



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



STREPTOZOTOSİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL DİYABET MODELİNDE HESPERİDİNİN SİYATİK SİNİR ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Mehmet Hafit BAYİR
TIBBİ HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Fikret ALTINDAĞ

İKİNCİ DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Kenan YILDIZHAN

VAN-2023

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**STREPTOZOTOSİN İLE OLUŞTURULAN DENEYSEL DİYABET
MODELİNDE HESPERİDİNİN SİYATİK SİNİR ÜZERİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Mehmet Hafit BAYIR
TIBBİ HİSTOLOJİ VE EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Fikret ALTINDAĞ

İKİNCİ DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Kenan YILDIZHAN

VAN-2023

Bu araştırma Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı
(BAPB) tarafından TYL-2022-10175 numaralı proje olarak desteklenmiştir

ETİK BEYAN
T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Streptozotosin ile Oluşturulan Deneysel Diyabet Modelinde Hesperidinin Siyatik Sinir Üzerine Etkilerinin Araştırılması*” başlıklı tezim; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tezdeki bütün bilgiler akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak hazırlanıp, bu kural ve ilkeler gereği, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yapılmış ve kaynak gösterilmiştir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Mehmet Hafit BAYİR

Tarih: 12.01.2023

İmza:

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde, bilgi ve desteklerini benden esirgemeyen tez danışmanlarım Dr. Öğr. Üyesi Fikret ALTINDAĞ ve Dr. Öğr. Üyesi Kenan YILDIZHAN hocalarıma,

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Neşe ÇÖLÇİMEN ve Dr. Öğr. Üyesi Eda AÇIKGÖZ'e,

Laboratuvar aşaması başta olmak üzere çalışmamın her aşamasında yoğun desteklerini aldığım Anabilim Dalı doktora öğrencileri Tahir İĞİT ve Jamal KHALID ISMAELALHALBOOSI'ye, aynı zamanda desteklerinden dolayı Dr. Oğuzhan KUŞCU'ya,

Her konuda desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşim Fulya Ferhan BAYİR ve bugünlere gelmemde eğitimimi önemseyen ve destekleyen değerli aileme teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmama (TYL-2022-10175 numaralı proje ile) maddi olarak destek sağlayan Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

Mehmet Hafit BAYİR

ÖZET

Bayir MH. Streptozotosin ile Oluşturulan DeneySEL Diyabet Modelinde Hesperidinin Siyatik Sinir Üzerine Etkilerinin Araştırılması, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Van, 2022.

Diyabetik nöropati (DNP), diyabet sendromunun önemli bir komplikasyonudur. Hesperidin (HES) anti-inflamatuar, anti-kanserojen, anti-oksidan özeliği bilinen bir flavonoiddir. Bu çalışmada, sıçanlarda streptozotosin (STZ) ile oluşturulan DNP modelinde HES'in koruyucu etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada 28 adet Wistar Albino sıçan dört gruba ayrıldı (n=7); kontrol, HES, DNP ve DNP+HES. DNP gruplarına çalışma başlangıcında (0. gün) STZ (45 mg/kg i.p.) uygulandı. Çalışmanın 3. günü tüm grupların kan şekeri seviyeleri ölçülerek, DNP ve DNP+HES gruplarındaki sıçanlarda diyabet oluştuğu doğrulandı. Bundan sonra HES gruplarına 14 gün boyunca 100 mg/kg/gün HES intragastrik (i.g.) yol ile uygulandı. Çalışma süresince (0., 3., 10., ve 17. günlerde) ortalama kan şekeri seviyesi ölçümü, ortalama ağırlık değişimi, kuyruk kaldırma ve sıcak plaka testleri yapıldı. Çalışma sonunda sıçanlardan alınan siyatik sinir örneklerinde histopatolojik, stereolojik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirildi. Bulgularımıza göre; 17. günün sonunda kontrol ile kıyaslandığında DNP grubunun kuyruk kaldırma ve sıcak plaka testi sürelerinin anlamlı düzeyde kısaldığı görüldü. DNP+HES grubunun kuyruk kaldırma ve sıcak plaka testi süreleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde kısalırken, DNP grubuna kıyasla daha uzun olduğu gözlemlendi. Hematoksilen-eozin (HE) ve toluidin blue (TB) ile yapılan incelemede kontrol ve HES gruplarında siyatik sinir normal histolojik yapıda görülürken, DNP grubunda endonöral yapıda bozulma ve aksonlarda dejenerasyon görüldü. DNP+HES grubu DNP grubuyla kıyaslandığında daha aksonlarda daha az dejenerasyon ve endonöral yapının daha düzenli olduğu görüldü. Stereolojik incelemede, DNP grubundaki siyatik sinirlerde akson sayısının anlamlı derecede azaldığı görüldü. Kontrol, HES ve DNP+HES grupları arasında ise toplam akson sayıları arasında anlamlı bir farka rastlanılmadı. Gruplar arasında, immünohistokimyasal değişimler incelendiğinde ise DNP grubunda yoğun tip 4 kolajen ve fibrinojen ekspresyonuna rastlanırken, Kontrol, HES ve DNP+HES gruplarında düşük tip 4 kolajen ve fibrinojen ekspresyonuna rastlandı.

Sonuç olarak, çalışmamızın bulguları HES tedavisinin STZ kaynaklı DNP hasar mekanizmalarını baskılayarak ağrı eşiğini ve kan şekeri seviyesini düzelttebileceğini, siyatik sinirlerde dejenerasyonu, tip 4 kolajen ve fibrinojen ekspresyonunu azaltabileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, Diyabetik nöropati, Hesperidin, Sıçan, Siyatik sinir

ABSTRACT

Bayir MH. Investigation of the Effects of Hesperidin on the Sciatic Nerve in an Experimental Diabetes Model Created by Streptozotocin, Van Yüzüncü Yıl University, Health Sciences Institute, Department of Medical Histology and Embryology, Master Thesis, Van, 2022.

Diabetic neuropathy (DNP) is a major complication of diabetes. Hesperidin (HES) is a flavonoid with known anti-inflammatory, anti-carcinogenic, anti-oxidant properties. In this study, it was aimed to investigate the protective effect of HES in a model of streptozotocin-induced DNP in rats. In the study, 28 Wistar Albino rats were divided into four groups (n=7); control, HES, DNP and DNP+HES. STZ (45 mg/kg i.p.) was administered to the DNP groups at the beginning of the study (day 0). On the 3rd day of the study, blood glucose levels of all groups were measured and it was confirmed that diabetes occurred in rats in DNP and DNP+HES groups. After that, 100 mg/kg/day HES was administered intragastric (i.g.) to HES groups for 14 days. During the study period (days 0, 3, 10, and 17), average blood glucose level measurement, average weight change, tail lift and hot plate tests were performed. At the end of the study, sciatic nerve samples taken from rats were evaluated histopathologically, stereologically and immunohistochemically. According to our findings; At the end of the 17th day, compared to the control, the tail withdrawal and hot plate test times of the DNP group were significantly shortened. While the tail lift and hot plate test times of the DNP+HES group were significantly shorter compared to the control group, it was observed that they were longer compared to the DNP group. In the examination performed with hematoxylin-eosin (HE) and toluidine blue (TB), the sciatic nerve was observed in normal histological structure in the control and HES groups, while endoneural deterioration and degeneration of the axons were observed in the DNP group. When the DNP+HES group was compared to the DNP group, less degeneration of the axons and more regular endoneural structure were observed. Stereological examination showed a significant decrease in the number of axons in the sciatic nerves in the DNP group. There was no significant difference between the control, HES and DNP+HES groups in the total axon numbers. When immunohistochemical changes were examined between the groups, intensive type 4 collagen and fibrinogen expression was observed in the DNP group, while low type 4 collagen and fibrinogen expression were found in the Control, HES and DNP+HES groups.

In conclusion, the findings of our study reveal that HES treatment can improve pain threshold and blood sugar level by suppressing STZ-induced DNP damage mechanisms, reduce degeneration of sciatic nerves, type 4 collagen and fibrinogen expression

Keywords: Diabetes, Diabetic neuropathy, Hesperidin, Rat, Sciatic nerve

İÇİNDEKLER

Kabul ve Onay	II
Etik Beyan	III
Teşekkür.....	IV
Özet.....	V
Abstract	VI
İçindekiler	VII
Simgeler ve Kısaltmalar.....	IX
Şekiller Listesi	VIII
Tablolar Listesi	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabet.....	4
2.2. Diyabetik Nöropati	4
2.3. Diyabetik Nöropatinin İnsidansı ve Risk Faktörleri	6
2.4. Diyabetik Nöropatinin Mekanizması.....	7
2.5. Diyabetik Nöropatinin Tipleri	9
2.6. Distal Periferik Nöropati.....	9
2.7. Periferik Nöropati	10
2.8. Diyabetik Nöropatinin Tedavisi.....	11
2.9. Siyatik Sinir	12
2.9.1. Siyatik sinirin anatomisi ve fonksiyonu.....	12
2.9.2. Siyatik sinirin histolojisi ve embriyolojisi	13
2.10. Hesperidin	14
2.11. Tip-4 kolajen.....	14
2.12. Fibrinojen.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Deney Hayvanları	16
3.1.1. Deney gruplarının oluşturulması	16
3.2. Deneysel Diyabetin Oluşturulması	17
3.3. Sıcak Plaka Testi ve Kuyruk Daldırma Testi.....	18

3.4. Deneyin Sonlandırılması ve Örneklerin Alınması.....	19
3.5. Doku Takibi ve Gömme	20
3.6. Stereolojik İnceleme	22
3.6.1. Akson sayımı	22
3.7. Histopatolojik İnceleme	22
3.7.1. Hematoksilen-Eozin boyama aşamaları.....	23
3.7.2. Toluidin mavisi boyama yöntemi	24
3.8. İmmünohistokimyasal İnceleme	24
3.8.1. İmmünohistokimya boyama aşamaları	24
3.9. İstatiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Gruplarda Ortalama Kan Şekeri Düzeyleri.....	26
4.2. Grupların Ortalama Ağırlık Değişimi.....	27
4.3. Grupların Sıcak Plaka Testi Değişimi	27
4.4. Grupların Kuyruk Daldırma Sürelerinin Değişimi	28
4.5. Stereolojik Bulgular	29
4.5.1. Grupların toplam akson sayıları.....	29
4.6. Histopatolojik bulgular	30
4.7. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	35
4.6.1. Tip-4 kolajen.....	35
4.6.2. Fibrinojen.....	37
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	40
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	57
EKLER.....	58
EK . Tez Orjinallik Raporu.....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

BM	: Bazal membran
DAAG	: Diyabetik otoimmün otonomik ganglionopati
DAN	: Diyabetik otonomik nöropati
DM	: Diabetes mellitus
DNP	: Diyabetik nöropati
dr̄g	: Dorsal kök ganglionları
HE	: Hematoksilen-eozin
HES	: Hesperidin
IGT	: Diyabet veya bozulmuş glukoza baēlı distal duyusal nöropati tolerans
i.g.	: İntragastrik
i.p.	: İntraperitoneal
İHK	: İmmünohistokimya
PN	: Periferik nöropati
SFN	: Distal küçük lif nöropatisi
STZ	: Streptozotosin
T1DM	: Tip 1 diabetes mellitus
T2DM	: Tip 2 diabetes mellitus
TB	: Toluidin blue
TIND	: Tedaviye baēlı diyabet nöropatisi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Nöropati Tipleri	5
Şekil 2.	Periferik sinir sistemi ve diyabetik nöropatide değişiklikler	7
Şekil 3.	Deney gruplarının kafeslere ayrılmış hali.	17
Şekil 4.	Sıcak plaka testi.....	18
Şekil 5.	Kuyruk daldırma testi.....	19
Şekil 6.	Siyatik sinirin çıkarılması.....	20
Şekil 7.	Doku takip cihazı.....	21
Şekil 8.	Kesit alınan mikrotom.....	23
Şekil 9.	Gruplarda ortalama kan şekeri düzeylerinin karşılaştırılması.....	27
Şekil 10.	Gruplarda ortalama ağırlık değerlerinin karşılaştırılması	29
Şekil 11.	Grupların sıcak plaka testi değişimi karşılaştırılması.....	29
Şekil 12.	Grupların kuyruk daldırma sürelerinin değişimi karşılaştırılması	29
Şekil 13.	Gruplarda toplam akson sayılarının karşılaştırılması.	30
Şekil 14.	Kontrol grubunda siyatik sinirin HE boyaması.	30
Şekil 15.	HES grubu siyatik sinirin HE boyaması.....	31
Şekil 16.	DNP grubunda siyatik sinirin HE boyaması.	31
Şekil 17.	DNP+HES grubu siyatik sinirin HE boyaması.	32
Şekil 18.	Kontrol grubunda siyatik sinirin TB boyaması.	32
Şekil 19.	HES grubu siyatik sinirin TB boyaması.....	33
Şekil 20.	DNP grubunda siyatik sinirin TB boyaması.....	33
Şekil 21.	DNP+HES grubu siyatik sinirin TB boyaması.....	34
Şekil 22.	Kontrol grubuna ait siyatik sinir tip-4 kolajen antikorunun mikroskopik görüntüsü.....	35
Şekil 23.	HES grubuna ait siyatik sinir tip-4 kolajen antikorunun mikroskopik görüntüsü.....	36
Şekil 24.	DNP grubuna ait siyatik sinir tip-4 kolajen antikorunun mikroskopik görüntüsü.....	36
Şekil 25.	DNP+HES grubuna ait siyatik sinir tip-4 kolajen antikorunun mikroskopik	

	görüntüsü.....	37
Şekil 26.	Kontrol grubuna ait siyatik sinir fibrinojen antikorunun mikroskopik görüntüsü.....	38
Şekil 27.	HES grubuna ait siyatik sinir fibrinojen antikorunun mikroskopik görüntüsü	38
Şekil 28.	DNP grubuna ait siyatik sinir fibrinojen antikorunun mikroskopik görüntüsü.....	38
Şekil 29.	DNP+HES grubuna ait siyatik sinir fibrinojen antikorunun mikroskopik görüntüsü.....	39



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.	Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması.	9
Tablo 2.	Doku takibi.	21
Tablo 3.	HE boyama basamakları.	23
Tablo 4.	İHK boyama basamakları.	24



1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) veya halk arasındaki tanımla diyabet, vücudun insülin üretememesi veya insülini etkili bir şekilde kullanamaması nedeniyle ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize kronik bir hastalıktır (Singh Bani ve ark., 2021). Genel semptomları aşırı susama, aşırı idrara çıkma ve sürekli yorgunluktur, bazı hastalarda bu semptomlara ek olarak iyileşmesi geciken veya hiç iyileşmeyen yaralar olduğu da bildirilmiştir (Fazeli ve Ahanjan, 2022). 2016 yılında 1,6 milyon ölümün doğrudan diyabetle bağlantılı olduğu vurgulanmıştır. DM'nin orta ve düşük gelirli ülkelerde daha fazla görüldüğü vurgulanmış olup altında yatan sebepler araştırılmaktadır. Şu anda dünya genelinde 415 milyon kişinin diyabetik olduğu tahmin edilmekte ve bu rakamın 2040 yılında 642 milyona çıkması beklenmektedir (WHO, 2017; Paul ve ark., 2020). Türkiye'de diyabet prevalansı hızla artmaktadır. Ülkemizde 9 milyon diyabet hastasının yaşadığı tahmin edilmektedir. Nüfusa dayalı Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalık Epidemiyoloji Araştırması çalışmaları, diyabet prevalansının 1998'de %7,2 olduğunu bildirmiştir (Calikoglu ve ark., 2022). Yakın zamanda ise ülkemizde diyabetin ülke nüfusunun yaklaşık %13,2'sine yükseldiği bildirilmiştir (Acan ve ark., 2018).

Diyabetik nöropati (DNP), diyabetli hastalarda sık görülen komplikasyonlardandır. DNP'nin, yaklaşık olarak tip 2 diyabetli (T2DM) hastaların %66'sında ve tip 1 diyabetli (T1DM) hastaların %59'unda ortaya çıktığı bildirilmiştir (Sloan ve ark., 2018). DM'de gelişen nöropatik sendromlar heterojendir. Şimdiye kadar en yaygın olanı, DM'li hastaların yaklaşık %50'sinde görülen diyabetik distal simetrik polinöropati olduğu vurgulanmıştır (Zakin ve ark., 2019). Bazı çalışmalarda ise DNP'nin kronik hiperglisemiye maruz kalındığında ortaya çıkan, metabolik ve mikrovasküler değişikliklerden kaynaklı bir hastalık olduğu vurgulanmıştır (Sloan ve ark., 2018). Yapılan bir çalışmada DM'li kişilerin yaklaşık beşte birinde DNP ortaya çıktığı bildirilmiştir (Alleman ve ark., 2015). Başka bir çalışmada DM'li kişilerde periferik somatosensori sistemdeki anormalliklerin doğrudan bir sonucu olarak, ağrının meydana gelebileceği ifade edilmiştir (Busa ve ark., 2022). En sık görülen DNP semptomları yanma (elektrik çarpması tipi) ve keskin ağrılardır. Ağrı, kaşıntı (güneş yanığı benzeri), soğuk ağrı ve yansıyan ağrılar yaygın olmakla birlikte durumun daha az

görülen belirtileridir (Zhuang ve ark., 2022). DNP'si olan hastaların yarısından fazlası ağrılarını 'şiddetli' olarak sınıflandırır ve semptomların sıklıkla geceleri daha kötü olduğunu bildirmiştir. Bu durum da hastaların dörtte üçünde uyku bozukluğuna neden olmaktadır (Giovannini ve ark., 2021).

Siyatik sinir (SN), insan vücudunun en uzun ve en geniş siniridir. SN, L4-S3 ventral köklerinden oluşur ve normalde tek bir gövde yoluyla piriformis kasının altındaki büyük siyatik foramenden geçerek pelvisten çıkar. SN, posterior uyluk kompartmanında seyreder. Popliteal fossada tibial ve peroneal dallara ayrılır. Tibial ve peroneal sinirler, SN'nin ana gövdesine doğru ortak bir epinöral kılıf ile çevrilidir. SN, arka uyluk bölmesinin kaslarını ve tüm alt bacak ve ayak bölmelerini innerve eder (Poutoglidou ve ark., 2020).

Flavonoidler çeşitli sebze ve meyvelerde bulunan moleküllerdir ve yapılan çalışmalar flavonoidlerin potansiyel yararlarını göstermiştir (Callaghan ve ark., 2014; Visser ve ark., 2015). Narenciye biyoflavonoidi olan hesperidin (HES), anti-inflamatuar, anti-kanserojen, anti-oksidan ve lipid düşürücü aktiviteler gibi biyolojik ve farmakolojik özellikler göstermektedir (Ang ve ark., 2014; Martin ve ark., 2014). Yapmış olduğumuz literatür taramasında HES'in DNP modeli oluşturulan sıçanların siyatik sinirleri üzerindeki etkileri hakkında herhangi bir çalışmaya rastlanılmadı.

Bu tez çalışmasında, sıçanlarda STZ ile oluşturulan DNP ağrı modelinde, HES'in siyatik sinir üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla, diyabet oluşturulan sıçanlarda, periferik DNP ağrı semptomlarının gelişimini ve termal hiperplazinin oluşup oluşmadığını doğrulamak için sıcak plaka ve kuyruk daldırma fizyolojik testleri kullanıldı. Çalışma sonunda gruplardan alınan siyatik sinirler HE ve TB boyası ile boyandı ve akson sayısı hesaplandı. Ayrıca immünohistokimyasal (İHK) olarak da periferik sinir sisteminde hücre dışı matriksin önemli bir bileşeni olan ve sinir rejenerasyonunu gösteren fibrinojen ve tip-4 kolajen seviyelerine bakıldı.

Günümüzde DNP ile ilişkili mekanizmalar halen belirsizdir. Literatür taramamızda HES'in birçok koruyucu etkiye sahip olduğu gözlenmiştir. DNP ağrı komplikasyonlarını önlemek, yol açacağı sinir hasarını azaltmak veya tedavi stratejileri geliştirmek için HES'in metabolik etkilerinin araştırılması faydalı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

DM, birden fazla faktörün neden olduğu kronik hiperglisemi ile karakterize, yaşam boyu sürebilen metabolik bir sendromdur (Feldman ve ark., 2019). Şu anda dünya genelinde 415 milyon kişinin diyabetik olduğu tahmin ediliyor ve bu rakamın 2040 yılında 642 milyona çıkması bekleniyor (WHO, 2017; Paul ve ark., 2020). Yapılan çalışmalar diyabetli hastaların yüksek kan şekeri seviyesinin oksidatif stresini arttırabileceğini, mitokondriyal disfonksiyonu indükleyebileceğini, hücre içi redoks dengesini bozabileceğini göstermiştir (Fan ve ark., 2019; Papachristoforou ve ark., 2020). Ayrıca DN'nin lipid peroksidasyonuna ve insülin direncine neden olarak makrovasküler ve mikrovasküler hastalıklara aynı zamanda nöropati gibi çoklu komplikasyonlara yol açabileceği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Callaghan ve ark., 2016; Hanewinkel ve ark., 2016; Andersen ve ark., 2018; Callaghan ve ark., 2018).

DM periferik nöropatik ağrı oluşumunu tetikleyen en önemli etmenlerden biridir (Baba ve ark., 2020). Nöropatik ağrı, merkezi veya periferik somatosensoriyel sinir sisteminin bir hasarı veya bir hastalığın tetiklediği bir durumdur. Ağrılı diyabetik nöropatinin mekanizması karmaşık patofizyolojisi nedeni ile henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, bu da değerlendirme ve tedavi olanaklarını kısıtlamaktadır (Rosenberger ve ark., 2020).

