser N. Hyperglycemia-induced β cell apoptosis in pancreatic islets of Psammoys obesus during development of diabetes. *Diabetes* 1999 48(4), 738- 744.

Douglass BJ, Clouatre DL. Beyond Yellow Curry: Assessing Commercial Curcumin Absorption Technologies. *J Am Coll Nutr.* 2015;34(4):347-58.

Drel VR, Pacher P, Varenjuk I, Pavlov I, Ilnytska O, Lyzogubov VV, Tibrewala J, Groves JT, Obrosova IG. A peroxynitrite decomposition catalyst counteracts sensory neuropathy in streptozotocin-diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2007; 569: 48-58.

Duncan RS, Goad DL, Grillo MA., Kaja S, Payne AJ, and Koulen P. Control of intracellular calcium signaling as a neuroprotective strategy. 2010 *Molecules* 15, 1168–1195.

Duran-Jimenez B, Dobler D, Moffatt S. Advanced glycation end products in extracellular matrix proteins contribute to the failure of sensory nerve regeneration in diabetes. *Diabetes* 2009; 58: 2893–2903.

Dwivedi G, Dwivedi S. History of Medicine: Sushruta – the Clinician – Teacher par Excellence. National Informatics Centre (Government of India) 2007

EASD “Avrupa Diyabet Çalışma Birliği”, 2007 verileri

El-Bahr SM. Curcumin regulates gene expression of insulin like growth factor, B-cell CLL/lymphoma 2 and antioxidant enzymes in streptozotocin induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med.* 2013 Dec 24;13:368.

El-Far YM, Zakaria MM, Gabr MM, El Gayar AM, Eissa LA, El-Sherbiny IM. Nanoformulated natural therapeutics for management of streptozotocin-induced diabetes: potential use of curcumin nanoformulation. *Nanomedicine (Lond).* 2017 Jul;12(14):1689-1711.

Eliasson SG. Nerve Conduction Changes in Experimental Diabetes, *Journal of Clinical Investigation* 1964; 43: 2353-2358

El-kossi AEA, Abdellah MM, Rashad AM, Hamed SA,The effectiveness of evening primrose oil and alpha lipoic acid in recovery of nerve function in diabetic rats. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.* 2011; 2 (3): 245-254

Ellisa SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert WJ, Elasy TA.“Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression.” *Patient Education and Counseling* 52 (2004) 97–105.

Encyclopedia Britannica, Inc www.Britannica.com, Erişim tarihi: 13/1/2018, Son güncelleme: 21/12/2017.

- Esen F, Esen H.** Biyofizik Nörobiyofizik 1.Baskı, 2016,Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara.
- Evans JD.** Straightforward Statistics for the Behavioral Sciences Journal of the American Statistical Association, Vol. 91, No. 436 (Dec., 1996), pp. 1750-1751.
- Faheem NM, El Askary A.** Neuroprotective role of curcumin on the hippocampus against the structural and serological alterations of streptozotocin-induced diabetes in Sprague Dawely rats. Iran J Basic Med Sci. 2017 Jun;20(6):690-699.
- Fairweather-Tait SJ, Southon S.** Bioavailability of nutrients, Academic Press, Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition (Second Edition) 2003, Pages 478–484. Foods. 2017 Oct 22;6(10).
- Ganugula R, Arora M, Jaisamut P, Wiwattanapatapee R, Jørgensen HG, Venkatpurwar VP, Zhou B, Rodrigues Hoffmann A, Basu R, Guo S, Majeti NVRK.** Nano-curcumin safely prevents streptozotocin-induced inflammation and apoptosis in pancreatic beta cells for effective management of Type 1 diabetes mellitus. Br J Pharmacol. 2017 Jul;174(13):2074-2084.
- Geraldes P, King GL.** Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. Circ Res 2010; 106: 1319–1331.
- Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF** Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potasium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. The New England Journal of Medicine1987 316(10), 599-606
- Greene DA, Sima AAF, Alberts JW, Pfeifer MA** Diabetic neuropathy. In Diabetes Mellitus Theory and Practice (4th ed) Rifkin H, Porte D (Eds), Elsevier, New York. 1990
- Griffin ME, Coffey M, Johnson, Scanlon P, Foley M, Stronge J, O’Meara NM and Firth RG.** Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. 2000 British Diabetic Association. Diabetic Medicine 17: 26-32
- Gupta RK, Patel AK, Shah N.** Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:4405-4409.
- Gutteridge JM.** Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem 1995;41:1819-1828.
- Güven T,** Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp etiği ders notları, 2013
- Hall JE,** Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji, Nobel Tıp kitabevleri, 12.Basım, S:936-947, 2013, İstanbul.
- Halliwell B**Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. Biochemical Pharmacology1995 49(10), 1341-1348

