



**LİNALOOL'ÜN DİABETİK NÖROPATİ MODELİ OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARDAKİ ANTİHİPERALJEZİK VE ANTİALLODİNİK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Ayşe Ece ŞEPBOY

Eskişehir 2022

**LİNALOOL'ÜN DİABETİK NÖROPATİ MODELİ OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARDAKİ ANTİHİPERALJEZİK VE ANTİALLODİNİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Ayşe Ece ŞEPBOY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Mayıs 2022

Bu tez çalışması Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2107S139).

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Ayşe Ece ŞEPBOY'un "Linalool'ün Diabetik Nöropati Modeli Oluşturulmuş Sıçanlardaki Antihiperalezik ve Antiallodinik Etkilerinin Araştırılması" başlıklı tezi 22/04/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

	<u>Unvanı-Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN	
Üye	: Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Umut İrfan ÜÇEL	

Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ÖZET

LİNALOOL'ÜN DİABETİK NÖROPATİ MODELİ OLUŞTURULMUŞ

SIÇANLARDAKİ ANTİHIPERALJEZİK VE ANTİALLODİNİK

ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Ayşe Ece ŞEPBOY

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mayıs 2022

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Bu tez çalışmasında linalool'ün diyabet ile indüklenen nöropatik ağrı üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Sıçanlarda diyabet ile indüklenen hiperaljezi ve allodini, sırasıyla Randall-Selitto ve Dinamik plantar testleri ile değerlendirilmiştir. 7 ve 14 gün süre ile 75 ve 150 mg.kg⁻¹ dozlarda linalool uygulaması, diyabetik sıçanların her iki testte de kısalan pençe çekme eşik değerlerini anlamlı ölçüde uzatmıştır. Elde edilen veriler linalool'ün uygulandığı dozlarda mekanik uyaran ile indüklenen hiperaljeziyi ve allodiniyi gabapentin (GBP) ile karşılaştırılabilir düzeyde iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Diğer yandan linalool uygulamaları diyabetik sıçanların kan glukoz seviyelerinde ve motor aktivite değerlerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Bu bulgular, bu çalışmada gözlenen farmakolojik etkilerin antidiyabetik bir etkinlikten ya da motor performanstaki herhangi bir bozulmadan kaynaklanmadığına işaret etmiştir.

Çalışma kapsamında linalool'ün antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerinin altında yatan mekanizmaları araştırmak üzere α -metil-para-tirozin (katekolamin sentez inhibitörü), yohimbin (α_2 -adrenerjik reseptör blokörü), ICI 118,551 (β_2 -adrenerjik reseptör blokörü) ve sülpirid (D₂/D₃-dopaminerjik reseptör blokörü) adlı ajanlarla mekanistik çalışmalar yapılmıştır. Söz konusu ajanların ön-uygulamaları linalool'ün antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerini ortadan kaldırmıştır. Bu bulgular, linalool'ün antihiperaljezik ve antiallodinik etkinlik göstermesi için intakt bir katekolaminerjik sistemin var olması gerektiğine işaret etmiş ve söz konusu etkilere α_2 -adrenerjik, β_2 -adrenerjik ve D₂/D₃-dopaminerjik reseptörlerin katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar Sözcükler: Allodini, Hiperaljezi, Katekolaminerjik sistem, Linalool, Nöropatik ağrı.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ANTIHYPERALGESIC AND ANTIALLODINIC EFFECTS OF LINALOOL IN RATS WITH DIABETIC NEUROPATHY

Ayşe Ece ŞEPBOY

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, May 2022

Supervisor: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

In this thesis, it was aimed to investigate the effects of linalool on diabetes-induced neuropathic pain. Hyperalgesia and allodynia induced by diabetes in rats were evaluated by Randall-Selitto and Dynamic plantar tests, respectively. Administration of linalool at doses of 75 and 150 mg.kg⁻¹ for 7 and 14 days significantly prolonged the shortened paw withdrawal thresholds of diabetic rats in both tests. Obtained data demonstrated that linalool ameliorated mechanical stimulus-induced hyperalgesia and allodynia at doses administered, comparable to gabapentin. On the other hand, linalool administrations did not cause any change in blood glucose levels and motor activity values of diabetic rats. These findings indicate that the pharmacological effects observed in this study were not due to an antidiabetic activity or any impairment in motor performance.

Within the scope of the study, mechanistic studies were carried out with agents named α -methyl-para-tyrosine (catecholamine synthesis inhibitor), yohimbine (α_2 -adrenergic receptor blocker), ICI 118.551 (β_2 -adrenergic receptor blocker) and sulpiride (D_2/D_3 blocker) to investigate the mechanisms underlying the antihyperalgesic and antiallodynic effects of linalool. Pre-administrations of these agents abolished the antihyperalgesic and antiallodynic effects of linalool. These findings indicated that an intact catecholaminergic system should be present for linalool to have antihyperalgesic and antiallodynic activity, and revealed that α_2 -adrenergic, β_2 -adrenergic and D_2/D_3 -dopaminergic receptors contributed to these effects.

Keywords: Allodynia, Catecholaminergic system, Hyperalgesia, Linalool, Neuropathic pain.

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Özgür Devrim CAN'a,

Bilgi birikimlerini benden eksik etmeyen değerli hocam Prof. Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY'a,

Tez deneyleri sürecinde yardımlarından dolayı Araş. Gör. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL'e, Ecz. Ümmühan KANDEMİR'e, Ecz. Cevşen YAZICI'ya ve Ecz. İrem Molla İSA'ya

Hayatım boyunca yanımda olan ve desteklerini hep hissettiğim aileme ve tez çalışmam boyunca desteğini eksik etmeyen, motivasyonumu yükselten sevgili eşim Şafak ŞEPBOY'a,

Teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkarak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm.

Ayşe Ece ŞEPBOY

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	ii
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vii
İÇİNDEKİLER	viii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diabetes mellitus	3
2.1.1. <i>Diabetes mellitus</i> 'un etiyolojik sınıflaması	3
2.1.2. <i>Diabetes mellitus</i> 'un bulgu ve belirtileri	7
2.1.3. <i>Diabetes mellitus</i> 'un tanı ölçütleri.....	7
2.1.4. <i>Diabetes mellitus</i> 'un komplikasyonları.....	8
2.2. Diyabetik Nöropati	9
2.2.1. Diyabete bağlı nöropatik ağrı	13
2.2.1.1. <i>Diyabete bağlı nöropatik ağrının tedavisi</i>	15
2.2.1.1.1. <i>Antikonvülzan ilaçlar</i>	15
2.2.1.1.2. <i>Monoamin geri alım inhibitörleri</i>	16
2.2.1.1.3. <i>Trisiklik antidepresanlar</i>	17
2.2.1.1.4. <i>Opioid ve atipik opioid analjezikler</i>	17
2.3. Linalool	17
2.3.1. Linalool'ün farmakokinetiği.....	20
2.3.2. Linalool'ün farmakolojik etkileri	21
2.3.3. Linalool'ün güvenliliğine ilişkin çalışmalar.....	25
3. GEREÇLER	28
3.1. Deney Hayvanları	28
3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar.....	28

	<u>Sayfa</u>
3.3. Kullanılan Cihazlar.....	28
4. YÖNTEMLER	29
4.1. Streptozotosin ile Deneysel Diyabetin Oluşturulması	29
4.2. Deney Hayvanlarının Kan Glukoz Düzeylerinin İzlenmesi	29
4.3. Motor Aktivitenin Değerlendirilmesi	29
4.4. Ağrı Parametrelerinin Değerlendirilmesi	30
4.4.1. Mekanik hiperaljezinin değerlendirilmesi	30
4.4.2. Mekanik allodinin değerlendirilmesi	30
4.5. Mekanistik Çalışmalar	30
4.6. İstatistiksel Analiz	31
5. BULGULAR ve TARTIŞMA	32
5.1. Kan Glukoz Ölçümlerine İlişkin Bulgular	32
5.2. Aktivitemetre Testlerine İlişkin Bulgular	34
5.3. Nöropatik Ağrı Testlerine İlişkin Bulgular	37
5.4. Mekanizma Çalışmalarına İlişkin Bulgular	41
5.4.1. AMPT çalışmalarının bulguları	41
5.4.2. Yohimbin çalışmalarının bulguları	43
5.4.3. ICI 118,551 çalışmalarının bulguları	46
5.4.4. Sülprid çalışmalarının bulguları	47
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	51
KAYNAKÇA	54
EK-1. DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI	
ÖZGEÇMİŞ	

ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Çizelge 2.1. <i>Diabetes mellitus</i> 'un etiyolojik sınıflaması	4
Çizelge 2.2. <i>Diabetes mellitus</i> 'un tanı ölçütleri	7
Çizelge 2.3. Tip 1 ve Tip 2 diyabetin ayırıcı tanısında kullanılacak parametreler..	8
Çizelge 2.4. Diyabetik nöropatilerin sınıflandırılması	9
Çizelge 2.5. Nöropatik ağrıya bağlı olarak ortaya çıkan bazı belirtiler	14
Çizelge 2.6 Diyabete bağlı polinöropatik ağrının semptomatik tedavisinde kullanılan ilaçlar	16
Çizelge 2.7. Uçucu yağında linalool içeren bazı bitkiler	19
Çizelge 2.8. Linalool'ün akut toksisitesinin araştırıldığı bazı çalışmalar	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Distal simetrik polinöropati patogenezi ile ilişkilendirilen faktörler.	11
Şekil 2.2. Linalool'ün kimyasal yapısı	18
Şekil 2.3. (3R)-(-)-linalool ve (3S)-(+)-linalool	18
Şekil 2.4. Linalool'ün idrarda saptanan metabolitleri	20
Şekil 5.1. 7 gün süre ile yapılan 1000 mg.kg ⁻¹ metformin (MET+DM), 75 mg.kg ⁻¹ linalool (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg ⁻¹ linalool (LIN 150+DM) uygulamalarının sıçanların kan glukoz değerleri üzerine etkileri	32
Şekil 5.2. 14 gün süre ile yapılan 1000 mg.kg ⁻¹ metformin (MET+DM), 75 mg.kg ⁻¹ linalool (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg ⁻¹ linalool (LIN 150+DM) uygulamalarının sıçanların kan glukoz değerleri üzerine etkileri	32
Şekil 5.3. Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 75 mg.kg ⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg ⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 150+DM) gruplarında bulunan sıçanların deney protokolünün 4., 5. ve 6. haftalarında kaydedilen toplam aktivite sayıları	34
Şekil 5.4. Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 75 mg.kg ⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg ⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 150+DM) gruplarında bulunan sıçanların deney protokolünün 4., 5. ve 6. haftalarında kaydedilen ambulatuvar aktiviteleri	35
Şekil 5.5. Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 75 mg.kg ⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg ⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 150+DM) gruplarında bulunan sıçanların deney protokolünün 4., 5. ve 6. haftalarında kaydedilen stereotipik aktiviteleri	36

Şekil 5.6.	Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 100 mg.kg ⁻¹ gabapentin uygulanan diyabet (GBP+DM), 75 mg.kg ⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg ⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 150+DM) gruplarında bulunan sıçanların Randall-Selitto testinde ölçülen pençe çekme eşik değerleri	38
Şekil 5.7.	Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 100 mg.kg ⁻¹ gabapentin uygulanan diyabet (GBP+DM), 75 mg.kg ⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg ⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 150+DM) gruplarında bulunan sıçanların dinamik plantar testinde ölçülen pençe çekme eşik değerleri	39
Şekil 5.8.	Randall-Selitto testinde AMPT ön-uygulamasının 75 mg.kg ⁻¹ linalool ile indüklenen antihiperaljezik cevap üzerine etkisi	42
Şekil 5.9.	Dinamik plantar testinde AMPT ön-uygulamasının 75 mg.kg ⁻¹ linalool ile indüklenen antiallodinik cevap üzerine etkisi	43
Şekil 5.10.	Randall-Selitto testinde yohimbin ön-uygulamasının 75 mg.kg ⁻¹ linalool ile indüklenen antihiperaljezik cevap üzerine etkisi	44
Şekil 5.11.	Dinamik plantar testinde yohimbin ön-uygulamasının 75 mg.kg ⁻¹ linalool ile indüklenen antiallodinik cevap üzerine etkisi	44
Şekil 5.12.	Randall-Selitto testinde ICI 118,551 ön-uygulamasının 75 mg.kg ⁻¹ linalool ile indüklenen antihiperaljezik cevap üzerine etkisi	46
Şekil 5.13.	Dinamik plantar testinde ICI 118,551 ön-uygulamasının 75 mg.kg ⁻¹ linalool ile indüklenen antiallodinik cevap üzerine etkisi	47
Şekil 5.14.	Randall-Selitto testinde sülpirid ön-uygulamasının 75 mg.kg ⁻¹ linalool ile indüklenen antihiperaljezik cevap üzerine etkisi	48
Şekil 5.15.	Dinamik plantar testinde sülpirid ön-uygulamasının 75 mg.kg ⁻¹ linalool ile indüklenen antiallodinik cevap üzerine etkisi	49

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AMPT	: α -metil-para-tirozin metil ester
ANOVA	: Varyans analizi
DM	: <i>Diabetes mellitus</i>
DNA	: Deoksiribonükleik asit
GBP	: Gabapentin
<i>i.p.</i>	: İntraperitoneal
<i>i.v.</i>	: İntravenöz
LIN	: Linalool
MET	: Metformin
n	: Denek sayısı
<i>p.o.</i>	: Per oral
SNRI	: Serotonin/noradrenalin geri alım inhibitörü
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörü
SSS	: Santral sinir sistemi
STZ	: Streptozotosin
TSA	: Trisiklik antidepresan

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus pankreasın yeterince insülin üretememesi veya vücudun, ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamaması sonucu ortaya çıkan metabolik bir hastalıktır. Kronik hiperglisemi ile karakterize olan bu hastalık zamanla vücudun birçok sisteminde özellikle sinirlerde ve kan damarlarında ciddi hasarlara yol açar (http-1; World Health Organisation, 2021).

Dünya Sağlık Örgütü diyabet prevalansının son yıllarda, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde hızlı ve istikrarlı bir şekilde arttığını bildirmiştir (http-1; World Health Organisation, 2021). 2000 ve 2016 yılları arasında diyabet kaynaklı erken ölümlerde %5'lik bir artış olduğu rapor edilmiştir. 2019 yılında doğrudan diyabet nedeniyle tahmini 1.5 milyon ölüm gerçekleşmiş ve diyabet önde gelen ölüm nedenleri arasında dokuzuncu sırayı almıştır. Diyabet prevalansının 2025'de 333 milyona (International Diabetes Federation, 2003); 2030'da tüm yaş gruplarında 366 milyona ulaşacağı ileri sürülmüştür (Wild vd., 2004).

Diyabet yaşamı tehdit edebilen bazı akut komplikasyonların yanı sıra, metabolik işlevlerdeki süregelen bozukluklardan kaynaklanan ve çeşitli organların işlevlerinde aksaklıklara sebep olan bazı kronik komplikasyonları da tetikleyebilmektedir (Wolfsdorf vd., 2006). Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılabilir ve birincisi ikincisinden daha yüksek prevalansa sahiptir (Deshpande vd., 2008). Nöropati, nefropati ve retinopati mikrovasküler; kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalık makrovasküler komplikasyonlardır (Tuttolomondo vd., 2015).

Diyabetik nöropati, periferik sinir sisteminin hem somatik hem de otonom bölümlerini tutabilir. Bununla birlikte, yapılan çalışmalar omurilikte ve santral sinir sisteminin (SSS) üst merkezlerinde de hasar oluşabileceğini düşündürmektedir (Selvarajah vd., 2006; Wessels vd., 2006). Diyabetli hastaların yarısından fazlasında nöropati geliştiği, bazı popülasyonlarda yaşam boyu alt ekstremitte amputasyonu riskinin %15'e kadar çıktığı tahmin edilmektedir (Abbott vd., 2011).

Diyabetik nöropatiye bağlı ağrı, hastaların yaşam kalitelerinde azalmaya, duygusal bozukluklara ve uyku bozukluklarına neden olabilmektedir. Hastada normogliseminin sağlanması ve sürdürülmesi (patogenetik tedavi), diyabetik komplikasyonların önlenmesinde kritik bir öneme sahip olmakla beraber, genellikle ağrının ve nöropatinin diğer klinik belirtilerinin ortadan kaldırılması için

farmakoterapiye de gereksinim duyulmaktadır (Boulton, 2007; Parfenov ve Konyashova, 2021). Günümüzde nöropatik ağrının farmakoterpisi için antikonvülzan (gabapentin, pregabalin), antidepresan (duloksetin, venlafaksin, amitriptilin, desipramin, nortriptilin) ve opioid (tramadol, tapentadol) ilaçlardan ve kapsaisin'den yararlanılmaktadır (Boulton, 2007; Pop-Busui vd., 2017). Ancak, sözü edilen ilaçların etkinliklerinin her zaman yeterli olmaması ve hastalarda neden olabildikleri yan etkiler düşünüldüğünde, nöropatik ağrının farmakoterapisi için daha etkin, daha güvenli ve düşük maliyetli yeni ajanların keşfinin/geliştirilmesinin gerekliliği açıktır.

Linalool, *Lavandula angustifolia* Mill (Lamiaceae), *Jasminum subtriplinerve* Blume (Oleaceae), *Rosmarinus officinalis* L. (Lamiaceae), *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae), *Ocimum sanctum* L. (Lamiaceae) ve *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf (Poaceae) gibi çeşitli aromatik bitki türlerinin uçucu yağlarında yüksek miktarlarda bulunan bir monoterpendir (Elisabetsky vd., 1995; Re vd., 2000; Batista vd., 2008; Linck vd., 2010; Cheng vd., 2012; Khan vd., 2014). Bu fitokimyasalın antioksidan, antiinflamatuvar, nöroprotektif ve analjezik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (Peanu vd., 2003; Duarte vd., 2016; Tashiro vd., 2016; Jabir vd., 2018; de Lucena vd., 2020; Higa vd., 2021; Kashiwadani vd., 2021; Yuan vd., 2021). Diyabetik nöropatinin altında oksidatif stres, inflamasyon ve nöronal dejenerasyon gibi süreçlerin yattığı göz önünde bulundurulursa, linalool'ün söz konusu farmakolojik aktivitelerinin bu fitokimyasala diyabetik nöropatiye karşı etkinlik potansiyeli kazandırması olasıdır. Diğer yandan bu molekülün aynı zamanda antinosiseptif etkinliğinin de olması, linalool'ün diyabetik nöropati ile indüklenen ağrıya karşı etkin bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Söz konusu bilgilerden hareketle bu tez çalışmasında linalool'ün diyabet ile indüklenen nöropatik ağrıya karşı olası antiallodinik ve antihiperalezik etkinliğinin ve bu etkinliğin altında yatan mekanizmaların çeşitli *in vivo* metotlar ile araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Diabetes mellitus*

Diabetes mellitus tam ve/veya göreceli insülin yetersizliğine ve/veya insülin etkinliğine karşı dirence bağlı olarak gelişen kronik hiperglisemi ile karakterize bir grup metabolik hastalıktır (Mathis vd., 2001). Diyabette karbonhidrat metabolizmasının yanı sıra protein ve lipit metabolizmalarında da aksaklıklar söz konusudur (Demir vd., 2014).

Son yıllarda görülme sıklığı hızla artan bu metabolik hastalık 21. yüzyılın epidemik hastalıklarından biri olarak kabul edilse de (Shaw vd., 2010; Danaei vd., 2011), aslında dünyanın en eski hastalıklarından biridir. Eski Mısır, İran ve Hindistan gibi uygarlıkların tarihi kayıtlarında bile diyabetten söz edildiği bilinmektedir (Dobson, 1776; Ahmed, 2002; Eknoyan ve Nagy, 2005).

Dünya Sağlık Örgütü 2008 yılında dünya çapında 347 milyon kişinin diyabet hastası olduğunu bildirmiştir ki bu rakam o dönemki yetişkin nüfusun %9.5'ine tekabül etmektedir (Danaei vd., 2011). Diyabet insidansındaki hızlı artış ile bu oranın gittikçe artacağı düşünülmektedir (Shaw vd., 2010; On the up; 2012). Örgüt 2014 yılında 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %8.5'inin diyabet hastası olduğu bildirmiştir. Yine Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2000 ve 2016 yılları arasında diyabetten kaynaklanan erken ölüm oranlarında (70 yaşından önce) %5'lik bir artış olmuştur. Yüksek gelirli ülkelerde diyabete bağlı erken ölüm oranı 2000'den 2010'a kadar düşüş gösterse de, 2010-2016 yılları arasında artmıştır. Diğer yandan düşük orta gelirli ülkelerde diyabete bağlı erken ölüm oranı her iki dönemde de artmıştır. 2019 yılında diyabetin 1.5 milyon ölümün doğrudan nedeni olduğu ve diyabete bağlı tüm ölümlerin %48'inin 70 yaşından önce meydana geldiği rapor edilmiştir (World Health Organisation, 2021).

Yakın gelecekte hastalığın prevalansındaki en büyük artışın Asya, Orta Doğu ve Afrika'da gerçekleşmesi; 2030'da bu bölgelerde diyabet prevalansının yaklaşık %50'lik bir artış göstermesi beklenmektedir (Shaw vd., 2010; On the up; 2012).

2.1.1. *Diabetes mellitus*'ün etiyolojik sınıflaması

Diyabetin Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki ana tipi vardır. Ancak diyabet, gebelik sırasında (gestasyonel diyabet) ve ilaç veya kimyasal toksisite, genetik bozukluklar, endokrinopatiler, insülin reseptör bozuklukları ve pankreasın ekzokrin hastalıkları ile ilişkili diğer koşullar altında da ortaya çıkabilir (American Diabetes Association, 1997).

Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflaması **Çizelge 2.1.**'de sunulmuştur (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020).

Çizelge 2.1. *Diabetes mellitus*'un etiyolojik sınıflaması (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2020)

I. Tip-I diyabet (Genel olarak β hücre yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği ile karakterizedir)	
A. İdiyopatik	
B. İmmünolojik	
II. Tip-II diyabet	
(İlerleyici insülin direnci ve insülin sekresyonundaki bozukluklarla karakterizedir)	
III. Gestasyonel diyabet	
(Gebelikte ortaya çıkan ve doğum sonrasında genellikle normale dönen diyabet tipidir)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β -hücre fonksiyonu genetik defekti	E. İlaç ve kimyasal ajanların oluşturduğu diyabet
12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) 8. Kromozom, BLK (MODY11) 9. Kromozom, CEL (MODY8) 11. Kromozom, INS (MODY10) 11. Kromozom, Neonatal diyabet (CNJ11, Kir6.2, ABCC8 mutasyonu) - Mitokondriyal DNA - Diğerleri	- Fenitoin α-İnterferon - Atipik anti-psikotikler - Proteaz inhibitörleri - Anti-viral ilaçlar - Tiyazid grubu diüretikler β-adrenerjik agonistler - Vacor - Diazoksit - Glukokortikoidler - Nikotinik asit - Tiroid hormonu - Pentamidin - Statinler - Diğerleri (Transplant reddini önlemede kullanılan ilaçlar)
B. İnsülinin etkisine bağlı genetik defekt	F. İmmün ilişkili seyrek rastlanan diyabet formları
- Lipoatrofik diyabet - Leprechaunism - Tip A insülin direnci - Rabson Medenhall sendromu - Diğerleri	- Stiff-man sendromu - Anti-insülin reseptör antikorları - Diğerleri
C. Ekzokrin pankreas hastalıkları	G. Diyabetle beraber görülen genetik sendromlar
- Hemokromatoz - Kistik fibroz - Travma/pankreatomi - Pankreatit - Neoplazi - Fibrokalkuloz pankreopati - Diğerleri	- Klinefelter sendromu - Porfiriya - Huntington korea - Alström sendromu - Turner sendromu - Down sendromu - Laurence-Moon-Biedl sendromu - Friedreich tipi ataksi - Miyotonik distrofi - Wolfram (DIDMOAD) sendromu - Prader-Willi sendromu - Diğerleri
D. Endokrinopatiler	H. Enfeksiyonlar
- Cushing sendromu - Akromegali - Hipertiroidi - Somatostatinoma - Glukagonoma - Aldosteronoma - Feokromositoma - Diğerleri	- Koksaki B - Sitomegalovirus - Konjenital rubella - Diğerleri (kabakulak, adenovirüs)

Tip 1 diyabet, Langerhans adacıkları içindeki pankreatik β -hücrelerinin çeşitli nedenlerle hasarlanmasına bağlı olarak gelişen, insulinoopeni ve hiperglisemi ile karakterize bir diyabet tipidir (Taşkın vd., 2007; DiMeglio vd., 2018). Tip 1 diyabette hiperglisemi, genetik ve çevresel faktörlerin, tam olarak açıklanmayan bir otoimmün tepkiye yol açtığı karmaşık bir hastalık sürecinin bir sonucu olarak ortaya çıkar (Davies vd., 1994). Hastaların bir alt grubunda önemli miktarda rezidü C-peptid üretimi söz konusu olsa da Tip 1 diyabet hastaları hayatta kalmak için ekzojen insülin uygulamasına ihtiyaç duyarlar (Keenan vd., 2010).

Tip 1 diyabet, otoimmünitenin olup olmamasına göre Tip 1A (immün aracılı) ve Tip 1B (idiyopatik) olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Tip 1A immün kökenli olup (%90'ından fazlasında pankreatik otoantikor pozitifdir), diyabet vakalarının %95'lik kısmını oluştururken, kalan %15'lik kısmı otoimmün belirleyicileri negatif olan Tip 1B alt grubu oluşturmaktadır (Abacı vd., 2007; Türkiye Diyabet Vakfı, 2019).

Tip 1 diyabet sıklıkla 7-15 yaş aralığında görülmekle birlikte her yaşta ortaya çıkabilir. Diyabetin görülme yaşını ve insidansını etkileyen başlıca etkenler genetik yapı, ırk, cinsiyet, beslenme şekli, mevsim, coğrafik özellikler ve enfeksiyon hastalıklarının varlığı olarak sıralanabilir (Taşkın vd., 2007).

Tip 1 diyabet, Avustralya gibi ülkelerde diyabetik popülasyonun %10-15'ini oluştursa da hastalığın erken başlangıçlı (genellikle 30 yaşından önce) olması ekonomik maliyetinin de yüksek olmasına neden olmaktadır. Tip 1 diyabet'in bazı ülkelerde toplam diyabet maliyetine katkısının %40' lara ulaştığı bildirilmiştir. Tip 1 diyabet'in genetik temeli henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da genetik faktörlerin önemli rolü olduğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra gelişmiş ülkelerde Tip 1 diyabet insidansındaki artış çevresel tetikleyiciler ile de ilişkilendirilmiştir (Taplin vd., 2005; Forbes ve Cooper, 2013).

Diyabet vakalarının yaklaşık %85' ini Tip 2 diyabet oluşturmaktadır (Forbes ve Cooper, 2013). Tip 2 diyabet, pankreas β hücre disfonksiyonunun neden olduğu, görece insülin eksikliği ve hedef organlarda insülin direnci ile karakterize olan tipdir (Chatterjee vd., 2017). Her iki diyabet türünde de plazma glukoz seviyelerinde kronik bir yükseklik olmakla birlikte Tip 2 diyabette, Tip 1 diyabetten farklı olarak adacıklardan insülin sekresyonunun azalması ve/veya dolaşımdaki insülinin hedef dokular üzerindeki etkisine artan bir duyarsızlık söz konusudur (Ali, 2013). Hastalığın bu formunda, periferik insülin direnci ve pankreas adacıklarından insülinin

kompanseuvar hipersekresyonu, adacık salgılama fonksiyonundaki düşüşe üstün gelebilse de çoğu hastada insülin sekresyonundaki nispi azalmanın hiperglisemiye yol açan nihai olay olduğu kabul edilmektedir. Bu hastalıkta glukoz alımı ve metabolizması ile ilişkili özel gereksinimleri olan iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu insülin duyarlılığı en belirgin şekilde azalan dokulardır (Kahn vd., 1993; Forbes ve Cooper, 2013).

Genetik faktörler (Tian vd., 2019) ile birlikte çevresel faktörlerin de Tip 2 diyabette bozulmuş glukoz homeostazından sorumlu olan birçok patofizyolojik sürece katkısı olduğu bilinmektedir (Forbes ve Cooper, 2013; DeFronzo vd., 2015). 1980 ve 2004 yılları arasında obezitenin, sedanter yaşam tarzının ve yaşlanan nüfustaki küresel artışın Tip 2 diyabet insidansını ve prevalansını dört katına çıkardığı bildirilmiştir (Chatterjee vd., 2017).