HES, turuncgillerde bol miktarda bulunan bir tür flavonoid glikozit bileşiğidir. HES'in analjezik, anti-hipertansif, diüretik, hiperlipidemi, anti-inflamatuar, anti-kanser ve anti-oksidan etkilere sahiptir (Dunnigan ve ark., 2013; Callaghan ve ark., 2015c). Literatürde hesperidin, diyabet ve buna bağlı komplikasyonları tedavi etmek için kullanılabilecek aday bir tedavi aracı olarak gösterilmiştir (Gumy ve ark., 2008; Pan ve Chan, 2017). Hesperidin, STZ ile indüklenen diyabetli sıçanlarda anti-hiperglisemik, anti-hiperlipidemik ve anti-oksidan etkiler göstermiştir (Zaky ve ark., 2022). ve diyabetik sıçanlarda retinal oksidatif stresi, nöroinflamasyonu ve apoptozu baskılayabileceği bildirilmiştir (Sasaki ve ark., 2020).

2.1. Diyabet

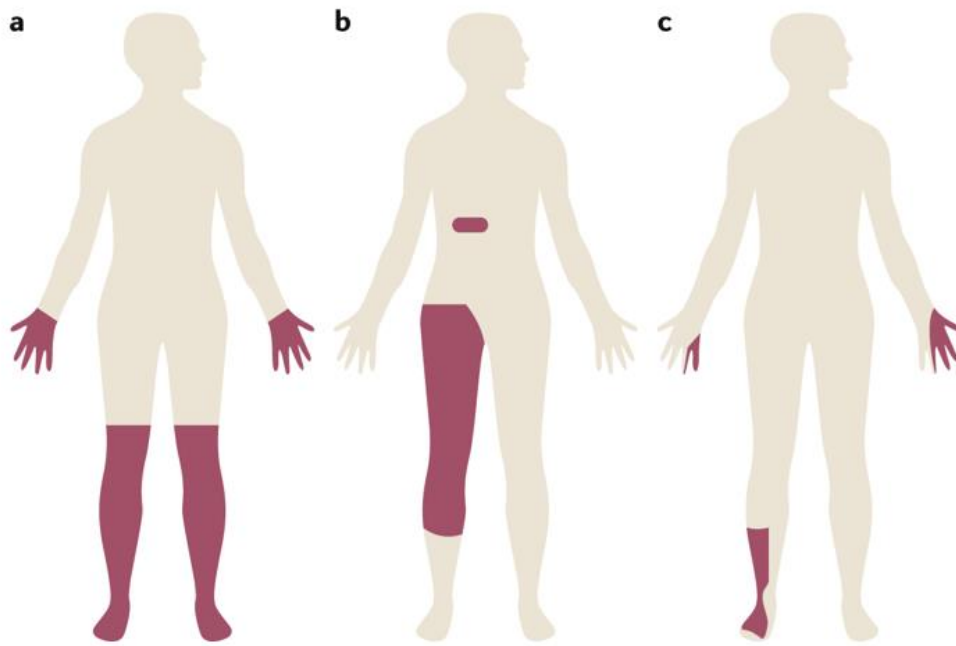
DM kaynaklı hiperglisemi, kandaki yüksek glikoz seviyelerini ifade eder. Hiperglisemiye bağlı; karbonhidrat, yağ, protein metabolik işlev bozuklukları, vücudun birçok organını etkiler ve normal işleyişini bozar. Bu bozulmalar yavaş yavaş ilerler ve çoğunlukla hipergliseminin ve buna bağlı metabolik anomalilerin, organ yapısının merkezinde yer alan ve tüm vücutta işlev gören mikro ve makro damarların normal yapısı ve işleyişi üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklanır (Bhatti ve ark., 2022). Organların, damar yapısındaki yapısal ve işlevsel bozulmalar mikro ve makrovasküler komplikasyonlara yol açar. Bu komplikasyonlar organ hasarına, organ işlev bozukluğuna beraberinde organ yetmezliği ve buna bağlı farklı komplikasyonlara neden olur (Mauricio ve ark.,2020). DM özellikle gözleri, böbrekleri, kalbi ve sinirleri içeren vücut organlarını etkiler. Gözle ilgili komplikasyonlar retinopati ile sonuçlanır. Böbrekle ilişkili komplikasyonlar ise nefropatiye ve potansiyel böbrek yetmezliğine yol açabilir. Kalp ile ilgili komplikasyonlar hipertansiyon ve koroner kalp hastalığını içerir. Sinirle ilişkili komplikasyonlar otonomik ve/veya periferik olabilen nöropatiye yol açabilmektedir (Sneha ve Gangil, 2019). Kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner (cinsel dahil) işlev bozuklukları otonom nöropatinin karakteristik belirtileridir (Atkinson ve ark., 2014). Ampütasyon gerektiren ülserler ve Charcot eklemi (osteoartropati) gibi ayak enfeksiyonları sıklıkla uzun süreli periferik nöropati ile ilişkilidir (Ziegler ve ark., 1999; Lucier ve Weinstock, 2022).

2.2. Diyabetik Nöropati

Tedavi yöntemlerine rağmen, DM; kardiyomiyopati, nöropati, nefropati, retinopati gibi mikrovasküler ve nörolojik komplikasyonlara yol açmaktadır (Calcutt, 2020). Çeşitli mikrovasküler komplikasyonlar arasında diyabetik nöropati, şiddetli ve sürekli ağrı çeken diyabetik hastaların neredeyse %50'sini etkileyen en yaygın komplikasyondur (Hicks, 2019). Klinik olarak diyabetik nöropati ağrı, bacaklarda ve ayaklarda kalıcı yanma veya karıncalanma hissi ile tanımlanabilir. Bunun yanı sıra, sıcak ve soğuk algılayamama, titreşim duyusu kaybı ve ağrı algısının kaybı da uzun süreli belirtiler arasındadır (Visnagri ve ark., 2014). Diyabetik Nöropati'nin (DNP) patofizyolojisi tam olarak anlaşılmassa da birçok nöroanatomik, nörofizyolojik ve

nörokimyasal mekanizmanın DNP'nin gelişmesinden ve devam etmesinden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (Sloan ve ark., 2018). Uzun süreli DNP, periferik nöronların demiyelinizasyonu ile ilişkili olarak, sinir iletiminin azalmasına neden olduğu vurgulanmıştır (Guo ve ark., 2022). Ayrıca yağ asidi metabolik değişiklikleri ve iskemik hipoksik faktörler ile birlikte DNP gelişiminde önemli rol oynadığı belirtilmiştir (Al-Kharashi, 2018).

DM'nin komplikasyonları arasında, periferik ve otonom sinir sistemlerindeki hasarın neden olduğu, bir dizi klinik sendrom da çok yaygın olarak görülmektedir. Genellikle farklı nöropati formları olarak adlandırılan bu sendromlara sinir sistemi hasarına neden olur ve diyabetli tüm bireylerin yaklaşık yarısında görülür (Hicks, 2019). Diyabetik nöropatinin en yaygın biçimi distal simetrik polinöropatidir. Distal simetrik polinöropati, ellerin ve alt ekstremitelerin yaygın olarak etkilenmesiyle kendini gösterir. Diyabete diğer en yaygın görülen nöropatiler ise kardiyak otonomik nöropati, gastrointestinal dismotilite, diyabetik sistopati ve otonom nöropatidir (Şekil 1). Fokal nöropatiler, daha az sıklıkla görülmektedir ve radikülopati veya poliradikülopatiye yol açan bireysel periferik sinirlerin disfonksiyonunu içermektedir (Feldman ve ark., 2019) (Şekil 1).



Şekil 1. Nöropati Tipleri (Feldman ve ark., 2019).

Şekil 1`de diyabetli bireylerde birkaç farklı nöropati paterninin ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Bunlardan en yaygın olanı distal simetrik polinöropatidir. Nöropati paternlerinin örnekleri (Şekil 1a); radikülopleksopati veya radikülopati (Şekil 1b); mononöropati (Şekil 1c); otonom nöropati veya tedaviye bağlı nöropati gösterilmiştir.

2.3. Diyabetik Nöropatinin İnsidansı ve Risk Faktörleri

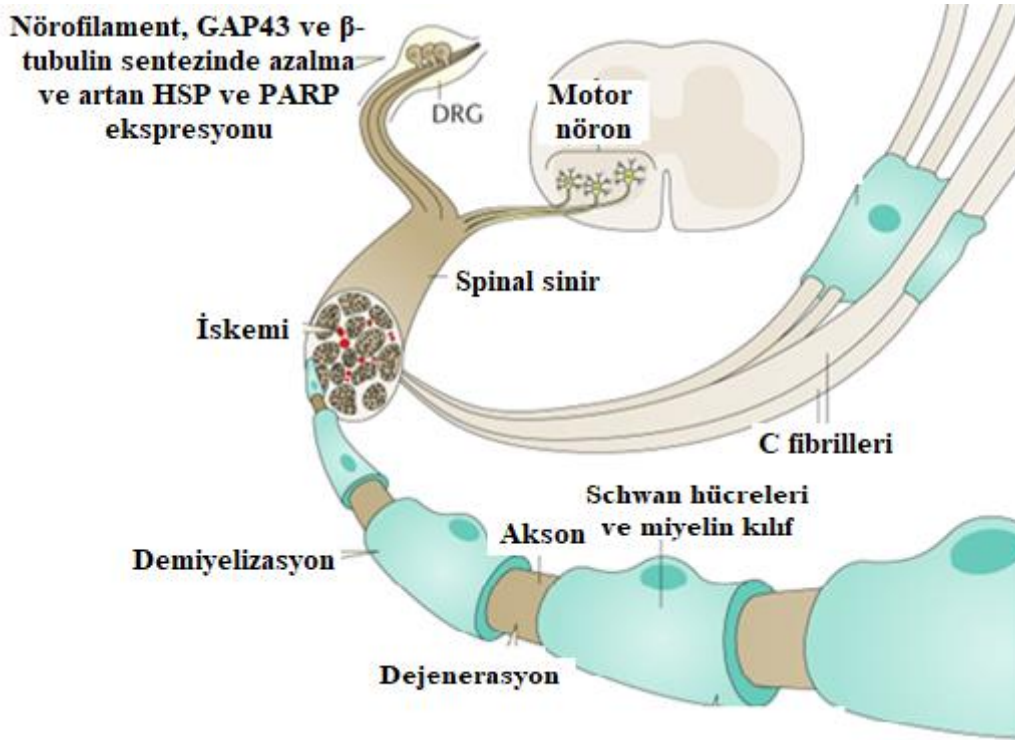
DNP, ağrı ile birlikte yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen bir durumdur (Pop-Busui ve ark., 2017). Nöropatinin tanımı her çalışmada farklı olmasına rağmen, çeşitli çalışmalar nöropatinin prevalansını ve insidansını değerlendirmiştir. İki popülasyona bağlı bir çalışmada, nöropati için %1 ile %4 görülme sıklığı raporlanmıştır. Bu vakaların %40-55'i diyabetli olduğu kaydedilmiştir (Beghi ve ark., 1995; Trivedi ve ark., 2017). Benzer şekilde, bir nörolog tarafından yapılan tanı çalışmasından sonra nöropatinin en yaygın nedeni, DM'ye bağlanmıştır (Callaghan ve ark., 2014). Diyabetik nöropati insidansının yaşla birlikte arttığı ayrıca vurgulanmıştır (Visser ve ark., 2015).

Tüm popülasyonda DNP'nin insidansını ve prevalansını değerlendiren bu çalışmalara ek olarak birçok epidemiyolojik çalışma tip 1 diyabetli (T1DM) veya tip 2 diyabetli (T2DM) hastalarıyla sınırlıdır. Nöropati insidansı T2DM'li bireylerde yılda 6.100:100.000 görülürken, T1DM'li bireylerde ise nöropati insidansı yılda 2.800:100.000'dür (Ang ve ark., 2014; Martin ve ark., 2014). Buna ek olarak asemptomatik nöropatiye sahip bireyler dahil edildiğinde prevalansın daha da yüksek olduğu belirtilmiştir. T2DM'li hastaların %45'inde ve T1DM'li hastaların %54'ünde nöropati ortaya çıktığını belirten çalışma da bulunmaktadır (Tabish, 2017). Bunlar ile beraber nöropati insidansının, diyabetin başlangıç yaşı ve altta yatan patofizyolojideki farklılıklar dahil olmak üzere birçok faktörle değişebileceği vurgulanmıştır (Feldman ve ark., 2019).

DNP görülme sıklığı hastalık süresi ile değişir. Yapılan bir çalışmada, 10 yıl takip edilen hastalar gözlemlendiğinde, T2DM'li hastalarda diyabetik nöropati prevalansının %8'den %42'ye yükseldiği tespit edilmiştir (Bain ve ark., 2019). Diyabetli bireylerde nöropatinin bu hızlı artışı düşünüldüğünde etkili tanı ve tedavi stratejilerinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır.

2.4. Diyabetik Nöropatinin Mekanizması

DNP, duyuşsal akşonları, otonomik akşonları ve motor akşonları hedef alan, periferik sinir sisteminin ile ilişkilendirmiş bir nörodejeneratif bozukluğudur (Feldman ve ark., 2019). DM'nin duyuşsal nöronları nasıl hedeflediğı halen belirsizdir. Progresif diyabetik nöropati, perikaryanın (hücre gövdeleri) göreceli olarak korunmasıyla, periferdeki terminal duyu akşonlarının hasar görmesini ile ilişkilendirilmiştir (Diaz ve To, 2020). Bununla birlikte hasarın ilk önce periferik akşonları ve ilişkili schwann hücrelerini mi yoksa dorsal kök ganglionlarında bulunan ve akşonları desteklemek için hareket eden nöron perikaryalarını mı etkilediğı halen tartışmalıdır (Feldman ve ark., 2019). (Şekil 2).



Şekil 2. Periferik sinir sistemi ve DNP'deki değışiklikler (Feldman ve ark., 2019).

Şekil 2'de periferik sinir sistemi ve DNP'deki değışiklikler gösterilmiştir. Duyuşsal nöronlar, sinir uçlarından duyuşsal bilgileri omuriliğın dorsal boynuzuna iletir. Bu duyu nöronlarının hücre gövdeleri dorsal kök ganglionlarında (DRG) bulunur. Tersine, motor nöronların hücre gövdeleri omuriliğın ön boynuzunda bulunur ve buradan çevreye bilgi iletir. İnce ve miyelinsiz duyu akşonları (C lifleri veya küçük lifler), miyelinsiz schwann hücreleri tarafından Remak demetleri halinde gruplandırılır ve periferik sinir sisteminin nöronlarının büyük bir bölümünü oluşturur. Diyabette hücreşel hasarın kesin sırası şu

anda bilinmemektedir. Bu değişiklikler, Schwann hücre-akson taşınımındaki değişiklikleri, DRG'deki protein ifadesindeki değişiklikleri, demiyelinizasyonu ve dejenerasyonunu içerebileceği bildirilmiştir (Feldman ve ark., 2019).

DNP'de ilk aşamada demiyelinizasyon görölme de Schwann hücreleri kronik hiperglisemi tarafından hedef alındığında ve hastalardaki daha ciddi diyabetik nöropati vakaları demiyelinizasyon özelliklerini taşır (Dunnigan ve ark., 2013; Pan ve Chan, 2017). Aksonlar ve Schwann hücreleri arasındaki yakın ilişki göz önüne alındığında, Schwann hücre hasarı aksonda hasarı mekanizmalarının da yakın dan ilişkili olabileceğini akla getirmektedir (Mietto ve ark., 2021). Çünkü schwann hücreleri, proteinlerin ranvier düğümlerindeki konumu ve aksonda uyarı iletimi parametreleri de dahil olmak üzere aksonların hücre iskeleti özelliklerini düzenlemede önemli bir role sahiptir (Edvinsson ve ark., 2019). Schwann hücrelerinin aksonları desteklememesi, hücre iskeleti desteğinin yetersiz sağlanması veya distal aksonlarda akson içi mRNA translasyonu destekleyen ribozom transferinin aksamasına neden olmaktadır (Pan ve Chan, 2017). Sıçanlarda, Schwann hücreleri, aksonlara transfer edildiğinde aksonal protein sentezini kontrol edebilen ribozomla dolu veziküller içerdii görölmüştür. Aksonal hasar durumunda bu ribozom transferi akson-Schwann hücre etkileşiminin önemini vurgulamaktadır (Court ve ark., 2008; Feldman ve ark., 2017).

Diyabetin aksonlarda aksonal dejenerasyonunu neden olan yolları etkileyip etkilemediği halen belirsizdir (Coleman ve ark., 2020). Wallerian dejenerasyon çalışmaları, aksonal dejenerasyonu aktif olarak indükleyen hücre içi sinyal yollarını tanımlamıştır ve mononükleotid adenililtransferaz bu yolun kilit düzenleyicisi olarak görünmektedir. Ancak bu yolların diyabette aktive olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır (Willis ve Twiss, 2006). Çalışmamız bu konuda da literatüre katkı sağlayacaktır.

2.5. Diyabetik Nöropatinin Tipleri

Hiperglisemi, vaskülopati, inflamasyon ve immün yanıtı içeren diyabetin çoklu mekanizmalarının varlığı, birçok farklı nöropati türü ile sonuçlanır. Bunlar simetrik veya asimetrik diyabetik nöropatiler olarak sınıflandırılmışdır (Tablo 1) (Sasaki ve ark., 2020).

Tablo 1. Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması.

Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırılması	
Simetrik Diyabetik Nöropati	Asimetrik Diyabetik Nöropati
Diyabet veya bozulmuş glukoza bağlı distal duyuşal nöropati tolerans (IGT)	Kraniyal mononöropati
Distal küçük lif nöropatisi (SFN)	Uzuv ve gövde mononöropatileri
Diyabetik otonom nöropati (DAN)	Radiküloplexus nöropatisi
Diyabetik otoimmün otonomik ganglionopati (DAAG)	
Tedaviye bağlı diyabet nöropatisi (TIND)	

IGT, hipergliseminin de neden olduğu, öncelikle duyuşal bir nöropatidir ve etkileri büyük ölçüde büyük duyuşal sinirleri etkiler. SFN de benzer bir patern izler, ancak hastalığın etkileri başta miyelinsiz somatik ve otonomik lifler olmak üzere küçük sinir liflerini etkiler (Yagihashi ve ark., 2011). DAN'da, otonom fiberlerin yaygın olarak tutulumu görülmektedir (Sasaki ve ark., 2020). DAAG, otonom ganglionları hedef alan antikorları içeren nadir bir durumdur. TIND, HbA1c'de hızlı bir düşüşle kendini gösterdiği gibi hiperglisemide çok hızlı bir azalmayı takip eder ve akut küçük büyük fiber nöropati ile sonuçlanır (Sasaki ve ark., 2020).

2.6. Distal Periferik Nöropati

En yaygın görülen nöropati, distal duyuşal nöropatidir (Lehmann ve ark., 2020) (Tablo 2). Nöropati genellikle diyabet gelişimden yaklaşık 10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Başlangıçta nöropatili hastalar asemptomatiktir ve hastaların çoğunda nöropati veya subklinik nöropati gelişmez (Yagihashi ve ark., 2011; Sasaki ve ark., 2020).

Semptomlar geliştiğinde duyuşsal eksiklikler, titreşimsel algı kaybı, hipoestezi veya parestezi semptomları olarak kendini gösterir (Dyck ve ark., 2011). Ağrı genellikle yoktur ancak gelişebilir. Motor tutulum klinik olarak göze çarpmaz ancak genellikle elektrofizyolojik olarak mevcuttur (Andersen, 2014). Semptomlar, duyuşsal bozukluklar gibi nispeten simetriktir. Aşıl tendon refleksi genellikle azalır. Proprioseptif ve titreşimli algı özellikle bozulmuştur. Değişikliklerin daha geri dönüşümlü olma eğiliminde olduğu yaklaşık 5 yıl süren erken bir nöropati evresi vardır. Bu aşamada değişikliklerin geri dönüşümü sağlanabilir ve tedaviye yanıt verebilir (Sasaki ve ark., 2020).

Yapılan bir çalışmada büyük ve küçük liflerin fonksiyonundaki değişim oranının tahmin edilebilir olduğu görülmüştür (Pafili ve ark., 2019). Diyabetik duyuşsal nöropatide periferik sinirlerde miyelinli lif yoğunluğu azalır ve diyabet süresi boyunca lif kaybında ilerleyici bir artış olduğu kaydedilmiştir (Goncalves ve ark., 2017; Sasaki ve ark., 2020).

2.7. Periferik Nöropati

Periferik nöropati (PN), potansiyel olarak periferik sinir sistemi disfonksiyonu ile ortaya çıkan çok çeşitli klinik patolojileri kapsar (Wang ve ark. 2018). PN'li hastalar sıklıkla ekstremitelerde değişen derecelerde uyuşma, karıncalanma ve/veya yanma ile hastanelere başvururlar (Hsu ve ark., 2020). Periferik nöropatinin birçok olası nedeni olmasına rağmen, en yaygın alt tip olan diyabetik periferik nöropatidir. Periferik polinöropati semptomları önlem alınmazsa ekstremitelerde uyuşmaya, lokal ve sistemik enfeksiyona, septisemiye ve hatta ölüme yol açabilen bulgular gelişebilir (Bodman ve Varacallo, 2022).

Diyabetik periferik nöropatinin kesin nedeni bilinmemektedir (Sloan ve ark., 2018). Mekanik kompresyon (örneğin; karpal tünel), genetik mekanizmalar, kronik alkol tüketimi ve sigara içme gibi sosyal ve yaşam tarzı faktörlerinin tümünün hastalığın mekanizmasında etkili olduğu düşünülmektedir (Vinik ve ark., 2018). Sürekli olarak yüksek kan glikozu küçük kan damarlarının hasar görmesine neden olur. Hastalıkta ilk olarak, distal duyuşsal ve otonom sinir lifleri hasar görür. Eğer erken teşhis edilmezlerse ve önleyici ayak bakımı uygulanmaz ise hastaların birçoğunun ayakları duyu kaybından kaynaklı yaralanmalara maruz kalabilir (Zafeiri ve ark., 2021). Diyabetik periferik nöropatilerin yarısı asimetrik olabilir. (Bodman ve Varacallo, 2022).