Hamed AA, Malek HA. Effect of telmisartan in experimentally induced diabetes mellitus in rats. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2007 Jul;1(2):249-56.

Haryuna TS, Munir D, Maria A, Bashiruddin J. The Antioxidant Effect of Curcumin on Cochlear Fibroblasts in Rat Models of Diabetes Mellitus. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2017 Jul;29(93):197-202.

Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health.

Houslay MD ‘Crosstalks’: a pivotal role for protein kinase C in modulating relationships between signal transduction pathways. *European Journal of Biochemistry* 1991 195(1), 9-27.

Hsieh CC, Lin BF. Opposite effects of low and high dose supplementation of vitamin E on survival of MRL/lpr mice. *Nutrition*. 2005 Sep;21(9):940-8.

IDF ‘International Diabet Federation’, 2006 verileri *Int J Biol Macromol* 2017 Jun;99:600-607.

İnternet ansiklopedisi en.wikipedia.org Erişim tarihi: 13/1/2018. Son güncelleme tarihi: 17/12/2017.

Jaisamut P., Wiwattanawongsa K., Graidist P., Sangsen Y., Wiwattanapatapee R. Enhanced Oral Bioavailability of Curcumin Using a Supersaturatable Self-Microemulsifying System Incorporating a Hydrophilic Polymer; In Vitro and In Vivo Investigations. *AAPS PharmSciTech*. 2017 Oct 3.

Jeenger MK, Shrivastava S, Yerra VG, Naidu VG, Ramakrishna S, Kumar A. Curcumin: A pleiotropic phytonutrient in diabetic complications. *Nutrition* 2015 Feb;31(2):276-82. Review 2014

Jefferys JG, Palmano KP, Sharma AK and Thomas PK., Influence of dietary myoinositol on nerve conduction and inositol phospholipids in normal and diabetic rats. *J.Neurol Neurosurg Psychiatry*, 41:333, 1978

Jensen MB, Manresa JA, Frahm KS, Andersen OK. Analysis of muscle fiber conduction velocity enables reliable detection of surface EMG crosstalk during detection of nociceptive withdrawal reflexes. *BMC Neurosci*. 2013 Mar 26;14:39.

Joe B, Lokesh BR. Role of capsaicin, curcumin and dietary n-3 fatty acids in lowering the generation of reactive oxygen species in rat peritoneal macrophages. *Biochim. Biophys. Acta* 1994, 1224, 255–263.

Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011;283:65-87.

Joshi RP, Negi G, Kumar A, Pawar YP, Munjal B, Bansal AK, Sharma SS. SNEDDS curcumin formulation leads to enhanced protection from pain and functional deficits

associated with diabetic neuropathy: An insight into its mechanism for neuroprotection. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 9 (2013) 776–785

Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, and Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. *World J Diabetes*. 2016 Jan 10; 7(1): 1–7.

Kalani A, Kamat PK, Chaturvedi P, Tyagi SC, Tyagi N. Curcumin-primed exosomes mitigate endothelial cell dysfunction during hyperhomocysteinemia. *Life Sciences* 2014 Jun 27;107(1-2):1-7.

