



**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİMOKİNON'UN DİYABETİK NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNDEKİ
ETKİSİNİN VE ETKİ MEKANİZMASININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

RUKİYE MENEMENCİOĞLU

**DOKTORA TEZİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

SIVAS-2019

**T.C.
SIVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TİMOKİNON'UN DİYABETİK NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNDEKİ
ETKİSİNİN VE ETKİ MEKANİZMASININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

RUKİYE MENEMENCİOĞLU

DOKTORA TEZİ

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MUSTAFA KEMAL YILDIRIM**

SIVAS-2019



KABUL VE ONAY

Üniversite : Sivas Cumhuriyet Üniversitesi
Enstitü : Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ana Bilim Dalı : Farmakoloji Ana Bilim Dalı
Tezin Başlığı : Timokinon'un Diyabetik Nöropatik Ağrı Üzerindeki Etkisinin ve Etki Mekanizmasının Değerlendirilmesi
Savunma Tarihi : 19.03.2019
Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa Kemal YILDIRIM

Unvanı - Adı Soyadı

İmza

Jüri Başkanı : Prof. Dr. Şahin YILDIRIM
Üye : Prof. Dr. Mustafa Kemal YILDIRIM
Üye : Prof. Dr. İhsan BAĞCIVAN
Üye : Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR
Üye : Prof. Dr. Engin ŞAHNA

Oy Birliği

Oy Çokluğu

Rukiye MENEMENCİOĞLU tarafından hazırlanan "Timokinon'un Diyabetik Nöropatik Ağrı Üzerindeki Etkisinin ve Etki Mekanizmasının Değerlendirilmesi" başlıklı tez, kabul edilmiştir.

...../...../2019

Prof. Dr. Zübeyda AKIN POLAT
Enstitü Müdürü

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 18.02.2015 tarihli ve 4/4 sayılı kararı ile kabul edilen Sağlık Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Tez Yazım Kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

ÖZET

TİMOKİNON'UN DİYABETİK NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN VE ETKİ MEKANİZMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Rukiye MENEMENCİOĞLU

Doktora Tezi

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Mustafa Kemal YILDIRIM

2019, 127 sayfa

Diyabet, toplumun büyük bölümünü etkileyen ve kandaki glikoz miktarının kontrol edilememesinden kaynaklanan metabolik bir hastalıktır. Diyabetik nöropati, diyabet hastalığının önemli bir komplikasyonudur. Diyabetik nöropatide yaşam kalitesini azaltan en önemli faktör ağrıdır. Çalışmamızda Timokinon'un diyabetik nöropatik ağrıdaki koruyucu etkisini ve etki mekanizmasını Pregabaline karşılaştırarak incelemek amaçlanmıştır.

Çalışmamızda Wistar Albino cinsi erkek ratlar kullanılmıştır. Ratlar; Kontrol (n=6), Diyabet (n=6), Diyabet+TQ (n=6) ve Diyabet+PGB (n=6) olarak gruplara ayrılmıştır. STZ (45 mg/kg i.p.) ile diyabet oluşturulduktan sonra Diyabet+TQ grubuna 50 mg/kg Timokinon ve Diyabet+PGB grubuna 30 mg/kg Pregabaline 14 gün süreyle oral gavaj yoluyla uygulanmıştır. Kan glikoz düzeyleri ölçülmüştür. Tail flick ve hot plate testleri uygulanmıştır. Biyokimyasal analizler için alınan kanlardaki; TNF- α , IL-1 β , IL-6, cGMP, TBARS, SOD ve CAT seviyeleri değerlendirilmiştir.

Bulgulara; diyabet grubunda hot plate ve tail flick latenslerinin anlamlı olarak kısaldığı (p<0.05), Diyabet+TQ ve Diyabet+PGB gruplarında ise tail flick ve hot plate latenslerinin kontrol grubuna yakın olduğu bulunmuştur. TQ ve PGB'nin koruyucu tedavisi ile nöropatik ağrının daha geç olduğu belirlenmiştir. TQ ve PGB arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Serumda TNF- α , IL-1 β , IL-6, cGMP ve TBARS seviyeleri diyabet grubunda önceki çalışmalarla uyumlu olarak artmış, tedaviler ile azalmış; SOD ve CAT seviyeleri ise diyabet ile azalmış, tedaviler ile bir miktar artmıştır. Diyabette artan kan glikoz düzeyi TQ etkisiyle anlamlı olarak azalmıştır. Ayrıca PGB'nin de bir miktar kan glikoz düzeyini düşürdüğü görülmüştür.

Diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde, hipoglisemik, antiinflamatuvar ve antinosiseptif etkileri ile TQ'nun; PGB kadar koruyucu olarak etkili olabileceği çalışmamızla gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Timokinon, Diyabetik Nöropatik Ağrı, Pregabalin, Tail Flick, Hot Plate, Oksidatif Stres



ABSTRACT

THE EVALUATION OF THE EFFECT AND THE MECHANISM OF ACTION OF THYMOQUINONE ON DIABETIC NEUROPATHIC PAIN

Rukiye MENEMENCİOĞLU

Ph.D.Thesis

Department of Pharmacology

Supervisor: Prof. Dr. Mustafa Kemal YILDIRIM

2019, 127 pages

Diabetes mellitus is a metabolic disorder based on uncontrolled blood glucose concentration that affects majority of human population. Diabetic neuropathy is an important complication of diabetes. The most important factor that reduces life quality in chronic neuropathy is the pain. In our study, it is aimed to investigate the protective effect and mechanism of action thymoquinone in diabetic neuropathic pain alone and by comparing with pregabalin.

Wistar Albino male rats were used in our study. Rats were divided into four groups as Control (n=6), Diabetes (n=6), Diabetes+TQ (n=6) and Diabetes+PGB (n=6). After diabetes was induced with STZ (45 mg/kg i.p.), 50 mg/kg thymoquinone was administered to Diabetes+TQ group and 30 mg/kg pregabalin was administered to Diabetes+PGB group by oral gavage for 14 days. Blood glucose levels were measured. Tail flick and hot plate tests were applied. Blood samples taken for biochemical analysis; TNF- α , IL-1 β , IL-6, cGMP, TBARS, SOD and CAT levels were evaluated.

In findings; in the diabetic group, hot plate latency and tail flick latency were significantly shorter ($p<0.05$), while in the Diabetes+TQ and Diabetes+PGB groups tail flick and hot plate latencies were close to the control group. With the protective treatment of TQ and PGB, neuropathic pain occurred later. There was no significant difference between TQ and PGB.

Serum TNF- α , IL-1 β , IL-6, cGMP and TBARS levels were increased in the diabetes group in line with previous studies and decreased with treatments; SOD and CAT levels were decreased in the diabetes group and increased with treatments. Increased blood glucose level in diabetes was significantly reduced by TQ effect. In addition, PGB decreased blood glucose levels slightly.

In our study, it has been shown that TQ can be effective as a protective agent with its hypoglycemic, antiinflammatory and antinociceptive effects in the treatment of diabetic neuropathic pain such as pregabalin.

Key words: Thymoquinone, Diabetic Neuropathic Pain, Pregabalin, Tail Flick, Hot Plate, Oxidative Stress



TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında hoşgörü ile kıymetli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen değerli danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa Kemal YILDIRIM'a,

Çalışmalarına bilgi birikimi ile daima ışık tutan Sayın Doç. Dr. Ahmet ALTUN'a ve Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri; Sayın Prof. Dr. Şahin YILDIRIM, Sayın Prof. Dr. İhsan BAĞCIVAN ve Sayın Prof. Dr. Bülent SARAÇ'a,

Çalışmamdaki deneylerin yapılması aşamasında yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Sayın Mustafa ERGÜL'e, Arş. Gör. Sayın Ahmet Şevki TAŞKIRAN'a ve Arş. Gör. Sayın Mehmet EKİCİ'ye,

Çalışmamdaki istatistiksel değerlendirmeye katkı sunan Dr. Öğr. Üyesi Sayın Ziynet ÇINAR'a,

Her zaman fedakârlıkla ve sabırla yanımda olan ve desteğini benden esirgemeyen, sevgisini her zaman hissettiğim sevgili eşim Bedrettin MENEMENCİOĞLU'na

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
YÖNERGE	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	viii
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	xiii
KISALTMALAR/SİMGELER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Ağrı.....	5
2.1.1. Nosisepsiyon.....	5
2.1.2. Ağrı Teorileri	6
2.1.3. Ağrı Sınıflaması.....	6
2.2. Nöropatik Ağrı.....	8
2.2.1. Nöropatik Ağrı Semptomları ve Klinik Özellikleri	8
2.2.2. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları.....	10
2.2.3. Nöropatik Ağrıda Reaktif Oksijen Molekülleri	13
2.3. Diyabet	13
2.3.1. Diyabetin Belirtileri ve Komplikasyonları	14
2.3.2. Hiperglisemi ve Polyol Yolağı	15
2.3.3. Oksidatif Stres Tanımı, Diyabetle İlişkisi ve Antioksidanlar	17
2.4. Diyabetik Nöropati	21
2.4.1. Diyabetik Nöropati Tanısı ve Sınıflandırması	21
2.4.2. Diyabetik Nöropati Epidemiyolojisi.....	23
2.4.3. Diyabetik Nöropatik Ağrıda Olası Sorumlu Mekanizmalar	24
2.4.4. Hipergliseminin Diyabetik Nöropati Patogenezindeki Rolü	25

2.4.5. Diyabetik Nöropati Tanısında Kullanılan Testler.....	26
2.5. Nöropatik Ağrı Tedavisi.....	27
2.5.1. Nöropatik Ağrıda Antidepresanların Kullanımı	30
2.5.2. Nöropatik Ağrıda Antikonvülzanların Kullanımı.....	31
2.5.2.1. Pregabalin	32
2.5.3. Nöropatik Ağrıda Opioidlerin ve Diğer Ajanların Kullanımı	35
2.6. Timokinon: <i>Nigella sativa</i> 'nın (Çörek Otu) Biyoaktif Komponenti	36
2.6.1. Timokinon'un Kimyasal Yapısı.....	38
2.6.2. Timokinon'un Farmakokinetiği.....	38
2.6.3. Timokinon'un Etkileri	39
2.6.3.1. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar Üzerine Etkisi.....	40
2.6.3.2. Antitümoral ve Antikanserojenik Etkisi.....	42
2.6.3.3. İmmun Sistem Üzerine Etkisi.....	44
2.6.3.4. Antihiperlipidemik ve Antihiperkolesterolemik Etkisi	44
2.6.3.5. Antialerjik Etkisi	46
2.6.3.6. Antiinflamatuvar Etkisi	46
2.6.3.7. Antimikrobiyal Etkisi (Antibakteriyel-Antifungal-Antiviral).....	48
2.6.3.8. Antihelmintik Etkisi	49
2.6.3.9. Antinosiseptif Etkisi	49
2.6.3.10. Antihepatotoksik Etkisi	51
2.6.3.11. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi.....	52
2.6.3.12. Sinir Sistemi Üzerindeki Nöroprotektif Etkisi	53
2.6.3.13. Solunum Sistemi Üzerindeki Etkisi.....	56
2.6.3.14. Dolaşım Sistemi Üzerindeki Etkisi.....	56
2.6.3.15. Boşaltım Sistemi Üzerindeki Etkisi.....	57
2.6.3.16. Kemikler Üzerindeki Etkisi	59
2.6.3.17. Antidiyabetik Etkisi.....	59
2.6.3.17.1. Gebelikte Timokinon'un Antidiyabetik Etkisi	64
2.6.4. Timokinon'un Toksik Özellikleri	65
2.7. Ratlarda Nöropatik Ağrı Modelleri	67
2.7.1. Santral Uygulamalara Bağlı Modeller	67
2.7.2. Sistemik Uygulamalara Bağlı Modeller	67
2.7.2.1. Streptozotosin	68
2.7.2.2. Alloksan ile STZ Arasındaki Farklar	70
2.7.3. Total Denervasyon Modelleri	71
2.7.4. Parsiyel Denervasyon Modelleri.....	71
2.8. Diyabetik Ratlarda Ağrı Testleri	72

2.8.1. Hot Plate Testi	73
2.8.2. Kuyruk Çekme (Tail Flick) Testi.....	73
3. GEREÇ VE YÖNTEM	74
3.1. Deney Hayvanlarının Seçilmesi	74
3.2. Deneysel Diyabetin Oluşturulması	74
3.3. Kimyasal Maddeler ve Uygulanışı	75
3.4. Ağrı Deneyleri	76
3.5. Biyokimyasal Çalışmalar.....	76
3.5.1. Serumların Ayrıştırılması ve Çalışılması.....	76
3.6. Deneyin İstatistiksel Değerlendirmesi.....	77
4. BULGULAR	78
4.1. Gruplarda Ortalama Kan Glikoz Düzeyleri	78
4.2. Grupların Ağırlık Değişimi	79
4.3. Grupların Tail Flick Latens Değişimi.....	81
4.4. Grupların Hot Plate Latens Değişimi	83
4.5. ELİSA Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	85
5. TARTIŞMA	92
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	98
6.1. Sonuçlar	98
6.2. Öneriler.....	99
7. KAYNAKLAR	100
İZİNLER.....	126
EK 1. Cumhuriyet Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı	126
ÖZ GEÇMİŞ	127

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2. 1. Ağrı sınıflaması.....	7
Tablo 2. 2. Nöropatik ağrı nedenleri	12
Tablo 2. 3. Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması	22
Tablo 2. 4. Diyabetik nöropati patogenezinin sorumlu mekanizmaları	25
Tablo 2. 5. Timokinon ve çörek otu yağının LD ₅₀ değerleri	66
Tablo 4. 1. Gruplarda ortalama kan glikoz düzeyleri (mg/dl)	78
Tablo 4. 2. Gruplarda ortalama ağırlık değişimi (g)	80
Tablo 4. 3. Gruplarda ortalama tail flick latens değişimi (sn)	81
Tablo 4. 4. Gruplarda ortalama hot plate latens değişimi (sn).....	83

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Kapı kontrol teorisi	6
Şekil 2.2. Nöropatik ağrının klinik özellikleri	10
Şekil 2.3. Polyol yolağı	16
Şekil 2.4. Diyabette sinir sistemi disfonksiyonuna sebep olan muhtemel yollar	17
Şekil 2.5. İleri glikasyon son ürünlerinin (AGE) etkileri	19
Şekil 2.6. Diyabetik nöropatide oksidatif stres.....	20
Şekil 2.7. Nöropatik ağrıda tedavi yaklaşımları	28
Şekil 2.8. Nöropatik ağrı tedavi algoritması	29
Şekil 2.9. GABA (δ -aminobütirik asit) ve Pregabalin'in kimyasal yapısı	32
Şekil 2.10. Timokinon'un kimyasal yapısı	38
Şekil 2.11. TQ etkisinin olası mekanizmaları	40
Şekil 2.12. Diyabette glikoz toksisitesine bağlı olarak gelişen oksidatif stresin β - hücrelerindeki moleküler mekanizması	60
Şekil 2.13. TQ'nun OGTT üzerine etkisi	63
Şekil 2.14. STZ'nin kimyasal yapısı	69
Şekil 4.1. Gruplarda 15.gün ortalama kan glikoz düzeylerinin karşılaştırılması	78
Şekil 4.2. Gruplarda 0.gün ve 15.gün ortalama kan glikoz düzeylerinin karşılaştırılması	79
Şekil 4.3. Gruplarda 15.gün ortalama ağırlık değerlerinin karşılaştırılması	80
Şekil 4.4. Gruplarda bazal ve 15.gün ortalama ağırlık değerlerinin karşılaştırılması ...	81
Şekil 4.5. Gruplarda 15.gün ortalama tail flick latenslerinin karşılaştırılması	82
Şekil 4.6. Gruplara bazal ve 15.gün ortalama tail flick latenslerinin karşılaştırılması ..	82
Şekil 4.7. Gruplarda 15.gün ortalama hot plate latenslerinin karşılaştırılması.....	84
Şekil 4.8. Gruplarda bazal ve 15.gün ortalama hot plate latenslerinin karşılaştırılması	84
Şekil 4.9. Gruplarda ortalama IL-1 β değerlerinin karşılaştırılması.....	85
Şekil 4.10. Gruplarda ortalama IL-6 değerlerinin karşılaştırılması.....	86
Şekil 4.11. Gruplarda ortalama TNF- α değerlerinin karşılaştırılması.....	87

Şekil 4.12. Gruplarda ortalama TBARS değerlerinin karşılaştırılması	88
Şekil 4.13. Gruplarda ortalama cGMP değerlerinin karşılaştırılması	89
Şekil 4.14. Gruplarda ortalama SOD değerlerinin karşılaştırılması.....	90
Şekil 4.15. Gruplarda ortalama CAT değerlerinin karşılaştırılması.....	91
Resim 2.1. <i>N. sativa</i> L.	36
Resim 2.2. <i>N. sativa</i> L.	37



KISALTMALAR/SİMGELER

ADA	Amerikan Diyabet Birliği
AGE	İleri Glikasyon Son Ürünleri (Advanced Glycation end Products)
AGP	α_1 -Asidik Glikoprotein
ALI	Akut Akciğer Yaralanması
ALT	Alanin Aminotransferaz
ARDS	Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP	Adenozin trifosfat
ATPaz	Adenozin trifosfataz
BSA	Sığer Serum Albümini
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CAT	Katalaz
CCl₄	Karbon tetraklorür
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CK-MB	Kreatin Kinazın Kas ve Beyin Tipleri
COX	Siklooksijenaz
CPK	Kreatin Fosfokinaz
CYP450	Sitokrom P450
DAG	Diaçilgliserol
dak.	Dakika
DCCT	Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DOX	Doksozobisinin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ED₅₀	Maksimum Etkinin % 50'sini Oluşturan İlaç Dozu
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
ELİSA	İmmünoenzimatik Yönteme Dayalı Test
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)
g	Gram
GABA	Gamma(γ) Amino Bütirik Asit
GIS	Gastrointestinal Sistem
GLUT2	Glikoz Transporter 2
GSH	Glutasyon Süperoksit
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
GST	Glutasyon-S Transferaz
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
Hb	Hemoglobin
HbA1c	Glikozillenmiş hemogloblin
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein (High density lipoprotein)
HgCl₂	Civa Klorür
HPL	Hot Plate Latens
HPLC	Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi
HSA	İnsan Serum Albümini

IASP	Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
Ig	İmmüoglobülin
IL	İnterlökin
i.c.v.	İntraserebroventriküler
i.p.	İntraperitoneal
i.v.	İntravenöz
iNOS	Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz
KBrO₃	Potasyum Bromat
KKZ	Kronik Konstriksiyon Zedelenme
LD₅₀	%50 Öldürücü Doz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein (Low density lipoprotein)
L-NAME	N (omega)-nitro-L-Arjinin Metil Esterleri
LO	Lipooksijenaz
LPS	Lipopolisakkarit
LPX	Lipit Peroksit
LT	Lökotrienler
M	Molar
MDA	Malondialdehit
MES	Maksimal Elektro Şok
mg/dl	miligram/desilitre
mg/ml	miligram/mililitre
MIC	Minimal İnhibitör Konsantrasyon
MNU	Metil Nitroz Üre
MS	Medulla spinalis
MTX	Metotreksat
<i>N. sativa</i>	<i>Nigella sativa</i> (Çörek otu)
Na⁺/K⁺ATPaz	Sodyum- Potasyum Adenozidin Trifosfataz
NaCl	Sodyum Klorür
NAD⁺	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfa
NF-κβ	Faktör-kappaβ
NGF	Sinir Büyüme Faktörü
NMDA	N-metil-D-aspartat
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
NSAİİ	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
O⁻	Süperoksit
O₂	Oksijen
OGTT	Oral Glikoz Tolerans Testi
OH⁻	Hidroksil Radikali
p.o.	Ağız Yoluyla (Per Os)
PDX-1	Pancreatic and Duodenal Homeobox Factor-1
PG	Prostaglandin
PGB	Pregabalin
pH	Power of Hydrogen
PKC	Protein Kinaz C
pO₂	Kısmi Oksijen Basıncı

PSL	Parsiyel Sıkı Ligasyon
PTZ	Pentilenetetrazol
ROS	Reaktif Oksijen Türleri (Reactive Oxygen Species)
Rpm	Dakikadaki Devir Sayısı (Revolutions Per Minute)
s.c.	Subkutan
sn	Saniye
SCI	Spinal Cord Injuries /Yaralanması
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SD	Standart Sapma
SNC	Substantia Nigra Pars Compacta
SNRI	Serotonin-Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
SOD	Süperoksit Dismutaz
SPSS	İstatistik Programı (Statistical Package For The Social Science)
SSL	Spinal Sinir Ligasyonu
SSRI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SSS	Santral Sinir Sistemi
STZ	Streptozotosin
SVP	Sodyum Valproat
TBARS	Tiobarbiturik Asit Reaktif Substansları
TBHQ	Sentetik Tertbutilhidrokinon
TCAs	Trisiklik Antidepresanlar
TG	Trigliserit
THQ	Timohidrokinonun
TK	Total Kolesterolü
TNF-α	Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TQ	Timokinon
TQRF	Zengin Fraksiyonlu Timokinon
TURDEP	Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması
UKPDS	Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması
VGCC	Voltaja Duyarlı Kalsiyum Kanalları
Vss	Kararlı Durum

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, günümüzde toplumun büyük bir bölümünü etkileyen metabolik bir hastalıktır. Kandaki şeker miktarının kontrol edilememesinden kaynaklanan bu hastalık, halk arasında “şeker hastalığı” olarak bilinmektedir.

Diyabet hastalığı, toplumlar için önemi gittikçe artan büyük bir sorun olmakta, maliyeti de gün geçtikçe artmaktadır. Ulusal Diyabet Federasyonu (IDF) Diyabet Atlasına göre; 2010 yılı itibarı ile Türkiye'nin yetişkin (20-79 yaş) nüfusta diyabet prevalansı %7,4 iken; 2013 yılı verilerine göre Türkiye, Avrupa'da diyabet yaygınlığı en yüksek beş ülke (20-79 yaş) arasında, %14,85 ile birinci sırada yer almıştır. Ayrıca ülkemizin 2013 yılında 7 milyon diyabetli nüfusu ile diyabetli sayısı en yüksek beş ülke arasında üçüncü sırada olduğu belirlenmiştir (IDF Diyabet Atlası Avrupa'nın Genel Görünümü, 2013).

IDF 7. Diyabet Atlası'na göre ise; Dünya'da 2015 yılı sonunda 415 milyon olduğu tahmin edilen 20 yaş ve üstü yetişkin diyabetli nüfusun, 2040 yılına kadar %55 oranında artarak 642 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Bu verilerden hareketle: 2015 yılında %8,8 olduğu varsayılan yetişkin diyabet prevalansının 2040 yılında %10,4'e çıkacağı; bir başka deyişle, 2015 yılında her 11 yetişkinden 1'i diyabetli iken, 2040 yılında her 10 yetişkinden 1'inin diyabetli olacağı tahmin edilmektedir (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Sağlıklı Beslenme ve Hareket Dairesi Başkanlığı, 2018).

IDF 8. Diyabet Atlası'na göre de, Türkiye 2017 yılı prevalansı (20-79 yaş) %12,79 olarak belirlenmiştir ve 2045 yılında ise %16,49 olacağı tahmin edilmektedir (IDF 8. Diyabet Atlası, 2018).

T.C. Sağlık Bakanlığı ve İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi'nin işbirliği ile gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasına göre, Türk yetişkin toplumunda diyabet sıklığının %13,7'ye ulaştığı görülmüştür. Diyabet sıklığı, kadınlarda erkeklere nispeten daha yüksek bulunmuş olup, kadınlar ve erkekler arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu çalışmaya göre, 40-44 yaş grubundan itibaren nüfusun en az %10'nun diyabet hastası olduğu tespit edilmiştir. (TURDEP-I'de ise %10'nun üzerindeki diyabet sıklığı 45-49 yaş grubunda başlamaktaydı. Buna dayanarak Türkiye'de diyabetin 1998 yılına göre yaklaşık olarak 5 yaş daha erken başladığı değerlendirilmiştir.) Ayrıca, 1998'de yapılan TURDEP-I'e göre, 2010 yılında tamamlanan TURDEP-II çalışmasında

Türkiye’de 12 yılda diyabet sıklığının %90 oranında artmış olduğu tespit edilmiştir (TURDEP-II Çalışması, 2010).

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı’na göre on beş yaş ve üzeri kişilerin son on iki ay içerisinde geçirdiği başlıca hastalık/sağlık sorunlarının cinsiyete göre dağılımında 2016 yılı için diyabet oranının; erkeklerde %7,1 ve kadınlarda %10,9 iken toplamda %9,1 olduğu bildirilmiştir (Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016, 2017).

Sağlık Bakanlığı sağlıknet.online verilerine göre, 2016 yılı toplam diyabetli kişi sayısının nüfusun %7,1’i (5.686.223 kişi) olduğu tespit edilmiştir. Bu yüzdenin %60,5’i (3.441.244 kişi) kadın diyabetli bireylerden oluşmaktadır. 2017 yılının ilk 6 ayındaki diyabetli birey sayısı ise nüfusun %7,3’ü (5.831.419 kişi) olarak bulunmuştur. Bu yüzdenin %60,5’inin (3.527.587 kişi) kadın diyabetli bireylerden oluştuğu tespit edilmiştir (Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Sağlıklı Beslenme ve Hareket Dairesi Başkanlığı, 2018).

Toplumda diyabet farkındalığının artırılması amacıyla son yıllarda çeşitli kampanyalar düzenlenmekte ve kamuoyunda diyabetin sürekli gündemde tutulmasına çalışılmaktadır. Yine bu amaçla IDF’nin önderliğinde başlatılan 2018-2019 Dünya Diyabet Yılı ana kampanyası ‘Diyabetli Birey ve Ailenin Desteği’ konusuna ayrılmıştır. Kampanyada diyabetin aile üzerindeki etkilerine dair toplumsal farkındalığı arttırmak; aynı zamanda diyabetin yönetilmesi, bakımı, önlenmesi ve eğitimi açısından ailenin rolünü güçlendirmek hedeflenmektedir (Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü, 2018).

Diyabet ile gelişen kalıcı ve kronik hiperglisemi, antioksidan savunma sisteminin aktivitesini azaltarak serbest radikal hasarının artmasına neden olmaktadır (Baynes ve Thorpe, 1996). Hipergliseminin sebep olduğu kimyasal reaksiyonlar ile oluşan toksik bileşikler, akut ve kronik diyabet komplikasyonlarına yol açmaktadır (Gries ve ark., 2003). Diyabetin akut ve kronik komplikasyonları bireylerin günlük yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir.

Diyabetik nöropati diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından olup, diyabetli kişilerin %60 ile %70’inde bir tür nöropatinin geliştiği tahmin edilmektedir (Dyck ve ark., 2017). Hastalarda görülen nöropati herhangi bir zamanda oluşabilmekte; tehlike, yaş ve daha uzun diyabet süresi ile de artmaktadır. Nöropati oranlarının en az 25 yıllık diyabetli kişilerde daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tiwari ve ark., 2018).

Diyabetik nöropati, Tip-1 ve Tip-2 diyabetlilerin her ikisinde de yaygın olarak görülmektedir (Watkins, 1998). 20–30 milyon insan semptomatik diyabetik nöropatiden

etkilenmektedir (Said, 2007). Türkiye’ de yapılan bir klinik çalışmada ise, diyabetik nöropati prevalansının %40 olduğu rapor edilmiş, diyabetik ayak ülserleri ve kesilmelerinin en önemli sebebi diyabetik polinöropati olarak gösterilmiştir (Erbas, 2005).

Diyabetik nöropatide yaşam kalitesini azaltan en önemli faktör ağrıdır. Diyabetik nöropati ile oluşan ağrı hissini azaltmak ya da ortadan kaldırmak için uygulanan ilaçlar olmasına rağmen yeterli etkinlik sağlayabilmek için yeni ajanlara ihtiyacımız vardır. Son dönemde yapılan çalışmalarda diyabetik nöropatide görülen ağrının tedavisi ve oluşumunun önüne geçilmesi üzerine yoğunlaşıldığı görülmektedir.

Diyabetik nöropatide görülen ağrının etiyojisi multifaktöryel olmakla birlikte, yaşam kalitesini azalttığı ve davranış değişikliklerine sebep olduğu bildirilmektedir (Ziegler, 2004; Benbow, 1998). İyi metabolik kontrolle diyabetik nöropatinin önüne geçilebileceği ya da ilerlemesinin durdurabileceği rapor edilmiştir (The Diabetes Control and Complications Trial and Follow-up Study, 2008).

Hastaların yarısında her gün sürekli ağrı olurken, diğer yarısında geceleri ağrı şiddetinin arttığı bilinmektedir. Nöropatik ağrı diyabetik hastaların çalışma hayatını, uyku düzenini ve yaşamdan zevk almalarını olumsuz olarak etkilemektedir. Nöropatik ağrısı olan diyabetik hastaların %35’inde anksiyete, %28’inde ise depresyon geliştiği tespit edilmiştir. Yaşam kalitesi üzerindeki bu önemli etkisine rağmen, nöropatik ağrısı olan diyabetik hastaların %25-%39’unun ağrılarına yönelik tedavi almadığı da belirlenmiştir (Tan, 2009).

Timokinon, bir monoterpen olup pek çok tedavi edici etkileri ile umut verici tıbbi bitkilerden *Nigella sativa* tohumlarının majör bileşimidir ve ilk olarak 1959 yılında sentezlenmiştir (Aggarwal ve ark., 2008).

Timokinon’un diyabetin sebeplerinden olan oksidatif stresi azalttığı ve kan glikoz düzeyinin kontrolünde etkili olduğu bir çok çalışmada kanıtlanmıştır. Bu çalışmamızda, Timokinon’un diyabet kaynaklı nöropatik ağrıyı önlemedeki etkisini; FDA tarafından nöropatik ağrıda endikasyon onayı almış ve nöroprotektif etkisi üzerinde çalışılmış olan Pregabalin ile kontrollü çalışma yaparak ve ağrı testleri kullanarak göstermeyi amaçladık. Ayrıca biyokimyasal analizlerle Timokinon’un etki mekanizmasını da incelemeyi hedefledik.

Literatürlerde yapılan incelemede, Pregabalin ile Timokinon’un diyabetik nöropatik ağrıda koruyucu etkilerinin karşılaştırıldığı ve ayrıca ağrı testleri ile biyokimyasal değerlendirmelerin bir arada yapıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bunlardan hareketle, yapılan çalışmalarımız neticesinde oluşturduğumuz bu tezimizin “Genel Bilgiler” bölümünde ağrı, diyabet, nöropatik ağrı ve diyabetik nöropatik ağrı hakkında genel bilgilere yer verilmiştir. Diyabet ile oksidatif stres arasındaki ilişki, diyabetik nöropati tedavisi, Timokinon ve etkileri çeşitli araştırmacıların yaptıkları çalışmaların ışığında ayrıntılı olarak ortaya konmuştur.

“Gereç ve Yöntem” bölümünde ise çalışmamızda kullanılan deney hayvanının seçimi, özellikleri ve oluşturulan gruplar ile yukarıda anlatılan açıklamalar doğrultusunda yapılan işlemler ayrıntılı bir biçimde anlatılmıştır. Yapılan bu işlemler sonucu elde edilen veriler tezin “Bulgular” kısmında yer almaktadır.

“Tartışma ve Sonuç” bölümünde ise, çalışmadan elde edilen veriler ayrıntılı olarak değerlendirilip, şimdiye kadar bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Ağrı; Uluslararası Ağrı Çalışmaları Birliği (IASP) tarafından, vücudun herhangi bir yerinde hissedilen, bireyin o güne kadar ki deneyimleri ile ilgili, organik bir nedenden kaynaklı olan ya da olmayan, emosyonel, nahoş bir duygu deneyimi ve davranış şekli olarak tanımlanmıştır (Aydınlı, 2005; Loeser, 2001; Erdine, 2002).

Önal'a göre de ağrılı uyarana karşı kişilerin tepkileri bireyden bireye değişmekte, hatta aynı bireyde bile farklılıklar gözlenebilmektedir (Önal, 2004). Objektif uyarıların beraberinde kişisel özellikleri de bireyin ağrıya yanıtında önemli rol oynamakta ve bundan dolayı da ağrılı bir uyarana verilen yanıtta kişiden kişiye farklılıklar görülmektedir. Ağrı; nörofizyolojik, psikolojik, biyokimyasal, etnokültürel, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel gibi durumları olan çok yönlü bir deneyimdir. (Özyalçın, 2005). Ayrıca ağrı, bir şeylerin ters gittiğinin sinyallerini veren, vücut için koruyucu bir mekanizmadır (Julius, 2001).

2.1.1. Nosisepsiyon

Ağrı duyusuna ait duyu yapıları, vücudun hemen her noktasında yer alan “*nosiseptör*” denilen özelleşmiş çıplak sinir uçlarıdır. Nosiseptörün yanıt özellikleri doğrultusunda, omuriliğe doğru bir yayılım oluşur ve medulla spinaliste oluşan değişiklikler, üst merkezlere iletilerek orada değerlendirilip ağrı olarak algılanır (Ganong, 1999).

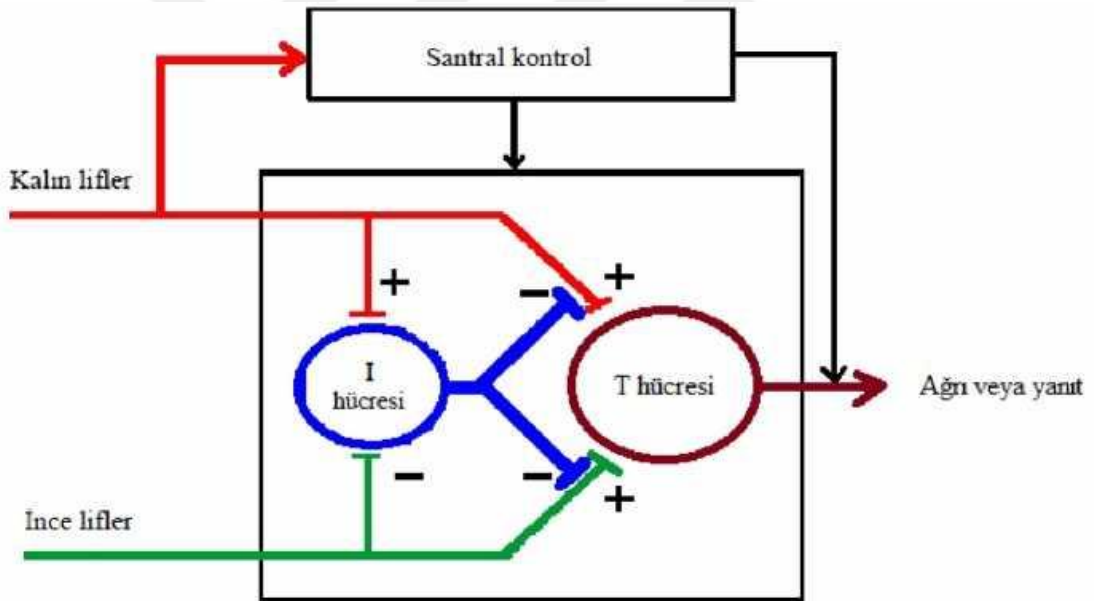
Vücudun bir bölgesinde bir doku yıkımı olduğu zaman, bunun nosiseptörler ile alınıp santral sinir sistemine götürülmesi, belirli bölge ve nöral yapılarda değerlendirilerek bu zararlı durumunun algılanıp bu duruma karşı gereken fizyolojik, biyolojik ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesine “*nosisepsiyon*” denir. Nosisepsiyon, doku hasarı sonucu ağrının algılanması sürecinde meydana gelen karışık elektrokimyasal olaylar dizisinin tamamıdır (Yücel, 1997).

Nörofizyolojide ağrı sıklıkla “*nosisepsiyon*” sözcüğü ile tanımlanır. Nosisepsiyon Latince “*noci*” (zarar, hasar) kelimesinden türemiştir. Fakat bu iki kelime (ağrı ve nosisepsiyon) tamamen aynı şeyi ifade etmemektedir. Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olayıdır. Her nosisepsiyon ağrı ile sonuçlanırken her ağrı nosisepsiyon sonucu oluşmaz (Ertekin, 1996).

2.1.2. Ağrı Teorileri

Ağrı ile ilgili öne çıkan iki teori vardır. Bunların ilki Von Frey'in ortaya koyduğu spesifite teorisidir. Von Frey bu teoride; derinin, her biri uyarıldıklarında ağrı, basınç, sıcak, soğuk benzeri farklı duyuları algılayan, ayrı duyuşsal noktalardan oluşan bir mozaik olduğunu ileri sürmüştür (Pearce, 2006).

İkinci olarak; 1965 yılında, Melzack ve Wall tarafından kapı kontrol teorisinin ortaya atılması ağrının anlaşılmasında devrim niteliğinde bir buluş olmuştur (Melzack, 1965). Geçmişte omurilik yalnızca bir ara durak gibi düşünülürken, bu teoriye ile ağrı veren uyarının burada önemli bir engelle karşılaştığı ileri sürülmüştür. Teorinin esasında evveliyetle kalın liflerin inhibitör hücreleri uyarması ve T hücrelerinin presinaptik inhibisyonuna sebep olması yer almaktadır. Diğer yandan da ince ağrı afferentleri inhibitör hücreleri inhibe ederken, T hücrelerini uyarmaktadır. Kapı kontrol teorisi Şekil 2.1'de gösterilmiştir (Erdine, 2002).



Şekil 2.1. Kapı kontrol teorisi (Erdine, 2002)

2.1.3. Ağrı Sınıflaması

Modern ağrı sınıflaması; ağrının nörofizyolojik mekanizmaları, süresi, etiyolojisi ve yayılım bölgesi dikkate alınarak yapılmıştır (Tablo 2.1) (Raj, 2007).

Tablo 2.1. Ağrı sınıflaması (Raj, 2007)

Ağrı Sınıflaması	
Süresine Göre	a. Akut b. Kronik
Nörofizyolojik Mekanizmasına Göre	a. Nosiseptif -Somatik -Visseral b. Nöropatik (nonnosiseptif) -Merkezi -Periferik c. Psikojenik
Etiyolojisine Göre	a. Kanser ağrısı b. Postherpetik nevralji c. Orak hücre anemisine bağlı ağrı d. Artrit ağrısı
Bölgesine Göre	a. Baş ağrısı b. Yüz ağrısı c. Bel ağrısı d. Pelvik ağrı

Ağrı temel olarak; nosiseptif ağrı ve nöropatik ağrı başlıkları altında iki ana tipe incelenmiştir;

Nosiseptif Ağrı: Çeşitleri somatik ve visseral ağrıdır. Bu çeşitler arasındaki ana farklılık somatik ağrının duyuşal lifler ile visseral ağrının ise sempatik lifler ile iletilmesinden kaynaklanmaktadır. Somatik ağrı; sızlama şeklinde, bıçak batar gibi, zonklama ve basınç hissi şeklinde tarif edilir. İç organlardan kaynaklanan visseral ağrı, obstrüksiyona bağlı ise kemirici ve kramp şeklinde, organ kapsülü ve mezenteri etkilemişse sızlama ve zonklama şeklinde görülür (International Association for the Study of Pain, 2005).

Nöropatik Ağrı: Nöropatik ağrı, periferik ve santral olmak üzere; lezyon veya disfonksiyonun meydana geldiği yere bağlı olarak iki sınıfa ayrılır. Periferik nöropatik ağrıya; metabolik hastalıklar neden olurken, santral nöropatik ağrıya spinal kord veya beyin hasarı neden olur. Nöropatik ağrı birçok nöropati tipiyle beraber görülür. En sık sebebi diyabetik nöropati olmakla birlikte; infeksiyonlar (örneğin: herpetik nevralji, HIV nöropatisi), ilaç tedavisi (sisplatin ve taksol indüklü nöropati) ve periferik sinir veya spinal kortta oluşan travmatik injürde de nöropatik ağrı oluşur. Nöropatik ağrının yaklaşık olarak popülasyonun %1'ini etkilediği düşünülmektedir (International Association for the Study of Pain, 2005).

2.2. Nöropatik Ağrı

IASP, nöropatik ağrıyı tanımlarken “sinir sistemindeki birincil bir lezyonun ya da işlev bozukluğunun başlattığı ya da yol açtığı ağrı” ifadesini kullanmaktadır (Max, 2002; Merskey, 1994).

Nöropatik ağrı kendi başına bir hastalık olmayıp sinir sisteminde oluşan bir lezyon veya disfonksiyon sonucu gelişen bir belirtidir. Nöropatik ağrının, sağlıklı normal primer afferentlerin tepki vermeye yöneltmesiyle oluşan, gelen tehlikeleri bildirerek organizmayı korumaya yönelik nosiseptif ağrıdan en önemli farkı sürekli bir nosiseptif uyarının var olmamasıdır (Nicholson, 2000; Galer, 2000; Hansson, 2001). Diyabet hastalığı, immün yetersizlikler, inflamatuvar süreçler, malign, travmatik ve iskemik durumlar gibi nedenlerden kaynaklanan patolojik sorunlar neticesinde nöropatik ağrı başlayabilir (Yücel, 2005).

Nöropatik ağrı, hasardan veya oluşan hasarın şiddetinden bağımsız olarak devam edebilir ve hatta haftalar, aylar, yıllar içinde şiddetlenebilir. Ağrının yanlış tanımlanması, yanlış lokalize edilmesi, algılamanın gecikmesi ve yayılma söz konusudur. Nöropatik ağrıyı diğer ağrı türlerinden ayıran başlıca özellikler: spontan hoş olmayan duyuların yanı sıra keskin, batıcı nitelikte, elektrik çarpması ya da yanıcı ağrı oluşu, ağrılı alanlarda duyuusal bozukluk veya kayıp, uyarılara karşı değişmiş yanıtlar ve sempatik sinir sistemi tutulumunda ise otonomik disfonksiyon oluşmasıdır (Yücel, 2002).

Nöropatik ağrı iyi tedavi edilmediğinde, hastalarda uyku ve duygu durum bozukluklarına sebep olup; iş ve sosyal hayatlarını engelleyerek hayat kalitesini düşürdüğü için toplum sağlığı açısından artan bir önemi vardır (Benbow, 1998; Galer, 2000).

2.2.1. Nöropatik Ağrı Semptomları ve Klinik Özellikleri

Nöropatik ağrının semptomları ve klinik özellikleri oldukça geniştir. Uyuşma gibi muayenede his kaybı ile bağlantılı olan negatif semptomlar gibi yanma, iğnelenme, elektrik çarpması, parestezi, dizestezi, allodini ve hiperaljezi gibi pozitif semptomlar da görülebilir (Karlı, 2009).

Allodini: A-β liflerin santral duyarlılaşması, A-β liflerin santral reorganizasyonu, inhibitör kontrollerin kaybı, nosiseptörlerin periferik duyarlılaşması gibi sebeplerle normalde ağrı yaratmayacak bir uyarı ile ağrı oluşmasıdır.

Hiperaljezi: Periferik duyarlılaşma neticesinde oluşan sinir, arka kök, arka kordon hasarları neticesinde; multipl fonksiyonel ve yapısal, nörokimyasal ve moleküler farklılıklar oluşması gibi sebeplerle ağırlı bir uyarana abartılı yanıt verilmesidir.

Parestezi: Ektopik deşarj neticesinde oluşan, herhangi bir uyarın olmadan ve ağrısız oluşan karıncalanma benzeri histir.

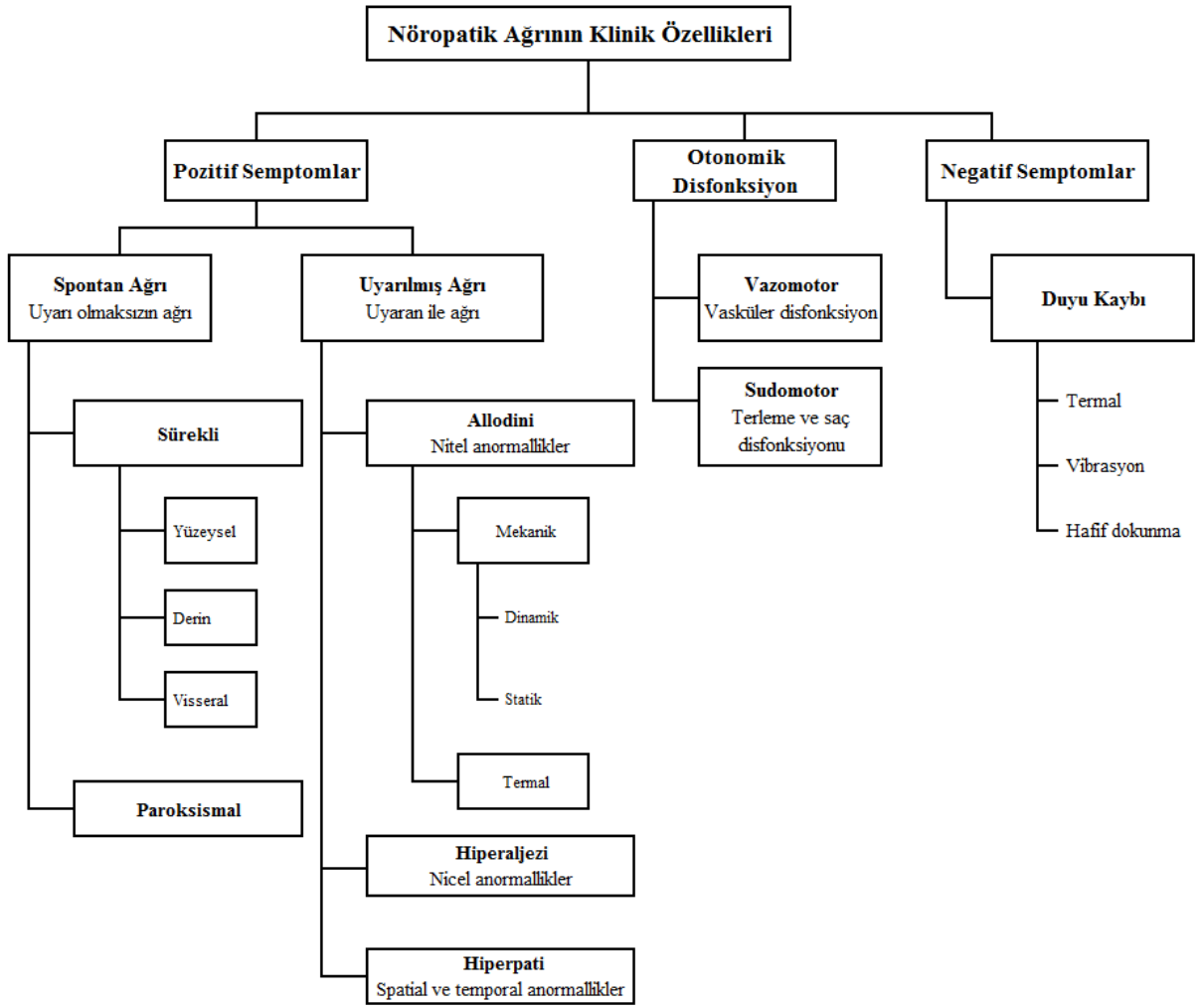
Dizestezi: Santral duyarlılaşma neticesinde herhangi bir uyarın olmadan ve ağırlı oluşan yanma benzeri histir. İnhibitör kontrolün kaybı nedeniyle vurucu-batıcı ağrı ortaya çıkmaktadır

Hipostezi veya Hiperestezi: Vücuda zararı dokunmayan bir uyarının artan ya da azalan şiddette algılanmasıdır.

Hiperpati: Tekrarlanan uyarınlara karşı ağrı eşiğinin düşerek verilen cevabın artması şeklinde gelişen aşırı ağrı yanıtıdır.

Spontan Ağrı: Herhangi bir uyarın olmaksızın ortaya çıkan zonklayıcı, yanıcı ve keskin özellikte ağrıdır (Zimmermann, 2001; Nicholson, 2000).

Nöropatik ağrının klinik özelliklerini gösteren organizasyon şeması Bennett MI tarafından şekillendirilmiş ve Oxford üniversitesi tarafından yayınlanmıştır (Şekil 2.2) (Bennett, 2006).



Şekil 2.2. Nöropatik ağrının klinik özellikleri (Bennett, 2006)

2.2.2. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

Ağrı, zararlı uyarıların algılanması ya da kabul edilmesinde vücudun verdiği endojen uyarıcı ve koruyucu bir tepkidir. Fakat nöropatik ağrı sıklıkla kronik ve belli biyolojik neden sunmayan, yine de hem bedensel hem duyuşsal ağrı reseptörlerini uyaran bir ağrıdır (Spruce, 2003).

Nöropatik ağrının etiyoloji, mekanizma ve semptomlar arasındaki ilişkisi oldukça karmaşıktır. Aynı semptomlu iki hastada, ağrı farklı mekanizmalarla meydana gelmiş olabilir. Sonuçta bir hasta için birden fazla mekanizma işleyebilmekte ve bunlar zaman içinde değişebilmektedir. Nöropatik ağrı uyarandan bağımsız, spontan bir ağrı olarak ortaya çıkabildiği gibi, hipersensivite sonrası ya da duyuşsal nöronların değişikliği sonrasında da oluşabilir (Yücel, 2002).

Ağrı algısının normal mekanizmasında; öncelikle nosiseptörler vücutta dokular ve organlar boyunca zararlı uyarıyı almak için yerleşmiş haldedir. Ağrı iletimi her biri özel görevi olan küçük miyelinli (A delta) ya da ince miyelinsiz (C) aksonlar boyunca iletilir. Somatik ağrı; deri, kas veya eklemlerde doğar veya yüzeysel ya da derin olarak sınıflandırılır. Keskin veya iğnelenme şeklindeki yüzeysel ağrı sıklıkla miyelinli A delta lifleri boyunca taşınır. Derin somatik ağrı ise; yanma, kaşınma, sızlama tipi şeklinde olup uzun süren ağrıdır ve yumuşak doku eklemlerinin derin yüzeylerinden iletilir. Normal durumlarda, bu çeşit ağrı genellikle doku hasarının göstergesidir ve yavaş miyelinsiz C lifleri ile taşınır. Doku hasarı sonrasında salgılanan histamin, prostoglandin gibi inflamatuvar kimyasallar nosiseptörlerin duyarlılaşmasına neden olur. Bu duyarlılaşma en güçlü nosiseptör aktive edici madde olan bradikinin tarafından artırılır. Yüzeysel ve derin somatik ağrı lifleri spinal korda girer ve dorsal boynuzda sinaps yapar ikinci haberci nöronlarla, P maddesi sinaptik aralığa salgılanır. İkinci haberci nöronlar spinal kordu geçip anterolateral spinotalamik yolu çıkar, talamusta sinapsların etkilenmesi sonrasında somatosensör kortekse yorumlanmak için iletilir (Spruce, 2003).