2.8. Diyabetik Nöropatinin Tedavisi

Diyabetik nöropatinin tedavisine yönelik mevcut yaklaşımlar, glisemik kontrol, yaşam tarzı değişikliklerinin iyileştirilmesi ve nöropatik ağrının yönetilmesidir (Rosenberger ve ark., 2020). T2DM'li hastalar için terapötik yaklaşım, lipid ve kan basıncı kontrolünü sağlayıp, diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerini içermektedir (Qaseem ve ark., 2018). T2DM tedavisine yönelik daha bütünsel ve kişiselleştirilmiş bir yaklaşımın parçası olarak glisemik kontrol daha iyi bir tedavi seçimidir. Glisemik kontrol, T1DM'li hastalarda diyabetik nöropatinin başlaması ve ilerlemesini önlemede önemli bir rol oynar (Ziegler ve ark., 2015).

Meta analiz çalışmaları, T2DM'li hastalarda glikoz kontrolünün diyabetik nöropati üzerinde çok az veya hiç etkisi olmadığını göstermiştir (Jafarnejad ve ark., 2019). Bununla birlikte, bazı çalışmalar glikoz kontrolünün önemini koruduğu fikrini desteklemektedir. Örneğin, erken T2DM ve diyabetik nöropatisi olan Japon hastalarda yapılan bir çalışmada, yoğun insülin tedavisi ile diyabetik nöropatinin çeşitli ölçütlerinde iyileşme göstermiştir (Lei ve ark., 2022). Son zamanlarda, kontrolsüz T2DM ve nöropatisi olan iki popülasyondan elde edilen veriler, 2 yıl sonra HbA1c'de normale yakın seviyelere iyileşme ile birlikte çeşitli büyük lifli ve küçük lifli nöropati ölçümlerinde iyileşme göstermiştir (Ishibashi ve ark., 2018). Diyabet, yaşam boyu ilaç tedavisi, takip ve diyet tavsiyelerine uymayı gerektiren kronik bir durum olduğundan, hastaların çoğu fiziksel ve zihinsel sağlıklarıyla ilgili sorunlar yaşamaktadır. Diyabetli hastalarda diyabetik komplikasyonlar veya retinopati, nefropati ve nöropati gibi hastalıklar gelişirse yaşam kalitesi daha da düşmektedir. Örneğin; nöropatik ayak ülserlerinin gelişimi, ülserleri iyileştirmek için gereken uzun süreli immobilizasyon nedeniyle yaşam kalitesinde önemli düşüslere yol açabilir (Feldman ve ark., 2019).

Diyabetik nöropatili hastaların yaşam kalitesi, nöropatisi olmayan hastalardan daha düşüktür ve bu fark nöropati tanısından yıllar önce başlamış ve yıllardır devam etmektedir (Callaghan ve ark., 2015).

Diyabetik nöropatinin tedavisi zordur ve birçok hasta için etkili tedavi mevcut değildir. Bu nedenle, farmakoterapilerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Son yirmi yılda birçok profesyonel, farklı ve uluslararası klinik uygulama yayınlamıştır. Bu

çalışmalar, doktorların diyabetik nöropati yönetimi için uygun farmakoterapi planlarını seçmelerine yardımcı olacağı düşünülmektedir (Deng ve ark., 2016). Diyabetik nöropatili hastalarda gelişen değişiklikleri önlemek, tersine çevirmek veya ağrının tamamen giderilmesini sağlamak için farmakolojik ve kombinasyon tedavisi ile ilgili literatürde az sayıda çalışma vardır. Ağrılı diyabetik nöropatinin terapötik yönetiminde, farmakolojik olmayan yaklaşımları araştırmak için uygun şekilde tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır (Khdour, 2020).

2.9. Siyatik Sinir

SN, insanlardaki en büyük sinirdir ve alt ekstremité boyunca ayak topuğuna kadar bacanağın arka tarafında ilerler. Siyatik sinir, derinin, uyluğun, bacak ve ayak kaslarının önemli bir bölümünü innerve eder (Dupont ve ark., 2018; Ribeiro ve ark., 2018).

SN, L4 ile S3 arasındaki spinal sinirlerin ventral dallarından oluşur. Lumbosakral pleksusun hem arka hem de ön bölümlerinden lifler içerir (Dupont ve ark., 2018). Alt omurdan ayrıldıktan sonra sinir lifleri birleşerek tek bir sinir oluşturur. Siyatik sinir uyluğun posteriorundan aşağıya, biceps femoris kasının uzun kafasına, yüzeysel adduktör magnus ve biceps femoris kasının kısa başına ve lateral olarak semitendinosus ve semimembranosus kaslarına doğru ilerler. Popliteal fossaya ulaşmadan hemen önce iki önemli kola ayrılır. Bir dalı, bacak ve ayağın arka bölgesinden inmeye devam eden tibial sinirdir. Diğer dalı ise bacak ve ayağın lateral ve anterior kısmından aşağı doğru ilerleyen peroneal sinirdir (Ribeiro ve ark., 2018; Giuffre ve Jeanmonod, 2022).

2.9.1. Siyatik sinirin anatomisi ve fonksiyonu

Siyatik sinir, uyluğun arka kısmının motor innervasyonu sağlar. Buna biceps femoris, semimembranosus, semitendinosus ve adduktor magnusun diz fleksiyonuna ve kalça adduksiyonuna izin veren iskiyal kısmı dahildir. Siyatik sinirin bir dalı olan tibial sinir, gastrocnemius, soleus, plantaris, popliteus, fleksör hallucis longus, fleksör digitorum longus ve posterior tibialis'i içeren bacak ve ayağın arka bölmesini innerve eder. Bu kaslar öncelikle ayak parmaklarının plantar fleksiyon ve dorsi fleksiyonundan sorumludur. Peroneal sinir, bacak ve ayağın anterior ve lateral bölgelerini innerve eder. Peroneal sinir ön kısımda tibialis anterior, ekstansör hallucis longus, ekstansör digitorum

longus ve peroneus tertius innerve eder. Bu kaslar öncelikle ayağın dorsifleksiyonundan ve ayak parmaklarının ekstansiyonundan sorumludur. Lateral kısımdaki kaslar ise ayak eversiyonundan sorumlu olan peroneus longus ve brevisi içerir (Siddiq, 2018).

Siyatik sinir ayrıca ayak derisinin ve alt bacağın duysal innervasyonunu sağlar (Safen sinir tarafından innerve edilen medial bacak kısmı hariç). Tibial sinir, tabanın hissinden sorumlu olan medial ve lateral plantar sinirlere ayrılır. Peroneal sinir yüzeysel peroneal sinir ve derin peroneal sinire ayrılır. Yüzeysel peroneal sinir, lateral bacak ve ayağın dorsumunun duysal innervasyonunu sağlar (Giuffre ve Jeanmonod, 2022).

Diyabet ve diyabetik nöropatinin siyatik sinir üzerine etkilerini anlatan mekanizmalar tam olarak keşfedilmemiştir ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak her çalışma bu mekanizmaların çözümlenmesine katkıda bulunacaktır (Khdour, 2020).

2.9.2. Siyatik sinirin histolojisi ve embriyolojisi

Bir periferik sinir, bağ dokusuyla çevrelenen sinir lifleri demetleridir. PSS'nin sinirleri vücudun organlar ve dokuların uyarılarını beyin ve spinal korda motor ve duysal iletimini sağlayan sinir lifinden oluşmaktadır. Periferik sinirin çoğu kısmını destekleyici schwann ve sinir lifleri hücreleri meydana getirmektedir. Her bir sinir lifi ve ilişkili schwan hücrelerini, her bir özel morfolojik ve fonksiyonel özellikler gösteren üç ayrı bileşen halinde düzenlenmiş bağ dokusu bir arada tutmaktadır. Endonöryum; her bir sinir lifini çevreleyen gevşek bağ dokusudur. Işık mikroskopunda tam belirgin değildir, ancak özel bağ dokusu boyalarıyla gösterilebilir. Perinöryum; her sinir fasikülünü çevreleyen özelleşmiş bağ dokusudur. Perinöryum kan sinir bariyerinin oluşumuna katkıda bulunur, metabolik olarak aktif bir difüzyon bariyeri gibi davranır. Epinöryum; periferik siniri çevreleyen ve sinir fasiküllerinin arasındaki boşlukları dolduran düzensiz sıkı bağ dokusudur. Sinirleri besleyen kan damarları epinöryumda seyreder ve dalları sinirin içine doğru girerek perinöryum içinde seyreder (Ross ve Pawlina, 2017).

Döllenmeden sonraki üçüncü haftanın başında nörolasyon adı verilen bir süreç başlar. Ektodermi kaplayan bir hücre bölgesi kalınlaşmaya ve nöral plakayı oluşturmaya başlar. Nöral plakadan nöral tüp ve nöral krest hücreleri oluşur (Siddiq, 2018). Nöral krest

hücreleri, siyatik siniri de dahil olmak üzere periferik sinir sistemindeki nöronların oluşmasını sağlar. Ek olarak periferik sinir sisteminin miyelinasyonundan sorumlu olan Schwann hücreleri de nöral krest hücrelerinden köken alır (Giuffre ve Jeanmonod, 2022).

2.10. Hesperidin

HES ($C_{28}H_{34}O_{15}$), greyfurt gibi turunçgillerde zengin olarak bulunan bir flavanon glikozit olarak bilinir. Bu bileşiğin varlığı ayrıca olgunlaşmamış ekşi portakallarda, Ponderosa limonunda varlığı kanıtlanmıştır (Hajialyani ve ark., 2019). Başka bir çalışmada hesperidin (hesperetin-7-rhamnoglucoside), tatlı portakal ve limon da dahil olmak üzere turunçgil türlerinden bol miktarda elde edilmiştir. (Meneguzzo ve ark., 2020). Hesperidin, anti-hiperlipidemik, anti-enflamatuar, analjezik, anti-fungal, anti-kanserojenik, anti-oksidan, anti-alerjik, anti-diyabetik, anti hipertansif ve antiaterojenik potansiyel dahil olmak üzere birçok farmakolojik özelliği olduğu bildirilmiştir (Shi ve ark., 2012; Wdowiak ve ark., 2022). Ayrıca hesperidin, tip II diyabetik sıçanlarda diyabetik nefropati ve kardiyomiyopatide etkili olduğu bulunmuştur (Amin ve ark., 2020). Sodyum arsenit kaynaklı toksisite (Caglayan ve ark., 2019), diyabet kaynaklı beyin hasarı (Hajialyani ve ark., 2019) ve sıçanlarda meme kanseri de dahil olmak üzere çeşitli hastalıkları hafiflettiği gösterilmiştir (Patel ve Shah, 2021). Bununla birlikte STZ kaynaklı DNP'deki potansiyel olumlu etki hakkında çok az şey bilinmektedir.

2.11. Tip-4 kolajen

Tip-4 kolajen tüm organlardaki bazal membranların (BM) ana bileşenidir. BM organizasyonu ile ilgili işlevlere hizmet eder ve büyüme faktörlerinin bir dokudan diğerine geçişini düzenler (Wilson ve ark., 2022). Tip-4 kolajen öncelikle çözünür bileşik olarak salgılanır ve daha sonra çözünmez hücre dışı matrise dönüşür (Vafadar ve ark., 2020). Yapısal ve mekanik rollere ek olarak tip-4 kolajen, hücrelerin hücre dışı matrise yapışmasında da rol oynar. Hücre dışı matris aksonal büyümeyi ve nöral onarımı etkileyebilir. Hücre dışı matriks proteinlerinin çapraz bağlanması, proteaz sindirimine karşı koruma sağlar, bu da tip-4 kolajen dahil proteinlerin birikmesine ve bazal membran kalınlığının artmasına neden olur. Artan bazal membran iskemiyi neden olur. Bu da diyabetik hastalarda distal sinir liflerine zarar verir, aksonlara zarar verir ve uzuvlarda

uyuşmalara neden olur (Hamed ve ark., 2020).

2.12. Fibrinojen

Plazma fibrinojen karaciğer hücreleri tarafından sentezlenen ve salgılanan bir tür plazma glikoproteinidir. Fibrinojen, plazmada en yüksek konsantrasyona sahip pıhtılaşma faktörüdür. Fibrinojen, yalnızca trombin etkisinin substratı değil, aynı zamanda yüksek konsantrasyonlu fibrinolitik enzimlerin hedefidir ve pıhtılaşma sürecine katılır. Fibrinojen ayrıca vücudun inflamatuvar durumunu gösterir ve inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynar (Hsieh ve ark., 2017). Ek olarak fibrinojen, $\beta 3$ müsin reseptörüne bağlanır ve aksonların büyümesini engelleyen ve diyabetik nöropati ile yakından ilişkili olan sinir hücreleri üzerindeki epidermal büyüme faktörü reseptörünü aktive eder. Daha önce yapılan çalışmalardan biri, diyabetik hastalarda pıhtılaşma ve fibrinoliz fonksiyonu anormal olduğunda plazma fibrinojen seviyesinin önemli ölçüde arttığını gözlemlemiştir (Hsieh ve ark., 2017).

Remiyelinizasyon, fonksiyonel sinir rejenerasyonu için kritik bir adımdır. Burada, yaralanmadan sonra periferik sinir sisteminde fibrin birikmesi remiyelinizasyonun ana düzenleyicisidir. Siyatik sinirin hasar görmesinden sonra fibrin birikir ve temizlenmesi remiyelinizasyon ile ilişkilidir. Fibrin, Schwann hücrelerinde ERK1/2'nin fosforilasyonunu ve p75 NGF düşük afiniteli reseptör üretimini indükler ve onları miyelinsiz bir durumda tutar. Aynı zamanda fibronektin üretimini baskılar ve miyelin proteinlerinin sentezini önler. Fibrin klirensi veya birikiminin düzenlenmesi, sinir hasarından sonra Schwann farklılaşması için anahtar bir düzenleyici mekanizma olabilir (Akassoglo ve ark., 2002).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney hayvanları

Bu çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan gerekli izin alındıktan sonra (Onay numarası: 2022/01-17) deneysel uygulamaları Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

Çalışmada deney hayvanı olarak ortalama 3-4 aylık, 200-250 gr arası ağırlıklarda, Wistar albino türü 28 adet yetişkin sıçan kullanıldı. Sıçanlar 21-24 °C'de (oda sıcaklığı) 12 saat aydınlık/12 saat karanlık foto-periyodunda, polikarbon yapılı sıçan kafeslerinde barındırılmakla birlikte, standart pelet sıçan yemi ve musluk suyu ile ad libitum olacak şekilde beslenerek muhafaza edildi.

3.1.1. Deney gruplarının oluşturulması

Hayvanlar her grupta 7 adet olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. DNP gruplarına çalışma başlangıcında 45 mg/kg dozunda STZ intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. Çalışma başlatıldıktan 72 saat sonra tüm grupların kan şekeri seviyeleri ölçülerek, DNP ve DNP+HES gruplarındaki sıçanlarda diyabet oluştuğu doğrulandı. Bundan sonra HES her sıçana günlük 0,5 ml salin içinde çözölmüş şekilde bir haftalık stok olarak hazırlandı. Hazırlanan stok HES gruplarına 14 gün boyunca 100 mg/kg/gün HES intragastrik (i.g.) yol ile uygulandı. Çalışma grupları şu şekildedir (Şekil 3).

1. Kontrol grubu: Çalışma boyunca herhangi bir tedavi veya kimyasal uygulanmadı.

2. HES grubu: 3. günden sonra salin çözöltisinde hazırlanan hesperidin 100 mg/kg/gün HES i.g. uygulandı (Kakadiya ve ark., 2010).

3. DNP grubu: 0.gün 45 mg/kg tek doz STZ i.p. yolla uygulandı (Dey ve ark., 2022).

4. DNP+HES grubu: 0.gün 45 mg/kg tek doz STZ i.p. ve 3. günden sonra 14 gün boyunca 0salin çözeltisinde hazırlanan hesperidin 100 mg/kg/gün HES i.g. uygulandı (Kakadiya ve ark., 2010).

3.2. Deneysel Diyabetin Oluşturulması

STZ ile oluşturulan diyabet modeli diyabetik nöropati için kullanılan en yaygın modeldir ve sinir ileti hızının, ağrı eşiğinin ve kan akımının azalmasıyla karakterizedir. (Dey ve ark., 2022). Sıçanlar normal ışık ve karanlık siklusu ile (21 ± 2 °C) takibe alınarak, yem ve suları standartlara uygun verildi. Diyabet oluşturulacak sıçanlar için 45 mg /kg tek doz STZ i.p. yolla uygulandı (Dey ve ark., 2022). STZ uygulamasından 72 saat sonra bir gece önceden aç bırakılarak kuyruk veninden alınan kanda kan şekeri değerleri glukometre ile ölçüldü. Kan şekeri değeri 250 mg/dL ve üzeri olan sıçanlar diyabetik sıçan olarak kabul edildi (Ravi ve ark., 2005). Çalışmamızda 0., 3., 10., ve 17. gün kan şekeri değerleri ve sıçanların ağırlıkları ölçüldü.



Şekil 3. Deney gruplarının kafeslere ayrılmış hali.

3.3. Sıcak Plaka Testi ve Kuyruk Daldırma Testi

Hem sıcak plaka hem de kuyruk daldırma testleri termal hiperaljeziyi değerlendirmek için kullanıldı. Sıcak plaka testinde (Şekil 4) cihaz $53 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ sıcaklığa ayarlandı (Kubo ve ark., 2009). Her bir hayvan ısıtılmış yüzeye tek tek yerleştirildi ve daha sonra yerleştirilen hayvanın herhangi bir arka pençesini yalaması ya da çekmesi arasındaki zaman aralığı kaydedildi. Sıçanın arka pençesini çekmesi veya yalaması için geçen süre herhangi bir olası doku hasarı oluşmaması için 40 sn'den sonra test kesildi. Kuyruk daldırma testinde (Şekil 5) ise sıçanlar nazıkçe tutuldu ve daha sonra sıcaklığı $48 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ olan suya kuyruklarının 5 cm distal kısmı sıcak su banyosuna daldırıldı (Zeng ve ark., 2014). Kuyruğun daldırılmasından sonra ani bir şekilde kuyruğunu çekmesi arasındaki süre kaydedildi. Isıdan doku hasarı olasılığını en aza indirmek için maruz kalma, 40 sn'lik bir kesme süresi belirlendi (Kubo ve ark., 2009; Zeng ve ark., 2014; Oghbaei ve ark., 2020).



Şekil 4. Sıcak plaka testi.



Şekil 5. Kuyruk daldırma testi.

3.4. Deneyin Sonlandırılması ve Örneklerin Alınması

Deney sonucunda (17.sıçanlar 50 mg/kg ketalar + 10 mg/kg xylazin i.p uygulandıktan sonra derin anestezi altında sakrifiye edilerek uyluk kısmında yaklaşık olarak 2-3 cm uzunluğunda siyatik sinirler çıkarıldı. Çıkarılan siyatik sinirler (Şekil 6) %10'luk tamponlu formaldehit içerisinde fikse edildikten sonra rutin histolojik takip aşamalarından geçirildi. Bu aşamalardan sonra siyatik sinirler parafin içine gömülerek stereolojik, histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme için 5 µm kalınlığında kesitler alındı.



Şekil 6. Siyatik sinirin çıkarılması.

3.5. Doku Takibi ve Gömme

Gruplardan çıkartılan siyatik sinirler %10'luk tamponlu formaldehit çözeltisinde 48 saat boyunca fikse edildi. Bu sürenin sonunda siyatik sinirler yaklaşık 1 cm kesilerek kasetlerin içerisine konulduktan sonra çeşme suyu altında 4-5 saat yıkandı ve diğer doku takip aşamaları (Tablo 2) otomatik doku takip cihazı (LEICA ASP300S) (Şekil 7) kullanılarak gerçekleştirildi. Doku takibinden sonra histopatolojik, stereolojik ve immünohistokimyasal analiz için siyatik sinir parafin içerisine gömülerek blok haline getirildi.



Şekil 7. Doku takip cihazı.

Tablo 2. Doku takibi.

KİMYASALLAR	UYGULAMA SÜRESİ
1. %70'lik etil alkol	1 saat
2. %80'lik etil alkol	1 saat
3. %96'lık etil alkol	1 saat
4. Absolü alkol	1 saat
5. 3 kez ksilenden geçirildi	1 saat- 1 saat- 1 saat
6. 2 kez parafinde bekletildi	1 saat- 1 saat

3.6. Stereolojik İnceleme

3.6.1. Akson sayımı

Akson sayımı için bir dijital kamera (Nikon COOLPX5400, Tokyo, Japonya), tarafsız sayım çerçevesi ve bir ışık mikroskobundan (Nikon MicrophotFX Tokyo. Japan) oluşan manuel bir stereolojik çalışma istasyonu kullanıldı (Canan ve ark., 2008; Ayrancı ev ark., 2013). Tarafsız bir şekilde toplam miyelinli akson sayısının bir tahminini elde etmek için sinir kesitindeki aksonlar şekil, boyut ve konumundan bağımsız olarak eşit olasılıkla örneklenildi. Bu örneklenen her ögenin sistematik bir şekilde rastgele seçildiği anlamına gelir (Gundersen ve ark., 1999). Bir monitöre bir sayım çerçevesi yerleştirildi ve örneklenen alan tarafsız sayım çerçevesi aracılığıyla sistematik rastgele bir şekilde seçildi. (Braendgaard ve Gundersen, 1986). Toplam akson sayısı hesaplanırken aşağıda verilen formül kullanıldı.

$$N = Q \times \sum P \times k \times \frac{(bir / p)}{a_{(çerçeve)}}$$

N : Toplam akson sayısı, Q : Ortalama nesneler, $\sum P$: Hacimsel noktaların toplam sayısı k : kesit kalınlığı, a (çerçeve) = çerçeve alanı (İgit ve Çölçimen, 2019).