Kappen B. Introduction to biophysics, Radboud University Nijmegen Press, 2008

Kar T, Basak P, Ghosh RK, Bhattacharyya M. Protective effects of curcumin against gamma ray induced conformational change of human serum albumin. *Int J Biol Macromol*. 2017 Jun;99:600-607.

Kasajima H, Yamagishi S, Sugai S. Enhanced in situ expression of aldose reductase in peripheral nerve and renal glomeruli in diabetic patients. *Virchows Arch* 2001; 439: 46–54.

Khajavi M, Shiga K, Wiszniewski W, He F, Shaw CA, Yan J, Wensel TG, Snipes GJ, Lupski JR. Oral curcumin mitigates the clinical and neuropathologic phenotype of the Trembler-J mouse: a potential therapy for inherited neuropathy. *Am J Hum Genet*. 2007 Sep;81(3):438-53.

Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002;33:110-118.

Kılınç M. Siyatik sinir kontüzyonu yapılan sıçanlarda Curcumin'in sinir rejenerasyonu üzerine olan lokal ve sistemik etkisinin araştırılması, Uzmanlık tezi, Tokat, 2012.

Kim B.H, Lee E.S, Choi R, Nawaboot J, Lee M.Y, Lee E.Y, Kim H.S, Chung C.H. Protective effects of curcumin on renal oxidative stress and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetic nephropathy, *Yonsei Medical Journal*, 2016 May;57(3):664-673.

Kimura S, Kiriya A, Araki K, Yoshizumi M, Enomura M, Inoue D, Furubayashi T, Yutani R, Teraoka R, Tanaka A, Kusamori K, Katsumi H, Yamamoto A, Iga K, Sakane T. Novel strategy for improving the bioavailability of curcumin based on a new membrane transport mechanism that directly involves solid particles. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017 Oct 5. pii: S0939-6411(17)30759-2.

Klein R, Klein BE, Jensen SC, Moss SE. The relation of socioeconomic factors to the incidence of proliferative diabetic retinopathy and loss of vision. *Ophthalmology* 1994 Jan;101(1):68-76.

- Kocaadam B, Sanlier N.** Curcumin, an Active Component of Turmeric (*Curcuma longa*), and Its Effects on Health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2015.
- Koz M,** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ders Notları, 2012
- Köylü H,** Fizyoloji, 1.Baskı, Dünya Tıp Kitabevi, Ankara, 2014; S: 329-332
- Kulkarni Y.A, Suryavanshi S.V, Auti S.T, Gaikwad A.B,** Nutritional Modulators of Pain in the Aging Population, Ronald RW. and Sherma Z. (Edt), Academic Press, USA, 2017, 107-119.
- Kumar A, Negi G, Sharma SS** Suppression. of NF- κ B and NF- κ B regulated oxidative stress and neuroinflammation by BAY 11–7082 (I κ B phosphorylation inhibitor) in experimental diabetic neuropathy. *Biochimie* 2012;94:1158–65
- Lewis EJH, Perkins BA, Lovblom LE, Bazinet RP, Wolever TMS, Bril V.** Effect of omega-3 supplementation on neuropathy in type 1 diabetes. *Neurology* 2017;88:1-8
- Li B, Weng Q, Liu Z, Shen M, Zhang J, Wu W, Liu H.** Selection of antioxidants against ovarian oxidative stress in mouse model. *J Biochem Mol Toxicol.* 2017 Dec 4. doi: 10.1002/jbt.21997. [Epub ahead of print]
- Li Y, Zhang Y, Liu D-B, Liu H-Y, Hou W-G, Dong Y-S.** Curcumin attenuates diabetic neuropathic pain by downregulating TNF- α in a rat model. *Int J Med Sci* 2013;10:377.
- Lin YG, Kunnumakkara AB, Nair A, Merritt WM, Han LY, Armaiz-Pena GN, Kamat AA,Spannuth WA Gershenson DM, Lutgendorf SK.** Curcumin inhibits tumor growth and angiogenesis in ovarian carcinoma by targeting the nuclear factor- κ B pathway. *Clin. Cancer Res.* 2007, 13, 3423–3430.
- Liu G, Xu K, Li J, and Luo Y,** Curcumin upregulates S100 expression and improves regeneration of the sciatic nerve following its complete amputation in mice, *Neural Regen Res.* 2016 Aug; 11(8): 1304–1311.
- Macfarlane I,** 1776: revolution in liverpool: Matthew Dobson discovers hyperglycaemia, 2014; *Endocrine Abstracts* 34 SE1.2
- Macleod A, Sönksen P.,** Diabetic Neuropathy, Diabetic Complications, ABD, 1996, 123-147.
- Marchiani A, Rozzo C, Fadda A, Delogu G, Ruzza P.** Curcumin and curcumin-like molecules: From spice to drugs. *Curr. Med. Chem.* 2014, 21, 204–222.
- Maritim AC, Sanders RA, Watkins III JB** Diabetes, oxidative stress and antioxidants: Review. 2003 *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 17(1), 4-38.