Tip 2 diyabetli bireyler, hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlar açısından yüksek risk altındadır. Kardiyovasküler hastalık, Tip 2 diyabetle ilişkili morbidite ve mortalitenin en büyük nedenidir. Hastalığın progresyonunu ve komplikasyon riskini en aza indirmek için hastanın kan basıncının, kan glukoz ve lipid konsantrasyonlarının kontrol altında tutulması gerekir. Yeterli glisemik kontrolü sağlamak retinopati, nefropati ve nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından da son derece önemlidir. Antihiperglisemik tedaviyi optimize etmenin önündeki en büyük engel hipoglisemi riskidir (Chatterjee vd., 2017). Gözlemsel bir çalışmanın sonuçları, şiddetli hipogliseminin, insülin tedavisi almayan hastalarda bile 12 ayda artan mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Elwen vd., 2015).

Bir kavram olarak ortaya atılması 1946 yılına kadar uzanan diğeri bir diyabet türü olan gestasyonel diyabet ise gebelik sırasında başlayan veya ilk kez fark edilen, değışken şiddette karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanır. Gestasyonel diyabet, anne ve bebekte artan feto-maternal morbiditenin yanı sıra uzun vadeli komplikasyonlarla da ilişkilendirilmiştir (Coustan ve Carpenter, 1998; Kautzky-Willer vd., 2012; Avcı Dursun vd. 2019). İnsülin direnci ve β hücre disfonksiyonu ile ilişkili genetik varyasyonların gestasyonel diyabet gelişiminde kritik rol oynadığı öne sürülmüştür (Kwak vd., 2012; Wu vd., 2016).

Çalışmalar, gestasyonel diyabet öyküsü olan kadınlarda Tip 2 diyabet gelişme riskinin yüksek olduğunu (Bellamy vd., 2009; Vounzoulaki vd., 2020; You vd., 2021)

ve ailesinde diyabet öyküsü olan kadınların gestasyonel diyabet riskinin daha yüksek olabileceğini göstermiştir (Williams vd., 2003). Bu nedenle gestasyonel diyabetin Tip 2 diyabet ile benzer genetik yatkınlıkları ve risk faktörlerini paylaşabileceği ileri sürülmüştür (Rhee vd., 2010; Mao vd., 2012; Pu vd., 2015).

Pankreası etkileyen çeşitli nedenlerle ortaya çıkan hiperglisemi ile ilişkili diğer spesifik diyabet tipleri **Çizelge 2.1.**'de sunulmuştur.

2.1.2. *Diabetes mellitus*'un bulgu ve belirtileri

Diyabetik hastalarda rastlanan başlıca bulgu ve belirtiler ağız kuruluğu, polidipsi, poliüri/noktüri, polifaji (ya da iştahsızlık), kilo kaybı, halsizlik/çabuk yorulma, ciltte kuruma, kaşıntı, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, vulvovajinit, idrar yolu enfeksiyonları, ayaklarda karıncalanma, uyuşma, yanma ve bulanık görme olarak sıralanabilir (Dinççağ, 2011; Türkiye Diyabet Vakfı, 2019).

2.1.3. *Diabetes mellitus*'un tanı ölçütleri

Türk Diyabet Vakfı'nın 2019 yılında yayınladığı Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi'nde belirtmiş olduğu tanı ölçütleri **Çizelge 2.2.**'de özetlenmiştir (Türkiye Diyabet Vakfı, 2019). İlgili çizelgede verilen ölçütlerden sadece bir tanesinin varlığı hastaya diyabet tanısı koymak için yeterlidir.

Çizelge 2.2. *Diabetes mellitus*'un tanı ölçütleri

Diabetes mellitus'un tanı ölçütleri	Açlık plazma glukoz düzeyi $\geq 126 \text{ mg.dl}^{-1}$
	Diyabet belirtileri gösteren bireyde, rastgele ölçülen plazma glukoz düzeyi $\geq 200 \text{ mg.dl}^{-1}$
	Oral glukoz tolerans testinde ikinci saat plazma glukoz düzeyi $\geq 200 \text{ mg.dl}^{-1}$
	HbA1c ≥ 6.5
✓ Açlık plazma glukoz düzeyinin ölçümü minimum 8 saat açlığı takiben venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılmalıdır. ✓ Rastlantısal plazma glukoz ölçümü öğünlerden bağımsız olarak rastgele bir zamanda yapılır. ✓ Oral glukoz tolerans testi için 75 g glukozun oral yolla uygulanması gerekir. Tam kan glukoz ölçümünün, kapiller glukoz ölçümünün ya da serum glukoz değerinin plazma glukoz ölçümünden bir miktar düşük bulunacağı akılda tutulmalıdır. ✓ HbA1c'nin tanı testi olarak kullanılabilmesi için uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapılması gerekir. Ayrıca hasta gebeyse, hastada hemoglobinopati ya da anemi varlığı söz konusuysa, ya da antioksidan kullanıyorsa (örneğin C ve E vitamini) HbA1c'nin tanı testi olarak kullanımı uygun olmaz. ✓ Oral glukoz tolerans testi ile HbA1c'nin tanı değeri açısından birbirlerine üstünlükleri yoktur.	

Tip 1 ve Tip 2 diyabetin ayırıcı tanısında kullanılabilecek parametreler **Çizelge 2.3.**'de sunulmuştur (Türkiye Diyabet Vakfı, 2019) .

Çizelge 2.3. Tip 1 ve Tip 2 diyabetin ayırıcı tanısında kullanılabilecek parametreler

	Tip 1 Diabetes mellitus	Tip 2 Diabetes mellitus
Başlama yaşı	Genelde 30 yaşından önce	Genelde 30 yaşından sonra
Başlama şekli	Genelde akut, semptomatik	Yavaş, çoğunlukla asemptomatik
Başlangıç kilosu	Genelde zayıf	Genelde aşırı kilolu/obez
Ketozis varlığı	+ (sıklıkla)	- (sıklıkla)
Ailesel diyabet yükü	Yok ya da belirgin değil	Yoğun
C - peptid	Düşük	Normal / Yüksek / Düşük
Otoantikor varlığı	+ (genelde)	-
Otoimmün hastalık birlikteliği	+	-

2.1.4. Diabetes mellitus'un komplikasyonları

Diyabetik komplikasyonlar, diyabetli hastaların vücutlarında kısa ve uzun dönemde meydana gelen çeşitli morfolojik, biyokimyasal ve işlevsel değişikliklere bağlı olarak, organ veya dokularda ortaya çıkan hasarlardır (Sargın vd., 2001; Uludağ, 2010).

Diyabet hem akut hem de kronik komplikasyonları olan bir hastalıktır. Diyabetin yaşamsal tehdit oluşturabilen akut komplikasyonları 4 ana sınıfa ayrılır. Bunlar hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, laktik asidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durumdur. Diyabetin kronik komplikasyonları ise makrovasküler (kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalık) ve mikrovasküler (nöropati, nefropati ve retinopati) nitelikli olabilmektedir (Sargın vd., 2001; Tuttolomondo vd., 2015). Diyabetin dış hastalığı, enfeksiyonlara karşı direncin azalması ve gestasyonel diyabetli kadınlarda doğum komplikasyonları gibi yukarıda belirtilen iki kategoriye dâhil edilemeyen başka komplikasyonları da bulunmaktadır (Deshpande vd., 2008). Kontrol altına alınmayan diyabet, kardiyovasküler sistemin, gözlerin, böbreklerin ve sinirlerin etkilenmesi sonucu kalp krizi, inme, körlük ve böbrek yetmezliği gibi pek çok soruna yol açabilmektedir (http-1; World Health Organisation, 2021). Diyabetli hastanın ayağında nöropati, periferik arter hastalığı ve enfeksiyon ile ilişkili ülserinin varlığı ile karakterize olan diyabetik ayak sendromu bu hastalarda alt ekstremitte amputasyonunun başlıca nedenidir (Tuttolomondo vd., 2015).

Diyabetik hastalarda yaygın olarak rastlanan komplikasyonlar mortaliteden de önemli ölçüde sorumludur (Deshpande vd., 2008). Uygun diyet, yeterli fiziksel aktivite,

ilaç tedavisi ve düzenli sağlık taramaları diyabetin kontrol altına alınmasında ve diyabetik komplikasyonlardan kaçınılmasında (ya da en azından geciktirilmesinde) kritik öneme sahiptir (http-1; World Health Organisation, 2021).

2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropatiler, diyabetin en yaygın kronik komplikasyonlarıdır. Sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyen nöropatiler kendilerini çeşitli klinik belirtilerle gösterirler (Vinik vd., 2013).

Diyabetik nöropatinin çeşitli biçimleri arasında, distal simetrik polinöropati ve diyabetik otonomik nöropatiler, özellikle kardiyovasküler otonomik nöropati, üzerinde en çok çalışılanlardır. Diyabetik nöropatinin birkaç atipik formu da bulunmaktadır (Dyck vd., 2011; Malik vd., 2011; Albers ve Pop-Busui, 2014). Pre-diyabetli hastalarda da diyabetik nöropatlere benzeyen nöropatiler gelişebilir (Im vd., 2012; Bongaerts vd., 2013; Asghar vd., 2014). Diyabetik nöropatiler için sınıflandırma şeması **Çizelge 2.4.**'de sunulmuştur (Pop-Busui vd., 2017).

Çizelge 2.4. *Diyabetik nöropatilerin sınıflandırılması*

Diyabetik nöropatiler
Difüz nöropati
Distal simetrik polinöropati
Primer küçük lif nöropatisi
Primer büyük lif nöropatisi
Hem küçük hem büyük lif nöropatisi (en yaygın)
Otonom
Kardiyovasküler
Gastrointestinal
Ürogenital
Sudomotor disfonksiyon
Mononöropati (mononöritis multipleks) (atipik formlar)
İzole kraniyal veya periferik sinir
Mononöritis multipleks
Radikülopati veya poliradikülopati (atipik formlar)
Radikülopleksus nöropatisi
Torasik radikülopati
Diyabette sık görülen diyabetik olmayan nöropatiler
Basınç felçleri
Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati
Radikülopleksus nöropatisi
Akut ağrılı küçük lif nöropatileri

Yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan nöropatilerin tedavisinin önemli ölçüde ekonomik yüke neden olduğu bilinmektedir (Vinik vd., 2013).

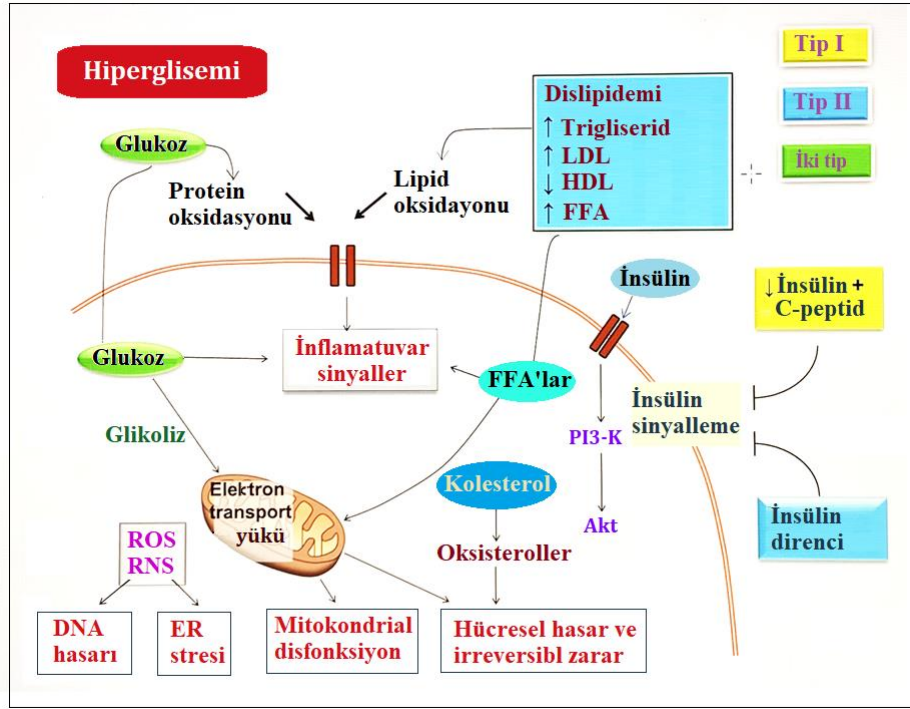
Diyabetik nöropatiler arasında en yaygın olanı, diyabetik nöropatilerin yaklaşık %75' ini oluşturan yavaş ve sinsi biçimde ilerleyen distal simetrik polinöropati'dir (Dyck vd., 2011; Albers ve Pop-Busui, 2014; Yıldırım vd., 2014). Distal simetrik polinöropati basitçe diyabetli hastada diğer nedenlerin dışlanmasıyla sonra semptomların ve/veya periferik sinir disfonksiyonu belirtilerinin varlığı olarak tanımlanabilir (Pop-Busui vd., 2017). Diyabetli hastalarda fokal ve multifokal nöropatlere, distal diyabetik nöropati kadar sık rastlanmamaktadır. Fokal ve multifokal nöropatiler daha ziyade 50 yaş üzeri Tip 2 diyabetli hastalarda görülmektedir (Ünal vd., 2015). Hastalar kliniğe sadece bir tip diyabetik nöropati ile başvurabildikleri gibi bazı hastalarda nöropati kombinasyonları da (örneğin distal simetrik polinöropati ve otonomik nöropati) gelişebilmektedir (Aring vd., 2005).

Yirmi beş yılı aşkın süredir diyabeti olan hastaların %90'ında nöropati geliştiği bildirilmiştir (Dağcı vd., 2013). Diyabetik nöropati gelişiminde başlıca risk faktörleri hastanın diyabet süresinin uzunluğu, diyabetin kontrol altında tutulmaması, kardiyovasküler hastalık varlığı (periferik arteriyel hastalık, arteriyel hipertansiyon gibi), diyabetik nefropati, diyabetik retinopati, obezite, hiperlipidemi, alkol ya da sigara tüketimi ve sedanter yaşam tarzı olarak sıralanabilir (Türk Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi, 2019).

Diyabetik nöropati tanısı koyarken klinik belirtiler ve nörolojik muayene bulguları ile birlikte kantitatif duyu testleri, elektrofizyolojik testler ve otonomik fonksiyon testlerinin her birinden minimum bir ölçüm alınması tavsiye edilmektedir (Satılmış Borucu vd., 2015).

Deneysel çalışmalar, distal simetrik polinöropati'nin çok faktörlü bir patogeneze sahip olduğuna işaret etmektedir. Distal simetrik polinöropati patogenezi ile ilişkilendirilen faktörler **Şekil 2.1.** de özetlenmiştir (Pop-Busui vd., 2017). Patofizyoloji kesin olarak anlaşılamamış olsa da yaygın kabul, metabolik işlev bozukluğu bağlamında oksidatif ve inflamatuvar stresin sinir hücrelerine zarar verdiği yönündedir (Cameron vd., 2001; Vincent vd., 2011; Zenker vd., 2013; Biessels vd., 2014; O'Brien vd., 2014).

Diyabetik hastada kronik hiperglisemi vücutta serbest radikal oluşumunun artışına sebep olur ve endojen antioksidanlar toksik reaktif oksijen türlerini dengelemekte yetersiz kalır (Hamamcıoğlu, 2017).



Şekil 2.1. Distal simetrik polinöropati patogenezi ile ilişkilendirilen faktörler (Pop-Busui vd., 2017). ER: endoplazmik retikulum; FFA: serbest yağ asitleri; PI3-K: fosfatidilinositol-3 kinaz; RNS: reaktif nitrojen türleri; ROS: reaktif oksijen türleri

Oksidatif stresin yanı sıra poliol yolağının aktivasyonu, protein kinaz C'nin aktivasyonu ve ileri glikasyon son ürün oluşumu (Cameron vd., 2001; Feldman vd., 2017) gibi bir dizi moleküler sürecin sinirlerde görülen işlevsel bozuklar ve nöronlardaki patolojik değişiklikler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Nöroseptörlerin periferik uç terminallerinde, intraepidermal sinir liflerinde distal simetrik depleksiyon görülür (Sloan vd., 2018, Yang vd., 2020). Daha proksimalde, periferik sinirlerde miyelinli sinir liflerinin demiyelinizasyonu, aksonal dejenerasyon ve nekroz, Schwannopati ve mikroanjyopati gibi bazı değişiklikler oluşur (Dyck ve Giannini, 1996; Bayram, 2016). Diyabetik nöropati, periferik sinirlerin yanı sıra SSS'de de dejeneratif ve atrofik değişikliklere yol açar (Selvarajah vd., 2006, 2014; Tesfaye vd., 2016; Sloan vd., 2018).

Hipergliseminin yanı sıra vasküler risk faktörlerinin mikrodamar endotelinde, sinir destek hücrelerinde ve sinir aksonlarında hasara yol açan bazı yolları aktive ettiği kabul edilmektedir (Feldman vd., 2017). Son gelişmeler, tüm bu hasar verici süreçlerin kümülatif etkisinin, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve mitokondriyal disfonksiyon yoluyla nöronal ölüme yol açabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan, söz konusu

mekanistik ve patolojik bulguların ağırlı ve ağrsız diyabetik periferik nöropati arasında ayırım yapmadığı bilinmektedir (Shillo vd., 2019).

Diyabetik nöropati motor defisitlere, sessiz kardiyak iskemiye, ortostatik hipotansiyona, vazomotor instabiliteye, hiperhidrozise, yara iyileşmesinde zorluğa, geğirme ve şişkinliğe, kabızlık veya ishal olarak kendini gösteren gastropareziye, kadınlarda vajinal kuruluğa, perineal duyu azalmasına, dispareniye, libido düşüşüne veya anorgazma, mesane disfonksiyonuna ve erkeklerde pelvik pleksus nöropatisine bağılı olarak erektil disfonksiyona neden olabilmektedir (Aring vd., 2005; Forbes ve Cooper, 2013; Herrier vd., 2015).

Diyabetik nöropatide tedavinin amacı hastalığın seyrini yavaşlatmak, ağrıyı kontrol etmek, oluşabilecek komplikasyonların önüne geçmek, meydana gelen komplikasyonları yeterli ölçüde ve hızla tedavi ederek hastanın işlevsel yeterliliğini sürdürmektir (Uzuner vd., 2020). Diyabetik nöropatide tedavisinin esasları glisemik kontrolün sağlanması, kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması, patogenezi önlemeyi hedefleyen yaklaşımlar, semptomların giderilmesine yönelik tedavi ve risk faktörlerinden/ komplikasyonlarından kaçınmak olarak özetlenebilir (Ziegler, 2008).

Altta yatan sinir hasarını hedefleyen tedavilerin olmaması nedeniyle, önleyici yaklaşım diyabetik nöropati yönetiminin temel bileşenidir. Diyabetik nöropatinin belirti ve bulgularının taranması, nöropatinin en erken evrelerini tespit ederek erken müdahaleyi mümkün kılabilceğinden klinik uygulamada da kritik öneme sahiptir (Pop-Busui vd., 2017; Feldman vd., 2019).

Glisemik kontrolün sağlanmasının Tip 1 diyabetli hastalarda diyabetik nöropatinin başlamasını ve ilerlemesini önlemekte kritik rol oynadığı gösterilmiştir (Dahl-Jørgensen vd., 1986; Ziegler vd., 2015). Yapılan bazı kapsamlı meta-analiz araştırmaları, Tip 2 diyabetli hastalarda kan glukoz düzeyinin kontrolünün diyabetik nöropati üzerinde kritik bir önemi olmadığına işaret etmiş olsa da diğr bazı çalışmalar glisemik kontrolün Tip 2 diyabetli hastalarda nöropatik ağrı gelişimini önlemekte önemli olduğu fikrini desteklemektedir (Ohkubo vd., 1995; Feldman vd., 2019).

Diyabetik nöropatinin tedavisi için, bu bozukluğun patogenezi hedefleyen “hastalık modifiye edici” bazı yaklaşımlar da geliştirilmeye çalışılmaktadır. Örneğin α -lipoik asid’in diyabetik nöropatide semptomları iyileştirdiğı gösterilmiştir (Feldman vd., 2019). Benzer şekilde benfotiamin uygulamasının hücre içi tiamin seviyelerini arttırdığı ve deneysel diyabetik nöropatiyi indükleyen ileri glikasyon son ürünlerini azalttığı

gösterilmiştir (Balakumar vd., 2010; Zilliox ve Russell, 2011). Diyabetik nöropatinin patofizyolojisine sorbitol yolunun katılımından hareketle aldoz redüktaz inhibitörleri'nin diyabetik nöropatinin tedavisinde etkili olacağı öngörülmüştür. 1980'den bu yana, aldoz redüktaz inhibitörleri ile çok sayıda klinik çalışma yapılmış olmasına rağmen bu ajanlar Amerika Birleşik Devletleri'nde pazarlanmak üzere ruhsat alamamıştır. Bununla birlikte epalrestat, diyabetik nöropatinin tedavisi için Japonya'da pazarlanmaktadır.

Literatürde nöropatisi olan hastalarda egzersizin nöropati sonuçlarını iyileştirme potansiyelinin araştırıldığı üç adet kontrolsüz araştırmaya ve bir küçük randomize çalışmaya rastlanmıştır (Balducci vd., 2006; Smith vd., 2006; Kluding vd., 2012; Singleton vd., 2015). Egzersiz yapmanın diyabetik nöropatiyi önlemek ve/veya iyileştirmek için umut verici olduğuna ilişkin veriler elde edilmiş olsa da elde edilen verileri doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.2.1. Diyabete bağlı nöropatik ağrı

Diyabet hastalarının %50'sini etkileyen bir komplikasyon olan periferik sensorimotor nöropati (Yang vd., 2020) bir yandan mortalite artışı ile ilişkiliyken diğer yandan da neden olduğu diyabetik ayak ülserasyonları ve nöropatik ağrılar nedeniyle morbiditeye de yol açar (Alleman vd., 2015; Dietrich vd., 2017). Diyabetik nöropatili hastaların yaklaşık yarısı ağrılı nöropatik semptomlardan muzdariptir (Sloan vd., 2018). Bu ağrılı semptomlar genellikle şiddetlidir ve sıklıkla duygu-durum (depresyon, anksiyete) ve uyku bozukluklarına; dolayısıyla hastanın yaşam kalitesinin düşmesine neden olurlar (Sadosky vd., 2015; Kioskli vd., 2019).

Distal simetrik polinöropati'nin, özellikle ağrının eşlik ettiği küçük lifli nöropati alt-tipinin, pre-diyabet (Im vd., 2012; Smith ve Singleton, 2012; Bongaerts vd., 2013) veya metabolik sendrom (Callaghan vd., 2016) olarak da bilinen bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerin %10-30'unda da mevcut olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur.

Diyabete bağlı nöropatik ağrının semptomları simetrik bir “eldiven & çorap” dağılımı sergiler. Nöropatik ağrıda duyum ve yayılım anormallikleri, yansıma, hiperaljezi ve allodini gibi bazı klinik semptomlar ile karşılaşılır. Algılanan ağrı nöropatik ağrı sendromunun tipine bağlı olarak yüzeysel ya da derin olabileceği gibi; kramp ya da iğne batması şeklinde de görülebilir. Yanıcı, keskin, batıcı, delici, vurucu özellikte olabileceği gibi karıncalanma, uyuşma ve hatta elektrik çarpması hissi ile de

ortaya çıkabilir (Berker, 2005; Bansal vd., 2006; Tesfaye vd, 2013a; Yağcı, 2019). Daha ziyade geceleri kötüleşen özelliktedir ve genellikle uykuyu bölerek gün içinde yorgunluğa neden olur. Hastalar ayrıca allodini (normalde zararlı olmayan bir uyarının ağrı uyandırması) ve parestezi gibi diğer duyuusal semptomlar da bildirebilirler. Bu semptomlara duyu kaybı da eşlik edebilir (Feldman vd., 2019). Nöropatik ağrıya bağlı olarak ortaya çıkan bazı belirtiler **Çizelge 2.5.**'de sunulmuştur (Berker, 2005; Turan Yücel, 2019).

Çizelge 2.5. Nöropatik ağrıya bağlı olarak ortaya çıkan bazı belirtiler

Belirti	
Hipoaljezi	Ağrılı bir uyarana verilen azalmış ağrı yanıtı.
Allodini	Normalde ağrı oluşturmaz bir uyarana verilen ağrı yanıtı.
Hipoestezi	Özel duyuular dışında bir uyarana karşısında gösterilen normale göre azalmış duyarlılık.
Hiperestezi	Özel duyuular dışında bir uyarana karşısında gösterilen normale göre artmış duyarlılık.
Parestezi	Spontan ya da uyarılmış olarak ortaya çıkan anormal, ağrısız his.
Dizestezi	Spontan ya da uyarılmış olarak ortaya çıkan anormal, hoş olmayan his.
Hiperpati	Ağrılı uyarana karşı duyuusal eşik artışının söz konusu olduğu, özellikle tekrarlayıcı tarzda bir stimulusa verilen anormal, ağrılı bir reaksiyonla karakterize sendrom.

Nöropatik ağrının diyabetik nöropatisi olan bazı hastalarda gelişirken diğerlerinde gelişmemesinin nedeni bilinmemektedir. Ancak bu durumun genetik faktörlerden ve hastanın metabolik disfonksiyon ve nöropati şiddeti gibi stresörler karşısındaki fizyolojik ve psikolojik yanıtları arasındaki farklılıklardan kaynaklı olabileceği düşünülmektedir (von Hehn vd., 2012; Feldman vd., 2019).

Genel yaklaşımda nöropatik ağrı ve diğer sensorial belirtiler nöropatinin doğrudan sonuçları olarak kabul edilse de ağrının şiddeti normalde nöropatinin şiddeti ile ilişkili değildir ve ağrı sinir hasarı yokluğunda bile ortaya çıkabilir (Sorensen vd., 2006; Schreiber vd., 2015). Diyabetik nöropatik ağrıya neden olan mekanizmalar ile ilişkili olarak hipergliseminin toksik etkilerinin bu komplikasyonun gelişmesinde önemli bir faktör olduğu konusunda bir fikir birliği vardır (Oyibo vd., 2002; Dobretsov vd., 2003). Bununla birlikte, poliol yolağının hiperaktivitesi, oksidatif ve nitrostatik stres, mikrovasküler değişiklikler, iyon kanallarının işlevlerindeki değişiklikler, mikroglyal aktivasyon, santral sensitizasyon ve beyin plastisitesindeki bazı değişiklikler hipergliseminin yanı sıra göz ardı edilmemesi gereken diğer faktörler olarak sıralanabilir (Schreiber vd., 2015; Şentürk, 2018). Özetle patogeneizde, periferik sinirleri

besleyen kan damarlarındaki değişikliklerin, glial hücre aktivasyonunun eşlik ettiği metabolik ve otoimmün bozuklukların, sodyum ve kalsiyum kanallarının ekspresyonundaki değişikliklerin, artan talamik vasküleritenin ve inisiyasyon/fasilitatör/inhibitör yolların dengesindeki bozulmanın rol oynadığı söylenebilir (Tesfaye vd., 2013a; Şentürk, 2018). Diğer yandan, zayıf glisemik kontrolün, ileri yaşın, diyabet süresinin uzamasının, alkol ve sigara kullanımının, bozulmuş böbrek fonksiyonunun, yüksek vücut kitle indeksinin ve kadın cinsiyetin diyabete bağlı nöropatik ağrı için risk faktörü oldukları bildirilmiştir. Bu faktörlerin nöropati progresyonu ile ilişkili olabildikleri gibi, bazılarının duyuşal nöronların hipereksitabilitesi üzerinden de etkili olabileceği ileri sürülmüştür (Gore vd., 2005; Feldman vd., 2019).

2.2.1.1. Diyabete bağlı nöropatik ağrının tedavisi

Diyabete bağlı nöropatik ağrıda tedavi etkinliğini değerlendirecek objektif yöntemlerin olmaması ve hastalığın dalgalı seyir göstermesi tedaviyi zorlaştıran etkenlerdir. Diyabete bağlı nöropatik ağrının tedavisi, ağrının giderilmesi esasına dayanan semptomatik bir tedavidir (Özkul vd., 2000; Değirmenci vd., 2011).

