



T.C.

**ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI
BYF-YL-2015-0001**

**SIÇAN DENEYSEL DİYABET MODELİNDE 20 (S)
GİNSENÖZİT Rg3'ÜN OLASI NÖROPROTEKTİF ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Serap OKTAY

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN

AYDIN-2015

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI
BYF-YL-2015-0001

SIÇAN DENEYSEL DİYABET MODELİNDE 20 (S)
GİNSENOZİT Rg3'ÜN OLASI NÖROPROTEKTİF ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Serap OKTAY

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN

AYDIN-2015

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE
AYDIN

Biyofizik Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Serap OKTAY tarafından hazırlanan “Sıçan Deneysel Diyabet Modelinde 20 (S) Ginsenozit Rg3’ün Olası Nöroprotektif Etkisi” başlıklı tez, 10/08/2015 tarihinde yapılan savunma sonucunda aşağıda isimleri bulunan jüri üyelerince kabul edilmiştir.

Unvanı, Adı ve Soyadı :

Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN

Prof. Dr. Murat PEHLİVAN

Yard. Doç. Dr. Özlem Bozkurt

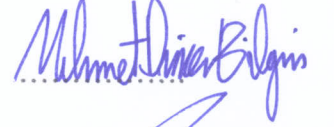
Üniversitesi :

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp
Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı


Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyofizik Anabilim Dalı

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp
Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı

İmzası:







Jüri üyeleri tarafından kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulunun Sayılı kararıyla tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ahmet CEYLAN

Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Diyabet çağımızın en önemli metabolik hastalıklarından biri olup; dünya nüfusunun %2,5-3'ünü etkileyen, morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Bu hastalıkta kan glikoz düzeyinin uzun süre yüksek düzeyde kalmasına bağlı olarak kronik komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Diyabetli hastanın yaşam kalitesini ve mortalitesini etkileyen kronik bir komplikasyon olan diyabetik nöropati, el ve ayaklarda distal uçları tutan, öncelikle duysal takiben de motor sinirleri etkileyen simetrik bilateral polinöropati şeklinde yaygın olarak görülmektedir. Diyabetik nöropatinin henüz bilinen etkili bir tedavisi yoktur ve kan glikoz düzeyinin iyi kontrolü diyabetik nöropatinin oluşum riskini azaltan tek yoldur. Bu komplikasyonun derecesinin bir miktar azalması bile hastaların klinik tablosunda olumlu sonuç doğurabilmektedir.

Ginseng uzak doğu ülkelerinde tıpta kullanılan bir bitkidir. Bitkinin kan basıncını düzenleyici, kalbi kuvvetlendirici, kan kolesterol seviyesini düşürücü, merkezi sinir sistemini uyarıcı iştah açıcı, yorgunluk giderici, strese karşı en etkili direnç artırıcı olarak etkileyen bir ajan olduğu ileri sürülmekte, oksidatif streste de olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Kavrama ve öğrenme fonksiyonu üzerinde etki, antioksidan, antiplatelet, antihiperlipidemik, antiviral, antineoplastik, kardiyovasküler, hipoglisemik, antidiyabetik etkileri bilimsel çalışmalarla tespit edilmiş etkilerinden bazılarıdır ve çalışmalar halen sürmektedir.

Bu çalışmada streptozosin enjeksiyonu ile oluşturulan deneysel diyabet modeli sıçanlarda, 20 (S) ginsenzit Rg3'ün, elektrobiyofiziksel ölçümler ve nosiseptif testler ile diyabetik nöropatiye karşı olan nöroprotektif etkisi gösterilmiştir.