Martinez-Hervás S, Mendez MM, Folgado J, Tormos C, Ascaso P, Peiró M, Real JT, Ascaso JF. Altered Semmes-Weinstein monofilament test results are associated with oxidative stress markers in type 2 diabetic subjects. *J Transl Med.* 2017 Sep 6;15(1):187.

Mayer JH and Tomlinson DR. Axonal transport of cholinergic transmitter enzymes in vagus and sciatic nerves of rats with acute experimental diabetes mellitus; correlation with motor nerve conduction velocity and effects of insulin. *Neuro-science*, 9:951, 1983

Medvei VC. History of Clinical Endocrinology, England MTP Yayınları; 1982; (1): S23-S34

Mikov M, Đanić M, Pavlović N, Stanimirov B, Goločorbin-Kon S, Stankov K, Al-Salami H. Potential Applications of Gliclazide in Treating Type 1 Diabetes Mellitus: Formulation with Bile Acids and Probiotics (Review) *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 2017 1–12.

Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-142.

Mourtas S, Lazar AN, Markoutsas E, Duyckaerts C, Antimisiaris SG. Multifunctional nanoliposomes with curcumin lipid derivative and brain targeting functionality with potential applications for Alzheimer disease, *Eur J Med Chem.* 2014 Jun 10;80:175-83.

Nabavi SF, Thiagarajan R, Rastrelli L, Daglia M, Sobarzo-Sánchez E, Alinezhad H, Nabavi SM. Curcumin: a natural product for diabetes and its complications. *Curr Top Med Chem.* 2015;15(23):2445-55.

Nabipour, I. Clinical Endocrinology in the Islamic Civilization in Iran, 2003 *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 1: 43–45 [44–5]

Nakamura J, Kato K, Hamada Y. A protein kinase C-beta-selective inhibitor ameliorates neural dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1999; 48: 2090–2095.

Nasiry D, Khalatbary AR, Ahmadvand H, Talebpour Amiri F, Akbari E. Protective effects of methanolic extract of *Juglans regia* L. leaf on streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy in rats. *BMC Complement Altern Med.* 2017 Oct 2;17(1):476.

Navarro A, Boveris A. Rat brain and liver mitochondria develop oxidative stress and lose enzymatic activities on aging. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287:1244-1249.

Necker R, Hellon R.F, Noxious thermal input from the rat tail: modulation by descending inhibitory influences. *Pain* 4 (1978) 231–242.