Heterojen ve multifaktöriyel bir süreç olan nöropatik ağrı patogenezinden sorumlu mekanizmaları; metabolik, vasküler, nörotropik, genetik ve immün olmak üzere beş başlık ile özetlenmektedir (Dacosta ve ark., 2011).

Ayrıca fizyopatolojik mekanizmaları, periferik ve santral mekanizmalar olmak üzere iki gruba da ayırmak mümkündür. Periferik mekanizmalar; ektopik deşarj, nosiseptör duyarlılaşması, lifler arası normal olmayan etkileşim, katekolaminlere artmış duyarlılık olarak belirtilmektedir ve bütün mekanizmalar primer afferentlerdeki farklılıklara bağlı olarak görülmektedir. Santral mekanizmalar ise; duyuşal yolların irritasyonu, sempatik sistem irritasyonu, hipotalamik bozukluk, inisi inhibitör mekanizmaların kaybı ve alternatif sekonder çıkıcı yolların aktivasyonu olarak belirtilmektedir (Wolff, 1999; Zimmermann, 2001).

Sinir disfonksiyonunun başlıca sorumlusu olarak gösterilen kronik hiperglisemi ve metabolik faktörlere bağlı olarak aksonal disfonksiyonun oluştuğu, Na^+/K^+ ATPaz aktivitesinde azalma olduğu ve anaerobik glukolizin azaldığı gösterilmiştir. Takiben periferik sinirlerde polyol birikimi olması ve mikroanjiopatiye bağlı sinir iskemisi oluşması, diyabetik nöropatideki periferik sinir hasarını ortaya çıkarmaktadır (Gries ve ark., 2003; Dacosta ve ark., 2011).

Nöropatik ağrıda, sempatik sinir blokajı ile ağrı hafifletilse bile sempatik nöronal etkinlik sürdürülüyor gibi görünür. Bunun nedeni sempatik postganglionik aksonların tomurcuklanması ya da afferent nöronlardaki adrenoreseptörlerin ağrıyı artırıcı özelliğidir. Travmatik amputasyondan sonra bile hayalet organ ağrısı ortaya çıkabilmektedir (Fantom ağrısı). Bu aşırı hassasiyete histamin ve prostaglandin gibi lokal doku ürünlerinin sebep olduğu düşünülmektedir. Hasar iyileştikten sonra bu alana giden sinirler kesilse bile ağrı şiddetlenebilir. Ağrının nedeni arka boynuzdaki birinci ve ikinci sıra nöronlar arası kavşak bağlantılarındaki iletimin hızlanmasıdır. Bu hızlanmanın sebepleri, presinaptik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin etkinliğindeki artış ile birlikte P maddesinin salınmasıdır. Bir başka neden mekanoreseptörlerden çıkan A-β lif alt grubunun P maddesi üretmesidir (Ganong, 1999; Guyton ve Hall, 1996).

Nöropatik ağrı patogenezinde rol oynayan nedenler Tablo 2.2’de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Nöropatik ağrı nedenleri (Erdine, 2007)

Periferik Nedenler		Santral Nedenler	
Mononöropatiler/multipl nöropatiler		Arka kök ve ganglion	
Travma: bası, kesi, skar Diyabetik nöropati Amniotrofi Konnektif doku hasarı Malign/radyasyon pleksopati		Disk prolapsı	
		Araknoidit PHN Trigeminal nevralji	
Polinöropatiler		Medulla spinalis	
Metabolik Nutrisyonel: alkolik, pellegra, beri beri, amiloid		Travma Siringomyeli Multipl skleroz	
İlaç/toksik İzoniazid, sisplatin, disulfiram		Vasküler nedenler B12 eksikliği HIV Sifiliz	
Enfektif HIV, Guillian barre		Beyin sapı	
		Multipl skleroz Syrinks	
Hereditör Fabry hastalığı		Talamus	
		Enfarkt Kanama	

2.2.3. Nöropatik Ağrıda Reaktif Oksijen Molekülleri

Oksidatif stres, vücutta hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna yol açan serbest radikal üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizliktir (Aras, 2010).

Oksidatif stres; alzheimer, iskemi, multiple skleroz, epilepsi, spinal kord hasarı gibi nörolojik hastalıklarda ve ağrı oluşumunda önemli rol oynar. Muhtemelen periferik sinirlerin sıkışması, ektopik nöronal aktiviteye neden olan primer afferent liflerdeki hücresel değişiklikleri başlatır. Ağrı; hasarlanan bölgeden spinal korda ve spinal korttan beyine mesaj taşıyan fizyolojik olarak bütünleşmiş sinirsel yapıları etkileyerek reaktif oksijen moleküllerinin aşırı oluşmasına neden olur (Kim, 2006). Dorsal kökte, reaktif oksijen moleküllerinin artışının nöropatik farelerde santral sensitizasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (Park, 2006). Reaktif oksijen moleküllerinin miktarında azalma sağlanmasının da nöropatik ağrı davranışını azalttığı gösterilmiştir (Tal, 1996).

Bir antioksidan olan glutasyon, streptozotosin ile diyabet oluşturulan sıçanlara verilmiş ve ağrı deneyi yapılarak nöropati gelişim durumuna bakılmıştır. Çalışmada glutasyon verilen diyabetiklerin, kuyruk geri çekme deneylerinde diyabetik olmayanlara yakın sonuçlar verdiği görülmüştür. Bu durum oksidatif stresin diyabetik nöropatinin patogenezinde yer aldığını göstermiştir (Ueno, 2002).

2.3. Diyabet

Latince “*diabetes*” idrara geçen, “*mellis*” tatlı ya da bal anlamına gelen kelimelerden oluşan *Diabetes mellitus*, sıklıkla sadece diyabet şeklinde kullanılır; çoğunlukla genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile meydana gelir (Tierney ve ark., 2002). Diyabet, insülin salınımı, insülin aktivitesinin azalması ya da her ikisinde birden oluşan bozukluklardan kaynaklanan, insülinin hedef dokularda yetersiz kalmasıyla karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında anormallikler ortaya çıkaran, kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (ADA, 2012; Tierney ve ark., 2002; Rother, 2007).

Tip-1 diyabet insülin sekresyonu yokluğuna bağlı olup insüline bağımlı diyabet adını alır. Tip-2 diyabet ise hedef dokuların insülinin metabolik etkilerine duyarlılıklarının azalmasına bağlı olarak gelişir ve insüline bağımlı olmayan diyabet adını alır (İliçin, 1996).

Dünyada diyabet hastalığının yaygınlığının giderek artmasına ve bu artışın hızla devam etmesine; doğru beslenme alışkanlıklarının terk edilmesi ve obezitenin yaygınlaşması sebebiyet vermektedir (Neşe ve Ovayolu, 2006).

Tiwari ve ark. hazırladıkları makalelerinde diyabetli hasta sayısının 1980’de 108 milyon iken, 2014’de 422 milyona ulaştığını ve yetişkin nüfusta diyabetin global prevalansın 1980’de %4,7 den 2014’de %8,5’e; neredeyse iki katına yükseldiğini bildirmiştir. 2012 yılında yaklaşık 1,5 milyon ölümün doğrudan diyabet nedeniyle olduğu ve bir diğer 2,2 milyon ölümün yüksek kan glikoz kaynaklı olup; yüksek kan glikozlu ölümlerin neredeyse yarısının 70 yaşından önce gerçekleştiği açıklanmıştır (Tiwari ve ark., 2018). DSÖ 2030 yılında diyabetin yedinci lider ölüm nedeni olacağını tasarlamaktadır (Marthers ve Loncar, 2006).

2.3.1. Diyabetin Belirtileri ve Komplikasyonları

Diyabet, glikozun karaciğer tarafından aşırı üretilmesi (glukoneogenez), hücre içine girişinin ve çeşitli dokular tarafından kullanımının azalması ile gelişen bir hastalıktır ve esas göstergesi hiperglisemidir (Murray ve ark., 2004).

Hipergliseminin göze çarpan semptomları poliüri, polifaji, ağırlık kaybı ve görme bulanıklığıdır (Akbarzadeh, 2007). Büyüme geriliği ve enfeksiyonlara yatkınlık kronik hiperglisemiye eşlik edebilir. Kontrolsüz diyabet, hiperglisemi ile birlikte ketoasidoz ve nonketotik hiperosmolar sendroma yol açarak yaşamı tehlikeye sokmaktadır (ADA, 2012).

Diyabet, uzun dönemde çeşitli organlarda (göz, böbrek, kalp, beyin, kan hücreleri) hasarlar, fonksiyon bozuklukları ve yetersizlikler oluşturup (Vincent ve ark., 2004) periferik ve merkezi sinir sisteminde yapısal ve fonksiyonel hastalıklara neden olmaktadır (Biessels ve ark., 1994). Örneğin hiperglisemi, inme ve iskemideki nörolojik hasarı arttırmakta; serebrovasküler komplikasyonlara, kan beyin bariyerinin bozulmasına ve beyin ödemi oluşmasına yol açmaktadır (Mccall, 1992). Ayrıca başka kimyasal reaksiyonların sonucunda meydana gelen toksik bileşiklere bağlı olarak akut ve kronik komplikasyonlar gelişmektedir (Gries, 2003). Bu komplikasyonlar; mikrovasküler, makrovasküler ve nöropatik bozuklukları içerir (Güner, 2005).

Hipoglisemi, laktik asidoz, ketoasidoz (diyabetik koma), hiperglisemik nonketotik koma, bakteri/mantar infeksiyonları diyabetin akut komplikasyonlarından. Kronik komplikasyonlar makrovasküler ve mikrovasküler olmak üzere iki alt başlıkta incelenir. En sık görülen mikrovasküler komplikasyonlar; retinopati, nöropati ve nefropati; makrovasküler komplikasyonlar ise aterosklerozda hızlanma, koroner arter hastalığı, diyabetik ayak ve impotensdir (Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, 2013; Satılmış, 2007).

Kronik komplikasyonlardan diyabetik nöropati, diyabette diyabet dışı sebeplerin elimine edildiği durumlarda, periferik sinir disfonksiyonunun semptom ve/veya göstergelerinin mevcut olması olarak tanımlanmaktadır (Boulton, 2005; Bhadada, 2001). Diyabet sonucunda oluşan nöropatik hasar (diyabetik nöropati) sıklıkla otonomik ve periferik sinirlerde gözlenir. Ekstremitelerdeki nöropati ile birlikte seyreden aterosklerotik dolaşım yetmezliği sonucunda, özellikle ayaklarda, kronik ülserasyon ve gangrenler gelişebilmektedir (Ganong, 1999).

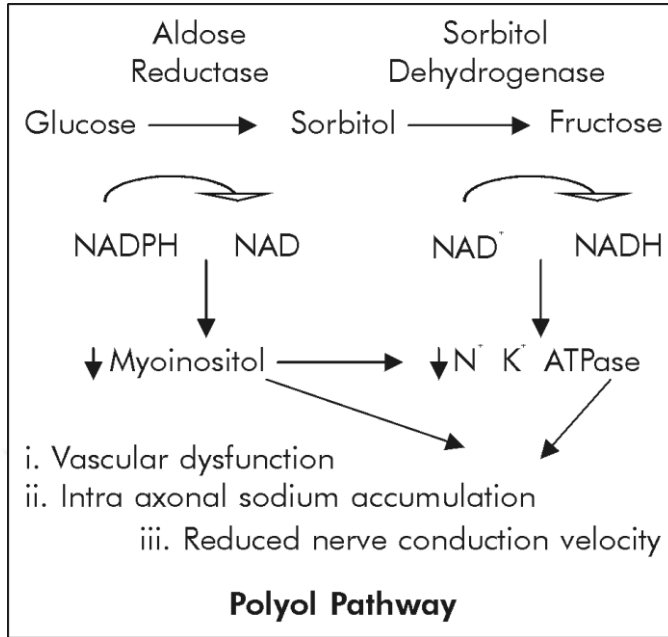
Çalışmalar, diyabette görülen ağrının tedavisi ve oluşumunun önüne geçilebilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Deneysel olarak diyabetik nöropati oluşturulan kemirgenler, diyabetik nöropatide görülen elektrofizyolojik ve morfolojik değişiklikleri göstermektedir (Coste, 2003; Cameron, 1999). Nöropatinin semptomları olan ağrı algısında ve lokomotor aktivitede değişik deneysel çalışmalar da yerini almıştır (Chu, 2008).

2.3.2. Hiperglisemi ve Polyol Yolağı

Glikoz otooksidasyonu oksidatif stresin artışına yol açmaktadır. Glikoz reaktif oksijen radikal oluşumuna, eser miktardaki serbest demir ve bakır gibi metallerle katalize edilmesi sonucu sebep olur (Yuki, 2001; Simons, 1994). Serbest radikallerin sebep olduğu mikrovasküler hasar sonucu sinir iletiminde yavaşlama oluşur (Aminoff (Ed.), 2001; Mc Nitt, 1996).

Periferik sinirlerde glikoz alımı insülden bağımsızdır, bu nedenle sinir hücrelerine alımı kan glikoz konsantrasyonu ile orantılıdır. Polyol yolağı için oran sınırlayan enzim Schwan hücrelerinde eksprese edilen aldoz redüktazdır. Glikoz, sorbitole ve fruktoza sırasıyla; aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz ile çevrilir. Sinir hücre membranı, sinir hücresinde birikme eğiliminde olan sorbitol ve fruktoza göreceli olarak geçirgendir. Fruktoz ve sorbitol, her ikisi birden sinir hücresinin su içeriğinin artmasına öncülük eden osmotik aktivitesi olan bileşiklerdir. Hücrenin oksidasyon/redüksiyon durumu, indirgenmiş NADPH kaybı ve glutatyon depolarının kaybı ile değişir. Bu durum; membran Na^+/K^+ ATPaz aktivitesinin azalması, intra aksonal sodyum birikmesi ile sinir iletim hızının azalması ve sinirin yapısal bozulması gibi durumları beraberinde getirir. Artmış glikoz ve sorbitol seviyeleri, miyoinositolün doku ve hücrelere alımı için rekabete girdiğinden miyoinositol seviyeleri azalır. Bundan başka, nitrik oksit sentaz için kofaktör olan NADPH azalması, vazodilatasyonun

artmasını sağlayan nitrik oksit (NO) oluşumunu azaltır, bu da sinirlerin kan desteğinin bozulmasına yol açar (Bhadada, 2001).



Şekil 2.3. Polyol yolağı (Bhadada, 2001)

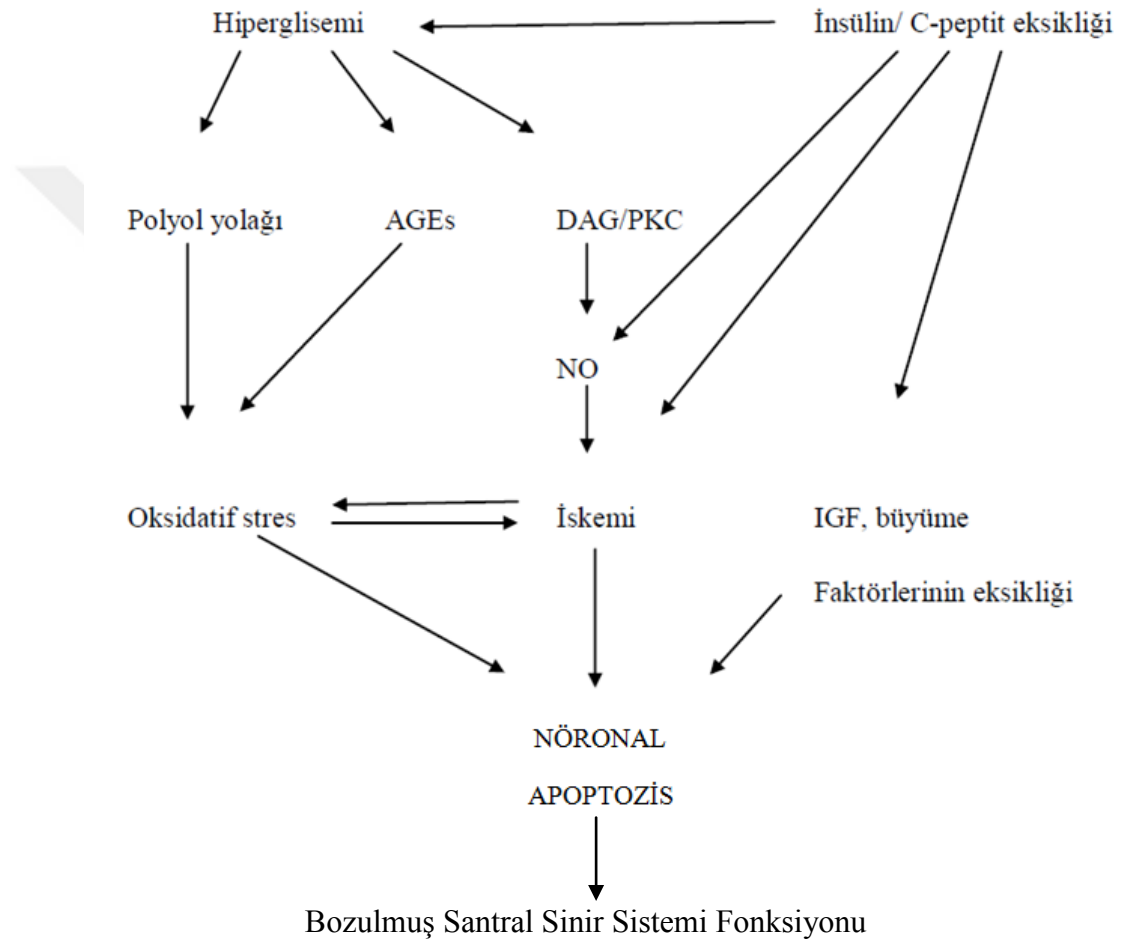
Kemirgenlerde diyabet oluşturulduktan sonra motor sinirlerinde demiyelinizasyon, akson ve Schwann hücre bütünlüğünde bozulma ile sinir iletim hızında azalma olduğu gösterilmiştir (Chu, 2008; Gallego, 2003). Ayrıca tedavi edilmeyen diyabetik ratlarda kaudal sinirde sorbitol ve fruktozun fazla miktarda bulunduğu, miyoinositol miktarının azaldığı gösterilmiştir. Aldoz redüktaz inhibitörünün verilmesiyle bu anormallikler iyileştirmiştir (Nakamura, 1998).

Damar endotelinden salınan NO'nin etkisi, damar düz kas hücrelerinde guanilat siklazın aktivasyonu ile başlar, hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) konsantrasyonunun artışı ve düz kasların gevşemesi ile sonlanmaktadır (Türköz ve ark., 1997). NO, hedef hücrelerde cGMP yapımını aktive etmektedir (Görmüş ve Özmen, 2005). İnflamasyonlu ve otoimmün hastalıklarının tedavisinde TQ'nun makrofajlarda NO üretimini düşürerek fayda sağlayabileceği gösterilmiştir (El-Mahmoudy ve ark., 2002).

Son yıllarda yürütülen çalışmalarda, cGMP'nin nöronal dokular üzerine etkilerini incelenmekte ve cGMP yolağının nöronal gelişimde önemli bir rol aldığı düşünülmekte olup; nöropatilerde ve diyabetik retinopatide bu yolağın etkinliğinin araştırılması

önerilmektedir. cGMP yolagındaki bozuklukların ateroskleroza başlattığı, hipertansiyon ve diyabetteki vasküler komplikasyonlara da katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Deneysel modellerde, cGMP'nin orta dereceli akut yükselmesi apoptoza götürmezken, uzun süreli cGMP yüksekliğinin rat ve insanlarda β -adacık hücrelerini apoptoza götürdüğü belirlenmiştir (Görmüş ve Özmen, 2005).

Diyabette sinir sistemi disfonksiyonuna sebep olan muhtemel yollar Şekil 2.4'de gösterilmektedir.



Şekil 2.4. Diyabette sinir sistemi disfonksiyonuna sebep olan muhtemel yollar (Li, 2004) (AGE: glikasyon son ürünleri, NO: Nitrik oksit, DAG: Diaçilgliserol, PKC: Protein Kinaz C)

2.3.3. Oksidatif Stres Tanımı, Diyabetle İlişkisi ve Antioksidanlar

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızı bir denge halindedir ve bu durum “*oksidatif denge*” olarak tanımlanır. Oksidatif denge sağlandığı sürece organizma, serbest radikallerden etkilenmemektedir. Bu radikallerin oluşum

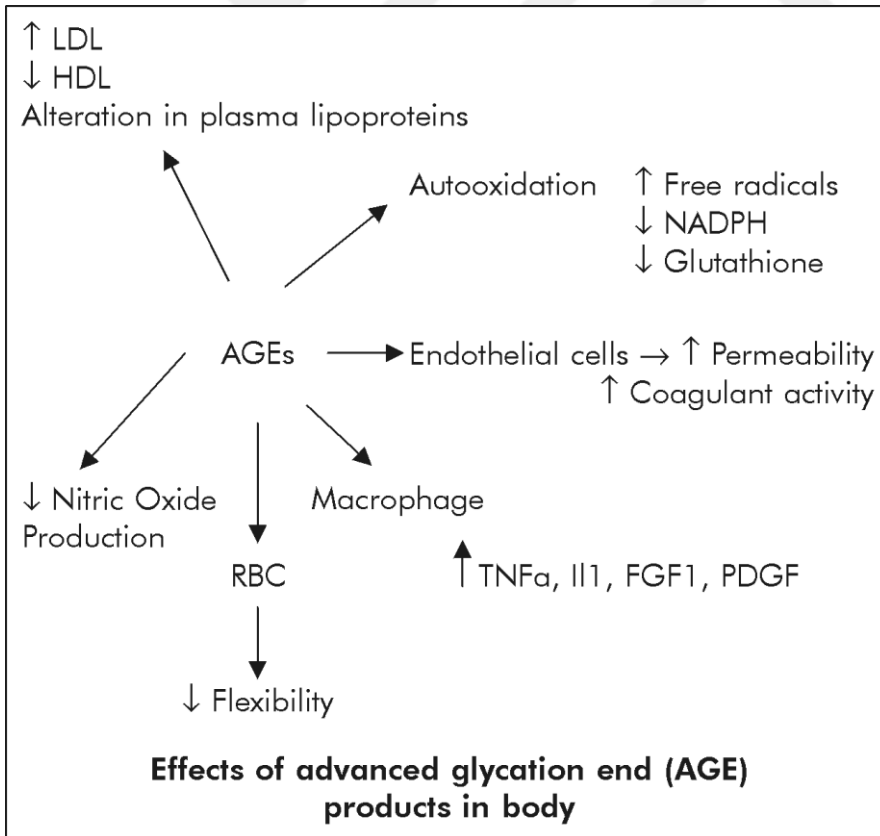
hızının artması ya da antioksidan savunma sisteminin etkinliğinin azalması ile oksidatif denge bozulur ve bu durum biyolojik sistemlerde oksidatif strese neden olur (Cross, 1987).

Süperoksit ($O^{\cdot-}$) ve diğer serbest oksijen türleri (ROS) sabit hücrel metabolizma ürünleridirler (Kopkan, 2005; DiGuseppi, 1984). ROS ile antioksidan savunma mekanizması arasında kritik bir denge vardır (Sankaranarayanan, 2011). Oksidatif stres gelişimi için, bu radikallerin yapımında bir artma veya yıkımlarında bir azalma gibi dengeyi bozucu bir patolojik durum gerekmektedir. Bu kritik dengenin serbest oksijen radikalleri lehinde bozulması oksidatif stres olarak adlandırılır (Kitiyakara, 2003). Bu denge bozulduğunda, serbest radikaller ve serbest radikallerden türeyen non-radikal reaktifler hücrelerdeki makromoleküllerde oksidatif hasar oluşturur; böylece genler, proteinler, yapısal karbonhidratlar ve lipidlerde fonksiyon bozulması meydana gelir. Oksidatif stres akut ve kronik birçok hastalığın patogenezinde merkezi rol oynar (Droge, 2002; Valko ve ark., 2007).

Oksijen metabolizmasının toksik etkilerine karşı en önemli savunma mekanizmaları süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT)'dır. Oksidatif stres durumunda Süperoksit ($O^{\cdot-}$) hızlı bir şekilde sağlıklı dokulardan SOD tarafından temizlenmektedir (Kitiyakara, 2003). Ayrıca SOD, süperoksit radikallerinin H_2O_2 'e dönüşümünü katalizlerken, CAT hidrojen peroksidi suya dönüştürür. Glutatyon peroksidaz (GPx) ise hidrojen peroksidi su ve oksijene (O_2) ayrıştırır (İmamoğlu, 2009). Bu antioksidan enzimler, reaktif oksijen türlerinin toksik etkilerini azaltarak (Mansour ve Mossa, 2009) konsantrasyonlarını düzenlerler (Robertson ve ark., 2004).

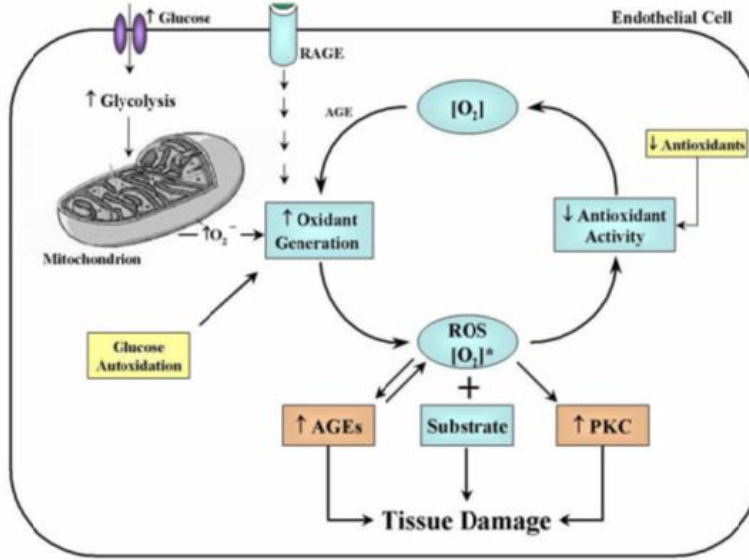
Hiperglisemi, serbest radikal üretimi ile serbest radikalleri ortadan kaldırmak için çalışan antioksidan savunma sisteminin yeterliliği arasındaki dengesizlik sonucunda, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimini uyararak oksidatif strese neden olmaktadır (Ugochukwu ve Cobourne, 2003). Hiperglisemi ile oksidatif stres arasında yakın bir bağlantı olduğu düşüncesi in vivo çalışmalar ile de tespit edilmiştir (Ceriello, 1997). Antioksidan enzimlerin konsantrasyonu azaldığında antioksidan aktivite azalır ve reaktif oksijen türleri artmış olur. Reaktif oksijen türleri oksidan etkiyi artırır, bununla birlikte Protein Kinaz C (PKC) enziminin aktivitesini artırarak doku hasarına neden olur. Proteinler, yüksek glikoz konsantrasyonları ile karşılaştıklarında, glikoz bir enzimin aracılığına ihtiyaç hissetmeden proteine bağlanarak kontrolsüz glikasyon reaksiyonlarına neden olur. Glikasyona uğramış protein, moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşumuna yol açar (Gillery ve ark., 1988). Glikoz ve

proteinlerin amino grupları arasında kendi kendine oluşan ve enzimatik olmayan glikasyon reaksiyonları yoluyla ileri glikasyon son ürünleri (AGE) meydana gelir (Dincer ve ark., 2002). AGE'ler, endotelin-1 aracılığıyla vazokonstriksiyonu artırarak endotel zedelenmesine neden olduğu gibi, karmaşık biyokimyasal mekanizmalarla serbest radikal üretebilme kapasitesi de vardır. Çalışmalar AGE'lerin, reseptör aracılı mekanizma ile serbest radikal üretimini uyarmasının yanında, artmış serbest radikallerin de hücre içi AGE oluşumunu yüksettiğinin göstermektedir (Giardino ve ark., 1996). Giardino ve ark. (1998), hücre içi AGE oluşumu ile lipid peroksidasyonu arasında güçlü bir bağ olduğunu, lipid peroksidasyonunun önlenmesi ile AGE oluşumunun da önlendiğini tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda AGE ve serbest radikallerin, PKC'yi aktive ettiği gösterilmiştir. Aktive olan PKC'nin, vasküler kan akımını, damar permeabilitesini, hücre dışı matriks bileşenlerini ve hücre büyümesini etkileyerek vasküler komplikasyonların patogenezinde rol oynadığı öne sürülmektedir (Way ve ark., 2001).



Şekil 2.5. İleri glikasyon son ürünlerinin (AGE) etkileri (Bhadada, 2001)

Oksidatif stres PKC'yi aktive eder ve AGE'lerin oluşumunu hızlandırır (Aranson ve ark., 2002). Diyabette oksidan üretimi, antioksidan aktivitesi, oksidatif stres ve oksidatif hasar oranları arasındaki ilişki aşağıdaki şekilde gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Diyabetik nöropatide oksidatif stres (O₂: Oksijen, ROS: Reaktif oksijen türleri, PKC: Protein Kinaz C, AGE: İleri Glikasyon Son Ürünleri) (Aranson ve ark., 2002)

Diyabette enzimatik olmayan glukozilasyon, otooksidatif glukozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, antioksidan savunma sistemindeki türlü değişiklikler, hipoksi gibi sebepler oksidatif stresi artırmaktadır. Diyabetli bireylerin plazma ve dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinde de artış olmaktadır (Akkuş, 1995). Bu yüzden lipid peroksidasyonunun kontrolü çok önemlidir (Niki ve ark., 2005). Proteinlerin enzimatik olmayan yollarla glikoza bağlanması (glukozilasyon) diyabette artmaktadır ve glikozillenen proteinlerin oksidasyonu sonucu diyabette serbest radikaller meydana gelmektedir (Akgul ve ark., 1999). Diyabetteki oksidatif streste rol oynayan serbest radikaller süperoksit, hidroksil radikali (OH⁻) ve NO'dur.

Reaktif oksijen türlerinin diyabette çok önemli rol oynadığı, hiperglisemi kaynaklı serbest radikal oluşumunun diyabetik nöropatinin patogeneğinde temel rol oynadığı gösterilmiştir (Brownlee, 2001). Oksidatif stres, nöron yapıları ve işlevlerinin hasarında çok önemli bir rol oynamaktadır (Yi ve ark., 2011).

Diyabette lipit peroksidasyonundaki artış oksidatif stresin artmasına ve hücrel hasar oluşmasına neden olur. β hücrelerinde etkin bir antioksidan sistemin bulunmaması

bu hücrelerin diğer hücelere göre oksidatif strese daha duyarlı olmasına neden olmaktadır (Rashidi, 2009).

Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan lipit hidroperoksitleri ve aldehitler (Malondialdehit, hegzanal ve 4-hidroksinonenal) TBARS (ThioBarbituric Acid Reactive Substances) olarak adlandırılır ve MDA eşdeğerleri olarak spektrofotometrik ve florometrik metotlarla dokuda veya vücut sıvılarında ölçülebilirler (Özcan ve ark., 2015).

2.4. Diyabetik Nöropati

2.4.1. Diyabetik Nöropati Tanısı ve Sınıflandırması

Nöropati, diyabetin önemli kronik komplikasyonlarından birisidir. Diyabetik nöropatinin önemi son yıllarda daha iyi anlaşılmaya başlanmış olmakla birlikte, alt ekstremitelerde ağrı ve parestezi ile diyabet arasında ilişki olduğu yaklaşık 200 yıldır bilinmektedir. Hatta 1864 yılında da Calvi, nöropatiye diyabetin yol açtığını kanıtlayana dek, diyabet sinir sisteminin bir hastalığı olarak bildirilmiştir (Salman, 2002).

Nöropatik ağrı klinikte, spontan devam eden, genellikle yakıcı ya da sızlayıcı, allodini ve hiperaljezi gibi, termal ya da mekanik uyarı ile uyarılabilen, özellikle ağrılı bölgede duyu kaybı ile karakterize bir durumdur (Chapman ve ark., 1998). Diyabetik nöropati, periferik nöropatiye yol açabilecek diğer etkenler olmadan yalnızca diyabet zemininde gelişen, sinir sisteminin farklı komponentlerini etkileyen ve sinir lifi tiplerinin hepsini tutabilen (Mahmood ve ark., 2010) ve etiopatogenezinde insülin salgısında bozulma ve hiperglisemi, diyabet süresi, büyük yaş, yüksek tansiyon gibi faktörler rol alan bir sendromdur. Periferik ve otonomik nöropatiler diyabetin en yaygın komplikasyonlarından (Dyck ve ark., 1993). Nöropatik ağrı tüm diyabetik hastaların %60'ında görülmekte (Gardell, 2003) ve diyabetik nöropati ile ilişkili, şiddeti geceleri artan ağrı, yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (Benbow, 1998; Davies ve ark., 2006).

Son yıllarda, diyabette periferik sinir sisteminin çeşitli hastalık belirtileri ile ilgili pek çok sınıflandırma önerilmektedir (Boulton, 2005). Diyabeti olan hastalarda çeşitli nöropati belirtilerine rastlanmaktadır. Bu belirtiler tek başına ya da birlikte meydana gelebilmektedir (Watkins, 1998).

Tablo 2.3. Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması (Watkins, 1998)

Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırılması
Hiperglisemik nöropati
Yaygın/simetrik nöropatiler - Duyusal motor polinöropatiler - Akut ağrılı duyuşal nöropatiler
Fokal ve multifokal nöropatiler - Kranyal nöropatiler - Torakolumber radikülönöropatiler - Fokal ekstremite nöropati (tuzak nöropatiler dahil) - Proksimal diyabetik nöropati
Eklenen kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati

Diyabetik polinöropatilerin etiyoşojisi multifaktöriyel olmakla birlikte hiperglisemi, hipergliseminin metabolik sonuçları, vasküler faktörler, yaş, diyabetin süresi gibi etkenler sayılabilir (Boulton, 1985; Cameron, 2001).

Akut duyuşal nöropati: Akut başlangıçlı, şiddetli duyuşal belirtiler ile karakterize, bacaklarda gece alevlenmesi gibi çeşitli nörolojik bulgular ve ani değişikliklerle seyreden nöropati şeklidir (Gediman, 2016).

Kronik duyuşal diyabetik periferik nöropati: Diyabetten kaynaklanan nöropatinin %50'sini oluşturan, en sık görülen belirtileri yanma, ağrı, elektriklenme, parestezi, hiperestezi olan ve özellikle geceleri alt ekstremite ve nadiren ellerde açığa çıkan ağrı ile karakterize nöropati şeklidir (Gediman, 2016).

Fokal ya da multifokal nöropati: Mononöropatiler içerisinde tüm diyabetik nöropatilerin %5,8'ini oluşturur. Median, ulnar (%21), radial (%0,6), kranial nöropatileri (%0,05) içerir. Diyabetik hastalarda ulnar, median, peroneal ve plantar nöropati ortaktır. Elektrofizyolojik çalışmalara göre, altta yatan akson dejenerasyonu ya da demiyelinizasyondan dolayı sinir iletiminde azalma olmaktadır (Gediman, 2016).

Otonomik nöropati: Diyabetik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Otonom disfonksiyon belirtileri (taşikardi, ortostatik hipotansiyon, kabızlık, gastroparezi, motor bozukluklar vs.) ile seyretmektedir (Gediman, 2016).

Distal simetrik polinöropatiler: Çoğunlukla farkedilmeden başlayıp ilerleyen ve aniden belirti veren, diyabetik nöropatinin en fazla görülen klinik şeklidir. Ağrılıklı

tutulumu sensoryal liflerde olmasına rağmen, hem sensoryal hem motor, her iki lif türünü de etkileyen özelliktedir. Çoğunlukla alt ekstremitelerde simetrik duyu kaybı ile karakterizedir. Uzun sinirler daha erken etkilendiği için üst ekstremitelerde tutulumu ve motor defisit nadir görülür (Aminoff (Ed.), 2001).

Diyabetik nöropati büyük olasılıkla; metabolik faktörler, otoimmün faktörler, nörovasküler faktörler, yaşam tarzı faktörleri, sinirlere mekanik hasar, kalıtsal özellikler vb. farklı faktörlerin kombinasyonlarına bağlı sinir hasarından kaynaklanmaktadır (Tiwari, 2018).

2.4.2. Diyabetik Nöropati Epidemiyolojisi

Periferik ve otonomik nöropati diyabetin en sık görülen komplikasyonlarından (Orhan, 2001; Said, 2007). Diyabetik nöropati, tanıyı izleyen yirmi yıl içerisinde, bu hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir (İliçin, 1996).

Diyabetik Periferik Nöropati, Tip-1 diyabetli hastaların %10-%54'ünü oluşturmaktadır. Diyabetli hastaların %26,5'inde retinopati ve %32'sinde de diyabetik nöropati gözlenmektedir. Benzer oranlar Tip-2 diyabet hastalığı için de geçerlidir (Fong ve ark., 2004). Duyusal polinöropati tanısı Tip-2 diyabetli hastalarda daha erken dönemde konulmaktadır (Gediman, 2016).

Nöropatinin belirlenmesi ve tedavi süresi, hastaların yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir. Nöropatinin prevalansında ve gelişiminde diyabet süresi, HbA1c düzeyi, sigara ve erkek cinsiyeti önemli faktörlerdir (Boru, 2004; Maser, 1989).

Diyabetik nöropatide prevalans, tanıyı desteklemek için kullanılan diagnostik kriterlere bağımlıdır. Prevalansın %10 ile %100 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte tüm dünyada kabul edilen değer %50'dir. Nöropati sıklığının hastalığın süresiyle arttığı birçok ileriye dönük çalışmayla ortaya konulmuştur (Simons, 1994). Uluslararası verilerde diyabetik nöropati prevalansı %10-%90 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (Shaw, 1999).

Periferik nöropatinin yıllık insidansı ise Birleşik Krallık Prospektif Diyabet Çalışması (UKPDS) ve Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT) ile yaklaşık %2 olarak tespit edilmiştir. Kesin ve doğru bir prevalans belirleyebilmek olası değildir çünkü tanı kriterlerinin değişmektedir, epidemiyolojik araştırmalar tedavi alan hastalarla sınırlı kalmaktadır ve diyabet hastalarının büyük bir kısmının teşhisi de konulmamıştır (Vinik, 2004; DUBY, 2004).

Türkiye’de yapılan bir klinik çalışmada diyabetik nöropati prevalansının %40 olduğu rapor edilmiş, diyabetik ayak ülserleri ve kesilmelerinin en önemli sebebi diyabetik polinöropati olarak gösterilmiştir (Erbaş, 2005). Tip-1 ve Tip-2 diyabetlilerin her ikisinde de yaygın olarak görülmektedir ve her iki diyabet tipinde de sinir patolojisinde major yapısal değişiklikler yoktur. Bununla birlikte bazı klinik değişiklikler mevcuttur. Uzun dönem Tip-1 diyabetli hastalarda otonom nöropati belirtileri hemen hemen değişmez şekilde orta yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Tersine geri dönüşü olan mononöropatiler Tip-2 diyabetli yaşlı insanlarda meydana gelmektedir. Bu klinik farklılığın bilinen herhangi bir sebebi yoktur (Watkins, 1998).

Ülkemizde erişkin diyabetlilerde %16 oranında diyabete bağlı nöropatik ağrı görülmektedir (Erbaş, 2005). İnme sonrası hastaların yaklaşık %8’inde santral nöropatik ağrı gelişmektedir. Hansson’a (2004) göre hastaların %40-%60’ında nöropatik ağrı inmeden en az bir ay sonra ortaya çıkmaktadır.

2.4.3. Diyabetik Nöropatik Ağrıda Olası Sorumlu Mekanizmalar

Diyabet oluşturulduktan sonra farklı zamanlarda farklı tipte ağrı görülmektedir (Shaikh, 2010). Ağrı kendisini hipoaljezi, hiperaljezi (zararlı uyarana abartılı cevap) ve allodini (normal olarak ağrılı olmayan uyarana verilen cevap) şeklinde göstermektedir (Hans, 2007).

Diyabetik nöropatinin klinik olarak tanımlanması 19. yüzyılın ikinci yarısına denk gelmesine rağmen, hastalığın patogenezi hakkındaki bilgilerimiz fokal diyabetik nöropatide öngörülmeleyen inflamatuvar lezyonların tespit edilmesiyle ancak çok yeni elde edilmeye başlanmıştır (Yagihashi, 2007). Diyabetik nöropati patogenezinde birçok mekanizma varlığı düşünülmektedir. Tek nedene dayalı bir etyolojiden bahsedilemeyip (Salman, 2002), olayın, direkt sinir zedelenmesi oluşturan metabolik süreçler, endonöral mikrovasküler hasar, otoimmün inflamasyon ve azalmış nörotrofik yönü olduğu bilinmektedir (Ertaş, 2004). Erken dönemlerde küçük sinir lifleri etkilenirken ilerleyen evrelerde büyük sinir liflerinin de tutulumu görülür ve histopatolojik verilere ilaveten ileti hızlarında yavaşlama ve vibrasyon eşiğinde azalma görülür. Distal lif kaybı, bozulmuş glikoz toleransı olan olguların baldırlarından alınan cilt biopsilerinde de tespit edilmiştir. Bu dönemde, uyluk bölgesinin korunmuş olması da sinir uzunluğunun patogenezdaki rolünü kuvvetlendirmektedir. Erken dönemde, net görülen lif kaybı başlamadan önce sinir vasküler yapılarında mikroanjiyopatik farklılıklar saptanmıştır (Malik, 2005).

Diyabette kronik komplikasyonların oluşumunda hiperglisemi tek değil, ama en önemli etkidir. Çünkü normoglisemik kişilerin %98'inde diyabetin mikrovasküler komplikasyonları görülmemektedir. Ayrıca hiperglisemik Pima kızıl derililerinin %55'inde gözlenen nodüler glomeruloskleroz, bu kabilenin normoglisemik üyelerinde görülmemektedir (Erdoğan, 2003).

Tablo 2.4. Diyabetik nöropati patogenezinin sorumlulu mekanizmaları (Marcus, 2005; Güvener, 1997)

Diyabetik Nöropati Patogenezinin Sorumlu Mekanizmaları

A. Metabolik Etiyolojiyi Düşündüren Bozukluklar

- Sorbitol birikimi
 - ✓ Serbest radikallerin artışı
- İntraaksonal proteinlerin sentez ve taşıma hızında düşme
 - ✓ Sinir Na^+/K^+ ATPaz'ında azalma
- Protein Kinaz C aktivasyonu
- Arka kök ganglionuna azalmış aminoasit girişi
- Myelin glikolipid ve aminoasit girişinin azalması
- Periferik sinirde non-enzimatik protein glukozylasyonunun artması
- Aşırı glikojen birikimi
- Sinir hipoksisi
- İnozitol-lipid mekanizmasında bozukluk

B. Vasküler Etiyolojiyi Düşündüren Bozukluklar

- Bazal membran kalınlaşması
- Endotelial hücre şişmesi ve proliferasyonu
- Tıkaçıcı trombüsler
- Kapillerlerin kapanması
- Epinöral damar aterosklerozu
- Azalmış eritrosit yapısı eksikliği

C. Diğerleri

- Artmış sinir ödemi
- Artmış kan sinir permeabilitesi
- Azalmış endojen sinir büyüme faktörü
- İnsülin yetmezliği

2.4.4. Hipergliseminin Diyabetik Nöropati Patogenezindeki Rolü

Diyabetik nöropatinin semptomlarının ortaya çıkması diyabetin süresi ile ilişkilidir (Boulton, 1985). Metabolik kontrolle diyabetik nöropatik ağrının azaltılabileceğini

gösteren çalışmalar mevcuttur (Ibironke, 2004; Romanovsky, 2010). HbA1c düzeyi artıkça nöropati şiddeti de artmaktadır. Sıkı bir glisemik kontrolle diyabetik nöropatinin kontrol altına alınabileceği gösterilmiştir (Davies ve ark., 2006). Böylece iyi bir glisemik kontrol diyabetik nöropatinin başlamasını ve ilerlemesini durdurabilir (Hasanein, 2006). Ağrı semptomu olmayan diyabetlilerin glikoz monitorizasyonu profiline göre ağrı semptomu olanlardan daha stabil olduğu rapor edilmiştir (Oyibo, 2002).

Diyabetik nöropatinin oluşma riskini beş yılda %64 oranında azaltılabileceğini gösteren klinik bir çalışma yapılmıştır. Bu azalma, yoğun insülin uygulaması sonucu kan glikozunun sıkı şekilde kontrol altına alınması ile sağlanmıştır (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1993). Bu çalışma, kontrolsüz hipergliseminin nöropatiye sebep oluşunun kuvvetli bir delilidir. Hiperglisemi süresi ve şiddeti ile ilerleyen sinir harabiyeti bağlantılıdır (Mc Nitt, 1996). Non-enzimatik protein glukozilasyonu, glikoza bağımlı gen indüksiyonu ve polyol yolu aktivasyonu, glikoz toksisitesi için potansiyel mekanizmalar olarak düşünülmektedir (Thomas, 2002).

Hiperglisemi neticesinde sorbitol yolu daha çok çalışmakta hücre içinde sorbitol birikmektedir. Bu durum, sorbitol gibi polyol olan myoinositolün sinir hücresi dışına çıkmasına sebep olmaktadır. Membran Na^+/K^+ ATPaz aktivitesi düşüp, sinir iletimi yavaşlamakta ve bunun yanı sıra akson içindeki enzim, nörotransmitter gibi maddelerin de taşınması yavaşlamaktadır. Nöropatinin başlangıcında metabolik faktörler ön planda iken, diyabet süresi uzadıkça vasküler ve iskemik bozukluklar da devreye girmektedir. Aksonal proteinler ve vaso nervorum çeperlerinde non-enzimatik glukozilasyon da nöropatiye neden olmaktadır (Gediman, 2016).

2.4.5. Diyabetik Nöropati Tanısında Kullanılan Testler

Nöropati tanısı konulmasında önemli olan özenli nörolojik muayene ile tam bir tıbbi anamnezdır. Klinik bulgularda olası subjektif yanıtların dışlanması için elektrodagnostik testler; nicel duyu, otonomik fonksiyon ve morfometrik testlerle desteklenir (Mc Nitt, 1996; Yesil, 1997).

Diyabetik Periferik Nöropati'de klinik semptomların varlığına, klinik uygulamalara, sinir disfonksiyonu varlığına ve çevresel faktörlerin etkisine göre mutabık kalınan bir tanımlama yapılmıştır. Tanı, diyabet sonucu ortaya çıkan nöropatinin yol açtığı periferik disfonksiyon sonucuna göre konulur. Sınıflandırmalar genellikle elektrofizyolojik, duysal ve otonomik fonksiyon testleri ile yapılmaktadır. Araştırmalarda, diyabetik hastalardaki polinöropati oranı, teşhisten sonra birinci yılda

%7 bulunurken, yirmi beş yıllık bir takip sonucunda klinik değerlendirme ile bu oran %50'lere kadar yükseldiği tespit edilmiştir. Ayrıca elektromiyografi gibi tanı metotları da klinik değerlendirmeye yardımcı olarak ilave edildiğinde polinöropati oranı %60'lara ulaşmaktadır (Snell, 1992).

Nicel testler: Vibratuar, proprioseptif, dokunma, ağrı ve pozisyon duyuları duyuşal değeri olarak değerlendirilir ve motor sistem nörolojik muayene yoluyla incelenir. Ancak bu testlerin duyarlılığı düşük ve değişkendir (Devor, 2006).

Cilt duyarlılığının belirlenmesi ise, sensoriyel eşiğin belirlenip sonraki değeriyle mukayesesini sağlar. Sensoriyel muayenede uygulanan vibrasyon 120-200 Hertz olarak hissedilir. Sensitivitesi %73'tür. Subklinik vakaların belirlenmesinde tercih edilir. Bu muayenelerle ısı ve dokunma duyuları değerlendirilir (Devor, 2006).

Elektrofizyolojik testler: Diyabetik nöropatide en sık iki elektrodagnostik yöntem kullanılır. Bunlar, sinir ileti hızı ve konvansiyonel iğne elektromyografisidir. Diyabetik nöropatinin erken evresinde olguların neredeyse %30'unda sinirsizleştirme potansiyelleri pozitif saptanabilir. Hastalığın daha da kronikleşmesi durumunda ise hafif ya da orta derecede motor ünite potansiyelleri sürelerinde yükseliş görülebilir. Duyusal sinir hasarı da elektrofizyolojik olarak değerlendirilebilir (Chong ve Brandner, 2006).

2.5. Nöropatik Ağrı Tedavisi

Nöropatik ağrı; periferik veya santral sinir sisteminin birincil bir lezyon ya da fonksiyon bozukluğu sonucu ortaya çıkan ağrı olarak belirtilmiştir (Önal, 2004).

Periferik nöropati, asemptomatik olabileceği gibi semptomları negatif (duyu ve kuvvet kaybı) ya da pozitif (batma hissi ve ağrı) olarak kendini gösterebilir. İnsanların en çok sıkıntı hissettiği semptom; uyuşma, karıncalanma veya yanma hissi gibi duyuşal bozukluklar ile karakterize olan parestezidir (Davies ve ark., 2006).