Kılavuzlardan ve sistematik derlemelerden elde edilen veriler diyabetik nöropatik ağrının tedavisinde, kalsiyum kanalı $\alpha_2\delta$ ligandlarının, selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin (SSRI), serotonin/noradrenalin geri alım inhibitörlerinin (SNRI) ve trisiklik antidepresanların (TSA) kullanımlarını desteklemektedir (Attal vd., 2010; Bril vd., 2011; Griebeler vd., 2014; Finnerup vd., 2015; Waldfogel vd., 2017). Bununla birlikte, literatürde ilaçlar arasında seçim yapmayı kolaylaştıracak karşılaştırmalı etkinlik çalışmalarına rastlanamıştır. İlaç sınıfları arasında tercih yaparken, maliyet ve yan etkilerin şiddeti/sıklığı gibi noktaların da dikkate alınması önemlidir (Callaghan ve Feldman, 2014). Diyabete bağlı polinöropatik ağrının semptomatik tedavisinde kullanılan ilaçlar **Çizelge 2.6.**'da sunulmuştur (Uzuner vd., 2020).

2.2.1.1.1. Antikonvülzan ilaçlar

Kalsiyum kanalı $\alpha_2\delta$ ligandı olan antikonvülzanlardan gabapentin ve pregabalin diyabetik nöropati kaynaklı ağrı için sıklıkla kullanılan ilaçlardır. Farmakokinetik profili nedeniyle kademeli titrasyon gerektiren bir ilaç olan gabapentin, ağrılı diyabetik nöropati olgularının hepsinde olmasa da çoğunda başarılı ile kullanılmaktadır (Freeman vd., 2008; Griebeler vd., 2014; Finnerup vd., 2015; Pop-Busui vd., 2017; Feldman vd.,

2019). Terapötik doz aralığında doğrusal ve dozla orantılı absorpsiyon profiline sahip bir ilaç olan pregabalin ile ilgili çalışmaların çoğu, bu ilacın diyabetik nöropatiye bağlı ağrıda en az %30-50 oranında iyileşme sağladığını göstermiştir (Freeman vd., 2008; Pop-Busui vd., 2017). Ancak özellikle ileri derecede dirençli hastalar olmak üzere her hastada pozitif sonuç almak mümkün olmayabilmektedir (Griebeler vd., 2014; Finnerup vd., 2015; Ziegler vd., 2015; Pop-Busui vd., 2017). Her iki ilaç da konfüzyon ve baş dönmesi gibi yan etkilere neden olabilir. Özellikle yaşlı hastalarda daha şiddetli biçimde ortaya çıkabilen yan etkilerin, ilaca daha düşük dozlarda başlayarak ve kademeli titrasyon ile hafifletilebileceği bildirilmiştir (Dworkin vd., 2007; Feldman vd., 2019).

Çizelge 2.6. Diyabete bağlı polinöropatik ağrının semptomatik tedavisinde kullanılan ilaçlar

Farmasötik grup	İlaç	Doz (mg)	İlacın yan etkileri
Trisiklik	Amitriptilin	50-150	Uyuşukluk, baş dönmesi, ağız kuruluğu,
	Nortriptilin	25-150	Taşikardi, ortostatik hipotansiyon,
	İmipramin	25-150	İdrar retansiyonu, konstipasyon, Terleme, bulanık görme
SSRI	Paroksetin	40	Uyuşukluk, baş dönmesi,
	Sitalopram	40	Terleme, anoreksiya, ishal, iktidarsızlık, Tremor
SNRI	Duloksetin	60-120	Mide bulantısı, baş dönmesi, anoreksiya
Antikonvülzanlar	Gabapentin	900-3600	Uyuşukluk, baş dönmesi, konfüzyon,
	Pregabalin	150-600	Ataksi, uyuşukluk, konfüzyon, ödem,
	Karbamazepin	200-1200	Kilo alımı, uyuşukluk, baş dönmesi,
	Okskarbazepin	600-1800	Mide bulantısı, lökopeni, hipoantremi,
	Topiramet	400	Uyuşukluk, ataksi, iştah kaybı, tremor
Opiodler	Tramadol	200-400	Mide bulantısı, konstipasyon, uyuşukluk
	Oksikodon	20-80	Mide bulantısı, konstipasyon, bağımlılık
Topikal	Kapsaisin	%0,0075-8	Bölgesel iritasyon
	Lidokain	%0,04-5	Bölgesel iritasyon
Enjeksiyon	Botulinum toksini	Max 200 IU	Yok

2.2.1.1.2. Monoamin geri alım inhibitörleri

Paroksetin ve sitolopram diyabetik nöropatiye bağlı ağrının tedavisinde kullanılan SSRI grubu ilaçlardır (Uzuner vd., 2020).

Duloksetin, birkaç çok merkezli randomize çalışmada ağırlı diyabetik nöropatinin tedavisi için kanıtlanmış etkinliği olan seçici bir SNRI'dir (Goldstein vd., 2005; Tesfaye

vd., 2013b; Pop-Busui vd., 2017). Duloksetin tedavisinin nöropati hastaların yaşam kalitesini artırdığı bildirilmiştir (Wernicke vd., 2006; Zilliox ve Russell, 2010) Venlafaksin, diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde etkili olabilen başka bir SNRI'dir (Sindrup vd., 2003; Rowbotham vd., 2004)

SNRI'ler, baş dönmesi, yorgunluk, mide bulantısı ve uykusuzluk gibi gabapentin ve pregabalin ile gözlenenlerden daha şiddetli olabilen bir dizi yan etki ile ilişkilendirilmiştir (Feldman vd., 2019).

2.2.1.1.3. Trisiklik antidepressanlar

Amitriptilin diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde sıklıkla kullanılan bir TSA'dır (Özkul vd., 2000). Nortriptilin ve desipramin, amitriptilin ve imipraminden daha az yan etkiye sahiptir ve yaşlı erişkinlerde kullanımlarının daha güvenli olabileceği bildirilmiştir (Boyle vd., 2012; Feldman vd., 2019).

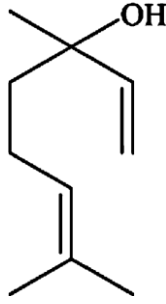
2.2.1.1.4. Opioid ve atipik opioid analjezikler

Opioid bir ilaç olan tapentadol, ağrılı diyabetik nöropatideki etkinliği 2 faz III çalışmasında gösterilmiş olan bir ilaçtır (Schwart vd., 2011; Vinik, vd., 2014). Tapentadol ile benzer bir etki mekanizmasına sahip olan tramadol'un diyabete bağlı nöropatik ağrıyı tedavi ettiği ve etkisinin uzun süreli olabildiği bildirilmiştir (Harati, vd., 2000; Freeman vd., 2007). Diğer bir ilaç olan oksikodon'un da ağrılı diyabetik nöropatili hastalarda ağrı skorlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (Watson vd., 2003; Feldman vd., 2019).

Opioidler güçlü analjezik ilaçlar olmalarına rağmen; tolerans gelişimi, yüksek bağımlılık riski ve güvenlik endişeleri nedeniyle (Jalal vd., 2018), Amerikan Diyabet Derneği bu ilaçları diyabetik nöropati ile ilişkili ağrının tedavisinde birinci veya ikinci basamak tedaviler olarak önermemektedir (Pop-Busui vd., 2017). Amerikan Nöroloji Akademisi diyabetten kaynaklanan nöropatik ağrı da dahil olmak üzere kronik, kanser dışı ağrılar için opioidlerin kullanımında dikkatli olunması gerektiği konusunda uyarıda bulunmuştur (Franklin, 2014; Dowell vd., 2016).

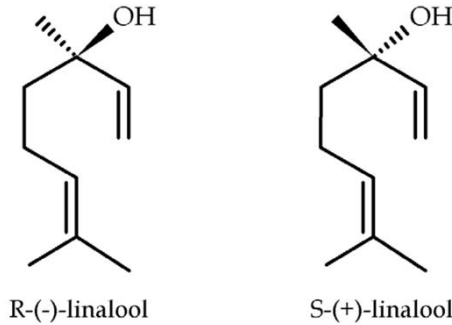
2.3. Linalool

Kimyasal adı 2,6-dimetilokta-2,7-dien-6-ol olan linalool (**Şekil 2.2.**), çeşitli aromatik bitki türlerinde uçucu yağların ana uçucu bileşeni olarak yaygın olarak bulunan bir monoterpendir (Linck vd., 2010; Beier vd., 2014).



Şekil 2.2. Linalool'ün kimyasal yapısı

Linalool iki izomerik forma sahiptir (Şekil 2.3.) (Özek vd., 2010; Costa vd., 2012). Söz konusu izomerlerin spektroskopik özellikleri, erime-kaynama noktaları gibi fiziksel özellikleri birbiri ile aynıken, kimyasal, davranışsal, elektrofizyolojik ve biyosentetik özelliklerinin birbirinden farklı olduğu bildirilmiştir (Chanotiya ve Yadav, 2009; Raguso, 2016). Levo-izomer, likareol adı verilen, lavanta veya vadi zambağı kokusuna sahip 3R-(-)-linalool'dur. Likareol renksiz bir sıvıdır. Suda pratik olarak çözünmez ama alkol ve eter ile karışabilir. Dekstro-izomer ise, koriandrol adı verilen 3S-(+)-linalool'dur. Koriandrol otsu ve küflü bir kokuya sahip, alkolde çözünen renksiz bir sıvıdır. Koriandrol'ün bir dizi uçucu yağın ana bileşeni olduğu rapor edilmiştir (Özek vd., 2010; An vd., 2021).



Şekil 2.3. (3R)-(-)-linalool ve (3S)-(+)-linalool

Linalool bitkilerden ekstraksiyon yoluyla elde edilebilmesinin yanı sıra, kimyasal sentez veya biyotransformasyon yolları ile de üretilebilmektedir. Bitkinin bulunduğu ortam (iklim), hasat zamanı, kullanılan bitkinin dokusu, kurutma süresi, uygulanan sıcaklık ve ekstraksiyon süresi bitkilerden elde edilen linalool miktarını etkileyen başlıca faktörlerdir (An vd., 2021). Uçucu yağında linalool içeren bazı bitkiler Çizelge 2.7.'de sunulmuştur (Özek vd., 2010).

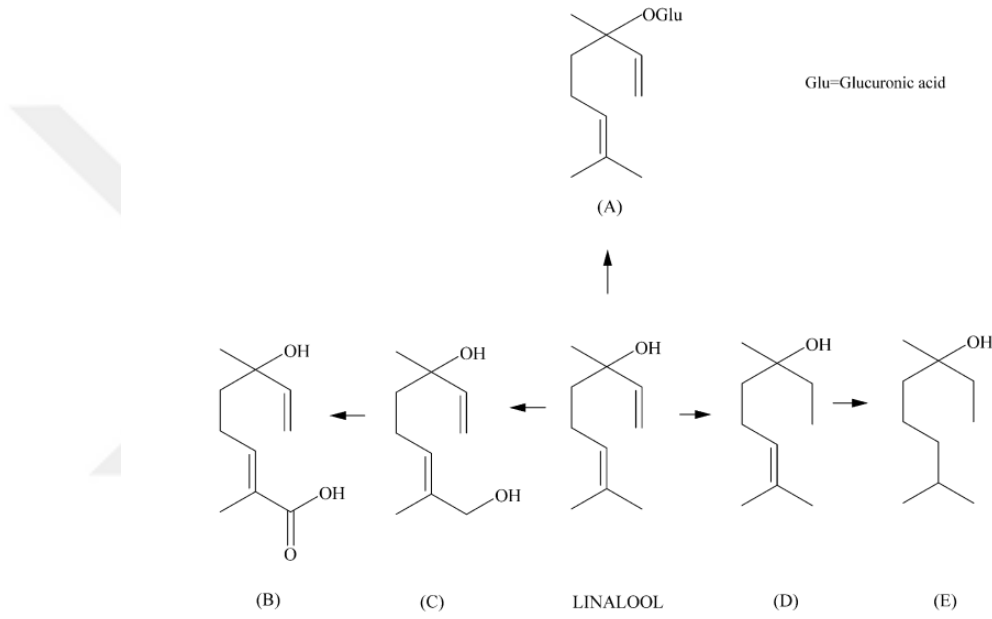
Çizelge 2.7. Uçucu yağında linalool içeren bazı bitkiler (Özek vd., 2010).

Achillea grandifolia Friv.	Achillea millefolium L.
Ballota sechmenii Gemici & Leblebici	Calamintha tauricola P.H. Davis
Cinnamomum tamala (Buch.-Ham.) T.Nees & C.H.Eberm.	Coriandrum sativum L.
Elettaria cardamomum Maton	Hedychium flavum Roxb.
Lavandula angustifolia Mill.	Micromeria juliana (L.) Benth. ex Reichb.
Nepeta cadmea Boiss.	Nepeta cataria L.
Nepeta conferta I.C. Hedge & J.M. Lamond	Nepeta flavida A. Huber-Morath
Nepeta italica L.	Ocimum basilicum L.
Origanum floribundum Munby	Origanum majorana L.
Origanum micranthum Hort. ex Colla	Origanum onites L.
Salvia microstegia Boiss. & Bal.	Salvia multicaulis Vahl
Salvia palaestina Benth.	Salvia sclarea L.
Salvia trichoclada Benth.	Salvia viridis L.
Satureja pilosa Velen.	Satureja spinosa L.
Stachys antalyensis Y. Ayasligil & P.H. Davis	Tanacetum chiliophyllum Sch. Bip. var. monocephalum Grierson
Thymus cherlerioides Vis.	Thymus fedtschenkoi Ronniger var. handelii (Ronniger) Jalas
Thymus leucostomus Hausskn. & Velen. var. argillaceus Jalas	Thymus leucostomus Hausskn. & Velen. var. Leucostomus
Thymus longicaulis C. Presl ssp. longicaulis var. Subisophyllus	Thymus migricus Klokov & Des.-Shost. Thymus pseudopulegioides Klokov & Des.-Shost.
Thymus praecox Opiz var. arcticus (Durand) T. Karlsson	Thymus revolutus Celak
Thymus sibthorpii Benth.	Thymus zygioides Griseb. var. zygioides
Xanthoxylum armatum D.C.	

Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar, linalool'un kozmetik ve farmasötik uygulamalarda kullanılabilecek geniş bir biyoaktif özellik spektrumuna sahip olduğuna işaret etmiştir (Pereira vd., 2018). Gerçekten de linalool özellikle hoş kokusu sebebiyle parfümeride, kozmetik ürünlerde, farmasötik ürünlerin bileşeni olarak ve gıda aromalarının formülasyonunda kullanılmaktadır (Özel vd., 2010).

2.3.1. Linalool'ün farmakokinetiği

Linalool'ün cilt üzerinden emiliminin düşük olduğu bildirilmiştir (Lalko vd., 2008). Oral yoldan alınan linalool'ün gastrointersinal sistemden emiliminin hızlı olduğu ve enterohepatik sıklusa katıldığı bildirilmiştir. Linalool'ün iki enantiyomeri de P450 enzimi tarafından konjugatlara dönüştürülmektedir. Oral yoldan alınan linalool'ün %58 kadarının 72 saat sonra idrarda saptanabildiği bildirilmiştir (Bickers vd., 2003; Politano vd., 2008; Raguso, 2016). Linalool'ün idrarda tanımlanan metabolitleri **Şekil 2.4.**'te sunulmuştur.



Şekil 2.4. Linalool'ün idrarda saptanan metabolitleri (Bickers vd., 2003)

Ana metabolit (A), tek bir dozdan sonra tanımlanan glukuronik asit konjugatıdır. Metabolit B (8-karboksilinalool) ve metabolit C (8-hidroksilinalool) 20 günlük tedaviden sonra tanımlanmış olup Metabolit D (dihidrolinalool) ve metabolit E (tetrahidrolinalool) tek doz uygulamadan sonra tespit edilmiştir (Bickers vd., 2003).

Sıçanlara oral yoldan (*p.o.*) 500 mg.kg⁻¹ dozda uygulanan ¹⁴C-işaretli linalool'ün %55'inin idrarla glukuronik asit konjugatı olarak, %23'ünün solunan havayla, %15'inin ise doz uygulamasından 72 saat sonra dışkı yoluyla atıldığı görülmüştür. Oral uygulamadan 72 saat sonra dokularda %3, karaciğerde %0.5, bağırsakta %0.6, deride %0.8 ve iskelet kasında %1.2 oranında linalool saptanmıştır (Bickers vd., 2003).

Intraperitoneal (*i.p.*) yolla uygulanan linalool'ün ise büyük kısmının safrada konjuge edildikten sonra bağırsakta hidrolize uğradığı bildirilmiştir (Rahman, 1974).

2.3.2. Linalool'ün farmakolojik etkileri

R-(-), S-(+) ve rasemik-linalool'ün etkilerinin incelendiği sağlıklı deneklerle yapılan bir deneyde lavanta uçucu yağında bulunan R-(-)-linalool ile rasemik-linalool'ün sedatif etkili olduğu; kişniş uçucu yağında bulunan S-(+)-linalool'ün ise stimülasyona neden olduğu bildirilmiştir (Başer, 2009).

Linalool'ün lösemi, meme kanseri ve hepatokarsima, akciğer kanseri gibi çeşitli hücre hatlarında, hücre döngüsünü durdurarak antiproliferatif ve antikanser (apoptoz indüksiyonu, mitokondriyal hasar, anjiyogenezin inhibisyonu gibi mekanizmalar ile) aktiviteler gösterdiği bilinmektedir (An vd., 2021). Ayrıca linalool'ün *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Candida albicans*, *Microsporum canis* ve *Microsporum gypseum* dahil olmak üzere geniş bir bakteri ve mantar spektrumu üzerinde antimikrobiyal etkiye sahip olduğu da bildirilmiştir (Alves vd., 2016; Manoharan vd., 2017; Silva vd., 2017; Aelenei vd., 2019; Durgadevi vd., 2019; Jin vd., 2020; Guo vd., 2021).

Linalool'ün karbon tetraklorür, benzen, lipopolisakkarit ve D-galaktozamin gibi çeşitli toksik kimyasalların neden olduğu karaciğer hasarını azalttığı rapor edilmiştir (Hsouna vd., 2019; Altınok-Yipel vd., 2020; Mazani vd., 2020; Ola ve Sofolahan, 2021). Linalool'ün böbrekleri de CCl₄, 7,12-dimetilbenz-[a]antrasen, streptozotosin (STZ), doksorubisin ve sisplatin'in neden olduğu hasarlardan koruyabildiği bildirilmiştir (Ciftci vd., 2011; Deepa ve Anuradha, 2011, 2013; Muskiet vd., 2019; Mazani vd., 2020; Mohamed vd., 2020; Altinoz vd., 2021).

Linalool'ün SSS'de de koruyucu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Bu fitokimyasal'ın SSS'yi akrilamid, glutamat, hidrojen peroksit (H₂O₂), D-galaktoz ve alüminyum triklorür gibi nörotoksik kimyasallara karşı koruduğu bildirilmiştir (Mehri vd., 2015; Xu vd., 2017; Sabogal-Guáqueta vd., 2019).

Linalool'ün Alzheimer Hastalığı'nın neden olduğu nöropatolojik bozukluklara karşı da koruyucu etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Sabogal-Guáqueta vd., 2016; Xu vd., 2017; Caputo vd., 2021; Yuan vd., 2021). Sabogal-Guaqueta ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada transgenik Alzheimer Hastalığı modeli oluşturulmuş farelere oral yoldan linalool uygulanmasının, bu hayvanların uzamsal öğrenme ve bellek performanslarını güçlendirdiği ve risk değerlendirme davranışlarını iyileştirdiği

gösterilmiştir. Linalool ile tedavi edilen farelerin hipokampus ve amigdalasında ekstraselüler β -amiloidoz, tauopati, astrogliosis, mikroglioz ve proinflamatuvar belirteçlerin seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, linalool'ün Alzheimer Hastalığı modeli oluşturulmuş farelerin bilişsel ve emosyonel işlevlerini restore ettiğine ve Alzheimer Hastalığı'na ilişkin histopatolojik değişiklikleri düzelttiğine işaret etmiştir (Sabogal-Guáqueta vd., 2016).

Linalool'ün farelerde $A\beta_{1-40}$ ile indüklenen bilişsel defisitlere karşı etkileri Xu ve diğerleri tarafından da araştırılmıştır (Xu vd., 2017). Bu çalışmada da linalool uygulaması hastalık modeli oluşturulmuş farelerin bilişsel performansını iyileştirmiş ve Nrf/HO-1 sinyalinin aktivasyonu yoluyla $A\beta_{1-40}$ tarafından indüklenen hipokampal hücre hasarını, apoptozu ve oksidatif stresi hafifletmiştir.

Linalool'ün Alzheimer Hastalığı modeli oluşturulmuş sıçanlarda yararlı etkiler gösterdiği ve $A\beta_{1-42}$ 'nin indüklediği nörodejenerasyonu, reaktif oksijen türlerinin üretimini ve inflamasyonu bastırarak hafiflettiği ileri sürülmüştür (Yuan vd., 2021).

de Lucena ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada linalool'ün 6-hidroksidopamin ile Parkinson hastalığı modeli oluşturulan Wistar sıçanlardaki nöroprotektif etkilerini incelenmiştir. 2 hafta süre ile 25, 50 ve 100 mg.kg⁻¹ (p.o.) dozlarda linalool uygulamasının sıçanlarda 6-hidroksidopamin ile indüklenen davranışsal değişimleri önemli ölçüde düzelttiği ve lezyonlu sıçanların striatularında azalan dopamin, DOPAC ve HVA içeriklerini kısmen de olsa iyileştirdiği gösterilmiştir. Lezyonlu sıçanlarda beyin tüm bölgelerinde artmış olan nitrit içeriğinin ve lipoperoksidasyonun ve ayrıca lezyonlu striatumda azalan “tirozin hidroksilaz” ve “dopamin taşıyıcı protein” ifadelerinin linalool tedavisinden sonra önemli ölçüde düzeldiği bildirilmiştir. Elde edilen veriler ışığında, linalool'ün hemiparkinson sıçanlarda, olasılıkla anti-inflamatuvar ve antioksidan aktiviteleriyle ilişkili, güçlü bir nöroprotektif etkinliğe sahip olduğu ileri sürülmüştür (de Lucena vd., 2020).

Linalool'ün SSS'yi iskemiye bağlı hasara karşı da koruyabildiği bildirilmiştir. Linalool'ün iskemi-reperfüzyonun neden olduğu kortikal nöronal hasar üzerindeki etkilerini araştırmak üzere *in vitro* iskemik inme modelinin oluşturulduğu bir çalışmada linalool uygulamasının, kortikal nöronal hasarı önemli ölçüde hafiflettiği ve mikrogliyal göçü antioksidan ve anti-inflamatuvar mekanizmalar yoluyla engellediği gösterilmiştir. Bu monotermen alkolün, iskemik hasarının ilerlemesini engellemesinin yanı sıra, uzun süreli iskeminin neden olduğu hasarı da azaltabildiği ileri sürülmüştür (Park vd., 2016).

Sabogal-Guaqueta ve diğerleri tarafından yapılan diğer bir çalışmada da linalool'ün Wistar sıçanlara oral yolla uygulanmasının, nöronları ve astrositleri serebral iskemiden koruduğu görülmüştür. Linalool ile tedavi edilen sıçanlarda nörolojik iyileşmenin daha hızlı olduğu ve daha iyi motor ve bilişsel performanslar sergiledikleri ileri sürülmüştür (Sabogal-Guáqueta vd., 2018). Diğer bir çalışmada ise intranazal yolla uygulanan linalool'ün SSS'ye oral uygulamaya göre daha hızlı geçtiği; düzenli (günlük) intranazal linalool uygulamasının mikroglioz'u azalttığı ve iskemide akut ve kronik iyileşme sağladığı rapor edilmiştir (Barrera-Sandoval vd., 2019).

Linalool'ün diğer bir farmakolojik aktivitesinin de bellek iyileştirici etkisi olduğu bildirilmiştir. Lee ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada linalool'ün, hızlı göz hareketi (REM) uykusu yoksunluğu ile indüklenen bellek bozukluğunu iyileştirdiği gösterilmiştir (Lee vd., 2018). Bir başka çalışmada ise linalool'ün sağlıklı yetişkinlere dermal yolla uygulamasının işleyen bellek testlerinde hata oranını azalttığı gözlenmiştir (Ambrosch vd., 2018).

Literatürde linalool'ün anksiyolitik, antidepresan ve sedatif etkilerine ilişkin çalışmalara da rastlamak mümkündür. Örneğin Cheng ve diğerleri linalool'ün farelerin motor aktiviteleri üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmaksızın güçlü anksiyolitik aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Cheng vd., 2014). Linck ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada ise inhale linalool'ün aydınlık/karanlık testinde anksiyolitik etki gösterdiği, sosyal etkileşimi artırdığı ve saldırgan davranışı azalttığı gösterilmiştir (Linck vd., 2010). Souto-Maior ve diğerleri tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise linalool oksit (%0.65, %1.25, %2.5 ve %5.0 ağırlık/ağırlık) inhalasyonunun, yükseltilmiş artı-labirent ve aydınlık/karanlık testlerinde yetişkin erkek farelerde herhangi bir motor defisite neden olmadan anksiyolitik etki gösterdiği bildirilmiştir (Souto-Maior vd., 2011).

Dos Santos ve diğerleri tarafından yapılan bir başka çalışmada ise üç farklı uçucu yağın Wistar sıçanlar üzerindeki antidepresan-benzeri etkileri araştırılmıştır. Söz konusu uçucu yağların antidepresan-benzeri etkileri büyük ölçüde linalool içerikleri ile ilişkilendirilmiştir (Dos Santos vd., 2018).

Yoshida ve diğerleri tarafından yapılan bir başka çalışmada ise linalool inhalasyonunun kısıtlanan sıçanlar üzerindeki anti-stres etkileri ve bunun altında yatan moleküler mekanizmalar araştırılmıştır (Yoshida vd., 2017). Elde edilen bulgular, linalool inhalasyonunun oksitosin ve nöropeptid Y gibi anksiyolitik nöropeptidlerin

ekspresyonunu artırdığına ve hipotalamustaki genel gen ekspresyonunu (sinaptik iletim ile ilişkili genler dâhil olmak üzere) etkilediğine işaret etmiştir. Ayrıca, linalool'un anti-stres aktivitesi, REM uykusundan yoksun farelerde üzerinde de gözlenmiştir (Lee vd., 2018).

Linalool'un geleneksel tıpta analjezik ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle kullanılan çeşitli aromatik bitki türlerinin uçucu yağlarının ana bileşeni olduğu bilinmektedir. Fitokimyasal içeriğinde linalool bulunan bitki türlerinin anti-inflamatuvar ve periferik analjezik sahip oldukları bildirilmiş ve söz konusu farmakolojik aktiviteler, linalool ve linalil asetat ile ilişkilendirilmiştir (Moretti vd., 1997; Peana vd., 2002; Kamatou ve Viljoen, 2008). (-) Linalool, ($\pm$) linalool ve linalil asetat'ın sıçanlarda karagenin ile indüklenen ödem üzerine inhibitör etkileri Peana ve diğerleri tarafından araştırılmıştır (Peana vd., 2002). Deneysel veriler, hem saf enantiyomerin hem de rasematın sistemik uygulamalarının karagenin ile indüklenen ödemi azalttığını ortaya koymuştur. Saf enantiyomer, 25 mg.kg⁻¹'lık dozda, gecikmiş ve uzun süren bir etkiye neden olurken; rasemat formu, anti-ödem etkisini karrageenin uygulamasından sadece bir saat sonra göstermiştir. Daha yüksek dozlarda, (-) enantiyomer ve rasemat arasında antiinflamatuvar etkinlik açısından herhangi fark gözlenmemiş; doz artışı etkide herhangi bir artışa neden olmamıştır. Linalil asetatın ekimolar dozlarının anti-ödem etkilerinin, karşılık gelen alkolden daha az olduğu ve daha geç ortaya çıktığı belirlenmiştir. Bu bulgu ışığında linalil asetat'ın bir ön-ilaç gibi davrandığı ileri sürülmüştür (Peana vd., 2002).

Peana ve diğerleri tarafından 2003 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise (-)-linalool'un antinosiseptif aktivitesi farelerde asetik asit kaynaklı kıvrınma ve sıcak plaka testleri ile değerlendirilmiştir. (-)-linalool 25 - 75 mg.kg⁻¹ doz aralığında asetik asit kaynaklı kıvrınmada davranışını önemli ölçüde azaltmıştır. Söz konusu antinosiseptif etki, hem opioid reseptör antagonisti nalokson, hem de non-selektif muskarinik reseptör blokörü atropin tarafından tamamen ortadan kaldırılmıştır. Bu veriler (-)-linalool kaynaklı antinosisepsiyonda, opioidlerjik ve kolinerjik sistemlerin aktivasyonunun kritik rol oynadığına işaret etmiştir. (-)-Linalool, sıcak plaka testinde yalnızca 100 mg.kg⁻¹ dozda, hayvanların yanıt sürelerinin uzamasına neden olmuştur (Peana vd., 2003).