Nelson D L., Cox M M., Lehninger Principles of Biochemistry, 3. Baskin; Worth Publishers, 2005, ABD, S:445-447

Nickander KK, McPhee BR, Low PA, Tritschler H. Alphalipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy. 1996 Free Rad Biol Med 21: 631–639,

Noorafshana A, Omidib A, Karbalay-Dousta S, Aliabadib E, Dehghania F. Effects of curcumin on the dorsal root ganglion structure and functional recovery after sciatic nerve crush in rat. Micron, Volume 42, Issue 5, July 2011, Pages 449-455.

Norris S.L, Engelgau M.M, Narayan K.M.V. Effectiveness of self management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. Diabetes Care 24:561–587, 2001.

Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. Int Rev Neurobiol 2002; 50: 325-392

Obrosova IG, Mabley JG, Zsengellér Z, Charniauskaya T, Abatan OI, Groves JT, Szabó C. Role for nitrosative stress in diabetic neuropathy: evidence from studies with a peroxynitrite decomposition catalyst. FASEB J 2005.

Osawa T, Kato Y. Protective role of antioxidative food factors in oxidative stress caused by hyperglycemia. Ann N Y Acad Sci 2005;1043:440–51.

Ozkul A, Ayhan M, Yenisey C, Akyol A, Guney E, Ergin FA. The role of oxidative stress and endothelial injury in diabetic neuropathy and neuropathic pain. Neuro Endocrinol Lett 2010; 31:261-264.

Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri, Journal of Clinical and Experimental Investigations, 2015; 6 (3): 331-336.

Panda AK, Chakraborty D, Sarkar I, Khan T, Sa G. New insights into therapeutic activity and anticancer properties of curcumin. J Exp Pharmacol. 2017 Mar 31;9:31-45.

Parving H.H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med, Vol. 345, No. 12 September 20, 2001 .

Patlak M. New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes. 2002 FASEB J 16 (14): 1853.

Patzkó Á., Bai Y., Saporta M.A., Katona I., Wu X., Vizzuso D., Feltri M.L., Wang S., Dillon L.M., Kamholz J. Curcumin derivatives promote Schwann cell differentiation and improve neuropathy in R98C CMT1B mice Brain, 135 (12) (2012), pp. 3551-3566

Pehlivan F, Biyofizik, 8. Baskı, 2015, Pelikan yayınevi, Ankara.

Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic. *Diabetes Care* 2001;24:250-6.

Porte D, Halter JB., The clinical syndrome of diabetes mellitus; *Peripheral Neuropathy*, Philadelphia 1999;2; S:1-2.

Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C and MCarmen Ramirez-Tortosa Curcumin and Health (Review) *Molecules* 2016, 21(3), 264

Qureshi M, Al-Suhaimi EA, Wahid F, Shehzad O, Shehzad A.Therapeutic potential of curcumin for multiple sclerosis.*Neurol Sci.* 2017 Oct 27. doi: 10.1007/s10072-017-3149-5. [Epub ahead of print].

Rao EV, Sudheer P. Revisiting curcumin chemistry part I: a new strategy for the synthesis of curcuminoids. *Indian J Pharm Sci.* 2011 May;73(3):262-70.

Rayanta P. J, Negi G, Kumar A, Yogesh B. P, Bhushan M, Arvind K. B, Shyam S.,SNEDDS curcumin formulation leads to enhanced protection frompain and functional deficits associated with diabetic neuropathy: An insight into its mechanism for neuroprotection. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 9 (2013) 776–785.

Reddy AC, Lokesh BR. Effect of dietary turmeric (*Curcuma longa*) on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver. *Food Chem. Toxicol.* 1994, 32, 279–283.

Reichard P, Berglunds B, Britz A, Cars I, Nilssont B.Y, Rosenqvist U.Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulindependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years.*Journal of Internal Medicine* 1991; 230: 101-108 .

Rey E, Hudon L, Michon N, Boucher P, Ethier J, and Saint-Louis P.Fasting plasma glucose versus glucose challenge test: screening for gestational diabetes andcost effectiveness.*Clinical Biochemistry* 37 (2004) 780 – 784.