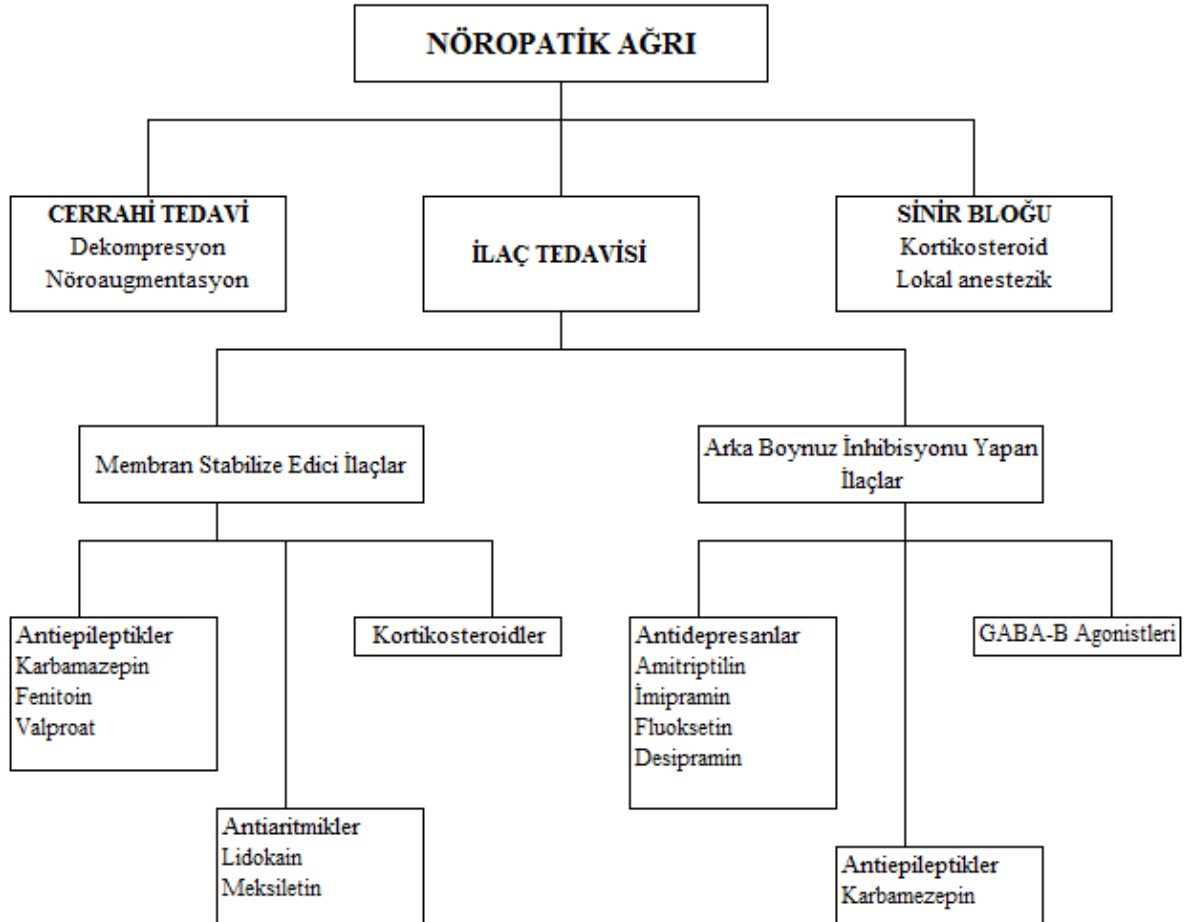
Periferik diyabetik nöropati, somatik veya otonom sinirlerin diyabete bağlı hasarı sonucunda tedavisi güç nöropatik ağrılara yol açmaktadır (Boulton, 2007). Ağrının şiddeti arttıkça, hastanın günlük işlevleri azalmakta ve yaşam kalitesi olumsuz etkilenmektedir (Shi ve ark., 2012).

Nöropatinin başarılı bir şekilde tedavi edilmesi için her şeyden önce vakanın erken ve doğru bir şekilde tanımlanması, ayrıca etkili bir tedavi programının uygulanması önemlidir. Tedavi programı çoğu zaman sistemik ilaçlar, fizik tedavi desteği, davranışsal tedavi modaliteleri ve invaziv girişimleri içerir (Yücel, 2002). Diyabetik nöropatik ağrının progresyonunu yavaşlatan en iyi yöntemin glisemik kontrol

olduğu bilinmektedir. Ancak, nöropatik ağrının semptomatik tedavisinde antidepresan (duloksetin, amitriptilin, imipramin vb.), antikonvülzan (pregabalin, gabapentin, fenitoin, karbamazepin vb.) veya opioid (tramadol ve oksikodone) gibi ilaçlar da sıklıkla kullanılmaktadır (Yamazaki ve ark., 2008). Ayrıca amantadin, bupropion ve kapsaisin (lokal preparat) gibi farklı gruptan ilaçlar da kullanılmaktadır (Yücel, 2002).

Basit analjezikler diye adlandırdığımız parasetamol ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçların (NSAİİ), nöropatik ağrı tedavisinde genellikle etkisiz oldukları düşünülmektedir (Namaka, 2004, 2009). Fakat son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda, nöropatik ağrı modellerinde basit analjeziklerin etkinlikleri değerlendirilmiş, parasetamol ve NSAİİ'lerin nöropatik ağrıda, özellikle tedavide kullanılan diğer ilaçlara ilave edildiğinde bu ilaçların etkinliklerini artıracak savunulmuştur (McCormack, 1994; Eroğlu, 2002).

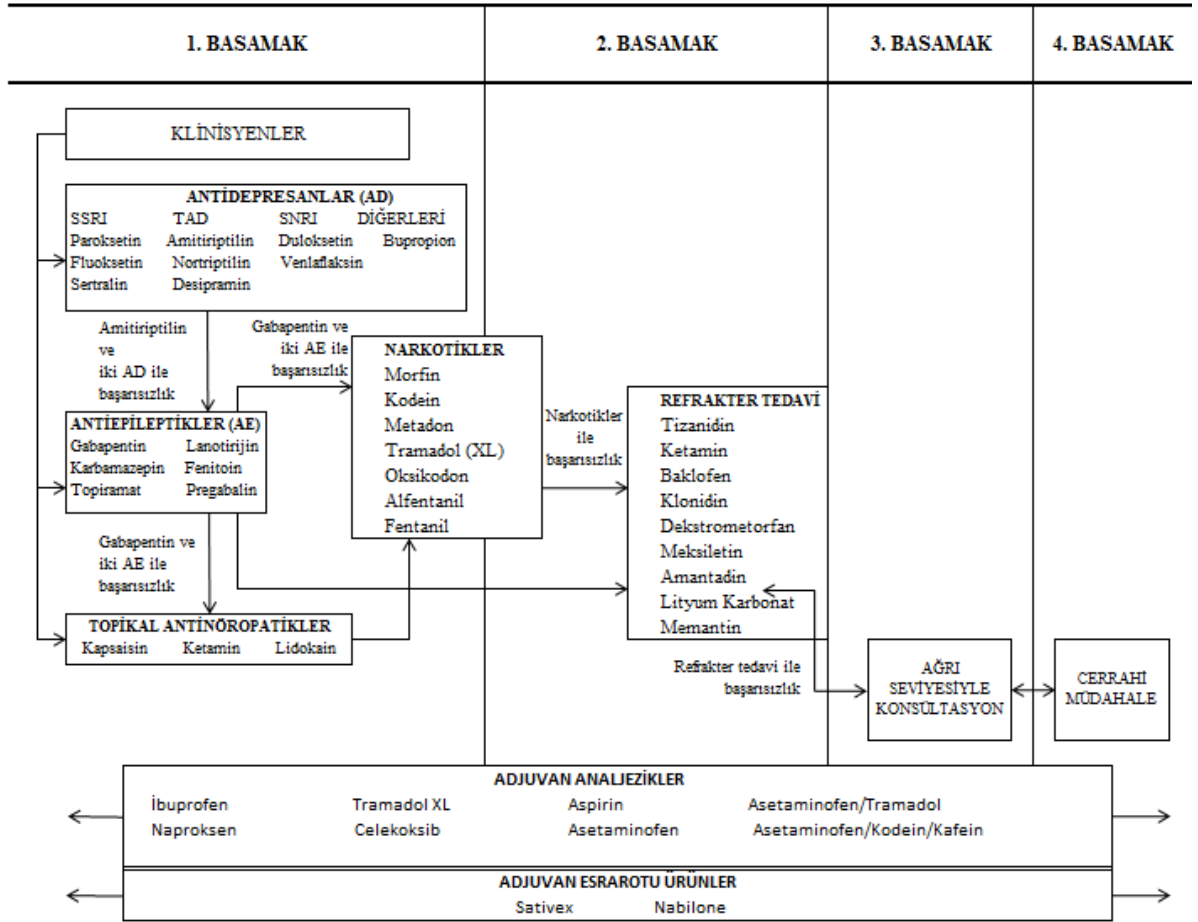
Nöropatik ağrının tedavisi; ilaç tedavisi, cerrahi tedavi ve sinir bloğu olarak üç ana başlık altında toplanarak şekillendirilmiştir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Nöropatik ağrıda tedavi yaklaşımları (Thomas, 2002)

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan farmakoterapötik yöntemler, deneysel deliller ve bazı klinik çalışmalardan hareketle ortaya koyulmuştur. Namaka ve ark. nöropatik ağrı idaresi konusundaki bütün literatürleri tarayarak ve tecrübelerinden de faydalanarak hazırladıkları bildiriye, nöropatik ağrı tedavisi dört basamaktan oluşturulmuştur (Namaka, 2009).

İlk basamakta antidepresanlar, antiepileptik ilaçlar, topikal analjezikler, ikinci basamakta narkotik analjezikler ve refrakter tedavide kullanılan ilaçlar, üçüncü basamak tedavisinde ise kombinasyon tedavileri önerilmiştir. Bu basamaklarda kullanılan ilaçların ağrının tedavisini sağlayamamaları durumunda dördüncü basamak olarak cerrahi müdahaleler önerilmiştir. Adjuvan analjezik tedavi olarak tüm basamaklarda NSAİİ'lerin kullanılabileceğini belirtmişlerdir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Nöropatik ağrı tedavi algoritması (Namaka, 2009)

Ağrılı diyabetik nöropatide ağrıyı rahatlatmak için aspirin veya kodeinle tedaviye başlanılıp fayda görülmezse; antiepileptikler, antidepresanlar, noradrenalin-norepinefrin

geri alım inhibitörleri, analjezikler ve opioidler kullanılmaktadır (Lindsay ve ark., 2010; Blackburn-Munro ve Blackburn-Munro, 2001). Kramplar için diazepam ve kas güçsüzlüğü için fizyoterapi tercih edilebilir (Cecil, 2000; Çorakçı, 1997). Pregabalin, duloxetine ve tapentadol Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA; Food and Drug Administration) tarafından nöropatik ağrıda kullanımı onaylanan ilaçlardır (Afilalo ve Morlion, 2013).

2.5.1. Nöropatik Ağrıda Antidepresanların Kullanımı

Trisiklik antidepresanlar (TCAs), nöropatik ağrı tedavisinde etkili olmaları nedeniyle tarihsel olarak en çok çalışılan ve öncelikli olarak en çok kullanılan ilaç grubu (Max ve ark., 1992) olmasına rağmen tolerasyonu hakkındaki belirsizlikler devam etmektedir (Ulugöl ve ark., 2002).

TCAs kısmen sodyum kanallarını bloke etmekte, norepinefrin ve serotonin alımını inhibe ederek ve reseptörleri (histaminerjik, kolinerjik, adrenerjik) de etkileyerek bozulmuş sinirlerin uyarılarını engellemek yoluyla ağrı eşiğini yükseltmektedir (Ulugöl ve ark., 2002; Sindrup ve ark., 2005; Cayley, 2006; Ziegler, 2011).

TCAs içerisinde amitriptilin ve imipraminin STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda anti allodinik etkiyi en fazla açığa çıkaran ilaç olduğu gösterilmiştir (Ulugöl ve ark., 2002). TCAs'ın diyabetik nöropati ve postherpetik nevraljide, ayrıca bıçak saplanır tarzda ağrılarda ve allodinide de etkili olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. Ancak yan etkilerinden dolayı tam istenilen düzeyde analjezi sağlanamamıştır. Bu gruptaki antidepresanların kullanımı; ortostatik hipotansiyon, idrar retansiyonu, ağız kuruluğu, kabızlık ve aşırı sedasyon yaptığından ayrıca kardiyak iletim bozukluklarına neden olduğundan kısıtlıdır (Sindrup ve ark., 2005; Cayley, 2006; Ziegler, 2011).

Trisiklik antidepresanların her 2-3 hastadan birinde, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörlerinin (SNRI) her 4-5 hastadan birinde, selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubu antidepresanların ise her 7 hastadan birinde ağrının dindirilmesinde etkin oldukları bildirilmiştir (Sindrup ve ark., 2005). TCAs'lara göre yan etkilerinin daha az olması ve daha kolay tolere edilebilmesi sebebiyle yeni kuşak SNRI grubu antidepresanlardan özellikle venlafaksin; hem kanser, hem de ağırlı diyabetik nöropati tedavisinde tercih edilmektedir (Ray ve ark., 2004). İlacın antinosiseptif etki dozuna antidepresan etki dozundan daha düşük dozda ulaşılmaktadır (Briley, 2004).

SSRI'leri içinde olan fluoksetin, paroksetin ve sitalopram kullanılarak yapılan çalışmalarda TCAs grubu ilaçların SSRI grubuna göre etkilerinin çok daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bir başka selektif SNRI antidepressanlardan duloksetin (Wernicke ve ark., 2006) de ağırlı diyabetik nöropatide FDA onayı almıştır. Monoaminerjik nörotransmitterler, beyin sapından köken alan ve medulla spinalis arka boynuza inen "*inhibitör ağrı yollarında*" rol almaktadırlar. Bunların geri alımlarının bloke edilmesi ağrı iletimindeki inhibisyonu arttırmaktadır ve ayrıca voltaja bağlı sodyum kanalları ve alfa-adrenerjik reseptörleri de bloke etme yoluyla ağrı yönetiminde etkilidirler (Sindrup ve ark., 2005; Cayley, 2006). Yani antidepressanların analjezik etkinliğinde, nuclei raphe ve inen monoaminerjik ağrı kontrol sistemindeki blokör etkileri önemli rol oynamaktadır (Milan, 2006; Mico ve ark., 2006). Son zamanlarda tedavide analjezi potansiyeli olan ikili antidepressan kombinasyonları da kullanılmaktadır (Briley, 2004).

Kardiovasküler hastalıklar veya epilepsi gibi TCAs kullanımının kontrendike olduğu durumlarda, tolerans düzeyindeki düşüklük ve yan etkilerindeki yükseklik nedeniyle, analjezik etkilerinin daha düşük olmasına rağmen SNRIs grubu antidepressanlar, TCAs grubu ilaçlara tercih edilebilmektedir. Öte yandan, diyabetik hastalarda nöropatik ağrının tedavisinde kullanılan bazı antidepressanların, kan glikoz seviyesinde değişikliğe neden olmak suretiyle glisemik kontrolü bozduğu gösterilmiştir (Isotani ve Kameoka, 1999; Lustman ve ark., 1997). Bu nedenle diyabetik nöropatinin antidepressanlarla tedavisinde, analjezik etkinlik açısından üstün olan ilaçların hangileri olduğu konusu halen araştırmalara açıktır (Gediman, 2016).

2.5.2. Nöropatik Ağrıda Antikonvülzanların Kullanımı

Antikonvülzan ilaçların ağrı tedavisindeki etkinliğinin de uzun bir geçmişi vardır (Blom, 1962). Bu gruptaki ilaçlar, nöropatik ağrı başta olmak üzere çeşitli ağrı durumlarında kullanılmaktadır. Antikonvülzan ajanlardan Karbamezapin ve Fenitoin trigeminal nevralkji tedavisinde ilk kez kullanılan ilaçlardır. Primer etkileri; kalsiyum kanal blokajı, glutamat antagonizmi, NMDA reseptörlerinde artış sağlaması (Chen, ve ark., 2009; Zhou ve ark., 2011) ve γ aminobütirik asit (GABA) aktivitesini yoğunlaştırması olarak sıralanabilir (LaRoche ve Helmers, 2004). Bu ilaçların bir kısmının hasarlı sinir sonlanmalarından ve spinal ganglionlardan çıkan ektopik deşarjları sodyum kanal blokajı yoluyla azalttığı gösterilmiştir. Plasebo kontrollü yapılan çalışmalarda antiepileptik ilaçların ağrıyı gidermedeki etkinliği gösterilmesine rağmen etkinliği konusunda soru işaretleri devam etmektedir (Eisenberg ve ark., 2001).

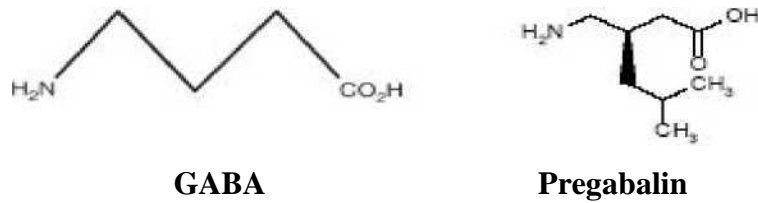
Nöropatik ağrıda antikonvülzan kullanımına dair yapılan çalışmalarda Karbamazepin ve Okskarbazepin'in sodyum kanallarında yenilenme hızını düşürerek zayıf L tipi kalsiyum kanal antagonist etki ortaya çıkardığı ve NMDA yanıtlarını inhibe eden bir mekanizma ortaya çıkardığı düşünülmektedir (Mc Quay ve ark., 1995).

2.5.2.1. Pregabalin

Pregabalin (PGB) kimyasal olarak Gabapentine benzeyen, fakat tolerabilitesi ve etkinliği daha yüksek olan analjezik ve anksiyolitik etkili GABA analogu bir ilaçtır. Pregabalinin dorsal boynuzda nörotransmitterlerin salınımını inhibe ettiği bilinmektedir (Sills, 2006).

PGB Avrupa ülkelerinde santral nöropatik ağrı durumlarında yaygın anksiyete bozukluğunda onaylı bir ilaçtır ve aynı zamanda çok fazla ülkede periferik nöropatik ağrı hallerinde ve parsiyel başlangıçlı epilepsi hastası erişkinlerde ilave tedavi olarak kullanılmaktadır (Cada, 2006). PGB ülkemizde de mevcut olup nöropatik ağrıda etkinliği çok sayıda kontrollü çalışmada kanıtlanmıştır. Gabapentin ile karşılaştırıldığında önemli farkları; lineer farmakokinetiği (verildiği dozla doğrusal orantıda kana geçiş), yüksek biyoyararlanımı (verilen dozun %90'dan fazlası kana geçiyor) ve daha uzun yarı ömrüdür (Galer, 2000; Blommel ve Blommel, 2007).

3-isobutil δ -aminobutirik asidin (GABA) S-(+)- izomeri olan PGB (Şekil 2.9), kimyasal olarak S-(+)-3-(aminometil)-5-metilheksanoik asit olarak tanımlanmakta olup, moleküler formülü $C_8H_{17}NO_2$ 'dir ve moleküler ağırlığı 159,23 g/mol'dür (Guay, 2005). Serbestçe suda ve hem bazik hem de asidik sulu çözeltilerde eriyebilir (Ceyhan, 2008).



Şekil 2.9. GABA (δ -aminobutirik asit) ve Pregabalin'in kimyasal yapısı (Ceyhan, 2008)

PGB'nin epilepsi, anksiyete, nöropatik ağrı gibi durumlarda etkili olan etki mekanizması tanımlanmıştır (Guay, 2005). PGB deney hayvanlarında antikonvülzan, analjezik ve anksiyolitik etki gösteren voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının (VGCC) alfa-2-delta alt üniteleri için yüksek potentsel bir ligandıdır (Brodie, 2004). PGB'nin

VGCC'nin alfa-2-delta alt ünitesine ve de "*L taşıyıcı sistemi*" olarak adlandırılan geniş nötral aminoasit taşıyıcısına bağlanması, bileşiğin farmakolojik aktivitesi için önemlidir. Hipereksite nöronların kalsiyum kanallarının alfa-2-delta alt ünitesine güçlü şekilde bağlandıktan sonra, depolarizasyonla indüklenmiş kalsiyum akışını ve bu şekilde glutamat, noradrenalin ve substans P'yi de içerecek şekilde pek çok eksitatuvar nörotransmitterlerin salımını azaltır (Kavoussi, 2006). Bunun sonucunda postsinaptik reseptörlerin stimülasyonunda azalma oluşur ve nöronlar normal fizyolojik durumuna döner. PGB'nin bağlanması ile ilgili önemli bir nokta, normal sinir fonksiyonu değişmezken ektopik aktivitenin azalmasıdır (Kavoussi, 2006).

PGB'nin, sinir ligasyonu, enjekte edilmiş immun antijen, herpes enfeksiyonu, artrit, diyabet, cerrahi ve termal hasarla indüklenen ağrı dahil nöropatik ve inflamatuvar ağrısı olan hayvan modellerindeki nosiseptif davranışları azalttığı gösterilmiş ancak, duysal olarak akut nosisepsiyonu etkilemediği görülmüştür (Guay, 2005).

PGB'nin emilimi yemeklerle ilişkili olmayıp hızlıdır ve biyoyararlanımı yaklaşık olarak %90'dır. Doruk plazma konsantrasyonuna oral alımından bir saat sonra ulaşır (Luszczki, 2009). Dozla orantılı farmakokinetiği PGB'nin klinik uygulamalarında güvenli olduğunu göstermektedir. Rat, fare ve maymunlarda kan beyin bariyerini hızla geçtiği gösterilmiştir (Ben-Menachem, 2004). Hepatik metabolizması yoktur ve sitokrom P450 gibi karaciğer enzimlerini inhibe etmez. Plazma proteinlerine bağlanmadığından ve metabolize olmadığından ilaç etkileşimleri olasılığı çok düşüktür. Lamotrijin, fenobarbital, topiramet ve valproik asit ile birlikte kullanıldığında farmakokinetiklerini etkilemediği gösterilmiştir (Ben-Menachem, 2004). Önerilen optimal teröpatik dozu günlük 300-600 mg'dır (Balduz, 2014). Minimal metabolizmaya uğrar ve yarı ömrü 5,8-6,3 saat arasındadır. Yaklaşık olarak %98'i böbrekten değişmeden atılmaktadır (Luszczki, 2009).

PGB'nin olası yan etkileri arasında uyku hali ve sersemlik hissi başta olmak üzere; iştah artışı, öfori hali, libido azalması, irritabilite, ataksi, dikkat kaybı, koordinasyon bozukluğu, hafıza bozukluğu, tremor, dizartri, parestezi, bulanık görme, diplopi, vertigo, ağız kuruluğu, konstipasyon, kusma, gaz, erektil disfonksiyon, yorgunluk, periferik ödem, yürüyüşte anormallik ve kilo artışı sayılmaktadır (Araç, 2009; Tassone, 2007).

PGB'nin gebe kadınlarda C kategorisinde yer almaktadır bununla birlikte insanlarda anne sütüne de geçmektedir. PGB'nin yeni doğanlar /infantlar üzerine etkisi bilinmemektedir (RxMediaPharma Eczane Yönetim Sistemi, 2019).

Tedaviye dirençli parsiyel epilepsi hastalarında tedavi alternatifini olarak PGB önemli bir yer tutmaktadır (Brandt, 2009). İlaça dirençli epilepsi hastaları ile yapılan açık uçlu üç çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde 600 mg/gün doz ile kompleks parsiyel, basit parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetlerde plaseboya göre anlamlı olarak üstün olduğu belirtilmektedir (Tassone, 2007). Van Seventer ve ark. (2006); postherpetik nevraljili 370 hastada plasebo ile PGB'nin 150-300 ve 600 mg dozlarının analjezik etkisini karşılaştırmış, PGB'nin doza bağlı etkisi gözlenmiş ve doz artışı ile ağrıdaki azalmanın korele olduğunu saptamıştır.

Richter, yaptığı çalışmada PGB'in bilhassa 300-600 mg/günlük dozlarında ağrı ve uyku kalitesinde plaseboya göre anlamlı düzelme sağladığını bildirmiştir (Richter, 2005).

Siddall ve ark. tarafından 137 komplet ve inkomplet spinal kord yaralanmalı hasta üzerinde yapılan çalışmada ortalama ağrı skorlarında, yaşam kalite ölçütlerinde, uyku kalitesinde ve anksiyete skorlarında PGB grubunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme belirlenmiştir (Siddall ve ark., 2006). Ayrıca PGB'nin spinal kord hasarında nöroprotektif olduğu ratlarda gösterilmiştir (Ha, 2008).

PGB antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkileri de histopatolojik ve biyokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir (Guay, 2005).

PGB, Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu tarafından 2006 yılında yayınlanan 'Nöropatik Ağrının Farmakolojik Tedavi Rehberi'nde 1. sınıf A grubu ilaç olarak değerlendirilmiş olup ağrılı polinöropati ve postherpetik nevraljilerde ilk seçeneklerden biri olarak kabul görmüştür (Attal, 2006; Woolf, 1999; Toth, 2014). Bir dizi randomize kontrollü çalışmada, post-herpetik nevralji (van Seventer, 2006; Sabatowski, 2004), diyabetik nöropati (Lesser, 2004), fibromiyalji (Arnold, 2008) ve medulla spinalis hasarı ağrısı (Arnold, 2008) gibi nöropatik ağrı durumlarında PGB'nin etkinliği gösterilmiştir.

Kronik nöropatik ağrı ve fibromiyaljide Gabapentine yanıt vermeyen veya yüksek doz gabapentin kullanımını gerektiren tedavilere önemli bir üstünlük sağladığı belirtilmektedir (Bromley, 2006).

Adhimoolam ve ark.'nın (2015) yaptığı bir çalışmada; paklitaksel kaynaklı nöropatik ağrıda gabapentin ve pregabalinin etkileri değerlendirilmiştir. Wistar Albino ratlara gruplarına göre 60 mg/kg dozda gabapentin; 30 mg/kg dozda pregabalin oral olarak 8 gün süreyle uygulanmıştır. Ağrı testleri ile hiper-aljezi ve soğuk allodini değerlendirilmiştir. Gabapentin ve pregabalinin her ikisinde verildikleri gruplarda

diğerlerine kıyasla antihiperalezik ve antiallodinik etkiler gösterdikleri ortaya konulmuştur. PGB ile tedavi edilen grupta gabapentine kıyasla daha anlamlı bir etki görüldüğü bildirilmiştir.

2.5.3. Nöropatik Ağrıda Opioidlerin ve Diğer Ajanların Kullanımı

Opioidler; akut, nosiseptif ve inflamatuvar ağrılarda geleneksel olarak etkilidir ve nöropatik ağrılarda uzun dönemde bağımlılık açısından risk oluşturabilme ihtimalinden dolayı yaygın olarak kullanılmayıp tedaviye dirençli nöropatik ağrılarda alternatif ilaç grubu olarak kullanılmaktadır. Opioidlerin kansere bağılı nöropatik ağrılarda, medulla spinalis zedelenmelerinde, multipl skleroza bağılı nöropatik ağrılarda, postherpetik nevraljide ve kompleks bölgesel ağrı sendromunda etkili görülmektedir. Zayıf bir opioid olarak bilinen tramadol, etkisini opioid reseptörlerine zayıf şekilde bağlanıp serotonin ile norepinefrin geri alım inhibisyonu yaparak gösterir. Nöropatik ağrıda en fazla tercih edilen, iyi tolere edilebilen, yan etki profili ve bağımlılık yapma ihtimali düşük bir opioiddir. Türkiye’de bulunmayan metadon ise uzun etkili bir opioid ilaç olması yanında NMDA reseptör blokajı yapması ve serotonin ile norepinefrin geri alım inhibisyonu yapabilme özellikleri nedeniyle dirençli nöropatik ağrılarda kullanımı görülebilmektedir (Colombo ve Annovazzi, 2006; Eisenberg ve ark., 2005).

Morfinin STZ ile indüklenen diyabet modelinde ısıya bağılı allodiniyi azaltıp, μ opioid reseptör alt tipine zayıf şekilde bağlanarak ağrıyı ileten uyarıların beyine iletilimini bloke etmektedir. Morfinin diyabetik nöropatide glial modülasyon üzerindeki etkisinin analjeziye yol açtığı gösterilmiştir (Williams ve ark., 2008).

Lidokain, diyabetik periferik nöropati tedavisinde FDA tarafından onaylanmış bir ilaçtır. Lidokainin, hasarlı sinir sonlanmalarından ve ganglionlardan çıkan ektopik deşarjları sodyum kanal blokajı yoluyla azalttığı ve iyi tolere edilebildiği yapılan kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca nöropatik ağrıda pregabalin kadar etkili bulunmuştur (Baron ve ark., 2009).

Bir antioksidan olan alfa-lipoik asitler nöropatik ağrı gibi duyuşal bozuklukları da engellemektedir. Alfa-lipoik asitin endonöral kan akımını zenginleştirdiği ve sinir hücrelerindeki serbest oksijen radikallerini azalttığı bildirilmiştir (Kaku ve ark., 2015).

Topik ajanlardan Fenitoin, etkisini sodyum kanallarını bloke ederek gösterir. Yapılan bir çalışmada Fenitoinin nöropatik ağrı ataklarını azalttığı ve ağrı liflerinin nöronal uyarılabilirliğini sağladığı düşünülmektedir (Mc Quay ve ark., 1995). Ancak günümüzde kronik nöropatik ağrılar için fenitoin kullanımı yan etkilerinden (sedasyon

ve motor bozukluk vb.) ve kompleks farmakokinetik profilinden dolayı sınırlıdır. (Gediman, 2016).

2.6. Timokinon: *Nigella sativa*'nın (Çörek Otu) Biyoaktif Komponenti

Nigella sativa (*N. sativa*), çörek otu olarak bilinmektedir. Avrupa'nın güneyi, Afrika'nın kuzeyi ile Asya'nın güneybatısına özgü *Ranunculaceae* (Düğün çiçeğigiller) ailesinden olup, zengin bir tarihsel ve dinsel geçmişi olan mucizevi bir bitkidir (Ahmad ve ark., 2013).

Bu bitki, Tıbbi Nebevi (Tıbb-e-Nabavi (The medication of Prophet Mohammad), Unani Tıp (Unani Tebb- (Antik Yunanistan'da ortaçağda Müslüman doktorlar tarafından çıkarıldığı düşünülen, Hindistan'ın bazı bölümlerinde uygulanan bir tıp sistemi) ve Hint Tıp Sistemi dahil olmak üzere farklı tıp sistemlerinde doğal ilaçlar listesine dahil edilmiştir (Rajsekhar ve Kuldeep, 2011; Razavi ve Hosseinzadeh, 2014).

N. sativa genellikle Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde ve ülkemizin hemen hemen her yerinde yetişmektedir. Yaprakları ince ve boyu yaklaşık olarak 40 cm kadar olan bu otsu bitkinin kapsülü içerisinde oluşan tohumuna da çörek otu denilmektedir (Baytop, 1984).



Resim 2.1. *N. sativa* L. (Güllü, 2013)



Resim 2.2. *N. sativa* L. (Anonim, 2018)

Çörek otunun kimyasal bileşimi, bitkinin hasat mevsimine, türüne ve yetiştirildiği iklime göre farklılık gösterir. Tohumları; proteinler (%16-19,9), sabit yağlar (%32-40), uçucu yağlar (%0,4-2,5), arjinin, glutamik asit, lösin, lizin, metionin, trosin, prolin ve treonin gibi amino asitler, alkaloidler, tanenler, saponinler, lifler (%5,5), karbonhidratlar (%33,9), mineraller (%1,79-3,44 (Fe, Ca, Na, Cu, Zn, P, K)), askorbik asit (C), tiamin (B₁), niasin (PP), pridoksin (B₆), folik asit (B₉) ve su (%6) içermektedir. Uçucu yağı; trans anetol, nigellon, karvakrol, p-cymene, d-limonen, α ve β -pinen de içermektedir (Nickavar ve ark., 2003; Hajhashemi ve ark., 2004). Ayrıca uçucu yağda bulunan farmakolojik aktif bileşenler ise timokinon (TQ), ditimokinon, timohidrokinon ve timoldür (Randhawa ve Al-Ghamdi, 2011).

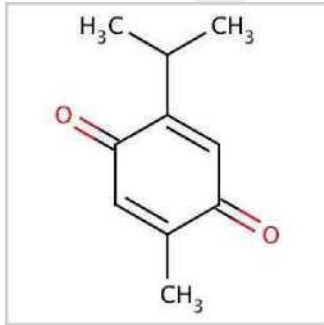
N.sativa tohumları farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır, bunlara bronşit, astım, ishal, romatizma ve deri hastalıkları, ayrıyeten karaciğer toksisitesi, sindirim sıkıntıları, iştahsızlık, parazitik infeksiyonlar, emziren annelerde süt yapımını artırma ve bağıışıklığı güçlendirme vb. örnek verilebilir (Khaled, 2009; Assayed, 2010; Boskabady ve ark., 2010; Abdel-Zaher ve ark., 2011; Abel-Salam, 2012). Bu bitkinin tedavi etkisinin esası, esansiyel yağı ve en aktif kimyasal bileşeni olan TQ'ya bağlanmaktadır. Bitkinin siyah tohumları gıda sektöründe de kullanılmaktadır (Al-Ali ve ark., 2008).

TQ, bir monoterpen olup pek çok tedavi edici etkileri ile umut verici tıbbi bitkilerden *N. sativa* tohumlarının majör bileşimidir ve ilk olarak 1959 yılında sentez edilmiştir (Aggarwal ve ark., 2008; Al-Ghamdi, 2001).

TQ *Ranunculacea* familyasından *N.sativa* tohumlarında farkedildiği hem de *Lamiaceae* familyasına ait *Agastache*, *Coridothymus*, *Origanum*, *Monarda*, *Mosla*, *Satureja*, *Thymbra* ve *Thymus* gibi bitkilerde bulunduğu bildirilmiştir (Farkhondeh, 2017a).

2.6.1. Timokinon'un Kimyasal Yapısı

N.sativa'nın uçucu yağı Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile tahlil edilmiştir ve temel bileşenleri; TQ, ditimokinon, timohidrokinon ve timol olarak Ghosheh ve ark., tarafından (1999) saptanmıştır. TQ, temel bileşenler arasında toplam bileşimde %30-%48 oranıyla birinci sırada bulunmuştur. TQ, *N.sativa*'da farmakolojik olarak en potansiyel etkin bileşik olduğu belirtilmiştir (Shuid ve ark., 2012). TQ'un uçucu yağda %27,8-%57,0 oranında bulunduğu da açıklanmıştır (Hosseinzadeh ve Parvardeh, 2004). Yapılan başka çalışmalara göre ise TQ, çörek otunun uçucu yağında %18,4-%24 oranında bulunmaktadır (Arslan ve ark., 2005; Pari ve Sankaranarayanan, 2009).



Şekil 2.10. Timokinon'un kimyasal yapısı (Kundu ve ark., 2013)

TQ, kimyasal olarak 2-izopropil-5-metil-1,4-benzokinon'dur ($C_{10}H_{12}O_2$). Molekül ağırlığı 164,2 g/mol olan, koyu sarı renkli kristalli ve uçucu bir monoterpendir (Demirci ve ark., 2008).

2.6.2. Timokinon'un Farmakokinetiği

Deneysel çalışmalarda TQ intravenöz, intraperitoneal ve oral tedavilerde etki göstermiştir. İntravenöz uygulamadan sonra hayvanlarda TQ temizlenme klerens oranı 7,19 ml/dak./kg ve tahmini kararlı durum (Vss) da dağılım hacmi 700,90 ml/kg'dır. Oral tedavide klerens 12,30 ml/dak./kg ve Vss oranı 5109,46 ml/kg'dır. Eliminasyon

yarı ömrü ($T_{1/2}$) 217 dk civarındadır. Ek olarak insan ve tavşan plazmasındaki TQ-protein bağlanma yüzdeleri 99,19 ve 98,99'dur. Bu da oral verilince TQ'nun hızlı eliminasyonu ve yavaş absorpsiyonunu göstermektedir (Farkhondeh, 2017b).

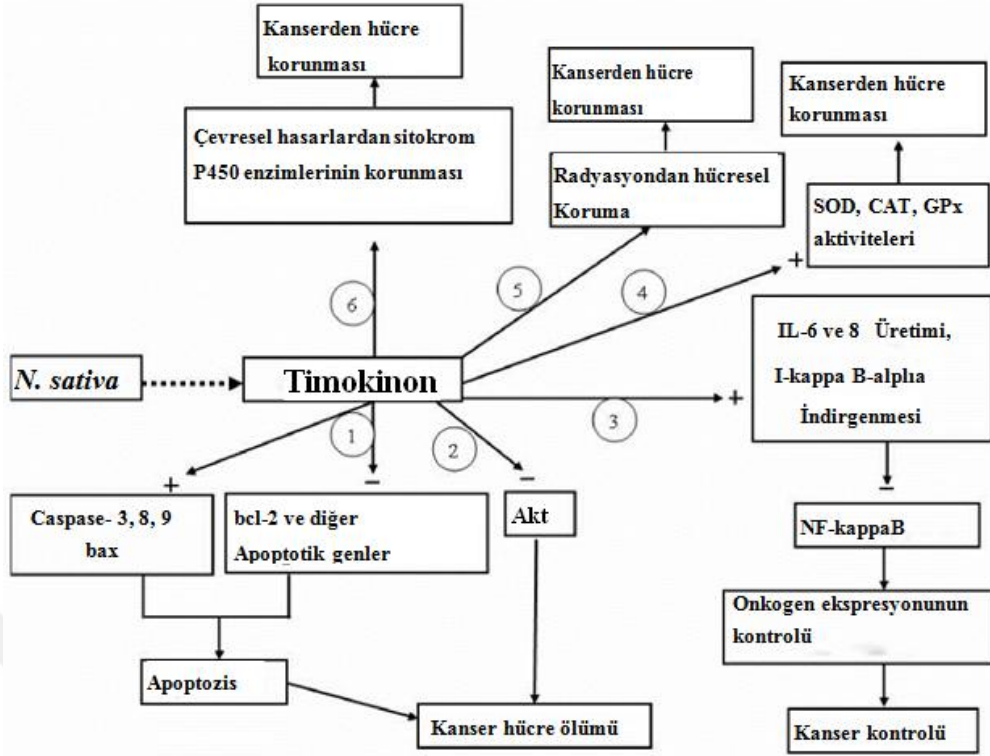
Bir lipofilik ajan olan TQ iki formda gözlenmiştir; enol ve ketol formları. Keto formunun farmakolojik etkileri kapsadığı gösterilmiştir. TQ'nun hidrofobik özelliği ilaç formülasyonunu ve biyoyararlanımını sınırlandırmıştır. TQ'nun zayıf absorpsiyonu, hızlı metabolizması ve suda zayıf çözünürlüğü nedeniyle terapötik etkilerinin sınırlı olduğu bildirilmiştir. TQ oral uygulamadan sonra DT-diaphorase (bir kinin redüktaz) gibi enzimlerle karaciğerde metabolize olur ve timohidrokinon (THQ) formuna indirgenir. Bu reaksiyonlar TQ'nun suda çözünürlüğünü ve daha sonra atılımını artırır (Farkhondeh, 2017a).

TQ'nun serumda, insan serum albümini (HSA), sığır serum albümini (BSA) ve α_1 -asidik glikoprotein (AGP) ile kompleks oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. TQ ve HSA arasındaki birleşmenin TQ'nun farmakolojik özelliklerini etkilemediği görülmüştür (Lupidi, 2010).

TQ'nun santral sinir sisteminde koruyucu bariyerler (örneğin kan beyin bariyeri) nedeniyle beyinde dağılımı sınırlıdır (Farkhondeh, 2017a). Birçok ilaç taşıyıcı sistem bu problemin üstesinden gelmek için sentezlenmiştir örneğin; TQ-kapsüllenmiş kitosan nanopartikül, TQ-LP (TQ-loaded liposomes) ve TQ-NLCs (caryophyllyl ve germacryl TQ-loaded nano-structured lipid carriers) (Dehghani, 2015).

2.6.3. Timokinon'un Etkileri

Çoğu bitki ve çiçekteki uçucu yağların ana bileşenleri olan terpen ve terpenoidler üzerinde bir çok araştırma yapılmış olup, TQ da bunlardan biridir (Demirci ve ark., 2008).



- (1) TQ, kanser dokusundaki apoptotik hücrelerin ölümünü apoptotik genlerin (caspases and bax) ekspresyonunu upregüle ederek ve antiapoptotik genlerin ekspresyonunu down regüle ederek indükler (örn; bcl 2);
- (2) TQ defosforiasyon ile Akt aktivasyonunu baskılayarak kanser hücrelerinin sağ kalımını engeller;
- (3) TQ sitokin üretimini indükleyerek NF-kappaβ yolunu devre dışı bırakır ve bu suretle onkojenik ekspresyonu kontrol eder;
- (4) TQ antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırarak hücrede kanseri oluşumunu engeller;
- (5) TQ kanser tedavisinde iyonize radyasyonun yol açtığı yaralanmalara karşı sağlıklı hücreleri muhafaza eder;
- (6) TQ, CYP450 enzimlerinin zarar görmesini engeller. '+' artan etkileri gösterir ve '-' azalan etkileri gösterir.

Şekil 2.11. TQ etkisinin olası mekanizmaları (Khan ve ark., 2011)

2.6.3.1. Oksidatif Stres ve Antioksidanlar Üzerine Etkisi

Oksidatif hasar; serbest radikal üretiminin artması veya vücuttaki süpürme kabiliyetinin azalması ile oluşur. Oksidan bileşikler ve aşırı oksitleyici bir neden olan stres ile serbest radikal üretimi artmaktadır. Ortaklanmamış elektronları olan atom, atom grupları veya moleküller bu elektron sebebiyle oldukça kararsız, serbest radikal olarak adlandırılan, yapılar oluşturur ve bu yapılar lipid, karbonhidrat, protein gibi moleküllerle etkileşerek daha kararlı duruma gelmeye çalışarak hücre hasarına yol açmaktadırlar. Bu durum pek çok hastalığın temel sebebidir (Salem, 2005).

TQ birçok biyoaktiviteye sahip olmasına rağmen en çok antikanserojenik ve antioksidan potansiyeli araştırılmıştır (Gali-Muhtasib ve ark., 2004a; Kaseb ve ark., 2007; Ahmed ve ark., 2008). TQ'nun bir antioksidan olarak güvenli etki gösterdiği bildirilmektedir (Al-Trad ve ark., 2016).

Literatürlere göre TQ çeşitli mekanizmalar ile etki göstermektedir. Örneğin; H₂O₂ molekülüne karşı mitokondriyal metabolik enzimleri koruyarak hücrelerin korunmasını; hücre içi ROS düzeylerini azaltarak hücrelerin morfolojik yapısının muhafazasını ve sinyal yolları ile ilişkili genlerin ekspresyonunu sağlar (İsmail ve ark., 2016). TQ'nun süperoksit anyonu (O₂⁻), tekli oksijen (1O₂) ve hidroksil radikallerinden (HO[•]) oluşan reaksiyon üzerine süpürücü etkinlik gösterdiği de bildirilmiştir (Kruk ve ark., 2000; Mansour ve ark., 2001; Badary, 2003).

İn vitro bir çalışmada TQ ve sentetik tertbutilhidrokinon'un (TBHQ) antioksidan özellikleri karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, hem TQ hem de TBHQ'nun farklı serbest radikalleri süpürme kabiliyeti ile güçlü antioksidan potansiyele sahip olduğunu göstermiştir. Dahası, veriler TQ'nun süperoksit anyon temizleyicisi olarak hareket ettiğini de göstermiştir. Her iki maddenin de antioksidan etkileri olduğu belirtilmiştir (Badary ve ark., 2003).

Glutasyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutasyon-S transferaz (GST) ve glutasyon peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimler, hücrelerin antioksidan sisteminde serbest radikal kökenli oksidatif hasarı nötralize etmekle görevlidir (Harzallah ve ark., 2010).

Timokinon, CAT (Woo ve ark., 2012), GST (Woo ve ark., 2012; Badary ve Gamal El-Din, 2001; Elbarbry ve ark., 2012; Kanter ve ark., 2005), GSH-Px (Elbarbry ve ark., 2012; Woo ve ark., 2012), SOD (Mansour ve ark., 2002; Kanter ve ark., 2005; Badary ve ark., 2003) ve glutasyon redüktaz (Elbarbry ve ark., 2012) enzimlerinin ekspresyonunu ve/veya aktivitesini korur. Fouad ve Alwadani (2015) tarafından yapılan çalışmada da TQ antioksidan etkisi ile sıçanlarda GSH-Px, SOD ve CAT aktivitelerini düzeltmiştir. TQ'nun serbest radikal üreten ajanların sebep olduğu farklı oksidatif hasarlara karşı birçok organda önleyici etki gösterdiği ve aynı zamanda sitoprotektif etkiye sahip olduğu ispatlanmıştır (Darakhshan ve ark., 2015).

Ratlarda yapılan bir çalışmada, damar hastalıkları üzerinde (koroner, serebral ve periferik) riskli olan hiperhomosisteineminin oksidatif stresin patojenitesini indükleyebildiği; metiyonin yüklemesinden sonra beş saat içinde indüklenen hiperhomosisteinemiye karşı TQ'nun (100 mg/kg, oral) etkili olduğu bildirilmiştir (El-Saleh ve ark., 2004).

Hamdy ve Taha (2009) tarafından yapılan çalışmada *N.sativa* yağı ve TQ'nun kalp ve beyinde oksidatif stres üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Wistar Albino ratlara STZ enjeksiyonundan sonra gruplarına göre *N.sativa* yağı 1 ml/kg dozda; TQ ise 10

mg/kg dozda oral 14 gün süreyle uygulanmıştır. Oksidatif stres, kalp ve beyin dokularında; NO, lipid peroksit seviyeleri, glutasyon ve antioksidan enzim aktiviteleri ölçülerek değerlendirilmiştir. CK-MB (Kreatin Kinazın Kas ve Beyin Tipleri) ve beyin monoamin seviyesi değerlendirilmiştir. Diyabet ile artan NO ve MDA seviyelerinin *N.sativa* yağı ve TQ tedavileri ile azaldığı görülmüştür. MDA seviyesinde daha belirgin bir azalma görülmüştür. Diyabet ile azalan GST, CAT ve SOD seviyelerinin *N.sativa* yağı ve TQ tedavileri ile düzeldiği bildirilmiştir. Diyabetik ratlarda azalan CK-MB ve beyin monoaminleri yine tedaviler ile düzeltilmiştir. Sonuç olarak; *N.sativa* yağı ve TQ'nun antioksidan özellikleri nedeniyle diyabetin kalp ve beyin üzerindeki etkilerine karşı koruma sağlayabileceği bildirilmiştir.

Mansour ve ark. (2002), TQ'nun antioksidatif ve antiinflamatuvar bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bir başka çalışmada elektromanyetik radyasyonuna özellikle maruz bırakılan ratlar üzerinde beyin dokusu incelenmiş ve TQ'nun nitrozatif strese karşı da antioksidan özellikleri olduğu gösterilmiştir (Ahlatci ve ark., 2014).

Khattab ve Nagi (2007) tarafından yapılan çalışmada TQ'nun antioksidan aktivitesi ile N (omega)-nitro-L-arjinin metil esterleri'nin (L-NAME) indüklediği hipertansiyon ve böbrek hasarına karşı gelecek vadettiği bildirilmiştir.

Hosseinzadeh ve ark.'nın (2012) sıçan kası periferik iskemik reperfüzyon hasarları üzerinde yaptığı bir çalışmada, TQ'nun oksidatif stresi önemli oranda azalttığı ve kas iskemik yaralarına karşı önleyici etkisi olduğu bildirilmiştir.

TQ'nun antioksidan özelliği ile ilgili olarak; in vivo ve in vitro pek çok çalışma yapılmıştır (Burits ve Bucar, 2000; Kanter ve ark., 2003; Gündüz ve ark., 2003) Bir in vivo araştırma sıçanlarda oral verilen TQ'nun, renal glutasyon içeriğinde ve antioksidan enzimlerde belli düzelmelerle oksidatif strese anlamlı bir düşüş sağlayarak, KBrO₃ kaynaklı renal oksidatif stresi önlediği görülmüştür (Salem, 2005).

2.6.3.2. Antitümoral ve Antikanserojenik Etkisi

TQ'nun antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanser aktiviteleri ile ilgili araştırmalar in vitro ve in vivo modellerde ilk ekstrakte edildiği 1960'lardan beri devam etmektedir. Antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri ensefalomyelitis, diyabet, astım ve karsinogenezis de dahil olmak üzere farklı konular üzerinde araştırılmıştır. Antikanser etkilerini antiproliferatif, apoptozis arttırıcı, hücre döngüsü durdurucu, ROS üretici ve antimetaztas/antiangiogenez gibi değişik etki yollarıyla yaptığı düşünülmektedir (Woo

ve ark., 2012). Kısaca TQ, potansiyel bir kemopreventif ve kemoterapötik özelliği olan, antiproliferatif etki gösteren, apoptozisi uyaran bir bileşendir (El- Mahdy ve ark., 2005).

Çalışmalar, *N. sativa* tohumlarının yağının ve aktif bileşenlerinin deneysel olarak oluşturulan tümörlere karşı antitümör etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Ali ve Blunden, 2003; Salem, 2005). Yapılan çalışmada TQ, pankreatik adenokarsinoma, insan uterin sarkoma ve insan lösemisine karşı eşit olarak sitotoksik etkili bulunurken, bitki zımkı ve bitki yağının (%1 a/h) sitotoksik etki göstermediği bildirilmiştir (Ali ve Blunden, 2003).

TQ ve ditimokinon, hücre G1 fazında iken apoptozisi etkin duruma getirerek sitotoksik etkinlik gösterir. Hücre gelişmesinin durdurulmasını ise p53'ün gen ekspresyonu aracılığıyla protein ekspresyonunu arttırarak ve antiapoptotik Bcl-2 proteinini bastırarak gerçekleştirmektedir (Gali-Muhtasib, 2004a).

Araştırmalarda TQ'nun; göğüs ve yumurtalık adenokarsinomu (Shoieb ve ark., 2003), kolorektal kanser (Gali-Muhtasib ve ark., 2004a), neoplastik keratinositler (Gali-Muhtasib ve ark., 2004b), insan osteosarkomu (Roepke ve ark., 2007), fibrosarkom, akciğer karsinomu, prostat kanseri (Kaseb ve ark., 2007) vb. çoğu kanser türünde hücrelerin çoğalması üzerinde engelleyici etki gösterdiği bildirilmiştir.

TQ'nun hücre çoğalmasını önleyici ve apoptoz indükleyici özelliklerinin insan osteosarkoma hücreleri üzerinde incelendiği bir çalışmada, normal osteoblastlara karşı TQ'nun hayli az toksisite göstermesi sebebiyle gelecek vadeden bir bileşik olabileceği düşünülmüştür (Roepke ve ark., 2007).