Peana ve diğerleri tarafından 2004 yılında yapılan bir başka çalışmada ise karagenin, L-glutamat ve prostaglandin E₂'nin sıçanlara subplantar enjeksiyonu ile termal hiperaljezi modeli indüklenmiş ve sistemik yolla uygulanan (-)-linalool'un

potansiyel antihiperaljezik etkisi pençe çekme testi kullanılarak araştırılmıştır. 50-150 mg.kg⁻¹'lık dozlarda (-)-linalool ön-tedavisinin, pençede karagenin aracılıklı akut yanıtları engellediği bildirilmiştir. (-)-Linalool'ün 200 mg.kg⁻¹'lık dozda L-glutamat ve prostaglandin E₂ tarafından indüklenen hiperaljezik yanıtları da azalttığı rapor edilmiştir (Peana vd., 2004a).

(-)-Linalool'ün farklı hayvan modellerindeki antiinflamatuvar, antinosiseptif ve antihiperaljezik aktivitelerine opioiderjik, kolinerjik (M₂ reseptörler) ve dopaminerjik (D₂ reseptörler) sistemlerin aktivasyonunun ve potasyum (K⁺)-kanallarının aracılık ettiği rapor edilmiştir. Bu monoterpenin antinosiseptif etkilerinde, en azından kısmen, adenosin A₁ ve A_{2A} reseptörlerin ve muhtemelen opioiderjik, kolinerjik ve/veya glutamaterjik sistemleri içeren mekanizmalar aracılığıyla nitrik oksit (NO) üretiminin/salımının azalmasının rol oynadığı da ileri sürülmüştür (Peana ve Moretti, 2008).

Leal-Cardoso ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada linalool'ün somatik sensoriyel sistemin periferik bileşenlerinin uyarılabilirliğini etkileyip etkilemediği araştırmıştır. Elde edilen bulgular linalool'ün dorsal kök ganglion nöronlarında voltaja bağlı Na⁺ akımını azaltarak uyarılabilirliği bloke ettiğine ve lokal anestezik özelliğe sahip olduğuna işaret etmiştir (Leal-Cardoso vd., 2010).

2.3.3. Linalool'ün güvenliliğine ilişkin çalışmalar

Linalool'ün güvenliliğine ilişkin olarak yapılan *in vitro* bir çalışmada, bu monoterpenin böbrek epitel hücrelerinde ihmal edilebilir bir toksisite sergilediği bildirilmiştir (Peana vd., 2002). Fare ve sıçanlar üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarda, linalool'ün oral ve epidermal uygulamalarının düşük düzeyde akut toksisiteye neden olduğu bildirilmiştir (SIDS Initial Assessment Report, 2002). Linalool'ün akut toksisitesinin araştırıldığı bazı çalışmalar **Çizelge 2.8.**'de sunulmuştur.

Linalool'ün genel toksisitesini değerlendirmek üzere yapılan bir immünotoksisite çalışmasında dişi farelere beş gün boyunca 94, 188 veya 375 mg.kg⁻¹ dozlarında linalool uygulanmasının herhangi bir toksik etkiye neden olmadığı rapor edilmiştir (Vollmuth vd., 1989; Gaworski vd., 1994). Diğer bir çalışmada sıçanların diyetine eklenen linalool ve sitronelol (1:1) kombinasyonunun, 90 gün sonra, sadece erkek hayvanlarda hafif bir büyüme geriliğine neden olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan hematolojik ya da biyokimyasal testlerde her hangi bir değişiklik gözlenmemiş ve erkek farelerde görülen

büyüme geriliğinin biyolojik olarak önemsiz olduğu sonucuna varılmıştır (RIFM, 1958).

Çizelge 2.8. Linalool’ün akut toksisitesinin araştırıldığı bazı çalışmalar (Bickers vd., 2003)

Akut oral toksisite çalışmaları		
Tür	Hayvan sayısı/doz grubu	LD50 ^a
Rat	10 (5/sex)	2790 mg/kg (95% C.I. 2440–3180 mg/kg)
Fare	10 erkek & dişi	3920 mg/kg $\pm$ 300 mg/kg
Fare	8 (4/sex)	3500 mg/kg
Fare	8 (4/sex)	2200 mg/kg (arap zambında %10 emülsiyon)
Akut dermal toksisite çalışmaları		
Tür	Hayvan sayısı/doz grubu	LD50 ^a
Tavşan	3	5610 mg/kg (95% C.I. 3580–8370 mg/kg)
Akut çeşitli toksisite çalışmaları		
Tür	Hayvan sayısı/doz grubu	LD50 ^a
Fare	5 (sc)	1470 mg/kg $\pm$ 140 mg/kg
Rat	Bilinmiyor (i.p.)	307 mg/kg (95% C.I. 233–405 mg/kg) Tween 80 ile izotonik sodyum klorür içinde
Rat	5/sex (i.p.)	687 mg/kg (95% C.I. 513–920 mg/kg)
Fare	Bilinmiyor	340 mg/kg (95% C.I. 267–510 mg/kg) Tween 80 ile izotonik sodyum klorür içinde
Fare	10 erkek i.p.	459 mg/kg (297–782 mg/kg)
Fare	8 (4/sex) i.p.	200 mg/kg %0.5 HV karboksimetil selüloz ve %0.4 Tween 80 içinde bir emülsiyon olarak
Fare	8 (4/sex) i.p.	1200 mg/kg (fıstık yağı içerisinde)
Fare	10 (im)	8000 mg/kg

Linalool’ün cilt üzerine iritan etkinliği yaklaşık 380 erkek ve kadın gönüllüde yapılan bir çalışmada değerlendirilmiştir. %20’lik linalool’ün ciltte irritasyona neden olmadığı ancak oran %32’ye çıktığında linalool ile hafif bir irritasyon gözlemlendiği rapor edilmiştir (Fujii vd., 1972; Motoyoshi vd., 1979). Çalışmalar, seyreltilmemiş linalool’ün tavşanlarda ciddi; kobaylarda ise hafif irritasyona neden olduğunu ortaya koymuştur (FEMA, 1997). Linalool’ün gözde orta derecede irritasyona neden olduğunu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada 320 ppm’de gönüllülerin yaklaşık üçte birinde göz tahrişine neden olmadığı, bu nedenle linalool’ün insan için “hafif iritan” olarak görülmesi gerektiği ileri sürülmüştür (SIDS Initial Assessment Report, 2002).

Gebe sıçanlara çeşitli oral dozlarda linalool (günlük 250, 500 ve 1000 mg.kg⁻¹) uygulanmış ve linalool alımının herhangi bir klinik belirti veya lezyona neden olmadığı

görülmüştür. Anne ölümü söz konusu olmadığı gibi; hiçbir gelişimsel toksisite de gözlenmemiştir (Politano vd., 2008).

Diğer yandan klinik çalışmalar, linalool'ün ve özellikle linalool'ün oksidasyon ürünlerinin alerjen etki potansiyeline sahip olabileceğini göstermiştir (Karlberg, 2003). Bu nedenle Avrupa Birliği mevzuatı, belirli konsantrasyonlarda linalool içeren ürünler için etiketleme zorunluluğu getirmiştir (Kamatou ve Viljoen, 2008).

Linalool'ün antioksidan, antiinflamatuvar, nöroprotektif, lokal anestezik ve analjezik etkileri (Peana vd., 2003; Leal-Cardoso vd., 2010; Duarte vd., 2016; Tashiro vd., 2016; Jabir vd., 2018; de Lucena vd., 2020; Higa vd., 2021; Kashiwadani vd., 2021; Yuan vd., 2021) ve düşük toksisite profili (Bickers vd., 2003; Kamatou ve Viljoen, 2008), bu fitokimyasala diyabetle indüklenen nöropatik ağrının tedavisi için ciddi bir etkinlik potansiyeli kazandırmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada, linalool'ün diyabet ile indüklenen nöropatik ağrıya karşı olası antiallodinik ve antihiperaljezik etkinliğinin ve bu etkinliğin altında yatan mekanizmaların çeşitli *in vivo* metotlar ile araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇLER

3.1. Deney Hayvanları

Deneyler için 250-300 g ağırlığında, aynı yaşta, erkek Sprague-Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar 12 saat aydınlık/12 saat karanlık döngüsünde (8:00-20:00), standart neme sahip, iyi havalandırılan 24 ± 1 °C sıcaklıktaki odalarda barındırılmıştır. Hayvanlar standart hayvan yemi ile beslenmiştir.

Çalışmanın deneysel yöntemi Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.2. Kullanılan Kimyasal Madde ve İlaçlar

Çalışmada kullanılan kimyasal madde ve ilaçlar şunlardır:

(R)-(-)-Linalool	(Acros Organics, ABD)
Streptozotosin	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Metformin hidroklorid	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Gabapentin	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
ICI 118,551	(Tocris Bioscience Co., Bristol, Birleşik Krallık)
Yohimbin	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
α -metil-para-tirozin metil ester	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Sülpirid	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
Sitrik asit	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Trisodyum sitrat	(Merck, Darmstadt, Almanya)
Serum Fizyolojik	(Adeka, Samsun, Türkiye)

3.3. Kullanılan Cihazlar

Aktivitemetre cihazı	(Commat, MayAMS02, Ankara, Türkiye)
Dinamik plantar test cihazı	(Ugo-Basile, 37450, Verase, İtalya)
Randall-Selitto analjezimetre	(Ugo-Basile, 37215, Verase, İtalya)
Accu-Chek Performa Nano®	(Roche, Basel, İsviçre)
Hassas terazi	(Ohaus, E 12140, Greifensee, İsviçre)
Cam malzemeler	
Cerrahi malzemeler	

4. YÖNTEMLER

4.1. Streptozotosin ile Deneysel Diyabetin Oluşturulması

Deneysel diyabet indüklemek üzere, bir gece önceden aç bırakılan sıçanlara intravenöz (*i.v.*) yolla 50 mg.kg⁻¹ tek doz STZ (pH = 4.5, 0.1 M sitrat tamponu içerisinde hazırlanmış) enjekte edilmiştir (Barbaros vd., 2018; Turan Yücel vd., 2020). Hiperinsülinemi ve hipoglisemik şok riskini engellemek amacıyla, STZ uygulaması yapılan hayvanların kafeslerine, 5 mmol.L⁻¹ glukoz solüsyonu bulunan suluklar yerleştirilmiştir (Skalska vd., 2008).

Diyabet indüklendikten 72 saat sonra sıçanların kuyruk venlerinden kan örnekleri alınmıştır. Kan glukoz ölçümleri Accu-Chek Performa Nano® glukoz ölçüm cihazı kullanılarak yapılmış ve glukoz düzeyi 300 mg.dL⁻¹'den fazla bulunan sıçanlar diyabetik olarak gruplandırılmıştır. Kontrol grubundaki sağlıklı sıçanlara STZ yerine, STZ'nin çözücüsü olan sitrat tamponu, aynı hacimde, *i.v.* yolla enjekte edilmiştir (Can vd., 2011).

Diyabet olduğu tespit edilen sıçanlarda nöropatik ağrının gelişimi için 4 hafta beklenmiştir (Barbaros vd., 2018; Turan Yücel vd., 2020). 4 haftanın sonunda nöropatik ağrı gelişen diyabetik hayvanlara, 14 gün süre ile 75 ve 150 mg.kg⁻¹ (*i.p.*) dozlarda (Peana vd., 2004a; 2004b) linalool uygulaması yapılmıştır.

Linalool'ün kan glukozu üzerine etkilerini değerlendirmek üzere yapılan ölçümlerde referans ilaç olarak metformin (1000 mg.kg⁻¹, *p.o.*); nöropatik ağrı üzerine etkilerinin değerlendirildiği deneylerde ise referans ilaç olarak gabapentin (100 mg.kg⁻¹, *p.o.*) kullanılmıştır (Thiagarajan vd., 2014; Üçel vd., 2015).

4.2. Deney Hayvanlarının Kan Glukoz Düzeylerinin İzlenmesi

Deney hayvanlarının açlık kan glukoz düzeylerini izlemek amacıyla, 12 saat aç bırakılan sıçanların kuyruk venlerinden alınan örneklerden Accu-Chek Performa Nano® kan glukoz ölçüm cihazı yardımıyla ölçümler alınmıştır.

4.3. Motor Aktivitenin Değerlendirilmesi

Deney gruplarında bulunan sıçanların motor aktivitelerini değerlendirmek üzere aktivitemetre cihazı kullanılmıştır. Deney gruplarındaki sıçanlar tek tek aktivitemetre cihazına alınmış ve toplam, ambulator ve stereotipik aktivite sayıları 10 dakika süre ile cihaz tarafından kaydedilmiştir (Kılıç, 2019).

4.4. Ağrı Parametrelerinin Değerlendirilmesi

4.4.1. Mekanik hiperaljezinin değerlendirilmesi

Diyabet ile indüklenen mekanik hiperaljeziyi değerlendirmek üzere Randall-Selitto cihazı kullanılmıştır. Sıçanların arka pençelerinin dorsal kısımlarına, cihaz yardımı ile gittikçe yükselen bir basınç uygulanmıştır. Hayvanın ağrısı hissedip, pençesini çektiği gram cinsinden kuvvet “mekanik nosiseptif eşik” olarak kabul edilmiştir. Pençede hasara neden olmamak üzere, uygulanan kuvvetin 250 gram’ı geçmemesine dikkat edilmiştir (Üçel vd., 2015; Turan Yücel vd., 2020).

4.4.2. Mekanik allodinin değerlendirilmesi

Mekanik uyaran ile indüklenen allodiniyi değerlendirmek üzere “Dinamik plantar test cihazı” kullanılmıştır. Hayvanlar cihazın pleksiglas bölmelerine yerleştirilmiş ve 30 dakika beklenerek ortama alışmaları sağlanmıştır. 30 dakika sonra, sıçanların arka pençelerinin tabanına gittikçe yükselen bir basınç (2.5 g.s^{-1}) uygulanmış ve pençelerini çektikleri eşik değer 0.1 gram duyarlılıkla kaydedilmiştir (Villetti vd., 2003; Bordet vd., 2008). Sıçanlarda pençe hasarına neden olmamak için 50 g’dan daha güçlü bir stimulus uygulanmamıştır (Üçel vd., 2015; Turan Yücel vd., 2020).

4.5. Mekanistik Çalışmalar

Katekolaminerjik sistemin, linalool ile indüklenen antiallodinik ve antihiperaljezik etkilere katılımının aydınlatılması amacı ile katekolamin sentezini inhibe eden bir ajan olan α -metil-para tirozin metil ester (AMPT, 200 mg.kg^{-1} , *i.p.*) kullanılmıştır (Turan Yücel vd., 2020). Etkide katekolaminerjik reseptörlerin olası rollerini değerlendirmek üzere ise yohimbin (α_2 -adrenoseptör blokörü, 2 mg.kg^{-1} , *i.p.*) (Nogueira-Neto vd., 2008; Zhang vd., 2011), ICI 118,551 (β_2 -adrenoseptör blokörü, 1 mg.kg^{-1} , *i.p.*) (Njung’e vd., 1993) ve sülpirid (D_2/D_3 dopaminerjik reseptör blokörü, 30 mg.kg^{-1} , *i.p.*) (Forman, 1999) ile mekanistik çalışmalar yapılmıştır.

AMPT, kontrol solüsyonu ve linalool uygulamalarının son dozlarından 24 saat ve 1 saat önce olmak üzere 2 kez uygulanmıştır. Yohimbin, ICI 118,551 ve sülpirid ise son dozlardan 15’er dakika önce birer kez enjekte edilmiştir.

Deneyler kontrol solüsyonu ve linalool uygulamalarından 30’ar dakika sonra gerçekleştirilmiştir.

4.6. İstatistiksel Analiz

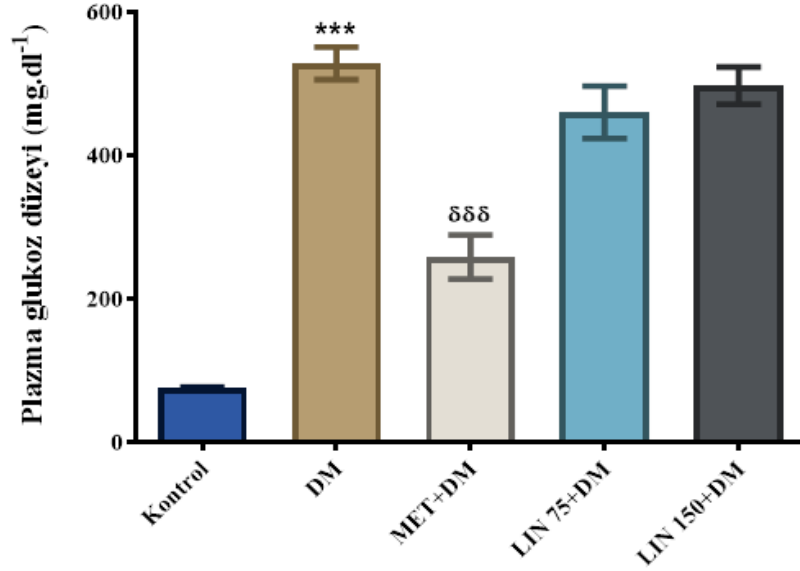
Her bir deney grubu için 8 adet sıçandan alınan veriler Graphpad Prism ver. 8.4.3 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kan glukoz ölçümlerinden elde edilen veriler tek-yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiş ve takiben çoklu karşılaştırmalar için Tukey's HSD testleri kullanılmıştır. Randall-Selitto, dinamik plantar ve aktivitemetre testlerinden elde edilen veriler ise çift yönlü tekrarlı ANOVA ile değerlendirilmiş ve takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri uygulanmıştır. AMPT, yohimbin, ICI 118,551 ve sülpirid çalışmalarından elde edilen veriler ise çift yönlü ANOVA ve ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri ile analiz edilmiştir. Anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak kabul edilmiş ve bulgular “ortalama $\pm$ ortalamanın standart hatası” olarak gösterilmiştir.

Grafikler Graphpad Prism ver. 8.4.3 programı ile çizilmiştir.

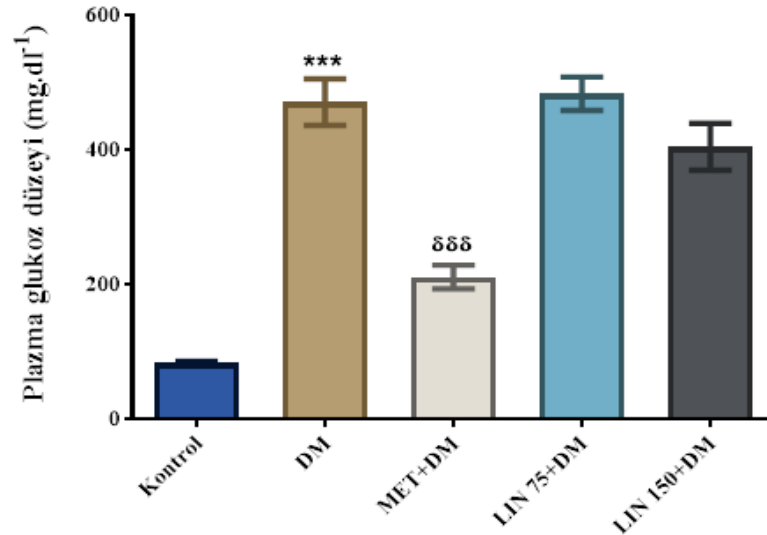
5. BULGULAR ve TARTIŞMA

5.1. Kan Glukoz Ölçümlerine İlişkin Bulgular

7 gün süre ile yapılan linalool ve metformin (pozitif kontrol) uygulamalarının sıçanların kan glukoz değerleri üzerine etkileri Şekil 5.1.'de sunulmuştur [F(4,35)=53.40, $p<0.001$].



Şekil 5.1. 7 gün süre ile yapılan 1000 mg.kg⁻¹ metformin (MET+DM), 75 mg.kg⁻¹ linalool (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg⁻¹ linalool (LIN 150+DM) uygulamalarının sıçanların kan glukoz değerleri üzerine etkileri. *** $p<0.001$: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; δδδ $p<0.001$: DM grubuna göre anlamlı farklılık. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.



Şekil 5.2. 14 gün süre ile yapılan 1000 mg.kg⁻¹ metformin (MET+DM), 75 mg.kg⁻¹ linalool (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg⁻¹ linalool (LIN 150+DM) uygulamalarının sıçanların kan glukoz değerleri üzerine etkileri. *** $p<0.001$: kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; δδδ $p<0.001$: DM grubuna göre anlamlı farklılık. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testi, n=8.

14 gün süre ile yapılan linalool ve metformin (pozitif kontrol) uygulamalarının sıçanların kan glukoz değerleri üzerine etkileri **Şekil 5.2.**'de sunulmuştur [F (4,35)=46.23, $p<0.001$].

STZ, *Streptomyces achromogenes*'ten doğal olarak oluşan bir N-asetilglukozamin analogudur. Deoksiribonükleik asit (DNA) ipliklerini alkilleyerek ve çapraz bağlama yoluyla, mikroorganizmalarda ve memeli hücrelerinde DNA sentezini inhibe eder; memeli hücre döngüsünün tüm aşamalarını etkiler. STZ gram negatif bakterilere karşı etkili bir antibiyotik olmasının yanı sıra tıp alanında, Langerhans adacık kanserlerini tedavi etmek için kemoterapötik bir ilaç olarak da kullanılan bir maddedir. STZ, GLUT-2 tarafından pankreasın β -hücrelerine taşınır ve bu hücrelerde toksisiteye neden olur. Sonuçta insülin eksikliği ortaya çıktığı için STZ prelinik araştırmalarda tip 1 diyabetik hayvan modeli oluşturmak için de sıklıkla tercih edilen bir ajandır (Tesch ve Allen, 2007; Abdollahi ve Hosseini, 2014). Bu çalışmada da sıçanlarda deneysel diyabet modeli oluşturmak üzere STZ kullanılmıştır. STZ uygulamaları sıçanların kan glukoz değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yükseltmiştir ($p<0.001$) (**Şekil 5.1.** ve **5.2.**). Bu bulgu, bu çalışmada deneysel diyabet modelinin başarılı şekilde indüklendiğini ortaya koymuştur.

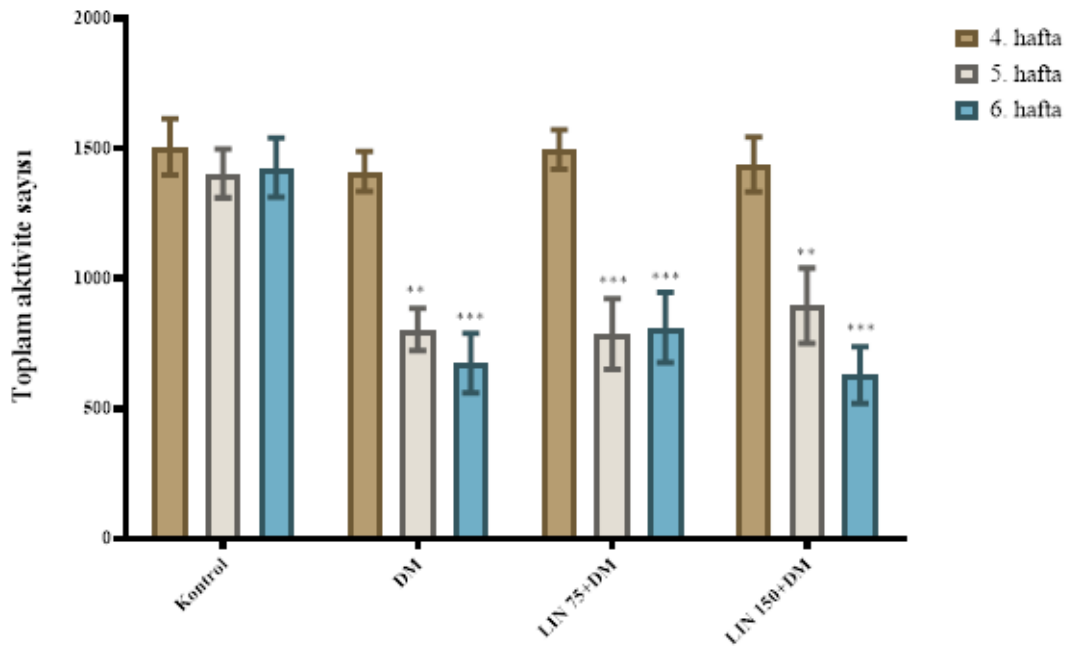
7 ve 14 gün boyunca uygulanan metformin diyabetik hayvanlarda yükselmiş olan plazma glukoz seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşürmüştür ($p<0.001$) ancak 75 mg.kg⁻¹ ve 150 mg.kg⁻¹ dozlardaki linalool uygulamaları diyabetik hayvanların hiperglisemi düzeylerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır.

Literatürde linalool içeren çeşitli bitkilerin antidiyabetik etkinliğe sahip olduğunu bildiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda linalool'ün bitkinin içinde bulunan ana bileşenlerden biri olduğu görülmektedir (Raafat ve Habib, 2018; Ibrahim vd., 2019; Sajid vd., 2020; Hajlaoui vd., 2021; Quan vd., 2022). Dolayısıyla bu çalışmalarda gözlenen antidiyabetik aktivitenin doğrudan linalool'e bağlanması söz konusu değildir. Saf linalool'ün sıçanlardaki antidiyabetik etkinliğinin araştırıldığı çalışma sayısı ise çok kısıtlıdır. Örneğin More ve diğerleri tarafından yapılan bir araştırmada linalool'ün oral glukoz tolerans testinde diyabetik sıçanların kan glukozlarını anlamlı ölçüde düşürdüğü ileri sürülmüştür. Ancak bu testte kullanılan denek sayısı 3'tür. Aynı çalışmada linalool'ün 25 mg.kg⁻¹ dozda 45 günlük uygulamasının diyabetik sıçanların açlık kan glukoz düzeylerini azalttığı (n=6); 3 mM dozda linalool'ün diyafram dokusuna glukoz alımını artırdığı bildirilmiştir (More vd.,

2014). Deepa ve Anuradha tarafından yapılan bir başka çalışmada da yine 25 mg.kg^{-1} 'lık dozda linalool'ün 45 gün uygulanmasının diyabetik sıçanlarda hiperglisemiye düşürerek diyabetik nefropati riskini azalttığı ileri sürülmüştür (Deepa ve Anuradha, 2011). Adı geçen çalışmaların sonuçları bu tez çalışmasında elde edilen bulgulardan farklı olmakla birlikte söz konusu farklılığın nedeninin oluşturulan diyabet modeli, deneysel prosedürlerin farklılığı, uygulanan linalool'ün dozu/uygulama süresi ya da kullanılan deney hayvanının türü olabileceği düşünülmektedir.

5.2. Aktivitemetre Testlerine İlişkin Bulgular

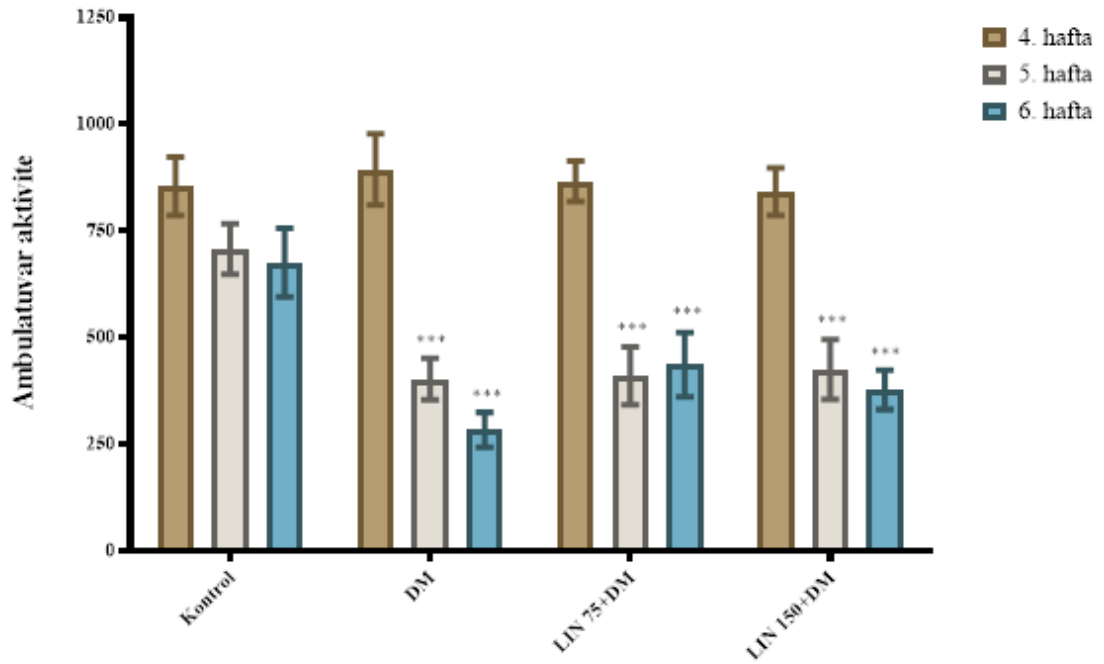
Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 75 mg.kg^{-1} linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg^{-1} linalool uygulanan diyabet (LIN 150+DM) gruplarında bulunan sıçanların deney protokolünün 4., 5. ve 6. haftalarında kaydedilen toplam aktivite sayıları **Şekil 5.3.**'de sunulmuştur.