3.7. Histopatolojik İnceleme

Parafin bloklardan mikrotomda 5 µm'lik kesitler alındı. Alınan kesitler HE ve TB (%2) boyama yöntemleri ile boyandı.



Şekil 8. Kesit alınan mikrotom (Leica model 2125RT Çin, Nussloch).

3.7.1. Hematoksilen-Eozin boyama aşamaları

Etüvde 60 °C’de 1 saat bekletilen dokular çıkarıldıktan sonra HE ile boyamak için Tablo 4’teki işlem basamakları uygulandı.

Tablo 3. HE boyama basamakları.

3 kez ksilende bekletme	5’er dk
Azalan alkol serilerinden geçirme (%96, %90, %80, %, %70)	5’er dk
Distile suda bekletme	5 dk
Hematoksilende bekletme	2 dk
Musluk suyundan geçirme	5 dk
Eozinde bekletme	1 dk

Musluk suyunda çalkalama	5 dk
3 kez ksilende bekletme	5'er dk
Dokuların kurutulması	
Entellan damlatılıp, lamelle kapatılma	

3.7.2. Toluidin blue boyama yöntemi

TB Boya Solusyonunun Hazırlanması: %2'lik toluidin mavisi boyası; 2 gr toluidin mavisi, 100 ml distile su maddelerinin sırasıyla karıştırılmasıyla ısıtıcı tablada hazırlanır.

TB Boyama Aşamaları: Etüvde 60 °C' de 60 dk bekletilen metal sepetlerdeki dokular;

- Sırasıyla %96 - %90 - %80 - %70 alkol serilerinde 5'er dk bekletildi.
- Akar suda yıkandı.
- Toluidin mavisi solusyonunda 10 dk bekletildi.
- Distile suda yıkandı.
- Kurumaya bırakıldı.
- Ksilen 1-2 serisinde 5'er dk bekletildi.
- Entellan damlatılıp lamelle kapatıldı.

3.8. İmmünohistokimyasal İnceleme

İmmünohistokimyasal inceleme Tablo 4'te yer alan basamaklar dikkate alınarak yapıldı. İmmünohistokimyasal değerdendirme ışıık mikroskobu kullanıldı (Olympus BX53, Tokyo, Japan). Boyamanın sonrasında her bir örnek mikroskopta 100'lük büyütmede semikantitatif olarak pozitif boyanan hücreler incelendi. İmmünohistokimyasal analiz için tip 4 kolajen (Abcam, ab-236640) ve fibrinojen (Santa Cruz, SC-398806) antikorları kullanıldı.

3.8.1. İmmünohistokimya boyama aşamaları

Tablo 4. İmmünohistokimya boyama basamakları.

Dokuların etüvde (60°C) beklemesi	1 saat
Dokuların 3 kez ksilende bekletilmesi	5'er dk

Azalan alkol serilerinden geçirilmesi	5'er dk
2 Distile su serisinde bekletme	5'er dk
H ₂ O ₂ ' de bekletme	10 dk
Dokuları PBS'te 3 kez bekletme	5'er dk
Anti-retrival (citrat buffer solüsyonu) ile 500 watt mikrodalga fırında kaynatma	10 dkx2 kez kaynatma
Soğuması beklenen dokuların 3 kez PBS'ten geçirilmesi	5'er dk
Dokunun etrafının paptan kalemle çizilmesi	
Dokunun üzerine Large volüme Ultra V Block damlatılması	10 dk bekleme
PBS ile 1 defa yıkanması	
Doku üzerine primer antikor damlatılması (fibrinojen ve tip 4 kolajen)	+4°C'de 1 gece inkübe edildi
3 kez PBS'te bekletme	5'er dk
Biotynitlated Goat Anti-Polyvalant damlatılması	10 dk bekletme
3 kez PBS'te bekletme	5'er dk
Streptavidin peroxidase eklenmesi	15 dk bekleme
3 kez PBS'te bekletme	5'er dk
DAB'ın doku üzerine pipetle damlatılması	
Distile suda yıkama	
Hematoksilende bekletilme	1 dk
Çeşme suyunda yıkama	
Artan alkol serilerinden geçirme (%70, %80, %96, absollü)	5'er dk
2 Ksilen serisinden geçirme	5'er dk
Entellan damlatıldıktan sonra lamelle kapatma	

3.8.3. İstatiksel Analiz

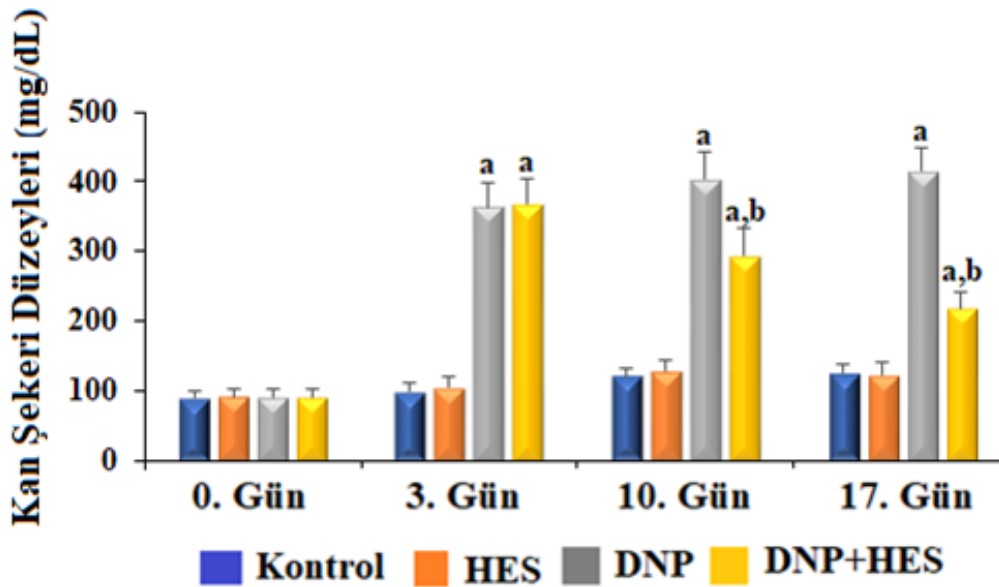
Çalışmada istatistiksel değerlendirme için IBM SPSS Statistics 20.0 programı kullanıldı. Bağımsız gruplarda istatistiksel farkları belirlemek amacıyla normal dağılıma sahip olan değişkenler için “One-Way ANOVA” ve “Tukey HSD” çoklu karşılaştırma testleri, normal dağılıma sahip olmayan değişkenler için Kruskall Wallis çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Bütün değerler ortalama $\pm$ standart sapma (Ort $\pm$ SD) olarak

verildi. Elde edilen sonuçların yorumlanmasında $p<0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Ortalama Kan Şekeri Düzeyleri

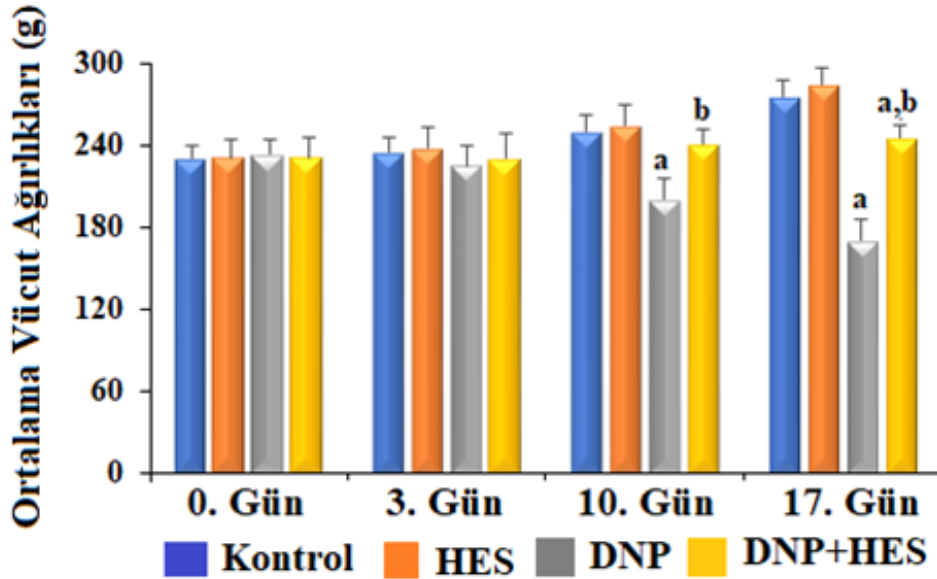
Gruplar 14 gün süreyle uygulanan tedaviler sonrasında birbirleri ile karşılaştırıldığında; ortalama kan şekeri düzeyleri deneyin başlangıcında (0. Gün) tüm gruplarda benzerdi ($p>0,05$). Çalışmanın 3. gününde STZ uygulanan DNP ve DNP+HES gruplarında ortalama kan şekeri seviyelerinin STZ uygulanmayan kontrol ve HES gruplarına kıyasla anlamlı bir artış olduğu görüldü ($p<0,05$). 3. günde HES ve DNP+HES grupları için HES tedavisine başlandı. 10. güne baktığımızda DNP ve DNP+HES gruplarının ortalama kan şekeri düzeyi kontrol ve HES grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede artmış olduğu görüldü ($p<0,05$), bununla birlikte DNP grubuna kıyasla DNP+HES grubunda ortalama kan şekeri düzeyinde anlamlı bir azalış olduğu görüldü ($p<0,05$). 17. günde ise DNP grubunun ortalama kan şekeri seviyesinin diğer gruplara kıyasla en yüksek düzeyde olduğu görüldü. DNP+HES grubunun ortalama kan şekeri seviyelerinin her ne kadar kontrol ve HES gruplarına kıyasla yüksek olduğu görülse de DNP grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düştüğü kaydedildi ($p<0,05$) (Şekil 9).



Şekil 9. Grupların ortalama kan glikoz düzeylerinin karşılaştırılması (Ort±SD, n=7) (^ap<0,05 Kontrol ve HES gruplarına kıyasla. ^bp<0,05 DNP grubuna kıyasla anlamlılığı ifade eder).

4.2. Grupların Ortalama Ağırlık Değişimi

Çalışmamızda 0., 3., 10., ve 17. günlerde ortalama ağırlık ölçümleri yapıldı. Çalışmanın ilk günü (0. gün) ve 3. günde yapılan ortalama ağırlık karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistiksel olarak bir farka rastlanılmadı. Çalışmamızın 10. gününde ortalama ağırlık karşılaştırılmasında DNP grubunda diğer gruplara kıyasla ortalama ağırlık miktarının anlamlı düzeyde düştüğü gözlemlenirken (p<0,05), DNP+HES grubunda ise DNP grubuna kıyasla ortalama ağırlık miktarının daha yüksek olduğu belirlendi (p<0,05). 17. gün ağırlıkları karşılaştırıldığında DNP+HES grubunun ortalama ağırlığının her ne kadar kontrol grubuna kıyasla düşük olsa da DNP grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (p<0,05) (Şekil 10).

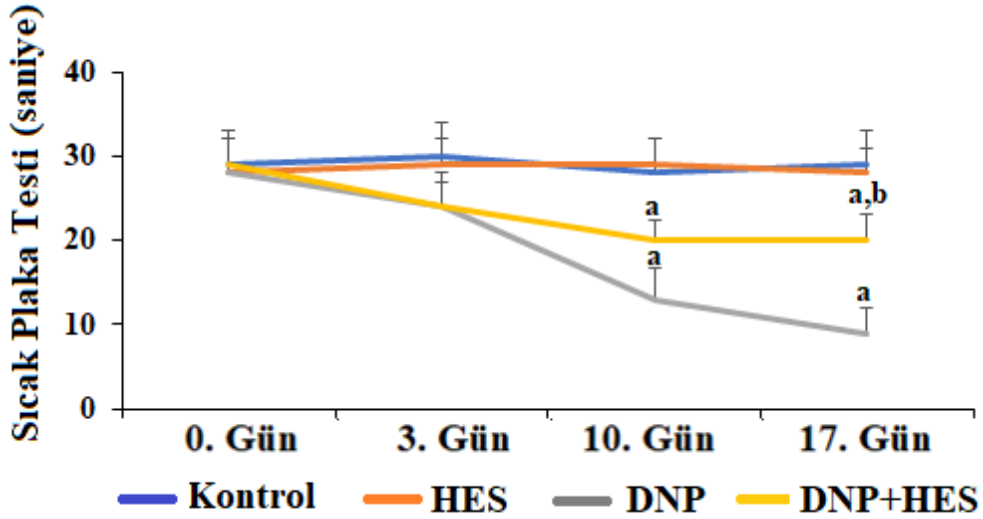


Şekil 10. Gruplarda ortalama ağırlık değerlerinin karşılaştırılması (Ort±SD, n=7) (^ap<0,05 Kontrol ve HES gruplarına kıyasla. ^bp<0,05 DNP grubuna kıyasla anlamlılığı ifade eder).

4.3. Grupların Sıcak Plaka Testi Değişimi

Çalışmamızda 0., 3., 10., ve 17. günlerde sıcak plaka testi ölçümleri yapıldı. 14 gün süreyle yapılan HES uygulamasından sonra gruplar karşılaştırıldığında DNP

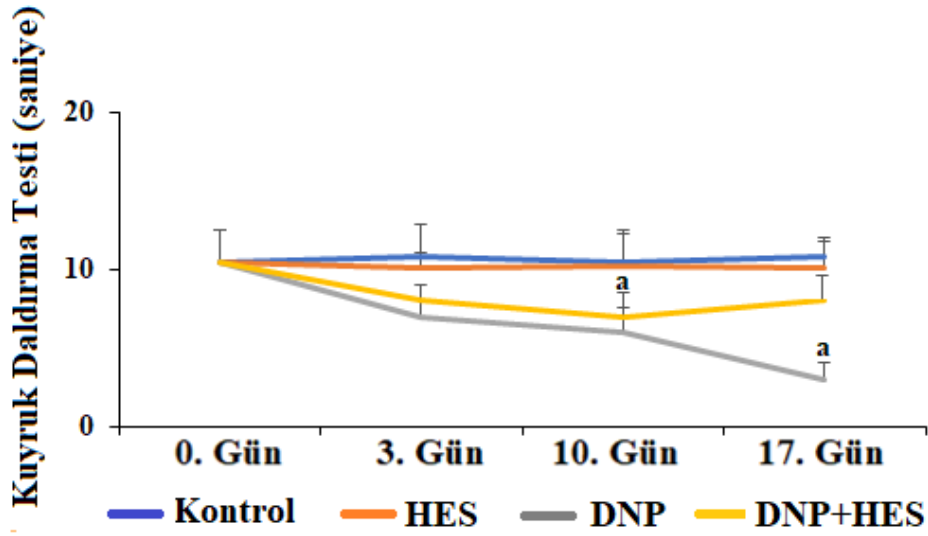
grubunda diğer tüm gruplara oranla sıcak plaka testi süresinin anlamlı olarak düştüğü görüldü ($p<0,05$). 17. günde Diyabet+HES grubunda ise DNP grubuna kıyasla sıcak plaka testi süresinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Kontrol ve HES arasında ise çalışma süresi zarfında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 11).



Şekil 11. Gruplarda ortalama sıcak plaka testlerinin karşılaştırılması (Ort±SD sapma, (n=7) (^a $p<0,05$ Kontrol ve HES gruplarına kıyasla, ^b $p<0,05$ DNP grubuna kıyasla anlamlılığı ifade eder).

4.4. Grupların Kuyruk Daldırma Sürelerinin Değişimi

Çalışmamızda 0., 3., 10., ve 17. günlerde kuyruk daldırma testleri yapıldı. 14 gün süreyle yapılan HES uygulamasından sonra gruplar karşılaştırıldığında DNP grubunda diğer tüm gruplara oranla kuyruk daldırma sürelerinin anlamlı olarak kısaldığı görüldü ($p<0,05$). Deneyin sonunda Diyabet+HES grubunda ise diyabet grubuna kıyasla kuyruk daldırma sürelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Kontrol ve HES arasında anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$) (Şekil 12).

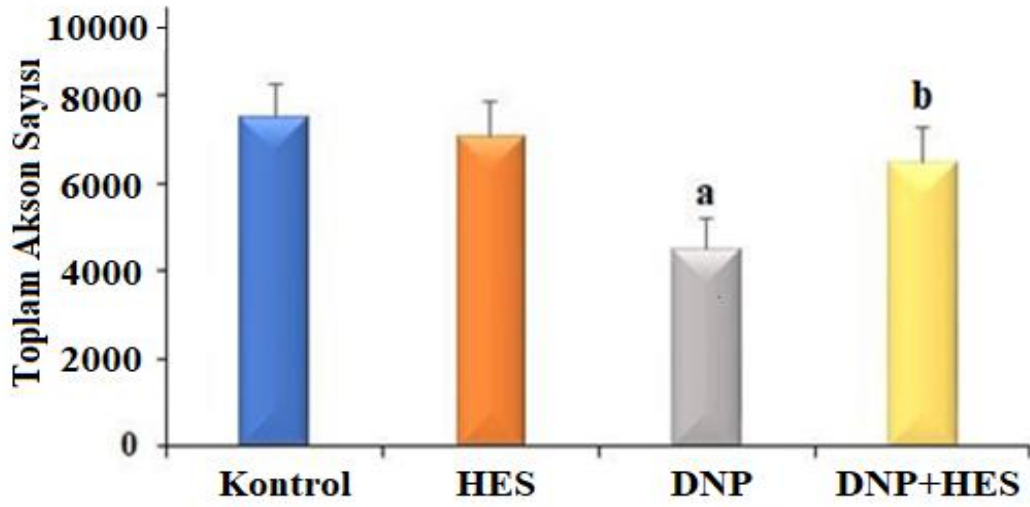


Şekil 12. Gruplarda ortalama kuyruk daldırma testlerinin (saniye) karşılaştırılması (Ortalama±standart sapma, n=7) (^ap<0,05 Kontrol ve HES gruplarına kıyasla anlamlılığı ifade eder).

4.5. Stereolojik Bulgular

4.5.1. Grupların toplam akson sayıları

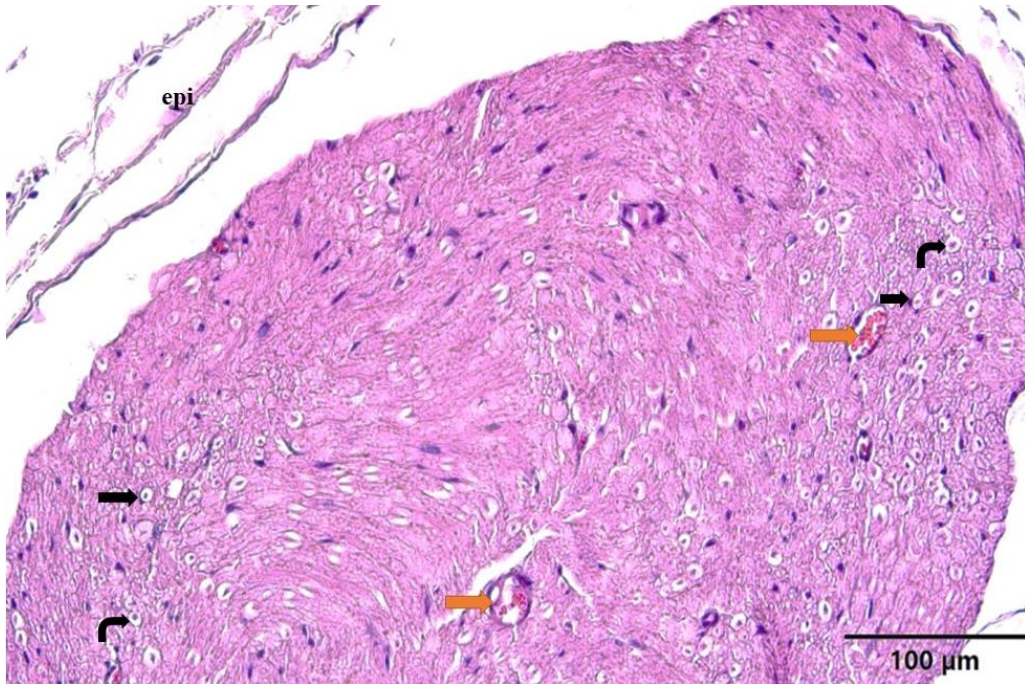
Çalışma bittikten sonra grupların siyatik sinir örneklerinden alınan kesitlerde akson sayımı yapıldı. Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla DNP grubundaki sıçanların siyatik sinirindeki akson sayısının anlamlı derecede ($p<0,05$) azaldığı saptandı. DNP+HES grubundaki sıçanlarda isde DNP grubuna kıyasla siyatik sinirlerindeki aksonların anlamlı derecede ($p<0,05$) yüksek olduğu saptandı (Şekil 13).