Badary ve ark. (2007) fareler üzerinde benzopirenin tetiklediği ön mide karsinomunu araştırdıkları bir çalışmada, TQ'nun içme suyuna %0,01 oranında vermişlerdir. Sonuç olarak ön mide karsinomunu ve kemik iliği hücrelerindeki kromozomal bozukluklarda TQ'nun hasarlı hücreleri iyileştirdiği ve kromozom bozukluklarının frekansını oldukça düşürdüğü gösterilmiştir.

TQ'nun, kemoterapötik bileşikler ile tetiklenen pankreas hücrelerinin ölümünde, nükleer faktör-kappa β 'ye (NF- $\kappa\beta$) bağımlı apoptozu önleyen genleri azaltmak suretiyle etki gösterdiği bildirilmiştir ve ayrıca TQ'nun tümör büyümesini engelleyen ilaçlarla birlikte kullanılması sonucu büyümeye mani olduğu gösterilmiştir (Banerjee ve ark., 2009).

Yapılan bir çalışmada TQ'nun, hepatoselüler karsinoma hücrelerini derişimine bağılı olarak ciddi derecede yavaşlattığı bildirilmiştir ve hepatosellüler karsinom tedavisi için gelecek vadeden bir bileşik olarak görülmüştür (Ahmed ve ark., 2008).

Yi ve ark. (2008), TQ'nun insan umbilikal veni endotel hücre göçünü, invazyonunu, gelişimini ve tüp biçimlenmesini önlediğini belirleyerek, TQ'nun tümör anjiyogenezisini ve tümör büyümesini engellediğini, böylelikle kanser tedavisi için umut verici olabileceğini bildirmişlerdir.

2.6.3.3. İmmün Sistem Üzerine Etkisi

Yapılan in-vitro araştırmalar da, TQ'nun T hücrelerine ve immün yanıtı aracılık eden öldürücü hücreleri artırdığı ve değerli immünomodülatör etkili olduğu belirlenmiştir. TQ'nun yılan ve akrep zehirlerinin hemolitik etkisini engellediği tespit edilmiştir. Eritrositleri ise lipit peroksidasyonuna, protein denatürasyonuna ve H₂O₂'nin yol açtığı ozmotik kırılmalık artışına karşı koruduğu ve ayrıca laringeal karsinoma hücrelerini, lipopolisakkarit ya da kortizol ile tetiklenen apoptozisten koruduğu bildirilmiştir (Salem, 2005).

Çalışmalarda, *N. sativa* ve TQ'nun immün sistem üzerindeki etkisinin CD4⁺ hücreleri, CD8⁺ hücreleri ve doğal katil hücrelerini arttırmak yoluyla olduğu belirtilmiştir (Salem, 2005; Haq, 1999, 1995; Medenica ve ark., 1993). Ayrıca Swamy ve Tan tarafından 2000 yılında yapılan bir çalışmada, *N. sativa* yağının T hücreleri üzerinde çoğaltıcı etkiye sahip olduğu, fakat B hücreleri üzerinde etkisiz olduğu vurgulanmıştır. Bu bulgular, *N. sativa* yağının ana bileşenlerinin T hücre aracılı hücresel bağışıklığı arttırırken, diğer bileşenlerinin B hücre aracılı humoral bağışıklığı baskıladığını ortaya koymaktadır (Salem, 2005).

NO üretiminde önemli yeri olan lipopolisakkarit (LPS) tarafından artırılan makrofajların supernatantlarında nitrit üretimini TQ düşürmüş, hem de periton makrofajlarındaki iNOS protein seviyesini de konsantrasyona bağlı olarak azaltmıştır. Böylece inflamasyonlu ve otoimmün hastalıklarının iyileştirilmesinde TQ'nun makrofajlarda NO üretimini azaltarak etkili olabileceği gösterilmiştir (El-Mahmoudy ve ark., 2002).

Mohany ve ark.'nın (2012) yaptığı bir çalışmada TQ'nun insektisit toksisitesinde, oksidatif stresi azaltarak ve bağışıklığı artırarak yararlı olduğu bildirilmiştir.

2.6.3.4. Antihiperlipidemik ve Antihiperkolesterolemik Etkisi

Obezite ve vücut yağ miktarındaki artış (hiperlipidemi), hipertrigliseridemiye ve hiperkolesterolemiye yol açmaktadır (Kalaivanisailaja ve ark., 2003). TQ'nun canlı ağırlığını, total kolesterolü, trigliseridi, düşük dansiteli lipoprotein düzeyini azalttığı

yapılan çalışmalarda gösterilmektedir (Bamosa ve ark., 2002; Al-Naqeep ve ark., 2009a; İsmail ve ark., 2010). TQ'nun besin alımını azaltıcı etkiye sahip olduğu ve çörek otu yağının altıncı haftadan sonra canlı ağırlığını azalttığı bildirilmektedir (Zaoui, 2002).

TQ altı hafta süreyle 50 mg/kg dozda gavaj yoluyla ratlara uygulanmış ve bunun sonucunda hem standart diyet ile hem de yüksek yağlı diyet ile beslenmede canlı ağırlıklarında düşüşe sebep olduğu gözlemlenmiştir (Bacak, 2010). Attia ve ark.'nın (2010) yaptıkları bir çalışmada TQ'nun (10 mg/kg/gün ve 20 mg/kg/gün TQ; 8 hafta boyunca) tavşanlarda yüksek kolestrol diyetinden (%1 kolesterol ilave edilen diyet) kaynaklanan yağlı karaciğer hasarına karşı hepatik oksidatif stresi azalttığını tespit etmişlerdir.

Tavşanlarda oluşturulan ateroskleroz modelinde aterogenez üzerine TQ'nun etkilerinin araştırıldığı çalışmada ise, TQ'nun oksidatif stresi ve Siklosporin A ile hiperlipidemini birlikte sebep olduğu aterogenezi azalttığı gösterilmiştir (Ragheb ve ark., 2009).

Ratlarda Doksorubisinin (DOX) 6 mg/kg tek dozda intravenöz (i.v.) enjeksiyonu ile indüklenen nefrotik sendrom (hipoproteinemi, serum üre düzeyinin artışı, hiperlipidemi ve yüksek proteinüri ile albuminürinin görüldüğü) ve oksidatif stres üzerindeki TQ etkisi araştırılmıştır. DOX uygulamasından 5 gün öncesi ve araştırma boyunca içme suyuna 10 mg/kg/gün olarak eklenen TQ'nun serum üre, trigliserit (TG) ve total kolesterolü (TK) belirgin olarak düşürdüğü ve ayrıca böbreklerdeki TK, TG ve lipid peroksidleri belirgin olarak azalttığı ve CAT aktivitesinin önemli derecede düzelttiği belirlenmiştir. Böylece yapılan çalışma, TQ tedavisinin DOX'un tetiklediği proteinüri ve albuminüriyi net bir şekilde engellediğini ve TQ'nun nefrotik sendromla bağlantılı hiperlipidemi ve proteinüride koruyucu bir ajan olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Badary ve ark., 2000).

Albino ratlarda TQ'nun kandaki TK, TG, HDL ve LDL düzeyleri üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada; TQ 1., 4., 7., 10. ve 14. günlerde 0.5, 1, 2, 4, 6 ve 8 mg/kg/gün dozajlarında intraperitoneal (i.p.) olarak enjekte edildiğinde bütün kan parametrelerini belirgin olarak düşürdüğü ve bütün dozajlarda TQ'nun etkisinin 4 günden sonra başladığı görülmüştür. Böylece TQ'nun insan ve hayvan hastalıklarının tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (Bamosa ve ark., 2002).

Benzer çalışmada çörek otu tohumlarından elde edilen zengin fraksiyonlu timokinon (TQRF) ile ticari olarak piyasada bulunan TQ'nun ratlarda

hipokolesterolemik etkisi araştırılmıştır. Ratlar %1 kolesterol ilave edilen diyet ile beslenmiş, TQRF (0,5, 1, 1,5 g/kg) ve TQ (20, 50, 100 mg/kg) dozlarında 8 hafta süreyle verilmiştir. TQRF ve TQ verilmeyen gruplar ile verilenler karşılaştırıldığında, TQRF ve TQ gruplarındaki plazma TK ve LDL düzeyleri önemli derecede azaldığı görülmüştür. %1 kolesterol ile beslenen ratlarda plazma antioksidan kapasitesi önemli ölçüde azalmıştır. Ancak çeşitli dozlarda TQRF ve TQ verilen gruplarda OH formasyonuna karşı önemli inhibitör aktivite belirlenmiş olup karaciğerdeki SOD ve GPx düzeyleri belirgin olarak artmıştır (İsmail ve ark., 2010). TQRF ve TQ'nun hiperkolesterolemik ratların plazma ve karaciğer antioksidan kapasitesini etkin bir şekilde iyileştirdiği ve hiperkolesterolemik ratların karaciğer antioksidan genlerinin ekspresyonunu yükselttiği bildirilmiştir (İsmail ve ark., 2010; Al-Naqeep ve ark., 2009b).

2.6.3.5. Antialerjik Etkisi

Histamin, esansiyel bir aminoasit olan histidinden oluşur ve fazla miktarda salgılanması vücutta alerjik reaksiyonlara yol açar. Çörek otu bileşenlerinin gösterdiği antialerjik etkileri antihistaminik özellikleriyle bağdaştırılabilir (Yanaroğlu, 2011).

Allerjik hastalıkların tedavisinde de etkili bulunan TQ, kobaydan izole edilen trakeal ve ince bağırsak düz kaslarında histamin ve serotoninin baskılayıcı etkilerini tamamen yok etmiştir. TQ'nun bu etkilerinin nispeten araşidonik asit metabolizmasında lipooksijenaz üretiminin engellenmesi ve muhtemel histamin ile serotonin reseptörlerinin non selektif blokajı aracılığıyla kaynaklanabileceği bildirilmiştir (Ali ve Blunden, 2003; Kanter ve ark., 2003; Salem, 2005; Ragheb ve ark., 2009).

El Gazzar ve ark.'nın (2006a) farelerin akciğerinde alerjik inflamasyon üzerinde yaptıkları bir çalışmada, TQ'nun inflamasyonu önlediğini bildirmişlerdir. TQ alerjik astımın pulmoner inflamasyonunu; akciğerde eozinofili, Th2 sitokinleri ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunu azaltarak hafifletmiş ve eş zamanlı olarak serumda artmış olan ovalbumin-spesifik IgE ve IgG₁ seviyelerini de azaltıp IL-4, IL-5 ve IL-13 üstünde de önleyici etkisi olduğu bildirilmiştir.

2.6.3.6. Antiinflamatuvar Etkisi

İnflamasyonun akut ve kronik fazlarının devamlılığı başlıca siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LO) enzimleri denilen mediatörler ile sağlanır. LO yolunda lökotrienler

(LT); COX yolunda ise prostaglandinler (PG) sentez edilmektedir. PG ve LT alerji ve inflamasyonda görevlidirler (Selcen, 2015).

TQ, araşidonik asit mekanizmasında hem LO hem de COX yolunu baskılayarak antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir (Mansour ve Tornhamre, 2004). TQ'nun polimorfonükleer lökositlerden 5-lipooksijenazı ve 5-hidroksi eikoza tetra enoik asit üretimini inhibe ettiği bildirilmekte ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkin olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (El-Dakhakhny, 2002). Farelerde alerjik hava yolu inflamasyonu modelinde yapılan bir çalışmada ise TQ, PGD₂ ve COX₂'yi inhibe ederek antiinflamatuvar etkinlik göstermiştir (El Mezayen, 2006).

Çeşitli çalışmalarda, antiinflamatuvar mediatörler ile TQ'nun oksidatif stres ve inflamasyonu inhibe ettiği gözlenmiştir. İnflamasyonlu ve otoimmün hastalıkların tedavisinde TQ, makrofajlarda NO üretimini azaltarak yararlı olabileceği saptanmıştır (El-Mahmoudy ve ark., 2002).

Houghton ve ark. (1995), TQ'nun antiinflamatuvar özelliğinin siklooksijenaz, 5-lipooksijenaz ve kısmen membran lipidlerinin enzimatik olmayan peroksidasyonunu engelleyerek, tromboksan B₂ ve lökotrien B₄ gibi eikozanoidlerin üretiminin engellenmesinden kaynaklandığını tespit etmişlerdir.

TQ'nun doz ve zamana bağlı olarak pankreas duktal adenokarsinoma hücrelerinde, COX₂, IL-1 β , TNF- α üretimini düşürdüğü ve NF- κ B'nin engellenmesine bağlı olarak antiinflamatuvar etki gösterdiği bildirilmektedir (Chehl ve ark., 2009).

TQ'nun, GSH, CAT ve SOD etkinliğini arttırdığı, NO ve myeloperoksidaz artışının engellenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (Umar ve ark., 2012). Ayrıca, TQ polimorfonükleer hücrelerin çoğalmasını ve etkinliğini yok etmekte ve sitokin homeostazını korumaktadır. TQ, pro-inflamatuvar özelliğini temel olarak NF- κ B ve TNF- α üretimlerini düzenlemesiyle göstermekte ve oksidatif stresi azaltmaktadır (Sayed ve Morcos, 2007).

Yapılan benzer bir çalışmada rat bazofil hücresinde, lipopolisakkaritin indüklediği, immun ve inflamatuvar yanıtların çok önemli bir aracısı olan TNF- α üretiminin belirgin olarak arttığı buna karşın TQ tedavisinin ise TNF- α mRNA ekspresyonunu ve protein üretimini ciddi oranda engellediği ve NF- κ B'nin nükleer transaktivasyonunu modüle ederek proinflamatuvar yanıtları düşürdüğü bildirilmektedir (El Gazzar ve ark., 2007).

2.6.3.7. Antimikrobiyal Etkisi (Antibakteriyel-Antifungal-Antiviral)

Çörek otunun çok sayıda biyolojik etkileri; antibakteriyel, antifungal, anti-tümör, hipotansif vb. bildirilmiştir (Hanafy ve Hatem, 1991; Worthen ve ark., 1998; Zaoui ve ark., 2000; Ferdous ve ark., 2006). *N. sativa* uçucu yağının antimikrobiyal özelliği araştırılırken bu özelliğinin TQ'nun etkisine dayandığı belirtilmiştir (Bourgou, 2010).

N. sativa tohumu ve TQ'nun eter ekstresinin, *Trichophyton rubrum*'un 4 türü ve *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermphyton floccosum* ve *Microsporium canis* olmak üzere toplam sekiz türe karşı antifungal aktivitesinin araştırılmasında bulunan bulgular, deri mantar enfeksiyonlarının tedavisinde halk tarafından kullanılan bir ilaç olan *N.sativa*'nın kullanımını haklı çıkarmış ve bunun antidermatofit ilaçların geliştirilmesine temel teşkil edeceği düşünülmüştür (Aljabre ve ark., 2005).

TQ'nun, 8-64 ug/ml arasında değişen MIC (Minimal İnhibitör Konsantrasyon) ile gram-pozitif bakterilerin büyümesini kuvvetli bir şekilde önlediği bildirilmiştir (Kokoska ve ark., 2008). Ayrıca TQ'nun *Paenibacillus* larvalarına karşı büyük bir antibakteriyel (8 mg/ml ila 16 mg/ml arasında değişen MIC değerleri) özellik gösterdiği de tespit edilmiştir (Flesar ve ark., 2010). TQ'nun patojen bakterileri çok düşük derişimlerde bile etkileyebildiği bildirilmiştir (Chaieb ve ark., 2011).

N. sativa esansiyel yağının iki ana bileşeni olan TQ ve timohidrokinonun (THQ), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigella flexneri*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel etkinliği üzerinde çalışılmıştır. *S.aureus*'un TQ'ya yüksek derecede duyarlılık gösterdiği ve 3 µg/ml dozunun bakterinin inhibisyonuna ve 6 µg/ml dozunun ise bakterinin ölümüne yeteceği gösterilmiştir. *S.aureus*'u azaltmak ve öldürmek için gerekli THQ derişimlerinin TQ'nunkinden yüz kat daha fazla olduğu (sırasıyla 400 µg/ml ve 800 µg/ml) gösterilmiştir. Diğer gram-negatif bakteriler için ise TQ ve THQ'ya duyarlılık daha az bulunmuş, onların minimum inhibitör derişimlerinin ve minimum bakterisit derişimlerinin 200 ile 1600 µg/ml arasında olduğu tespit edilmiştir. TQ ve THQ'nun antibiyotikler (ampisilin, sephaleksin, kloramfenikol, tetrasiklin, gentamisin ve siprofloksasin) ile kombinasyonunun *S. Aureus*'da sinerjistik etkili olduğu belirlenmiştir (Halawani, 2009). TQ'un farelerde *Escherichia coli*'ye karşı mortaliteyi azaltabileceği bildirilmiştir (Alkharfy ve ark., 2011).

TQ tedavisinin, insanlarda çok yaygın görülen patojenlerden biri olan *Streptococcus pyogenes* bakterilerinin epitel hücrelerine yapışmamasını sağlayarak etkili olduğu da bildirilmiştir (Hull Vance ve ark., 2010).

TQ'nun 0,5-1,0 mg/ml derişimlerde uygulandığında *Fusarium Solan* üremesini engellediği belirtilmiştir (Akhtar ve ark., 2007). TQ, mantar hücrelerinin duvarını oluşturan polipeptidlere veya plazma membranına bağlı enzimler ve proteinlere bağlanabildiği için antifungal etki oluşturabileceği bildirilmiştir (Taha ve ark., 2010)

Trichophyton mentagrophyte'e karşı TQ'nun, en güçlü antifungal etkiyi gösterdiği tespit edilmiştir (Inouye ve ark., 2006). *Fusarium solani* için TQ'nun MIC değeri, 1 mg/ml ve *Aspergillus niger* için ise 2 mg/ml olarak bildirilmiştir (Akhtar ve ark., 2007).

Viral infeksiyonlar apoptoza sebep olurken antioksidanlar ise, hedef hücrelerin viral replikasyonunu engelleyerek virüs tarafından uyarılan hücre ölümünü inhibe eder. Bundan dolayı antiviral ve antioksidan etkilerin bir biri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Peterhans, 1997). *N.sativa* yağının kullanıldığı *in vivo* tedavide, *sitomegalovirüs* infeksiyonuna karşı ciddi derecede antiviral özellik gösterdiği bildirilmiştir (Salem and Hossain, 2000). *N. sativa*'nın Hepatit C virüsü infeksiyonlu hastalara uygulanması ile hem antiviral özelliği hem de antioksidan etkisi ile oksidatif stresin azalmasını sağlamıştır (Barakat ve ark., 2013).

2.6.3.8. Antihelmintik Etkisi

Şistozomiyaz, etkeni *S. mansoni* olan ve III. dünya ülkelerinde çok yaygın olarak rastlanan tropikal bir hastalıktır. Bu hastalık ile enfekte edilen fareler üzerinde yapılan bir çalışmada *N. sativa* ekstraktının ve TQ'nun etkilerine bakılmıştır. Şistozomiyaz hastalığının sebep olduğu kromozomal bozuklara karşı hem *N. sativa* ekstraktının hem de TQ'nun potansiyel koruyucu olabilecekleri gösterilmiştir (Aboul-Ela, 2002).

2.6.3.9. Antinosiseptif Etkisi

TQ'nun farelerde ağrının erken ve geç evrelerinde etkili olup ağrıyı baskıladığı ve (Abdel-Fattah ve ark., 2000) bu analjezik etkisini COX ve LO yolağının inhibe edilmesi ile sağladığı düşünülmektedir (Salama, 2010; Swamy ve Tan, 2000; Mutabagani ve El Mahdy, 1997).

Farelerde *N. sativa* yağı ve TQ'nun antinosiseptif etkileri, Abdel-Fattah ve ark.'nın (2000) yaptığı çalışmada incelenmiştir. *N. sativa* yağının (50-400 mg/kg) oral verilmesi; sıcak zemin, kuyruk sıkıştırma testi, asetik asit indüklü kıvrınma testi ve

formalin testinin erken döneminde nosiseptif yanıtı doza göre baskıladığı görülmüştür. TQ'nun ise sistemik uygulanması (2,5-10 mg/kg, p.o. ve 1,6 mg/kg, i.p.) ve intraserebroventriküler (i.c.v.) enjeksiyonu (1-4 µg/fare), formalin testinin hem erken evresinde hem de geç evresinde nosiseptif cevabı zayıflatmıştır. Bu çalışma, *N. sativa* yağının ve TQ'nun antinosiseptif etkilerini supraspinal µ1 ve δ-opioid reseptör alt tiplerini indirekt aktive ederek yaptığı bildirmektedir.

Ayrıca, çörek otu yağı alınarak santral sinir sistemi üzerine etkisi ve analjezik etkisini ölçmek için bir çalışma yapılmıştır. Sulu ve metanollü ekstratlar ile çalışılmıştır. Sonuçlar, *N. sativa*'nın hem sulu hemde metanollü ekstratlarında santral sinir sistemi üzerinde güçlü bir etkiye (özellikle metanolik ekstratda depresan etki) sahip olduğunu ve analjezik aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur (Al-Naggar, 2003).

TQ oral ve intraperitonel uygulandığında analjezik etkili olduğu ve bu etkinin opioid antagonistleri ile ters çevrilemediği bildirilmiştir (Ghannadi ve ark., 2005).

Amin ve ark. (2014) siyatik sinirin kronik konstriktif yaralanmasında TQ'nun koruyucu etkisini değerlendirmek için bir çalışma yapmışlardır. Wistar Albino ratlar cerrahi sinir zedelenmesinden hemen sonra 14 gün süreyle gruplarına göre 1,25 mg/kg, 2,5 mg/kg ve 5 mg/kg dozlarda i.p. olarak TQ uygulanmıştır. Ratlarda davranışsal parametreler incelenmiş, ayrıca oksidatif stres (MDA ve GSH), apoptotik proteinler ve glia aktivasyonu değerlendirilmiştir. Gabapentin referans ilaç olarak kullanılmıştır. TQ 5 mg/kg dozda daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Sonuç olarak, TQ'nun muhtemelen antioksidan etkileri nedeniyle antinosiseptif özellik gösterdiği bildirilmiştir.

Çelik ve ark.'nın yaptığı çalışmada (2014); TQ'nun spinal kord zedelenmesi ile deneysel oluşturulan nöropatik ağrıda doza bağımlı etkisini belirlemek amaçlanmıştır. Wistar Albino ratlar kullanılarak 100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarda nazogastrik yolla 2 hafta tedavi uygulanmıştır. TQ verilen gruplarda mekanik ve sıcak-soğuk ağrı testlerinde çekme eşiğinin ve çekme gecikme değerinin SCI grubundan her zaman daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. TQ grupları arasında ise fark bulunamamıştır. TNF-α, NO, MDA ve IL-1β seviyeleri TQ gruplarında SCI grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Spinal kord zedelenmesi ile deneysel oluşturulan nöropatik ağrıda TQ etkili olduğu ancak doz artışının etkiyi değiştirmedeği bildirilmiştir.

Javidi ve ark.'nın yaptığı çalışmada (2016) *N. sativa* ve TQ'nun nörofarmakolojik etkileri araştırılmıştır. Verilere göre TQ nöropatik ağrının davranışsal belirtilerini önemli derecede azalttığı ve antinosiseptif etki gösterdiği bildirilmiştir. TQ nöropatide

oksidatif stresi, apoptotik faktörleri, mikroglia aktivitelerini önlediği de gösterilmiştir. Ayrıca diyabetli hayvanlarda *N.sativa* ve TQ tedavisinin önemli derecede nöronlarda miyelin yıkımını azalttığı ve aksonları iyileştirdiği bildirilmiştir. Bu bilgiler TQ'nun diyabet hastalarında periferel nöropatide etkili bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

TQ'nun, Tromboksan A₂ ve Lökotrien B₄'ü inhibe edebilmesine rağmen bazı çalışmalarda tanen ve flavanoidlerin *N. sativa*'nın analjezik etkisinden sorumlu olduğu rapor edilmiştir (Javidi, 2016).

2.6.3.10. Antihepatotoksik Etkisi

Deneysel olarak hayvanlar üzerinde kimyasalla oluşturulan karaciğer hasarına karşı TQ'nun sitoprotektif etkili bir bileşik olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Al-Gharably ve ark., 1997, Al-Shabanah ve ark., 1998; Daba ve Abdel-Rahman, 1998; Kanter ve ark., 2003).

Karbon tetraklorürün (CCl₄) 25 µl/kg i.p. farelere verilmesi ile karaciğer hasarı oluşturulan bir çalışmada TQ'nun (8 mg/kg vücut ağırlığı/gün, oral) karaciğer toksisitesini düzelttiği bildirilmiştir (Al-Gharably ve ark., 1997). Ayrıca, farelere CCl₄ enjeksiyonundan 1 saat önce TQ ile profilaktik tedavi yapıldığında artmış serum enzim seviyelerinde anlamlı bir düşüş ve hepatik GSH içeriğinde anlamlı bir artış görülmüştür. TQ'nun bu etkileri ile CCl₄'ün hepatotoksitesini düzelttiği bildirilmiştir (Enomoto ve ark., 2001; Burits ve Bucar, 2000).

Benzer şekilde Mansour'un (2000) yaptığı çalışmada, farelere CCl₄'ün 20 µl/kg i.p. tek doz verilmesinin ALT, AST ve LDH gibi serum enzimlerinin aktivitelerinde ve MDA gibi hepatik lipid peroksidasyonunda belirgin bir artışa sebep olduğu diğer yandan hepatik dokularda CAT aktivitesinde azalma olduğu görülmüştür. Çalışmada, içme suyuna 16 mg/kg/gün verilen TQ; CCl₄ uygulamasından 24 saat sonra yükselmiş olan serum enzimleri ve hepatik MDA düzeyinde belirgin bir azalma sağlayarak hepatotoksitesiteyi iyileştirmiştir. Elde edilen sonuçlar ile TQ'nun CCl₄'ün yol açtığı hepatotoksitesiteye karşı koruyucu olarak etkili olduğu ve etkisini olasıdır ki lipid peroksidasyona neden olan serbest oksijen radikallerinin üretimini inhibe ederek gösterdiği bildirilmiştir.

TQ'nun, izole edilmiş farelerin hepatositlerinde tersiyer butil hidroperoksit toksisitesine karşı hepatoprotektif etkili olduğu ve azalan ALT ve AST değerlerini iyileştirdiği de bildirilmiştir (Daba ve Abdel-Rahman, 1998). Benzer şekilde

Asetaminofen ile karaciğer toksisitesi oluşturulan ratlarda, TQ tedavisinin etkisi araştırılmış ve antioksidan sistemini artırarak önemli terapötik etki gösterdiği bildirilmiştir (Aycan ve ark., 2014).

Etanolle hepatotoksosite oluşturulan ratlarda, karaciğer hasarına karşı TQ'nun (10 ve 20 mg/ kg vücut ağırlığı, 7 gün, oral) antioksidan ve antiinflamatuvar özelliği ile koruyucu olduğu ve alkolün tetiklediği karaciğer hastalıklarının tedavisinde etkili bir ajan olduğu öne sürülmüştür (Alsaif, 2007).

Yapılan bir başka çalışmada fare karaciğerlerinde TQ'nun oral olarak verilmesinin kuinon redüktaz ve glutatyon transferaz aktiviteleri üzerine etkisi araştırılmıştır. TQ'nun (1, 2 ve 4 mg/kg/gün, 5 gün, oral) kuinon redüktaz ve glutatyon transferazın aktivitelerini belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir. TQ'nun karaciğerde koruyucu bir bileşik olarak kimyasal karsinojenlere ve toksisiteye karşı etkili olabileceği belirlenmiştir (Nagi ve Almakki, 2009).

2.6.3.11. Gastrointestinal Sistem Üzerine Etkisi

Çörek otunun GIS şikâyetlerinde çok rastlanan bir şekilde kullanıldığı bildirilmektedir (Ali ve Blunden, 2003).

El-Abhar ve ark.'nın yaptığı çalışmada (2003); iskemi/reperfüzyon oluşturulan ratlarda lipit peroksit (LPX) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinin arttığı, GSH ve SOD seviyelerinin ise azaldığı belirlenmiştir. *N. sativa* yağı verilerek LDH, GSH ve SOD düzeylerini normal düzeylere geldiği saptanmıştır. Ancak, LPX düzeyinde düzelme sadece reperfüzyondan 24 saat sonra görülmüştür. Ayrıca, TQ'nun (50 ve 100 mg/kg'lık dozları) da reperfüzyondan 1 saat sonra GSH düzeyini önemli ölçüde artırdığı görülmüştür. Araştırmadan elde edilen bulgular, çörek otu uçucu yağının ve TQ'nun gastrik lezyonlara karşı gastroprotektif etkili olduğunu ve bunu da mide mukozasındaki redoks durumunun korunmasıyla bağlantılı olarak sağlandığını ortaya koymuştur (El-Abhar ve ark., 2003). Yapılan bir çalışmada ise asetil salislik asit uygulanan sıçanlarda tohumların sulu ekstresinin, mide özsuyunun asitliğini düşürerek (%36) antiülser etkili olduğu bildirilmiştir (Akhtar ve ark., 1996).

Kanter ve ark. (2005) erkek Wistar Albino ratlar üzerinde yaptığı çalışmada ise akut alkolün yol açtığı gastrik mukozal lezyonlara karşı TQ'nun ve *N. sativa* yağının gastroprotektif özelliği bildirilmiş ve belirtilen özelliğinin tamamen olmasada bir bölümüyle radikal süpürücü etkileri sonucu olabileceği düşünülmüştür. Benzer şekilde; ratlarda gastrik yaralar oluşturulup etanolün neden olduğu akut gastrik hasarı önlemede

TQ'nun antiülser ve antioksidan etkileri Arslan ve ark. (2005) tarafından da incelenmiştir. Etanolün indüklediği gastrik ülserde MDA düzeyinde, lipid peroksidasyonunda, artış görülürken; mide dokusundaki glutatyon düzeyinde azalma görülmüştür. TQ (20 mg/kg dozda) uygulanması ülser indeksini ve MDA düzeyini azaltmış ayrıca glutatyon salınımını da arttırmıştır. Ancak TQ'nun, etanol tarafından indüklenen yüksek SOD etkinliğini istatistiksel olarak değiştiremediği görülmüştür. TQ'nun etanol tarafından indüklenen gastrik ülserin gelişimini engelleyebileceği ve gastroprotektif etkinliğinin kısmen antioksidan özelliğine bağlı olduğu bu çalışmada da bildirilmiştir.

Başka bir çalışmada, kolonu içine %3 asetik asit enjekte edilerek kolit oluşturulan ratlara üç gün boyunca ağız yolu ile TQ (10 mg/kg dozda) verilip TQ etkisine bakılmıştır ve TQ'nun kısmen antioksidan etkisi ile tam bir koruyucu özellikte olduğu bildirilmiştir (Mahgoub, 2003).

2.6.3.12. Sinir Sistemi Üzerindeki Nöroprotektif Etkisi

Hosseinzadeh ve Parvardeh (2004), pentilentetrazol (PTZ) ve maksimal elektroşok (MES) ile indüklenmiş nöbet modelinde TQ'nun (40 ve 80 mg/kg dozajlarda i.p. olarak enjekte edilen) nöbet başlangıcını uzattığını ve miyoklonik nöbetleri azalttığını göstermişlerdir. TQ'nun koruyucu etkisinin 40 mg/kg dozda %71,4; 80 mg/kg dozda ise %100 olduğunu bulmuşlar ve TQ'nun epilepside antikönvülsan olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde, TQ farelerde hem PTZ hem de MES konvülsiyon modellerinde sodyum valproatın (SVP) etkisini arttırdığı ve ED₅₀'yi azalttığı bulunmuştur. TQ, içme suyu ile 5-5,5 mg/kg/gün verildiğinde SVP'nin zararlı etkilerine ve toksik karaciğer hasarına karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (Raza ve ark., 2006).

Al-Majed ve ark.'nın (2006) yaptığı bir çalışmada, geçici ön beyin iskemisinin neden olduğu nöronal hasarda, oral TQ (5 mg/kg/gün) tedavisi ile MDA seviyesinin düştüğü ve ölü hipokampal nöronal hücre sayılarının büyük ölçüde azaldığı, GSH düzeylerinin arttığı, CAT ve SOD aktivitelerinin normal düzeylere ulaştığı gösterilmiştir. Serebral iskemi gibi nöral bozukluklarda TQ'nun nöroprotektif etkili bir bileşik olduğu bildirilmiştir.

Kanter (2008a), kronik toluene maruz kalan ratlarda *N. sativa* ve TQ'nun hipokampusdaki nörodejenerasyonlar üzerine etkisini araştırmıştır. Ratlara, toluene

maruz kalmaya başladıktan hemen sonra on iki hafta süresince intragastrik entübasyon kullanılarak günde bir kez *N. sativa* (vücut ağırlığına göre 400 mg/kg dozda) ve TQ (yüzde ağırlığına göre 50 mg/kg) uygulanmıştır. Doku örnekleri histopatolojik araştırmalar yapılmıştır. Sonuç olarak kronik toluen maruziyetinin sitoplazma büzülmesi, endoplazmik retikulum boşluğunda hafif genişleme, dejenerasyona uğramış kristal ile net bir biçimde şişmiş mitokondri ve hipokampus nöronlarındaki kromatin düzensizliği ile bozulmuş nükleer membran gibi güçlü dejeneratif farklılıklara sebep olduğu görülmüştür. TQ ve *N. sativa* tedavisinin ratlarda büyük ölçüde morfolojik iyileşme sağladığı ve tedavi için yararlı olabileceği bildirilmiştir.

Kanter (2008b) tarafından, STZ ile diyabet oluşturulan ratlarda siyatik sinir üzerindeki histopatolojik değişimlerde *N.sativa* ve TQ'nun olası etkilerini araştırmak için bir çalışma yapılmıştır. STZ enjeksiyonundan 2 gün sonra 12 hafta boyunca 400 mg/kg *N.sativa*; 50 mg/kg TQ intragastrik verilmiştir. Serumda glikoz ve insülin seviyeleri incelenmiş ve siyatik sinir ve pankreatik doku histopatolojik olarak araştırılmıştır. *N.sativa* ve TQ tedavileri sonucunda yüksek serum glikoz seviyelerinin net bir şekilde azaldığı ve düşük insülin seviyelerinin de arttığı bildirilmiştir. Siyatik sinirlerdeki miyelin bozulması *N.sativa* ve TQ tedavileri ile önemli ölçüde azalmış, aksonların ultrastructural özelliklerinde de dikkate değer iyileşme gösterdiği belirlenmiştir. *N.sativa* ile tedavi edilen ratların serum glikoz düzeyi ve insülin salgılanması açısından TQ grubuna göre daha iyi sonuçlar vermiştir. *N.sativa* ve TQ'nun nöroprotektif etkileri onların indirek ve direk antioksidan etkilerine dayandırılmıştır.

TQ'nun beyin veya plazmada GABA ve NO düzeylerinin modülasyonu yoluyla farelerde antianksiyete benzeri bir etki gösterdiği bildirilmiştir (Gilhotra ve Dhingra, 2011).

Sedaghat ve ark. (2014), erken parkinson hastalığında davranışsal ve hücrel anormallikleri üzerinde TQ'nun etkilerini oksidatif stres belirteçleri ile değerlendirmeyi amaçladıkları bir çalışma yapmışlardır. Parkinson oluşturulan Wistar Albino ratlara 24 saat aralıklarla üç kez oral olarak 5 mg/kg ve 10 mg/ kg dozlarda TQ uygulanmıştır. Tedavi sonrası rotasyonel davranışlar, nöron sayıları ve orta beyin homojenatında MDA ile SOD seviyeleri değerlendirilmiştir. TQ tedavisi ile rotasyonel davranışların iyileştirildiği, SNC'nin (substantia nigra pars compacta) sol tarafında nöron kaybının önlendiği ve MDA seviyesinin düştüğü bildirilmiştir. TQ'nun mitokondriyal SOD

düzeşini etkilemediği görölmüştür. Sonuç olarak, TQ'nun nöronal hasarı antioksidan savunma sistemi üzerinden azalttığı bildirilmiştir.

Mehri ve ark.'nın (2014) yaptıkları çalışmada akrilamid ile oluşturulan nörotoksisitede TQ'nun etkisi değerlendirilmiştir. Wistar Albino ratlara TQ 2,5 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg dozlarda i.p. olarak iki farklı protokol şeklinde uygulanmıştır. Birinci protokolde TQ ve akrilamid eş zamanlı uygulanmış; ikinci protokolde ise TQ uygulaması akrilamid uygulamasından bir hafta önce başlanmış ve akrilamid uygulaması sırasında da devam etmiştir. Tedavi sonrasında ratlarda davranışsal indeks (yürüyüş skoru) incelenmiştir. Serebral kortekste MDA ve GSH seviyeleri değerlendirilmiştir. Akrilamid kilo kaybına neden olurken TQ ile bunun önemli ölçüde önleendiği görölmüştür. Akrilamid ciddi yürüme anormalliklerine sebep olurken TQ tedavisi ile bu anormallikler önemli derecede azaldığı bildirilmiştir. Akrilamid ile artan serebral kortekste MDA seviyesinin TQ tedavisi ile doza bağımlı olarak azaldığı görölmüştür. İki protokol arasında önemli bir farklılık olmadığı ve TQ'nun nöroprotektif etkisinin antioksidan özelliğinden kaynaklandığı bildirilmiştir.

Gökce ve ark.'nın (2016) yaptığı bir çalışmada, TQ uygulamasının iskemi-reperfüzyon hasarı (I/R) sonucunda spinal kord üzerine nöroprotektif etkileri araştırılmıştır. Bir grupta Wistar Albino ratlara I/R hasarından hemen sonra 30 mg/kg metilprednizolon i.p. verilmiştir. TQ ise I/R hasarından 7 gün önce 10 mg/kg/gün i.p. verilmiştir. Doku MDA, NO, TNF- α seviyelerinde TQ ve metilprednizolon tedavileri ile önemli bir azalma görölmüş ve dahası TQ ve metilprednizolon grupları arasında fark bulunamadığı bildirilmiştir. Spinal kord I/R hasarı ile azalan SOD ve CAT seviyeleri TQ tedavisi ile arttığı görölmüştür ve yine TQ ve metilprednizolon grupları arasında fark bulunamadığı bildirilmiştir. Çalışmada TQ'nun nöroprotektif etkili olduğu sadece biyokimyasal testler değil histolojik ve ultrastructural değerlendirmelerdeki önemli sonuçlar ile belirlenmiştir.

Kazancı ve ark. ise (2016) Gökce ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya benzer bir çalışma yaparak; pregabalin ön tedavisinin, spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarı (I/R) üzerine etkisini metilprednizolon ile karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. Metilprednizolon grubundaki Wistar Albino ratlara iskemiden sonra 30 mg/kg i.p. metilprednizolon verilmiştir. Pregabalin grubuna ise bir hafta önce her gün 30 mg/kg i.p. pregabalin verilmiştir. Ultrastructural ve histopatolojik incelemeler yapılarak; TNF- α , IL-1 β , CAT, SOD, MDA, NO, GPx seviyeleri incelenmiştir. Pregabalin ile metilprednizolona göre daha iyi ultrastructural sonuçlar alındığı, pregabalinin daha iyi

iyileşme sonuçları verdiği bildirilmiştir. Spinal kord I/R hasarı ile azalan GPx, SOD ve CAT seviyeleri pregabalin ve metilprednizolona ile arttığı görülmüştür; pregabalin ile metilprednizolon grupları arasında ise fark bulunmadığı bildirilmiştir. Doku MDA, NO, TNF- α ve IL-1 β , seviyelerinde pregabalin ve metilprednizolon tedavileri ile önemli bir azalma görülmüş ve yine pregabalin ile metilprednizolon grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir.

Kassab ve El-Hennamy (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, arsenik ile (beyni serbest radikallere duyarlı hale getiren nörotoksik bir madde) indüklenen nörotoksitede TQ'nun (10 mg/kg) etkisi Wistar Albino ratlar üzerinde araştırılmıştır. 21 günlük tedavi sonucunda TQ'nun MDA, NO, TNF- α seviyelerini düşürdüğü ve CAT ve SOD seviyelerini artırdığı görülmüştür. Sonuç olarak TQ'nun arsenatın nörotoksik etkisini antioksidan mekanizması ile baskıladığı bildirilmiştir.

2.6.3.13. Solunum Sistemi Üzerindeki Etkisi

TQ'nun etkisi, göğüs cerrahisi ve yoğun bakım tedavisinde görülebilen önemli klinik problemlerden olan (Bacak, 2010) akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve akut akciğer yaralanmasında (ALI) araştırılmıştır. Ratlara, intratrakeal insan mide suyu verilerek ALI/ARDS oluşturulup yapılan araştırma sonuçları, TQ'nun oksijenasyonu iyileştirdiğini ve aynı zamanda insan mide suyunun zararlarından akciğer dokusunu koruduğunu göstermiştir (Işık ve ark., 2005).

El Gazzar ve ark.'nın (2006a) yaptıkları bir çalışmada, farelere TQ i.p. enjekte edilip sonra havayolu ile ovalbumin verilmiştir. TQ, akciğer eozinofilinde önemli bir artışa sebep olmuş ve aynı zamanda, ovalbumine spesifik serum IgE ve IgG₁'in yüksek düzeylerini düşürürken akciğer dokularında ovalbumine ile oluşturulan akciğer eozinofilik inflamasyonu ve kadeh hücrelerinden mukus salgılanmasını net bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. TQ'nun akciğerlerdeki alerjik tepki sırasında potansiyel bir antiinflamatuvar olarak rol aldığı gösterilmiştir. Benzer olarak başka bir çalışmada da TQ'nun deneysel oluşturulan astımda antiinflamatuvar özellik gösterdiği tespit edilmiştir (El Gazzar ve ark., 2006b).

2.6.3.14. Dolaşım Sistemi Üzerindeki Etkisi

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, TQ'nun (0,2-1,6 mg/kg) dozla ilişkili olarak hem arteriyal kan basıncını hem de kalp atışını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, TQ'nun

N. sativa'daki uçucu yağının indüklediği kardiyovasküler depresan etkilere aracılık eden direkt mekanizmalara da katkı sağladığı bildirilmiştir (El Tahir ve ark., 1993).

Dokсорubisin (DOX) çeşitli kanser tiplerinin tedavisinde kullanılan kuinon içeren; kardiyomiyopati, kalp yetmezliği ve kardiyotoksisiteye neden olabileceğinden dolayı klinikte kullanımı doz sınırlaması ile kısıtlı olan bir antibiyotiktir (Nagi ve Mansour, 2000). Farelerde, DOX'un kardiyotoksisite ve antitümör aktivitesi üzerinde TQ'nun antioksidan etkisi araştırılmıştır. DOX'un tek doz (20 mg/kg) i.p. enjeksiyonunun 5 gün öncesinden başlayarak deney boyunca TQ (8 mg/kg/gün, p.o) içme suyuyla verilmiş ve TQ'nun, DOX'un neden olduğu kardiyotoksisiteyi düzelttiği ve DOX'un antitümör aktivitesini azaltmadığı görülmüştür. Sonuçlar, TQ'nun potansiyel seçici bir hücre koruyucu bileşik olduğunu göstermiştir (Al-Shabanah ve ark., 1998).

Benzer bir çalışmada da, ratlarda DOX'un neden olduğu kardiyotoksisiteye karşı TQ'nun etkisi araştırılıp; TQ'nun süperoksit radikal süpürücü olarak etkili olduğu, lipid peroksidasyonu üzerinde inhibitör etki gösterdiği ve buna bağlı olarak DOX'un neden olduğu kardiyotoksisiteye karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Nagi ve Mansour, 2000).

2.6.3.15. Boşaltım Sistemi Üzerindeki Etkisi

Farelerde ve sıçanlarda, ifosfamid ile indüklenen Fanconi sendromunda TQ'nun aktivitesi araştırılmıştır. 5 gün boyunca günlük ifosfamid enjekte edilerek (50 mg/kg) Fanconi sendromu (serum kreatinin ile üre düzeyinin yükselmesi; glikoz, elektrolitler ve organik asitlerin kaybı ile karakterize) uyarılmıştır. TQ (5 mg/kg), 5 gün önce ve ifosfamid enjeksiyonları sırasında farelerin içme suyuyla günlük eklenmiştir. Tedavi sonrasında, ifosfamidin neden olduğu böbrek hasarının iyileştiği görülmüştür (Badary, 1999).

Fouda ve ark. (2008), ratlarda civa klorür ($HgCl_2$) ile indüklenen renal oksidatif hasarı ve proliferatif tepkinin TQ ile iyileştirilmesini araştırmışlardır. TQ'nun, (10 mg/kg/gün içme suyuyla) antioksidan enzimlerin bozukluğunu, serum kreatinin artışını ve $HgCl_2$ 'nin sebep olduğu histolojik hasarı önemli ölçüde düzelttiği ve aynı zamanda apoptozis ve proliferatif reaksiyonları azalttığı görülmüştür. TQ'nun maksimum koruyucu etkisinin özellikle 48 ve 72 saat sonra belirgin olduğu da bildirilmiştir. Çalışma sonucundan, TQ'nun civa zehirlenmesinin yol açtığı akut renal yetmezliğin önlenmesinde klinik olarak önemli bir bileşik olduğu kanısına varılmıştır.

Ratlarda, DOX (tek doz 6 mg/kg) ile indüklenen ciddi nefrotik sendromda (5 hafta sonra) DOX'dan 5 gün önce başlanıp günlük TQ (10 mg/kg) içme suyuyla verilmiştir. Sonuçlar, TQ'nun lipid peroksidasyonunu baskılayarak antioksidan etki oluşturduğunu, nefrotik sendromla ilişkili proteinüri ve hiperlipidemi için koruyucu bir ajan olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir (Badary ve ark., 2000).

Yapılan bir çalışmada, farelere 7-14 mg/kg i.p. ve ratlara 5 mg/kg. Sisplatinin tek doz i.v. uygulanmasından beş gün önce ve beş gün sonra içme suyu ile 50 mg/L TQ verilmiştir. Bu çalışma sonuçları, TQ'nun serum üre ve kreatinin seviyesinde net olarak azalma ve böbrek ağırlığı, kreatinin klerensi ve poliüride de net olarak iyileşme sağlamış olup, Sisplatinin neden olduğu nefrotoksisteyi iyileştirdiği histopatolojik incelemelerle de gösterilmiştir (Badary ve ark., 1997). Benzer bir çalışmada ise Wistar Albino sıçan üzerinde TQ'nun nefrotoksistede antioksidan etkisine bakılmıştır. Gentamisinindüklemesiyle artan kan üre nitrojen, kreatin, TBARS ve total nitrat/nitrit düzeylerini TQ'nun (50 mg/L, içme suyunda) azalttığı ve GSH, GPx, CAT ile ATP düzeylerini arttırdığı bildirilmektedir. Böbrek dokularının histopatolojik incelemesi de biyokimyasal verileri doğrulamıştır (Sayed-Ahmed ve Nagi, 2007).

Hadjzadeh ve ark.'nın (2008), sıçanlarda etilen glikolün yol açtığı böbrek taşları üzerinde TQ'nun etkisini incelediği çalışmada, TQ (5 mg/kg ve 10 mg/kg i.p.) verilen deney gruplarında idrar oksalat konsantrasyonunun önemli ölçüde azaldığı, serum kalsiyum düzeylerinin belirgin olarak yükseldiği ve kalsiyum oksalat birikintilerinin daha küçük ve sayılarının da oldukça az olduğunu belirlemişlerdir. Düşük dozdaki TQ'nun daha az birikintilere sebep olduğu bildirilmiştir ve TQ'nun böbrek taşlarının tedavisinde kullanılabilirliği düşünülmektedir, böbrek taşı önleyici ve tedavi edici bir ilaç olarak ileri çalışmalarının yapılması önerilmektedir.

Omran tarafından yapılan bir çalışmada (2014) TQ'nun diyabetik nefropati üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Wistar Albino ratlara STZ enjeksiyonundan 2 gün sonra 50 mg/kg oral TQ 8 hafta boyunca uygulanmıştır. Diyabetik ratlar kilo kaybederken TQ tedavisinde kilo değişimi görülmemiştir. TQ tedavisi serum glikoz seviyesini azaltmıştır. Diyabetik ratlarda hem böbrek glomerüllerinde hem de tübüllerinde görülen morfolojik değişiklikleri azaltan TQ tedavisinin diyabetik nefropatide koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir.

2.6.3.16. Kemikler Üzerindeki Etkisi

Femoral bozukluğu oluşturulan deneklerde TQ'nun kemik iyileşmesi üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada, 15 adet yetişkin erkek fare kullanılarak, femur bozukluk modeli üzerinde çalışılmıştır. Deneysel gruba ameliyatla implante edilen TCPL (Tri-Calcium Phosphate Lysine) kapsülü, 0,02 gram TQ ve 200 mg Vankomisin verilmiştir. Haftalık olarak kan örnekleri, X-rayler ve vücut ağırlıkları belirlenip 30 gün sonra bütün hayvanlar kesilip histopatolojik olarak incelenmiştir. Sonuç olarak, TQ'lu gruptaki hayvanların iyileşmesinde büyük anatomik farklılıklar olduğu, ayrıca TQ'nun önemli hayati ve üreme organlarında net bir yan etkisi olmadan kemik iyileşimini arttırdığı bildirilmiştir (Kırui ve ark., 2004).

Budancamanak ve ark. (2006), 0,5 mg doğal piliç kollajeni verilerek oluşturulan artrit üzerinde TQ'nun ve Metotreksat'ın (MTX) koruyucu etkisini araştırmıştır. Üç hafta süren MTX (1 mg/kg, gavaj, haftada 1 defa) tedavisi, artritli ratlarda yüksek olan serum NO, üre ve kreatinin seviyelerini önemli oranda azaltmıştır. Aynı şekilde, TQ (10 mg/kg, gavaj, haftada 1 defa) tedavisi de serum NO, üre ve kreatinin seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır, fakat bu azalma MTX'den daha az olmuştur. TQ'nun önleyici tedavisi ve özellikle MTX, böbrek fonksiyon bozukluklarını ve bu histopatolojik değişimleri önemli ölçüde önlemiştir. Sonuç olarak MTX'e benzer olarak TQ'nun artrit için güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu ve romatoid artrit tedavisi için faydalı olabileceğini gösterilmiştir.