Şekil 5.3. Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 75 mg.kg^{-1} linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg^{-1} linalool uygulanan diyabet (LIN 150+DM) gruplarında bulunan sıçanların deney protokolünün 4., 5. ve 6. haftalarında kaydedilen toplam aktivite sayıları. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$: Karşılık gelen 4. hafta değerlerine göre anlamlı farklılık. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Çift yönlü tekrarlı ANOVA analizinin sonuçları sıçanların toplam aktivite sayıları üzerinde tedavi faktörünün [$F(3,28)=10.73, p<0.001$] ve zaman faktörünün [$F(2,56)=35.42, p<0.001$] etkili olduğunu; tedavi ile zaman arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu ortaya koymuştur [$F(6,56)=3.11, p<0.05$]. Çoklu karşılaştırma için yapılan Bonferroni testi sonucunda, STZ enjekte edilen sıçanların 4. haftada ölçülen toplam aktivite sayılarının diyabet öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldığı saptanmıştır. Diğer yandan, 7 ve 14 gün boyunca 75 mg.kg^{-1} ve 150 mg.kg^{-1} dozlarda uygulanan linalool, hayvanların toplam aktivite sayılarında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 5.3).

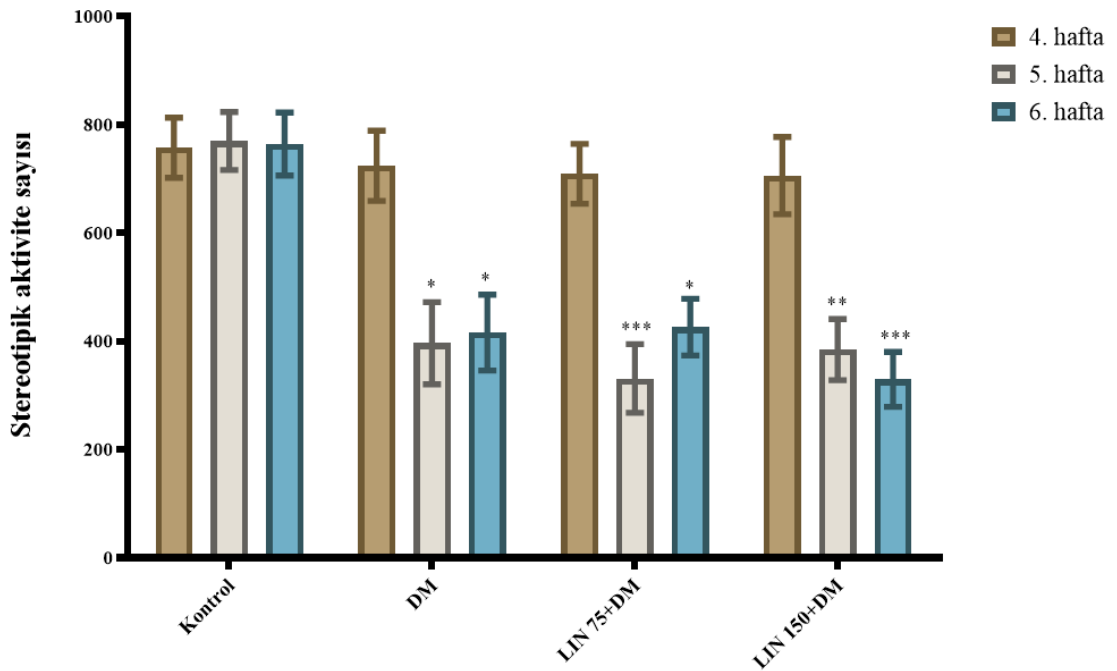
Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 75 mg.kg^{-1} linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg^{-1} linalool uygulanan diyabet (LIN 150+DM) gruplarında bulunan sıçanların deney protokolünün 4., 5. ve 6. haftalarında kaydedilen ambulator aktivite Şekil 5.4.'de sunulmuştur.



Şekil 5.4. Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 75 mg.kg^{-1} linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg^{-1} linalool uygulanan diyabet (LIN 150+DM) gruplarında bulunan sıçanların deney protokolünün 4., 5. ve 6. haftalarında kaydedilen ambulator aktivite. *** $p<0.001$: Karşılık gelen 4. hafta değerlerine göre anlamlı farklılık. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Çift yönlü tekrarlı ANOVA analizinin sonuçları sıçanların ambulator aktiviteyi üzerinde tedavi faktörünün [$F(3,28)=7.54, p<0.001$] ve zaman faktörünün [$F(2,56)=53.24, p<0.001$] etkili olduğunu; tedavi ile zaman arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu ortaya koymuştur [$F(6,56)=2.49, p<0.05$]. Çoklu karşılaştırma için yapılan Bonferroni testi sonucunda, STZ enjekte edilen sıçanların 4. haftada ölçülen ambulator aktivite değerlerinin diyabet öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldığı saptanmıştır. Diğer yandan, 7 ve 14 gün boyunca 75 mg.kg^{-1} ve 150 mg.kg^{-1} dozlarda uygulanan linalool, hayvanların ambulator aktiviteyi herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 5.4).

Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 75 mg.kg^{-1} linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg^{-1} linalool uygulanan diyabet (LIN 150+DM) gruplarında bulunan sıçanların deney protokolünün 4., 5. ve 6. haftalarında kaydedilen stereotipik aktiviteyi Şekil 5.5.'de sunulmuştur.



Şekil 5.5. Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 75 mg.kg^{-1} linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg^{-1} linalool uygulanan diyabet (LIN 150+DM) gruplarında bulunan sıçanların deney protokolünün 4., 5. ve 6. haftalarında kaydedilen stereotipik aktiviteyi. * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$: Karşılık gelen 4. hafta değerlerine göre anlamlı farklılık. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

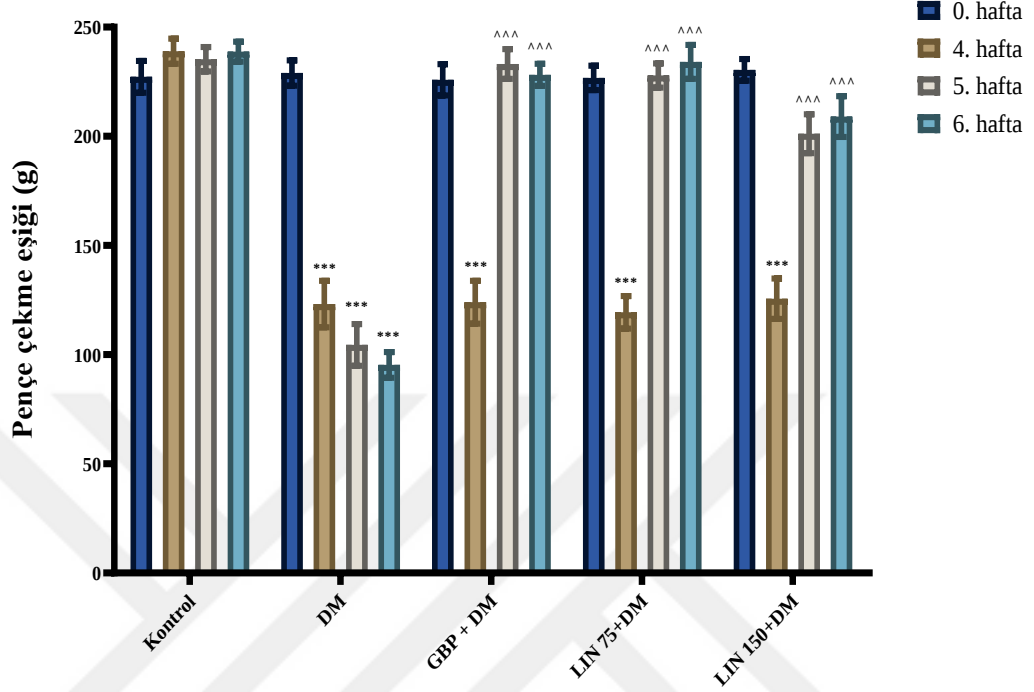
Çift yönlü tekrarlı ANOVA analizinin sonuçları sıçanların stereotipik aktiviteleri üzerinde tedavi faktörünün [$F(3,28)=13.58, p<0.001$] ve zaman faktörünün [$F(2,56)=23.08, p<0.001$] etkili olduğunu; tedavi ile zaman arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu ortaya koymuştur [$F(6,56)=3.05, p<0.05$]. Çoklu karşılaştırma için yapılan Bonferroni testi sonucunda, STZ enjekte edilen sıçanların 4. haftada ölçülen stereotipik aktivite değerlerinin diyabet öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldığı saptanmıştır. Diğer yandan, 7 ve 14 gün boyunca 75 mg.kg^{-1} ve 150 mg.kg^{-1} dozlarda uygulanan linalool, hayvanların stereotipik aktivitelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır (**Şekil 5.5**).

Bu çalışmanın, diyabetik sıçanların toplam aktivite sayılarının, ambulator hareketlerin ve stereotipik aktivitelerinin anlamlı ölçüde azaldığına işaret eden bulguları literatür bilgileri ile uyumludur (Wisniewski vd., 2003; Aydın vd., 2016; Barbaros vd., 2018; Niknia vd., 2018; Rasoulia vd., 2018; Turan Yücel vd., 2020). Diğer yandan linalool, uygulanan dozların hiç birinde diyabetik sıçanların motor performanslarını anlamlı ölçüde değiştirmemiştir. Bu veriler, Scuteri ve diğerlerinin linalool inhalasyonunun erkek ddY farelerde lokomotor aktiviteyi değiştirmediğine ilişkin bulguları ile örtüşmektedir (Scuteri vd., 2022). Linalool'un sıçanların motor performanslarını değiştirmemiş olması, bu çalışmada antihiperalezik ve antiallodinik etkilerin araştırıldığı testlerde motor performans değişikliğinden kaynaklı olası bir yanlış pozitif sonuca ulaşılmadığını ortaya koymaktadır.

5.3. Nöropatik Ağrı Testlerine İlişkin Bulgular

Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 75 mg.kg^{-1} linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg^{-1} linalool (LIN 150+DM) uygulanan diyabet gruplarında bulunan sıçanların Randall-Selitto testinde ölçülen pençe çekme eşik değerleri **Şekil 5.6**'da sunulmuştur. Çift yönlü tekrarlı ANOVA analizinin sonuçları sıçanların pençe çekme eşikleri üzerinde tedavi faktörünün [$F(4,35)=66.74, p<0.001$] ve zaman faktörünün [$F(3,105)=123.3, p<0.001$] etkili olduğunu; tedavi ile zaman arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu ortaya koymuştur [$F(12,105)=30.90, p<0.001$]. Çoklu karşılaştırma için yapılan Bonferroni testi sonucunda, STZ enjekte edilen sıçanların 4. haftada ölçülen pençe çekme eşik değerlerinin diyabet öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldığı saptanmıştır. Bu bulgu, STZ enjeksiyonundan dört hafta sonra sıçanlarda mekanik ağrılı

uyarana karşı hiperaljezi geliştiğini ortaya koymuş ve diyabetik hayvanlarda mekanik hiperaljezi geliştiğini bildiren önceki çalışmaların bulgularını desteklemiştir (Üçel vd., 2015; Aydın vd., 2016; Barbaros vd., 2018; Turan Yücel vd., 2020).

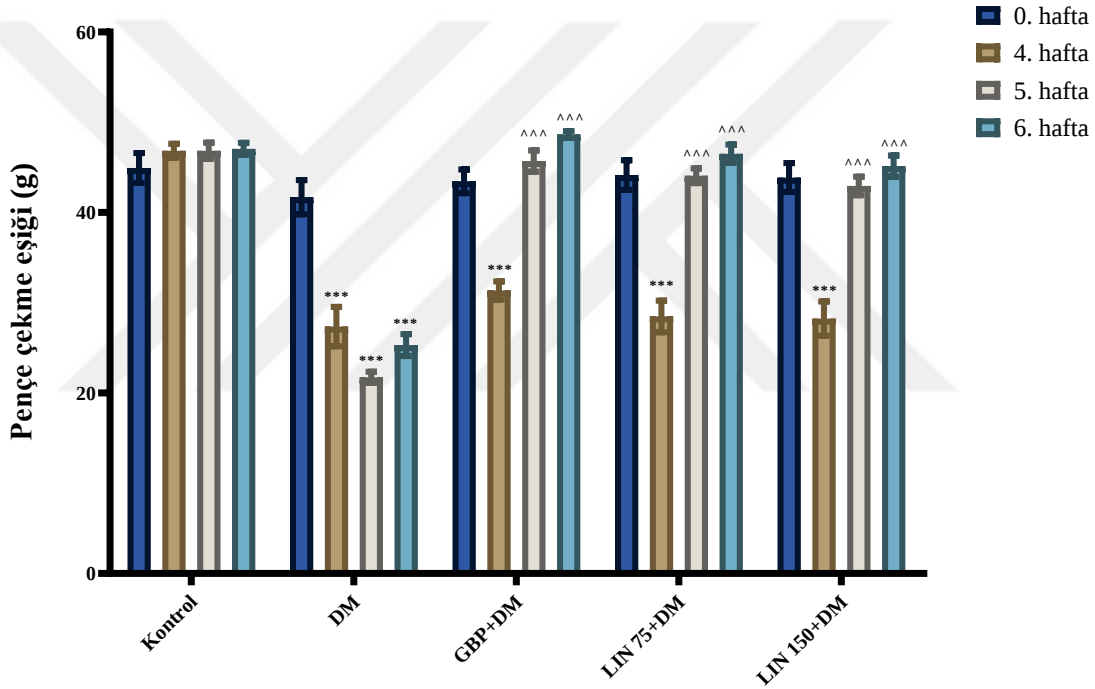


Şekil 5.6. Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 100 mg.kg⁻¹ gabapentin uygulanan diyabet (GBP+DM), 75 mg.kg⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 150+DM) gruplarında bulunan sıçanların Randall-Selitto testinde ölçülen pençe çekme eşik değerleri. ***p<0.001: 0. haftaya göre anlamlı farklılık; ^^^p<0.001: 4. haftaya göre anlamlı farklılık. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Diğer yandan, diyabetik hayvanlara uygulanan 7 ve 14 günlük gabapentin ve linalool tedavileri bu hayvanların azalan pençe çekme eşik değerlerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır. Randall-Selitto testinde linalool'ün 75 mg.kg⁻¹ ve 150 mg.kg⁻¹ dozlarının, referans ilaç gabapentin (100 mg.kg⁻¹) kadar etkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgu, linalool'ün uygulanan dozlarda mekanik uyarın ile indüklenen hiperaljeziye karşı kaydadeğer bir antihiperaljezik etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 75 mg.kg⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 150+DM) gruplarında bulunan sıçanların dinamik plantar testinde ölçülen pençe çekme eşik değerleri **Şekil 5.7.**'de sunulmuştur. Çift yönlü tekrarlı ANOVA

sonuçları sıçanların pençe çekme eşikleri üzerinde tedavi faktörünün [$F(4,35)=86.98$, $p<0.001$] ve zaman faktörünün [$F(3,105)=74.45$, $p<0.001$] etkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca tedavi ile zaman arasında anlamlı bir etkileşim bulunmaktadır [$F(12,105)=20.53$, $p<0.001$]. Çoklu karşılaştırma için yapılan Bonferroni testi sonucunda, STZ enjekte edilen sıçanların 4. haftada ölçülen pençe çekme eşik değerlerinin diyabet öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde azaldığı saptanmıştır. Bu bulgu, STZ enjeksiyonundan dört hafta sonra sıçanlarda mekanik uyarana karşı allodini geliştiğini ortaya koymuş ve diyabetik hayvanlarda mekanik allodini geliştiğini bildiren önceki çalışmaların bulgularını desteklemiştir (Üçel vd., 2015; Aydın vd., 2016; Turan Yücel vd., 2020).



Şekil 5.7. Serum fizyolojik uygulanan kontrol, serum fizyolojik uygulanan diyabet (DM), 100 mg.kg⁻¹ gabapentin uygulanan diyabet (GBP+DM), 75 mg.kg⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 75+DM) ve 150 mg.kg⁻¹ linalool uygulanan diyabet (LIN 150+DM) gruplarında bulunan sıçanların dinamik plantar testinde ölçülen pençe çekme eşik değerleri. *** $p<0.001$: 0. haftaya göre anlamlı farklılık; ^^^ $p<0.001$: 4. haftaya göre anlamlı farklılık. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Diğer yandan, diyabetik hayvanlara uygulanan 7 ve 14 günlük gabapentin ve linalool tedavileri, bu hayvanların azalan pençe çekme eşik değerlerini istatistiksel olarak anlamlı biçimde artırmıştır. Dinamik plantar testinde linalool'ün 75 mg.kg⁻¹ ve 150 mg.kg⁻¹ dozlarında referans ilaç gabapentin (100 mg.kg⁻¹) kadar etkili olduğu

saptanmıştır. Bu bulgu, linalool'ün uygulanan dozlarda mekanik uyaran ile indüklenen allodiniye karşı kaydadeğer bir antiallodinik etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur.

Literatürde linalool'ün antinosiseptif etkinliğe sahip olduğuna işaret eden çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu monoterpenin, termal ve kimyasal nosiseptif uyaranlara karşı antinosiseptif etkinlik gösterdiği (Peana vd., 2003, 2004a, 2006; Batista vd., 2008; Sakurada vd., 2011; Katsuyama vd., 2015; Li vd., 2016; Tashiro vd., 2016); fibromiyalji (Nascimento vd., 2014) ve inflamasyon kaynaklı hiperaljeziye (Peana vd., 2004a; Batista vd., 2010) karşı da etkili olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan linalool'ün parsiyel siyatik sinir ligasyonu ve paklitaksel ile indüklenen nöropatik ağrı modellerinde antihiperaljezik ve antiallodinik etkiler gösterdiği de rapor edilmiştir (Berliocchi vd., 2009; Batista vd., 2010; Katsuyama vd., 2012; Kuwahata vd., 2013). Tüm bu bulgular bu tez çalışmasında elde edilen verileri destekler niteliktedir.

Linalool oral ya da parenteral uygulamalar haricinde de antinosiseptif etki indükleyebilen bir monoterpendir. Örneğin, inhalasyon yoluyla uygulandığında da antinosiseptif etkinlik gösterdiği ve bu etkiye olfaktör bulbus ve hipotalamik oreksin nöronlarının aracılık ettiği bildirilmiştir (Tashiro vd., 2016). Linalool kokusuna maruziyetin oreksinerjik inisiyasyon olarak üzerinden etki göstererek nosiseptif bilgi akışını spinal seviyede bloke ettiği (Higa vd., 2021) ve söz konusu analjezinin farelerde geçici reseptör potansiyeli ankirin 1 (TRPA1)'den bağımsız bir mekanizma tarafından tetiklendiği (Kashiwadani vd., 2021) gösterilmiştir. Yine intratekal boşluğa mutad dozda enjekte edilen linalool'ün, intraplantar glutamat kaynaklı ağrı davranışlarını bloke ettiği rapor edilmiştir (Batista vd., 2008).

Yapılan çalışmalar linalool'ün antinosiseptif etkinliğinin hem periferik hem de santral bileşenleri olduğuna işaret etmektedir. Bu monoterpenin çok sayıda ağrı modelinde etkili olmasının çoklu reseptör mekanizmalarını etkilemesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Liktör-Busa vd., 2021). Örneğin linalool'ün antinosiseptif etkisine opioid reseptörlerin katıldığını ileri süren çalışmalar vardır (Peana vd., 2003; Sakurada vd., 2011; Katsuyama vd., 2012, 2015). Diğer yandan, Peana ve diğerleri linalool'ün antihiperaljezik ve antinosiseptif etkilerini nitrik oksit sentezinin blokajı ve adenosin (A_{1A} ve A_{2A}) reseptörlerinin modülasyonu ile ilişkilendirmiştir (Peana vd., 2006). Ayrıca D_2 reseptörleri aracılıklı dopaminerjik iletimin, muskarinik M_2 reseptörlerin ve potasyum kanallarının da linalool'ün antinosiseptif etkinliğine katıldığı ileri sürülmüştür (Peana vd., 2004b). Linalool'ün, glutamaterjik nörotransmisyonu N-metil-

D-aspartat (NMDA) reseptörleri aracılığı ile etkilediği (Elisabetsky vd., 1999; Silva Brum vd., 2001; Peana vd., 2004b) ve glutamat kaynaklı ağrıyı da olasılıkla iyonotropik glutamat reseptörleri aracılığı ile bloke ettiği ileri sürülmüştür (Batista vd., 2008). Çalışmalar linalool'ün voltaj kapılı Na^+ ve Ca^{++} kanallarını etkileyebildiğini ve $GABA_A$ reseptörlerini de konsantrasyona bağlı olarak bloke edebileceğini göstermiştir (Leal-Cardoso vd., 2010; Li vd., 2020). Yapılan bir başka çalışmada da 7 günlük linalool uygulamasının, C57/Bl6 farelerde spinal sinir ligasyonu ile indüklenen nöropatik ağrı modelinde, mekanik uyarana karşı, artmış fosfo-Akt seviyelerinin eşlik ettiği güçlü bir antiallodinik etki gösterdiği ortaya koyulmuştur (Berliocchi vd. 2009).

Bu tez çalışmasında linalool'ün 75 ve 150 $mg.kg^{-1}$ dozlarda subakut uygulanmasının sıçanlarda diyabet ile indüklenen nöropatik ağrıya karşı antihiperalezik ve antiallodinik etkilere sahip olduğu ilk kez gösterilmiştir. Söz konusu etkiler pozitif kontrol olarak kullanılan gabapentin ile karşılaştırılabilir seviyededir.

Çalışmanın bir sonraki basamağında linalool'ün antihiperalezik ve antiallodinik etkilerine aracılık etmesi olası olan bazı mekanizmalar araştırılmıştır.

5.4. Mekanizma Çalışmalarına İlişkin Bulgular

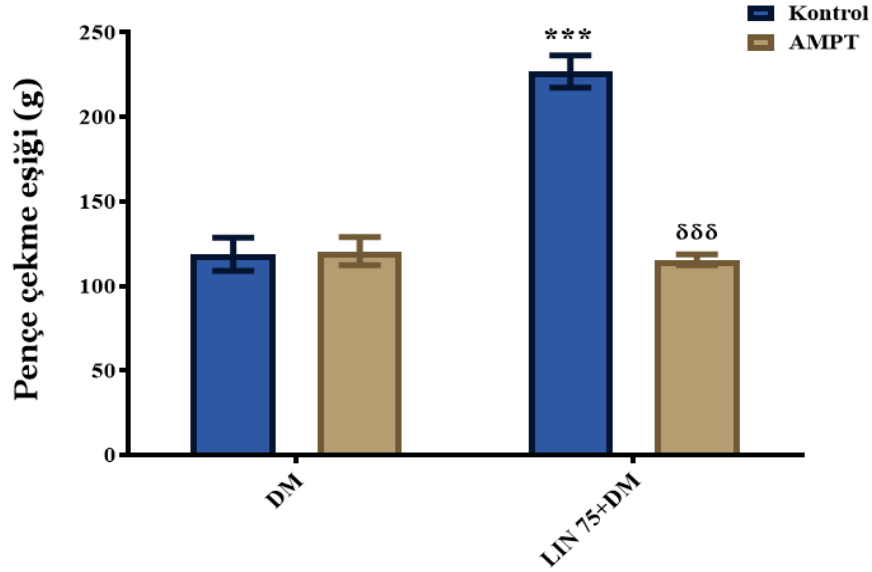
Noradrenerjik sistem, supraspinal ağrı modülasyon yolağının bir parçasıdır. Söz konusu yolların diğer bir bölümü olan serotonerjik sistem ağrı modülasyonunda hem inhibitör hem de uyarıcı etkiler gösterirken, noradrenerjik sistem ağırlıklı olarak inhibitör role sahiptir (Suzuki vd., 2004b). Bu nedenle bu çalışmada linalool'ün antihiperalezik ve antiallodinik etkilerine katekolaminerjik sistemin olası katılımı araştırılmıştır. Bu amaçla yürütülen mekanistik çalışmalarda santral katekolamin düzeylerini önemli ölçüde azaltan bir ajan olan AMPT ve nöropatik ağrı ile yakından ilişkili olduğu bilinen bazı katekolaminerjik reseptörlerin spesifik antagonistleri kullanılmıştır.

Antihiperalezik ve antiallodinik etkinlikler açısından linalool'ün 75 ve 150 $mg.kg^{-1}$ dozları arasında anlamlı bir farklılık olmadığından, mekanizma çalışmalarına 75 $mg.kg^{-1}$ ile devam edilmiştir.

5.4.1. AMPT çalışmalarının bulguları

Şekil 5.8. Randall-Selitto testinde AMPT ön-uygulamasının 75 $mg.kg^{-1}$ linalool ile indüklenen antihiperalezik cevap üzerine etkilerini göstermektedir. İstatistiksel

analizler sıçanların Randall-Selitto testinde ölçülen pençe çekme eşik değerleri üzerinde tedavi [$F(1,28)=39.69, p<0.001$] ve antagonist [$F(1,28)=44.93, p<0.001$] faktörlerinin etkili olduğunu; tedavi ile antagonist faktörleri arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu [$F(1,28)=48.01, p<0.001$] ortaya koymuştur. AMPT ön-uygulaması linalool'un bu testteki antihiperaljezik etkinliğini ortadan kaldırmıştır ($p<0.001$) (Şekil 5.8.).

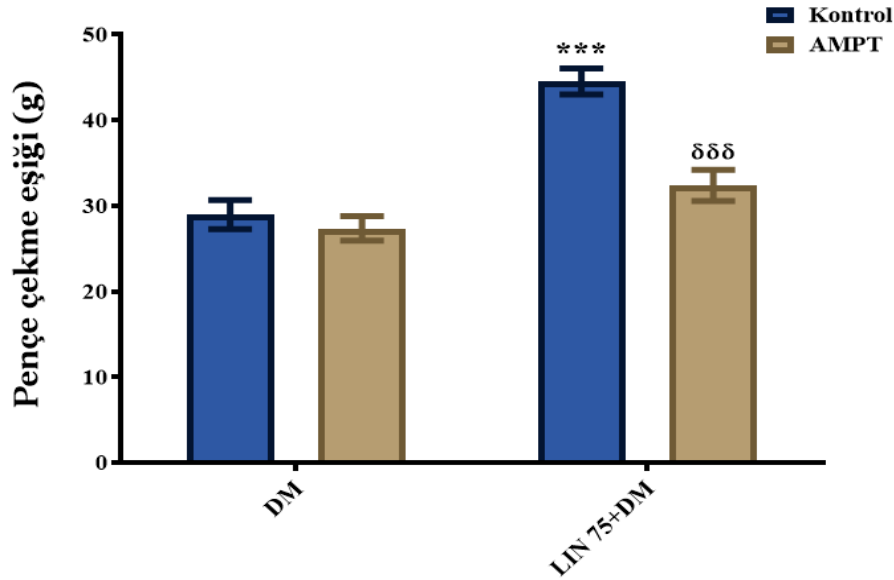


Şekil 5.8. Randall-Selitto testinde AMPT ön-uygulamasının 75 mg.kg⁻¹ linalool ile indüklenen antihiperaljezik cevap üzerine etkisi. *** $p<0.001$: SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; δδδ $p<0.001$: Linalool uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Şekil 5.9. dinamik plantar testinde AMPT ön-uygulamasının 75 mg.kg⁻¹ linalool ile indüklenen antiallodinik cevap üzerine etkilerini göstermektedir. İstatistiksel analizler sıçanların dinamik plantar testinde ölçülen pençe çekme eşik değerleri üzerinde tedavi [$F(1,28)=39.99, p<0.001$] ve antagonist [$F(1,28)=17.95, p<0.001$] faktörlerinin etkili olduğunu; tedavi ile antagonist faktörleri arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu [$F(1,28)=10.51, p<0.01$] ortaya koymuştur. AMPT ön-uygulaması linalool'un bu testteki antiallodinik etkinliğini ortadan kaldırmıştır ($p<0.001$) (Şekil 5.9.).