Araştırma, 64583101-2013/062 sayılı 02.09.2013 tarihli ADÜ-HAYEK tarafından onay verilen "Sıçan deneysel diyabet modelinde 20 (S) ginsenzit Rg3'ün olası nöroprotektif etkisi" isimli ve TPF-13043 kodlu proje kapsamında, Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Biriminin tarafından desteklenerek gerçekleştirilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Diabetes Mellitus.....	1
1.1.1. Diyabetin Sınıflandırılması	2
1.2. Diyabetin Komplikasyonları.....	4
1.2.1. Akut Komplikasyonlar	4
1.2.2. Kronik Komplikasyonlar	6
1.3. Diyabetik Nöropati	8
1.3.1. Diyabetik Nöropati Risk Faktörleri	9
1.3.2. Diyabetik Nöropati Patogenezi.....	10
1.3.3. Diyabetik Nöropati sınıflaması.....	12
1.3.4. Diyabetik Nöropati Tedavisi	13
1.3.4.1. Nöroprotektif Ajanlar	14
1.4. Ginsenozit.....	15
1.4.1. Türleri ve Yapısı.....	15
1.4.2. Klinik kullanımı.....	16
2. GEREÇ-YÖNTEM.....	19
2.1. Denekler.....	19
2.1.1. Deney ortamı	19
2.1.2. Diyabet oluşturma	19
2.1.3. Deney grupları	20
2.1.4. Deneyden çıkarılma kriterleri.....	20
2.2. Ginsenozitin hazırlanması ve deneklere uygulanması	20
2.3. Deney sırasında ve sonunda ölçülecek parametreler.....	21
2.4. Nosisseptif Testler.....	21
2.4.1. Hot Plate Testi	21
2.4.2. Tail Flick Testi	22

2.5. Elektrobiyofiziksel ölçümler: in vivo Elektromiyografi	22
2.6. İstatistiksel İnceleme	23
3. BULGULAR	24
3.1. Deney hayvanlarına ait bilgiler.....	24
3.2. Canlı ağırlık değerleri.....	24
3.3. Kan Şekeri değerleri	25
3.4. Nöral yanıtların nosiseptif testler ile değerlendirilmesi	26
3.4.1. Hot Plate testi	26
3.4.2. Tail Flick testi.....	28
3.5. Elektrobiyofiziksel ölçümler	29
3.5.1. Distal latans	29
3.5.2. Sinir İleti Hızı	30
4. TARTIŞMA.....	32
5. SONUÇ.....	37
ÖZET	38
SUMMARY	39
KAYNAKÇA	40
ÖZGEÇMİŞ.....	49
TEŞEKKÜR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ	:Açlık kan şekeri
ADA	:Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association)
AGE	:İleri glikolizasyon ürünleri
DAG	:Diaçilgliserol
DNP	:Diyabetik Nöropati
eNOS	:Epitel nitrik oksit sentetaz-3
Fr-6-P	:Fruktoz 6-fosfat
GLUT 4	:Glikoz Taşıyıcısı-4
HbA1c	:Hemoglobin A1c
IDF	:Uluslar Arası Diyabet Federasyonu
PAI-1	:Plazminojen aktivator inhibitörü-1
PKC	:Protein kinaz C
ROS	:Reaktif oksijen türleri
STZ	:Streptozosin
TKŞ	:Tokluk kan şekeri

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Diyabet tanı kriterleri	2
Çizelge 1.2. Tip 1 ve Tip 2 Diyabet Farklılıkları	2
Çizelge 1.3. HbA1c düzeylerine göre ortalama glikoz değerleri	4
Çizelge 1.4. ADA ve IDF göre HbA1c, AKŞ ve TKŞ için tedavi hedefleri	14
Çizelge 1.5. Deney gruplarına ait vücut ağırlığında haftalık değişim değerleri.....	25
Çizelge 1.6. Tedavi başlangıcında ve sonunda ölçülen kan şekeri değerleri	26
Çizelge 1.7. Üçüncü ve dördüncü hafta hot plate testi latans değerleri.....	27
Çizelge 1.8. Üçüncü ve dördüncü hafta tail flick testi latans değerleri.....	29
Çizelge 1.9. Sol ve sağ siyatik sinirdeki distal latans değerleri.....	30
Çizelge 1.10. Sol ve sağ siyatik sinir ileti hızı değerleri	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Hiperglisemi sonucunda komplikasyonların oluşum mekanizması	9
Şekil 1.2. Periferik nöral sinir yapısı	10
Şekil 1.3. 20 (S)-Ginsenosid Rg3' ün kimyasal yapısı	16
Şekil 2.1. Sıçanlarda (A) oral gavaj uygulaması, (B) hot plate uygulaması, (C) tail flick uygulaması (D) sinir iletim hızı ve distal latans ölçüm düzeneği.....	23
Şekil 3.1. Deney gruplarındaki sıçanlara ait vücut ağırlığında haftalık değişim değerleri	24
Şekil 3.2. Deney başlangıcında ve sonunda ölçülen kan şekeri değerleri	26
Şekil 3.3. Deneyin üçüncü hafta ve dördüncü hafta sonunda hot plate testi ile ölçülen latans değerleri	27
Şekil 3.4. Deneyin üçüncü hafta ve dördüncü hafta sonunda tail flick testi ile ölçülen latans değerleri.	28
Şekil 3.5. Sıçanların siyatik sinirlerinden deney sonunda elektobiyofiziksel olarak ölçülen distal latans değerleri.	30
Şekil 3.6. Sıçanların siyatik sinirlerinden deney sonunda elektobiyofiziksel olarak ölçülen sinir ileti hızı ölçümleri değerleri.....	31