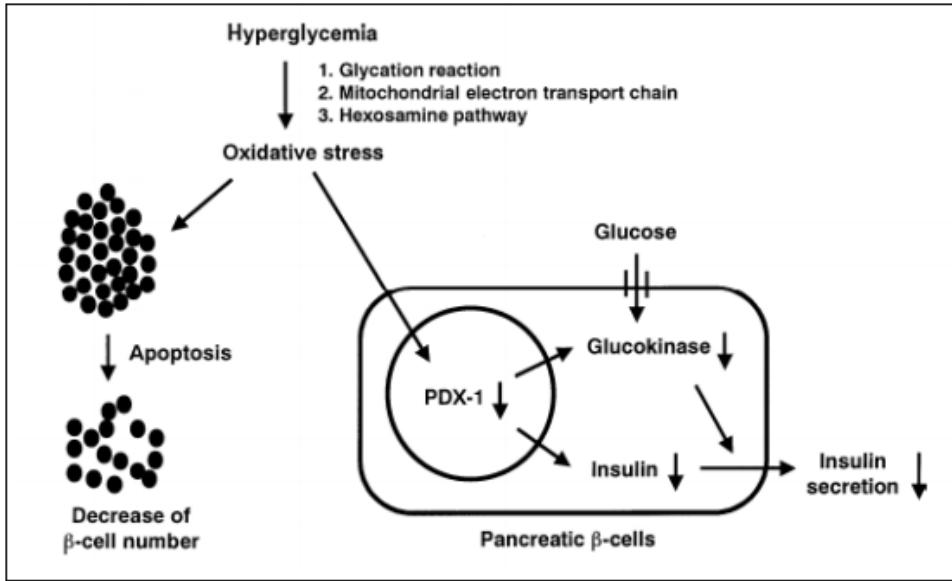
Yapılan benzer bir çalışmada, TQ'nun sıçanlarda artrit üzerindeki antiinflamatuvar etkileri; ratların pençelerindeki inflamasyon bulguları ve radyolojik bulgular ile belirlenmiş olup, TQ'nun (2,5 mg/kg ve 5 mg/kg dozlarında) ratlarda adjuvantın neden olduğu artriti baskıladığı klinik ve radyolojik olarak doğrulanmıştır (Tekeoğlu, 2007).

TQ'nun kemik erimesi tedavisinde, antiinflamatuvar aktivitesi ile NF- κ B, IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinleri inhibe edip oksidatif stres ve inflamasyonla ilişkili olarak rol aldığı gösterilmiştir. İnflamasyon ve serbest radikaller; kemik resorpsiyon aktivasyonu ile osteoporozun nedenini gösterdiği için osteoporozun önlenmesinde gerekli mekanizmanın *N.sativa* veya TQ ile bu iki yolağın inhibisyonu olabileceği düşünülmektedir (Shuid ve ark., 2012).

2.6.3.17. Antidiyabetik Etkisi

Diyabetin patogenezi ve oral hipoglisemik ajanlarla kontrol altına alınması uzun süredir araştırılan bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır (Rchid, 2004).

Diyabet ile gelişen kalıcı ve kronik hiperglisemi, antioksidan savunma sisteminin aktivitesini azaltarak serbest radikal hasarının artmasına neden olmaktadır (Baynes ve Thorpe, 1996). Hiperglisemi ile bağlantılı oksidatif stres için mekanizma olarak; glikoz otooksidasyonu, AGE oluşumu ve hiperglisemiden kaynaklanan metabolik stres bildirilmektedir (Ha ve Kim, 1999; Baynes, 1991). Diyabet ile gelişen pankreatik β - hücrelerinde işlev bozukluğunun ilerlemesine oksidatif stres neden olmaktadır. Diyabette, glikoz toksisitesine bağlı olarak oluşan oksidatif stresin β -hücrelerindeki moleküler mekanizması şekilde gösterilmektedir (Kajimoto ve Kaneto, 2004).



(PDX-1(Pancreatic and duodenal homeobox factor-1) Pankreas ve duodenomda exprese edilir ve pankreatik gelişmede β -hücrelerinin farklılaşması ve fonksiyonlarının sürdürülmesinde önemli rol oynar.)

Şekil 2.12. Diyabette glikoz toksisitesine bağlı olarak gelişen oksidatif stresin β -hücrelerindeki moleküler mekanizması (Kajimoto ve Kaneto, 2004)

Diyabetli hastalara, oluşabilecek diyabet komplikasyonlarını önlemek gayesiyle vitamin takviyesi yapılmakta, bilhassa antioksidan özelliği olan gıdalar tavsiye edilmektedir. TQ da antidiyabetik özelliği olan bitkisel ilaçlardan birisi olmuştur (Yanaroğlu, 2011).

TQ'nun hipoglisemik etkiye sahip olduğu da bir çok çalışmada tespit edilmiş (El-Dakhkhny ve ark., 2002) olup, yayınlanan raporlarda TQ'nun yükselen serum glikoz düzeyini düşürdüğü; düşük olan serum insülin konsantrasyonunu ise yükselttiği bildirilmiştir (Fararh ve ark., 2002, 2005; Kanter, 2008a). Ayrıca, Hawsawi ve ark. (2001) tarafından yapılan diğer bir çalışmada intraperitoneal yolla TQ verilmiş ve

TQ'nun glikoz düzeylerini düşürdüğünü gösterilmiştir. Buna karşı olarak, nondiyabetik ratlarda 50 mg/kg/gün dozda gavaj ile verilen TQ'nun diyabetli ratların tersine kontrol grubunda plazma insülin seviyesini düşürdüğü ve kan glikoz düzeyini yükselttiği de bildirilmiştir (Bacak, 2010).

Fararh ve ark. (2005), TQ'nun glikoz düşürücü etkisi altındaki mekanizmayı aydınlatmak amacıyla hamsterlarda hepatik glikoz üretimi açısından bir çalışma yapmışlardır. STZ ile diyabet indüksiyonundan 4 hafta sonra günlük 50 mg/kg olarak gastrik gavaj yoluyla TQ tedavisine başlanılmış ve 30 gün sonra hepatositler karaciğer glikoz üretimini belirlemek için izole edilmiştir. Hepatik glikoz üretimi tedavi edilmeyen diyabetli grupta diyabet olmayan kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. 30 günlük TQ tedavisi sonucu glikoz üretiminin anlamlı olarak düştüğünü bulmuşlardır. TQ kan glikoz seviyesini önemli ölçüde azaltmıştır ($p < 0.01$). Böylece TQ'nun etkisini karaciğerdeki glukoneogenezi kısmen azaltarak gösterdiği bildirilmiştir.

STZ (50 mg/kg tek doz i.p.) indüklü diyabetik sıçanlara dört hafta süreyle (STZ enjeksiyonundan üç gün evvel başlanmış) 50 mg/kg/gün oral TQ uygulandığı bir çalışmada, TQ uygulamasının oksidatif stresi azaltarak ve pankreasta β -hücre bütünlüğünü koruyup diyabete karşı terapötik koruyucu bir etkisi olduğu bildirilmiştir (Kanter, 2009). TQ'nun aşamalı olarak; pankreatik β -hücre çoğalmasını ve rejenerasyonunu sağlayıp, insülin salgılanmasını artırarak glikoz kullanımında artışı ve karaciğer glikoz üretiminde azalma sağladığı tespit edilmiştir (Kanter ve ark., 2003).

Diyabette serum ve pankreatik nitritler artmaktadır. NO'nun, Tip-1 diyabet gelişimi sırasında pankreas β -hücrelerinin yıkımına yol açtığı ve STZ ile diyabet indüklenen ratlara TQ verildiğinde serum ve pankreatik nitritlerin azaldığı, NO sentaz uyarılarının TQ tarafından baskılandığı görülmüştür. TQ tedavisinin kesilmesinden sonra, bir ay boyunca TQ'nun NO inhibitör yolağı ile Tip-1 diyabetin gelişimine karşı koruyucu etkili olduğu, antioksidan etkisi ve diyabet tedavisinde hipoglisemik etkiye sahip olduğunu bildirilmiştir (El-Mahmoudy ve ark., 2005b).

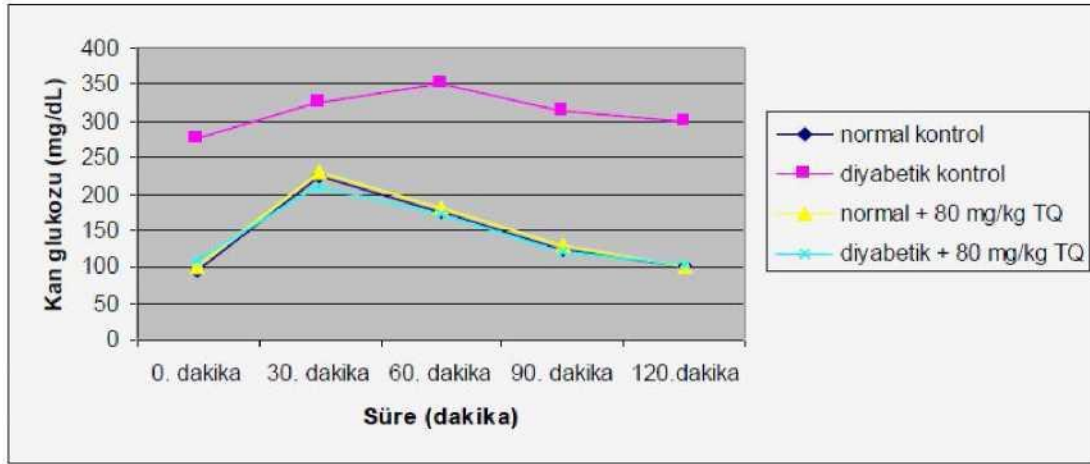
El-Mahmoudy ve ark.'nın (2005a) yaptığı bir çalışmada ise, TQ'nun (3 mg/kg, 3 gün) serbest radikalleri toplayıcı ve sitoprotektif özelliklerinden dolayı Tip-1 diyabette STZ'nin toksik etkisini indirgeyerek patojenik süreci azaltabileceği; Tip-2 ise yüksek glikoz düzeylerini normale çevirerek iyileştirici etki oluşturabileceği bildirilmiştir.

N.sativa sulu ekstraktı, *N.sativa* yağı ve TQ'nun serum insülin ve glikoz düzeyleri üzerine etkileri STZ indüklü diyabetik sıçanlarda farklı çalışmalarla incelenmiştir. *N. sativa* ekstraktı ve TQ'nun biyokimyasal verilerde farklı miktarlarda oksidatif stresi azalttıklarını, diyabete karşı koruyucu ve terapötik etkili olduklarını ayrıca diyabet tedavisinde ve β -hücrelerinde oksidatif stresin önlenmesinde kliniksel olarak faydalı olabileceklerini bildirmişlerdir (Abdelmeguid ve ark., 2010, 2011).

TQ'nun, potansiyel glikasyon ajanlarını önleyerek diyabet komplikasyonlarını azaltıcı etkisi de bildirilmiştir (Khan ve ark., 2014).

TQ'nun enerji metabolizması üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada, diyabet indüksiyonundan 4 hafta sonra TQ ve insülin tedavisi başlanmıştır. TQ tedavisinden sonra kan glikozu, kolesterol ve trigliserid seviyelerinin belirgin derecede azaldığı, insülin seviyesinin ise arttığı belirlenmiştir. TQ verilen diyabetli sıçanların lökositlerinde sitozolik ve mitokondriyal malat dehidrogenaz aktivitelerinin arttığı gözlemlenmiştir (Fararh ve ark., 2010).

Bir diğer çalışmada ise, STZ-nikotinamid ile diyabet yapılmış ratlarda TQ'nun karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan enzimler ve hiperglisemik durum üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Diyabetik farelere kırk beş gün boyunca intragastrik TQ (20 mg/kg, 40 mg/kg, 80 mg/kg) verilince plazma glikoz seviyelerinde önemli bir azalma; insülin seviyelerinde ise önemli bir artma olduğu bildirilmiştir (Pari ve Sankaranarayanan, 2009). Pari ve Sankaranarayanan yaptıkları bu çalışmada Du vignaud ve Karr (1925) metoduna göre oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapmışlardır. Gece açlığı sonrası 0. dakikada kan glikoz düzeyleri ölçülmüş, daha sonra farelere 2 mg/kg dozda oral yoldan glikoz çözeltisi vermişlerdir. Uygulama sonrası 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda kan glikoz düzeylerine tekrar bakılmıştır. Sonuç olarak; TQ verilen diyabetik farelerin glikoz toleranslarının normal farelere benzerlik gösterdiği, en fazla glikoz konsantrasyonu düşüşünün ise 80 mg/kg dozda TQ verilen farelerde olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.13) (Pari ve Sankaranarayanan, 2009).



Şekil 2.13. TQ'nun OGTT üzerine etkisi ($p < 0.05$) (Yonca, 2015)

TQ uygulanan diyabetik farelerin kan glikoz düzeylerinde ve HbA1c değerlerinde ciddi derecede azalma ve insülin seviyelerinde net bir artış belirlenmiştir. Ayrıca, glikoz 6-fosfat dehidrojenaz, glikoz 6-fosfataz, fruktoz 1,6-bisfosfataz ve hegzokinaz gibi karaciğer enzimleri üzerinde de düzelmeler sağladığı bildirilmiştir. 80 mg/kg dozda TQ'nun hepatik enzim aktivitelerinde yararlı değişiklikler oluşturabileceği ve dolayısıyla potansiyel antihiperglisemik etkiler sergilediği açıklanmıştır (Pari ve Sankaranarayanan, 2009).

Glikoz ile proteinlerin nonenzimatik reaksiyonları sonucunda (glukozilasyon) glikozile proteinler oluşur. Nonenzimatik glikozillenme ile in vitro ve in vivo değişime uğradığı ilk defa gösterilen protein, hemoglobindir (Hb). 1968'lerde diyabetik hastalarda anormal bir minör Hb komponenti olan HbA1c'nin 2-3 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Alıcı, 2001). Hemoglobinin glikozillenmesi geri dönüşümlü bir reaksiyondur ve glukolize hemoglobinin oluşum hızı glikoz miktarının artışı ile doğru orantılı olarak yükselir. Bu yüzden diyabette oluşan hiperglisemi ile proteinlerin glikozillenme miktarında ciddi artış görülür. Glikozile hemoglobin ölçümleri HbA1c ile yapılmaktadır ve sonuç total Hb yüzdesi olarak gösterilmektedir (Edelstein, 1992; Ezenwaka, 2009). HbA1c, geçmiş 2 veya 3 aylık süreçteki ortalama kan glikoz seviyesi ile doğru orantılıdır ve kısa süreli iniş çıkışlar hakkında (hipoglisemik ataklar) bilgi vermeyip uzun süreli kontrolü değerlendirmede önemli bir yere sahiptir (Pari ve Sankaranarayanan, 2009).

Yapılan çalışmalarda TQ'nun HbA1c yüzdesini önemli derecede düşürdüğü belirlenmiş olup, TQ'nun insülin salınımında artış sağlayarak uzun süreli yüksek

glikozun kontrolünde ciddi bir etki gösterdiği düşünülebilir (Pari ve Sankaranarayanan, 2009; Fararh, 2005). Mathur ve ark. (2011) yaptıkları bir çalışmada da, TQ'nun hepatositlerde insülin duyarlılaştırıcı (insulin-sensitizing) bir etki gösterdiğini bildirilmişler.

Atta ve ark.'nın yaptığı (2017) bir çalışmada ratlarda diyabetin indüklediği testiküler bozulmalarda TQ'nun etkisi incelenmiştir. Testiküler dokuda bakılan NO ve MDA seviyelerinde önemli ölçüde iyileşme sağlandığı ve ayrıca azalmış GSH ve SOD seviyelerinin arttığı bildirilmiştir. TQ tedavisi, diyabetin indüklediği üreme disfonksiyonuna karşı kuvvetli antioksidan özelliği ve hipoglisemik etkisi ile ve ayrıca iNOS ve NF- κ B üzerindeki etkileri ile de koruyucu etki oluşturduğu düşünülmektedir.

2.6.3.17.1. Gebelikte Timokinon'un Antidiyabetik Etkisi

STZ indüklü diyabetik farelerde, TQ'nun embriyonik gelişim üzerindeki etkisi Al-Enazi (2007) tarafından araştırılmıştır. Hamileliğin 19. gününde fareler sakrifiye edilip fetüsler ağırlıkları ve malformasyonları açısından değerlendirilmiştir. Maternal karaciğerde MDA ve GSH konsantrasyonları analiz edilmiştir. Sonuç olarak, diyabetik farelere gebelikleri esnasında TQ (10 mg/kg/gün) verilmesinin embriyoların olgunlaşması ve boyutunda artışa neden olduğu ve ayrıca MDA ve GSH konsantrasyonlarını azaltarak embriyo malformasyon oranlarını azalttığı bildirilmiştir. Böylelikle, diyabetik kadınlarda TQ'nun gebelik halinde kullanıldığında fayda sağlayabileceği düşünülmüştür.

Badr ve ark.'nın (2013) sıçanlarda STZ ile gestasyonel diyabet oluşturarak yaptıkları bir çalışmada, gebelik ve laktasyon boyunca diyabetli annelerin yavrularının diyabetik olmayan annelerin yavrularına oranla, sonraki hayatları boyunca yedi kat daha fazla sağlık problemleri ile karşılaştıkları saptanmıştır. Gebelik ve laktasyon boyunca besinsel TQ verilen diyabetli annelerin yavrularında; bağışıklık yanıtının daha güçlü olduğu, diyabet komplikasyonlarında iyileşme sağlandığı ve TQ'nun yavruların sonraki hayatları boyunca koruyucu bir etki gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca, gebelik ve emzirme dönemlerinde diyabetli annelere TQ takviyesinin yenidoğanların sayısı ve ortalama vücut ağırlığı üzerinde bariz ve anlamlı bir etkiye sahip olduğu belirlenmiştir (Badr ve ark., 2011).

2.6.4. Timokinon'un Toksik Özellikleri

TQ'nun yararlı farmakolojik etkilerinin oldukça fazla olduğu rapor edildiği (Ali ve Blunden, 2003) gibi insan tümör hücrelerinin çeşitli türlerinde sitotoksik olduğu da tespit edilmiştir (Worthen ve ark., 1998; Gali-Muhtasib ve ark., 2004a; Rooney ve Ryan, 2005). TQ'nun LD₅₀ değerinin belirlendiği birçok çalışma yapılmıştır.

Badary ve ark.'nın (1998) yaptığı çalışmada, TQ'nun akut ve subkronik uygulamasının önemli sitoprotektif özelliklere sahip etkileri erkek Swis Albino farelerinde incelenmiştir. TQ (2 ve 3 g/kg) uygulandıktan 24 saat sonra dokularda (kalp, böbrek ve karaciğer) GSH düzeyinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Plazma üre ve kreatin konsantrasyonlarını, alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin fosfokinaz (CPK) enzim aktivitelerini belirgin düzeyde yükseltmiştir. Akut oral uygulamalarında LD₅₀ değeri 2,4 g/kg (1,52-3,77 g/kg, %95 güvenirlikle) olarak bildirilmiştir. Yüksek dozlardaki toksik belirti olarak hipoaktivite ve solunum güçlüğü görülmüştür. TQ farelere içme suyunda subkronik olarak %0,01, %0,02 ve %0,03 konsantrasyonlarında, 90 gün uygulandığında, toksisite belirtisi veya mortalite bildirilmemiştir. TQ'nun günlük ortalama alınımı yaklaşık olarak 30, 60 ve 90 mg/kg/gün olmuştur. Vücuttaki organ ağırlıklarında yiyecek ve su alınımında veya idrar ve gaita çıkışında net bir toksikolojik değişiklik belirlenmemiştir. Ayrıca doku GSH, plazma üre, kreatin ve trigliseritlerini ve ALT, LDH ve CPK enzim aktivitelerini de etkilememiştir. Histolojik incelemede herhangi bir doku hasarına rastlanmamıştır. Ancak, TQ'nun açlık plazma glikoz seviyesinde net bir azalma oluşturduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, farelerde TQ'nun akut oral toksisitesinin düşük düzeylerde olduğu belirlenmiş ve daha önce sitoprotektif aktiviteye sahip olduğu gösterilen dozlarda subkronik olarak verildiğinde genellikle iyi tolere edildiği bildirilmiştir.

Mansour ve ark.'nın yaptığı (2001) fareler üzerinde bir çalışmada, farklı dozlarda i.p. olarak (4, 8, 12,5, 25 ve 50 mg/kg) verilen TQ; CCl₄'ün indüklediği serum ALT, aspartat aminotransferaz (AST) ve LDH gibi biyokimyasal parametrelerin değiştirmedeği bildirilmiştir. Aynı çalışmada, farelerde TQ'nun LD₅₀ değeri periton içine uygulandığında 90,3 mg/kg olarak tespit edilmiştir. Çoğu çalışma aynı şekilde TQ'nun antiinflamatuvar, antikanserojen, antioksidan ve hücre koruyucu özelliklerini ortaya çıkarmak amacıyla yapılmıştır. Araştırmacıların TQ'nun fareler ve ratlarda i.p. olarak 2,5-5 mg/kg dozlarda verilmesinde bir sakınca tespit edilememiştir (El-

Dakhakhany, 1965; Houghton ve ark., 1995; Mutabagani ve El-Mahdy, 1997; Burits ve Bucar, 2000; Badary ve ark., 2001).

2008 yılında Al-Ali ve ark.'nın yaptığı çalışma ile de; fare ve ratlara oral ve i.p. olarak verilen TQ'nun LD₅₀ değeri Miller ve Tainter metodu kullanılarak belirlenmiştir. Bu kapsamda karaciğer, böbrek, kalp ve akciğerlerin histopatolojisi ve otopsi yapılmıştır. TQ'nun farelerdeki ve ratlardaki i.p. ve oral. LD₅₀ değeri tespit edilmiştir (Tablo 2.5). Bu LD₅₀ değerlerinin, TQ'nun antikanser, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri için uygulanan i.p. dozajlarından 10-15 kat, oral dozajlarından ise 100-150 kat daha büyük olduğu saptanmıştır. Bu çalışma neticesinde, TQ'nun, özellikle oral uygulandığında, deneklerde yeterli seviyede güvenilir olduğu bildirilmiştir (Al-Ali ve ark., 2008).

Tablo 2.5. Timokinon ve çörek otu yağının LD₅₀ değerleri (Güzelsoy ve ark., 2018)

Timokinon ve Çörek Otu Yağının LD₅₀ Değerleri			
	<u>Deney hayvanı</u>	<u>Uygulama yolu</u>	<u>LD₅₀</u>
Timokinon	Sıçan	i.p.	57,5 mg/kg
Timokinon	Sıçan	i.p.	10 mg/kg
Timokinon	Fare	i.p.	104,7 mg/kg
Timokinon	Fare	i.p.	90,3 mg/kg
Çörek otu yağı	Fare	i.p.	2,06 ml/kg
Timokinon	Sıçan	Oral	794,3 mg/kg
Timokinon	Fare	Oral	870,9 mg/kg
Timokinon	Fare	Oral	2,4 g/kg
Çörek otu yağı	Fare	Oral	28,8 ml/kg

Bamosa ve ark. (2002) ise yaptıkları çalışmada, ratlara TQ 8 mg/kg i.p. uygulandığında toksik olduğunu tespit etmişlerdir.

N.sativa ve bileşenleri üzerindeki klinik çalışmalar hakkında kapsamlı bir rapor sağlamak için 1979-2015 yılları arasında yayınlanan klinik çalışmalar araştırılmış ve klinik çalışmalarda herhangi bir yan etki veya toksik etki görülmemesine rağmen bitkinin fitokimyasal bileşenlerinin klinik etkinliği için çalışma olmadığı bildirilmiştir (Gholamnezhad, 2016).

2.7. Ratlarda Nöropatik Ağrı Modelleri

Hayvanlarda geliştirilen deneysel nöropatik ağrı modelleri, insanlarda nöropatik ağrı bozukluklarının nöral mekanizmalarını anlamamızı sağlayarak; nöropatik ağrının mekanizmalarının aydınlatılması ve yeni ilaçların geliştirilmesinde büyük katkılar sağlamıştır (Bennett, 1988). Deneysel nöropati modellerinde deney hayvanı olarak en yaygın olarak rat kullanılmakta olup, belirtilen modeller şunlardır:

- 1) Santral uygulamalara bağlı modeller
- 2) Sistemik uygulamalara bağlı modeller
- 3) Total denervasyon modelleri
- 4) Parsiyel denervasyon modelleri (Wang, 2003; Ulugöl, 2009).

2.7.1. Santral Uygulamalara Bağlı Modeller

- a. Epileptojenik yaklaşım
- b. Eksitotoksik omurilik zedelenmesi
- c. Allen modeli (Kontüzyon modeli)
- d. Fotokimyasal SCI modeli

2.7.2. Sistemik Uygulamalara Bağlı Modeller

- a. Streptozotosin ile oluşturulan diyabetik nöropati:

Bilimsel metodolojideki gelişmelerle birlikte pankreas-insülin arasındaki ilişki ortaya konulmuş, pankreatektomi yöntemi dışında, pankreasın ve beta hücrelerinin spesifik toksinler ile harap edilerek diyabet modeli oluşturulabileceği gösterilmiştir. Alloksan, streptozotosin ve çinko şelatörleri diyabet oluşturmak için kullanılan kimyasallardır (Rees, 2005).

Streptozotosin (50-75 mg/kg) tek doz olarak i.p., s.c. veya i.v. yoldan enjekte edilir ve birkaç gün sonra deneklerin glikoz seviyeleri ölçülerek diyabet belirlenir (Ulugöl, 2012; Courteix, 1993). Streptozotosin pankreas β -hücrelerini geri dönüşümsüz olarak harap edip kronik hiperglisemi oluşturur. Belirgin allodini ve hiperaljezi görülmekle birlikte, termal uyarana karşı verdiği cevabın sinir zedelenmesi modellerine göre daha az şiddette olduğu bildirilmektedir (Ulugöl, 2012; Chen ve ark., 2009).

Yapılan birçok çalışmada, tek doz STZ uygulaması, erken dönemde allodini ve hiperaljezi oluşturması nedeniyle en çok kullanılan yöntemdir. Diğer hayvan modellerinde nöropatik ağrı oluşumu yetersiz kalabilmektedir (Yamamoto ve ark., 2009).

b. Alloksan ile oluşturulan diyabetik nöropati:

Lee ve ark. tarafından 1990 yılında tespit edilmiş olup, streptozotosin ile oluşturulan diyabetik nöropati kadar yaygın kullanılmamaktadır (Ulugöl, 2012).

c. Obezite kaynaklı diyabetik nöropati:

Sıçanların sınırsızca yediklerinde obezitenin olduğu ve insülin bağımlı olmayan diyabet ile ona bağlı allodini meydana geldiği saptanmıştır (Ulugöl, 2012).

d. Nutrisyonel diyabetik nöropati:

%40 galaktoz diyeti ile beslenen sıçanlarda hiperinsülinemi ve allodini olduğu bildirilmiştir (Wuarin-Bierman, 1987).

e. Postherpetik nevralji modeli:

Latent varicella-zoster virusu ile infekte sıçanlarda sadece ipsilateral arka pençede ortaya çıktığı görülen sürekli bir allodini ve hiperaljezi olduğu belirlenmiştir (Fleetwood-Walker, 1999).

f. Kemoterapi ilaçlarıyla oluşturulan periferik nöropati (paklitaksel, vinkristin, sisplatin modelleri):

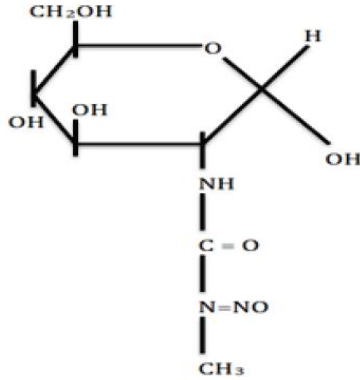
Sistemik olarak paklitaksel (taksol), vinkristin ve sisplatin; kemoterapötik ilaca bağlı periferik nöropati modelleri oluşturmada en yaygın kullanılan ilaçlar olup, belirgin allodini ve hiperaljezi oluştururlar (Ulugöl, 2012; Authier, 2000).

2.7.2.1. Streptozotosin

Streptozotosin (STZ), 1960 yılında bir toprak organizması olan *Streptomyces achromogenes* kültüründen izole edilmiş; antimikrobiyal, diyabetojenik özellikli ve kemoterapötik alkilleyici bir ajandır. Deneysel olarak diyabet oluşturulmasında kullanılan bu bileşiğin diyabetojenik özelliği, ilk olarak 1963 yılında Rakieten ve ark. tarafından rapor edilmiştir (Lenzen, 2008). STZ pankreas β hücrelerine doğrudan toksik etkilidir. Antitümöral ve karsinojenik etkileri de olan STZ, kimyasal olarak (2-Deoksi-2-(3-Metil-3-Nitrozoüreido)-D-Glukopiranoz'dur (İrer, 2004).

STZ ışıktan etkilenir ve -20 °C'de saklanmalıdır. Nötral pH'da hızla bozunduğu için pH'sı 4-4,5 olan sitrat tamponunda çözülmeli, ışıktan korunarak hemen uygulanmalıdır (İrer, 2004). Alloksana göre daha geniş bir doz aralığı vardır. Yetişkin sıçanlarda Tip-1 diyabet oluşturmak için i.v. 40-60 mg/kg tek doz halinde uygulanabilir. Yenidoğan sıçanlarda bu doz i.p. veya i.v. 100 mg/kg'dır (Szkudelski, 2001). Doz aralığı daha geniş bir şekilde (35-80 mg/kg) de kullanılabilir (Koh, 2007; Wong, 2009).

STZ'nin i.p. ve s.c. uygulamaları için de i.v. uygulamaya benzer doz aralıkları vardır (Liu, 2010).



Şekil 2.14. STZ'nin kimyasal yapısı (Herr ve ark., 1960)

Tip-2 diyabet elde etmek için STZ, yenidoğan hayvanlara doğumdan sonraki ilk hafta ve özellikle birinci veya ikinci günlerde uygulanmaktadır. Uygulamaya bağlı olarak gelişen pankreastaki hasarın sonraki günlerde rejenere olduğu ve Tip-2 diyabete benzeyen bir tablonun olduğu gözlemlenmiştir (Sinzato, 2011). Bu yöntem, Tip-2 diyabet oluşturmada en çok tercih edilen kimyasal yöntem olmuştur (Szkudelski, 2001).

Tip-2 diyabet oluşturmada diğer bir yöntem ise; STZ uygulamasından 15 dk önce parsiyel koruyucu dozda Nikotinamid uygulanarak diyabet oluşturulmasıdır (Masiello, 1998; Kobayashi, 2004). Bu şekilde oluşan diyabet modelinin Tip-2 diyabeti iyi taklit ettiği ve insülinotropik ajanların araştırılmasında avantajlı olacağı bildirilmektedir (Masiello, 1998).

STZ kullanılarak Tip-2 diyabet oluşturmanın diğer bir yolu da, yüksek fruktozlu (Leung, 2010; Huang, 2004) veya yüksek yağlı (Zhang, 2008; Srinivasan, 2005) diyet ile bir süre beslenme sonucu STZ enjeksiyonudur.

STZ ile uyarılan diyabette ilerlemiş yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin hem periferel hem de merkezi sinir sistemi liflerinde meydana geldiği bildirilmiştir (Sima ve Sugimoto, 1999; Birrell ve ark., 2000). Ayrıca, Alloksan ile karşılaştırıldığında STZ diyabetinde nöropati daha şiddetlidir (İrer, 2004).

Diyabetik nöropatide termal ağrının çeşidi diyabet oluşturulma yönteminde kullanılan hayvan ırkına göre değiştiği bildirilmiştir (Pabbidi, 2008). STZ ile oluşturulan diyabette, termal ağrı başlangıçta hiperaljezi sonrasında hipotaljezi olarak

kendini göstermektedir (Can, 2007; Pabbidi, 2008) Diyabetik sıçanların 2. ve 4. haftada hiperaljezik olması beklenmektedir (Ibironke, 2004; Pabbidi, 2008; Ohsawa, 1999).

STZ indüklü diyabetik farelerde kötü metabolik kontrol ile 2-3 haftada diffüz distal sinir kaybı ve multiplproksimal sinir infarktları olduğu tespit edilmiştir (Mc Nittp, 1996). Deneysel diyabet oluşturulmasını takiben 2. haftadan sonra sinir kan akımı, motor sinir iletim hızı, sensoriyal sinir iletim hızı, endonöronal vasküler iletim azalmaktadır, Schwann hücre bütünlüğü bozulmakta, demiyelinizasyon olmakta, Na^+/K^+ ATPaz aktivitesi azalmaktadır. Görülen bu morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerle birlikte termal hiperaljezi de ortaya çıkmaktadır (Coste, 2003; Cameron, 1999, 2002; Chu, 2008; Nakamura, 1998).

STZ, D-glikoz C_2 pozisyonuna bağlı metil nitroz üredir (MNU). MNU, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına yol açan alkilleyici bir ajan gibi fonksiyon göstermektedir. Metabolize olduğunda N-nitrozüre serbest kalır ve süperoksit, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve NO gibi reaktif oksijen ürünleri üretimi ile DNA hasarına yol açmaktadır (Szkudelski, 2001; Bolzan ve Bianchi, 2002).

Yapısında bir glikoz molekülü içerdiği için plazma membranındaki glukoreseptörlere bağlanan STZ, glikozla uyarılan insülin sekresyonunu durdurur (İrer, 2004).

Glikoz transporter 2 (GLUT2) pankreas beta hücrelerinde eksprese edilir ve beta hücrelerine glikoz alımını sağlar. STZ, GLUT2 aracılığı ile beta hücrelerine girer ve serbest alkali radikaller aracılığı ile DNA fragmentasyonuna, nükleotidlerin ve NAD^+ (Nikotinamid adenin dinükleotid) bileşiklerinin hücredeki miktarlarını azaltarak, beta hücre nekrozuna sebep olur (Schnedl, 1994; Thulesen, 1997).

2.7.2.2. Alloksan ile STZ Arasındaki Farklar

1. STZ'e kıyasla alloksan ile daha yüksek kan şekeri düzeyleri saptanır.
2. STZ'in trifazik yanıtı alloksana oranla genellikle 1 saat daha geç ortaya çıkar.
3. Alloksan ile ketozis daha siktir.
4. Diyabetik ajan uygulamasından birkaç ay sonra beta hücrelerinin rejenerasyonu veya adacık hücre adenomu gelişmesi sonucu kan şekeri düşmeye başlayabilir. STZ diyabetinde bu onkojenik etki (adenom riski) alloksana kıyasla daha fazladır (STZ ile adenom riski %5-99 arasında değişir). Bu nedenle uzun süreli diyabet oluşturulması ve kronik komplikasyonların izlenmesi gerektiğinde alloksan diyabeti daha avantajlıdır.
5. STZ diyabetinde nöropati daha şiddetlidir (İrer, 2004).

6. STZ alloxan ile kimyasal özellikleri bakımından karşılaştırıldığında, özellikle iyi stabilite nedeniyle, deney hayvanlarında diyabetik metabolik sendrom için tekrarlanabilir imdüksiyonda tercih edilen bir ajandır (Lenzen, 2008).

7. STZ pankreas- β hücrelerine alkilasyon ile toksik etki gösterirken, alloxan ROS üzerinden toksik etkisini göstermektedir (Lenzen, 2008).

2.7.3. Total Denervasyon Modelleri

- a. Aksotomi (nörektomi, nöroma)
- b. Total siyatik sinir kesisi ve resütüre edilmesi ile oluşturulan nöropati
- c. Total siyatik sinir ezilmesi ile oluşturulan nöropati (crush modeli)
- d. Total siyatik sinir dondurulması ile oluşturulan nöropati (krionöroliz)
- e. Multipl servikal spinal nörektomi
- f. Total brakial pleksus kesisi
- g. Total trigeminal rizotomi
- h. Dorsal rizotomi
- i. Ventral rizotomi
- j. İnférieur kaudal gövde rezeksiyonu (Ulugöl, 2012)

2.7.4. Parsiyel Denervasyon Modelleri

Günümüzde, sıklıkla kullanılan streptozotosin ile oluşturulan diyabetik nöropati modelinin yanısıra; kronik konstrüksiyon zedelenme (KKZ) , parsiyel sıkı ligasyon (PSL) ve spinal sinir ligasyonu (SSL) da en çok kabul gören modeller olup, sıklıkla kullanılmaktadırlar (Ulugöl, 2012).

- a. Kronik konstrüksiyon zedelenmesi (Bennett modeli)
- b. Parsiyel sıkı ligasyon (Seltzer modeli)
- c. Spinal sinir ligasyonu (Chung modeli)
- d. Siyatik sinirin periferik dallarının zedelenmesi
- e. Safen sinirin zedelenmesi
- f. Parsiyel trigeminal rizotomi
- g. Multipl dental pulpektomi
- h. Trigeminal kronik konstrüksiyon zedelenmesi (Ulugöl, 2012)

Araştırmalar için deneysel nöropati modellerinin gerekliliği tartışmasıdır, (Mogil, 2010) model sayısının da gün geçtikçe arttığı söylenebilir (Ulugöl, 2012).

Bilindiği gibi, hayvan modelleri patolojik özellikler bakımından insandaki hastalığa ne kadar benzese de o hastalığı tam olarak temsil ettiğini söylemek zordur (İrer, 2004).

2.8. Diyabetik Ratlarda Ağrı Testleri

Kemirgenlere STZ (Chu, 2008; Goodchild, 2008; Balasubramanyan, 2008) ve alloksan (Ibironke, 2004) enjeksiyonu sonrası nöropatik ağrı oluştuğunu gösteren birçok çalışma vardır. Diyabetik kemirgenlerde nöropatik ağrının değerlendirilmesinden mekanik, kimyasal ve termal uyarılarını kullanılmaktadır;

✓ **Mekanik ağrı;** pençe basınç testi (Goodchild, 2008) ve Von Frey filament, Camel Brush test (Romanovsky, 2010) ile,

✓ **Kimyasal ağrı;** carregen an pençe inflamasyon (Goodchild, 2008) ya da formalin enjeksiyonu (Balasubramanyan, 2008; Ibironke, 2004) ile,

✓ **Termal ağrı;** sıcak, soğuk daldırma (Balasubramanyan, 2008), sıcak-soğuk yüzey testi (Ibironke, 2004; Romanovsky, 2010) ya da kuyruk çekme testi (tail flick test) (Romanovsky, 2010; Hasanein, 2006) ile yapılmaktadır.

Bazı çalışmalarda, diyabet indüklenmesinden 2 hafta sonra hiperaljezi görülmekte, bu durum 6 haftaya kadar varlığını sürdürmektedir. 2. haftadan 8. haftaya kadar allodini şeklinde ağrı algılanabilmektedir (Chu, 2008). Ağrı algısı bazı deneylerde 6. haftada kendisini hipoaljezi şeklinde göstermektedir (Shaikh, 2010). Ağrı algısındaki farklılık diyabetin süresi, şiddetine bağlı olarak değişmektedir (Shaikh, 2010; Hans, 2007).

Diyabet yapılan rat ve farelerde erken dönemde sinir iletim yavaşlamaları olmaktadır. Hiperglisemi, kemirgenlerin ağrılı nöropatisinde, fizyolojik, nörokimyasal ve davranışsal değişikliklerin ana nedeni olarak düşünülmektedir. Ağrılı nöropati modeli olarak kemirgenlerin kullanımı, hem sinir sisteminin elektriksel ve nörokimyasal aktivitelerinin hem de duyuşsal uyarana davranış cevaplarının değerlendirilebilmelerine olanak verir. Diyabetik ratlarda davranış çalışmaları; kuyruk veya pençenin sıcaklığa maruz bırakılmasıyla hayvanın ekstremiteğini geri çekme süresi değerlendirilen hiperaljezi ve hipoaljeziyi belirleme testleri ile yapılır (Fox, 1999; Boulton, 2003).

Hot plate ve tail flick testi, hayvanlarda ağrı yanıtını değerlendiren temel ağrı çalışmalarında ısı kaynaklı ağrılara tepkiyi gözlemleyerek analjeziklerin etkinliğini test etmek için kullanılırlar (Behesti, 2016).

2.8.1. Hot Plate Testi

Hot plate testi, akut termal hiperaljezinin değerlendirilmesinde kullanılır. Termal ağrı modeli, sıcak bir tabla ya da zemin üzerine yerleştirilen hayvanın sıcaklık uyarısına verdiği yanıt süresi ölçülerek ağrı eşiğinin tespitine göre yapılır. Bu sistemde, deney sırasında ortamdaki çıkmayı önleyen saydam bariyerli kapalı bir çember kafes kullanılmaktadır. Ratlarda termal allodini hot plate düzeneğinde tablanın sıcaklığının 38 °C'ye, termal hiperaljezi ise 52 °C'ye ayarlanması ile elde edilir (Fox, 1999).

Hiperaljezinin değerlendirileceği hayvanın; ayak çekme veya yalama, tekmeleme, sallama, sıçrama gibi tanımlanan davranışlardan birini gösterene kadar geçen süre kronometre ile sn cinsinden kaydedilir ve hot plate latens (HPL) olarak tanımlanır (Muçuoğlu, 2017).

2.8.2. Kuyruk Çekme (Tail Flick) Testi

Kuyruk çekme deneyi, kemirgenlerde termal ağrı duyarlılığını ölçmek için D'Amour FE ve Smith (1941) tarafından önerilen bir deneydir. Kuyruk çekme deneyi için kuyruktaki termal uyarının varlığına duyarlı olarak çalışan cihaz kullanılmaktadır (Young, 2005). Sıçan sabit şekilde yerleştirilmekte, kuyruğun distal üçte birlik kısmı radyant ısı kaynağının ampülünün odak noktasında serbest bırakılmaktadır. Işığın açılması elektronik zamanlayıcıyı başlatmakta ve kuyruğun hareket etmesi fotosensörü ışığa maruz bırakmakta böylelikle de zamanlayıcı durmakta, ısı uygulamasından kuyruk geri çekilmesine kadar olan periyot otomatik olarak kaydedilmektedir (Clarke, 1984).

Hayvanlar test boyunca kuyrukları dışarıda kalacak şekilde bir havlu altında tutulmaktadır. Aletin elektrik düğmesi açıldığında ışık ve ısı kaynağı zamanlayıcıyı aktive etmektedir. Geri çekme zamanı sıçanın kuyruğunu ısı kaynağından uzaklaştırdığı zaman olarak otomatik hesaplanmaktadır. Kuyruğun hareketi ışık huzmesinin ara bağlantıya ulaşmasını böylelikle ısı kaynağının ve zamanlayıcının durmasını sağlamaktadır (Young, 2005).

Deneklerin test öncesi en az 3 kez kuyruk çekme süreleri alınmaktadır. Bu süre 2-5 sn arasında olanlar deneye dahil edilmektedir. Uygulanan termal uyarının süresi kuyruğun hasar görmesini önlemek amacıyla 15 sn olarak kabul edilmiştir (Uzbay, 2004). Yashpal ve Henry'nin (1982) yaptığı bir çalışmada ise uyarının doku hasarına yol açmaması için ısı uygulama süresi 15-20 sn olarak belirlenmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 04.05.2017 tarihli ve 65202830-050.04.04-52 sayılı etik kurul izni ile yapılmıştır. Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından T-742 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1. Deneysel Hayvanlarının Seçilmesi

Bu çalışmada Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilen ortalama 245–330 g ağırlığında 24 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar 12:12 saat aydınlık/karanlık döngüsüne uyularak, 22 ± 3 °C sıcaklıkta ve %65–%70 nem içeren bir ortamda plastik kafeslerde barındırılmıştır. Standart laboratuvar yemiyle sınırsız beslenmişler ve su alımları serbest bırakılmıştır. Hayvanlar “Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanım İlkeleri”ne uygun koşullarda barındırılmış. Tüm deneyler 14.00 ve 16.00 saatleri arasında yapılmıştır.

Gruplar

Ratlar güç analizi yapılarak her bir grupta 6 rat olacak şekilde dört gruba ayrıldı (n=24):

- 1. grup(n=6):** Kontrol grubu: İntraperitoneal olarak sitrat tamponu enjekte edilen hayvanlara 48 saat beklendikten sonra 14 gün süre ile oral gavaj yoluyla mısır yağı uygulanacak grup,
- 2. grup(n=6):** Diyabet grubu: i.p. olarak STZ enjekte edilen ve diyabet teşhisinden sonra 14 gün süre ile oral gavaj yoluyla mısır yağı uygulanacak grup,
- 3. grup(n=6):** Diyabet+Timokinon grubu: i.p. olarak STZ enjekte edilen ve diyabet teşhisinden sonra 14 gün süre ile oral gavaj yoluyla mısır yağı içerisinde çözündürülmüş 50 mg/kg TQ uygulanacak grup,
- 4. grup(n=6):** Diyabet+ Pregabalin grubu: i.p. olarak STZ enjekte edilen ve diyabet teşhisinden sonra 14 gün süre ile oral gavaj yoluyla %0.9'luk izotonik NaCl çözeltisinde çözündürülmüş 30 mg/kg Pregabalin uygulanacak grup.

3.2. Deneysel Diyabetin Oluşturulması

Diyabet oluşturulacak sıçan grupları için, i.p. 45 mg/kg tek doz pH=4.5, 0.1 M sitrat tamponu içerisinde hazırlanan STZ uygulandı. Enjeksiyon yapıldıktan 48 saat sonra kan

glikoz düzeyi ölçümü yapıldı. STZ enjeksiyonundan sonra hiperinsülinemi ve hipoglisemik şoku (Lenzen, 2008) azaltmak ve/veya önlemek amacıyla, sıçanların bulunduğu kafeslere 5 mmol/L glikoz solüsyonu içeren suluklar yerleştirildi (Skalska ve ark., 2008; Can ve ark., 2017). STZ, sitrat tamponda çözünerek hazırlandığı için; kontrol gruplarına da intraperitoneal yolla aynı hacimde sitrat tamponu enjekte edildi.

Kan Glikoz Düzeyi Ölçümleri

STZ enjeksiyonu yapıldıktan 48 saat sonra, yani deneklerin diyabet oldukları gün çalışmamızın 0. günü kabul edildi. Tüm gruplarda kan şekeri ölçümü 0. ve 15. günlerde yapıldı. Hayvanların kan şekerleri; ılık su ile temizlenen kuyruğun kökten uzaktaki 5-6 cm'lik kısmındaki kuyruk veni insülin iğnesi ile delinerek ilk kan temizlenip ikinci kan alınarak glukometreye (Smart Chek®) yerleştirilen strip yardımıyla ölçüldü. Kan glikoz düzeyi 250 mg/dl üzerinde (Hamdy ve Taha, 2009) hayvanlar diyabetik olarak kabul edildi.

Kullanılan Kimyasallar

STZ (Sigma Aldrich), Timokinon (Sigma 274666), Pregabalin (Neurica 75 mg Kapsül) satın alındı.

3.3. Kimyasal Maddeler ve Uygulanışı

Pregabalin %0,9'luk izotonik NaCl çözeltisinde, TQ mısır yağında çözülerek her deney için günlük hazırlandı. Kullanılan kimyasal maddelerin dozlarına pilot çalışmalarla karar verildi.

Kontrol grubuna intraperitoneal olarak sitrat tamponu enjekte edilip 48 saat beklendikten sonra 14 gün süre ile oral gavaj yoluyla mısır yağı; diyabet grubuna intraperitoneal olarak STZ enjekte edilip diyabet teşhisinden sonra 14 gün süre ile oral gavaj yoluyla mısır yağı; Diyabet+Timokinon grubuna intraperitoneal olarak STZ enjekte edilip diyabet teşhisinden sonra 14 gün süre ile oral gavaj yoluyla mısır yağı içerisinde çözüldürülmüş 50 mg/kg TQ; Diyabet+Pregabalin grubuna intraperitoneal olarak STZ enjekte edilip diyabet teşhisinden sonra 14 gün süre ile oral gavaj yoluyla %0,9'luk izotonik NaCl çözeltisinde çözüldürülmüş 30 mg/kg Pregabalin verildi. İlaç içeren solüsyonlar deneylerden hemen önce hazırlandı.

3.4. Ağrı Deneyleri

Tail Flick Testi

Ağrı deneyi uygulamasından önce tüm ratlar ortama alışmaları için ölçüm yapılmaksızın tail flick cihazına (May TF 0703 Tail.Flick Unit Commat, Ankara, Türkiye) yerleştirildiler. Termal uyarı kuyruğun 3 cm distaline gelecek şekilde yapıldı. Isı uygulamasının başlaması ve kuyruk çekilmesi arasındaki zaman kuyruk çekme (tail-flick) süresi olarak ölçüldü. Kuyruğun yaralanmasını önlemek için cevap alınmadığındaki süre (cut-off zamanı) 14,9 saniyeye ayarlandı (Altun, 2010; Uzbay, 2004). Deney başlangıcında bazal ve tedavi uygulamasından sonra (bazal ve 15. günde) 0., 15., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ölçüm yapıldı. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Ölçümlerin ortalaması alınarak yorumlandı.

Hot-plate testi

Ağrı deneyi uygulamasından önce tüm denekler ölçüm yapılmaksızın hot plate cihazına (May AHP 0603 Analgesic Hot Plate Commat, Ankara, Türkiye) yerleştirilerek öğrenme alıştırmaları yapıldı. Hot plate düzeneğinde tablanın termal hiperaljezi için 52 °C'ye ayarlanması yapıldı (Fox, 1999). Eğer hayvan 60 saniyede cevap vermiyorsa, cut-off kabul edilerek plakadan alındı (Altun, 2010). Tail flick ölçümleri yapıldıktan 1 dakika sonra tüm hayvanlarda aynı aralıklarla hemen hot plate ölçümleri yapıldı. Hayvanların arka ayağını yalama/sıçrama süresi kronometre yardımıyla ölçülerek kaydedildi. Deney başlangıcında bazal ve tedavi uygulamasından sonra (bazal ve 15. günde) 0., 15., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda ölçüm yapıldı. Tüm ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. Ölçümlerin ortalaması alınarak yorumlandı.

Bu deneyler Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı.

3.5. Biyokimyasal Çalışmalar

3.5.1. Serumların Ayırıştırılması ve Çalışılması

Deney sonunda hayvanların kalplerinden alınan kan örnekleri EDTA (Etilen Diamin Tetraasetik Asit) içeren tüplere alınıp buz içerisine konularak santifüje götürüldü ve 15 dakika 3000 rpm'de santrifüj edildi. Ependorflara alınan plazma örnekleri kullanılıncaya kadar -20 °C'de saklandı.