AMPT tirozin hidroksilazı seçici olarak inhibe ederek noradrenalin ve dopamin sentezini azaltan bir ajandır. Bu ajanın 23 saat arayla, 200 mg.kg⁻¹ dozda iki defa uygulamasının, santral noradrenalin düzeyini %50-60 oranında azalttığı bilinmektedir

(Corrodi ve Hanson, 1966; Turan Yücel vd., 2020). Bu çalışmada, AMPT ön-uygulamasının, 75 mg.kg⁻¹ linalool ile indüklenen antihiperalezik ve antiallodinik etkileri ortadan kaldırmış olması, linalool'ün söz konusu farmakolojik etkileri için santral katekolamin düzeyinin korunmasının kritik olduğuna işaret etmiştir.



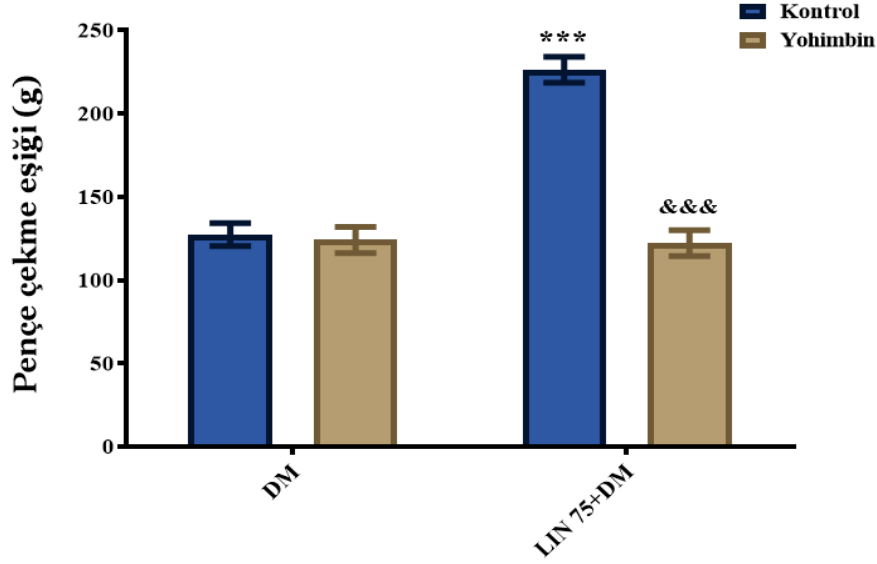
Şekil 5.9. Dinamik plantar testinde AMPT ön-uygulamasının 75 mg.kg⁻¹ linalool ile indüklenen antiallodinik cevap üzerine etkisi. *** $p<0.001$: SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; δδδ $p<0.001$: Linalool uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Linalool'ün antihiperalezik ve antiallodinik etkinliğine katekolaminerjik sistemin katılımının ortaya koyulması, söz konusu etkilere katekolaminerjik reseptörlerin de katılmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, çalışmanın bundan sonraki kısmında nöropatik ağrı ile ilişkileri iyi bilinen katekolaminerjik reseptörler olan α_2 (Kiefel ve Bodnar, 1992; Pertovaara, 2006; Pei vd., 2018) ve β_2 adreseptörlere (Choucrair-Jaafar vd., 2009; Yalçın vd. 2009a, 2009b; Turan Yücel vd., 2020) ve D₂ dopaminerjik reseptörlere (Jensen ve Yaksh, 1984; Barasi ve Duggal, 1985; Tamae vd., 2005; Cobacho vd., 2010, 2014) odaklanılmıştır.

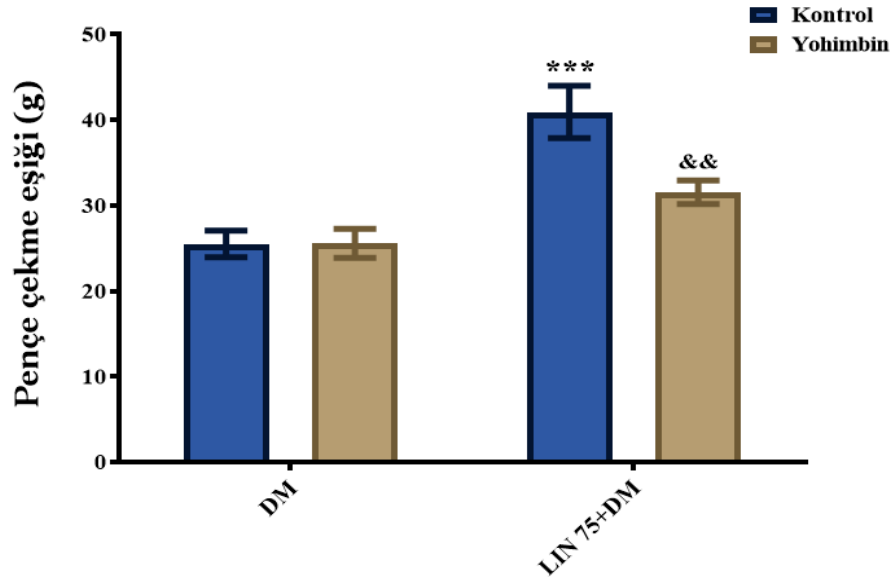
5.4.2. Yohimbin çalışmalarının bulguları

Şekil 5.10. Randall-Selitto testinde yohimbin ön-uygulamasının 75 mg.kg⁻¹ linalool ile indüklenen antihiperalezik cevap üzerine etkilerini göstermektedir. İstatistiksel analizler sıçanların Randall-Selitto testinde ölçülen pençe çekme eşik değerleri üzerinde tedavi [$F(1,28)=40.92$, $p<0.001$] ve antagonist [$F(1,28)=49.82$,

$p<0.001$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu [$F(1,28)=44.12$, $p<0.001$] ortaya koymuştur. Yohimbin ön-uygulaması linalool'un bu testteki antihiperalezik etkinliğini ortadan kaldırmıştır ($p<0.001$) (Şekil 5.10.).



Şekil 5.10. Randall-Selitto testinde yohimbin ön-uygulamasının 75 mg.kg^{-1} linalool ile indüklenen antihiperalezik cevap üzerine etkisi. *** $p<0.001$: SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; &&& $p<0.001$: Linalool uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.



Şekil 5.11. Dinamik plantar testinde yohimbin ön-uygulamasının 75 mg.kg^{-1} linalool ile indüklenen antiallodinik cevap üzerine etkisi. *** $p<0.001$: SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; && $p<0.01$: Linalool uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Şekil 5.11. dinamik plantar testinde yohimbin ön-uygulamasının 75 mg.kg^{-1} linalool ile indüklenen antiallodinik cevap üzerine etkilerini göstermektedir. İstatistiksel analizler sıçanların dinamik plantar testinde ölçülen pençe çekme eşik değerleri üzerinde tedavi [$F (1,28)=27.74, p<0.001$] ve antagonist [$F (1,28)=5.23, p<0.05$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu [$F (1,28)=5.42, p<0.05$] ortaya koymuştur. Yohimbin ön-uygulaması linalool'ün bu testteki antiallodinik etkinliğini geri çevirmiştir ($p<0.01$) (**Şekil 5.11.**).

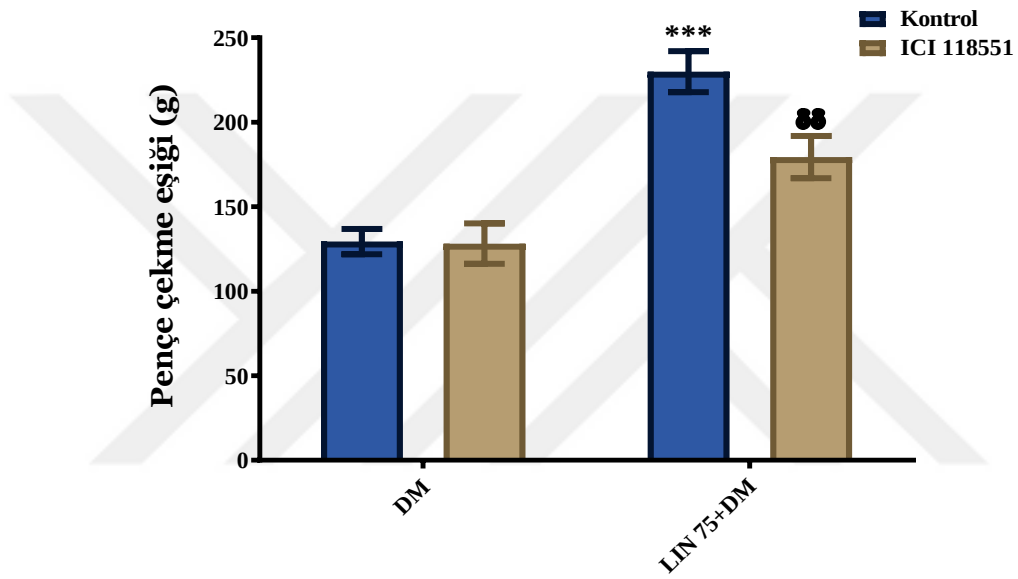
α_2 adrenerjik reseptörler dorsal boynuz nöronlarında ve primer afferent liflerin santral terminallerinde eksprese edilen ve adenilat siklaz aktivitesini düzenleyen G-proteinine kenetli reseptörlerdir. Bu reseptörler nosiseptif impulsların taşınımı ve nöropatik ağrı süreçleri ile yakından ilişkilidirler. α_2 adrenerjik reseptörlerinin aktivasyonunun, glutamat ve P maddesi gibi nöromediyatörlerin salınımını azalttıkları ve böylece ağrı iletimini baskılayarak analjeziye neden oldukları rapor edilmiştir (Millan, 2002; Yoshimura ve Furue, 2006). Yine bu reseptörlerin farklı alt-tiplerinin dorsal kök gangliyonundaki up- ve down-regülasyonlarının nöropatik ağrı gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir (Cho vd., 1997).

Klonidin, deksmedetomidin ve tizanidin gibi α_2 adrenerjik reseptör agonistlerinin nöropatik ağrıya karşı etkili oldukları çeşitli preklinik çalışmalar ile gösterilmiştir (Kiefel ve Bodnar, 1992; Pei vd., 2018). Örneğin, söz konusu ilaçlardan biri olan klonidin'in spinal uygulamasının “wide dynamic range” nöronlarında oksaliplatin uygulaması ile indüklenen hipereksitasyonu baskılayabildiği bildirilmiştir (Choi vd., 2017). Klonidin kronik ağrısı olan hastalar için epidural yolla uygulanmak üzere Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmış bir ilaçtır. α_2 adrenoseptör agonistlerinin söz konusu farmakolojik etkilerinin mekanizmasının SSS'nin supraspinal noradrenerjik projeksiyonunu taklit etmeleri ile ilişkili olduğu; nosiseptif uyarıları omuriliğin dorsal boynuzundaki α_2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu aracılığı ile inhibe ettikleri bilinmektedir (Pertovaara, 2006).

Bu tez çalışmasında, yohimbin ön-uygulamasının linalool'ün antihiperalezik ve antiallodinik etkinliğini ortadan kaldırmış olması linalool'ün nöropatik ağrı üzerine olumlu etkilerine α_2 adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiğini ortaya koymuştur.

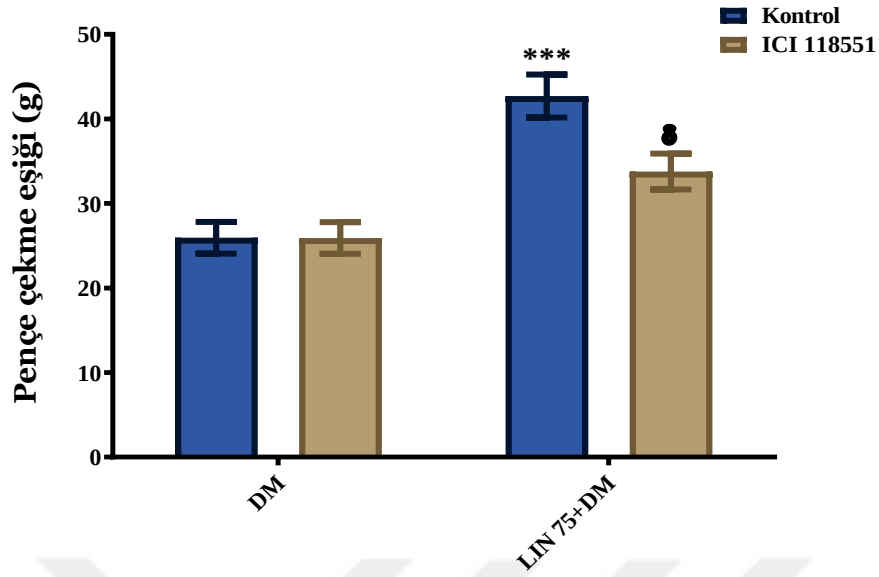
5.4.3. ICI 118,551 çalışmalarının bulguları

Şekil 5.12. Randall-Selitto testinde ICI 118,551 ön-uygulamasının 75 mg.kg⁻¹ linalool ile indüklenen antihiperalezik cevap üzerine etkilerini göstermektedir. İstatistiksel analizler sıçanların Randall-Selitto testinde ölçülen pençe çekme eşik değerleri üzerinde tedavi [F (1,28)=45.94, $p<0.001$] ve antagonist [F (1,28)=5.35, $p<0.05$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında anlamlı bir etkileşim bulunduğunu [F (1,28)=4.86, $p<0.05$] ortaya koymuştur. ICI 118,551 ön-uygulaması linalool'ün bu testteki antihiperalezik etkinliğini geri çevirmiştir ($p<0.01$) (**Şekil 5.12.**).



Şekil 5.12. Randall-Selitto testinde ICI 118,551 ön-uygulamasının 75 mg.kg⁻¹ linalool ile indüklenen antihiperalezik cevap üzerine etkisi. *** $p<0.001$: SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; δδ $p<0.01$: Linalool uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Şekil 5.13. dinamik plantar testinde ICI 118,551 ön-uygulamasının 75 mg.kg⁻¹ linalool ile indüklenen antiallodinik cevap üzerine etkilerini göstermektedir. İstatistiksel analizler sıçanların dinamik plantar testinde ölçülen pençe çekme eşik değerleri üzerinde tedavi [F (1,28)=33.64, $p<0.001$] ve antagonist [F (1,28)=4.46, $p<0.05$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörler arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu [F (1,28)=4.38, $p<0.05$] ortaya koymuştur. ICI 118,551 ön-uygulaması linalool'ün bu testteki antiallodinik etkinliğini ortadan kaldırmıştır ($p<0.05$) (**Şekil 5.13.**).



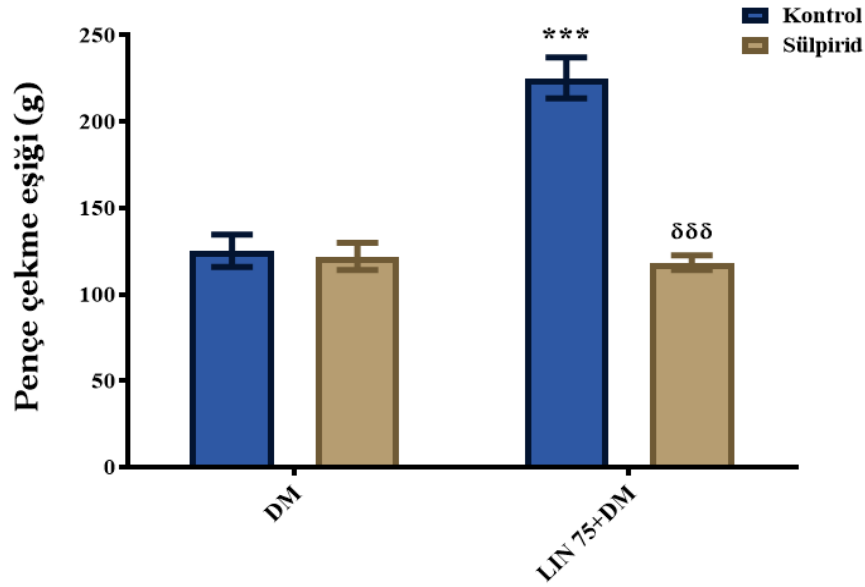
Şekil 5.13. Dinamik plantar testinde ICI 118,551 ön-uygulamasının 75 mg.kg⁻¹ linalool ile indüklenen antiallodinik cevap üzerine etkisi. ***p<0.001: SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; #p<0.05: Linalool uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, n=8.

Diğer bir adrenerjik reseptör tipi olan β -adrenoseptörler SSS’de yaygın olarak bulunan ve adenilil siklazı aktivitesini modüle eden G proteinine kenetli reseptörlerdir (Nicholas vd., 1993). Noradrenerjik sistemin ağrı ile ilişkisine dair çalışmalarda daha ziyade α_2 adrenoseptörlere odaklanılmış olsa da, ağrı modülasyonunda β adrenoseptörlerin de rol oynadığı gösterilmiştir. β_2 adrenoseptörler aracılığıyla downstream proteinlerinin uyarılmasının, sAMP bağımlı protein kinaz A’nın aktivasyonuna ve bunun da sempatik sinirlerden noradrenalin salınımında artışa neden olduğu düşünülmektedir (Boehm ve Kubista, 2002; Kubista ve Boehm, 2006). Yapılan çalışmalar özellikle β_2 adrenoseptörlerin aktivasyonlarının çeşitli ilaçların antihiperalezik ve antiallodinik etkilere aracılık ettiğine işaret etmiştir (Choucair-Jaafar vd., 2009; Yalçın vd. 2009a, 2009b; Turan Yücel vd., 2020). Nitekim bu tez çalışmasında ICI 118,551 ön-uygulamasının linalool’ün antihiperalezik ve antiallodinik etkinliğini ortadan kaldırmış olması linalool’ün söz konusu etkilerine de β_2 adrenerjik reseptörlerin katıldığını ortaya koymuştur.

5.4.4. Sülpriid çalışmalarının bulguları

Şekil 5.14. Randall-Selitto testinde sülpriid ön-uygulamasının 75 mg.kg⁻¹ linalool ile indüklenen antihiperalezik cevap üzerine etkilerini göstermektedir. İstatistiksel

analizler sıçanların Randall-Selitto testinde ölçülen pençe çekme eşik değerleri üzerinde tedavi [$F(1,28)=30.12, p<0.001$] ve antagonist [$F(1,28)=39.47, p<0.001$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörlerin arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu [$F(1,28)=34.80, p<0.001$] ortaya koymuştur. Sülpirid ön-uygulaması linalool'ün bu testteki antihiperaljezik etkinliğini ortadan kaldırmıştır ($p<0.001$) (Şekil 5.14.).

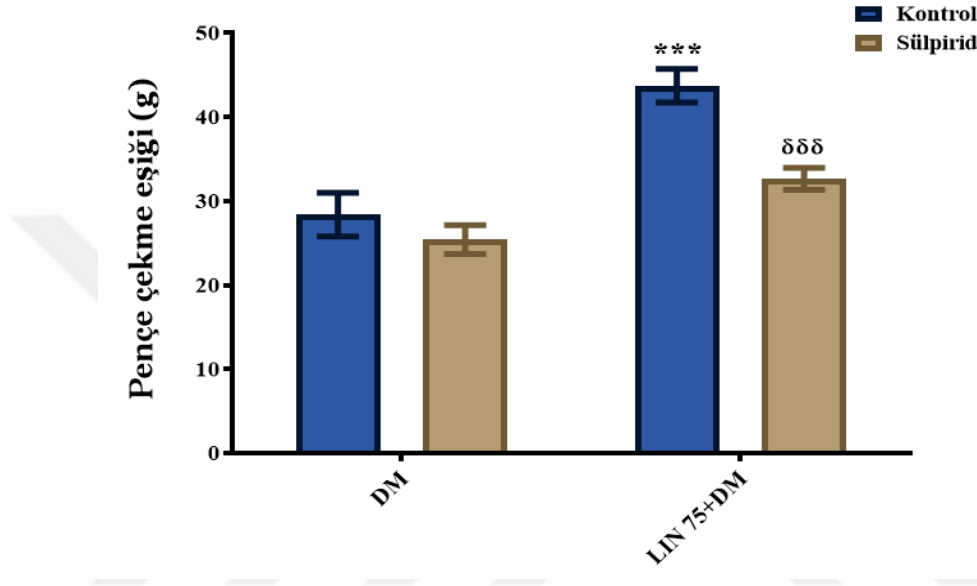


Şekil 5.14. Randall-Selitto testinde sülpirid ön-uygulamasının 75 mg.kg^{-1} linalool ile indüklenen antihiperaljezik cevap üzerine etkisi. *** $p<0.001$: SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; δδδ $p<0.001$: Linalool uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Şekil 5.15. dinamik plantar testinde sülpirid ön-uygulamasının 75 mg.kg^{-1} linalool ile indüklenen antiallodinik cevap üzerine etkilerini göstermektedir. İstatistiksel analizler sıçanların dinamik plantar testinde ölçülen pençe çekme eşik değerleri üzerinde tedavi [$F(1,28)=33.32, p<0.001$] ve antagonist [$F(1,28)=12.94, p<0.01$] faktörlerinin etkili olduğunu ve bu faktörlerin arasında da anlamlı bir etkileşim bulunduğunu [$F(1,28)=4.28, p<0.05$] ortaya koymuştur. Sülpirid ön-uygulaması linalool'ün bu testteki antiallodinik etkinliğini ortadan kaldırmıştır ($p<0.001$) (Şekil 5.15.).

Beyin sapında hem serotonerjik hem de noradrenerjik nöronlarının spinal projeksiyonları antinosisepsiyona aracılık etmektedir (Yaksh ve Wilson, 1979; Fleetwood-Walker vd., 1985; Yaksh vd., 1995; Bardin vd., 2000). Bununla birlikte katekolaminerjik sistemin diğer bir komponenti olan dopaminin de ağrının

modülasyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir (Munro, 2007; Cobacho vd., 2010; Barbaros vd., 2018; Puopolo, 2019; Turan Yücel vd., 2020). Örneğin levodopa tarafından dopaminerjik aktivitenin artırılmasının deney hayvanlarında nosisepsiyonu engellediği gösterilmiştir (Paalzow, 1992; Shimizu vd., 2004). Diğer yandan levodopa uygulaması sıçanlarda kronik konstrüksiyon hasarı ile indüklenen nöropatik ağrı modelinde mekanik ve termal (soğuk) allodiniyi hafifletmiştir (Cobacho vd., 2010).



Şekil 5.15. Dinamik plantar testinde sülpirid ön-uygulamasının 75 mg.kg⁻¹ linalool ile indüklenen antiallodinik cevap üzerine etkisi. *** $p < 0.001$: SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık; δδδ $p < 0.001$: Linalool uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi, $n=8$.

Literatürde ağrı algısının supraspinal dopaminerjik yollar ile kontrol edilebileceğine ilişkin çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (Wood, 2008; Potvin vd., 2009). Omurilikteki dopaminerjik nöron sonlanmalarının, A11 periventriküler hipotalamik grup nöronlarından kaynaklandığı bilinmektedir (Björklund ve Skagerberg, 1979; Skagerberg ve Lindvall, 1985). Spinal laminalara geniş çapta projekte olan A11 nöronlarının uyarılmasının, omurilikteki nosiseptif yanıtları bastırdığı gösterilmiştir (Fleetwood-Walker vd., 1988). Söz konusu antinosisepsiyonun; postsinaptik substantia gelatinosa nöronlarının D₂ benzeri reseptörlerinin aktivasyonu sonucu G-proteini aracılığıyla K⁺ dışı akımının indüklemesinden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (Tamae vd., 2005). Omurilikteki dopaminerjik terminallerin nosiseptif iletimi modüle etmelerinin yanı sıra diğer monoaminlerin aracılık ettiği antinosisepsiyonu da

artırdıkları gösterilmiştir (Jensen ve Yaksh, 1984; Barasi ve Duggal, 1985; Fleetwood-Walker vd., 1988; Gao vd., 2001; Tamae vd., 2005; Munro, 2007; Lapirot vd., 2011; Taniguchi vd., 2011).

D₂ dopaminerjik reseptörler, dopaminin ağrı ile yakından ilişkili olan bir reseptör alttipidir. Yapılan bir çalışmada kuyruk çekme testinde dopamin'in intratekal uygulaması ile oluşan termal antinosiseptif etkinliğe D₂ benzeri dopaminerjik reseptörlerin aracılık ettiği gösterilmiştir (Jensen ve Yaksh, 1984; Barasi ve Duggal, 1985). Diğer bir çalışmada levodopa'nın periferik mononöropatili sıçanlarda D₂-reseptörler aracılı antiallodinik etkilere neden olduğu gösterilmiştir (Cobacho vd., 2010). Aynı grup tarafından daha sonra yapılan bir çalışmada ise seçici bir D₂ dopaminerjik reseptör agonisti olan kuinpirol'ün sıçanlarda siyatik sinir ligasyonu ile indüklenen nöropatik ağrı semptomlarını hafiflettiği gösterilmiştir (Cobacho vd., 2014). Nitekim bu tez çalışmasında, sülpirid ön-uygulamasının linalool'ün antihiperaljezik ve antiallodinik etkinliğini ortadan kaldırmış olması, D₂/D₃ dopaminerjik reseptörlerin, linalool'ün nöropatik ağrı üzerindeki olumlu etkilerine de katıldığına işaret etmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında bir monoterpen olan linalool'ün antioksidan, antiinflamatuvar, nöroprotektif, lokal anestezik ve analjezik (Peana vd., 2003; Leal-Cardoso vd., 2010; Duarte vd., 2016; Tashiro vd., 2016; Jabir vd., 2018; de Lucena vd., 2020; Higa vd., 2021; Kashiwadani vd., 2021; Yuan vd., 2021) etkilerinden hareketle diyabet ile indüklenen nöropatik ağrı üzerine potansiyel etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Deneyssel diyabet modeli tek doz STZ enjeksiyonu ile indüklenmiştir. Nöropatik ağrının oluşması için 4 hafta beklenmiştir (Üçel vd., 2015; Aydın vd., 2016; Barbaros vd., 2018; Turan Yücel vd., 2020). Daha sonra diyabetik sıçanlara iki hafta süre ile 75 ve 150 mg.kg⁻¹ dozlarda linalool tedavisi uygulanmıştır. Subakut linalool uygulamalarının sıçanların kan glukoz düzeyleri üzerine etkisi açlık kan glukoz ölçümleri ile; mekanik uyaran ile indüklenen hiperaljezi ve allodini üzerine olası etkileri ise sırasıyla Randall-Selitto analjezimetre ve Dinamik plantar test cihazları ile değerlendirilmiştir. Deney gruplarındaki sıçanların toplam aktivite, ambulator hareket ve streotipik aktivite sayıları da aktivitemetre cihazı ile kaydedilmiştir.

İstatistiksel analiz sonuçları linalool'ün uygulandığı dozlarda sıçanların kan glukoz seviyeleri üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur. Diğer yandan, bu monoterpen her iki testte de 75 ve 150 mg.kg⁻¹ dozlarında diyabetik sıçanlarda azalan pençe çekme eşik değerlerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artırmıştır. Linalool referans ilaç olan gabapentin ile kıyaslanabilir ölçüde antihiperaljezik ve antiallodinik etkiler göstermiştir. Linalool uygulamalarının diyabetik sıçanların toplam aktivite, ambulator hareket ve streotipik aktivite sayılarını değiştirmemiş olması, söz konusu antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerin spesifik olduğunu ortaya koymuş olması açısından önemlidir. Diğer yandan linalool'ün diyabetik sıçanlardaki hiperglisemiye düzeltici bir etkisi olmadığı göz önünde bulundurulursa, bu monoterpenin nöropatik ağrı üzerine olumlu etkisine metabolik iyileşmeden ziyade analjezi ile ilgili farmakolojik mekanizmaların aracılık ettiği düşünülebilir.