1. GİRİŞ

1.1. Diabetes Mellitus

Çağımızın en önemli metabolik hastalıklarından olan ve giderek görülme sıklığı artmakta olan Diabetes Mellitus (diyabet) oluşan komplikasyonları sonucu morbidite ve mortalitesi yüksek olan bir hastalıktır. Diyabet insülin sekresyonu veya insülin etkisinde veya her ikisinde birden oluşan bozukluklar sonucu organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinden yeterince yararlanamadığı hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir sendromdur (Heydari ve ark 2010). Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre günümüzde dünya çapında 285 milyon kişi diyabetli iken, bu sayının 2030 yılında 435 milyon kişiye çıkması beklenmektedir Diyabetli kişi sayısındaki artışta nüfusunun artışı, nüfusun yaşlanması, obezite ve hareketsizliğin artışı başlıca sorumlu etkenler arasında gösterilmektedir (Holt ve ark 2010).

Her geçen yıl artan diyabet hastası sayısı ile paralel olarak sağlık harcamalarında da bir artış olmaktadır. Bu nedenden dolayı, diyabet tedavisi için daha ekonomik ve verimli alternatiflere ihtiyaç duyulmaktadır (Parildar ve ark 2011).

Diyabetik bireylerde hiperglisemi, akut ve kronik dönemde çeşitli organ ve dokularda ciddi hasarlara ve yetmezliklere yol açmaktadır. Kronik hiperglisemide özellikle göz, böbrek, sinirler, kalp ve kan damarlarında mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara bağlı olarak değişiklikler oluşmaktadır (Kikkawa 2000).

Diyabet, insülinin etkisi ve/veya salınımındaki tam ya da kısmi yetersizlik ile ilişkili olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara yol açan, hiperglisemi ile seyreden metabolizma hastalığıdır. Karakteristik semptomları; aşırı susama, aşırı su içme, aşırı idrara çıkma, kaşıntı ve başka şekilde açıklanamayan kilo kaybı olarak belirtilmektedir (ADA 2014).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından diyabet tanı kriterlerini Çizelge 1.1'de bildirmiştir.

Çizelge 1.1. Diyabet tanı kriterleri (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2010)

		mg/dl
Normal kan şekeri değerleri	Açlık kan şekeri	< 100
	Tokluk kan şekeri	< 140
Diyabetli bireylerdeki değerleri	Rastgele glikoz+Diyabet semptomları	≥200
	Açlık plazma glikozu (en az 8 saatlik açlığı takiben)	≥126
	Oral glikoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozu	≥200
Bozulmuş glikoz toleransı	Oral glikoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozu	140-199
Bozulmuş açlık glikozu	Açlık plazma glikozu (en az 8 saatlik açlığı takiben)	100-125

HbA1c (glikozillenmiş hemoglobin) son 2-3 aydaki glikoz düzeylerinin ortalamasını gösteren iyi bir kontrol parametresidir (bu süre eritrosit ömrü ile ilgilidir). Normal kişilerde HbA1c %4,0-6,0 arasında değişmektedir. Eğer HbA1c %10'un üzerindeki değerlerde ise bu kan glikoz düzeyinin çok kötü kontrolünü gösterir. HbA1c'nin komplikasyonlarla ilişkili olup düzeyindeki azalma komplikasyonların azalmasına yol açmaktadır. HbA1c değerlerine göre hastaların ortalama glikoz değerleri hesaplanmaktadır (Çizelge 1.2).

Çizelge 1.2. HbA1c düzeylerine göre ortalama glikoz değerleri

HbA1c (%)	Ortalama plazma glikozu	
	mg/dl	mmol/L
5	100	5,5
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,5
9	240	13,5
10	275	15,5

1.1.1. Diyabetin Sınıflandırılması

Diyabetin en yeni sınıflandırılması etiyolojiye dayandırılmıştır. Yeni sınıflandırma “insüline bağımlı” ve “insüline bağımlı olmayan” ifadelerini ortadan kaldırarak bunların yerine “Tip 1” ve “Tip 2” diyabet ifadelerini koymuştur (Burtis ve Ashwood 2001).