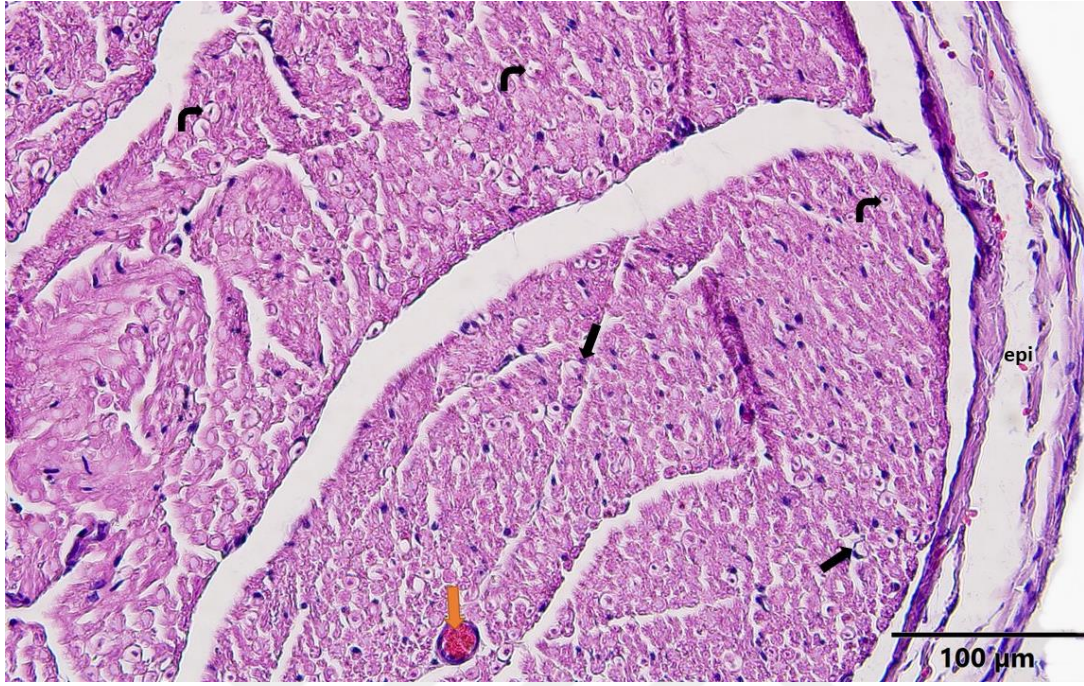
Şekil 13. Gruplarda toplam akson sayılarının karşılaştırılması (Ort±SD sapma, n=7) (^ap<0,05 Kontrol ve HES gruplarına kıyasla, ^bp<0,05 DNP grubuna kıyasla anlamlılığı ifade eder).

4.5.2. Histopatolojik bulgular

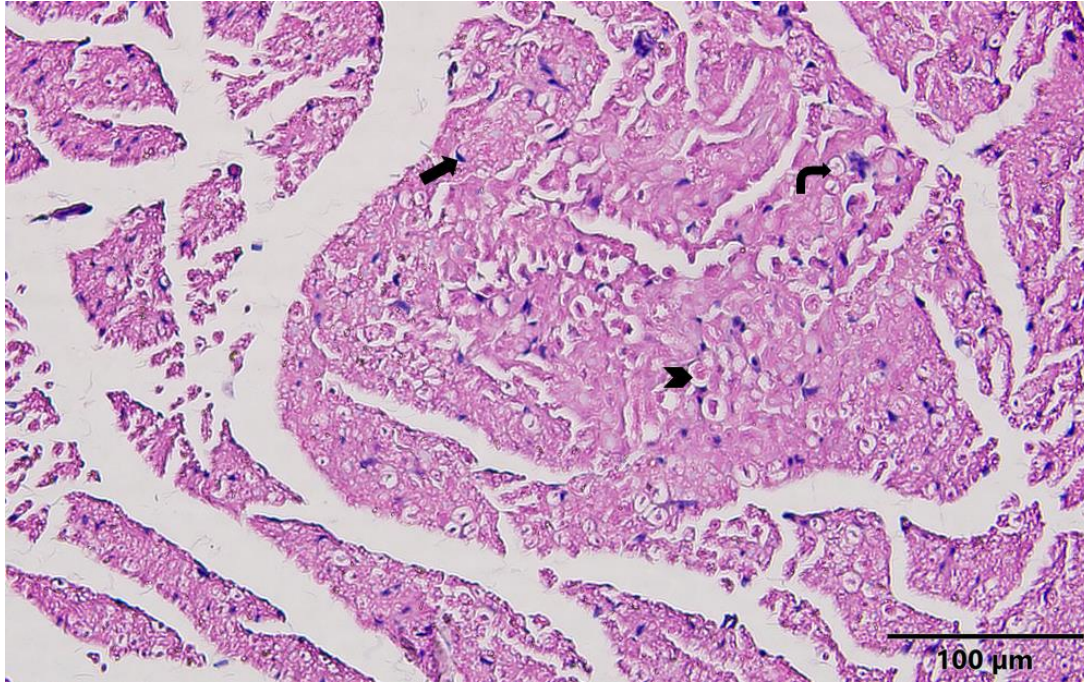
HE ve TB ile yapılan incelemede kontrol ve HES gruplarında normal histolojik yapılar görülürken DNP grubunda dejenere olmuş aksonlar ve endonöral yapıda bozulma görüldü. HES + DNP grubu DNP grubuyla kıyaslandığında daha endonöral yapısı daha düzenli ve aksonal dejenerasyonun daha az olduğu görüldü (Şekil 14-21).



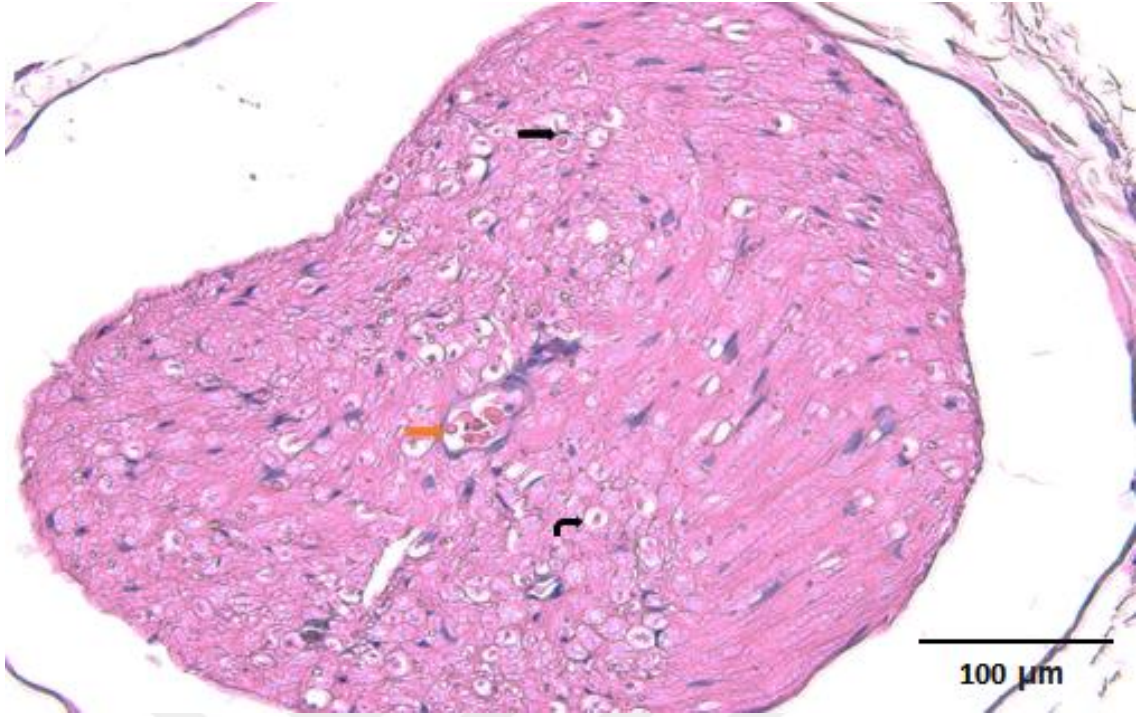
Şekil 14. Kontrol grubunda siyatik sinirin HE boyaması. 400x. epinöryum(epi), schwan hücre çekirdeği (→), damar (→), akson (↪).



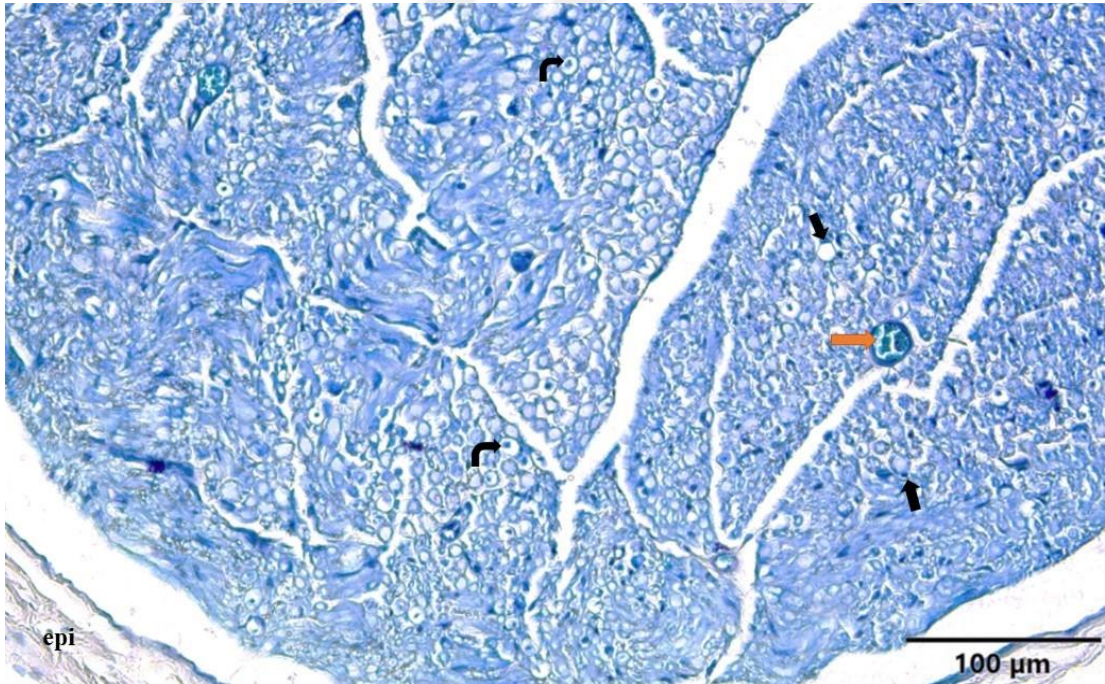
Şekil 15. HES grubu siyatik sinirin HE boyaması. 400x. epinöryum(epi), schwan hücre çekirdeği (→), damar (→), akson (↪).



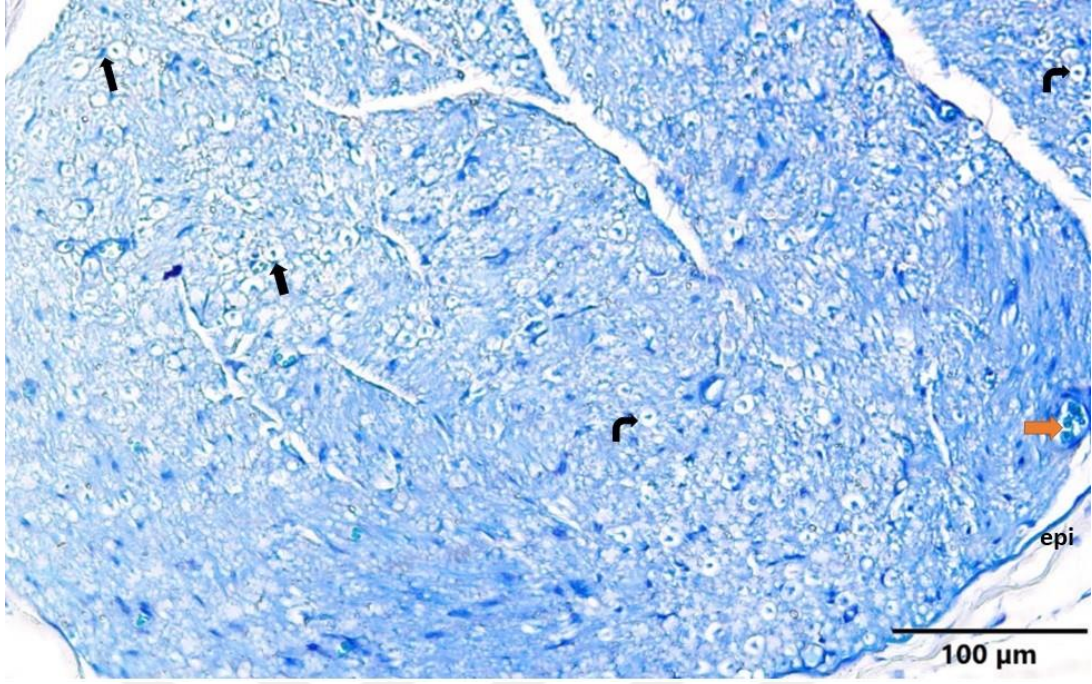
Şekil 16. DNP grubunda siyatik sinirin HE boyaması. 400x. epinöryum(epi), schwan hücre çekirdeği (→), (akson (↪), aksonal dejenerasyon (→)).



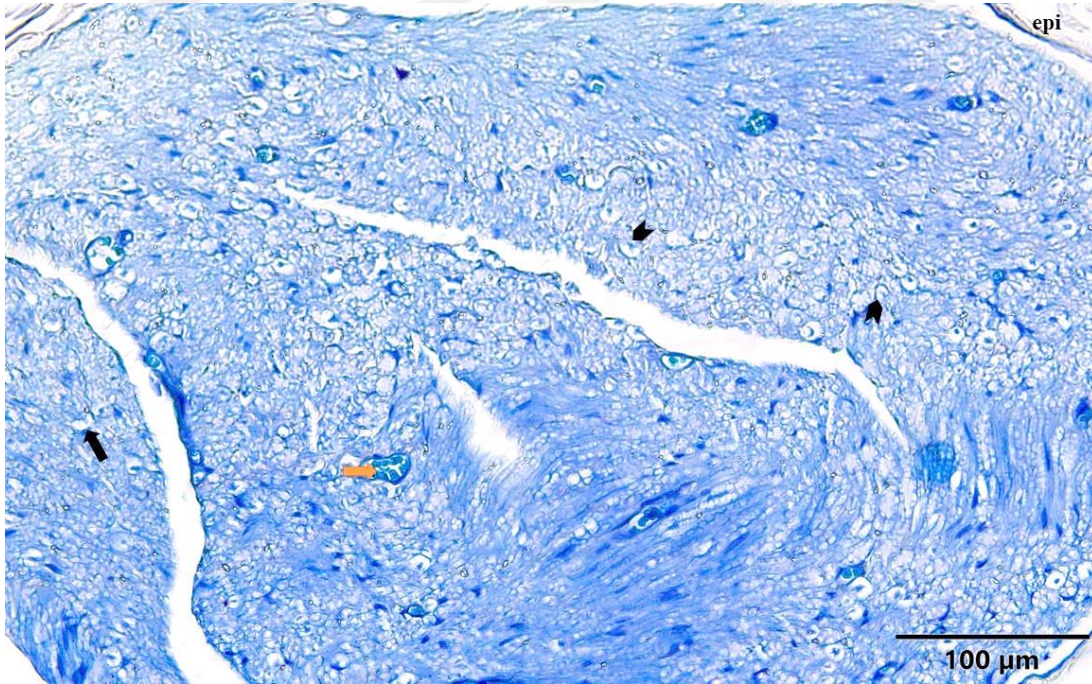
Şekil 17. DNP+HES grubu siyatik sinirin HE boyaması. 400x. epinöryum(epi), schwan hücre çekirdeği (→), damar (→), akson (↪).



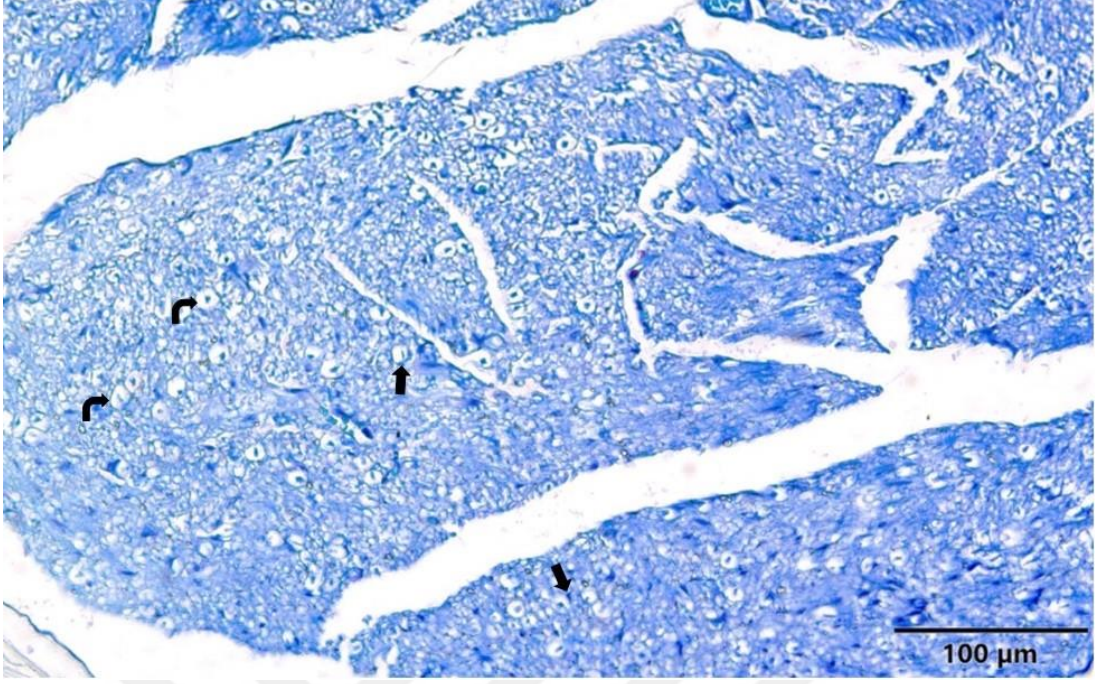
Şekil 18. Kontrol grubunda siyatik sinirin TB boyaması. 400x. epinöryum(epi), schwan hücre çekirdeği (→), damar (→), akson (↪).



Şekil 19. HES grubu siyatik sinirin TB boyaması. 400x. epinöryum(epi), schwan hücre çekirdeği (→), damar (→), akson (↪).



Şekil 20. DNP grubunda siyatik sinirin TB boyaması. 400x. epinöryum(epi), schwan hücre çekirdeği (→), damar (→), akson (↪), aksonal dejenerasyon (➤).

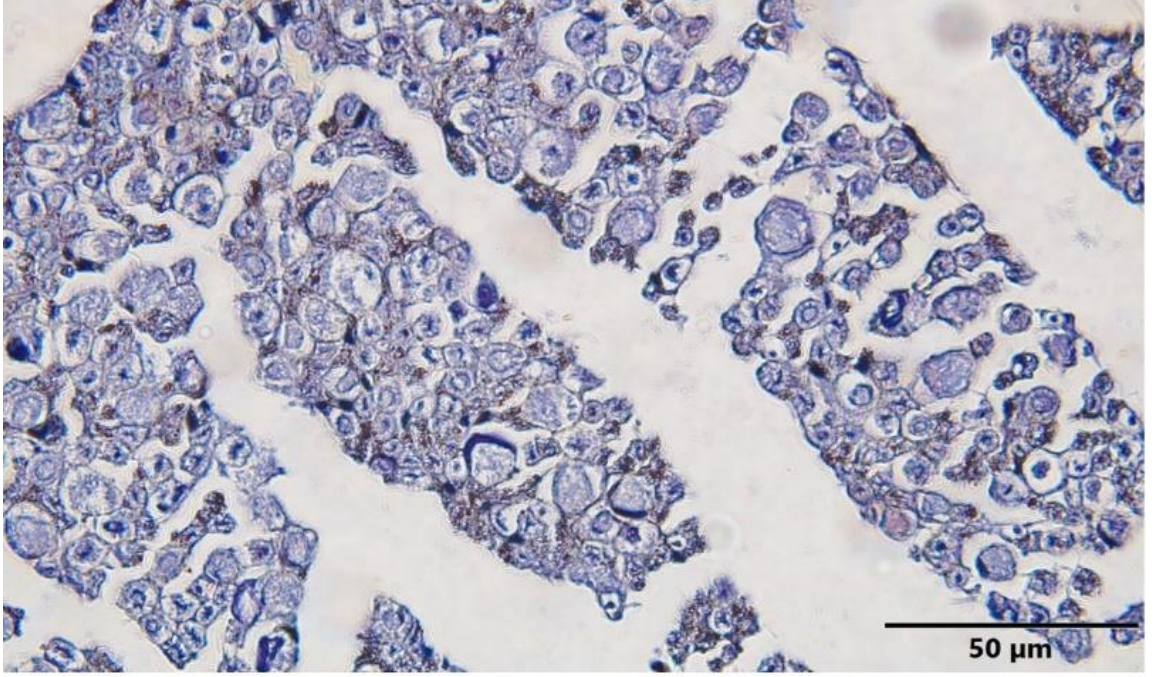


Şekil 21. DNP+HES grubu siyatik sinirin TB boyaması. 400x.
schwan hücre çekirdeği (→), damar (→), akson (→).