Bu tez çalışması kapsamında linalool'ün antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerinin altında yatan mekanizmaları araştırmak üzere katekolamin sentez inhibitörü ajan olan AMPT ile mekanistik çalışmalar yapılmıştır. AMPT ön-uygulamasının linalool'ün antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerini ortadan kaldırmış olması, santral

katekolamin düzeyinin bu monoterpenin söz konusu farmakolojik etkileri için kritik olduğuna işaret etmiştir. Katekolaminerjik sistemin etkide oynadığı rol aydınlatıldıktan sonra, linalool'ün etkinliğine adrenerjik ve dopaminerjik reseptörlerin olası katılımları araştırılmıştır. Bu amaçla nöropatik ağrı ile ilişkileri iyi bilinen α_2 -adrenerjik, β_2 -adrenerjik ve D₂/D₃-dopaminerjik reseptörlere odaklanılmıştır. Yohimbin (α_2 -adrenerjik reseptör blokörü), ICI 118,551 (β_2 -adrenerjik reseptör blokörü) ve sülpirid (D₂/D₃-dopaminerjik reseptör blokörü) ön-uygulamaları linalool'ün antihiperalezik ve antiallodinik etkinliğini ortadan kaldırmıştır. Bu bulgular linalool'ün söz konusu etkilerine α_2 -adrenerjik, β_2 -adrenerjik ve D₂/D₃-dopaminerjik reseptörlerin aracılık ettiğini ortaya koymuştur.

Bu çalışmada linalool'ün mekanik uyaran kaynaklı hiperalezi ve allodini üzerine etkisi araştırılmış olmakla birlikte, bu fitokimyasalın örneğin termal uyaran ile indüklenen nöropatik ağrıya karşı da etkinlik göstermesi mümkündür. Bu bağlamda, linalool'ün farklı uyaranlar ile indüklenen ağrıya karşı etkinliğinin de araştırılmasında yarar vardır.

Bu çalışmada linalool'ün antihiperalezik ve antiallodinik etkilerine aracılık eden bazı mekanizmalar aydınlatılmış olmakla birlikte, söz konusu etkilere katkıda bulunmuş olabilecek diğer endojen sistemlerin de araştırılması gerekmektedir. Linalool'ün akut antinoseptif etkisine glutamaterjik ve GABAerjik sistemlerin, opioid reseptörlerin, nitrik oksit'in, A_{1A} ve A_{2A} adenosinerjik reseptörlerin, muskarinik M₂ reseptörlerin, potasyum kanallarının ve voltaj kapılı Na⁺ ve Ca⁺⁺ kanallarının aracılık ettiğine ilişkin önceki çalışmalar (Peana vd., 2003, 2004b, 2006; Batista vd., 2008; Leal-Cardoso vd., 2010; Sakurada vd., 2011; Katsuyama vd., 2012, 2015; Li vd., 2020), söz konusu mekanizmaların bu monoterpenin antihiperalezik ve antiallodinik etkilerine de aracılık edebileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, linalool'ün etki mekanizmasını kesin olarak aydınlatmak üzere daha detaylı mekanistik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Diyabetik nöropatinin etiyopatogenezinden hareketle, linalool'ün antiinflamatuvar etkinliğinin söz konusu antihiperalezik ve antiallodinik etkilere ne ölçüde katıldığı da araştırılabilir. Diğer yandan, linalool'ün nioseptif nöronların morfolojileri ve işlevleri üzerindeki etkileri de detaylı moleküler çalışmalar ile aydınlatılabilir.

Bu tez çalışmasında elde edilen bulgular linalool'ün GBP ile kıyaslanabilir ölçüde güçlü bir etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuş olmakla birlikte, bu fitokimyasalın

diyabete bağlı nöropatik ağrı tedavisinde etkin bir ajan olarak kabul edilebilmesi için kapsamlı biçimde dizayn edilmiş güvenlik ve klinik etkililik çalışmalarına ihtiyaç duyulacağı açıktır.



KAYNAKÇA

- Abacı, A., Böber, E. ve Büyükgebiz, A. (2007). Tip 1 diyabet, *Güncel Pediyatri*, 5, 1–10.
- Abacı, A., Böber, E. ve Büyükgebiz, A. (2008). Tip 1 diyabetin uzun dönem izlemi. *Güncel Pediyatri*, 6, 111–1118.
- Abbott C.A., Malik R.A., van Ross E.R., Kulkarni J. and Boulton A.J. (2011). Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the UK. *Diabetes Care*, 34, 2220–2224.
- Aelenei, P., Rimbu, C.M., Guguianu, E., Dimitriu, G., Aprotosoiaie, A.C., Brebu, M., Horhoge, C.E., and Miron, A. (2019). Coriander essential oil and linalool - interactions with antibiotics against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Lett. Appl. Microbiol.*, 68 (2), 156–164.
- Ahmed, A.M. (2002). History of diabetes mellitus. *Saudi Med. J.*, 23, 373–378.
- Albers J.W. and Pop-Busui R. (2014). Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr. Neurol. Neuroscii Rep.*, 14 (8), 473.
- Ali, O. (2013). Genetics of type 2 diabetes. *World J. Diabetes*, 4 (4), 114–123.
- Alleman, C.J., Westerhout, K.Y., Hensen, M., Chambers, C., Stoker, M., Long, S. and van Nooten, F.E. (2015). Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: A review of the literature. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 109 (2), 215–225.
- Altınok-Yipel, F., Tekeli, İ.O., Özsoy, Ş.Y., Güvenç, M., Kaya, A. and Yipel, M. (2020). Hepatoprotective activity of linalool in rats against liver injury induced by carbon tetrachloride. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, 90 (3-4), 302–308.
- Altinoz, E., Oner, Z., Elbe, H., Uremis, N., and Uremis, M. (2021). Linalool exhibits therapeutic and protective effects in a rat model of doxorubicin-induced kidney injury by modulating oxidative stress. *Drug Chem. Toxicol.*, 1–7.
- Alves, S., Duarte, A., Sousa, S., and Domingues, F.C. (2016). Study of the major essential oil compounds of *Coriandrum sativum* against *Acinetobacter baumannii* and the effect of linalool on adhesion, biofilms and quorum sensing. *Biofouling*, 32 (2), 155–165.

- Ambrosch S., Duliban C., Heger H., Moser E., Laistler E., Windischberger C. and Heuberger E. (2018). Effects of 1,8-cineole and (–)-Linalool on functional brain activation in a working memory task, *Flavour Fragr. J.*, 33, 235–244.
- American Diabetes Association (1997). Clinical practice recommendations 1997. *Diabetes Care*, 20 (Suppl 1), S1–70.
- An, Q., Ren, J.N., Li, X., Fan, G., Qu, S.S., Song, Y., Li, Y. and Pan, S.Y. (2021). Recent updates on bioactive properties of linalool, *Food Funct.*, 12(21), 10370-10389.
- Aring, A.M., Jones, D.E. and Falko, J.E. (2005). Evaluation and prevention of diabetic neuropathy. *Am. Fam. Physician*, 71 (11), 2123–2128.
- Asghar, O., Petropoulos, I.N., Alam, U., Jones, W., Jeziorska, M., Marshall, A., Ponirakis, G., Fadavi, H., Boulton, A.J., Tavakoli, M. and Malik, R.A. (2014). Corneal confocal microscopy detects neuropathy in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, 37 (9), 2643–2646.
- Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S. and Nurmikko, T. (2010). EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol.*, 17 (9), 1113–e88.
- Ay, S. ve Evcik, D. (2007). Nöropatik ağrı ve tedavisi. *Yeni Tıp Dergisi*, 24 (2), 70–74.
- Balakumar P., Rohilla A., Krishan P., Solairaj P. and Thangathirupathi A. (2010). The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. *Pharmacol. Res.*, 61, 482–488.
- Balducci, S., Iacobellis, G., Parisi, L., Di Biase, N., Calandriello, E., Leonetti, F., and Fallucca, F. (2006). Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J. Diabetes Complications*, 20 (4), 216–223.
- Bansal V., Kalita J. and Misra U.K. (2006). Diabetic neuropathy. *Postgrad Med. J.*, 82, 95–100.
- Barbaros, M.B. (2018). *Atomoksetin'in streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda gelişen hiperaljezi üzerine etkilerinin araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Barrera-Sandoval, A.M., Osorio, E. ve Cardona-Gómez, G.P. (2019). Microglial-targeting induced by intranasal linalool during neurological protection postischemia. *Eur. J. Pharmacol.*, 857, 172420.
- Başer, H.C. (2009). Uçucu yağlar ve aromaterapi, *Fitomed*, 7, 8–25.

- Batista, P.A., Werner, M.F.P., Oliveira, E.C., Burgos, L., Pereira, P., Brum, L.F. and Santos, A.R. (2008). Evidence for the involvement of ionotropic glutamatergic receptors on the antinociceptive effect of (-)-linalool in mice. *Neurosci Lett.*, 440, 299–303.
- Bayram, E. ve Elçioğlu, K. (2016). Diyabetik nöropatiye güncel tedavi yaklaşımları, *Marmara Pharm. J.*, 20, 252–262.
- Beier, R.C., Byrd II, J.A., Kubena, L.F., Hume, M.E., McReynolds, J.L., Anderson, R.C. and Nisbet, D.J. (2014). Evaluation of linalool, a natural antimicrobial and insecticidal essential oil from basil: Effects on poultry. *Poult. Sci.*, 93, 267–27.
- Bellamy, L., Casas, J.P., Hingorani, A.D. and Williams, D. (2009). Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 373 (9677), 1773–1779.
- Berker, E. (2005). Nöropatik ağrı ve fizyopatolojik mekanizmalar. *Turk. J. Phys. Med. Rehab.*, 51 (Suppl A), A1-A5.
- Beyreuther, B.K., Callizot, N., Brot, M.D., Feldman, R., Bain, S.C. and Stöhr, T. (2007). Antinociceptive efficacy of lacosamide in rat models for tumor- and chemotherapy-induced cancer pain, *Eur. J. Pharmacol.*, 565 (1-3), 98–104.
- Bickers, D., Calow, P., Greim, H., Hanifin, J.M., Rogers, A.E., Saurat, J.H., Sipes, I.G., Smith, R.L. and Tagami, H. (2003). A toxicologic and dermatologic assessment of linalool and related esters when used as fragrance ingredients, *Food Chem. Toxicol.*, 41, 919–942.
- Biessels, G.J., Bril, V., Calcutt, N.A., Cameron, N.E., Cotter, M.A., Dobrowsky, R., Feldman, E.L., Fernyhough, P., Jakobsen, J., Malik, R. A., Mizisin, A. P., Oates, P. J., Obrosova, I. G., Pop-Busui, R., Russell, J. W., Sima, A. A., Stevens, M. J., Schmidt, R. E., Tesfaye, S., Veves, A., Vinik, A.I., Wright, D.E., Yagihashi, S., Yorek, M.A., Ziegler, D. and Zochodne, D.W. (2014). Phenotyping animal models of diabetic neuropathy: a consensus statement of the diabetic neuropathy study group of the EASD (Neurodiab). *J. Peripher. Nerv. Syst.*, 19 (2), 77–87.
- Bongaerts, B.W., Rathmann, W., Heier, M., Kowall, B., Herder, C., Stöckl, D., Meisinger, C. and Ziegler, D. (2013). Older subjects with diabetes and prediabetes are frequently unaware of having distal sensorimotor polyneuropathy: the KORA F4 study. *Diabetes Care*, 36 (5), 1141–1146.

- Bordet, T., Buisson, B., Michaud, M., Abitbol, J.L., Marchand, F., Grist, J., Andriambeloson, E., Malcangio, M. and Pruss, R.M. (2008). Specific antinociceptive activity of cholest-4-en-3-one, oxime (TRO19622) in experimental models of painful diabetic and chemotherapy-induced neuropathy, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 326 (2), 623–632.
- Borucu I. S., Aydın Ş., Kuloğlu Pazarcı N., Gökyiğit M. ve Altuntaş Y. (2015). Diyabetes Mellitusta iyi glisemik kontrol ile nöropati gelişimi önlenabilir mi? *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni*, 49 (4), 243–247.
- Boulton, A.J. (2007). Diabetic neuropathy: classification, measurement and treatment. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 14 (2), 141–145.
- Boyle, J., Eriksson, M.E., Gribble, L., Gouni, R., Johnsen, S., Coppini, D.V. and Kerr, D. (2012). Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*, 35 (12), 2451–2458.
- Bril, V., England, J., Franklin, G.M., Backonja, M., Cohen, J., Del Toro, D., Feldman, E., Iverson, D.J., Perkins, B., Russell, J.W., Zochodne, D., American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, & American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (2011). Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*, 76 (20), 1758–1765.
- Callaghan, B.C. and Feldman, E.L. (2014). Painful diabetic neuropathy: many similarly effective therapies with widely dissimilar costs. *Ann. Intern. Med.*, 161 (9), 674–675.
- Callaghan, B.C., Xia, R., Banerjee, M., de Rekeneire, N., Harris, T.B., Newman, A.B., Satterfield, S., Schwartz, A.V., Vinik, A.I., Feldman, E.L., Strotmeyer, E.S. and Health ABC Study (2016). Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care*, 39 (5), 801–807.

- Cameron N.E., Eaton S.E., Cotter M.A. and Tesfaye S. (2001). Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia*, 44, 1973–88.
- Can, Ö.D., Öztürk, Y., Öztürk, N., Sagratini, G., Ricciutelli, M., Vittori, S. and Maggi, F. (2011). Effects of treatment with St. John's Wort on blood glucose levels and pain perceptions of streptozotocin- diabetic rats. *Fitoterapia*, 82 (4), 576–584.
- Caputo, L., Piccialli, I., Ciccone, R., de Caprariis, P., Massa, A., De Feo, V. and Pannaccione, A. (2021). Lavender and coriander essential oils and their main component linalool exert a protective effect against amyloid- β neurotoxicity. *Phytother. Res.*, 35 (1), 486–493.
- Chanotiya, C.S. and Yadav, A. (2009). Enantiomeric composition of (3R)-(-)-and (3S)-(+)-linalool in various essential oils of indian origin by enantioselective capillary gas chromatography-flame ionization and mass spectrometry detection methods., *Nat. Prod. Commun.*, 4 (4), 563–566.
- Chatterjee, S., Khunti, K. and Davies M.J. (2017). Type 2 diabetes. *Lancet*, 389, 2239–2251.
- Chattopadhyay, M., Zhou, Z., Hao, S., Mata, M. and Fink, D.J. (2012). Reduction of voltage gated sodium channel protein in DRG by vector mediated miRNA reduces pain in rats with painful diabetic neuropathy, *Mol. Pain*, 8, 17.
- Cheng, B., Lin, C., Yeh, T. and Chang, S.T. (2012). Potential source of S-(-)-linalool from *Cinnamomum osmophloeum* ct. linalool leaf: essential oil profile and enantiomeric purity. *J. Agric. Food. Chem.*, 60, 7623–7628.
- Cheng, B.H., Sheen, L.Y., and Chang, S.T. (2014). Evaluation of anxiolytic potency of essential oil and S-(+)-linalool from *Cinnamomum osmophloeum* ct. linalool leaves in mice. *J. Tradit. Complement. Med.*, 5 (1), 27–34.
- Ciftci H., Dayangac A., Ozkaya A., Cevrimli B. S., Erdag R., Olcucu A. and Ates S. (2011). Multi-element determination of macro and trace elements in kidney of DMBA and linalool applied guinea pigs by inductively-coupled plasma atomic emission spectrometry (ICP-AES), *Fresenius Environ. Bull.*, 20, 818–822.
- Costa, T.D.S.A., Vieira, R.F., Bizzo, H.R., Silveira, D. and Gimenes, M.A. (2012). Secondary metabolites. *Embrapa Agroindústria de Alimentos-Capítulo em livro científico (ALICE)*.

- Coustan D.R. and Carpenter M.W. (1998). The diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Care*, 21 (2), 5–8.
- Dahl-Jørgensen, K., Brinchmann-Hansen, O., Hanssen, K.F., Ganes, T., Kierulf, P., Smeland, E., Sandvik, L., and Aagenaes, O. (1986). Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy: the Oslo study. *British Med. J., (Clinical research ed.)*, 293 (6556), 1195–1199.
- Danaei, G., Finucane, M.M., Lu, Y., Singh, G.M., Cowan, M.J., Paciorek, C.J., Lin, J.K., Farzadfar, F., Khang, Y.H., Stevens, G.A., Rao, M., Ali, M.K., Riley, L.M., Robinson, C.A. and Ezzati, M. (2011). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 378: 31–40.
- Davies, J.L., Kawaguchi, Y., Bennett, S.T., Copeman, J.B., Cordell, H.J., Pritchard, L.E., Reed, P.W., Gough, S.C., Jenkins, S.C. and Palmer, S.M. (1994). A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature*, 371, 130–136.
- De Fronzo, R, Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., Kahn, C. R., Shulman, G. I., Simonson, D. C., Testa, M. A. and Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Dis. Primers*, 1 (1), 1–22.
- de Lucena, J.D., Gadelha-Filho, C.V.J., da Costa, R.O., de Araújo, D.P., Lima, F.A.V., Neves, K.R.T., and de Barros Viana, G.S. (2020). L-linalool exerts a neuroprotective action on hemiparkinsonian rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 393 (6), 1077–1088.
- Deepa B. and Anuradha C.V. (2011). Linalool, a plant derived monoterpene alcohol, rescues kidney from diabetes-induced nephropathic changes via blood glucose reduction, *Diabetol. Croat.*, 40, 121–137.
- Deepa, B. and Venkatraman Anuradha, C. (2013). Effects of linalool on inflammation, matrix accumulation and podocyte loss in kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Toxicol. Mech. Methods*, 23 (4), 223–234.
- Değirmenci, Y., Keçeci, H. ve Özışık Karaman, H.I. (2011). Diyabetik Nöropatili Hastaların Nöropatik Ağrı ve Depresyon Tedavisinde, Antidepresan ve

- Antiepileptik Kullanımı: Bir Karşılaştırma Çalışması. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 18 (3), 149–154.
- Demir, E. ve Yılmaz, Ö. (2014). Streptozotosin ile Tip-1 diyabet oluşturulan sıçanlarda acı badem yağının serum ve eritrositlerdeki bazı biyokimyasal parametrelere etkisi. *Marmara Pharm. J.*, 18, 13–21.
- Deshpande, A.D., Harris-Hayes, M. and Schootman, M. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys. Ther.*, 88 (11), 1254–1264.
- Dietrich, I., Braga, G.A., de Melo F.G. and da Costa Silva Silva A.C.C. (2017). The diabetic foot as a proxy for cardiovascular events and mortality review. *Curr. Atheroscler Rep.* 19, 44.
- Dimeglio, L.A., Evans-Molina, C. and Oram, R.A. (2018). Type 1 diabetes, *Lancet*, 391 (10138), 2449–2462.
- Dinççağ, N. (2011). Diabetes mellitus tanı ve tedavisinde güncel durum, *İç Hastalıkları Dergisi*, 18 (4), 181–223.
- Dobretsov, M., Hastings, S.L., Romanovsky, D., Stimers, J.R. and Zhang, J.M. (2003). Mechanical hyperalgesia in rat models of systemic and local hyperglycemia. *Brain Res.*, 960, 174–183.
- Dobson, M. (1776). Experiments and observations on the urine in diabetes. *Med. Obs. Inq.*, 5, 298–316.
- Dos Santos, É., Maia, C., Fontes Junior, E.A., Melo, A.S., Pinheiro, B.G. and Maia, J. (2018). Linalool-rich essential oils from the Amazon display antidepressant-type effect in rodents. *J. Ethnopharmacol.*, 212, 43–49.
- Dowell, D., Haegerich, T.M. and Chou, R. (2016). CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *JAMA*, 315, 1624–1645.
- Duarte, A., Luís, A., Oleastro, M., Domingues, F.C. (2016). Antioxidant properties of coriander essential oil and linalool and their potential to control *Campylobacter* spp. *Food Cont.*, 61, 115–122.
- Durgadevi, R., Veera Ravi, A., Alexpandi, R., Krishnan Swetha, T., Abirami, G., Vishnu, S. and Karutha Pandian, S. (2019). Virulence targeted inhibitory effect of linalool against the exclusive uropathogen *Proteus mirabilis*. *Biofouling*, 35 (5), 508–525.
- Dursun, E.M.A. ve Kızıltan, G. (2019). Gestasyonel diyabet ve risk faktörleri, *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4 (2), 132–146.

- Dworkin, R.H., Jensen, M.P., Gammaioni, A.R., Olaleye, D.O. and Galer, B.S. (2007). Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. *J. Pain*, 8, 118–126.
- Dyck, P.J. and Giannini, C. (1996). Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J. Neuropathol Exp. Neurol.*, 55, 1181–1193.
- Dyck, P.J., Albers, J.W., Andersen, H., Arezzo, J.C., Biessels, G.J., Bril, V., Feldman, E.L., Litchy, W.J., O'Brien, P.C., Russell, J.W. and Toronto Expert Panel on Diabetic Neuropathy (2011). Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 27 (7), 620–628.
- Eknoyan, G. and Nagy, J. (2005). A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 12, 223–229.
- Elisabetsky, E., Marschner, J. and Souza, D.O. (1995). Effects of linalool on glutamatergic system in the rat cerebral cortex. *Neurochem. Res.*, 20, 461–565.
- Elwen, F.R., Huskinson, A., Clapham, L., Bottomley, M.J., Heller, S.R., James, C., Abbas, A., Baxter, P. and Ajjan, R.A. (2015). An observational study of patient characteristics and mortality following hypoglycemia in the community. *BMJ Open Diabetes Res. Care*, 3 (1), e000094.
- Feldman, E.L., Callaghan, B.C., Pop-Busui, R., Zochodne, D.W., Wright, D.E., Bennett, D.L., Bril, V., Russell J.W. and Viswanathan, V. (2019) Diabetic neuropathy, *Nat. Rev. Dis. Primers*, 5, 41.
- Feldman, E.L., Nave, K.A., Jensen, T.S. and Bennett, D.L.H. (2017). New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*, 93, 1296–313.
- FEMA (1997) FEMA Database: linalool. (FEMA No. 2635), Washington, DC, Flavor and Extract Manufacturers' Association.
- Finnerup, N.B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R.H., Gilron, I., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Kamerman, P.R., Lund, K., Moore, A., Raja, S.N., Rice, A.S., Rowbotham, M., Sena, E., Siddall, P., Smith, B.H. and Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.*, 14 (2), 162–173.
- Forbes, J.M. and Cooper, M.E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiol. Rev.*, 93 (1), 137–188.

- Forman, L.J. (1999). NMDA receptor antagonism produces antinociception which is partially mediated by brain opioids and dopamine. *Life Sci.*, 64 (21), 1877–1887.
- Franklin, G.M. (2014). Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 83, 1277–1284.
- Freeman, R., Durso-Decruz, E. and Emir, B. (2008). Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*, 31, 1448–1454.
- Freeman, R., Raskin, P., Hewitt, D.J., Vorsanger, G.J., Jordan, D.M., Xiang, J., Rosenthal, N.R., and CAPSS-237 Study Group (2007). Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr. Med. Res. Opin.*, 23 (1), 147–161.
- Fujii T, Furukawa S, Suzuki S. (1972). Studies on compounded perfumes for toilet goods. On the non-irritative compounded perfumes for soaps. *Yukugaku*, 21, 904–908.
- Gaworski CK, Vollmuth TA, Dozier MM, Heck JD, Dunn LT, Ratajczka KHV, Thomas PT. (1994) An immunotoxicity assessment of food flavoring ingredients. *Food Chem. Toxicol.*, 32, 409–415.
- Goldstein, D.J., Lu, Y., Detke, M.J., Lee, T.C. and Iyengar, S. (2005). Duloxetine versus placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*, 116, 109–118.
- Gore, M., Brandenburg, N.A., Dukes, E., Hoffman, D.L., Tai, K.S. and Stacey, B. (2005). Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J. Pain Symptom Manage.*, 30, 374–385.
- Griebeler, M.L., Morey-Vargas, O.L., Brito, J.P., Tsapas, A., Wang, Z., Carranza Leon, B.G., Phung, O.J., Montori, V.M. and Murad, M.H. (2014). Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann. Intern. Med.*, 161 (9), 639–649.
- Guo, F., Chen, Q., Liang, Q., Zhang, M., Chen, W., Chen, H., Yun, Y., Zhong, Q. and Chen, W. (2021). Antimicrobial activity and proposed action mechanism of linalool against *Pseudomonas fluorescens*. *Front. Microbiol.*, 12, 562094.

- Hamamcıoğlu, A.C. (2017). Diyabette Oksidatif Stres ve Antioksidanların Rolü, *Türk Diab. Obez.*, 1, 7–13.
- Harati, Y., Gooch, C., Swenson, M., Edelman, S. V., Greene, D., Raskin, P., Donofrio, P., Cornblath, D., Olson, W. H. and Kamin, M. (2000). Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J. Diabetes Complications*, 14 (2), 65–70.
- Hargreaves, K., Dubner, R., Brown, F., Flores, C. and Joris, J. (1988). A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia, *Pain*, 32 (1), 77–88.
- Harjutsalo, V., Sjöberg, L. and Tuomilehto, J. (2008). Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*, 371, 1777–1782.
- Herrier R.N., Apgar D.A., Boyce R.W., Foster S.L.(Eds.), (2015). *Patient Assessment in Pharmacy*. McGraw Hill.
- Higa, Y., Kashiwadani, H., Sugimura, M. and Kuwaki, T. (2021). Orexinergic descending inhibitory pathway mediates linalool odor-induced analgesia in mice. *Sci. Rep.*, 11 (1), 9224.
- Hosseini, M., Boskabady, M.H. and Khazdir, M.R. (2021). Neuroprotective effects of *Coriandrum sativum* and its constituent, linalool: A review. *Avicenna J. Phytomedicine*, 11 (5), 436.
- Hsouna, A.B., Dhibi, S., Dhifi, W., Saad, R.B., Brini, F., Hfaïdh, N. and Mnif, W. (2019). Essential oil from halophyte *Lobularia maritima*: protective effects against CCl₄-induced hepatic oxidative damage in rats and inhibition of the production of proinflammatory gene expression by lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *RSC Advances*, 9 (63), 36758–36770.
- Hsu, C.C., Lai, W.L., Chuang, K.C., Lee, M.H. and Tsai, Y.C. (2013). The inhibitory activity of linalool against the filamentous growth and biofilm formation in *Candida albicans*. *Med. Mycol. J.*, 51(5), 473–482.
- Im, S., Kim, S.R., Park, J.H., Kim, Y.S. and Park, G.Y. (2012). Assessment of the medial dorsal cutaneous, dorsal sural, and medial plantar nerves in impaired glucose tolerance and diabetic patients with normal sural and superficial peroneal nerve responses. *Diabetes Care*, 35 (4), 834–839.

- International Diabetes Federation (2003). The Global Burden of Diabetes, In: Diabetes Atlas Executive Summary. D. Gan (Ed.) *International Diabetes Federation*, Brussels, 7.
- Jabir, M.S., Taha, A.A. and Sahib, U.I. (2018). Antioxidant activity of linalool. *Engineer. Technol. J.*, 36 (1), 64–67.
- Jalal, H., Buchanich, J.M., Roberts, M.S., Balmert, L.C., Zhang, K. and Burke, D.S. (2018). Changing dynamics of the drug overdose epidemic in the United States from 1979 through 2016. *Science*, 361(6408), eaau1184.
- Jin L., Liu X., Bian C., Sheng J., Song Y. and Zhu Y. (2020). Fabrication linalool-functionalized hollow mesoporous silica spheres nanoparticles for efficiently enhance bactericidal activity, *Chin. Chem. Lett.*, 31, 2137–2141
- Kahn, S.E., Prigeon, R.L., McCulloch, D.K., Boyko, E.J., Bergman, R.N., Schwartz, M.W., Neifing, J.L., Ward, W.K., Beard, J.C. and Palmer, J.P. (1993). Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes*, 42, 1663–1672.
- Kamatou, G.P.P. and Viljoen, A.M. (2008). Linalool – A review of a biologically active compound of commercial importance. *Nat. Prod. Commun.*, 3 (7), 1183–1192.
- Karlberg A.T. (2003) Fragrance allergy: caused by oxidation of common fragrances: diagnosis and prevention. Abstract. 14th International Congress of Contact Dermatitis, Seoul, South Korea.
- Kartal, A.M., Çağırğan, G., Tıǧlı, H., Güngör, Y., Karakuş, N. ve Gelen, M. (2008). Tip 2 diyabetli hastaların bakım ve tedaviye yönelik tutumları ve tutumu etkileyen faktörler, *TAF Prev. Med. Bull.*, 7 (3), 223–230.
- Kashiwadani, H., Higa, Y., Sugimura, M. and Kuwaki, T. (2021). Linalool odor-induced analgesia is triggered by TRPA1-independent pathway in mice. *Behav. Brain Funct.*, 17 (1), 3.
- Kautzky-Willer, A., Bancher-Todesca, D., Pollak, A., Repa, A., Lechleitner, M. and Weitgasser, R. (2012). Gestationsdiabetes (GDM) [Gestational diabetes mellitus]. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 124 (2), 58–65.
- Kaya, C., Özçelik, B. ve Vardar, G. (2000). Gestasyonel diabet tarama ve tanısında yeni yaklaşımlar, *Türkiye Klinkleri Jin. Obs.*, 10, 141–145.