Roberts RC. The Charcot-Marie-Tooth diseases: how can we identify and develop novel therapeutic targets? *Brain* 2012; 135; 3525–3528.

Ryle C, Leow CK, Donaghy M. Nonenzymatic glycation of peripheral and central nervous system proteins in experimental diabetes mellitus. *Muscle Nerve* 1997; 20: 577–584.

Saibandith B, Spencer JPE, Rowland IR, Commene DM. Olive Polyphenols and the Metabolic Syndrome. *Molecules.* 2017 Jun 29;22(7).

Saporta ACM, Brian R. Shy, Patzko A, Bai Y, Pennuto M, Ferri C, Tinelli E, Saveri P, Kirschner D, Crowther M, Southwood C, Wu X, Gow A, Feltri ML, Wrabetz L, and

Michael E. MpzR98C arrests Schwann cell development in a mouse model of early-onset Charcot–Marie–Tooth disease type 1B, *Brain*. 2012 Jul; 135(7): 2032–2047.

Sarkar A, Tiwari A, Bhasin PS, Mitra M. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Gliclazide: a Review. *J Appl Pharm Sci*. 2011;1(9):11–9.

Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes*. 2015 Apr 15;6(3):432-44.

Sena CM, Bento CF, Pereira P, Seica R. Diabetes mellitus: new challenges and innovative therapies. *EPMA J*. 2010;1(1):138–63.

Seo KI, Choi MS, Jung UJ, Kim HJ, Yeo J, Jeon SM, Lee MK. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice. *Mol Nutr Food Res*. 2008 Sep;52(9):995-1004.

Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, Marczylo TH, Morgan B, Hemingway D, Plummer SM, Pirmohamed M, Gescher AJ, Steward WP. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res*. 2004 Oct 15;10(20):6847-54.

Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK. Effect of insulin and its combination with resveratrol or curcumin in attenuation of diabetic neuropathic pain: participation of nitric oxide and TNF-alpha. *Phytother Res* 2007;21:278–83.

Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002; 288: 2579-2588

Shepherd, P.R, Withers, D.J, ve Siddle, K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem. J*.1998 333, 471-490.

Sithiporn A, Athitaya K, Thuntawat C. “ Curcumin Ameliorates Functional and Structural Abnormalities in Cisplatin-induced Neuropathy”, *Exp Neurobiology*, 2015 Jun; 24(2):139-145.

Sola D, Rossi L, Schianca GPC, Maffioli P, Bigliocca M, Mella R. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2015;11(4):840–8.

Stapleton SR. Selenium: an insulin-mimetik. *Cell Mol Life Sci* 2000 57:1874-1879

Synder R.J, Kirsner R.S, Warriner III R.A, Consensus recommendations on advancing the standard of care for treating neuropathic foot ulcers in patients with diabetes. *Ostomy Wound Manage*. 2010 Apr;56 (4 Suppl): S1-24. 2010.

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı 2017 verileri

TEMED, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 6. Baskı, 2013.

Thomas PK, Tomlinson DR., Diabetic and hypoglycemic neuropathy, Peripheral Neuropathy. Philadelphia 1993, Vol:2 S: 1219-1250

Tian C, Asghar S, Wu Y, Kambere Amerigos D, Chen Z, Zhang M, Yin L, Huang L, Ping Q, Xiao Y.N-acetyl-L-cysteine functionalized nanostructured lipid carrier for improving oral bioavailability of curcumin: preparation, in vitro and in vivo evaluations. Drug Deliv. 2017 Nov;24(1):1605-1616.

Tiwari V, Kuhad A, Chopra K., Emblica officinalis corrects functional, biochemical and molecular deficits in experimental diabetic neuropathy by targeting the oxido-nitrosative stress mediated inflammatory cascade. Phytother. Res. 25 (2011) 1527–1536.