TBARs, SOD, IL-1 β , IL-6, CAT, cGMP, TNF- α düzeyleri, rat ELISA kiti (Sinogeneclon, TBARs katalog no:SG-20510; SOD katalog no:SG-20188; IL-1 β

katalog no:SG-20260; IL-6 katalog no:SG-20267; CAT katalog no:SG-20737; cGMP katalog no:SG-20601; TNF- α katalog no:SG-20127) kullanılıp kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı.

Absorbanslar, Thermo Scientific™ Multiskan™ FC Microplate Photometer ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Sonuçlar pg/ml olarak belirtildi. Sonuçlar, sulandırma oranı göz önüne alınıp dilüsyon faktörü ile çarpılarak hesaplandı. Ölçüm aralığı:20 pg/ml-1000 pg/ml; duyarlılığı:2,5 pg/ml idi.

Bu deneyler Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Merkezi'nde yapıldı.

3.6. Deneyin İstatistiksel Değerlendirmesi

Bu çalışmada güç analizi yapılarak; $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$, $1-\beta=0.80$ alındığında her bir gruba 6 rat alınmasına karar verildi. Testin gücü ise $p=0.80086$ olarak bulundu.

Çalışmada istatistiksel değerlendirme için IBM SPSS Statistics 20.0 programı kullanıldı. Elde edilen veriler bu programa aktarılıp ikiden fazla bağımsız gruplarda istatistiksel farklar normal dağılıma sahip olan değişkenler için “One-Way ANOVA” ve “Tukey HSD” çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Aynı grubun farklı zamanlardaki değerleri arasındaki farkı değerlendirmek için ise “Paired Samples-T Test” kullanıldı. Bütün değerler ortalama \pm SD (standart sapma) olarak belirlendi. Elde edilen sonuçların yorumlanmasında $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm grafikler GraphPad PRISM 6.01 programı yardımıyla çizildi.

4. BULGULAR

4.1. Gruplarda Ortalama Kan Glikoz Düzeyleri

Gruplar 14 gün süreyle uygulanan tedaviler sonrasında birbirleri ile karşılaştırıldığında; kan glikoz düzeylerinin diyabet oluşumu ile önemli bir artma gösterdiği ($p<0.05$), Diyabet+TQ grubunda ise bu düzeyin anlamlı şekilde azaldığı ($p<0.05$) ve kontrol grubuna yaklaştığı saptandı. Diyabet+PGB grubunda da glikoz düzeyinin, diyabet grubuna göre bir miktar azaldığı ($p<0.05$) ancak bu azalmanın Diyabet+TQ grubuna kıyasla çok daha az olduğu saptandı (Tablo 4.1 ve Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Gruplarda ortalama kan glikoz düzeyleri (mg/dl)

Gruplar	0.gün	15.gün	n
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
Kontrol Grubu	97,33 \pm 12,20	97,50 \pm 8,96	6
Diyabet Grubu	331,66 \pm 10,44	336,50 \pm 11,52	6
Diyabet+TQ Grubu	329,60 \pm 11,07	163,00 \pm 9,36	6
Diyabet+PGB Grubu	366,28 \pm 10,41	314,00 \pm 9,61	6



Şekil 4.1. Gruplarda 15.gün ortalama kan glikoz düzeylerinin karşılaştırılması

* $p<0.05$ (Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

** $p<0.05$ (Diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

*** $p<0.05$ (Tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı)

14 gün süreyle uygulanan TQ ve PGB'nin uygulanan dozlarında; gruplar kendi içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak karşılaştırıldığında, Diyabet+TQ grubunda kan glikoz düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p<0.05$). PGB uygulanan grupta kendi içinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak karşılaştırıldığında, kan glikoz düzeyinde bir miktar azalma olduğu saptandı ($p<0.05$) (Şekil 4.2).



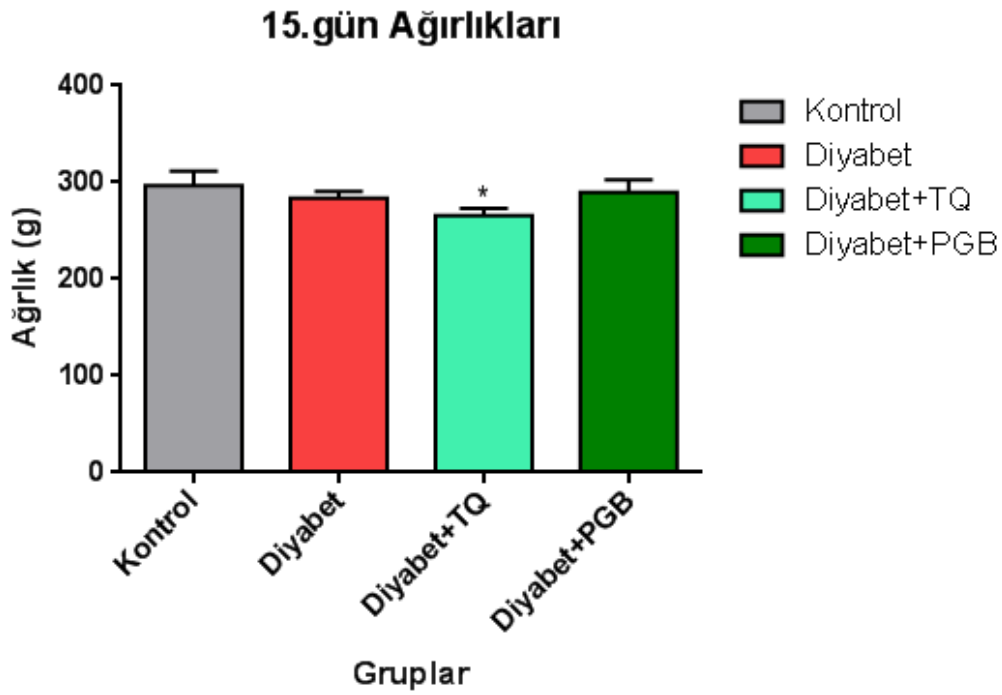
Şekil 4.2. Gruplarda 0.gün ve 15.gün ortalama kan glikoz düzeylerinin karşılaştırılması
* $p<0.05$ (0.güne göre istatistiksel olarak anlamlı)

4.2. Grupların Ağırlık Değişimi

Deneyde bazal ve 15.günde ağırlık ölçümleri yapıldı. 14 gün süreyle uygulanan tedavi sonrasında grupların 15.gün ağırlıkları karşılaştırıldığında, ağırlık değişiminde önceki çalışmalarla uyumlu olarak TQ verilen grupta istatistiksel olarak anlamlı bir ağırlık azalması olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Diğer gruplar arasında ise anlamlı bir fark tespit edilemedi (Tablo 4.2 ve Şekil 4.3).

Tablo 4.2. Gruplarda ortalama ağırlık değişimi (g)

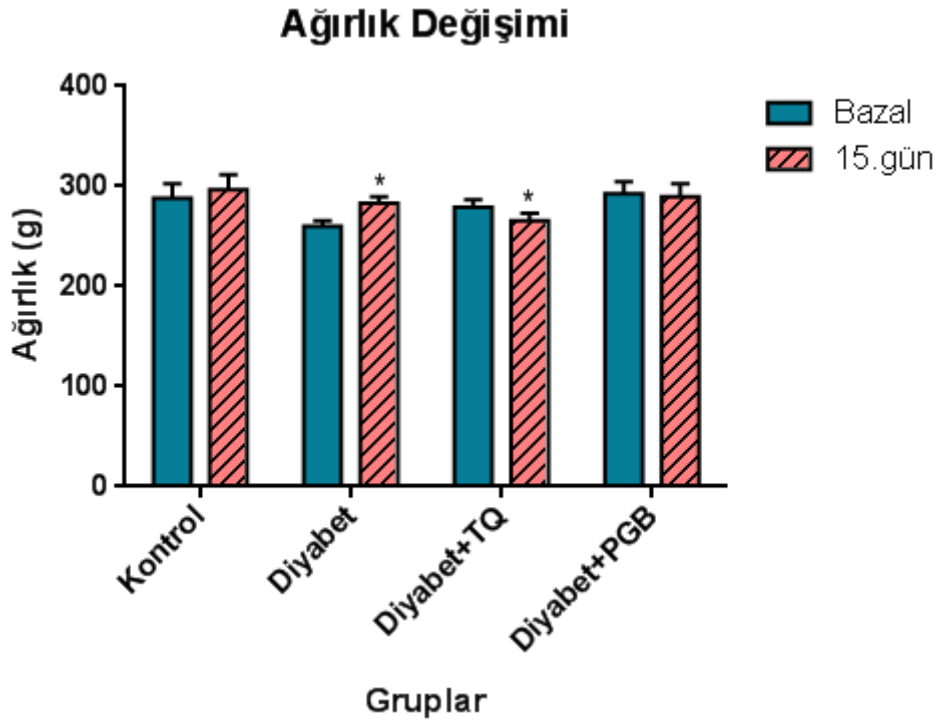
Gruplar	Bazal	15.gün	n
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Kontrol Grubu	288,30 ± 14,37	296,67 ± 15,06	6
Diyabet Grubu	260,00 ± 5,47	283,67 ± 6,68	6
Diyabet+TQ Grubu	279,20 ± 7,78	265,67 ± 7,37	6
Diyabet+PGB Grubu	292,71 ± 12,02	289,86 ± 12,76	6



Şekil 4.3. Gruplarda 15.gün ortalama ağırlık değerlerinin karşılaştırılması

*p<0.05 (Tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı)

Gruplar kendi içinde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak karşılaştırıldığında diyabet grubunun ağırlık değerinde bir miktar artma olduğu tespit edildi (p<0.05). TQ verilen grupta ağırlık değerinde yine anlamlı bir azalma olduğu görüldü (p<0.05). PGB verilen grupta görülen azalma ise anlamlı bulunamadı (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Gruplarda bazal ve 15.gün ortalama ağırlık değerlerinin karşılaştırılması
* $p < 0.05$ (Bazala göre istatistiksel olarak anlamlı)

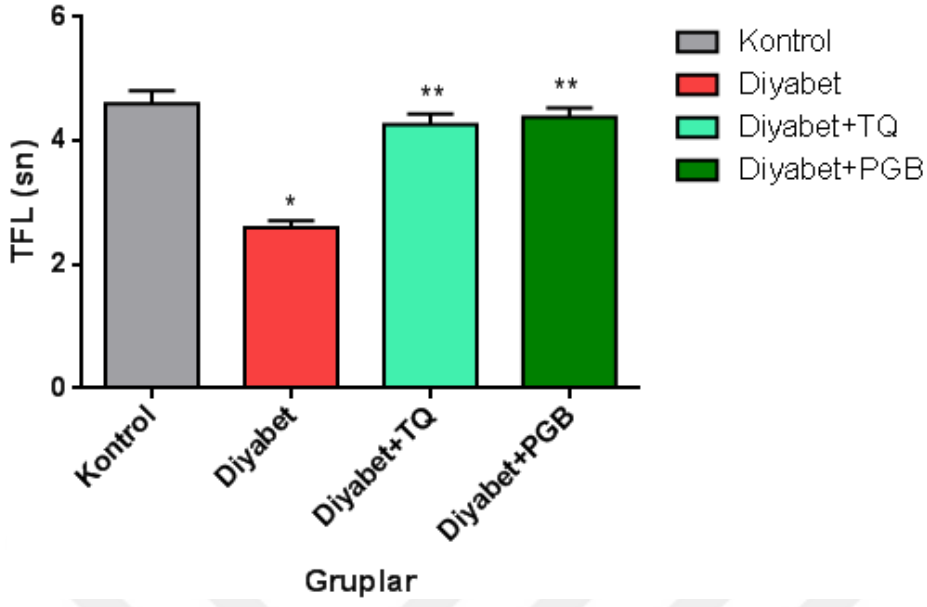
4.3. Grupların Tail Flick Latens Değişimi

Deneyde bazal ve 15.günde tail flick ölçümleri yapıldı. 14 gün süreyle uygulanan TQ ve PGB'nin uygulanan dozlarında, gruplar karşılaştırıldığında diyabet grubunda diğer tüm gruplara oranla tail flick latenslerinin anlamlı olarak kısaldığı görüldü ($p < 0.05$). Diyabet+TQ grubunda ve Diyabet+PGB gruplarında ise diyabet grubuna kıyasla anlamlı bir latens uzunluğu görüldü ($p < 0.05$). PGB ve TQ arasında anlamlı bir fark görülmedi (Şekil 4.5).

Tablo 4.3. Gruplarda ortalama tail flick latens değişimi (sn)

Gruplar	Bazal	15.gün	n
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
Kontrol Grubu	4,60 \pm 0,26	4,60 \pm 0,21	6
Diyabet Grubu	4,43 \pm 0,18	2,60 \pm 0,11	6
Diyabet+TQ Grubu	4,24 \pm 0,20	4,26 \pm 0,17	6
Diyabet+PGB Grubu	4,48 \pm 0,24	4,38 \pm 0,15	6

15. Gün Tail Flick Latensi

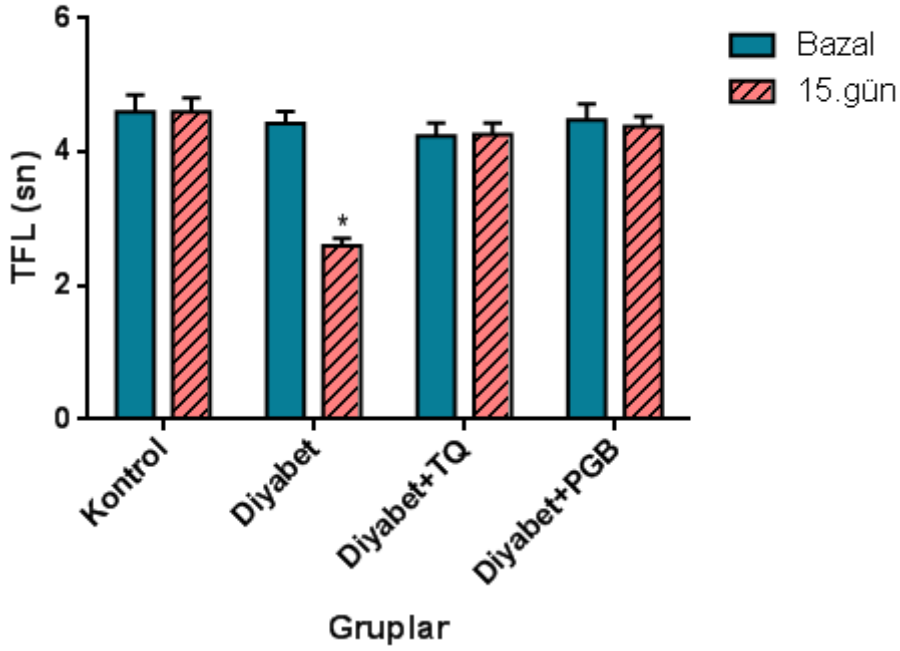


Şekil 4.5. Gruplarda 15.gün ortalama tail flick latenslerinin karşılaştırılması

* $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

** $p < 0.05$ (Diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

Tail Flick Latensi



Şekil 4.6. Gruplarda bazal ve 15.gün ortalama tail flick latenslerinin karşılaştırılması

* $p < 0.05$ (Bazala göre istatistiksel olarak anlamlı)

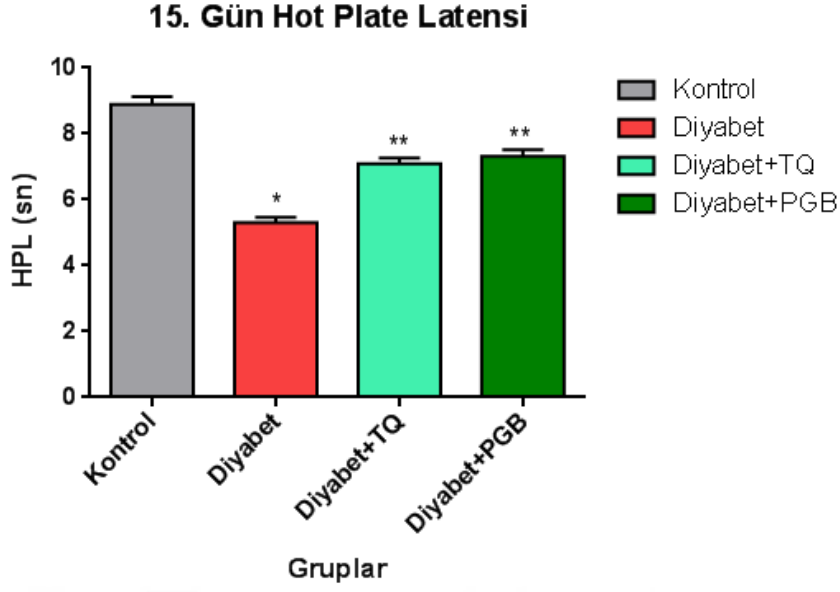
14 gün tedavi süreci sonucunda gruplar kendi içinde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak karşılaştırıldığında diyabet grubunda oluşan hiperaljezinin bir göstergesi olarak tail flick latensi anlamlı olarak kısaldı ($p<0.05$). TQ ve PGB verilen gruplarda ise koruyucu tedaviyi destekleyecek şekilde tail flick latensinde anlamlı bir değişiklik görülmedi (Şekil 4.6).

4.4. Grupların Hot Plate Latens Değişimi

Deneyde bazal ve 15.günde hot plate ölçümleri yapıldı. 14 gün süreyle uygulanan TQ ve PGB'nin uygulanan dozlarında, gruplar karşılaştırıldığında diyabet grubunda diğer tüm gruplara oranla hot plate latenslerinin anlamlı olarak kısaldığı görüldü ($p<0.05$). Diyabet+TQ grubunda ve Diyabet+PGB gruplarında ise diyabet grubuna kıyasla anlamlı bir latens uzunluğu görüldü ($p<0.05$). PGB ve TQ arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (Şekil 4.7).

Tablo 4.4. Gruplarda ortalama hot plate latens değişimi (sn)

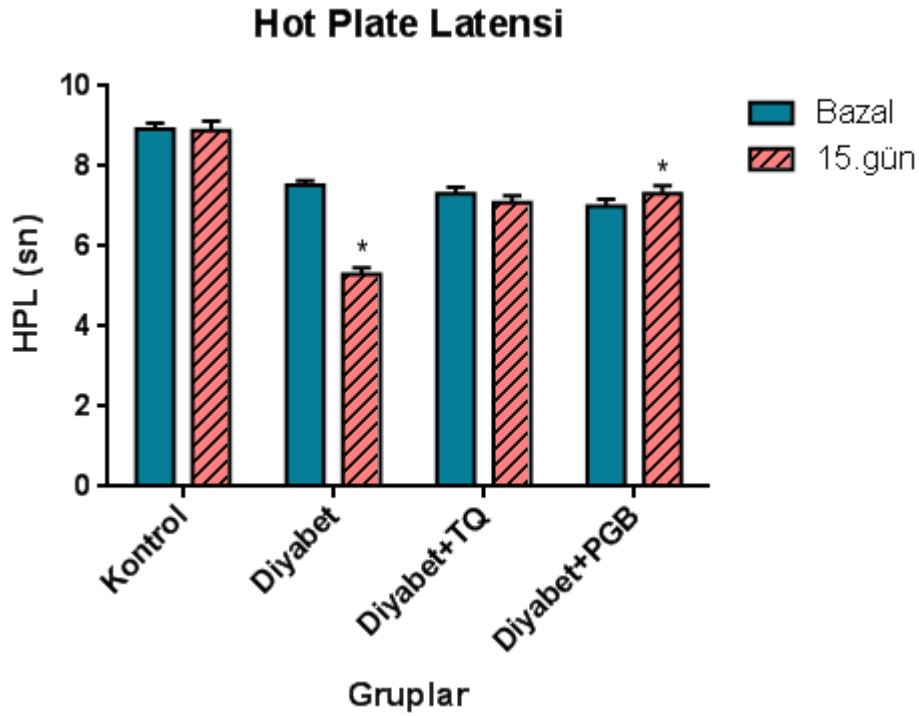
Gruplar	Bazal	15.gün	n
	Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD	
Kontrol Grubu	8,93 \pm 0,15	8,90 \pm 0,23	6
Diyabet Grubu	7,53 \pm 0,11	5,30 \pm 0,16	6
Diyabet+TQ Grubu	7,32 \pm 0,16	7,10 \pm 0,17	6
Diyabet+PGB Grubu	7,00 \pm 0,18	7,32 \pm 0,20	6



Şekil 4.7. Gruplarda 15.gün ortalama hot plate latenslerinin karşılaştırılması

* $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

** $p < 0.05$ (Diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)



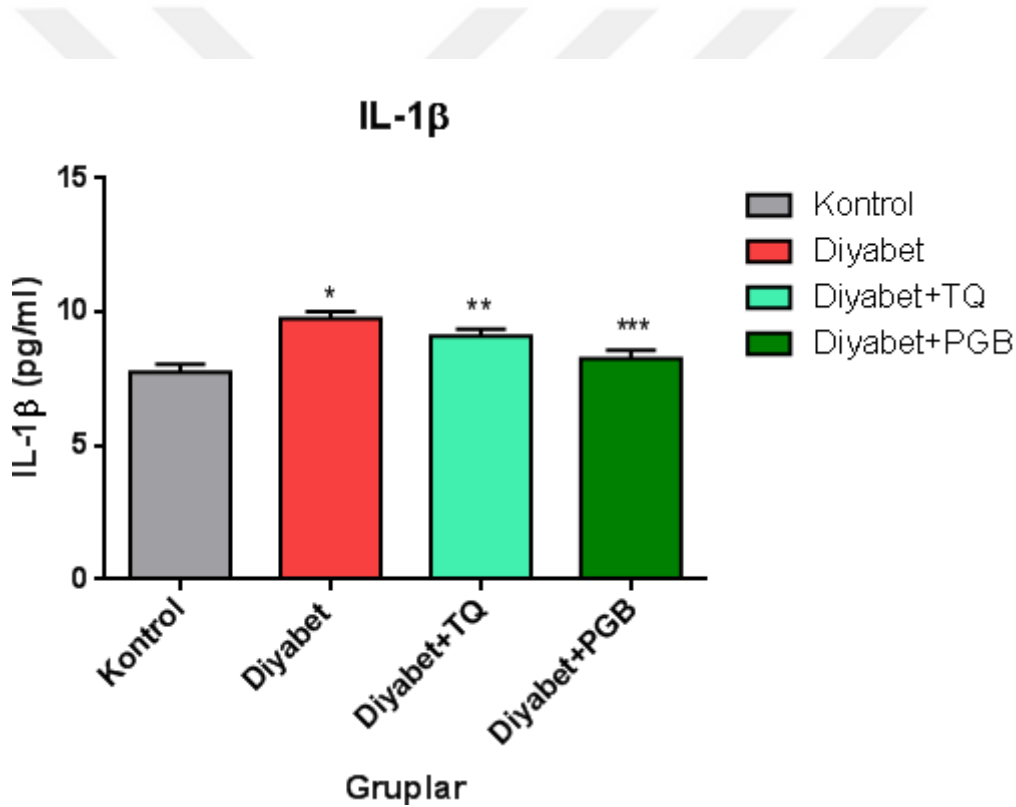
Şekil 4.8. Gruplarda bazal ve 15.gün ortalama hot plate latenslerinin karşılaştırılması

* $p < 0.05$ (Bazala göre istatistiksel olarak anlamlı)

14 gün tedavi süreci sonucunda gruplar kendi içinde, tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak karşılaştırıldığında diyabet grubunda hot plate latensinin anlamlı olarak kısaldığı tespit edildi ($p<0.05$). TQ verilen grupta ise koruyucu tedaviyi destekleyecek şekilde hot plate latensinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi. Diyabet+PGB grubunda ise anlamlı bir artma görüldü ($p<0.05$). Bu da diyabetik gruba kıyasla, bu gruplarda nöropatik ağrının daha geç oluştuğunun göstergesidir. TQ ve PGB arasında ise anlamlı bir farklılık görülmedi (Şekil 4.8).

4.5. ELİSA Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Diyabet oluşumu ile gruplarda inflamasyona paralel olarak, TNF- α , IL-6 ve IL-1 β düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı belirlendi ($p<0.05$, $n=6$).



Şekil 4.9. Gruplarda ortalama IL-1 β değerlerinin karşılaştırılması

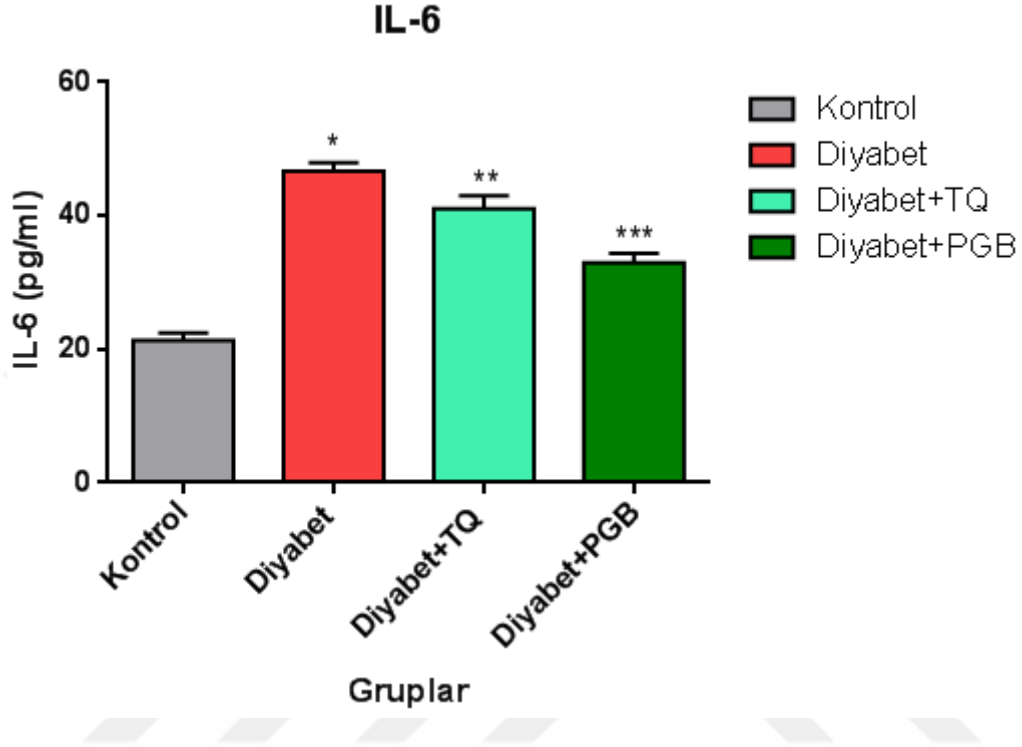
* $p<0.05$ (Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

** $p<0.05$ (Diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

*** $p<0.05$ (Tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı)

IL-1 β düzeyinin; diyabet grubunda en yüksek ($p<0.05$) olduğu, Diyabet+TQ ve Diyabet+PGB gruplarında diyabet grubuna göre anlamlı olarak azaldığı ($p<0.05$) ama

kontrol grubuna göre halen yüksek oldukları ($p<0.05$) tespit edildi. Diyabet+PGB grubundaki azalma Diyabet+TQ grubuna kıyasla daha fazla bulundu ($p<0.05$) (Şekil 4.9).



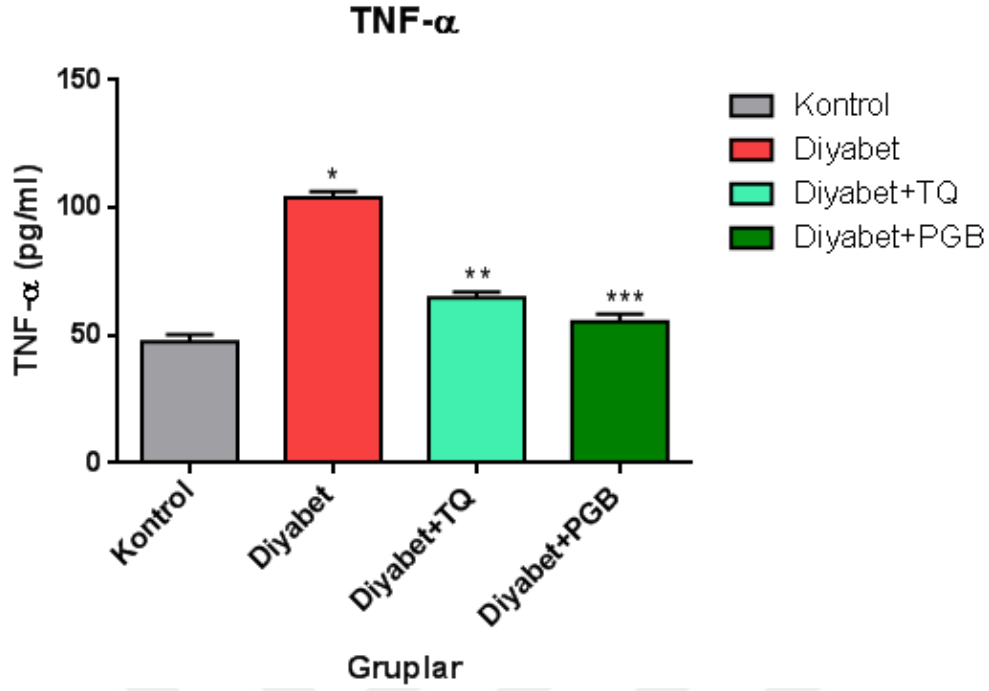
Şekil 4.10. Gruplarda ortalama IL-6 değerlerinin karşılaştırılması

* $p<0.05$ (Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

** $p<0.05$ (Diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

*** $p<0.05$ (Tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı)

IL-6 düzeyinin; diyabet grubunda en yüksek ($p<0.05$) olduğu, Diyabet+TQ ve Diyabet+PGB gruplarında diyabet grubuna göre önemli bir azalma gösterdiği ($p<0.05$) ama kontrol grubuna göre halen yüksek oldukları ($p<0.05$) tespit edildi. Diyabet+PGB grubundaki azalma Diyabet+TQ grubuna kıyasla daha fazla bulundu ($p<0.05$) (Şekil 4.10).



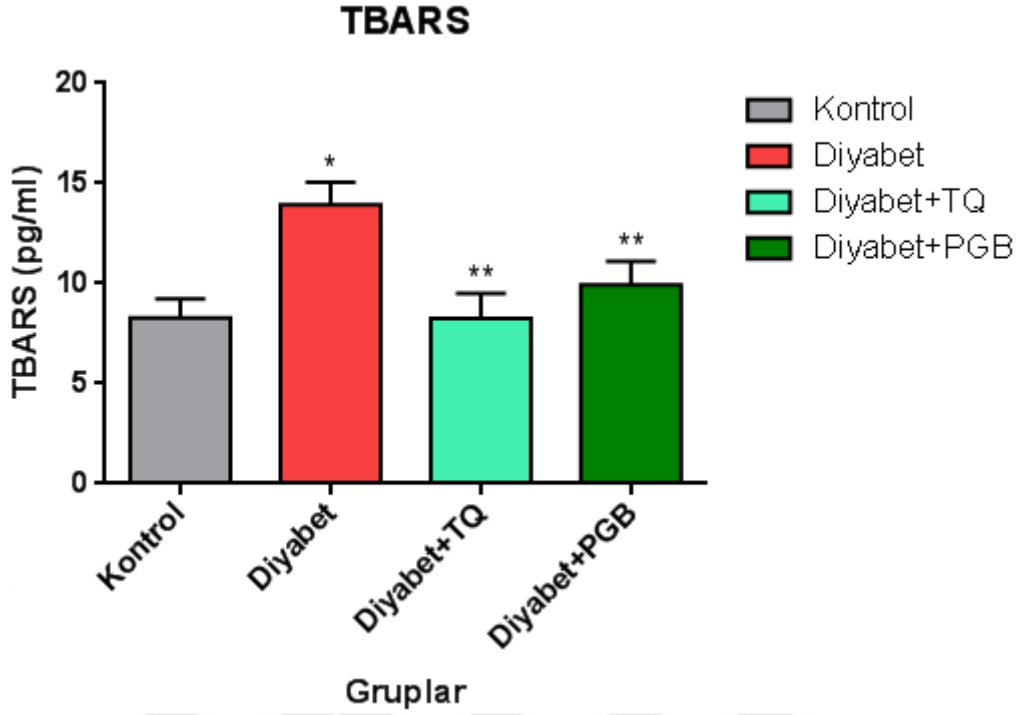
Şekil 4.11. Gruplarda ortalama TNF- α değerlerinin karşılaştırılması

* $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

** $p < 0.05$ (Diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

*** $p < 0.05$ (Tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı)

TNF- α düzeyinin; diyabet grubunda en yüksek ($p < 0.05$) olduğu, Diyabet+TQ ve Diyabet+PGB gruplarında diyabet grubuna göre önemli bir azalma gösterdiği ($p < 0.05$) ama kontrol grubuna göre halen yüksek oldukları ($p < 0.05$) tespit edildi. Diyabet+PGB grubundaki azalma Diyabet+TQ grubuna kıyasla daha fazla bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 4.11).

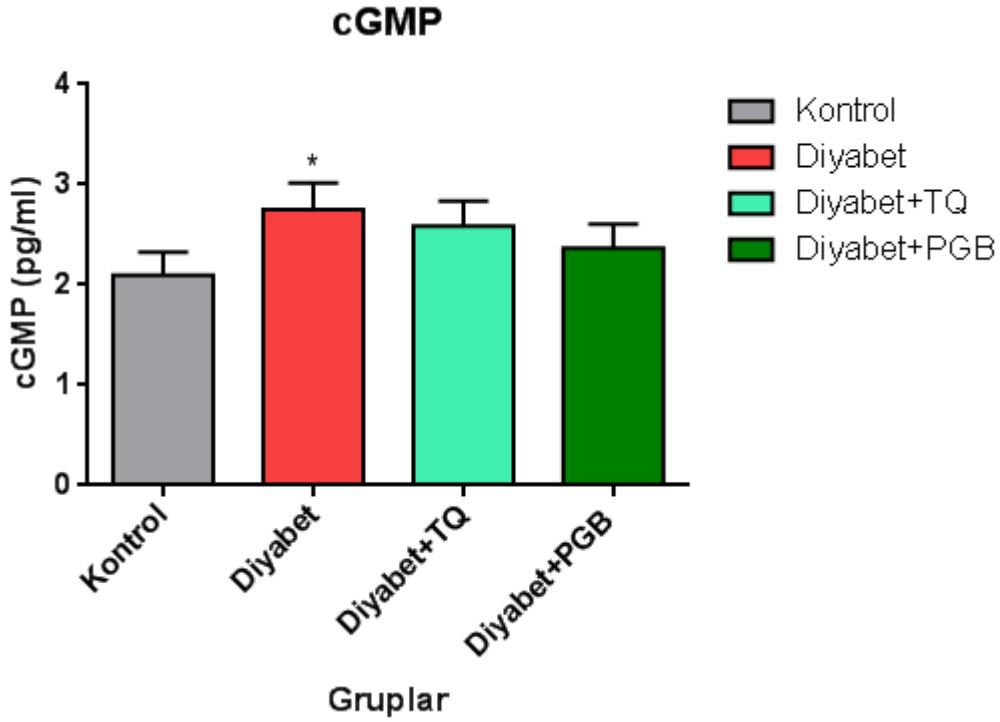


Şekil 4.12. Gruplarda ortalama TBARS değerlerinin karşılaştırılması

* $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

** $p < 0.05$ (Diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

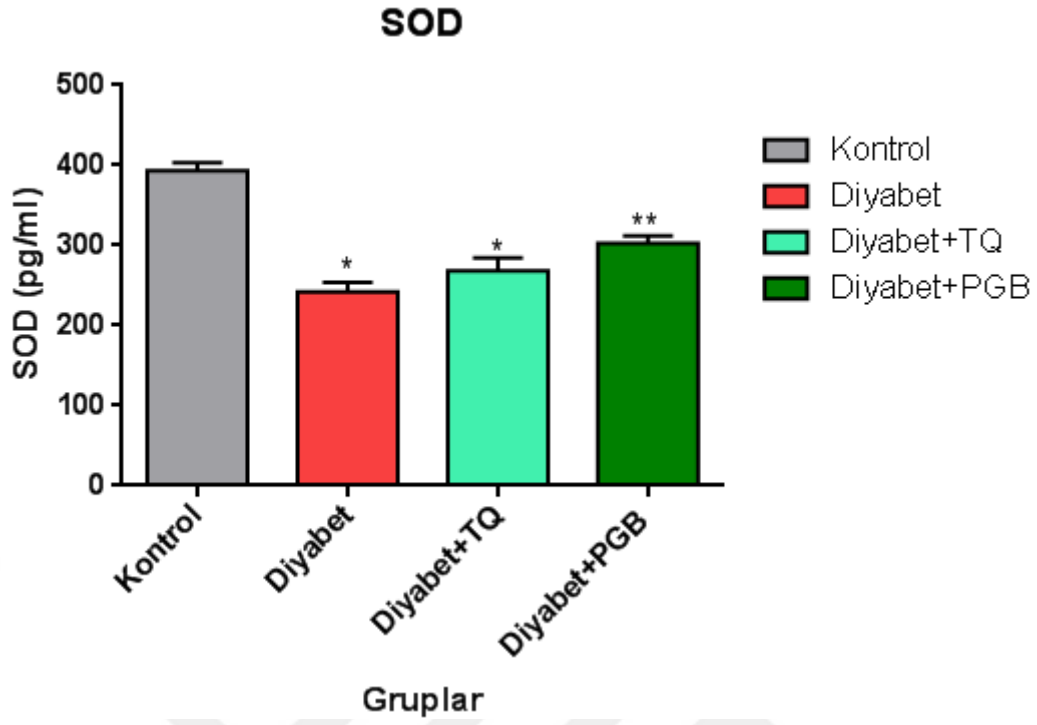
TBARS düzeyinin; diyabet grubunda en yüksek ($p < 0.05$) olduğu, Diyabet+TQ ve Diyabet+PGB gruplarında diyabet grubuna göre önemli bir azalma gösterdiği ($p < 0.05$) ve kontrol grubuna yaklaştığı ($p < 0.05$) tespit edildi. Diyabet+TQ grubundaki azalma Diyabet+PGB grubuna kıyasla daha fazla olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p > 0.05$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.13. Gruplarda ortalama cGMP değerlerinin karşılaştırılması

* $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

cGMP düzeyinin; diyabet grubunda en yüksek ($p < 0.05$) olduğu, Diyabet+TQ ve Diyabet+PGB gruplarında diyabet grubuna göre nispeten bir azalma olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Diyabet+TQ grubu ve Diyabet+PGB grubu arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Şekil 4.13).

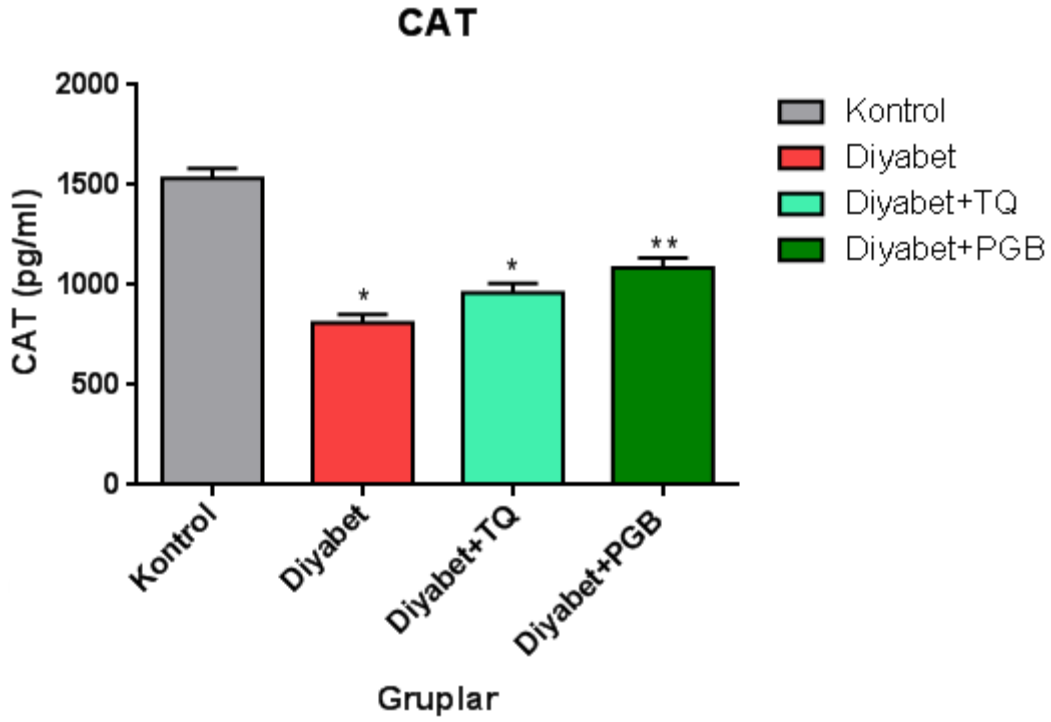


Şekil 4.14. Gruplarda ortalama SOD değerlerinin karşılaştırılması

* $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

** $p < 0.05$ (Diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

SOD düzeyinin; diyabet grubunda en az ($p < 0.05$) olduğu, Diyabet+PGB grubunda diyabet grubuna göre bir miktar arttığı ($p < 0.05$) ama kontrol grubuna göre halen düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$). Diyabet+TQ grubundaki artma diyabet grubuna göre anlamlı bulunamadı (Şekil 4.14).



Şekil 4.15. Gruplarda ortalama CAT değerlerinin karşılaştırılması

* $p < 0.05$ (Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

** $p < 0.05$ (Diyabet grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı)

CAT düzeyinin; diyabet grubunda en az ($p < 0.05$) olduğu, Diyabet+PGB grubunda diyabet grubuna göre bir miktar arttığı ($p < 0.05$) ama kontrol grubuna göre halen düşük olduğu görüldü ($p < 0.05$). Diyabet+TQ grubundaki artma diyabet grubuna göre anlamlı bulunamadı (Şekil 4.15).

5. TARTIŞMA

Timokinin'in diyabetik nöropatik ağrı oluşumundaki koruyucu etkisini ve etki mekanizmasını incelemeyi amaçladığımız bu çalışmamızda; nöropatik ağrıda endikasyonlu bir ilaç olan Pregabalin referans ilaç olarak kullanılmıştır. Nöropatik ağrının oluşumu ve önlenmesi ağrı deneyleri (tail flick- hot plate) ile değerlendirilmiştir. Diyabetik nöropatik ağrıda TQ koruyucu etkisinin olası etki mekanizmaları; inflamasyon belirteçleri (IL-6, IL-1 β ve TNF- α), lipid peroksidasyon ürünleri TBARS, antioksidan enzimler (SOD ve CAT) ve NO biyoaktivitesinin bir belirteci olan cGMP seviyeleri serumda ELİSA testleri ile değerlendirilerek araştırılmıştır.

Elde edilen verilere göre; diyabet grubunda artan kan glikoz düzeyini TQ uygulamasının önemli oranda azalttığı ($p<0.05$) tespit edilmiştir. Diyabet grubunda hot plate latensinin ve tail flick latensinin anlamlı olarak kısaldığı ($p<0.05$); Diyabet+TQ ve Diyabet+PGB gruplarında ise tail flick ve hot plate latenslerinin kontrol grubuna daha yakın olduğu, TQ ve PGB koruyucu tedavisi ile nöropatik ağrının daha geç olduğu belirlenmiş olup, TQ ile PGB arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Serumda TNF- α , IL-1 β , IL-6, cGMP ve TBARS seviyeleri diyabet grubunda literatürlerde yer alan önceki çalışmalarla uyumlu olarak artma, TQ uygulaması ile azalma görülmüş; SOD ve CAT seviyeleri ise diyabet grubunda literatürlerde yer alan önceki çalışmalarla uyumlu olarak azalmış, TQ uygulaması ile artmış ancak bu artma anlamlı bulunamamıştır.

Bingöl (2008) tarafından yapılan çalışmada Wistar ratlarda yedi haftalık süreç sonucunda diyabetik kontrol grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre kilo artışı olduğu gözlenmiştir. Balduz'un (2014) Wistar Albino üzerinde yapılan çalışmasında da ratların vücut ağırlıklarının deneyin dördüncü haftası ve deney sonunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda da diyabet grubunda ağırlık artışı olduğu tespit edilmiştir ($p<0.05$).

Mehri ve ark.'nın (2014) yaptıkları çalışmada akrilamid kilo kaybına neden olurken TQ ile bunun önemli ölçüde önlenildiği görülmüştür.

Omran tarafından yapılan bir çalışmada (2014) TQ'nun diyabetik nefropati üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Wistar Albino ratlara STZ enjeksiyonundan iki gün sonra 50 mg/kg oral TQ sekiz hafta boyunca uygulanmıştır. Diyabetik ratlar kilo kaybederken TQ tedavisinde kilo değişimi görülmemiştir.

Bacak'ın yaptığı çalışmada (2010), TQ altı hafta süreyle 50 mg/kg dozda gavaj yoluyla ratlara uygulanmış ve bunun sonucunda hem standart diyet ile hem de yüksek yağlı diyet ile beslenmede canlı ağırlıklarında düşüşe sebep olduğu gözlemlenmiştir.

TQ'nun canlı ağırlığını, total kolesterolü, trigliseridi, düşük dansiteli lipoprotein düzeyini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Al-Naqeep ve ark., 2009a; İsmail ve ark., 2010; Bamosa ve ark., 2002). TQ'nun besin alımını azaltıcı etkiye sahip olduğu ve çörek otu yağının altıncı haftadan itibaren canlı ağırlığını azalttığı bildirilmektedir (Zaoui, 2002).

Çalışmamızda ise TQ tedavisi sonucu ağırlık artışı istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0.05$). PGB'nin olası yan etkileri arasında iştah ve kilo artışı bildirilmesine (Araç, 2009; Tassone, 2007) rağmen, çalışmamızda PGB tedavisi sonucunda ise ağırlık değişiminde anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Diyabet, kandaki glikoz miktarının kontrol edilememesi sebebiyle oluşan metabolik bir hastalıktır. TQ'nun glikoz düşürücü etkisini ve etki mekanizmasını aydınlatmak amacıyla da çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Fararh ve ark.'nın (2005) TQ'nun glikoz düşürücü etkisi altındaki mekanizmayı aydınlatmak amacıyla yaptığı çalışmada; hamsterlarda STZ ile diyabet indüksiyonundan dört hafta sonra günlük 50 mg/kg olarak gastrik gavaj yoluyla otuz günlük TQ tedavisi sonucunda glikoz üretiminin anlamlı olarak düştüğünü bulmuşlardır. TQ kan glikoz seviyesini önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir ($p<0.01$).

Kanter'in (2008b) yaptığı çalışmada ise STZ enjeksiyonundan iki gün sonra on iki hafta süreyle 50 mg/kg TQ intragastrik verilmiştir. TQ tedavileri sonucunda yüksek serum glikoz seviyelerinin net bir şekilde azaldığı ve düşük insülin seviyelerinin de arttığı bildirilmiştir.

Pari ve Sankaranarayanan (2009) çalışmasında TQ'nun (80 mg/kg) diyabetik ratlarda oral yolla altı hafta süreyle uygulanmasının kan glikozunda önemli bir azalma ve insülin seviyesinde artma gösterdiği bildirilmiştir.

Omran tarafından yapılan bir çalışmada (2014) ise TQ'nun diyabetik nefropati üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Wistar Albino ratlara STZ enjeksiyonundan iki gün sonra 50 mg/kg oral TQ sekiz hafta boyunca uygulanmıştır. TQ tedavisi ile kan glikoz seviyesinin azaldığı bildirilmiştir.

Çalışmamızda kan glikoz değeri değerlendirilmiş ve önceki çalışmalarla uyumlu olarak TQ'nun kan glikoz düzeyini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı ($p<0.05$)

tespit edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda PGB'nin de kan glikoz düzeyini bir miktar düşürdüğü de tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Çalışmamızda, STZ ile diyabet indüksiyonuyla meydana gelen nöropatik ağrının değerlendirilebilmesi için tail flick ve hot plate testleri uygulanmıştır. Literatürlerde yapılan bir çok çalışmada tek doz STZ uygulaması, erken dönemde allodini ve hiperaljezi oluşturması nedeniyle en çok kullanılan yöntemdir (Yamamoto ve ark., 2009). STZ diyabetinde termal ağrı başlangıçta hiperaljezi sonrasında hipoaljezi olarak görüldüğü (Can, 2007; Pabbidi, 2008) ve diyabetik sıçanların ikinci ve dördüncü haftada hiperaljezik olmasının beklendiği bildirilmektedir (Ibironke, 2004; Pabbidi, 2008; Ohsawa, 1999).

TQ ile deneysel diyabetik nöropati tedavisinde TQ'nun ağrı eşiğini artırdığı bildirilmiştir (Ansari ve ark., 2009). Ayrıca Abdel-Fattah ve ark. (2000) TQ'nun (4 mg/kg i.p.) farelerde nosiseptif etkilerini ve mekanizmasını açıklamak için yaptığı çalışmalarında TQ'nun antinosiseptif etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışma, *N. sativa* yağının ve TQ'nun supraspinal $\mu 1$ ve δ -opioid reseptör alt tiplerinde indirekt aktivasyon ile antinosiseptif etkili olduğu bildirmektedir. Ayrıca TQ'nun analjezik etkisinin siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz yolağının inhibisyonu ile sağlandığını düşünen çalışmalarda bildirilmiştir (Mutabagani ve El Mahdy, 1997; Swamy ve Tan, 2000; Salama, 2010).

Amin ve ark. (2014) TQ'nun 5 mg/kg dozda i.p. olarak, sinir zedelenmesinden hemen sonra, on dört gün süreyle uygulanması sonucunda muhtemelen antioksidan etkileri nedeniyle antinosiseptif özellik gösterdiğini bildirmişlerdir. Javidi ve ark.'nın yaptığı çalışmada da (2016) TQ'nun nöropatik ağrının davranışsal belirtilerini önemli derecede azalttığı ve antinosiseptif etki gösterdiği bildirilmiştir.