- Keenan, H.A., Sun, J.K., Levine, J., Doria, A., Aiello, L.P., Eisenbarth, G., Bonner-Weir, S. and King, G.L. (2010). Residual insulin production and pancreatic β -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*, 59, 2846–2853.
- Khan, A., Ahmad, A., Khan, L.A. and Mansoor, N. (2014). Ocimum sanctum (L.) essential oil and its lead molecules induce apoptosis in *Candida albicans*. *Res. Microbiol.*, 165, 411–419.
- Kioskli, K., Scott, W., Winkley, K., Kylakos, S. and McCracken, L.M. (2019). Psychosocial factors in painful diabetic neuropathy: a systematic review of treatment trials and survey studies. *Pain Med.*, 20, 1756–73.
- Kluding, P.M., Pasnoor, M., Singh, R., Jernigan, S., Farmer, K., Rucker, J., Sharma, N.K. and Wright, D.E. (2012). The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *J. Diabetes Complications*, 26 (5), 424–429.
- Kwak, S.H., Kim, S.H., Cho, Y.M., Go, M.J., Cho, Y.S., Choi, S.H., Moon, M.K., Jung, H.S., Shin, H.D., Kang, H.M., Cho, N.H., Lee, I.K., Kim, S.Y., Han, B.G., Jang, H.C. and Park, K.S. (2012). A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women. *Diabetes*, 61 (2), 531–541.
- Lalko, J., Brain, K.R., Green, D.M. and Api, A.M. (2008). In vitro human skin penetration of the fragrance material linalool. *Toxicologist*, 102 (1), 319.
- Leal-Cardoso, J. H., da Silva-Alves, K. S., Ferreira-da-Silva, F. W., dos Santos-Nascimento, T., Joca, H. C., de Macedo, F. H., de Albuquerque-Neto, P. M., Magalhães, P. J., Lahlou, S., Cruz, J. S., Barbosa, R. (2010). Linalool blocks excitability in peripheral nerves and voltage-dependent Na^+ current in dissociated dorsal root ganglia neurons. *Eur. J. Pharmacol.*, 645(1-3), 86–93.
- Lee B.K., Jung A.N. and Jung Y.S. (2018) Linalool ameliorates memory loss and behavioral impairment induced by REM-sleep deprivation through the serotonergic pathway. *Biomol. Ther.*, 26, 368–373.
- Linck, V.M., Silva, A.L., Figueiro, M., Caramao, E.B., Moreno, P.R., Elisabetsky, E. (2010). Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine*, 17, 679–683.

- Linck, V.M., Silva, A.L., Figueiro, M., Piato, A.L., Herrmann, A.P., Dupont Birck, F., Caramao, E.B., Nunes, D.S., Moreno, P.R. and Elisabetsky, E. (2009). Inhaled linalool induced sedation in mice. *Phytomedicine*, 16, 303–307.
- Malik, R.A., Veves, A., Tesfaye, S., Smith, G., Cameron, N., Zochodne, D., Lauria, G. and Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy (2011). Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes/Metab. Res. Rev*, 27 (7), 678–684.
- Manoharan, R.K., Lee, J.H., Kim, Y.G., Kim, S.I. and Lee, J. (2017). Inhibitory effects of the essential oils α -longipinene and linalool on biofilm formation and hyphal growth of *Candida albicans*. *Biofouling*, 33 (2), 143–155.
- Mao, H., Li, Q., and Gao, S. (2012). Meta-analysis of the relationship between common type 2 diabetes risk gene variants with gestational diabetes mellitus. *PloS One*, 7 (9), e45882.
- Mathis, D., Vence, L. and Benoist, C. (2001). Beta-cell death during progression to diabetes. *Nature*, 414, 792–798.
- Mazani, M., Rezagholizadeh, L., Shamsi, S., Mahdavi-fard, S., Ojarudi, M., Salimnejad, R. and Salimi, A. (2022). Protection of CCl₄-induced hepatic and renal damage by linalool. *Drug Chem. Toxicol.*, 45 (3), 963–971.
- Mehri, S., Meshki, M.A. and Hosseinzadeh, H. (2015). Linalool as a neuroprotective agent against acrylamide-induced neurotoxicity in Wistar rats. *Drug Chem. Toxicol.*, 38 (2), 162–166.
- Mohamed, M.E., Abduldaum, Y.S. and Younis, N.S. (2020). Ameliorative effect of linalool in cisplatin-induced nephrotoxicity: the role of HMGB1/TLR4/NF- κ B and Nrf2/HO1 pathways. *Biomolecules*, 10 (11), 1488.
- Moretti MDL, Peana AT, Satta M. (1997) A study on anti-inflammatory and peripheral analgesic action of *Salvia sclarea* oil and its main components. *J. Essent. Oil Res.*, 9, 199–104.
- Motoyoshi, K., Toyoshima, Y., Sato, M., Yoshimura, M. (1979). Comparative studies on the irritancy of oils and synthetic perfumes to the skin of rabbit, guinea pig, rat, miniature swine and man. *Cosmet. Toilet.*, 94, 41–48.
- Muskiet, M., Wheeler, D.C. and Heerspink, H. (2019). New pharmacological strategies for protecting kidney function in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 7 (5), 397–412.

- Njung'e, K., Critchley, M.A. and Handley, S.L. (1993). Effects of beta-adrenoceptor ligands in the elevated X-maze 'anxiety' model and antagonism of the 'anxiogenic' response to 8-OH-DPAT. *J. Psychopharmacol.*, 7 (2), 173–180.
- Nogueira-Neto, S., Amorim, R.L., Brigatte, P., Picolo, G, Ferreira, W.A. Jr., Gutierrez, V.P., Conceição, I.M., Della-Casa M.S., Takahira, R.K., Nicoletti, J.L. and Cury, Y. (2008). The analgesic effect of crotoxin on neuropathic pain is mediated by central muscarinic receptors and 5-lipoxygenase-derived mediators. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 91 (2), 252–260.
- O'Brien, P.D., Hinder, L.M., Sakowski, S.A. and Feldman, E.L. (2014). ER stress in diabetic peripheral neuropathy: a new therapeutic target. *Antioxid Redox Signal.*, 21, 621–633.
- Ohkubo, Y., Kishikawa, H., Araki, E., Miyata, T., Isami, S., Motoyoshi, S., Kojima, Y., Furuyoshi, N. and Shichiri, M. (1995). Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 28 (2), 103–117.
- Ola, O.S. and Sofolahan, T.A. (2021). A monoterpene antioxidant, linalool, mitigates benzene-induced oxidative toxicities on hematology and liver of male rats, *Egypt, J. Basic Appl. Sci.*, 8, 39–53.
- On the Up (2012). *Nature*, 482, 276.
- Oyibo, S.O., Prasad, Y.D., Jackson, N.J., Jude, E.B. and Boulton, A.J. (2002). The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study. *Diabet. Med.*, 19, 870–873.
- Özek, T., Tabanca, N., Demirci, F., Wedge, D.E. and Başer, H.C. (2010). Enantiomeric distribution of some linalool containing essential oils and their biological activities, *Rec. Nat. Prod.*, 4 (4), 180–192.
- Özel, A., Koşar, İ. ve Erden, K. (2010). Farklı ekim zamanlarının Kişniş (*Coriandrum sativum* L.) uçucu yağ bileşenlerine etkisi, *HR. Ü. Z. F. Dergisi*, 14 (3), 55–62.
- Özkul, Y., Seydalıyeva, T. ve Şan, İ. (2000). Ağrılı diabetik nöropati tedavisinde meksiletin ve amitriptilin, *Türkiye Tıp Dergisi*, 7 (3), 124–127.
- Parfenov, V.A. and Konyashova, M.V. (2021). Treatment of painful diabetic neuropathy. *Consilium Medicum*, 23 (11), 841–846.

- Park, H., Seol, G.H., Ryu, S. and Choi, I.Y. (2016). Neuroprotective effects of (-)-linalool against oxygen-glucose deprivation-induced neuronal injury. *Arch. Pharm. Res.*, 39 (4), 555–564.
- Peana, A. T., D'Aquila, P. S., Panin, F., Serra, G., Pippia, P., & Moretti, M. D. (2002). Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. *Phytomedicine*, 9(8), 721–726.
- Peana, A.T. and Moretti M.D. (2008). Linalool in essential plant oils: Pharmacological effects. *Botanical Med. Clin. Pract.*, 10 (55), 716–724.
- Peana, A.T., De Montis, M.G., Sechi, S., Sircana, G., D'Aquila, P.S. and Pippia, P. (2004a). Effects of (-)-linalool in the acute hyperalgesia induced by carrageenan, L-glutamate and prostaglandin E2. *Eur. J. Pharmacol.* 497 (3), 279–284.
- Peana, A.T., De Montis, M.G., Nieddu, E., Spano, M.T., D'Aquila, P.S., Pippia, P., (2004b). Profile of spinal and supra-spinal antinociception of (-)-linalool. *Eur. J. Pharmacol.* 485(1-3), 165-174
- Peana, A.T., Paolo, S.D., Chessa, M.L., Moretti, M.D., Serra, G. and Pippia, P. (2003). (–)-Linalool produces antinociception in two experimental models of pain. *Eur. J. Pharmacol.*, 460 (1), 37–41.
- Pereira, I., Severino, P., Santos, A.C., Silva, A.M. and Souto, E.B. (2018). Linalool bioactive properties and potential applicability in drug delivery systems. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 171, 566–578.
- Politano, V.T., Lewis, E.M., Hoberman, A.M., Christian, M.S., Diener, R.M. and Api, A.M. (2008). Evaluation of the developmental toxicity of linalool in rats. *Int. J. Toxicol.*, 27 (2), 183–188.
- Pop-Busui, R., Boulton, A.J., Feldman, E.L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R.A., Sosenko, J.M., and Ziegler, D. (2017). Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*, 40 (1), 136–154.
- Pop-Busui, R., Lu, J., Brooks, M.M., Albert, S., Althouse, A.D., Escobedo, J., Green, J., Palumbo, P., Perkins, B.A., Whitehouse, F., Jones, T.L. and BARI 2D Study Group. (2013). Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Cohort. *Diabetes Care*, 36 (10), 3208–3215.

- Pospisilik, J.A., Martin, J., Doty, T., Ehse, J.A., Pamir, N., Lynn, F.C., Piteau, S., Demuth, H.U., McIntosh, C.H. and Pederson, R.A. (2003). Dipeptidyl peptidase IV inhibitor treatment stimulates beta-cell survival and islet neogenesis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 52 (3), 741–750.
- Pu, J., Zhao, B., Wang, E.J., Nimbal, V., Osmundson, S., Kunz, L., Popat, R.A., Chung, S. and Palaniappan, L.P. (2015). Racial/ethnic differences in gestational diabetes prevalence and contribution of common risk factors. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, 29 (5), 436–443.
- Raguso, R.A. (2016). More lessons from linalool: insights gained from a ubiquitous floral volatile. *Curr. Opin. Plant Biol.*, 32, 31–36.
- Rahman, K.A. (1974). *Studies on the metabolism of linalool, a naturally occurring food flavour*. University of Surrey (United Kingdom).
- Re, L., Barocci, S., Sonnino, S., Mencarelli, A., Vivani, C., Paolucci, G., Scarpantonio, A., Rinaldi, L. and Mosca, E. (2000). Linalool modifies the nicotinic receptor-ion channel kinetics at the mouse neuromuscular junction. *Pharmacol. Res.*, 42, 177–181.
- Rhee, S.Y., Kim, J.Y., Woo, J.T., Kim, Y.S. and Kim, S.H. (2010). Familial clustering of type 2 diabetes in Korean women with gestational diabetes mellitus. *Korean J. Intern. Med.*, 25 (3), 269–272.
- RIFM (Research Institute for Fragrance Materials, Inc.). (1958) Toxicological screening of citronellol and linalool in rats. Class VI. Unpublished report from Trubek Laboratories, Inc. Project No. 73800, 11 August. Report number 29150. (RIFM, Woodcliff Lake, NJ, USA).
- Rowbotham, M.C., Goli, V., Kunz, N.R. and Lei, D. (2004). Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 110, 697–706.
- Sabogal-Guáqueta, A.M., Hobbie, F., Keerthi, A., Oun, A., Kortholt, A., Boddeke, E., and Dolga, A. (2019). Linalool attenuates oxidative stress and mitochondrial dysfunction mediated by glutamate and NMDA toxicity. *Biomed. Pharmacother.*, 118, 109295.
- Sabogal-Guáqueta, A.M., Osorio, E. and Cardona-Gómez, G.P. (2016). Linalool reverses neuropathological and behavioral impairments in old triple transgenic Alzheimer's mice. *Neuropharmacology*, 102, 111–120.

- Sabogal-Guáqueta, A.M., Posada-Duque, R., Cortes, N.C., Arias-Londoño, J.D. and Cardona-Gómez, G.P. (2018). Changes in the hippocampal and peripheral phospholipid profiles are associated with neurodegeneration hallmarks in a long-term global cerebral ischemia model: Attenuation by linalool. *Neuropharmacology*, 135, 555–571.
- Sadosky, A., Mardekian, J., Parsons, B., Hopps, M., Bienen, E.J. and Markman, J. (2015). Healthcare utilization and costs in diabetes relative to the clinical spectrum of painful diabetic peripheral neuropathy. *J. Diabetes Complications*, 29, 212–7.
- Sargin, H., Sargin, M., Orbay, E., Tekçe, M. Gündüz, H., Sepetçioğlu, T. ve Yayla, A. (2001). Yeni tanı konmuş tip 2 diyabetlilerde mikro ve makrovasküler komplikasyon sıklığının araştırılması, *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 7, 1-2-3, 40–42.
- Schreiber, A.K., Nones, C.F., Reis, R.C., Chichorro, J.G., and Cunha, J.M. (2015). Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes*, 6 (3), 432–444.
- Schwartz, S., Etropolski, M., Shapiro, D.Y., Okamoto, A., Lange, R., Haeussler, J. and Rauschkolb, C. (2011). Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr. Med. Res. Opin.*, 27 (1), 151–162.
- Selvarajah, D., Wilkinson, I.D., Emery, C.J., Harris, N.D., Shaw, P.J., Witte, D.R., Griffiths, P.D. and Tesfaye, S. (2006). Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*, 29 (12), 2664–2669.
- Selvarajah, D., Wilkinson, I.D., Emery, C.J., Harris, N.D., Shaw, P.J., Witte, D.R., Griffiths, P.D. and Tesfaye, S. (2006). Early involvement of the spinal cord in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*, 29, 2664–2669.
- Selvarajah, D., Wilkinson, I.D., Maxwell, M., Davies, J., Sankar, A., Boland, E., Gandhi, R., Tracey, I. and Tesfaye, S. (2014). Magnetic resonance neuroimaging study of brain structural differences in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*, 37 (6), 1681–1688.
- Shaw, J.E., Sicree, R.A. and Zimmet, P.Z. (2010). Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 87, 4–14.

- Shillo, P., Sloan, G., Greig, M., Hunt, L., Selvarajah, D., Elliott, J., Gandhi, R., Wilkinson, I. D., and Tesfaye, S. (2019). Painful and painless diabetic neuropathies: what is the difference? *Curr. Diabetes Rep.*, 19 (6), 32.
- SIDS Initial Assessment Report. (2002) Linalool. Unep Publications.
- Silva Brum, L.F., Emanuelli, T., Souza, D.O. and Elisabetsky, E. (2001). Effects of linalool on glutamate release and uptake in mouse cortical synaptosomes. *Neurochem. Res.*, 26 (3), 191–194.
- Silva, K., Lima, M., Cardoso, G.N., Santos, A.S., Silva, G.S. and Pereira, F. O. (2017). Inibitory effects of linalool on fungal pathogenicity of clinical isolates of *Microsporum canis* and *Microsporum gypseum*. *Mycoses*, 60 (6), 387–393.
- Sindrup, S.H., Bach, F.W., Madsen, C., Gram, L.F. and Jensen, T.S. (2003). Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 60, 1284–1289.
- Singleton, J.R., Marcus, R.L., Lessard, M.K., Jackson, J.E. and Smith, A.G. (2015). Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. *Ann. Neurol.*, 77, 146–153.
- Skalska, S., Kyselova, Z., Gajdosikova, A., Karasu, C., Stefek, M. and Stolc, S. (2008). Protective effect of stobadine on NCV in streptozotocin-diabetic rats: augmentation by vitamin E. *Gen. Physiol. Biophys.*, 27 (2), 106–114.
- Sloan, G., Shillo, P., Selvarajah, D., Wu, J., Wilkinson, I.D., Tracey, I., Anand, P., and Tesfaye, S. (2018). A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 144, 177–191.
- Smith, A.G. and Singleton, J.R. (2012). Diabetic neuropathy. *Continuum (Minneapolis)*, 18, 60–84.
- Smith, A.G., Russell, J., Feldman, E.L., Goldstein, J., Peltier, A., Smith, S., Hamwi, J., Pollari, D., Bixby, B., Howard, J., and Singleton, J.R. (2006). Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 29 (6), 1294–1299.
- Sorensen, L., Molyneaux, L. and Yue, D.K. (2006) The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. *Diabetes Care*, 29, 883–887.
- Souto-Maior, F. N., de Carvalho, F. L., de Moraes, L. C., Netto, S. M., de Sousa, D. P., and de Almeida, R. N. (2011). Anxiolytic-like effects of inhaled linalool oxide in experimental mouse anxiety models. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 100 (2), 259–263.

- Spolidório, P.C., Echeverry, M.B., Iyomasa, M., Guimarães, F.S. and Del Bel, E.A. (2007). Anxiolytic effects induced by inhibition of the nitric oxide-cGMP pathway in the rat dorsal hippocampus. *Psychopharmacology*, 195 (2), 183–192.
- Şentürk, İ.A. (2018). Ağrı değerlendirilmesi: tipleri ve mekanizmaları. *Med. Res. Rep.*, 1 (3), 78–81.
- Taplin, C.E., Craig, M.E., Lloyd, M., Taylor, C., Crock, P., Silink, M. and Howard, N.J. (2005). The rising incidence of childhood type 1 diabetes in New South Wales, 1990–2002. *Med. J. Aust.*, 183, 243–246.
- Tashiro, S., Yamaguchi, R., Ishikawa, S., Sakurai, T., Kajiya, K., Kanmura, Y., Kuwaki, T., & Kashiwadani, H. (2016). Odour-induced analgesia mediated by hypothalamic orexin neurons in mice. *Sci. Rep.*, 6, 37129.
- Taşkın, E., Yılmaz, E., Kılıç, M. ve Ertuğrul, S. (2007). İnsüline bağımlı diyabetes mellitusun epidemiyolojik özellikleri, *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, 21 (2), 75–79.
- Terada, T., Hara, K., Haranishi, Y. and Sata, T. (2011). Antinociceptive effect of intrathecal administration of taurine in rat models of neuropathic pain. *Can. J. Anaesth.*, 58 (7), 630–637.
- Tesfaye, S., Boulton, A.J. and Dickenson, A.H. (2013a). Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care*, 36, 2456–2465.
- Tesfaye, S., Wilhelm, S., Lledo, A., Schacht, A., Tölle, T., Bouhassira, D., Cruccu, G., Skljarevski, V., and Freynhagen, R. (2013b). Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"-a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*, 154 (12), 2616–2625.
- Tesfaye, S., Selvarajah, D., Gandhi, R., Greig, M., Shillo, P., Fang, F., and Wilkinson, I. D. (2016). Diabetic peripheral neuropathy may not be as its name suggests: evidence from magnetic resonance imaging. *Pain*, 157, S72–S80.
- Thiagarajan, V.R., Shanmugam, P., Krishnan, U.M. and Muthuraman, A. (2014). Ameliorative effect of Vernonia cinerea in vincristine-induced painful neuropathy in rats. *Toxicol. Ind. Health*, 30 (9), 794–805.
- Tian, Y., Xu, J., Huang, T., Cui, J., Zhang, W., Song, W., Chen, H., Huang, P., Yang, S., Wang, L., He, X., Wang, L., and Cui, W. (2019). A novel polymorphism

- (rs35612982) in CDKAL1 is a risk factor of type 2 diabetes: A case-control study. *Kidney Blood Press Res.*, 44 (6), 1313–1326.
- Turan Yücel, N. (2019). Reboksetin'in streptozotosin ile diyabet oluşturulmuş sıçanlardaki antihiperaljezik ve antiallodinik etkileri ve altta yatan mekanizmaların farmakolojik ve morfometrik yöntemler kullanılarak araştırılması. Doktora Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmakoloji Anabilim Dalı.
- Turan Yücel, N., Can, Ö.D. and Demir Özkay, Ü. (2020). Catecholaminergic and opioidergic system mediated effects of reboxetine on diabetic neuropathic pain. *Psychopharmacology*, 237 (4), 1131–1145.
- Tuttolomondo, A., Maida, C., and Pinto, A. (2015). Diabetic foot syndrome as a possible cardiovascular marker in diabetic patients. *J. Diabetes Res.*, 2015.
- Türkiye Diyabet Vakfı (2019). *Diyabet tanı ve tedavi rehberi* (9. baskı). İstanbul.
- Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2020). *Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu* (14. Baskı). Ankara.
- Uludağ, M.O. (2010). Diyabete bağlı ikincil hastalıklar (komplikasyonlar). *Diyabet ve Obezite*, 39.
- updates on bioactive properties of linalool. *Food Funct.*, 12, 10370–10389.
- Uzuner, B., Ketenci, S. and Salbaş, E. (2020). General approach to diabetic neuropathy. *Acta Med. Alanya*, 4(3), 296–308.
- Üçel, U.İ., Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü. and Öztürk, Y. (2015). Antihyperalgesic and antiallodynic effects of mianserin on diabetic neuropathic pain: a study on mechanism of action. *Eur. J. Pharmacol.*, 756, 92–106.
- Ünal, E., Akan, O. ve Üçler, S. (2015). Diyabet ve nörolojik hastalıklar, *Okmeydanı Tıp Dergisi*, 31(Ek sayı), 45–51.
- Vincent, A.M., Callaghan, B.C., Smith, A.L. and Feldman, E.L. (2011). Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat. Rev. Neurol.*, 7, 573–583.
- Vinik, A.I., Nevoret, M.L., Casellini, C. and Parson, H. (2013). Diabetic neuropathy, *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 42 (4), 747–787.
- Vinik, A.I., Shapiro, D.Y., Rauschkolb, C., Lange, B., Karcher, K., Pennett, D., and Etropolski, M.S. (2014). A randomized withdrawal, placebo-controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients

- with chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*, 37 (8), 2302–2309.
- Vollmuth TA, Heck JD, Ratajczak HV, Thomas PT. (1989) Immunotoxicity assessment of flavoring ingredients using a rapid and economical screen. *Toxicologist*, 9, 206.
- von Hehn, C.A., Baron, R. and Woolf, C.J. (2012). Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*, 73, 638–652.
- Vounzoulaki, E., Khunti, K., Abner, S.C., Tan, B.K., Davies, M.J., and Gillies, C.L. (2020). Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 369, m1361.
- Waldfoegel, J.M., Nesbit, S.A., Dy, S.M., Sharma, R., Zhang, A., Wilson, L.M., Bennett, W.L., Yeh, H.C., Chelladurai, Y., Feldman, D., and Robinson, K.A. (2017). Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology*, 88 (20), 1958–1967.
- Watson, C.P., Moulin, D., Watt-Watson, J., Gordon, A. and Eisenhoffer, J. (2003). Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*, 105, 71–78.
- Wernicke, J. F., Pritchett, Y. L., D'Souza, D. N., Waninger, A., Tran, P., Iyengar, S. and Raskin, J. (2006). A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*, 67 (8), 1411–1420.
- Wessels, A.M., Rombouts, S.A., Simsek, S., Kuijer, J.P., Kostense, P.J., Barkhof, F., Scheltens, P., Snoek, F.J., Heine, R.J. (2006). Microvascular disease in type 1 diabetes alters brain activation: a functional magnetic resonance imaging study. *Diabetes*, 55, 334–340.
- Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R. and King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27 (5), 1047–1053.
- Williams, M.A., Qiu, C., Dempsey, J.C., and Luthy, D.A. (2003). Familial aggregation of type 2 diabetes and chronic hypertension in women with gestational diabetes mellitus. *J. Reprod. Med.*, 48 (12), 955–962.
- Wolfsdorf, J., Glaser, N. and Sperling, M.A. (2006). Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association, *Diabetes Care*, 29 (5), 1150–1159.

- World Health Organisation. (2021). Fact sheets/Detail/Diabetes.
- Wu, L., Cui, L., Tam, W. H., Ma, R. C., and Wang, C. C. (2016). Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis. *Sci. Rep.*, 6, 30539.
- Xu, P., Wang, K., Lu, C., Dong, L., Gao, L., Yan, M., Aibai, S., Yang, Y., and Liu, X. (2017). Protective effects of linalool against amyloid beta-induced cognitive deficits and damages in mice. *Life Sci.*, 174, 21–27.
- Yağcı, Ü. ve Saygın, M. (2019). Ağrı fizyopatolojisi. *SDÜ Tıp Fak. Derg.*, 26 (2), 209–220.
- Yang, H., Sloan, G., Ye, Y., Wang, S., Duan, B., Tesfaye, S., and Gao, L. (2020). New perspective in diabetic neuropathy: from the periphery to the brain, a call for early detection, and precision medicine. *Front. Endocrinol.*, 10, 929.
- Yıldırım, A., Avcı, H. K., Güngen, B. D., Yağız, O., Saçak, Ş. ve Polat, H. (2014). Tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda HbA1c seviyesi ile distal simetrik polinöropati şiddeti arasındaki ilişki, *İstanbul Med. J.*, 15, 175–177.
- Yoshida, K., Yamamoto, N., Fujiwara, S., Kamei, A., Abe, K., and Nakamura, A. (2017). Inhalation of a racemic mixture (R,S)-linalool by rats experiencing restraint stress alters neuropeptide and MHC class I gene expression in the hypothalamus. *Neurosci. Lett.*, 653, 314–319.
- You, H., Hu, J., Liu, Y., Luo, B., and Lei, A. (2021). Risk of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: A systematic review & meta-analysis. *Indian J. Med. Res.*, 154 (1), 62–77.
- Yuan, C., Shin, M., Park, Y., Choi, B., Jang, S., Lim, C., Yun, H.S., Lee, I.S., Won, S.Y. and Cho, K.S. (2021). Linalool alleviates A β ₄₂-induced neurodegeneration via suppressing ROS production and inflammation in fly and rat models of Alzheimer's disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2021, 8887716.
- Zenker, J., Ziegler, D. and Chrast, R. (2013). Novel pathogenic pathways in diabetic neuropathy. *Trends Neurosci.*, 36, 439–449.
- Zhang, F., Feng, X., Dong, R., Wang, H., Liu, J., Li, W., Xu, J. and Yu, B. (2011). Effects of clonidine on bilateral pain behaviors and inflammatory response in rats under the state of neuropathic pain. *Neurosci Lett.*, 505 (3), 254–259.
- Ziegler, D. (2008) Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes/Metab. Res. Rev.*, 24 (1), 52–57.

- Ziegler, D., Behler, M., Schroers-Teuber, M. and Roden, M. (2015). Near-normoglycaemia and development of neuropathy: a 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ Open*, 5, e006559.
- Ziegler, D., Duan, W.R., An, G., Thomas, J.W. and Nothaft, W. (2015). A randomized double-blind, placebo-, and active-controlled study of T-type calcium channel blocker ABT-639 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*, 156, 2013–2020.
- Zilliox, L. and Russell, J.W. (2010). Maintaining efficacy in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: role of duloxetine. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 3, 7–17.
- Zilliox, L. and Russell, J.W. (2011). Treatment of diabetic sensory polyneuropathy. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 13, 143–159.
- http-1: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1 (Eriřim tarihi: 12.11.2021)