Trivedi MK, Mondal SC, Gangwar M, Jana S. Immunomodulatory potential of nanocurcumin-based formulation. Inflammopharmacology 2017 Dec;25(6):609-619.

Tsuda T. Curcumin as a functional food-derived factor: degradation products, metabolites, bioactivity, and future perspectives. Food Funct. 2017 Dec 5.

Vareniuk I, Pavlov IA, Drel VR, Lyzogubov VV, Ilnytska O, Bell SR, Tibrewala J, Groves JT, Obrosova IG. Nitrosative stress and peripheral diabetic neuropathy in leptin-deficient (ob/ob) mice. Exp Neurol 2007; 205: 425-436.

Venditti P, Napolitano G, Di Stefano L, Di Meo S. Effect of vitamin E on characteristics of liver mitochondrial fractions from cold-exposed rats. J Bioenerg Biomembr. 2011 Aug;43(4):387-97.

Verheijen MH, Camargo N, Verdier V, Nadra K, de Preux Charles AS, Medard JJ, Luoma A, Crowther M, Inouye H, Shimano H. 2009. SCAP is required for timely and proper myelin membrane synthesis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 106: 21383–21388.

Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. Med Clin North Am. 2004; 88: 947-999.

Voet D, Voet J G., Biochemistry, 4th Edition; John Wiley&Sons, Inc., 2011, ABD

Wahlstrom, B.; Blennow, G. A study on the fate of curcumin in the rat. Acta Pharmacol. Toxicol. 1978, 43, 86–92.

Way KJ, Katai N, King GL. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. Diabet Med 2001; 18: 945–959.

WHO, World Health Organization, 2015 Türkiye Raporu

Widmaier E.P, Raff H, Strang T.S. “Vander Human Physiology Medicine Book”, 2010, İzmir Güven Kitabevi, S: 598-599

Wu W, Geng H, Liu Z, Li H, Zhu Z. Effect of curcumin on rats/mice with diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Tradit Chin Med.* 2014 Aug;34(4):419-29.

Xu L, Li Z, Guo F. Curcumin improves expression of ghrelin through attenuating oxidative stress in gastric tissues of streptozotocin-induced diabetic gastroparesis rats. *Eur J Pharmacol.* 2013 Oct 15;718(1-3):219-25.

Xue HL, Wang WJ, Chen JQ Effects of Shenmai Huoxue Decoction on early diabetic peripheral neuropathy in rats *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 2005 Jan;3(1):31-4. 2005.

Yadav VR, Suresh S, Devi K, Yadav S. Novel formulation of solid lipid microparticles of curcumin for anti-angiogenic and anti-inflammatory activity for optimization of therapy of inflammatory bowel disease. *J Pharm Pharmacol.* 2009 Mar;61(3):311-21.

Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *Journal of Diabetes Investigation* 2011 Volume 2 Issue 1 18-32.

Yang KY, Lin LC, Tseng TY, Wang SC, Tsai TH. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2007 Jun 15;853(1-2):183-9.

Yao H, Feng J, Zheng Q, Wei Y, Wang S, Feng W. The effects of gliclazide, methylcobalamin, and gliclazide + methylcobalamin combination therapy on diabetic peripheral neuropathy in rats *Life Sciences* 2016;161 :60-68.

Yasuda H, Terada M, Maeda K, Kogawa S, Sanada M, Haneda M, Kashiwagi A, Kikkawa R. *Prog Neurobiol.* 2003 Mar;69(4):229-85. Review.

Yeğin A, Tomris Ö. Nonenzimatik Glikasyon Reaksiyonları. *Biyokimya Dergisi*, 1996, 21:59-72.

Yenigün M, Altuntaş Y. Her Yönüyle Diabetes Mellitus, 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2001 S: 416-457.