Çelik ve ark.'nın yaptığı çalışmada (2014); TQ'nun spinal kord zedelenmesi (SCI) ile deneysel oluşturulan nöropatik ağrıda doza bağımlı etkisini belirlemek amaçlanmıştır. Wistar Albino ratlar kullanılarak 100 mg/kg, 200 mg/kg ve 400 mg/kg dozlarda nazogastrik yolla iki hafta tedavi uygulanmıştır. TQ verilen gruplarda mekanik ve sıcak-soğuk ağrı testlerinde çekme eşiğinin ve çekme gecikme değerinin SCI grubundan her zaman daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. TQ grupları arasında ise fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda ise kontrol grubu ve diyabet grubu karşılaştırıldığında; diyabet grubundaki ratlarda on dört gün sonra termal hiperaljezi gerçekleştiği gözlenmiştir ve yapılan ölçümlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0.05$) saptanmıştır.

TQ'nun antinosiseptif etkilerinin incelendiği çalışmalarla uyumlu olarak (Abdel-Fattah, 2000; Ansari ve ark., 2009; Javidi ve ark., 2016; Çelik ve ark., 2014) çalışmamızda da tail flick ve hot plate sonuçları ile TQ'nun nosiseptif cevabı baskıladığı; nosiseptif cevabın latensini önemli derecede artırdığı görülmüştür. Diyabet+PGB grubu ile Diyabet+TQ grubu karşılaştırıldığında her iki ağrı deneyinde de aralarında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bu da diyabet grubuna kıyasla, bu gruplarda nöropatik ağrının daha geç oluştuğunun göstergesidir. TQ'nun diyabetik nöropatik ağrı oluşumunda PGB kadar koruyucu olarak etkili olabileceği çalışmamızda görülmüştür.

Çalışmamızda IL-6, IL-1 β , TNF- α , TBARS, SOD, CAT ve cGMP düzeyleri serumda ELİSA kitleri ile çalışılmıştır.

Reaktif oksijen türlerinin diyabette çok önemli olduğu, hiperglisemi kaynaklı serbest radikal oluşumunun diyabetik nöropatinin patogeneğinde temel rol oynadığı gösterilmiştir (Brownlee, 2001). Reaktif oksijen moleküllerinin miktarında azalma sağlanmasının da nöropatik ağrı davranışını azalttığı gösterilmiştir (Tal, 1996).

Birçok çalışmada da TQ'nun antiinflamatuvar özellikleri araştırılmıştır. TQ'nun IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri azaltarak antiinflamatuvar özelliği olduğu gösterilmiştir (Shaterzadeh-Yazdi ve ark., 2018; Chehl ve ark., 2009).

Mansour'un (2000) yaptığı çalışmada, içme suyuna 16 mg/kg/gün verilen TQ; CCl₄ uygulamasından 24 saat sonra yükselmiş olan hepatik MDA düzeyinde belirgin bir azalma sağlayarak hepatotoksisiteyi iyileştirmiştir.

Al-Majed ve ark.'nın (2006) yaptıkları çalışmalarında geçici ön beyin iskemisinde ratlara TQ uygulanmasıyla artan MDA seviyesinde düşüş ile normal seviyedeki GSH, CAT, SOD aktivitelerinde artma olduğu bildirilmiştir.

Sayed-Ahmed ve Nagi (2007) TQ'nun (50 mg/L, içme suyunda) TBARS düzeylerini azalttığını ve GSH, GPx, CAT ile ATP düzeylerini arttırdığını bildirmişlerdir.

Hamdy ve Taha (2009) TQ'nun, kalp ve beyin üzerindeki oksidatif strese karşı rolünü araştırmışlar ve STZ ile ratlarda GST, GSH ve CAT düzeylerinde net bir azalma ile oksidatif stres oluşurken, bu azalmaların TQ ile iyileştirildiğini bildirmişlerdir.

Alkharfy ve ark.'nın (2011) yaptığı çalışmada TQ verilen farelerin TNF- α ve IL-2'leri nispeten daha düşük düzeylerde olduğu görülmüştür ve böylelikle sepsis ile ilişkili olarak TQ'nun klinik öneme sahip olduğu vurgulanmıştır.

TQ'nun GSH, CAT ve SOD aktivitesini arttırdığı, ayrıca NO ve myeloperoksidaz artışının önlenmesinde katkı sağladığı gösterilmiştir (Umar ve ark., 2012).

Sedaghat ve ark. (2014), erken parkinson hastalığında davranışsal ve hücrel anormallikleri üzerinde TQ'nun etkilerini oksidatif stres belirteçleri ile değerlendirmeyi amaçladıkları bir çalışmada orta beyin homojenatında MDA ile SOD seviyeleri değerlendirilmiştir. MDA seviyesinin düştüğü, TQ'nun mitokondriyal SOD düzeyini etkilemediği görülmüştür.

Çelik ve ark.'nın yaptığı yukarıda belirtilen çalışmada (2014); spinal kord zedelenmesi ile deneysel oluşturulan nöropatik ağrıda TNF- α , NO, MDA ve IL-1 β seviyeleri değerlendirilmiş ve TQ gruplarında SCI grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

Mehri ve ark.'nın (2014) yaptıkları çalışmada akrilamid ile Wistar Albino ratlarda artan, serebral kortekste MDA seviyesinin TQ tedavisi ile doza bağımlı olarak azaldığı görülmüştür.

Gökce ve ark.'nın (2016) yaptığı bir çalışmada, TQ uygulamasının iskemi-reperfüzyon hasarı (I/R) sonucunda spinal kord üzerine nöroprotektif etkileri Wistar Albino ratlara üzerinde metilprednizolon ile karşılaştırarak değerlendirilmiştir. Doku MDA, NO, TNF- α seviyelerinde TQ ile önemli bir azalma görülmüş. Spinal kord I/R hasarı ile azalan SOD ve CAT seviyeleri TQ tedavisi ile arttığı görülmüştür.

Kazancı ve ark. (2016) da Gökce ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer bir çalışma yaparak; PGB ön tedavisinin, spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarı (I/R) üzerine etkisini metilprednizolon ile karşılaştırarak değerlendirmişlerdir. TNF- α , IL-1 β , CAT, SOD, MDA, NO, GPx seviyeleri incelenmiştir. PGB ile metilprednizolona göre daha iyi ultrastructural sonuçlar alındığı, PGB'in daha iyi iyileşme sonuçları verdiği bildirilmiştir. Spinal kord I/R hasarı ile azalan GPx, SOD ve CAT seviyeleri PGB ve metilprednizolona ile arttığı görülmüştür; PGB ile metilprednizolon grupları arasında ise fark bulunamadığı bildirilmiştir. Doku MDA, NO, TNF- α ve IL-1 β , seviyelerinde PGB ve metilprednizolon tedavileri ile önemli bir azalma görülmüş ve yine PGB ile metilprednizolon grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadığı bildirilmiştir.

Atta ve ark.'nın yaptığı (2017) bir çalışmada ratlarda diyabetin indüklediği testiküler bozulmalarda TQ'nun etkisi incelenmiştir. Testiküler dokuda bakılan NO ve MDA seviyelerinde önemli ölçüde iyileşme sağlandığı ve ayrıca azalmış GSH ve SOD seviyelerinin arttığı bildirilmiştir.

Kassab ve El-Hennamy (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, arsenik ile indüklenen nörotoksisitede TQ'un (10 mg/kg) etkisi Wistar Albino ratlar üzerinde araştırılmıştır. Yirmi bir günlük tedavi sonucunda TQ'nun MDA, NO, TNF- α seviyelerini düşürdüğü ve CAT ve SOD seviyelerini artırdığı görülmüştür.

TQ, ROS üretimini azaltıp β -hücre zedelenmesini engelleyerek antidiyabetik özellik göstermektedir. TQ tedavisinin diyabetik ratların pankreas dokularında MDA seviyesinde düşüşe ve SOD seviyesinde artışa neden olduğu bildirilmiştir (Farkhondeh ve ark., 2017b).

Bütün bu veriler sonucunda, çalışmamızda literatürlerle uyumlu olarak inflamatuvar belirteçler diyabet ile artmıştır. Bu artma TQ ve PGB tedavileri ile azaltılmıştır.

Antioksidan enzimler (CAT ve SOD) diyabet ile azalırken, PGB tedavisi sonucu bu azalmanın önlendiği ancak TQ tedavisi ile anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edilmiştir.

Lipit peroksidasyon ürünleri (TBARS) diyabet ile artarken, PGB tedavisi sonucu azalmıştır. TQ tedavisi ile ise; TBARS düzeyindeki azalmanın PGB tedavisine kıyasla daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$).

Diyabet ile artan cGMP düzeyinde, TQ ve PGB tedavileri sonucu anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. ELİSA çalışmasının doku ile değil de serum üzerinde yapılmasından dolayı böyle bir sonuç çıktığı düşünülmektedir.

Bütün bunlardan hareketle bu tez çalışması sonucunda bulunan veriler, tezimizdeki literatür bilgileri ışığında mukayese edilerek; diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde, hipoglisemik, antiinflamatuvar ve antinosiseptif etkileri ile Timokinon'un Pregabalın kadar koruyucu olarak etkili olabileceği çalışmamızla gösterilmiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Diyabetik nöropatik ağrı oluşumunu önlemeye yönelik ilk defa TQ ve PGB'nin tedavilerinin karşılaştırıldığı, nosiseptif cevabın ve inflamasyon belirteçlerin değerlendirildiği bu çalışma da;

- TQ'nun diyabetik nöropatik ağrıyı deneklerde daha geç oluşturduğu ve PGB'nin TQ'ya üstünlük göstermediği hot plate ve tail flick ölçümleri ile tespit edilmiştir.
- Diyabet ile artan kan glikoz düzeyini azaltmada TQ'nun etkili olduğu belirlenmiştir. PGB ile ise bir miktar azalma olduğu ancak bu azalmanın TQ'ya kıyasla çok daha az olduğu görülmüştür.
- Diyabet sonucu inflamasyon belirteçleri (IL-1 β , IL-6 ve TNF- α) ve TBARS seviyelerindeki artma TQ ve PGB tedavileri ile önlenmiştir. cGMP düzeyindeki artma önlenmiş ancak anlamlı bulunamamıştır.
- Diyabet ile antioksidan enzimlerin (SOD ve CAT) düzeylerindeki azalma PGB tedavisi ile bir miktar önlenmiştir. Ancak TQ tedavisi sonucu oluşan artış anlamlı bulunamamıştır.
- Ayrıca çalışmamızda diyabet grubunda ağırlık artışı olduğu, TQ tedavisi ile ağırlık azalışı olduğu ve PGB tedavisi ile ise ağırlık değişiminde anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.
- TQ'nun diyabetik nöropatik ağrıda koruyucu etkisinin; hipoglisemik, antiinflamatuvar ve antinosiseptif etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.
- TQ'nun diyabetik nöropatik ağrının oluşumunu önlemede PGB kadar etkili olduğu görülmüştür.

Dünyada giderek yaygınlığı artan diyabet hastalığının en yaygın komplikasyonlarından biri olan nöropatik ağrının oluşmadan önlenmesi ya da daha geç oluşması için, nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri de dikkate alınarak, bu çalışmanın yeni ajanların geliştirilmesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

6.2. Öneriler

Çalışmamızda diyabetik nöropatik ağrının önlenmesinde olumlu sonuçlar almamıza rağmen bu pozitif sonuçların pekiştirilmesine katkı sunacak ve tüm mekanizmaların ortaya çıkarılmasını sağlayacak; farklı süre ve kombinasyonlar ile TQ'nun rolü değerlendirilebilir. Çalışmamızın kısıtlılığı olan sinir iletisinin ölçümü, EMG kullanılarak incelenip değerlendirilebilir.



7. KAYNAKLAR

- Abdel-Fattah A.M., Matsumoto K., Watanabe H. (2000). Antinociceptive effects of *Nigella sativa* oil and its major component, thymoquinone, in mice, *Eur J Pharmacol*, 400 (1): 89-97.
- Abdelmeguid, N.E., Fakhoury, R., Kamal, S.M., Al-Wafa, R.J. (2010). Effects of *Nigella sativa* and thymoquinone on biochemical and subcellular changes in pancreatic β -cells of streptozotocin-induced diabetic rats, *J Diabetes*, 2 (4): 256-266.
- Abdelmeguid, N.E., Fakhoury, R., Kamal, S.M., Al-Wafai, R.J. (2011). Effects of *Nigella sativa* and thymoquinone on streptozotocin induced cellular damage in pancreatic islets of rats, *Asian J Cell Biol*, 6 (1): 1-21.
- Abdel-Zaher, A.O., Abdel-Rahman, M.S., Elwasei, F.M. (2011). Protective effect of *Nigella sativa* oil against tramadol-induced tolerance and dependence in mice: role of nitric oxide and oxidative stress, *Neurotoxicology*, 32(6):725–733.
- Abel-Salam, B.K. (2012). Immunomodulatory effects of black seeds and garlic on alloxan-induced diabetes in albino rat, *Allergol Immunopathol (Madr)*, 40(6): 336-340.
- Aboul-Ela, E.I. (2002). Cytogenetic studies on *Nigella sativa* seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping, *Mutation Research*, 516: 11–17.
- Adhimoolam, M., Selvaraj, R., Rajomohammed, M.A. (2015). Effect of gabapentin and pregabalin in rat model of taxol induced neuropathic pain, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, Vol-9(5): 11-14.
- Afilalo, M., Morlion, B. (2013). Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain, *Pain Phys*, 16: 27-40.
- Aggarwal, B.B., Kunnumakkara, A.B., Harikumar, K.B., Tharakan, S.T., Sung, B. (2008). Anand P potential of spice-derived phytochemicals for cancer prevention, *Planta Med Epubahead Res*, 17, 299-305.
- Ahlatci, A., Kuzhan, A., Taysi, S., Demirtas, O.C., Alkis, H.E., Tarakcioglu, M., Demirci, A., Caglayan, D., Saricicek, E., Cinar, K. (2014). Radiation-modifying abilities of *Nigella sativa* and thymoquinone on radiation-induced nitrosative stress in the brain tissue, *Phytomedicine*, 21(5):740–744.
- Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S.A., Najmi, A.K., Siddique, N.A., Damanhoury, Z.A., Anwar, F. (2013). A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pac J Trop Biomed*. 3(5):337-352.
- Ahmed, W.A., Hassan, S.A., Galeb, F.M., El-Taweel, M.A., Abu-Bedair, F.A. (2008). The in vitro promising therapeutic activity of thymoquinone on hepatocellular carcinoma (HepG2) cell line, *Global Veterinaria*, 2 (5): 233-241.
- Akbarzadeh, A., Norouzian, D., Mehrabi, M.R., Jamshidi, S.H., Farhangi, A., Allah, A.V., Mofidian, S.M.A., Lame, B. (2007). Radinduction of diabetes by streptozotocin in rats, *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 22(2) 60-64.

- Akgul, E., İlhan, N., İlhan, N., Halifeoğlu, İ. (1999). Tip II Diabetes mellitusta lipidperoksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktiviteleri, *Türk Biyokimya Dergisi*, 3, 28-33.
- Akhtar, A.H., Ahmad, K.D., Gilani, S.N., Nazir, A. (1996). Antiulcer effect of aqueous extracts of *Nigella sativa* and *Pongamia pinnata* in rats, *Fitoterapia*, 67(3): 195–199.
- Akhtar, N., Alakloby, O.M., Aljabre, S.H.M., Alqurashi, A.R.M., Randhawa, M.A. (2007). Comparison of antifungal activity of thymoquinone and amphotericin B against *Fusarium solani* in-vitro Randhawa, *Scientific J King Faisal Univ.* 8(1):137- 145.
- Akkuş, İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri, Mimoza Yayınları, Konya.
- Al-Ali, A., Alkhawajah, A.A., Randhawa, M.A., Shaikh, N.A. (2008). Oral and intraperitoneal LD50 of thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa*, in mice and rats, *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 20(2):25–27.
- Al-Enazi, M.M. (2007). Effect of thymoquinone on malformations and oxidative stress-induced diabetic mice, *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 10(18): 3115-3119.
- Al-Ghamdi, M.S. (2001). The anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity of *Nigella sativa*, *J Ethnopharmacol*, 76 (1): 45-48.
- Al-Gharably, N., Badary, O., Nagi, M.N., Al- Shabanah, O.A., Al-Sawaf, H.A., Al-Rikabi, A.C., Al-Bekari, A.M. (1997). Protective effect of thymoquinone against carbontetrachloride-induced hepatotoxicity in mice, *Res Commun Pharmacol Toxicol*, 2: 41-50.
- Alici, S. ve Dülger, H.H. (2001). Hemoglobinin nonenzimatik glikozilasyonu, *Van Tıp Dergisi*: 8(3):105-109.
- Ali, B.H. ve Blunden, G. (2003). Pharmacological and toxicological properties of *Nigella sativa*, *Phytother Res*, 17, 4, 299-305.
- Aljabre, S.H., Randhawa, M.A., Akhtar, N., Alakloby, O.M., Alqurashi, A.M., Aldossary, A. (2005). Antidermatophyte activity of ether extract of *Nigella sativa* and its active principle, thymoquinone, *J Ethnopharmacol*;101(1-3):116-119.
- Alkharfy, K.M., Al-Daghri, N.M., Al-Attas, O.S., Alokail, M.S. (2011). The protective effect of thymoquinone against sepsis syndrome morbidity and mortality in mice, *Int Immunopharmacol*.11(2):250–254.
- Al-Majed, A.A., Al-Omar, F.A., Nagi, M.N. (2006). Neuroprotective effects of thymoquinone against transient forebrain ischemia in the rat hippocampus, *Eur J Pharmacol*, 543, 1-3, 40–47.
- Al-Naggar, T.B., Gómez-Serranillos, M.P., Carretero, M.E., Villar, A.M. (2003). Neuropharmacological activity of *Nigella sativa* L. Extracts, *J. Ethnopharmacol*, 88: 63-68.
- Al-Naqeep, G., Ismail, M., Yazan, L.S. (2009a). Effects of thymoquinone rich fraction and thymoquinone on plasma lipoprotein levels and hepatic low density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase genes expression. *Journal of Functional Foods*, 1(3): 298–303.
- Al-Naqeep, G., Ismail, M., Allaudin, Z. (2009b). Regulation of low-density lipoprotein receptor and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene expression by thymoquinone-rich fraction and thymoquinone in HepG2 cells. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2(4-5): 163-72.

- Alsaif, M.A. (2007). Effect of thymoquinone on ethanol-induced hepatotoxicity in Wistar rats. *J of Med Sci*, 7(7): 1164-1170.
- Altun, A. (2010). Kanabinoid Sisteminin Sıçanlarda Ağrıya, Morfin Analjezisine ve Morfine Karşı Gelişen Toleransa Etkilerinin Araştırılması, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Sivas, sayfa no: 26-27.
- Al-Shabanah, O.A., Badary, O.A., Nagi, M.N., Al-Gharably, N.M., Al-Rikabi, A.C., Al-Bekairi, A.M. (1998). Thymoquinone protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity without compromising its antitumor activity, *J Exp Clin Cancer Res*, 17, 2, 193-198.
- Al-Trad, B., Al-Batayneh, K., El-Metwally, S., Alhazimi, A., Ginawi, I., Alaraj, M., Alkofahi, E., Aljumaili, O., Kosba, A. (2016). Nigella sativa oil and thymoquinone ameliorate albuminuria and renal extracellular matrix accumulation in the experimental diabetic rats, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20(12):2680-2688.
- American Diabetes Association (ADA) (2012). Diagnosis and classification of diabetes mellitus, *Diabetes Care*, 35 (1): 64-71.
- Amin, B., Taheri, M.M.H., Hosseinzadeh, H. (2014). Effects of Intraperitoneal Thymoquinone on Chronic Neuropathic Pain in Rats. *Planta Med*, 80: 1269–1277.
- Aminoff, M.J. (Ed). (2001). Neurology and General Medicine (3 rd edition). Churchill Livingstone, Philadelphia, 342.
- Anonim (2018). <https://www.dunya.com/saglik/corekotu-her-derde-deva-haberi-239578>. Erişim tarihi: 24.12.2018.
- Ansari, M.A., Ahmad, S.J., Khanum, R., Akhtar, M. (2009). Pharmacological investigation of protective effects of Nigella sativa oil in experimental diabetic neuropathy in rats. *Indian J Pharm Educ Res*;43:166–176.
- Araç, N. (2009). Nöropatik Ağrı Tedavisinde Antiepileptik İlaçların Yeri. Tan, E. (editor). Nöropatik Ağrı. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 311-328.
- Aranson, D., Rayfield, E.J. (2002). How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms, *Cardiovascular Diabetology*, 1, 1.
- Aras, İ. (2010). Nöropatik Ağrı Modelinde Ratlarda Pregabalin ve Pheynl-N-T-Butyl Nitron'un Analjezik Etkilerinin Karşılaştırılması, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Manisa, sayfa no:8-9,14.
- Arnold, L.M., Russell, I.J., Diri, E.W., Duan, W.R., Young, J.P. Jr, Sharma, U., Martin, S.A., Barrett, J.A., Haig, G. (2008). A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *The Journal of Pain*, 9(9): 792-805.
- Arslan, S. O., Gelir, E., Armutçu, F., Coşkun, O., Gürel, A., Sayan, H., Çelik, I. L. (2005). The protective effect of thymoquinone on ethanol-induced acute gastric damage in the rat, *Nutrition Research*, 25: 673–680.
- Assayed, M.E. (2010). Radioprotective effects of black seed (Nigella sativa) oil against hemopoietic damage and immunosuppression in gamma-irradiated rats, *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 32(2):284–296.
- Atta, M.S., Almadaly, E.A., El-Far, A.H., Saleh, R.M., Assar, D.H., Al Jaouni, S.K. ve Mousa, S.A. (2017). Thymoquinone defeats diabetes-induced testicular damage in rats targeting antioxidant, inflammatory and aromatase expression, *Int. J. Mol. Sci.*, 18, 919.

- Attal, N., Cruccu, G., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Nurmikko, T., Sampaio, C., Sindrup, S., Wiffen, P. (2006). EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain, *European journal of neurology*, 13(11): p. 1153-1169.
- Attia, A., Ragheb, A., Sylwestrowicz, T., Shoker, A. (2010). Attenuation of high cholesterol-induced oxidative stress in rabbit liver by thymoquinone, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 22: 826-34.
- Authier, N., Fialip, J., Eschalier, A., Coudore, F. (2000). Assessment of allodynia and hyperalgesia after cisplatin administration to rats, *Neurosci Lett*, 291: 73-76.
- Aycan, İ.Ö., Tüfek, A., Tokgöz, O., Evliyaoğlu, O., Fırat, U., Kavaka, G.Ö., Turgut, H., Yüksel, M.U. (2014). Thymoquinone treatment against acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats, *Int J Surg*, 12, 3, 213–218.
- Aydınlı, I. (2005). Ağrının Patofizyolojisi. *Ağrı*. 26 (özel ek B):8-13.
- Bacak, E. (2010). Yağlı Diyet İle Beslenen Sıçanlarda Timokinon'un Plazma Leptin, Karnitin, Paraoksanaz, Tiroid Hormonları, İnsülin ve Glikoz İle Lipid Profiline Etkilerinin Araştırılması, Veteriner Biyokimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Afyonkarahisar.
- Badary O.A., Nagı, M.N., Al-Shabanah, O.A., Al-Sawaf, H.A., Al-Soharbanı, M.O, And Al-Bekairı, A.M. (1997). Thymoquinone ameliorates the nephrotoxicity induced by cisplatin in rodents and potentiates its antitumor activity, *Physiol Pharmacol*, 75: 1356–1361.
- Badary, O.A., Al-Shabanah, O.A., Nagı, M.N., Al- Bekairi, A.M., Elmazzar, M.A. (1998). Acute and subchronic toxicity of thymoquinone in mice. *Drug Dev Res*, 44(2–3):56-61.
- Badary, O.A. (1999). Thymoquinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 67(2): 135–142.
- Badary, O.A., Abdel-Naim, A.B., Abdel-Wahab, M.H., Hamada, F.M. (2000). The influence of thymoquinone on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats, *Toxicology*. 143(3): 219-226.
- Badary, O.A., Gamal El-din, A.M. (2001). Inhibitory effect of thymoquinone against 20-methylcholanthrene-induced fibrosarcoma tumorigenesis, *Cancer Detect Prev* 25(4):362–368.
- Badary, O.A., Taha, R.A., Gamal el-Din, A.M., Abdel-Wahab, M.H. (2003). Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger, *Drug Chem Toxicol*, 26(2): 87-98.
- Badary, O.A., Abd-Ellah, M.F., El-Mahdy, M.A., Salama, S.A., Hamada, F.M. (2007). Anticlastogenic activity of thymoquinone against benzo(a)pyrene in mice, *Food and Chemical Toxicology*. 45: 88–92.
- Badr, G., Alwasel, S., Ebaid, H., Mohany, M., Alhazza, I. (2011). Perinatal supplementation with thymoquinone improves diabetic complications and T cell immune responses in rat offspring, *Cell Immunol*, 267, 2, 133-140.
- Badr, G., Mahmoud, M.H., Farhat, K., Waly, H., Al-Abdin, O.Z. ve Rabah, D.M. (2013). Maternal supplementation of diabetic mice with thymoquinone protects their offspring from abnormal obesity and diabetes by modulating their lipid profile and free radical production and restoring lymphocyte proliferation via PI3K/Akt signaling, *Lipids Health Dis*, 12, 37, 1-10.

- Balasubramanyan, S., Sharma, S.S. (2008). Protective effect of adenosine in diabetic neuropathic pain is mediated through adenosine A1-receptors. *Indian J Physiol Pharmacol*, 52 (3) : 233–242.
- Balduz, M. (2014). Pregabalinin Diyabetik Ratlarda Beyin Dokusu ve Siyatik Sinir Üzerine Koruyucu Etkisinin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Elazığ, Sayfa no:40, 51.
- Bamosa, A.O., Ali, B.A., al-Hawsawi, Z.A. (2002). The effect of thymoquinone on blood lipids in rats, *Indian J Physiol Pharmacol*. 46(2): 195-201.
- Banerjee, S., Kaseb, A.O., Wang, Z., Kong, D., Mohammad, M., Padhye, S., Sarkar, F.H., Mohammad, R.M. (2009). Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer, *Cancer Research*. 69(13): 575–83.
- Barakat, E.M., El Wakeel, L.M., Hagag, R.S. (2013). Effects of Nigella sativa on outcome of hepatitis C in Egypt, *World J Gastroenterol*, 19 (16):2529-2536.
- Baron, R., Mayoral, V., Leijon, G. ve ark. (2009). Efficacy and safety of combination therapy with 5 % lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy, *Curr Med Res Opin*, 25: 1677–1687.
- Baynes, J.W. (1991). Role of oxidative stress in development of complications in diabetes, *Diabetes*, 40(4):405-412.
- Baynes, J.W., Thorpe, S.R. (1996). The role of oxidative stress in diabetic complications, *Curr Opin Endocrinol* 3: 277-284.
- Baytop, T. (1984). Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi. İstanbul Üniversitesi Yayınları, No: 3255, İstanbul, pp. 211.
- Beheshti, F., Khazaei, M., Hosseini, M. (2016). Neuropharmacological effects of *Nigella sativa*, *Avicenna J Phytomed*, 6 (1): 124-141.
- Benbow, S.J., Wallymahmed, M.E., Macfarlane, I.A. (1998). Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *QJ Med*, 91: 733-737.
- Ben-Menachem, E. (2004). Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*, 45: 13-18.
- Bennett, G.J., Xie, Y.K. (1988). A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 33: 87-107.
- Bennett, M.I. (2006). Diagnosing Neuropathic Pain in Clinical Practice. Oxford University Press. p.28.
- Bhadada, S.K., Sahay, R.K., Jyotsna, V.P., Agrawa, J.K. (2001). Diabetic neuropathy: current concepts, *Journal Indian Academy of Clinical Medicine*. 2: 305-318.
- Biessels, G.J., Kappelle, A.C., Bravenboer, B., Erkelens, D.W., Gispen, W.H. (1994). Cerebral function in diabetes mellitus, *Diabetologia*, 37, 643-650.
- Bingöl, Z.A. (2008). Diabetik Ratlarda Levetirasetam ve Gabapentin Ağrı Yanıtlarının Hot Plate Yöntemiyle Karşılaştırılması, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Elazığ, Sayfa no:32.
- Birrell, A.M., Heffernan, S.J., Anselin, A.D., McLennan, S., Church. D.K., Gillin, A.G. (2000). Functional and structural abnormalities in the nerves of type 1 diabetic baboons: aminoguanidine treatment does not improve nerve function, *Diabetologia*, 43, 110-116.
- Blackburn-Munro, G., Blackburn-Munro, R. E., (2001). Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence, *Neuroendocrinol*, 13 (12): 1009-1023.

- Blom, S. (1962). Trigeminal neuralgia: its treatment with a new anticonvulsant drug (G-32883). *Lancet*, 1(7234): 839–840.
- Blommel, M.L., Blommel, A.L. (2007). Pregabalin: an antiepileptic agent useful for neuropathic pain, *Am J Health Syst Pharm*, 64: 1475-82.
- Bolzan, A.D., Bianchi, M.S. (2002). Genotoxicity of streptozotocin, *Mutation Research*, 512, 121-134.
- Boru, U.T., Alp, R., Sargin, H., Koçer, A., Sargin, M., Luleci, A., Yayla, A. (2004). Prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients attending a diabetes center in Turkey, *Endocr J*, 51: 563-567.
- Boskabady, M.H., Mohsenpoor, N., Takaloo, L. (2010). Antiasthmatic effect of *Nigella sativa* in airways of asthmatic patients. *Phytomedicine*, 17: 707–713.
- Boulton, A. J. M. (2007). Diyabetik nöropati: sınıflanması, ölçümü, tedavisi, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2 (3): 142-144.
- Boulton, A.J. (2003). Treatment of symptomatic diabetic neuropathy, *Diabetes Metab Res Rev*, 19 Suppl 1:S16-21.
- Boulton, A.J.M., Knight, G., Drury, J., Ward, J.D. (1985). The prevalence of symptomatic, diabetic neuropathy in an insulin treated population, *Diabetes Care*, 8(2): 125-128.
- Boulton, A.J.M., Vinik, A.I., Arezzo, C.J, Bril, V., Feldman, E.I., Freeman, R., Malik, R.A., Maser, R.E., Sosenko, J.M., Ziegler, D. (2005). Diabetic Neuropathies—a Statement by the American Diabetes Association, *Diabetes Care*. 28: 956-962.
- Bourgou, S., Pichette, A., Marzouk, B., Legault, J. (2010). Bioactivities of black cummin essential oil and its main terpenes from Tunisia, *South African Journal of Botany*, 76: 210-6.
- Brandt, C., May, T.W., Pohlmann-Eden, B., Nieder, E, Elsner, H., Witte-Boelt, K., Schuermann, I., Ebner, A. (2009). Retention rate of pregabalin in drug-resistant epilepsy: 1- year follow-up, single-centre observation in 105 consecutive, adult patients, *Seizure*, 18: 634-638.
- Briley, M. (2004). Clinical experience with dual action antidepressants in different chronic pain syndromes, *Human Psychopharmacology*, 19 (Suppl. 1), S21–25.
- Brodie, M.J. (2004). Pregabalin as adjunctive therapy for partial seizures, *Epilepsia*, 45(Suppl 6): 19-27.
- Bromley, L. (2006). Pre-emptive analgesia and protective premedication. What is the difference? *Biomedicine & pharmacotherapy*, 60(7): p. 336-340.
- Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications, *Nature*, 414, 813–820.
- Budancamanak, M., Kanter, M., Demirel, A., Ocakcı, A., Uysal, H., Karakaya, C. (2006). Protective effects of thymoquinone and methotrexate on the renal injury in collagen-induced arthritis, *Arch Toxicol*, 80: 768–776.
- Burits, M. ve Bucar, F. (2000). Antioxidant activity of *N. sativa* Essential oil, *Phytother Res*, 14(5): 323-328.
- Cada, D.J., Levien, T., Baker, D.E. (2006). Pregabalin, *Hospital Pharmacy*, 41(2): 157- 172.
- Cameron, N.E. ve Cotter, M.A. (2002). Effects of protein kinase C β inhibition on neurovascular dysfunction in diabetic rats: interaction with oxidative stress and essential fatty acid dysmetabolism, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 18: 315–323.

- Cameron, N.E., Cotter, M.A., Jack, A.M., Basso, M.D., Hohman, T.C. (1999). Protein kinase C effects on nerve function, perfusion, Na⁺,K⁺-ATPase activity and glutathione content in diabetic rats, *Diabetologia*, 42: 1120-1130.
- Cameron, N.E., Eaton, S.E., Cotter, M.A., Tesfaye, S. (2001). Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy, *Diabetologia*, 44: 1973–1988.
- Can, D.Ö. (2007). Deneysel Diabetin Neden Olduğu Metabolik ve Davranışsal Değişimler Üzerine İnsülinin ve *hypericum perforatum* l. Ekstresinin Etkileri. Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.
- Can, Ö.D., Üçel, U.İ., Özkay, Ü.D., Dikmen, M. (2017). Effect of mianserin on streptozotocin-induced hyperglycemia and metabolic alterations in rats. *Çukurova Medical Journal*, ;42(1):103-119.
- Cayley, W.E. (2006). Antidepressants for the treatment of neuropathic pain, *Am Fam Physician*, 73: 1933-4.
- Cecil Textbook of Medicine (21st edition) (2000). W.B. Saunders Company, ISBN:0-7216-7995-1, p:1263-1283.
- Ceriello, A. (1997). Acute hyperglycemia and oxidative stress generation, *Diabetic Medicine*, 14, 45-49.
- Ceyhan, M., Tan, E. (2008). Yeni Bir Antikonvulsan Pregabalin: Preklinik Veriler. *Türk Nörol Dergisi*, 14(3): 161-171.
- Chaieb, K., Kouidhi, B., Jrah, H., Mahdouani, K., Bakhrouf, A. (2011). Antibacterial activity of Thymoquinone, an active principle of *Nigella sativa* and its potency to prevent bacterial biofilm formation, *BMC Complement Altern Med*. 11: 29.
- Chapman, V., Suzuki, R., Dickenson, A. H. (1998). Electrophysiology characterization of spinal neuronal response properties in anesthetized rats after ligation of spinal nerves L5-L6. *J. Physiol (Lond)*, 507: 881-894.
- Chehl, N., Chipitsyna, G., Gong, Q., Yeo, C.J., Arafat, H.A. (2009). Anti-inflammatory effects of the *Nigella sativa* seed extract, thymoquinone, in pancreatic cancer cells, *HPB (Oxford)*, 1(5): 373-81.
- Chen, S. R., Samoriski, G., Pan, H. L. (2009). Antinociceptive effects of chronic administration of uncompetitive NMDA receptor antagonists in a rat model of diabetic neuropathic pain, *Neuropharmacology*, 57(2): 121–126.
- Chong, M.S., Brandner, B. (2006). Neurogenic agents and pain, New strategies, *Biomed Pharmacother*, 60: 318-22.
- Chu, Q., Moreland, R., Yew, N.S., Foley, J., Ziegler, R., Scheule, R.K. (2008). Systemic insulin-like growth factor-1 reverses hypoalgesia and improves mobility in a mouse model of diabetic peripheral neuropathy, *The American Society of Gene Therapy*, 16(8):1400–1408.
- Clarke, G., Wright, D.M. (1984). A comparison of analgesia and suppression of oxytocin release by opiates, *Br. J. Pharmac.* 83: 799-806.
- Colombo, B., Annovazzi, P. O. (2006). Comi G. Medications for neuropathic pain: Current trends, *Neurol Sci*, 27 (Suppl 2): 183-189.
- Coste, T.C., Gerbi, A., Vague, P., Pieroni, G., Raccach, D. (2003). Neuroprotective effect of docosahexaenoic acid-enriched phospholipids in experimental diabetic neuropathy, *Diabetes*, 52: 2578-85.
- Courteix, C., Eschalier, A., Lavarenne, J. (1993). Streptozocin-induced diabetic rats: behavioral evidence for a model of chronic pain, *Pain*, 53: 81-88.

- Cross, C.E., Halliwell, B., Borish, E.T., Pryor, W.A., Ames, B.N., Saul, R.L., McCord, J.M., Harman, D. (1987). Oxygen radicals and human disease, *Annals of Internal Medicine*, 107(4): 526-545.
- Çelik, F., Göçmez, C., Karaman, H., Kamaşak, K., Kaplan, İ., Akıl, E., Tufek, A., Guzel, A., Uzar, E. (2014). Therapeutic Effects of Thymoquinone in a Model of Neuropathic Pain, *Current Therapeutic Research*, 76; 11–16.
- Çorakçı, A. (1997). Diyabetik Nöropati, *Galenos Aylık Sağlık Meslek Dergisi*, 1: 51.
- Daba, M.H., Abdel-Rahman, M.S.(1998). Hepatoprotective activity of thymoquinonein isolated rat hepatocytes, *Toxicol Lets*, 95(1):23–29.
- DaCosta DiBonaventura, M., Cappelleri, J. C., Joshi, A. V. A. (2011). Longitudinal assessment of painful diabetic peripheral neuropathy on health status, productivity, and health care utilization and cost, *Pain Med.*, 12(1): 118-126.
- Darakhshan, S., Bidmeshki Pour, A., Hosseinzadeh Colagar, A., Sisakhtnezhad, S. (2015). Thymoquinone and its therapeutic potentials, *Pharmacol Res*, 95-96: 138-158.
- Davies, M., Brophy, S., Williams, R., Taylor, A. (2006). The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 29: 1518-1522.
- Dehghani, H., Hashemi, M., Entezari, M., Mohsenifar, A. (2015). The comparison of anticancer activity of thymoquinone and nanothymoquinone on human breast adenocarcinoma, *Iran. J. Pharm. Res.* 14(2) :539.
- Demirci, F., Berber, H., Işcan, G. (2008). Biyokatalizörler Yardımıyla p-Simen'den Timokinon ve Benzeri Biyoaktif Metabolitlerin Üretimi. *Temel Bilimler Araştırma Grubu (TBAG), Proje No: 106T117*, Eskişehir.
- Devor, M. (2006). Sodium channels and mechanisms of Neuropathic pain, *J Pain*, 7 (Suppl15): 3-12.
- Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu (2013). Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 6. Baskı, Ankara: Miki Matbaacılık San. ve Tic. Ltd.Şti., 21-22.
- DiGuseppi, J., Fridovich, I. (1984). The toxicology of molecular oxygen, *Crit Rev Toxicol*, 12(4): 315-42.
- Dincer, Y., Akcay, T., Alademir, Z., İlkova, H. (2002). Effect of oxidative stress on glutathione pathway in red blood cells from patients with insulin-dependent diabetes mellitus, *Metabolism*, 51 (10), 1360-1362.
- Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function, *Physiological Reviews*, 82, 47–95.
- Duby, J.J., Campbell, R.K., Setter, S.M., White, J.R., Rasmussen, K.A. (2004). Diabetic neuropathy: An intensive review, *Am J Health-Syst Pharm*, 61: 160-176.
- Dyck, P.J., Kratz, K.M., Karnes, J.L., Litchy, W.J., Klein, R., Pach, J.M., Wilson, D.M., O'Brien, P.C., Melton, L.J. (1993). The prevalence by staged severity o various types of diabetes neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort, *Neurology*, 43: 817–824.
- Dyck, P.J., Feldman, E.L., Vinik, A.I. (2017). july 12. Nerve Damage (DiabeticNeuropathies) https://www.niddk.nih.gov/health-information/diabetes/overview/preventing_problems/nerve-damagediabetic-neuropathies.

- Edelstein, D., Brownlee, M. (1992). Mechanistic studies of advanced glycosylation end product inhibition by aminoguanidine, *Diabetes*, 41(1): 26-9.
- Eisenberg, E., Lurie, Y., Braker, C., Daoud, D., Ishay, A. (2001). Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study, *Neurology*, 57: 505-9.
- Eisenberg, E., McNicol, E. D., Carr, D. B. (2005). Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *JAMA*, 293: 3043-3052.
- El Gazzar, M., El Mezayen, R., Marecki, J.C., Nicolls, M.R., Canastar, A., Dreskin, S.C. (2006a). Antiinflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation, *Int Immunopharm*, 6(7): 1135-1142.
- El Gazzar, M., El Mezayen, R., Nicolls, M.R., Marecki, J.C., Dreskin, S.C. (2006b). Downregulation of leukotriene biosynthesis by thymoquinone attenuates airway inflammation in a mouse model of allergic asthma, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1760: 1088–1095.
- El Gazzar, M.A., El Mezayen, R., Nicolls, M.R., Dreskin S.C. (2007). Thymoquinone attenuates proinflammatory responses in lipopolysaccharide-activated mast cells by modulating NF-kappaB nuclear transactivation, *Biochimica et Biophysica Acta*, 177: 556–564.
- El Mezayen, R., El Gazzar, M., Nicolls, M.R., Marecki, J.C., Dreskin, S.C., Nomiyama, H. (2006). Effect of thymoquinone on cyclooxygenase expression and prostaglandin production in a Mouse model of allergic airway inflammation, *Immunology Letter*, 106(1): 72-81.
- El Tahir, K.E., Ashour, M.M., Al-Harbi, M.M. (1993). The cardiovascular actions of the volatile oil of the black seed (*Nigella sativa*) in rats: elucidation of the mechanism of action, *Gen Pharmacol*, 24(5): 1123-1131.
- El-Abhar, H.S., Abdallah, D.M., Saleh, S. (2003). Gastroprotective activity of nigella sativa oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia/reperfusion in rats, *J Ethnopharmacol*, 84, 2-3, 251-258.
- Elbarbry, F., Ragheb, A., Marfleet, T., Shoker, A. (2012). Modulation of hepatic drug metabolizing enzymes by dietary doses of thymoquinone in female New Zealand White rabbits, *Phytother Res*, 26(11):1726–1730.
- El-Dakhakhany, M. (1965). Studies on the Egyptian *Nigella sativa* L: Some pharmacological properties of its seed's active principle in comparison to its dihydro-compound and its polymer, *Arzneimittelforschung*, 15(10):1227–1229.
- El-Dakhakhny, M., Madi, N.J., Lembert, N., Ammon, H.P. (2002). *Nigella sativa* oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats, *J Ethnopharmacol*, 81(2): 161-164.
- El-Mahdy, M.A., Zhu, Q., Wang, Q-E., Wani, G., Wani, A.A. (2005). Thymoquinone induces apoptosis through activation of caspase-8 and mitochondrial events in p53-null myeloblastic leukemia HL-60 cells, *Int J Cancer*, 117, 409-417.
- El-Mahmoudy, A., Matsuyama, H., Borgan, M.A., Shimizu, Y., El-Sayed, M.G., Minamoto, N. (2002). Thymoquinone suppresses expression of inducible

- nitric oxide synthase in rat macrophages, *Intl J Immunopharmacol*, 2(11), 1603-1611.
- El-Mahmoudy, A., Shimizu, Y., Shiina, T., Matsuyama, H., El-Sayed, M., Takewaki, T. (2005b). Successful abrogation by thymoquinone against induction of diabetes mellitus with streptozotocin via nitric oxide inhibitory mechanism, *Int Immunopharmacol*, 5(1): 195-207.
- El-Mahmoudy, A., Shimizu, Y., Shiina, T., Matsuyama, H., Nikami, H., Takewaki, T. (2005a). Macrophage-derived cytokine and nitric oxide profiles in type I and type II diabetes mellitus: effect of thymoquinone, *Acta Diabetol*, 42, 1, 23–30.
- El-Saleh, S.C., Al-Sagar, O.A., Al-Khalaf, M.I. (2004). Thymoquinone and *Nigella sativa* oil protection against methionine-induced hyperhomocysteinemia in rats, *International Journal of Cardiology*, 93: 19–23.
- Enomoto, S., Asano, R., Iwahori, Y., Narui, T., Okada, Y., Singab, A.N., Okuyama, T. (2001). Hematological studies on black cumin oil from the seeds of *N sativa* L. *Biol Pharm Bull*, 24: 307-310.
- Erbas, T., Ertas, M., Yucel A, Keskinaslan, A., Senocak, M. (2005). TURNEP Study Group. Assessment of Severity of Neuropathy by Electromyography among Diabetic Neuropathy Patient Population Attending to the Turkish University Hospital Outpatient Clinics. Poster presented at World Congress of Neurology.
- Erdine, S. (2002). Ağrı Mekanizmaları. Erdine S. (Ed.), 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 20–29.
- Erdine, S. (2007). Ağrı, Erdine, S. (Ed.), Nobel Tıp Kitabevi. vol. Üçüncü baskı, İstanbul.
- Erdoğan, G. (2003). Diabetes Mellitusun Komplikasyonları. Klinik Endokrinoloji. Günes Yayınevi, Ankara, 293-301.
- Eroğlu, L. (2002). Periferik Analjezikler. Ağrı, Erdine, S. (Ed.) Abdi İbrahim, Algoloji Derneği, İstanbul, 487-495.
- Ertaş, M. (2004). Nöroloji. Öge, A.E. (Ed.), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları, Nobel kitabevi, 617-618.
- Ertekin, C. (19969). Ağrının Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi: Ağrı ve Tedavisi. Yapım Matbaacılık, İzmir, 1-18.
- Ezenwaka, C.E., Seales, D., Surujlal, R., Mathura, R.P. (2009). Glycated haemoglobin A1c measurement in stored whole blood sample is reliable for clinical use, *West Indian Med J*, 58(1): 17-20.
- Fararh, K.M., Atoji, Y., Shimizu, Y., Takewaki, T. (2002). Insulinotropic properties of *Nigella sativa* oil in Streptozotocin plus Nicotinamide diabetic hamster, *Res Vet Sci*, 73(3):279-282.
- Fararh, K.M., Ibrahim, A.K., Elsonosy, Y.A. (2010). Thymoquinone enhances the activities of enzymes related to energy metabolism in peripheral leukocytes of diabetic rats, *Res Vet Sci*, 88, 3, 400–404.
- Fararh, K.M., Shimizu, Y., Shiina, T., Nikami, H., Ghanem, M.M., Takewaki, T. (2005). Thymoquinone reduces hepatic glucose production in diabetic hamsters, *Res Vet Sci*, 79, 3, 219–223.
- Farkhondeh, T., Samarghandian, S., Borji, A. (2017b). An overview on cardioprotective and antidiabetic effects of thymoquinone, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(9): 849–854.

- Farkhondeh, T., Samarghandian, S., Hozeifi, S., Azimi-Nezhad, M. (2017a). Therapeutic effects of thymoquinone for the treatment of central nervous system tumors: A review, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 96: 1440–1444.
- Ferdous, A.J., Islam, S.N., Ahsan, M., Hasan, C.M., Ahmed, Z.U. (2006). In vitro antibacterial activity of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds against multiple drug-resistant isolates of *Shigella* spp. and isolates of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli*, *Phytotherapy Research*, 6(3):137–140.
- Fleetwood-Walker, S.M., Quinn, J.P., Wallace, C., Blackburn-Munro, G., Kelly, B.G., Fiskerstrand, C.E. ve diğ. (1999). Behavioural changes in the rat following infection with varicella-zoster virüs, *J Gen Virol*, 80: 2433-2436.
- Flesar, J., Havlik, J., Kloucek, P., Rada, V., Titera, D., Bednar, M., Stropnický, M., Kokoska, L. (2010). In vitro growth-inhibitory effect of plant-derived extracts and compounds against *Paenibacillus* larvae and their acute oral toxicity to adult honey bees, *Vet Microbiol* 145(1-2):129–133.
- Fong, D.S., Aiello, L., Gardner, T.W., King, G.L., Blankenship, G., Cavallerano, J.D. ve ark.(2004). Retinopathy in diabetes, *Diabetes Care*, 27(suppl 1): 84-7.
- Fouad, A.A., Alwadani, F. (2015). Ameliorative effects of thymoquinone against eye lens changes in streptozotocin diabetic rats, *Environ Toxicol Pharmacol*, 40(3):960-965.
- Fouda, A.M.M., Daba, M.H.Y., Dahab, G.M., Sharaf El-Din, O.A. (2008). Thymoquinone ameliorates renal oxidative damage and proliferative response induced by mercuric chloride in rats, *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 103: 109–118.
- Fox, A., Eastwood, C., Gentry, C., Manning, D., Urban, L. (1999). Critical evaluation of the streptozotocin model in the rat, *Pain*, 81: 307-316.
- Galer, B. S., Gianas, A., Jensen, M. P. (2000). Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life, *Diabetes Res Clin Pract*, 47: 123-128.
- Gali-Muhtasib, H., Diab-Assaf, M., Boltze, C., Al-Hmaira, J., Hartig, R., Roessner, A. ve ark.(2004a). Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism, *Int J Oncol*, 25(4): 857-866.
- Gali-Muhtasib, H.U., Abou Kheir, W.G., Kheir, L.A., Darwiche, N., Crooks, P.A. (2004b). Molecular pathway for thymoquinone-induced cell-cycle arrest and apoptosis in neoplastic keratinocytes, *Anticancer Drugs*, 15 (4): 389–99.
- Gallego, M., Setien, R., Izquierdo, M.J., Casis, O., Casi, O. (2003). Diabetes-induced biochemical changes in central and peripheral catecholaminergic systems, *Physiol. Res.*, 52: 735-741.
- Ganong. W. F. (1999). Tıbbi Fizyoloji (19. Baskı), Barış Kitabevi, İstanbul.
- Gediman, M. (2016). Diyabetik Sıçanlarda Agomelatin Uygulamasının Nöropatik Ağrı ve Nosiseptif Nöronlar Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Anatomi Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, Sayfa:8-9,14.
- Ghannadi, A., Hajhashemi, V., Jafarabadi, H. (2005). An investigation of the analgesic and anti-inflammatory effects of *Nigella sativa* seed polyphenols, *J MedFood*, 8: 488–493.