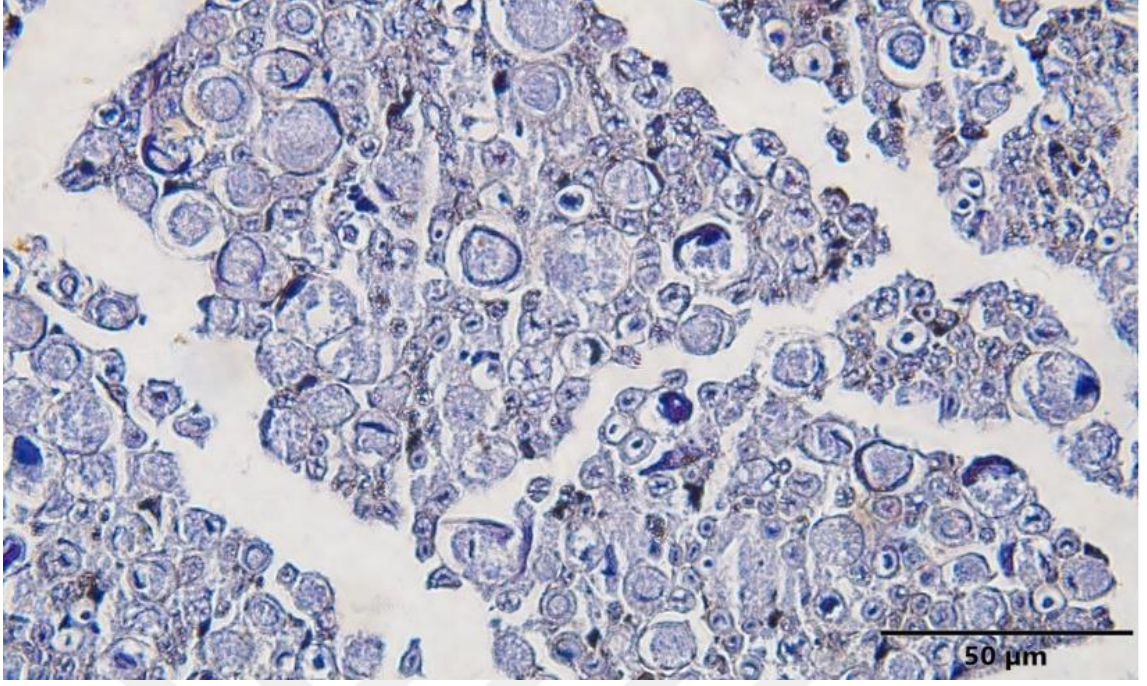
4.6. İmmünohistokimyasal Bulgular

4.6.1. Tip-4 kolajen

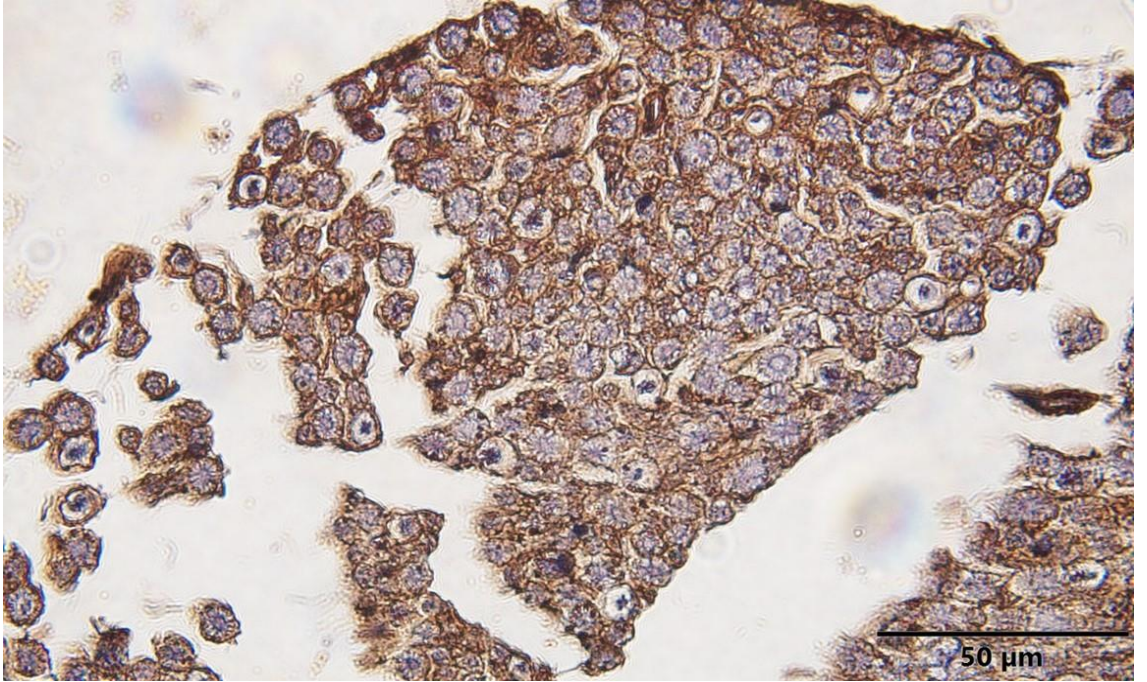
DNP grubunda yoğun tip-4 kolajen ekspresyonuna rastlanırken, Kontrol, HES ve DNP+HES gruplarında düşük tip-4 kolajen ekspresyonuna rastlandı.



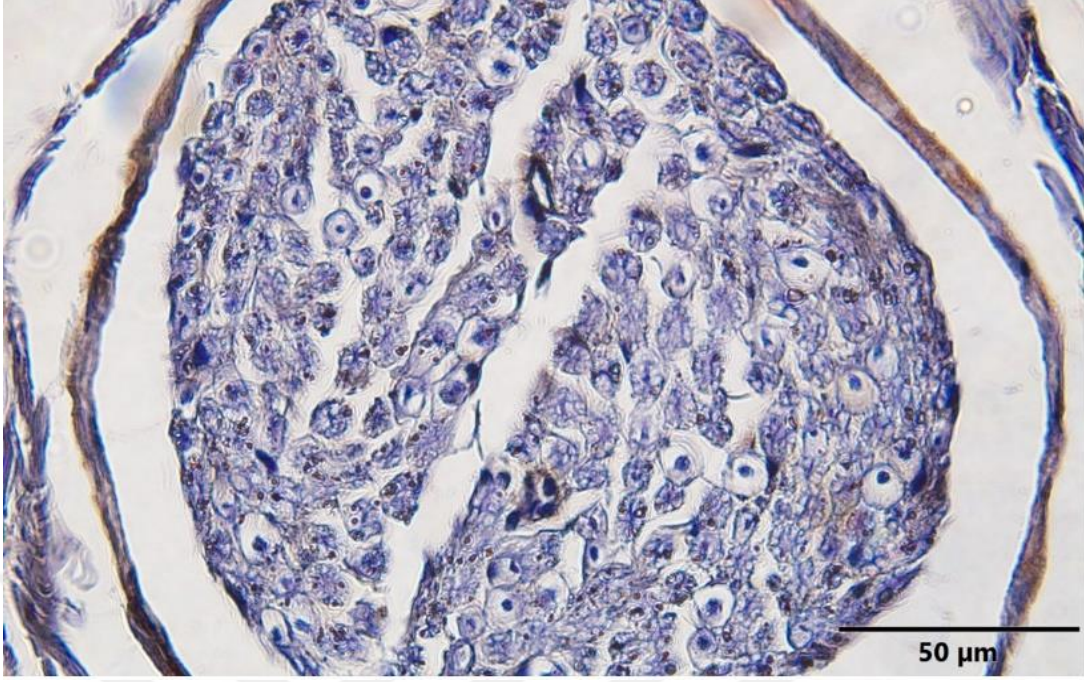
Şekil 22. Kontrol grubuna ait siyatik sinir tip-4 kolajen antikorumun mikroskopik görüntüsü. 1000x



Şekil 23. HES grubuna ait siyatik sinir tip-4 kolajen antikorunun mikroskopik görüntüsü. 1000x



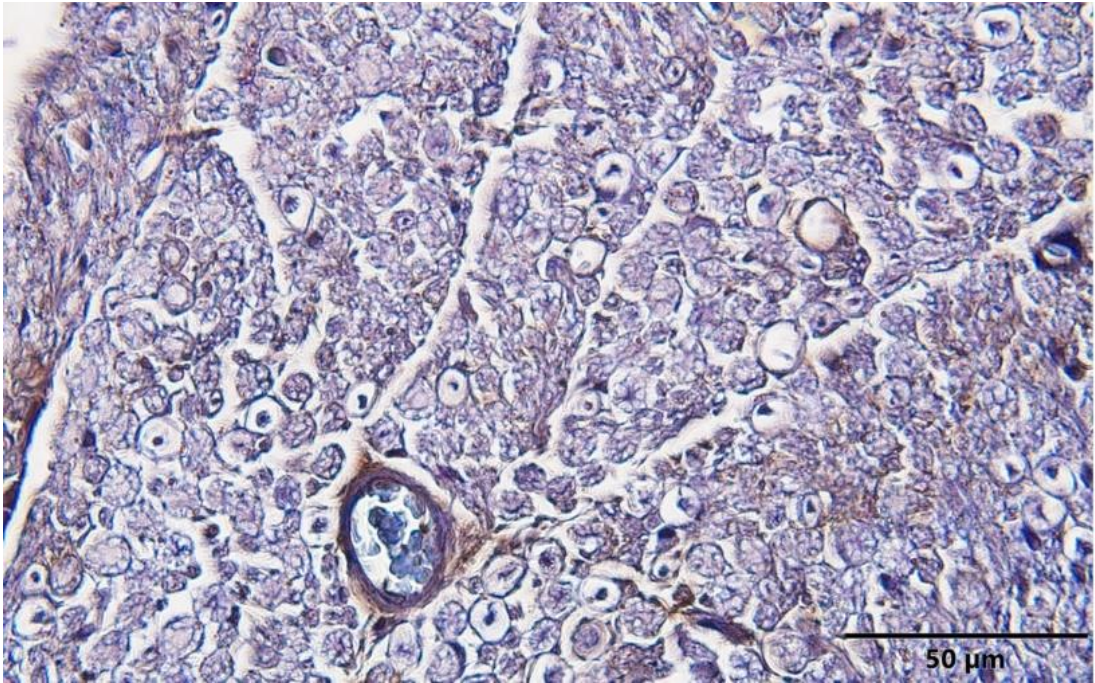
Şekil 24. DNP grubuna ait siyatik sinir tip-4 kolajen antikorunun mikroskopik görüntüsü. 1000x



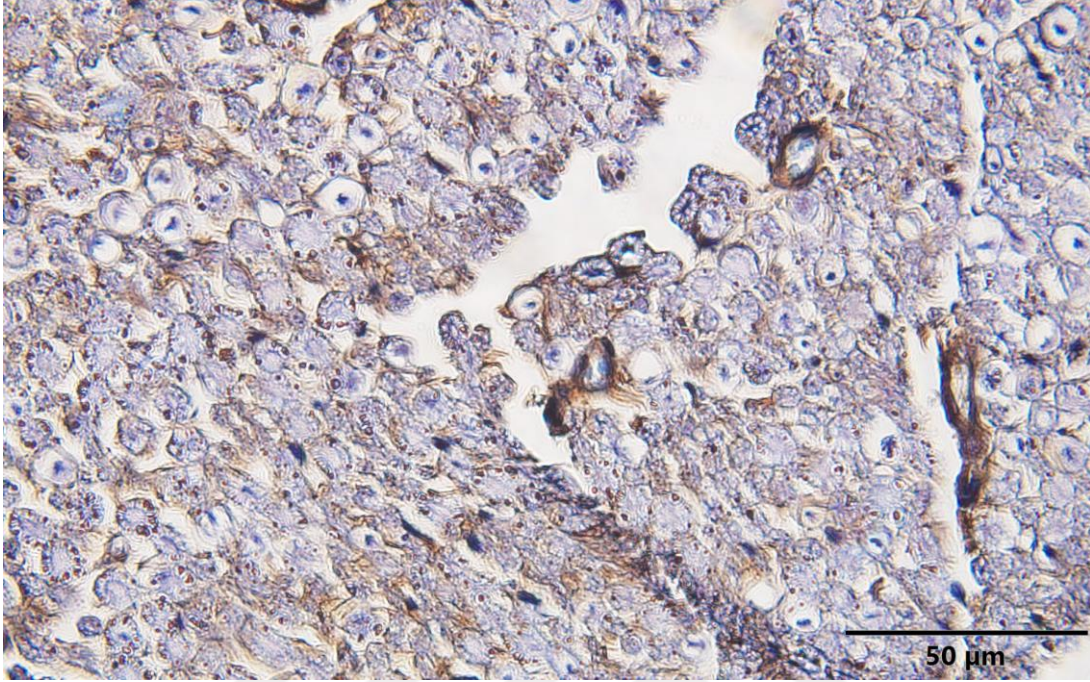
Şekil 25. DNP+HES grubuna ait siyatik sinir tip-4 kolajen antikoruyla mikroskopik görüntüsü. 1000x

4.6.2. Fibrinojen

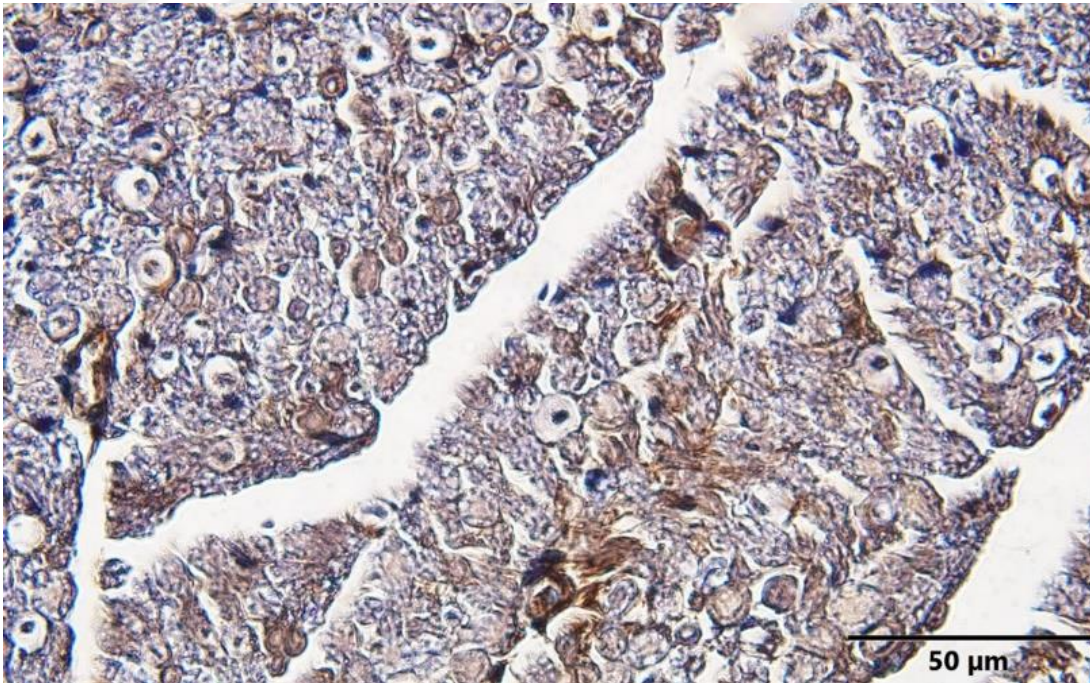
DNP grubunda yoğun fibrinojen ekspresyonuna rastlanırken, Kontrol, HES ve DNP+HES gruplarında düşük yoğunlukta fibrinojen ekspresyonuna rastlandı.



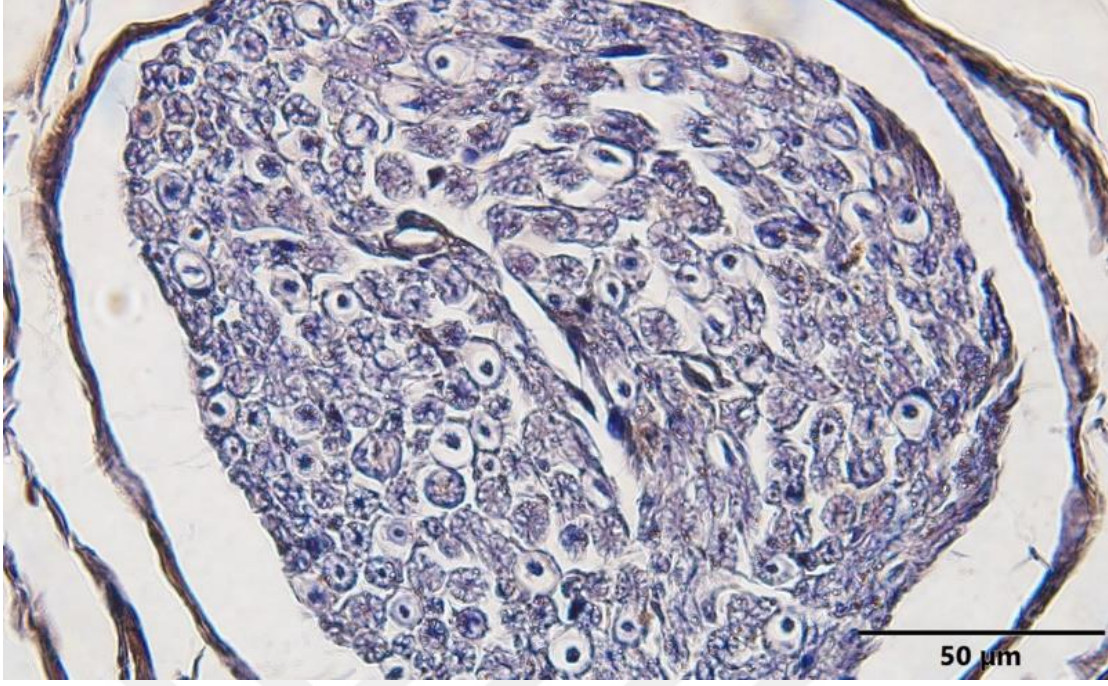
Şekil 26. Kontrol grubuna ait siyatik sinir fibrinojen antikorunun mikroskopik görüntüsü.
1000x



Şekil 27. HES grubuna ait siyatik sinir fibrinojen antikorunun mikroskopik görüntüsü.
1000x



Şekil 28. DNP grubuna ait siyatik sinir fibrinojen antikorunun mikroskopik görüntüsü.
1000x



Şekil 27. DNP+HES grubuna ait siyatik sinir fibrinojen antikorunun mikroskopik görüntüsü. 1000x

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada STZ ile oluşturulan DNP modelinde HES'in siyatik sinir üzerine etkileri araştırıldı. Kemirgenlerde STZ tarafından indüklenen nöropati, DNP alanında potansiyel terapötik kısımları taramak için yaygın olarak kullanılan ve tekrarlanabilir bir hayvan modelidir (Singh ve ark., 2022). STZ diyabetojenik etkisini hücre içi nikotinamid adenin dinükleotidinin down regülasyonuna yol açarak pankreas β -hücrelerinin yok edilmesi yoluyla gösterir. Bu da DNA hasarı yoluyla pankreas adacık hücrelerinin metilasyonuna neden olarak hiperglisemiye ve DNP'nin gelişmesine yol açar (Losada-Barreiro ve ark., 2022). Nöropatik sendromlar, etkilenen sinir tipine, sinir hasarının yerine ve hastalık süresine (akut veya kronik) göre farklılık gösterebilir (Christianson ve ark., 2007; Chawla ve ark., 2016).

Birçok araştırma yapılmış olsa da DNP'nin mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir (Rosenberger ve ark., 2020). Bununla birlikte hipergliseminin DNP'nin ilerlemesinde kritik bir rol oynadığı bildirilmiştir (Al Hroob ve ark., 2018). Kalıcı hipergliseminin neden olduğu metabolik işlev bozukluğu, inflamatuvar yanıtlar ve mitokondriyal işlev bozukluğunun bir kombinasyonundan kaynaklanan reaktif oksijen türlerinin protein modifikasyonuna, lipid peroksidasyonuna, DNA hasarına neden olabileceği, sonuçta demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyondan kaynaklanan nörolojik işlev bozukluğuna yol açabileceği varsayılmaktadır (Shida ve ark., 2022). Günümüzde DNP gelişimini önlemek ve semptomlarını hafifletmek için en etkili tedavi kan glikoz düzeylerinin kontrol altında tutulması ve ağrı yönetimidir (Callaghan ve ark., 2002).

Sıçanlara STZ uygulanması, diyabetik nöropatiyi indüklemek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (Ahlgren ve Levine, 1993; Malik, 2003). Birçok araştırmada, STZ tarafından indüklenen diyabetli fare modellerinde nöropati semptomlarının geliştiği bildirilmiştir (Vareniuk ve ark., 2008; Murakami ve ark., 2013; Kottaisamy ve ark., 2021). Rashid ve ark.'nın (2003), yaptığı bir çalışmada STZ ile indüklenen diyabetik farelerde hiperaljezi, STZ enjeksiyonundan sonraki üçüncü günde gelişmeye başladığı bildirilmiştir (Rashid ve ark., 2003). Oghbaei ve ark.'nın (2020), yaptığı bir çalışmada, STZ uygulanmasından üç gün sonra kan şekerinin diyabetik sıçanlarda kontrol grubu ile

karşılaştırıldığında önemli ölçüde arttığı görülmüştür. Taskiran ve ark.'nın (2020), yaptığı çalışmada STZ uygulanan grubun açlık glukoz düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ilk olarak sıçanlarda kan glikoz düzeyleri ölçüldü. Yapılan ölçümlerde kontrol grubunun kan glikoz düzeylerinin normal aralıkta, deney grubunun ise yüksek olduğu belirlendi ve tedaviye başlandı.