Yıldırım M. İnsan Anatomisi 2, Sindirim Sistemi İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nobel Tıp Kitabevi, 2006, S: 127-128

Yiğit G. Hematoloji ve Endokrin Fizyolojisi; 1. Basım, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011; S:163-177

Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev* 2011;111:5944- 5972.

Zanichelli F, Capasso S, Cipollaro M, Cartenì EPM, Casale F, Iori R, Umberto G Dose-dependent effects of R-sulforaphane isothiocyanate on the biology of human mesenchymal stem cells, at dietary amounts, it promotes cell proliferation and reduces

senescence and apoptosis, while at anti-cancer drug doses, it has a cytotoxic effect. AGE (2012) 34:281–293.

Zhang X, Chen Q, Wang Y, Peng W, and Cai H. Effects of curcumin on ion channels and transporters, *Frontiers Physiology*. 2014

Zhang X, Chen Q, Wang Y, Peng W, Cai H. Effects of curcumin on ion channels and transporters. *Front Physiol*. 2014 Mar 11;5:94.

Zhao WC, Zhang B, Liao MJ, Zhang WX, He WY, Wang HB. Curcumin ameliorated diabetic neuropathy partially by inhibition of NADPH oxidase mediating oxidative stress in the spinal cord. *Neurosci Lett* 2014;560:81–5.

Zilan N, Karagül H. Diyabetli Köpeklerde Kan HbA1C Düzeyleri. *Ulusal Veteriner Biyokimya ve Klinik Biyokimya Kongre Özet Kitabı*, 21-22 Haziran, Ankara, 2002.



EKLER

Ek-1: Etik Kural Onayı

	T.C. ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU (ADÜ-HADYEK)	
Aydın, 27 Temmuz 2016		
Oturum	: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2016 Yılı VI. Oturumu	
Sayı	: 64583101/2016/120	
Proje Başlığı	: Diyabetik Nöropatide Curcumin Tedavisinin Olası Nöroprotektif Etkisi	
Proje Yürütücüsü	: Özlem BOZKURT GİRİT	
Proje Ekibi	: Mehmet Dinçer BİLGİN, Nagihan ERTEN	
Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:		
İnsan embriyosu ve fötusu kullanılması		
İnsan embriyosu ve fötusu dokularının kullanılması		
Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması		
Hayvan Çalışması	İnsanlarda araştırma	
	İnsan olmayan primatların kullanılması	
	Transgenik hayvanların kullanılması	
	Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.	
Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.		
(Değerlendirmede Bulunmadı) Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN Başkan	Prof. Dr. Tüphan DOST Başkan Yardımcısı	Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ Üye
 Prof. Dr. Deniz COBAN Üye	 Prof. Dr. Yücel KOCA Üye	 Yrd. Doç. Dr. Evrim DERELİ FİDAN Üye
 Vet. Hek. Serdar AKTAŞ Üye	(Toplantıya Katılmadı) Vet. Hek. Atilla M. UÇMAKLIOĞLU Üye	(Toplantıya Katılmadı) Yurdağül ALTINBAŞ Üye
Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir.		
		

ÖZGEÇMİŞ

Soyadı, Adı : ERTEN, Nagihan
Uyruk : T.C.
Doğum yeri ve tarihi : Tokat/ 01.08.1990
Telefon : 0553 476 0727
E-mail : nagihanerten@gmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü	19.01.2014

BURSLAR ve ÖDÜLLER:

ADÜ-HADYEK Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası 2016

İBG-İzmir ‘‘Cellular İmaging Techniques Course’’ 2016

İŞ DENEYİMİ

Atlas CRO- Klinik Araştırma Koordinatörü (2017-)

AKADEMİK YAYINLAR

1.MAKALELER

2. PROJELER

ADÜ-BAP, Proje No: 17039, Diyabetik nöropatide curcumin tedavisinin olası nöroprotektif etkisi

3. BİLDİRİLER

A) Uluslararası Kongrelerde Yapılan Bildiriler

B) Ulusal Kongrelerde Yapılan Bildiriler