- Gholamnezhad, Z., Havakhah, S., Boskabady, M. H. (2016). Preclinical and clinical effects of *Nigella sativa* and its constituent, thymoquinone: A review, *Journal of Ethnopharmacology*, 190: 372–386.
- Ghosheh, O.A., Houdi, A.A., Crooks, P.A. (1999). High performance liquid chromatographic analysis of the pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (*L. Nigella sativa*), *J Pharm Biomed Anal*, 19, 5, 757–762.
- Giardino, I., Edelstein, D., Brownlee, M. (1996). Bcl-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation end products in bovine endothelial cells, *The Journal of Clinical Investigation*, 97 (6), 1422-1428.
- Giardino, I., Fard, A.K., Hatchell, D.L., Brownlee, M. (1998). Amino guanidine inhibits reactive oxygen species formation, lipid peroxidation and oxidant-induced apoptosis, *Diabetes*, 47 (7), 1114-1120.
- Gilhotra, N., Dhingra, D. (2011). Thymoquinone produced antianxietylike effects in mice through modulation of GABA and NO levels, *Pharmacol Rep*, 63: 660-669.
- Goodchild, C.S., Kolosov, A., Tucker, A.P., Cooke, I. (2008). Combination Therapy with Flupirtine and Opioid: Studies in Rat Pain Models, *Pain Medicine*, 9(7):928-938.
- Gökce, E.C., Kahveci, R., Gökce, A., Cemil, B., Aksoy, N., Sargon, M.F., Kısa, Ü., Erdoğan, B., Güvenç, Y., Alagöz, F., ve Kahveci, O. (2016). Neuroprotective effects of thymoquinone against spinal cord ischemia-reperfusion injury by attenuation of inflammation, oxidative stress, and apoptosis, *J Neurosurg Spine*, 24: 949–959.
- Görmüş, U., Özmen, D. (2005). cGMP and Its Clinical Importance: Review, *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 25: 678-687.
- Gries F.A , Cameron N. E., Low P.A. (2003). Diabetes Mellitus, *Textbook of Diabetic Neuropathy*, 1-16.
- Guay, D.R.P. (2005). Pregabalin in neuropathic pain: a more "pharmaceutically elegant" gabapentin, *Am J Geriatr Pharmacother*, 3(4):274-287.
- Guyton, A.C., Hall, J. E. (1996). *Textbook of Medical Physiology* (8th Ed.), Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
- Güllü, E.B., Avcı, G. (2013). Timokinon: *Nigella Sativa*'nın biyoaktif komponenti, *Kocatepe Vet J*, 6(1): 51-61.
- Gündüz, H., Dede, S., Ağaoğlu, Z.T., Atasoy, N., Mert, N. (2003). Serum trace elements status of rabbits supplemented with *nigella sativa*, vitamins C and E and selenium against damage by n-methyl-n'-nitro-n-nitrosoguanidine, *Biol Trace Elem Res*, 89, 65-73.
- Güner, A. (2005). Diabetik hastaların Diabetik Ayak ile ilgili Bilgi ve tutumlarının irdelenmesi ve HbA1c'nin Diabetik Ayak ile ilişkisi, T.C. Sağlık Bakanlığı Taksim Eğitim ve araştırma Hastanesi Aile Hekimliği, Uzmanlık Tezi, İstanbul, Türkiye.
- Güvener, N. (1997). Diabetik Nöropati. İliçin, G., Biberoglu, K., Ünal, S, Akalın, S., Süleymanlar, G. (editörler), *Temel İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi*, İstanbul, 2: 21-25.
- Güzelsoy, P., Aydın, S., Başaran, N. (2018). Çörek Otunun (*Nigella Sativa L.*) Aktif Bileşeni Timokinonun İnsan Sağlığı Üzerine Olası Etkileri, *J Lit Pharm Sci*, 7(2):118-35.

- Ha, H., Kim, K.H. (1999). Pathogenesis of diabetic nephropathy: the role of oxidative stress and protein kinase C, *Diabetes Res Clin Prac*, 45, 2-3, 147-151.
- Ha, K.Y., Kim, Y.H., Rhyu, K.W., Kwon, S.E. (2008). Pregabalin as a neuroprotector after spinal cord injury in rats, *Eur Spine J*, 17: 864-872.
- Hadjzadeh, M.A.R., Mohammadian, N., Rahmani, Z., Rassouli, F.B. (2008). Effect of thymoquinone on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats, *Urol J*, 5(3):149-55.
- Hajhashemi, V., Ghannadi, A., Jafarabadi, H. (2004). Black cummin seed essential oil, as a potent analgesic and antiinflammatory drug, *Phytother Res*, 18, 3, 195-199.
- Halawani, E. (2009). Antibacterial activity of thymoquinone and thymohydroquinone of *Nigella sativa L.* and their interaction with some antibiotics, *Advances in Biological Research*, 3(5-6): 148-152.
- Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Sağlıklı Beslenme ve Hareket Dairesi Başkanlığı.(2018). Erişim Tarihi: 04.12.2018.
(<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/beslenmehareket-haberler/30-14-kas%C4%B1m-2017-d%C3%BCnya-diyabet-g%C3%BCn%C3%BC-2.html>).
- Hamdy, N.M., Taha, R. (2009). Effects of nigella sativa oil and thymoquinone on oxidative stress and neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats, *Pharmacology*, 84: 127-134.
- Hanafy, M.S., Hatem, M.E. (1991). Studies on the antimicrobial activity of *Nigella sativa* seed (black cummin), *J Ethnopharmacol*, 34(2-3):275–278.
- Hans, G., Masquelier, E., De Cock, P. (2007). The diagnosis and management of neuropathic pain in daily practice in Belgium: an observational study, *BMC Public Health*, 7: 170. <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/7/170>.
- Hansson, P. (2004). Post-stroke pain case study: clinical characteristics, therapeutic options and long-term follow-up, *Eur J Neurol*, 11: 22-30.
- Hansson, P., Lacerenza, M., Marchettini, P. (2001). Neuropathic Pain: Pathophysiology And Treatment, IASP Pres, *Seattle*, 1-18.
- Haq, A., Abdullatif, M., Lobo, P.I., Khabar, K.S., Sheth, K.V., al-Sedairy, S.T. (1995). *Nigella sativa*: effect on human lymphocytes and polymorphonuclear leukocyte phagocytic activity, *Immunopharmacology*, 30(2): 147-155.
- Haq, A., Lobo, P.I., Al-Tufail, M., Rama, N.R., Al-Sedairy, S.T. (1999). Immunomodulatory effect of *Nigella sativa* proteins fractionated by ion exchange chromatography, *Int J Immunopharmacol*, 21(4): 283-295.
- Harzallah, H.J., Neffati, A., Skandrani, I., Maaloul, E., Chekir-Ghedira, L., Mahjoub, M. (2010). Antioxidant and antigenotoxic activities of *Globularia alypum* leaves extracts, *J Med Plant Res*, 4(19): 2048–2053.
- Hasanein, P., Parviz, M., Keshavarz, M., Javanmardi, K., Mansoori, M., Soltani, N. (2006). Oral magnesium administration prevents thermal hyperalgesia induced by diabetes in rats, *Diabetes Research and Clinical Practice*, 73: 17–22.
- Hawsawi, Z.A., Ali, B.A., Bamosa, A.O. (2001). Effect of *Nigella sativa* (Black Seed) and thymoquinone on blood glucose in albino rats, *Ann Saudi Med*, 21(3-4): 242-244.
- Herr, R.R., Eble, T.E., Bergy, M. E., Jahnke, H. K. (1960). Isolation and characterization of streptozotocin, *Antibiotics Annual*, 7, 236-240.

- Hosseinzadeh, H., Parvardeh, S. (2004). Anticonvulsant effects of thymoquinone, the major constituent of *N sativa* seeds in mice, *Phytomedicine*, 11, 56-64.
- Hosseinzadeh, H., Taiari, S., Nassiri-Asl, M. (2012). Effect of thymoquinone, a constituent of *Nigella sativa L.* on ischemia-reperfusion in rat skeletal muscle, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 385, 5, 503-508.
- Houghton, P.J., Zarka, R., de las Heras, B., Hoult, J.R. (1995). Fixed oil of *Nigella sativa* and derived thymoquinone inhibit eicosanoid generation in leukocytes and membrane lipid peroxidation, *Planta Med.* 61(1):33-36.
- Huang, E.P. (1997). Synaptic plasticity: a role for nitric oxide in LTP, *Curr Biol*, 7(3): p. R141-143.
- Hull Vance, S., Benghuzzi, H., Tucci, M. (2010). Inhibition of bacterial attachment to kidney epithelial cells using thymoquinone, *Biomed Sci Instrum*, 46: 69-74.
- Ibironke, G.F., Saba, O.J., Olopade, F.O. (2004). Glycemic control and pain threshold in alloxan diabetic rats, *African Journal of Biomedical Research*, 7: 149-151.
- IDF 8. Diyabet Atlası (2018). Erişim Tarihi: 04.12.2018. (<http://reports.instantatlas.com/report/view/846e76122b5f476fa6ef09471965aedd/TUR>).
- IDF Diyabet Atlası Avrupa'nın Genel Görünümü (2013). Altıncı Baskı (<http://www.diabetcemiyeti.org/c/idf-avrupa-diyabet-atlasi>) Erişim Tarihi: 03.12.2018.
- International Association for the Study of Pain- IASP (2005). Erişim: (<http://www.iasp-pain.org/terms>).
- Isotani, H., Kameoka, K. (1999). Hypoglycemia associated with maprotiline in a patient with type I diabetes, *Diabetes Care*, 22(5): 862-863.
- Işık, A.F., Katib, I., Bayram, I., Hanefi Ozbek, H. (2005). A new agent for treatment of acute respiratory distress syndrome: thymoquinone. An experimental study in a rat model, *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 28: 301-305.
- İliçin, G., Ünal, S., Biberoglu., K. (1996). Diabet Mellitus. Temel İç Hastalıkları, Güneş Kitabevi, Ankara, 21-26.
- İmamoğlu, Ş. (2009). Diabetes Mellitus, Deomed, İstanbul, ISBN: 978-975-8882-17-5.
- İrer, S. V., Alper, G. (2004). Deneysel Diyabet Modelleri, Experimental Models of Diabetes Mellitus, *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2 (3): 127-136.
- İsmail, M., Al-Naqeep, G., Chan, K.W. (2010). *Nigella sativa* thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats, *Free Radical Biology & Medicine*, 48(5): 664-72.
- İsmail, N., İsmail, M., Azmi, N.H., Abu Bakar, M.F., Basri, H., Abdullah, M.A. (2016). Modulation of hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human neuronal cells by thymoquinone-rich fraction and thymoquinone via transcriptomic regulation of antioxidant and apoptotic signaling genes, *Oxid Med Cell Longev*, 2528935.
- Javidi, S., Razavi, B. M. ve Hosseinzadeh, H. (2016). A review of neuropharmacology effects of *nigella sativa* and its main component, Thymoquinone, *Phytotherapy Research*, 30: 1219-1229.
- Julius, D., Basbaum, A.I. (2001). Molecular mechanisms of nociception, *Nature*, 413(6852): 203-210.

- Kajimoto, Y., Kaneto, H. (2004). Role of oxidative stress in pancreatic beta-cell dysfunction, *Ann NY Acad Sci*, 1011: 168–176.
- Kaku, M., Vinik, A., Simpson, D.M. (2015). Pathways in the diagnosis and management, *Curr Diab Rep*, 35: 9-16.
- Kalaivanisailaja, J., Manju, V., Nalini, N. (2003). Lipid profile in mice fed a high-fat diet after exogenous leptin administration, *Pol J Pharmacol*. 55(5): 763-769.
- Kanter, M., Demir, H., Karakaya, C., Ozbek, H. (2005). Gastroprotective activity of *Nigella sativa L* oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats, *World J Gastroenterol*, 11(42):6662–6666.
- Kanter, M., Meral, İ., Dede, S., Gündüz, H., Cemek, M., Özbek, H., Uygan, İ. (2003). Effects of *Nigella sativa L.* and *urtica dioca L.* on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and some liver enzymes in CCl₄-treated rats, *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 50, 5, 264-268.
- Kanter, M. (2008a). *Nigella sativa* and derived thymoquinone prevents hippocampal neurodegeneration after chronic toluene exposure in rats, *Neurochem Res*, 33: 579-588.
- Kanter, M. (2008b). Effects of *nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on sciatic nerves in experimental diabetic neuropathy, *Neurochem Res*, 33: 87–96.
- Karlı, N. (2009). Nöropatik Ağrı Semptomları. Nöropatik Ağrı, Tan, E. (Ed.), Türk Nöroloji Derneği, Nobel Yayıncılık, Ankara, 87-90.
- Kaseb, A.O., Chinnakannu, K., Chen, D., Sivanandam, A., Tejwani, S., Menon, M. ve ark.(2007). Androgen receptor and E2F-1 targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer, *Cancer Res*. 67(16): 7782-8.
- Kassab, R.B. ve El-Hennamy, R.E. (2017). The role of thymoquinone as a potent antioxidant in ameliorating the neurotoxic effect of sodium arsenate in female rat, *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 4: 160–167.
- Kavoussi, R. (2006) Pregabalin: From molecule to medicine, *Eur Neuropsychopharmacol*, 16 Suppl 2: 128-133.
- Kazancı, B., zdoğan, S., Kahveci, R., Gokce, E.C., Yığıtkanlı, K., Gokce, A., Erdogan B. (2016). Neuroprotective effects of pregabalin against spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats, *Turk Neurosurg*, DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.17959- 16.1.
- Khaled, A.A.S. (2009). Gastroprotective effects of *Nigella Sativa* oil on the formation of stress gastritis in hypothyroidal rats, *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 1(2):143–149.
- Khan, M.A., Anwar, S., Aljarbou, A.N., Al-Orainy, M., Aldebasi, Y.H., Islam, S., Younus, H. (2014). Protective effect of thymoquinone on glucose or methylglyoxal-induced glycation of superoxide dismutase, *Int J Biol Macromol*, 65, 16–20.
- Khan, M.A., Chen, H.C., Tania, M., Zhang, D.Z. (2011). Anticancer activities of *Nigella sativa* (black cumin), *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 8, 5, 226-232.
- Khattab, M.M., Nagi, M.N. (2007). Thymoquinone supplementation attenuates hypertension and renal damage in nitric oxide deficient hypertensive rats, *Phytother Res*, 21: 410–414.

- Kirui, P.K., Cameron, J., Benghuzzi H.A., Tucci, M., Patel, R., Adah, F., Russell, G. (2004). Effects of sustained delivery of thymoquinone on bone healing of male rats, *Biomed Sci Instrum*, 40: 111-116.
- Kim, H.K., Kim, J.H., Gao, X., Zhou, J.L., Lee, I., Chung, K. ve ark.(2006). Analgesic effect of vitamin E is mediated by reducing central sensitization in neuropathic pain, *Pain*. 122: 53-62.
- Kitiyakara, C., Chabrashvili, T., Chen, Y., Blau, J., Karber, A., Aslam, S. ve ark. (2003). Salt intake, oxidative stress, and renal expression of NADPH oxidase and superoxide dismutase, *J Am Soc Nephrol*, 14(11): 2775-2782.
- Kobayashi, T., Taguchi, K., Yasuhiro, T., Matsumoto, T., Kamata, K. (2004). Impairment of PI3-K/Akt pathway underlies attenuated endothelial function in aorta of type 2 diabetic mouse model, *Hypertension*, 44(6): 956-962.
- Koh, P.O., Sung, J.H., Won, C.K., Cho, J.H., Moon, J.G., Park, O.S. ve ark. (2007). Streptozotocin-induced diabetes decreases placenta growth factor (PlGF) levels in rat placenta, *J Vet Med Sci*, 69(9): 877-880.
- Kokoska, L., Havlik, J., Valterova, I., Sovova, H., Sajfrtova, M., Jankovska, I. (2008). Comparison of chemical composition and antibacterial activity of *Nigella sativa* seed essential oils obtained by different extraction method,. *J Food Prot*, 71(12): 2475–2480.
- Kopkan, L., Majid, D.S. (2005). Superoxide contributes to development of salt sensitivity and hypertension induced by nitric oxide deficiency, *Hypertension*, 46(4): 1026-31.
- Kruk, I., Michalska, T., Lichszteid, K. (2000). The effect of thymol and its derivatives on reactions generating reactive oxygen species. *Chemosphere*, 41(7):1059–1064.
- Kundu, J.K., Liu, L., Shin, J.V., Surh, Y.J. (2013). Thymoquinone inhibits phorbol ester-induced activation of NF- κ B and expression of cox-2, and induces expression of cytoprotective enzymes in mouse skin in vivo, *Biochem Biophys Res Commun*, 438, 4, 721–727.
- LaRoche, S. M., Helmers, S. L. (2004). The new antiepileptic drugs: scientific review, *JAMA*, 291(5): 605–614.
- Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes, *Diabetologia*, 51 (2): 216-226.
- Lesser, H. ve ark. (2004). Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy A randomized controlled trial, *Neurology*, 63(11): 2104-2110.
- Leung, J.Y., Kwok, E.W., Liu, G.Y., Pang, C.C. (2010). Attenuated alpha-adrenoceptor-mediated arterial and venous constrictions in rat models of diabetes, *Eur J Pharmacol*, 642(1-3): 128-133.
- Li, Z.G. and Sima, A.A. (2004). C-peptide and central nervous system complications in diabetes, *Experimental Diab. Res*, 5: 79–90.
- Lindsay, T.J., Rodgers, B.C., Savath, V., Hettinger, K. (2010). Treating diabetic peripheral neuropathic pain, *Am Fam Physician*, 15; 82(2): 151-158.
- Liu, S.H., Chang, Y.H., Chiang, M.T. (2010). Chitosan reduces gluconeogenesis and increases glucose uptake in skeletal muscle in streptozotocin-induced diabetic rats, *J Agric Food Che.*, 58(9): 5795-5800.
- Loeser, J.D., Butler, S.H., Chapman, C.R., Turk, D.C. (2001). Bonica's management of pain, third edition. Philadelphia, Lippincot willams amp; wilkins. 373-375.
- Lupidi, G., Scire, A., Camaioni, E., Khalife, K., De Sanctis, G., Tanfani, F., Damiani, E. (2010). Thymoquinone, a potential therapeutic agent of *nigella*

- sativa, binds to site I of human serum albumin, *Phytomedicine*, 17 (10) 714–720.
- Lustman, P. J., Griffith, L. S., Clouse, R. E., Freedland, K. E., Eisen, S. A., Rubin, E. H., Carney, R. M., McGill, J. B. (1997). Effects of nortriptyline on depression and glysemic control in diabetes: Result of a double-blind, placebo-control trial, *Psychosom Med*, 59 (3): 241-250.
- Luszczki, J.J. (2009). Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions, *Pharmacol Rep*. 61: 197-216.
- Mahgoub, A.A. (2003). Thymoquinone protects against experimental colitis in rats, *Toxicology Letters*, 143: 133-/143.
- Mahmood, D., Akhtar, M., Vohora, D., Khanam, R. (2010). Comparison of antinociceptive and antidiabetic effects of sertraline and amitriptyline on streptozocin-induced diabetic rats, *Hum. Exp. Toxicol*, 29 (10): 881-886.
- Malik, R.A., Tesfaye, S., Newrick, P.G., Walker, D., Rajbhandari, S.M., Siddique, I., Sharma, A.K., Boulton, A.J., King, R.H., Thomas, P.K., Ward, J.D. (2005). Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy, *Diabetologia*, 48(3):578-585.
- Mansour, M., Tornhamre, S. (2004). Inhibition of 5-lipoxygenase and leukotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone, *J Enzyme Med Chem*, 19: 431-436.
- Mansour, M.A. (2000). Protective effects of thymoquinone and desferrioxamine against hepatotoxicity of carbon tetrachloride in mice, *Life Sciences*, 66(26): 2583-2591.
- Mansour, M.A., Ginawi, O.T., El-Hadiyah, T., El-Khatib, A.S., Al-Shabanah, O.A., Al-Sawaf, H.A. (2001). Effects of volatile oil constituents of *Nigella sativa* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice: evidence for antioxidant effects of thymoquinone, *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 110(3-4): 239-251.
- Mansour, M.A., Nagi, M.N., El-Khatib, A.S., Al-Bekairi, A.M. (2002). Effects of thy-moquinone on antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation and DT-diaphorase in different tissues of mice: a possible mechanism of action, *Cell Biochem Funct*, 20(2):143–151.
- Mansour, S.A., Mossa, A.H. (2009). Lipid peroxidation and oxidative stress in rat erythrocytes induced by chlorpyrifos and the protective effect of zinc, *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 93, 34–39.
- Marcus. D. (2005). Chronic pain. A primary Care Guide to Practical Management (2 nd edition). Humana Pres, Totawa, NJ, USA, 114-115.
- Maser, R.E., Steenkiste, A.R., Dorman, J.S., Nielsen, V.K., Bass, E.B., Manjoo, Q. ve ark. (1989). Epidemiological correlates of diabetic neuropathy, Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study, *Diabetes*, 38: 1456-1461.
- Masiello, P., Broca, C., Gross, R., Roye, M., Manteghetti, M., Hillaire-Buys, D. ve ark. (1998). Experimental NIDDM: development of a new model in adult rats administered streptozotocin and nicotinamide, *Diabetes*, 47(2): 224-229.
- Mathers, C.D., Loncar, D. (2006). Projections Of Global Mortality And Burden Of Disease From 2002 To 2030. *PLoS Med*. 3(11):e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442. PMID:17132052.
- Mathur, M.L., Gaur, J., Sharma, R., Haldiya, K.R. (2011). Antidiabetic properties of a spice plant *nigella sativa*, *Elmer Press J Endocrinol Metab*, 1, 1, 1-8.

- Max, M. B., Lynch, S. A., Muir, J., Shoaf, S. E., Smollerand, B., Dubner, R. (1992). Effects of desipramine, amitripyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *New Eng. J. Med.*, 326: 1250-1256.
- Max, M.B. (2002). Clarifying the definition of neuropathic pain, *Pain*, 96: 406-407.
- Mc Nittip, K., Newlon, P., Vinik, A.I. (1996). Diabetic Neuropathies. An Overview Of Clinical Aspects Diabetes Mellitus. Le Roith, D. Taylor, S.I., Olefsky, S.M. (editors). New York; 737-750.
- Mc Quay, H., Carrol, D., Jajad, A. R., Wiffen, P., Moore, A. (1995). Antikonvulsant drugs for management of pain: a systematic review, *Br Med J*, 311: 1047-1052.
- Mccall, A.L. (1992). The impact of diabetes on the CNS. *Diabetes*, 41(5):557-570.
- McCormack, K. (1994). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processes. *Pain*, 59: 9-43.
- Medenica, R., Mukerjee, S., Muschart, T., Koffskey, J., Corbit, W. (1993). *Nigella sativa* plant extract increases number and activity of immune component cell in humans, *Exper Hematol*, 21, 3, 1186.
- Mehri, S., Shahi, M., Razavi, B.M., Vahdati Hassani, F., Hosseinzadeh, H. (2014). Neuroprotective effect of thymoquinone in acrylamide-induced neurotoxicity in Wistar rats, *Iran J Basic Med Sci*; 17: 1007-1011.
- Melzack, R., Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: A new theory, *Science*, 150(3699): 971-979.
- Merskey, H., Bogduk, N. editors. (1994). International Association For The Study Of Pain. IASP Pain Terminology. Classification of chronic pain. 2nd ed. IASP Press.
- Mico, J.A., Ardrid, D., Berrocoso, E., Eschalier, A. (2006). Antidepressant and pain, *Trends in Pharmacological Sciences*, 27: 348-354.
- Milan, M. J. (2006). Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and non-rational substrates, drug discovery and therapeutic application, *Pharmacology and Therapeutics*, 110: 135-370.
- Mogil, J.S., Davis, K.D., Derbyshire, S.W. (2010). The necessity of animal models in pain research, *Pain*, 151: 12-17.
- Mohany, M., El-Feki, M., Refaat, I., Garraud, O., Badr, G. (2012). Thymoquinone ameliorates the immunological and histological changes induced by exposure to imidacloprid insecticide, *J Toxicol Sci*, 37 (1):1-11.
- Muçoğlu, C. A. (2017). Farelerde Oluşturulan Deneysel Nöropatik Ağrıda Pregabalın ve Agmatin Etkilerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir.
- Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A. and Rodwell, V.W. (2004). Harper'ın Biyokimyası. 25. Baskı. Çev: Prof. Dr. N. Dikmen, Prof. Dr. T. Özgünen, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
- Mutabagani, A., El-Mahdy, S.A.M. (1997). A study of the anti-inflammatory activity of *Nigella sativa L.* and thymoquinone in rats, *Saudi Pharma J*, 5(2): 110-113.
- Nagi, M.N, Almakkı, H.A. (2009). Thymoquinone supplementation induces quinone reductase and glutathione transferase in mice liver: possible role in

- protection against chemical carcinogenesis and toxicity, *Phytother Res*, 23: 1295–1298.
- Nagi, M.N., Mansour, M.A. (2000). Protective effect of thymoquinone against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: a possible mechanism of protection, *Pharmacol Res*, 41(3): 283–289.
- Nakamura, J., Koh, N., Sakakibara, F., Hamada, Y., Hara, T., Sasaki, H., Chaya, S., Komori, T., Nakashima, E., Naruse, K., Kato, K., Takeuchi, N., Kasuya, Y., Hotta, N. (1998). Polyol pathway hyperactivity is closely related to carnitine Deficiency in the pathogenesis of diabetic neuropathy of Streptozotocin-diabetic rats, *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 287,(3):892-902.
- Namaka, M., Gramlich, C.R., Ruhlen, D. (2004). A treatment algorithm for neuropathic pain, *Clin Ther.* 26: 951-956.
- Namaka, M., Leong, C., Grossberndt, A., Klowak, M., Turcotte, D., Esfahani, F. ve ark. (2009). A treatment algorithm for neuropathic pain: an update, *Consult Pharm*, 24: 885-902.
- Neşe, A.Ç., Ovayolu, N. (2006). Diyabetik ayak ve bakımı, *Atatürk Üniv Hemşirelik Yüksekokulu Derg*, 9, 2, 89-97.
- Nicholson, B. (2000). Gabapentin use in neuropathic pain syndromes, *Acta Neurol Scand*, 101:359-371.
- Nickavar, B., Mojab, F., Javidnia, K., Amoli, M.A. (2003). Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa L.* from Iran, *Z Naturforsch C*, 58, 9-10, 629- 631.
- Niki, E., Yoshida, Y., Saito, Y., Noguchi, N. (2005). Lipid peroxidation: Mechanisms, inhibition, and biological effects, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 668–676.
- Ohsawa, M., Kamei, J. (1999). Possible involvement of spinal protein kinase C in thermal allodynia and hyperalgesia in diabetic mice, *European Journal of Pharmacology*, 372:221–228.
- Omran, O.M. (2014). Effects of thymoquinone on stz-induced diabetic nephropathy: an immunohistochemical study, *Ultrastructural Pathology*, 38(1): 26–33.
- Orhan, Y. (2001). Diabetes Mellitus. Sencer, E. (Ed.), *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 247-286.
- Oyibo, S.O., Prasad, Y.D.M., Jackson, N.J., Jude, E.B., Boulton, A.J.M. (2002). The relationship between blood glucose excursions and painful diabetic peripheral neuropathy: a pilot study, *Diabetic Medicine*, 19: 870–873.
- Önal, S.A. (2004). Ağrı. Önal SA. (editör). *Algoloji*. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1- 20.
- Özyalçın, S.N., Koltka, K., Uyar, M. (2005). Akut ağrı genel bilgiler. Özyalçın, S.N. (Ed.), *Akut ağrı*. Ankara, Güneş Kitabevi, 1-24.
- Pabbidi, R.M., Yu, S.Q., Peng, S., Khardori, R., Pauza, M.E., Premkumar, L.S. (2008). Influence of TRPV1 on diabetes-induced alterations in thermal pain Sensitivity, *Molecular Pain*, 4: 9 (<http://www.molecularpain.com/content/4/1/9>).
- Pari, L., Sankaranarayanan, C. (2009). Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in streptozotocin–nicotinamide induced diabetic rats, *Life Sciences*, 85: 23-26, 830–834.

- Park, E.S., Gao, X., Chung, J.M., Chung, K. (2006). Levels of mitochondrial reactive oxygen species increase in rat neuropathic spinal dorsal horn neurons, *Neurosci Lett*, 391: 108-111.
- Pearce, M.S. (2006). Von Frey's pain spots, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 1317.
- Peterhans, E. (1997). Oxidants and antioxidants in viral diseases: disease mechanisms and metabolic regulation, *J Nutr*, 127 (5 Suppl): 962S–965S.
- Ragheb, A., Attia, A., Elbarbry, F., Prasad, K., Shoker, A. (2009). Attenuated combined action of cyclosporine a and hyperlipidemia on atherogenesis in rabbits by thymoquinone, *eCAM*, 1-9.
- Raj, P.P. (2007). Ağrı Taksonomisi. Erdine, S. (Ed.). Ağrı. 3. Basım. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 19-25.
- Rajsekhar, S., Kuldeep, B. (2011). Pharmacognosy and pharmacology of *Nigella sativa*- A review, *Int Res J Pharm*, 2: 36-39.
- Randhawa, M.A. ve Al-Ghamdi, M.S. (2011). Anticancer activity of *Nigella sativa* (black seed)-a review, *Am J Chin Med*, 39, 6, 1075–1091.
- Rashidi, A., Kirkwood, T.B., Shanley, D.P. (2009). Metabolic evolution suggests an explanation for the weakness of antioxidant defences in beta-cells, *Mech Ageing Dev*, 130(4): 216-221.
- Ray, W.A.S., Meredith, P.B., Tahapa, K., Hall., K. Murray. (2004). Cyclic antidepressant and the risk of sudden cardiac death. *Clin. Pharmacol. Therap.* 75: 234-241.
- Raza, M., Alghasham, A.A., Aloramy, M.S., El-Hadiyah, T.M. (2006). Beneficial interaction of thymoquinone and sodium valproate in experimental models of epilepsy: reduction in hepatotoxicity of valproate, *Sci Pharm*, 74: 159-173.
- Razavi, B.M., Hosseinzadeh, H. (2014). A review of the effects of *Nigella sativa* L. and its constituent, thymoquinone, in metabolic syndrome, *J Endocrinol Invest*, 37: 1031-1040.
- Rchid, H., Chevassus, H., Nmila, R., Guiral, C., Petit, P., Chokairi, M. ve ark.(2004). *Nigella sativa* seed extracts enhance glucose-induced insulin release from rat-isolated Langerhans islets, *Fundam Clin Pharmacol*, 18(5): 525-529.
- Rees, D.A., Alcolado, J.C. (2005). Animal models of diabetes mellitus, *Diabet Med*, 22(4): 359-370.
- Richter, R.W., Portenoy, R., Sharma, U. ve ark.(2005). Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial, *J Pain*, 6: 253-260.
- Robertson, R. P., Harmon, J., Tran, P. O. (2004). Beta-cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes, *Diabetes*, 53 (1), 119–124.
- Roepke, M., Diestel, A., Bajbouj, K., Walluscheck, D., Schonfeld, P., Roessner, A. ve ark.(2007). Lack of p53 augments thymoquinone-induced apoptosis and caspase activation in human osteosarcoma cells, *Cancer Biol Ther*, 6(2): 160-169.
- Romanovsky, D., Wang, J., Al-Chaer, E.D., Stimers, J.R., Dobretsov, M. (2010). Comparison of metabolic and neuropathy profiles of rats with streptozotocin-induced overt and moderate insulinopenia, *Neuroscience*, 170(1): 337–347.

- Rooney, S., Ryan, M.F. (2005). Effects of alphahederin and thymoquinone constituents of *Nigella Sativa* on human cancer cell lines, *Anticancer Res*, 25(3B):2199-2204.
- Rother, K.I. (2007). Diabetes treatment--bridging the divide, *N Engl J Med*, 356, 15, 1499-1501.
- RxMediaPharma Eczane Yönetim Sistemi, (2019). GEMAŞ Genel Mühendislik Mekanik San. ve Tic. A.Ş.
- Sabatowski, R. ve ark. (2004). Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial, *Pain*, 109(1): p. 26-35.
- Said, G. (2007). Diabetic neuropathy- A review, *Nature Clinical Practice Neurology*, 3(6): 331-340.
- Salama, R.H.M. (2010). Clinical and therapeutic trials of nigella sativa, *TAF Prev Med Bull*, 9, 5, 513-522.
- Salem, M.L. (2005). Immunomodulatory And Immunotherapeutic Properties Of The *Nigella sativa* L. seed. *International immunopharmacology*, 5(13-14): 1749-1770.
- Salem, M.L., Hossain, M.S. (2000). Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection, *Int J Immunopharmacol*, 22(9):729-740.
- Salman, S. (2002). Diyabetik Nöropati, *Ağrı*. 14(3): 7-15.
- Sankaranarayanan, C., Pari, L. (2011). Thymoquinone ameliorates chemical induced oxidative stress and beta-cell damage in experimental hyperglycemic rats, *Chem Biol Interact*, 190(2-3): 148-154.
- Satılmış, Z.I. (2007). Diabetes Mellitusda İnsülin Tedavisinin Periferik Sinir Sisteminde Etkileri: Klinik ve Elektrofizyolojik Değerlendirme, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- Sayed, A.A., Morcos, M. (2007). Thymoquinone decreases AGE-induced NF-kappa β activation in proximal tubular epithelial cells, *Phytother Res*, 21(9):898-899.
- Sayed-Ahmed, M.M, Nagı, M.N. (2007). Thymoquinone supplementation prevents the development of gentamicin-induced acute renal toxicity in rats, *Clinical and experimental pharmacology & physiology*, 34(5-6): 399-405.
- Schnedl, W.J., Ferber, S., Johnson, J.H., Newgard, B.C. (1994). STZ transport and cytotoxicity specific enhancement in GLUT2-expressing cells, *Diabetes*, 43: 1326-1333.
- Sedaghat, R., Roghani, M., ve Khalili, M. (2014). neuroprotective effect of thymoquinone, the nigella sativa bioactive compound, in 6-hydroxydopamine-induced hemi-parkinsonian rat modeli, *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 13 (1): 227-234.
- Shaikh, A.S., Somani, R.S. (2010). Animal model and biomarkers of neuropathy in diabetic rodents, *Indian J. Pharmacol*, 42(3): 129-134.
- Shaterzadeh-Yazdi, H., Noorbakhsh, M.F., Hayati, F., Samarghandian S. ve Farkhondeh, T. (2018). Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of thymoquinone, *Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets*, Vol. 18, 52-60.
- Shaw, J.E., Zimmet, P.Z. (1999). The epidemiology of diabetic neuropathy, *Diabetes Reviews*, 7: 245-252.
- Shi, L., Zhang, H.H., Hu, J., Jiang, X.H., Xu, G.Y. (2012). Purinerjic P2X receptörs and diabetic neuropathic pain, *Sheng Li Xue Bao*, 64 (5): 531-542.

- Shoieb, A.M., Elgayyar, M., Dudrick, P.S., Bell, J.L. (2003). Tithof PK. In vitro inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone, *Int J Oncol*, 22(1): 107-113.
- Shuid, A.N., Mohamed, N., Mohamed, I.N., Othman, F., Suhaimi, F., Ramli, E.S.M., Muhammad, N., Soelaiman, I.N. (2012). *Nigella sativa*: a potential antiosteoporotic agent, *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-6.
- Siddall, P.J., Cousins, M.J., Otte, A., Griesing, T., Chambers, R., Murphy, T.K. (2006). Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial, *Neurology*, 67(10): 1792-1800.
- Sills, G.J. (2006). The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin, *Curr Opin Pharmacol*, 6: 108-113.
- Sima, A.A., Sugimoto, K. (1999). Experimental diabetic neuropathy: an update, *Diabetologia*, 42, 773-788.
- Simons, D.A. (1994). Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. In: Joslin's Diabetes Mellitus. Khan, C.R., Weir, G.C. (Ed.), A warely company, Tokyo, 665-683.
- Sindrup, S. H., Otto, M., Finnerup, N. B. ve ark. (2005). Antidepressants in the treatment of neuropathic pain, *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 96: 399-409.
- Sinzato, Y.K., Damasceno, D.C., Laufer-Amorim, R., Rodrigues, M.M., Oshiiwa, M., Taylor, K.N. ve ark.(2011). Plasma concentrations and placental immunostaining of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha as predictors of alterations in the embryo-fetal organism and the placental development of diabetic rats, *Braz J Med Biol Res*, 44(3): 206-211.
- Skalska, S., Kyselova, Z., Gajdosikova, A., Karasu, C., Stefek, M., Stolc, S. (2008). Protective effect of stobadine on NCV in streptozotocin-diabetic rats: augmentation by vitamin E, *Gen. Physiol Biophys*, 27: 106-114.
- Snell, R.S. (1992). "Clinical Nöroanatomy for Medical Student" WL (7. Th Ed s:86-98) Barış Kitabevi, İstanbul.
- Spruce, M.C., Potter, J., Coppini, D.V. (2003). The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review, *Diabetic Medicine*, 20: 88-98.
- Srinivasan, K., Viswanad, B., Asrat, L., Kaul, C.L., Ramarao, P. (2005). Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening, *Pharmacol Res*, 52(4): 313-320.
- Swamy, S.M., Tan, B.K. (2000). Cytotoxic and immunopotentiating effects of ethanolic extract of *Nigella sativa* seeds, *J Ethnopharmacol*, 70, 1, 1-7.
- Szkudelski, T. (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas, *Physiol Res*, 50(6): 537-46.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016, (2017). Ankara, <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/13183,sy2016turkcepdf.pdf?0>, Erişim Tarihi: 03.12.2018.
- Taha, M., Abdel Azeiz, A.Z., Saudi, W. (2010). Antifungal effect of thymol, thymoquinone and thymohydroquinone against yeasts, dermatophytes and non-dermatophyte molds isolated from skin and nails fungal infections, *Egypt J Biochem Mol Biolog*, 28(2):109-126.
- Tal, M.A. (1996). novel antioxidant alleviates heat hyperalgesia in rats with an experimental painful peripheral neuropathy, *Neuro Report*, 7: 1382-1384.

- Tan, E. (2009). Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Kılavuzu, Tan, E. (Ed.), Nöropatik Ağrı Platformu. Cortex İletişim Hizmetleri Yayınları, 1. Baskı İstanbul, sayfa no: 22.
- Tassone, D.M., Boyce, E., Guyer, J., Nuzum, D. (2007). Pregabalin: a novel gammaaminobutyricacid analogue in the treatment of neuropathic pain, partialonsetseizures, and anxiety disorders, *Clin Ther*, 29: 26-48.
- Tekeoğlu, İ., Doğan, A., Ediz, L., Budancamanak, M., Demirel, A. (2007). Effects of thymoquinone (volatile oil of black cumin) on rheumatoid arthritis in rat models, *Phytotherapy Research*, 21: 895-897.
- The Diabetes Control and Complications Trial and Follow-up Study. (2008). NIH Publication, 3874.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993). The effect of intensive treatment on the development and progression of long term complications in insülin dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med*, 329: 977-986.
- Thomas, E., Charles, C., Robert, C. (2002). Diabetes Mellitus. Cecil Essentials of Medicine (Tükçesi Çev. Editörü Çavusoglu, H.). W.B. Saunders Company, Toronto, 597- 598.
- Thulesen, J., Qrskov, K., Holst, J.J., Poulsen, S.S. (1997). Short term insulin treatment prevents the diabetogenic action of streptozotocin in rats, *Endocrinology*, 138 (1):62-68.
- Tierney, L. M., McPhee, S. J., Papadakis, M. A. (2002). Current medical Diagnosis & Treatment. International edition. New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, s:1203–1215.
- Tiwari, R., Siddiqui, M H., Mahmood, T., Bagga, P., Ahsan, F. & Shamim, A. (2018). Herbal remedies: a boon for diabetic neuropathy, *Journal Of Dietary Supplements*, DOI: 10.1080/19390211.2018.1441203.
- Toth, C. (2014). Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain, *Therapeutic Advances In Drug Safety*, 5(1): 38-56.
- Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması) (2010). (<http://www.diabetcemiyeti.org/c/turdep-2-sonuclarinin-ozeti>) Erişim Tarihi: 03.12.2018.
- Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü (2018), https://www.tuseb.gov.tr/tuhke/uploads/genel/files/dunya_diyabet_gunu.pdf) Erişim Tarihi: 04.12.2018.
- Ueno, Y., Kizaki, M., Nakagiri, R., Kamiya, T., Sumi, H. and Osawa, T. (2002). Dietary glutathione protects rats from diabetic nephropathy and neuropathy. american society for nutritional sciences, *J. Nutr*, 132(5): 897- 900.
- Ugochukwu, N.H., Cobourne, M.K. (2003). Modification of renal oxidative stress and lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats treated with extracts from Gongronema latifolium leaves, *Clinica Chimica Acta*, 336, 73–81.
- Ulugöl, A. (2009). Nöropatik ağrı hayvan modelleri. 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi, Kongre Özet Kitabı, 4-7 Kasım Manavgat, Antalya, Türkiye, s. 100-102.
- Ulugöl, A. (2012). Ratlarda Nöropati Modelleri. Journal of Clinical and Analytical Medicine Kitap Serisi,118-122.

- Ulugöl, A., Karadag, H.C., Tamer, M., Firat, Z., Aslantas, A., Dokmeci, I. (2002). Involvement of adenosine in the anti-allodynic effect of amitriptyline in streptozotocin-induced diabetic rats, *Neurosci Lett*, 328(2):129-132.
- Umar, S., Zargan, J., Umar, K., Ahmad, S., Katiyar, C.K., Khan, H.A. (2012). Modulation of the oxidative stress and inflammatory cytokine response by thymoquinone in the collagen induced arthritis in Wistar rats, *Chem Biol Interact*, 197(1): 40–46.
- Uzbay, T. (2004). Psikofarmakolojinin Temelleri ve Deneysel Araştırma Teknikleri. Çizgi Tıp Yayınevi, Ankara, 97, 139.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T., Mazur, M., Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39, 44-84.
- van Seventer, R. ve ark. (2006). Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial, *Current medical research and opinion*, 22(2): p. 375-384.
- Vincent, A.M., Russell, J.W., Low, P. ve Feldman, E.L. (2004). Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy, *Endocrine Reviews*, 25, 612–628.
- Vinik, A.I., Mehrabyan, A. (2004). Diabetic neuropathies, *Med Clin N Am*, 88: 947-999.
- Wang, L.X., Wang, Z.J. (2003). Animal and cellular models of chronic pain, *Adv Drug Deliv Rev*, 55: 949-965.
- Watkins, P.J., Thomas, P.K. (1998). Diabetes mellitus and the nervous system, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65: 620-632.
- Way, K.J., Katai, N., King, G.L. (2001). Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications, *Diabetic Medicine*, 18 (12), 945-959.
- Wernicke, J. F., Pritchett, Y.L., D'Souza, D.N., Waninger, A., Tran, P., Iyengar, S., Raskin, J. (2006). A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain, *Neurology*, 67: 1411-1420.
- Williams, J., Haller, V.L., Stevens, D.L., Welch, S.P. (2008). Decreased basal endogenous opioid levels in diabetic rodents: effects on morphine and delta-9-tetrahydrocannabinoid-induced antinociception, *Eur J Pharmacol*, 584: 78–86.
- Wolff, J.C., Mannion, R.J. (1999). Neuropathic pain: aetiology, mechanisms, and management, *Lancet*, 353: 1959-1964.
- Wong, T.P., Debnam, E.S., Leung, P.S. (2009). Diabetes mellitus and expression of the enterocyte renin-angiotensin system: implications for control of glucose transport across the brush border membrane, *Am J Physiol Cell Physiol*, 297(3): 601-610.
- Woo, C.C., Kumar, A.P., Sethi, G., Tan, K.H. (2012). Thymoquinone, Potential cure for inflammatory disorders and cancer, *Biochem Pharmacol*, 83(4): 443-451.
- Woolf, C.J. and Mannion, R.J. (1999). Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management, *The lancet*, 353(9168): 1959-1964.
- Worthen, D.R., Ghosheh, O., Crooks, P.A. (1998). The in vitro anti-tumor activity of some crude and purified components of black seed, *Nigella Sativa*, *Anticancer Res.* 18(3A):1527-1532.

- Wuarin-Bierman, L., Zahnd, G.R., Kaufmann, F., Burcklen, L., Adler, J. (1987). Hyperalgesia in spontaneous and experimental animal models of diabetic neuropathy, *Diabetologia*, 30: 653-658.
- Yagihashi, S., Wada, R. (2007). Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms, *Diabetes Res Clin Pract*, 77Suppl 1:S184-9. Epub 2007 Apr 26. Review.
- Yamamoto, H., Shimoshige, Y., Yamaji, T., Murai, N., Aoki, T., Matsuoka, N. (2009). Pharmacological characterization of standard analgesics on mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats, *Neuropharmacology*, 57: 403-408.
- Yamazaki, S., Yamaji, T., Murai, N., Yamamoto, H., Price, R.D., Matsuoka, N., Mutoh, S. (2008). FK1706, a novel non-immunosuppressive immunophilin ligand, modifies the course of painful diabetic neuropathy, *Neuropharmacology*, 55 (7): 1226-1230.
- Yanaroğlu, S. (2011). Çörek otunun (*Nigella sativa L.*) Biyolojik Etkileri Üzerine Bir Araştırma, Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Lefkoşa.
- Yashpal, K. ve Henry, J. L. (1982). Endorphins mediate overshoot of substance P-induced facilitation of a spinal nociceptive reflex, *Can J Physiol Pharmacol*, 61(4):303-307.
- Yesil, S. (1997). Diabetik nöropati ve tedavisi, *Aktüel Tıp Dergisi*, 1(Suppl 9): 604-606.
- Yi, S.S., Hwang, I.K., Kim, D.W., Shin, J.H., Nam, S.M., Choi, J.H., Lee, C.H., Won, M.H., Seong, J.K., Yoon, Y.S. (2011). The chronological characteristics of sod1 activity and inflammatory response in the hippocampi of stz-induced type 1 diabetic rats, *Neurochemical Research*, 36, 117-128.
- Yi, T., Cho, S-G., Yi, Z., Pang, X., Rodriguez, M., Wang, Y., Sethi, G., Aggarwal, B.B., Liu, M. (2008). Thymoquinone inhibits tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and ERK signaling pathways, *Mol Cancer Ther*, 7(7): 1789-1796.
- Yonca, S.S. (2015). Timokinin'in Streptozotocin İle Oluşturulan Tip 1 Diyabette Damar Hasarı Üzerine Etkisi, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Elazığ, 19.
- Young, S.N., Shalchi, M. (2005). The effect of methionine and s-adenosylmethionine on s-adenosylmethionine levels in the rat brain, *J Psychiatry Neurosci*, 30(1): 44-48.
- Yuki, T., Yamaoka, K., Yakehiro, M., Seyama, I. (2001). State-dependent action of grayanotoxin I on Na⁺ channels in frog ventricular myocytes, *J. Physiol*, 777-790.
- Yücel, A. (1997). Hasta Kontrollü Analjezi (Patient-Controlled Analgesia), PCA, Ufuk Matbaacılık, İstanbul, 31-53.
- Yücel, A. (2002). Nöropatik Ağrıda Periferik ve Santral Mekanizmalar. Ağrı, 14 (1): 17- 22.
- Yücel, A., Çimen, A. (2005). Nöropatik Ağrı: Mekanizmalar, Tanı ve Tedavi. Ağrı. 17: 5-13.
- Zaoui, A., Cherrah, Y., Alaoui, K., Mahassine, N., Amarouch, H., Hassar, M. (2002). Effects of *Nigella sativa* fixed oil on blood homeostasis in rat, *J Ethnopharmacol*, 79(1): 23-26.

- Zaoui, A., Cherrah, Y., Lacaille-Dubois, M.A., Settaf, A., Amarouch, H., Hassar, M. (2000). Diuretic and hypotensive effects of *Nigella sativa* in the spontaneously hypertensive rat, *Therapie*, 55(3):379–382.
- Zhang, M., Lv, X.Y., Li, J., Xu, Z.G., Chen, L. (2008). The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model, *Exp Diabetes Res*, 704045. PMCID: 2613511.
- Zhou, H.Y., Chen, S. R., Pan, H. L. (2011). Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain, *Expert Rev Clin Pharmacol*, 4(3): 379–388.
- Ziegler, D. (2004). Polyneuropathy in diabetic patient- update on pathogenesis and management, *Nephrol Dial Transplant*, 19: 2170-2175.
- Ziegler, D. (2011). Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy, *Curr Diabetes Rev*, 7 (3): 208–220.
- Zimmermann, M. (2001). Pathobiology of neuropathic pain, *Eur J Pharmacol*, 429: 23-421.



İZİNLER

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

04.05.2017

Sayı : 65202830-050.04.04-52
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın
Prof.Dr. Mustafa Kemal YILDIRIM
Tıp Fakültesi
Farmakoloji A.B.D

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 04.05.2017 tarihinde Uz.Vet.Hekim Yücel YALMAN başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

Prof.Dr. Mustafa Kemal YILDIRIM'in yürütücülüğünü yapmış olduğu ve yardımcıları Yrd.Doç.Dr Ahmet ALTUN Ecz Rükiye GÖZEL'in 26.04.2017 tarih ve 34 sayılı "Timokinon'un Diabetik Nöropatik Ağrı Üzerindeki Etkisinin ve Etki Mekanizmasının Değerlendirilmesi." isimli Doktora Tezi Projesi Etik Kurulumuzca kabul edilmiştir

Prof. Dr. İhsan HUBBEZOĞLU
Üye

Prof. Dr. Zübeyde Akın POLAT
Üye

Doç. Dr. Bülent SARAC
Üye

Yrd.Doç.Dr.Erhan YUKSEL
Üye

Yrd.Doç.Dr.Berkan ÖZMÜŞ
Üye

Yrd.Doç.Dr.Hüseyin İŞİDAN
Üye

Yrd.Doç.Dr.Önder KARAYİĞİT
Üye

Uz.Vet.Hek.Yücel YALMAN
Üye - Başkanvekili

Hilmi GÜL
Sivil Üye

(Katılmadı)

Doç.Dr. KARATAŞ
Sivil Üye

Prof. Dr. Haki KARA
Başkan

(İzinti)

ÖZ GEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı	Rukiye MENEMENCİOĞLU
Doğum Yeri ve Tarihi	Sivas-1989
Medeni Hali	Evli
Yabancı Dil	İngilizce
İletişim Adresi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 58140/Sivas
E-posta Adresi	201495042001@cumhuriyet.edu.tr rukiyegozell@hotmail.com

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise	Sivas Cumhuriyet Anadolu Lisesi, 2008
Lisans	Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, 2013
Ünvan	Eczacı

İş Tecrübesi

Suşehri Devlet Hastanesi, Hastane Eczacısı, 2013-2015
Sivas Numune Hastanesi, Hastane Eczacısı, 2015-