Bitkilerin ve bunlardan elde edilen ürünlerin sahip olduğu tedavi edici (antioksidan, flavonoid vb.) etkilerden dolayı birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır (Molehin ve ark., 2018). Bazı flavonoidlerin ve diğer fitokimyasalların kan şekeri seviyelerini ve oksidatif stresi azalttığı ve serum insülin konsantrasyonlarını arttırdığı bilinmektedir (Pham ve ark., 2019). Flavonoidlerin diyabeti iyileştirmesinin nedenlerinden biri glikoz metabolizmasında yer alan anahtar enzimlerin aktivitesindeki değişimlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çalışmada kullanılan HES turunçgillerin kabuğunda bulunan bir flavonoiddir (Victor ve ark., 2021). Visnagri ve ark.'nın (2014), yaptığı bir çalışmada HES ile tedavi edilen sıçanlarda STZ'nin i.p. uygulanmasıyla indüklenen hiperglisemiyi ve bunun metabolik anormalliklerini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır. Sundaram ve ark. (2019) yaptığı bir çalışmada bir narenciye flavonoid olan hesperidinin, STZ ile indüklenen diyabetik sıçanlarda karbonhidrat metabolizmasının anahtar enzimlerini düzenleyerek hiperglisemiyi iyileştirdiği bildirmiştir. Ali ve ark.'nın (2020), yaptıkları bir çalışmada STZ ile indüklenen sıçanlarda HES ile tedavinin kan şekeri seviyesi üzerinde potansiyel iyileştirici etkileri olduğunu ve kan şekeri seviyesini DM grubu sıçanlarda anlamlı derecede düşürüldüğü bildirilmiştir. Yapılan farklı çalışmada ise HES'in plazma glikozu, insülin, glikoile edilmiş hemoglobin ve karbonhidrat metabolik enzimlerinin aktivitelerinde önemli düzelme sağladığı bildirilmiştir (Head, 2006; Pari ve Srinivasan, 2010). Yapmış olduğumuz çalışmada da grupları arasındaki ortalama kan şekeri düzeyleri incelendiğinde, STZ uygulanan grupların (DNP ve DNP+HES) ortalama kan şekeri düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla arttığını gözlemledik. DNP ve DNP+HES grupları incelendiğinde ise STZ uygulamasından sonra artan ortalama kan şekeri düzeyinin, HES tedavisi ile düştüğünü belirledik (Şekil 1). Grupların ortalama kan şekeri düzeyleri sonuçları bize HES'in literatür verileri destekler nitelikte, önemli bir anti-hiperglisemik ajan olabileceğini gösterdi.

STZ ile indüklenen DNP'de gözlemlenen sıçanlarda kilo kaybı'nın, doğrudan STZ'nin toksisitesinden değil, DNP'nin indüklenmesinden kaynaklandığını savunan çalışmalar literatürde olsada (Jain ve Jangir, 2014; Dkhil ve ark., 2016), STZ, Pankreatik β -hücrelerini yok ederek insülin sekresyonunda önemli bir azalmaya neden olur. Böylece hücre glikozu kullanamayıp lipid proteinleri kullanır ve bu durum kilo kaybına neden olduğunu savunan çalışmalarda vardır (Hirakida ve ark., 2022). Farida ve ark. (2020), yaptığı bir çalışmada, STZ uygulanan sıçanların yem alımında artış olmasına rağmen genellikle vücut ağırlıklarında azalma olduğu bildirmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada DNP grubunda yer alan sıçanların ağırlık ortalamalarında kontrol grubundakilere oranla istatistiksel olarak anlamlı derece bir azalma olduğu saptandı. Bu bulgu STZ ile indüklenen sıçanlarda kilo kaybının diyabet modellerinde önemli bir parametre olduğunu göstermektedir. Tedavi edilen sıçanlardaki kilo artışı tedavi amaçlı kullanılan maddenin etkinliğinin bir göstergesidir. Bu nedenle HES ile tedavi edilen sıçanlardaki kilo değişimi önemlidir. Visnagri ve ark. (2014), tarafından yapılan bir çalışmada HES (50 ve 100 mg/kg) ile tedavi edilen diyabetik sıçanların, tedavi edilmeyen diyabetik sıçanlara göre vücut ağırlığının arttığı bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada STZ ile indüklenen sıçanların, HES ile tedavisinden sonra gıda alımlarında ve su alımlarında iyileşme ve vücut ağırlıklarında artış olduğu bildirilmiştir (Shah ve Patel, 2010). Hanchang ve ark.'nın (2019), yaptığı bir çalışmada HES (100 mg/kg) ile tedavinin sıçanların gıda alımını önemli ölçüde azalttığı ve vücut ağırlığını ise artırdığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da kontrol grubu ve HES grubunda yer alan sıçanların ortalama vücut ağırlıkları arasında fark görülmezken, HES+DNP grubunda DNP grubuna göre anlamlı derecede ($p<0,05$) artış olduğu saptandı.

Vücut ağırlığındaki iyileşme, HES'in pankreas tarafından insülin sekresyonunu artırma, glikoz metabolizmasını iyileştirme, dokular tarafından glikoz alımını artırma ve DM'nin toksik etkilerinin çoğunu tersine çevirme kapasitesine bağlanmıştır (Visnagri ve ark., 2014). Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda da elde edilen sonuçlar, DNP grubuna kıyasla HES uygulamasının (DNP+HES) vücut ağırlığını önemli ölçüde artırdığı görülmüştür (Şekil 2).

STZ, C liflerinin aksiyon potansiyelini artırarak diyabetik farelerde ağrı eşiği tepkilerini değiştirir (Sharma ve ark., 2008). Markova ve ark.'nın (2020), yaptığı bir

çalışmada diyabetik sıçanlarda kuyruk daldırma testi sürelerinde önemli farklılıkların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada spinal ve supraspinal ağrı için hem kuyruk daldırma hem de sıcak plaka testleri yapılmış ve bu testlerde anlamlı derecede sürelerde azalma olduğu saptanmıştır (Oghbaei ve ark., 2020). Verma'nın (2018), yaptığı bir çalışmada da STZ uygulanmasının, normal diyabetik olmayan sıçanlara kıyasla diyabetik sıçanlarda hiperaljezi ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda DNP grubunda kontrol grubuna kıyasla hem kuyruk daldırma hem de sıcak plaka test sürelerinin azaldığı saptandı. Bu bulgulara göre HES ile tedavinin kuyruk daldırma ve sıcak plaka test süreleri üzerindeki etkisi HES'in antihiperaljezi etkinliğinin bir diğer göstergesiydi. Rao ve ark.'nın (2021), HES uygulayarak yaptığı bir çalışmada, HES (25, 50 ve 100 mg/kg) ile tedavi edilen sıçanlarda, dozdaki artışa bağlı olarak hiperaljezide azalma saptanmıştır. Hajialyani ve ark.'nın (2019), yaptığı çalışmada çeşitli davranışsal, biyokimyasal ve moleküler değişiklikleri değerlendirerek sıçanlarda STZ ile indüklenen DNP'ye karşı HES'in nöroprotektif etkisinin olduğu rapor edilmiştir. Çalışmamızda, 14 günlük HES uygulamasından sonra DNP+HES grubunda DNP grubuna kıyasla test sürelerinde anlamlı bir artış görüldü ($p<0,05$). Kontrol grubu ve HES grubu arasında ise anlamlı ($p>0,05$) bir fark görülmedi. Çalışmamızın sonuçları, sıçanlarda STZ ile indüklenmiş DNP'ye karşı korumada HES'in faydalı etkilerinin olabileceğini ortaya koymaktadır (Şekil 11; şekil 12).

DM'nin hem merkezi sinir sistemi hem de periferik sinir sisteminde hasarlara neden olduğu bilinmektedir (Sloan ve ark., 2018). Yagihashi ve ark.'nın (2011), yaptığı bir çalışmada periferik sinirin hem proksimal hem de distal seviyelerinde en karakteristik değişiklik, miyelinli lif boyutunun küçülmesine bağlı olarak akson çapının azalması olduğu öne sürülmüştür. Aynı çalışmanın devamında aksonal atrofi ve akson sayısının azalması, proksimal seviyelerde aksonal nörofilamentlerin orantılı kaybıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Algaidi (2011), tarafından yapılan bir çalışmada diyabetik sıçanlarda miyelinli sinir liflerinin miyelin kılıfının ince ve düzensiz olduğu ve bunun da aksonun görülmemesine veya atrofiye uğrayıp yok olmasına neden olabileceği bildirilmiştir. STZ'nin sıçanlarda siyatik sinirin ince yapısı üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada, diyabetik sıçanların siyatik sinirindeki bazı sinir liflerinin miyelinsiz görüldüğü ve aksonal atrofisinin belirgin olduğu saptanmıştır (Shi ve ark.,2013). Bazı çalışmalarda da akson kaybının yanı sıra DNP'nin önemli bir belirtisinin

de periferik sinirlerin terminal boşluklarının dejenerasyonuna bağı olarak dermal sinir liflerinin kaybı olduğı da öne sürülmüştür (Dyck ve ark., 1986; Sasaki ve ark., 2020). Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla DNP grubundaki sıçanların siyatik sinirindeki akson sayısının anlamlı derecede ($p<0,05$) azaldığı saptandı. DNP+HES grubundaki sıçanlarda ise DNP grubuna kıyasla siyatik sinirlerindeki aksonların anlamlı derecede ($p<0,05$) yüksek olduğı saptandı. (Şekil 13). Bu bulgu HES'in, DNP grubundaki sıçanların siyatik sinirlerinde akson sayısındaki azalmaya neden olan etkileri azaltarak akson sayısının düşüşünü engellediğini göstermektedir. HES'in bu etkisi de siyatik sinirlerde akson hasarını azaltarak DNP kaynaklı bozulan sinirin fonksiyonu üzerinde iyileştirici bir etkisi olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda immünohistokimyasal olarak periferik sinir sisteminde hücre dışı matriksin önemli bir bileşeni olan ve sinir rejenerasyonuna önemli katkıda bulunan fibronojen ve tip-4 kolajenin siyatik sinirdeki ekspresyonları değerlendirildi. Tip-4 kolajen, bazal membran bileşenlerinin ana bileşenidir. Hücre dışı proteinler olarak kolajenler, bazal membranların oluşumundan sorumlu ekstraselüler maddenin ana bileşenidir (Hill ve Williams, 2002). Vafadar ve ark.'nın (2020), yaptıkları bir çalışmada DNP'li sıçanlarda immünohistokimyasal olarak tip-4 kolajen antikorunun epinöryum, perinöryum ve endonöryumda pozitif boyanma gösterdiği bildirilmiştir. Çalışmamızda, DNP grubunda yoğun tip-4 kolajen ekspresyonuna rastlanırken, Kontrol, HES ve DNP+HES gruplarında düşük tip-4 kolajen ekspresyonuna rastlandı. HES'in DNP'li sıçanlarda tip-4 kolajen birikimini azalttığı, bunun da sinirin bozulan kan sinir bariyerinin fonksiyonunun düzelmesine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

DPN ve fibrinojen oluşumu arasındaki korelasyon birkaç çalışmada doğrulanmıştır (Coban ve ark., 2005; Vojtková ve ark., 2021). Zhuang ve ark.'nın (2022) yaptığı bir çalışmada fibrinojen seviyeleri nöropatisi olan diyabetik kişilerde olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirdiler. Başka bir çalışmada, diyabetik hastalarda plazma fibrinojen seviyesinin önemli ölçüde arttığı öne sürülmüştür (Hsieh ve ark., 2017). Çalışmamızda, DNP grubunda yoğun fibrinojen ekspresyonuna rastlanırken, Kontrol, HES ve DNP+HES gruplarında düşük yoğunlukta fibrinojen ekspresyonuna rastlandı. HES'in DNP'li sıçanlarda fibrinojen birikimini azalttığı ve bozulan kan sinir bariyerinin rejenerasyona katkıda bulunabileceğini varsaymaktayız.

Yapılan bir çalışmada, HE boyama yönteminde kontrol grubunun siyatik sinirlerinin düzgün dağılmış miyelinli aksonlara sahip olduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda bozulmamış miyelin kılıfa ve aksonlarının çapıyla orantılı kalınlığa sahip lifler görülmüştür. Bununla birlikte, DPN grubunda aksonal atrofi ve miyelin kılıf deformasyonu olan seyrek dağılmış miyelinli lifler gözlenmiştir (Xie ve ark., 2020). Shi ve ark.'nın (2013) yaptığı başka bir çalışmada DPN sıçanlarında miyelinli sinir liflerinin miyelin kılıfı ince, gevşek ve düzensiz olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmanın devamında siyatik sinirdeki bazı sinir liflerinin miyelinsiz görüldüğü ve gözle görülür aksonal atrofi belirtileri olduğu görülmüştür. Farklı bir çalışmada ise siyatik sinirin HE boyanmasında kontrol grubunda normal yapı, DNP grubunda ise aksonlarda atrofi, farklı yoğunluk ve büyüklükteki miyelinli lifler ve demiyelinizasyon olduğu bildirilmiştir (Yang ve ark., 2015). Vafadar ve ark. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada TB ile boyanan siyatik sinirlerde sinir liflerinin ve miyelin kılıfının görünümü kontrolde normal ancak DPN grubu kesitlerinde sinir lifleri bozulmuş, böylece aksonların dairesel benzeri şeklini kaybetmiş ve bazı aksonların miyelin kılıfında çıkıntılar ve çukurluklar görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda, HE ve TB boyamaları sonrasında yapılan incelemede kontrol ve HES gruplarında normal histolojik yapılar görüldü. DNP grubunda endonöral yapının bozulduğu ve aksonlarda dejenerasyon görüldü. Çalışmamızın bu sonuçları literatür ile uyumludur.

HES'in, anti-inflamatuar, immünomodülatör ve antioksidan etkileri in vivo ve in vitro çok faktörlü etkileri daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Shi ve ark., 2012; Lin ve ark., 2022; Wdowiak ve ark., 2022). Visnagri ve ark. (2014) tarafından yapılan bir çalışmada STZ uygulamasından sonra indüklenen sıçanlarda, HES (50 ve 100 mg/kg) uygulamasıyla histolojik bulgularda belirli düzeye kadar düzelme gösterdiği bildirilmiştir (Visnagri ve ark., 2014). Çalışmamızda DNP+HES grubu DNP grubuyla kıyaslandığında aksonlarda daha az dejenerasyon ve endonöral yapının daha düzenli olduğu görüldü. Daha önceki çalışmada da olduğu gibi çalışmamızda da elde edilen bu sonuçlar, HES uygulamasının DNP oluşturulan sıçanların siyatik sinir üzerindeki yapısal değişiklikleri önleyebileceğini ortaya koymaktadır.

DNP, diyabetli hastalarda sık görülen komplikasyonlardan biri olup günümüzde halen etkili bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Çalışmamızda, STZ kaynaklı oluşan

DNP ağrı modelinden elde edilen fizyolojik testler, kan glikoz seviyesi, ortalama sıçan ağırlıkları, histolojik ve İHK sonuçları, DNP kaynaklı komplikasyonlara karşı HES'in terapötik ajan olabileceğini ortaya koymaktadır.



KAYNAKLAR

- Acan D, Calan M, Er D, Arkan T, Kocak N, Bayraktar F ve ark. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: A cross-sectional study from Turkey. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):12.
- Ahlgren SC, Levine JD. Mechanical hyperlgesia in streptozocin diabetic rat is not sympathetically maintained. *Brain Res.* 1993;616(1-2):171-5.
- Akassoglou K, Yu W-M, Akpinar P, Strickland S. Fibrin Inhibits Peripheral Nerve Remyelination by Regulating Schwann Cell Differentiation of Schwann cells toward myelin production are mainly derived from adherence to an axon destined for myelination and the basal lamina . *Laboratory of Neurobiology and Genetics.* 2002;33:861–875
- Al Hroob AM, Abukhalil MH, Alghonmeen RD, Mahmoud AM. Ginger alleviates hyperglycemia-induced oxidative stress, inflammation and apoptosis and protects rats against diabetic nephropathy. *Biomedicine and Pharmacotherapy.* 2018;1(106):381–9.
- Algaidi S. The effect of antioxidants on experimentally induced diabetic peripheral neuropathy in adult male albino rats. *J Am Sci.* 2011;7(12):671-7.
- Ali AM, Gabbar MA, Abdel-Twab SM, Fahmy EM, Ebaid H, Alhazza IM ve ark. Antidiabetic Potency, Antioxidant Effects, and Mode of Actions of Citrus reticulata Fruit Peel Hydroethanolic Extract, Hesperidin, and Quercetin in Nicotinamide/Streptozotocin-Induced Wistar Diabetic Rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020
- Al-Kharashi AS. Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy. *Saudi Journal of Ophthalmology.* 2018;32(4):318–323
- Alleman CJ, Westerhout KY, Hensen M, Chambers C, Stoker M, Long S ve ark. Humanistic and economic burden of painful diabetic peripheral neuropathy in Europe: a review of the literature. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;109(2):215–25.
- Amin HK, Amin AR, Kassab RB, Moneim AEA. Mulberry Leaves in the Treatment of Hypertension and Type 2 DM: A Comprehensive Review. *Nat Prod Commun.* 2020;15(4):1–24
- Andersen H. Motor neuropathy. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:81-95.
- Andersen ST, Witte DR, Dalgaard EM, Andersen H, Nawroth P, Fleming T ve ark. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care.* 2018;41(5):1068-1075.
- Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: Lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14(9):1-15.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2014;383(9911):69-82.

- Ayrancı E, Altunkaynak BZ, Aktaş A, Rağbetli MC, Kaplan S. Prenatal exposure of diclofenac sodium affects morphology but not axon number of the median nerve of rats. *Folia Neuropathol.* 2013;51(1):76–86.
- Baba M, Matsui N, Kuroha M, Wasaki Y, Ohwada S. Long-term safety and efficacy of mirogabalin in Asian patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *J Diabetes Investig.* 2020;11(3):693–698.
- Bain SC, Klufas MA, Ho A, Matthews DR. Worsening of diabetic retinopathy with rapid improvement in systemic glucose control: A review. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(3):454–466.
- Beghi E, Monticelli ML, Amoruso L, Apollo F, Delodovici ML, Grampa G ve ark. Chronic symmetric symptomatic polyneuropathy in the elderly: A field screening investigation in two Italian regions. I. Prevalence and general characteristics of the sample. *Neurology.* 1995;45(10):1832-1836.
- Bhatti JS, Sehrawat A, Mishra J, Sidhu IS, Navik U, Khullar N ve ark. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: Current therapeutics strategies and future perspectives. *Free Radic Biol Med.* 2022;184:114–134.
- Bodman MA, Varacallo M. *Peripheral Diabetic Neuropathy.* StatPearls Publishing. 2022.
- Braendgaard H, Gundersen HJG. The impact of recent stereological advances on quantitative studies of the nervous system. *J Neurosci Methods.* 1986;18(1-2):39-78.
- Busa P, Kuthati Y, Huang N, Wong CS. New Advances on Pathophysiology of Diabetes Neuropathy and Pain Management: Potential Role of Melatonin and DPP-4 Inhibitors. *Front Pharmacol.* 2022;13.
- Caglayan C, Demir Y, Kucukler S, Taslimi P, Kandemir FM, Gulçin İ. The effects of hesperidin on sodium arsenite-induced different organ toxicity in rats on metabolic enzymes as antidiabetic and anticholinergics potentials: A biochemical approach. *J Food Biochem.* 2019;43(2).
- Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: A (CoN) fusion of pathogenic mechanisms? *Pain.* 2020;161(9):S65–S86.
- Calikoglu F, Bagdemir E, Celik S, Idiz C, Ozsari H, Issever H ve ark. Telemedicine as a Motivational Tool to Optimize Metabolic Control in Patients with Diabetes in Turkey: A Prospective, Randomized, Controlled TeleDiab Trial. *Telemedicine and e-Health.* 2022.
- Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2002;11(6):521-34.
- Callaghan BC, Gao L, Li Y, Zhou X, Reynolds E, Banerjee M ve ark. Diabetes and obesity are the main metabolic drivers of peripheral neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2018;5(4):397-405.
- Callaghan BC, Kerber K, Langa KM, Banerjee M, Rodgers A, McCammon R ve ark. Longitudinal patient-oriented outcomes in neuropathy: Importance of early detection and falls. *Neurology.* 2015a;85(1):71-79.
- Callaghan BC, Kerber KA, Lisabeth LL, Morgenstern LB, Longoria R, Rodgers A ve ark. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy. *JAMA Neurol.* 2014;71(9):1143-1149.

- Callaghan BC, Price RS, Chen KS, Feldman EL. The importance of rare subtypes in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy: A review. *JAMA Neurol.* 2015b;72(12):1510-1518.
- Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, de Rekeneire N, Harris TB, Newman AB ve ark. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care.* 2016a;39(5):801-807.
- Callaghan BC, Xia R, Reynolds E, Banerjee M, Rothberg AE, Burant CF ve ark. Association between metabolic syndrome components and polyneuropathy in an obese population. *JAMA Neurol.* 2016b;73(12):1468-1476.
- Canan S, Aktaş A, Ulkay MB, Colakoglu S, Ragbetli MC, Ayyildiz M ve ark. Prenatal exposure to a non-steroidal anti-inflammatory drug or saline solution impairs sciatic nerve morphology: A stereological and histological study. *Int J Dev Neurosci.* 2008;26(7):733-738.
- Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):546-51.
- Christianson JA, Ryals JM, Johnson MS, Dobrowsky RT, Wright DE. Neurotrophic modulation of myelinated cutaneous innervation and mechanical sensory loss in diabetic mice. *Neuroscience.* 2007;145(1):303-13.
- Court FA, Hendriks WT, MacGillavry HD, Alvarez J, van Minnen J. Schwann cell to axon transfer of ribosomes: Toward a novel understanding of the role of glia in the nervous system. *J Neurosci.* 2008;28(43):11024-11029.
- Çoban E, Sarı R, Özdoğan M, Akçıt F. Levels of plasma fibrinogen and d-dimer in patients with impaired fasting glucose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113(1):35–7.
- Deng Y, Luo L, Hu Y, Fang K, Liu J. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: A systematic review. *BMC Anesthesiol.* 2016;16(1):1-10.
- Dey P, Kundu A, Lee HE, Kar B, Vishal V, Dash S ve ark. Molineria recurvata Ameliorates Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy through Antioxidant and Anti-Inflammatory Pathways. *Molecules.* 2022;27(15): 1
- Diaz D, To V. A study of primary sensory neurons and Schwann cells sensitivity to visible light irradiation in vitro, and feasibility of a light inducible system in Schwann cells for neurite outgrowth enhancement in vitro. *ProQuest.* 2020; 9(82)
- Dkhil MA, Zrieq R, Al-Quraishy S, Abdel Moneim AE. Selenium nanoparticles attenuate oxidative stress and testicular damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecules.* 2016;21(11):1517.
- Dunnigan SK, Ebadi H, Breiner A, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA ve ark. Conduction slowing in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3684-3690.
- Dupont G, Unno F, Iwanaga J, Oskouian RJ, Tubbs RS. A variant of the sciatic nerve and its clinical implications. *Cureus.* 2018;10(6):e2874.
- Dyck PJ, Carter RE, Litchy WJ. Modeling nerve conduction criteria for diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2011;44(3):340-345.

- Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien P, Okazaki H, Lais A, Engelstad J. The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. *Ann Neurol*. 1986;19(5):440-449.
- Edvinsson JCA, Warfvinge K, Krause DN, Blixt FW, Sheykhzade M, Edvinsson L ve ark. C-fibers may modulate adjacent A δ -fibers through axon-axon CGRP signaling at nodes of Ranvier in the trigeminal system. *J Headache Pain*. 2019;20(1).
- Fan Y, Yang Q, Yang Y, Gao Z, Ma Y, Zhang L ve ark. Sirt6 suppresses high glucose-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in podocytes through AMPK activation. *Int J Biol Sci*. 2019;15(3):701–13.
- Farida, E., Nuraida, L., Giriwono, P. E., & Jenie, B. S. L. Lactobacillus rhamnosus Reduces Blood Glucose Level through Downregulation of Gluconeogenesis Gene Expression in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Int J Food Sci*. 2020.
- Fazeli F, Ahanjan M. The capacity of stem cells in treatment of diabetes. *Cell Mol Biomed Rep*. 2022(4):230–244.
- Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL ve ark. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):1-18.
- Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DL. New horizons in diabetic neuropathy: Mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*. 2017;93(6):1296-1313.
- Giovannini S, Coraci D, Brau F, Galluzzo V, Loreti C, Caliendo P ve ark. Neuropathic pain in the elderly. *Diagnostics*. 2021;11(4).
- Giuffre BA, Jeanmonod R. Anatomy, Sciatic Nerve. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. 2022.
- Goncalves NP, Vaegter CB, Andersen H, Ostergaard L, Calcutt NA, Jensen TS. Schwann cell interactions with axons and microvessels in diabetic neuropathy. *Nat Rev Neurol*. 2017;13(3):135-147.
- Gumy LF, Bampton ET, Tolkovsky AM. Hyperglycaemia inhibits Schwann cell proliferation and migration and restricts regeneration of axons and Schwann cells from adult murine DRG. *Mol Cell Neurosci*. 2008;37(2):298-311.
- Gundersen HJG, Jensen EBV, Kiêu K, Nielsen JN. The efficiency of systematic sampling in stereology—reconsidered. *J Microsc*. 1999;193(3):199-211.
- Guo J, Guo Z, Huang Y, Ma S, Yan B, Pan C ve ark. Blockage of MLKL prevents myelin damage in experimental diabetic neuropathy. *Medical Sciences*. 2022
- Hajjalyani M, Farzaei MH, Echeverría J, Nabavi SM, Uriarte E, Eduardo SS. Hesperidin as a neuroprotective agent: A review of animal and clinical evidence. *Molecules*. 2019;24(3).
- Hamed NJ, Gharakhanlou R, Peeri M. Novelty in Biomedicine NBM The Effect of Aerobic Exercise on Collagen Type I and IV Gene Expression and Collagen Type I Protein Changes in the Sciatic Nerve of Diabetic Rats. *Novelty in Biomedicine*. 2020;8(4):164-70.
- Hanchang W, Khamchan A, Wongmanee N, Seedadee C. Hesperidin ameliorates pancreatic β -cell dysfunction and apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rat model. *Life Sci*. 2019; 15:235.

- Hanewinckel R, Drenthen J, Ligthart S, Dehghan A, Franco OH, Hofman A ve ark. Metabolic syndrome is related to polyneuropathy and impaired peripheral nerve function: A prospective population-based cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1336-1342.
- Head KA. Peripheral neuropathy: Pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev*. 2006;11(4):294-329.
- Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10).
- Hill RE, Williams PE. A quantitative analysis of perineurial cell basement membrane collagen IV, laminin and fibronectin in diabetic and non-diabetic human sural nerve. *J Anat*. 2002;201(2):185–92
- Hirakida H, Nakamura S, Inagaki S, Tsuji S, Hayashi M, Shimazawa M ve ark. Anti-diabetic effects of astaxanthin-rich extract derived from *Paracoccus carotinifaciens* on pancreatic β cells. *J Funct Foods*. 2022;1(97).
- Hsieh JY, Smith TD, Meli VS, Tran TN, Botvinick EL, Liu WF. Differential regulation of macrophage inflammatory activation by fibrin and fibrinogen. *Acta Biomater*. 2017;47:14–24.
- Hsu HT, Wu LM, Lin PC, Juan CH, Huang YY, Chou P ve ark. Emotional distress and quality of life during folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin in colorectal cancer patients with and without chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A cross-sectional study. *Medicine*. 2020;99(6).
- Igit T, Colcimen N. Stereological examination of effects of ethanol on optic nerve in experimental alcohol model. *Hum Exp Toxicol*. 2019;38(5):610–5.
- Ishibashi F, Taniguchi M, Kosaka A, Uetake H, Tavakoli M. Improvement in neuropathy outcomes with normalizing HbA1c in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2018;42(1):110-118.
- Jafarnejad S, Mahboobi S, McFarland L, Taghizadeh M, Rahimi F. Meta-analysis: Effects of zinc supplementation alone or with multi-nutrients, on glucose control and lipid levels in patients with type 2 diabetes. *Prev Nutr Food Sci* 2019;24(1):8–23.
- Jain GC, Jangir RN. Modulation of diabetesmellitus-induced male reproductive dysfunctions in experimental animal models with medicinal plants. *Pharmacognosy Rev*. 2014;8(16):113-121.
- Kakadiya J, Mulani H, Shah N. Protective effect of hesperidin on cardiovascular complication in experimentally induced myocardial infarction in diabetes in rats, *J Basic Clin Pharm*. 2010;1(2):85-91.
- Kakadiya J, Patel D. Effect of hesperidin on renal complication in experimentally induced renal damage in diabetic Sprague–Dawley rats. *J Ecobiotechnol*. 2010;2:35-40.
- Khdour MR. Treatment of diabetic peripheral neuropathy: A review. *J Pharm Pharmacol*. 2020;72(7):863-872.
- Kottaisamy CPD, Raj DS, Prasanth Kumar V, Sankaran U. Experimental animal models for diabetes and its related complications—a review. *Lab Anim Res*. 2021;37(1).

- Kubo K., Nishikawa K., Ishizeki J., Hardy-Yamada M., Yanagawa Y., Saito S. Thermal hyperalgesia via supraspinal mechanisms in mice lacking glutamate decarboxylase 65. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;331(1):162–9.
- Lehmann HC, Wunderlich G, Fink GR, Sommer C. Diagnosis of peripheral neuropathy. *Neurol Res Pract.* 2020;2(1).
- Lei C, Zhang Y, Zhang M. The association between different hypoglycemic regimens and postoperative diabetic macular edema after vitrectomy in the Japanese patients with proliferative diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13.
- Lin Z, Gan T, Huang Y, Bao L, Liu S, Cui X ve ark. Anti-Inflammatory Activity of Mulberry Leaf Flavonoids In Vitro and In Vivo. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14).
- Losada-Barreiro S, Sezgin-Bayindir Z, Paiva-Martins F, Bravo-Díaz C. Biochemistry of Antioxidants: Mechanisms and Pharmaceutical Applications. *Biomedicines.* 2022;10(12):3051
- Malik RA. Current and future strategies for the management of diabetic neuropathy. *Treat Endocrinol.* 2003;2(6):389-400.
- Markova L, Umek N, Horvat S, Hadžić A, Kuroda M, Pintarič TS ve ark. Neurotoxicity of bupivacaine and liposome bupivacaine after sciatic nerve block in healthy and streptozotocin-induced diabetic mice. *BMC Vet Res.* 2020; 16(1):17
- Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):31-38.
- Mauricio D, Alonso N, Gratacòs M. Chronic Diabetes Complications: The Need to Move beyond Classical Concepts. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(4):287–295.
- Meneguzzo F, Ciriminna R, Zabini F, Pagliaro M. Review of evidence available on hesperidin-rich products as potential tools against COVID-19 and hydrodynamic cavitation-based extraction as a method of increasing their production. *Processes.* 2020;8(5).
- Mietto BS, Jhelum P, Schulz K, David S. Schwann cells provide iron to axonal mitochondria and its role in nerve regeneration. *Journal of Neuroscience* 2021;41(34):7300–7313.
- Molehin, O. R., Oloyede, O. I., & Adefegha, S. A. Streptozotocin-induced diabetes in rats: effects of White Butterfly (*Clerodendrum volubile*) leaves on blood glucose levels, lipid profile and antioxidant status. *Toxicology Mechanisms and Methods.* 2018. 28(8), 573–586.
- Murakami T, Iwanaga T, Ogawa Y, Fujita Y, Sato E, Yoshitomi H ve ark. Development of sensory neuropathy in streptozotocin-induced diabetic mice. *Brain Behav.* 2013;3(1):35-41.
- Oghbaei H, Hamidian G, Alipour MR, Alipour S, Keyhanmanesh R. The effect of prolonged dietary sodium nitrate treatment on the hypothalamus-pituitary-gonadal axis and testicular structure and function in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Food Funct.* 2020;11(3):2451-2465.

- Pafili K, Trypsianis G, Papazoglou D, Maltezos E, Papanas N. Correlation of cardiac autonomic neuropathy with small and large peripheral nerve function in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;156.
- Pan S, Chan JR. Regulation and dysregulation of axon infrastructure by myelinating glia. *J Cell Biol.* 2017;216(12):3903-3916.
- Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, Makrilakis K. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications. *Journal of Diabetes Research.* Hindawi Limited; 2020.
- Pari L, Srinivasan S. Antihyperglycemic effect of diosmin on hepatic key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2010;64(7):477-481.
- Patel P, Shah J. Protective effects of hesperidin through attenuation of Ki67 expression against DMBA-induced breast cancer in female rats. *Life Sci* 2021;285.
- Paul, S., Ali, A., & Katare, R. (2020). Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus – A comprehensive review. *J Diabetes Complications.* 2020;(34):8
- Pham VM, Matsumura S, Katano T, Funatsu N, Ito S. Diabetic neuropathy research: From mouse models to targets for treatment. *Neural Regen Res.* 2019;14(11):1870-1879.
- Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA ve ark. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136-154.
- Poutoglidou F, Piagkou M, Totlis T, Tzika M, Natsis K. Sciatic Nerve Variants and the Piriformis Muscle: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medikal Journeys.* 2020;3
- Qaseem A, Wilt TJ, Kansagara D, Horwitch C, Barry MJ, Forciea MA. Hemoglobin A1c targets for glycemic control with pharmacologic therapy for nonpregnant adults with type 2 diabetes mellitus: A guidance statement update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2018;168(8):569-576.
- Rao PN, Mainkar O, Bansal N, Rakesh N, Haffey P, Urits I ve ark. Flavonoids in the Treatment of Neuropathic Pain. *Alternative Treatments For Pain Medicine.* 2021; 25(43).
- Rashid H., Inoue M., Bakoshi S. and Ueda H. Increased Expression of Vanilloid Receptor 1 on Myelinated Primary Afferent Neurons Contributes to the Antihyperalgesic Effect of Capsaicin Cream in Diabetic Neuropathic Pain in Mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306(2):709-717.
- Ravi K, Rajasekaran S, Subramanian S. Antihyperlipidemic effect of *Eugenia jambolana* seed kernel on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Food Chem Toxiol.* 2005, 43: 1433-1439.
- Ribeiro FS, Bettencourt-Pires MA, da Silva Junior EX, Casal D, Casanova-Martinez D, Pais D ve ark. Rethinking sciatica in view of a bilateral anatomical variation of the sciatic nerve, with low origin and high division: Historical, anatomical and clinical approach. *Acta Med Port.* 2018;31(10):568-575.
- Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm.* 2020;127(4):589–624.

- Ross MH, Pawlina W. Sindirim sstemi III: Karaciğer, safra kesesi ve pankreas. Baykal B., Editör. Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas. 6. Baskı. Ankara: Palme Yayıncılık; 2017.
- Sharma M, Akhtar N, Sambhav K, Shete G, Bansal A, Sharma S. Emerging Potential of Citrus Flavanones as an Antioxidant in Diabetes and its Complications. *Curr Top Med Chem*. 2014;15(2):187–95.
- Sharma B, Balomajumder C, Roy P. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoid rich extract from *Eugenia jambolana* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(7):2376-2383.
- Sasaki H, Kawamura N, Dyck PJ, Dyck PJB, Kihara M, Low PA. Spectrum of diabetic neuropathies. *Diabetol Int*. 2020;11(2):87-96.
- Shi X, Liao S, Mi H, Guo C, Qi D, Li F ve ark. Hesperidin prevents retinal and plasma abnormalities in streptozotocin-induced diabetic rats. *Molecules*. 2012;17(11):12868-81.
- Shi X; Chen Y, Nadeem L, Xu G. Beneficial effect of TNF- α inhibition on diabetic peripheral neuropathy. *J Neuroinflammation*. 2013;10(1):1-9.
- Shida, K., Ohsawa, M., Takahashi, S., Ota, H., Tamura, T., Kusama, N., Nakasone, M., Yamazaki, H., & Sobue, K. Peripheral neuropathy in the pre-diabetic state of the type 2 diabetes mouse model (TSOD mice) involves TRPV1 expression in dorsal root ganglions. *IBRO Neuroscience Reports*. 2022;12, 163–169.
- Singh Bani K, Bhardwaj K, Tripathi S. A review on epidemiology, diagnosis, management and treatment of diabetes mellitus. *J Public Health*. 2021;10(3)
- Singh R, Farooq SA, Mannan A, Singh TG, Najda A, Grażyna Z ve ark. Animal models of diabetic microvascular complications: Relevance to clinical features. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2022;145.
- Sloan G, Shillo P, Selvarajah D, Wu J, Wilkinson ID, Tracey I ve ark. A new look at painful diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;144:177-191.
- Sundaram R, Nandhakumar E, Haseena Banu H. Hesperidin, a citrus flavonoid ameliorates hyperglycemia by regulating key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Toxicol Mech Methods*. 2019;22;29(9):644–53.
- Tabish SA. Is diabetes becoming the biggest epidemic of the twenty-first century? *Int J Health Sci*. 2017;1(2):5-8.
- Taskiran A, Kasıkçı E, Sahin K, Çevreli B, Gözler T, Konuk M. Effects of highbush cranberry (*Viburnum opulus*) on hyperglycemia and oxidative damage in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal of Neurobehavioral Sciences* 2020;7(2):61.
- Vafadar Ghasemi, L., Behnam Rassouli, M., Matin, M. M., & Mahdavi-Shahri, N. Benfotiamine reduced collagen IV contents of sciatic nerve in hyperglycemic rats. *J Diabetes Metab Disord*. 2021;20:21–30
- Vareniuk I, Pavlov IA, Obrosova IG. Inducible nitric oxide synthase gene deficiency counteracts multiple manifestations of peripheral neuropathy in a streptozotocin-induced mouse model of diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(11):2126-2133.
- Verma P. Effect of alpha-lipoic acid and its Nano-formulation on streptozotocin induced diabetic neuropathy in Rats. *The Pharma Innov J*. 2018;7(1):482–485..

- Victor MM, David JM, Cortez MVM, Leite JL, da Silva GSB. A High-Yield Process for Extraction of Hesperidin from Orange (*Citrus sinensis* L. osbeck) Peels Waste, and Its Transformation to Diosmetin, A Valuable and Bioactive Flavonoid. *Waste Biomass Valorization*. 2021;12(1):313–20.
- Vinik AI, Casellini C, Parson HK, Colberg SR, Nevoret ML. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A predictor of cardiometabolic events. *Front Neurosci*. 2018;12:591.
- Visnagri A, Kandhare AD, Chakravarty S, Ghosh P, Bodhankar SL. Hesperidin, a flavanoglycone attenuates experimental diabetic neuropathy via modulation of cellular and biochemical marker to improve nerve functions. *Pharm Biol*. 2014;52(7):814-828.
- Visser NA, Notermans NC, Linssen RS, van den Berg LH, Vrancken AF. Incidence of polyneuropathy in Utrecht, the Netherlands. *Neurology*. 2015;84(3):259-264.
- Vojtková J, Kolková Z, Motyková K, Kostková M, Suroviaková S, Grendár M ve ark. An association between fibrinogen gene polymorphisms and diabetic peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes. *Mol Biol Rep*. 2021 May 1;48(5):4397–404.
- Wang Y, Li W, Peng W, Zhou J, Liu Z. Acupuncture for postherpetic neuralgia: Systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(34):11986.
- Wdowiak K, Walkowiak J, Pietrzak R, Bazan-Woźniak A, Cielecka-Piontek J. Bioavailability of Hesperidin and Its Aglycone Hesperetin—Compounds Found in Citrus Fruits as A Parameter Conditioning the Pro-Health Potential (Neuroprotective and Antidiabetic Activity)—Mini-Review. *Nutrients*. 2022;14(13).
- Willis DE, Twiss JL. The evolving roles of axonally synthesized proteins in regeneration. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(1):111-118.
- Wilson SE, Shiju TM, Sampaio LP, Hilgert GSL. Corneal fibroblast collagen type IV negative feedback modulation of TGF beta: A fibrosis modulating system likely active in other organs. *Matrix Biology*. 2022;109:162–172.
- Xie J, Song W, Liang X, Zhang Q, Shi Y, Liu W ve ark. Protective effect of quercetin on streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy rats through modulating gut microbiota and reactive oxygen species level. *Biomed Pharmacother*. 2020;127.
- Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Investig*. 2011;2(1):18-32.
- Yang XW, Liu FQ, Guo JJ, Yao WJ, Li QQ, Liu TH ve ark. Antioxidation and anti-inflammatory activity of Tang Bi Kang in rats with diabetic peripheral neuropathy. *BMC Complement Altern Med* 2015;15(1).
- Zafeiri M, Tsioutis C, Kleinaki Z, Manolopoulos P, Ioannidis I, Dimitriadis G. Clinical characteristics of patients with co-existent diabetic peripheral neuropathy and depression: A systematic review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(2):77-85.
- Zaky AS, Kandeil M, Abdel-Gabbar M, Fahmy EM, Almeahmadi MM, Ali TM ve ark. The Antidiabetic Effects and Modes of Action of the *Balanites aegyptiaca* Fruit and Seed Aqueous Extracts in NA/STZ-Induced Diabetic Rats. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):1
- Zeng P., Li S., Zheng Y.H., Liu F-Y., Wang J.l., Zhang D.l. Ghrelin receptor agonist,

GHRP-2, produces antinociceptive effects at the supraspinal level via the opioid receptor in mice. *Peptides*. 2014;55:103–9.

Zhuang Y, Huang H, Fu Z, Zhang J, Cai Q. The predictive value of brinogen in the occurrence of mild cognitive impairment events in patients with diabetic peripheral neuropathy. *BMC Endocrin Disorder*. 2022.

Zhuang, Y., Huang, H., Fu, Z., Zhang, J., & Cai, Q. The predictive value of brinogen in the occurrence of mild cognitive impairment events in patients with diabetic peripheral neuropathy. *BMC Endocrin Disorder*. 2020.

Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, Bonifacio E. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: The 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes*. 1999;48(3):460-468.

Ziegler D, Behler M, Schroers-Teuber M, Roden M. Near-normoglycaemia and development of neuropathy: A 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ Open*. 2015;5(6):e006559.



EKLER



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



G19 –TEZ ORJİNALLİK RAPORU

Tez Başlığı / Konusu	Streptozotosin ile Oluşturulan Deneysel Diyabet Modelinde Hesperidinin Siyatik Sinir Üzerine Etkilerinin Araştırılması			
İntihal taraması yapılan bölümler ve sayfa sayıları				
Kapak sayfası	Giriş	Ana bölümler	Sonuç bölümleri	Toplam sayfa sayısı
1	2	27	7	37
İntihal taraması yapılan program			Taramanın yapıldığı tarih	Benzerlik oranı %
Turnitin			02 /01 / 2022	% 6

***Uygulanan filtreler aşağıda verilmiştir:**

- | | |
|---|--------------------------------|
| - Kabul ve onay sayfası hariç, | - Gereç ve yöntemler hariç, |
| - Teşekkür hariç, | - Kaynakça hariç, |
| - İçindekiler hariç, | - Alıntılar hariç, |
| - Simge ve kısaltmalar hariç, | - Tezden çıkan yayınlar hariç, |
| - 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 7 words) | |

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Lisansüstü Tez Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılmasına İlişkin Yönergeyi inceledim ve bu yönergede belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihali içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabulettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Mehmet Hafit BAYİR
İmza

Öğrencinin Adı Soyadı	Mehmet Hafit BAYİR
Anabilim Dalı	Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Öğrenci No	19930002025
Programı	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora
DANIŞMAN ONAYI UYGUNDUR Dr. Öğr. Üyesi Fikret ALTINDAĞ	ENSTİTÜ ONAYI UYGUNDUR