Tip 1 diyabet insülin bağımlı diyabet veya juvenil diyabet olarak da adlandırılır. Tüm diyabetlilerin sadece %5–10'nunu kapsamaktadır. Tip 1 diyabet insülin eksikliği ile karakterizedir. İnsülin sekresyonundan sorumlu olan pankreas beta-hücrelerindeki major harabiyet sonucu meydana gelir. Beta-hücre yıkım işaretçileri olan anti-insülin antikoları,

glutamik asit dekarboksilaz antikorları, antitirozin fosfataz antikorları Tip 1 diyabet tanısı sırasında %85–90 oranında tespit edilebilir. Beta-hücre yıkımı oldukça değişkendir. İnfant ve çocuklarda yıkım fazla iken yetişkinlerde daha yavaşlar. Özellikle yetişkinlerde beta-hücre fonksiyonları yıllarca korunduğundan ketoasidoz yıllarca görülmeyebilir ama bu hastalar sonunda insüline bağımlı hale gelir ve ketoasidoz riski artar. Hastaların son safhalarında insülin sekresyonunun çok az ya da hiç olmadığı zamanlarda plazma c-peptid düzeyleri ölçülemeyebilir. Beta-hücre yıkımı birçok genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerle ilişkilidir. Etiyolojide, genetik, çevresel ve otoimmün faktörler önemli bir role sahiptirler. Tip 1 diyabetik hastalarda otoimmün süreç; çevresel faktörlere maruziyet, T hücrelerinin uyarılması, T hücrelerinin farklılaşması, beta hücrelerinin haraplanması ile oluşur. Tip 1 Diyabet komplikasyonu nedeni ile ölüm ile sonuçlanan hastaların yapılan otopsilerinde ve hayvan çalışmalarında pankreasın beta hücrelerinde insülitis bulgusunu destekleyen lenfositik infiltrasyon bulguları saptanmıştır. Diyabet gelişiminde ilk tanımlanan antikor adacık hücre antikorları olup, daha sonra yapılan araştırmalarda insülin, glutamik asit dekarboksilaz ve transmembran protein tirozin fosfataz antikorları otoimmünitede rol oynadığı görülmüştür. Beta hücre otoimmünitesinin en iyi belirleyicisi kan serumunda belirlenen ve yukarıda belirtilen dolaşım antikorlarıdır (Burtis ve Ashwood 2001, Lebovitz 2004, ADA 2014).

Tip 2 diyabet insülin bağımsız diyabet veya yetişkin diabetes mellitus olarak da adlandırılmaktadır ve tüm diyabetlilerin %90–95'ini oluşturmaktadır. İnsülin sekresyonunda ve/veya insülin duyarlılığında yetersizlik sonucu meydana gelir yani hastalarda insülin eksikliği veya insülin direnci mevcuttur. Hem çocuklarda hem de erişkinlerde görülebilmekle birlikte sıklıkla obezite ile ilişkilidir (Lebovitz 2004). Tedavi için mutlak insülin tedavisi gerekmemektedir. Etiyolojisinde birçok farklı nedenler rol oynamaktadır. Stres ve enfeksiyon durumları dışında ketoasidoz nadiren oluşur. Hiperglisemi aşamalı oluşur ve hastalığın ilk yıllarda belirti oluşturacak düzeyde değildir. Bu nedenle yıllarca tanı konulmayabilir. Tanı konulmadan önceki yüksek glukoz düzeyleri makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara yol açabilmektedir. Kan şekeri değeri yüksek olmasına karşın, insülin seviyesi normal veya yüksek olup pankreas beta-hücre fonksiyonları normaldir. Bu diyabet tipinde obezite, yaş ve fiziksel aktivite azlığı diyabet oluşması için risk oluşturmaktadır. Tip 2 diyabet insülin direnci ile beraber insülin sekresyon eksikliği de bulunabilir. İnsülin düzeyi (açlık ve tokluk) artmasına rağmen

insülin direnci nedeni ile normal kan şekeri dengesi bozulmuştur. Zamanla klinik tabloya beta hücre harabiyeti sonucu insülin eksikliği de eklendiği görülmektedir. Çoğu Tip 2 diyabet hastası insülin direnci ile ilişkili olarak obezdir. Ayrıca bu hastalarda hipertansiyon ve dislipidemi de görülmektedir ve bu klinik belirtiler ile metabolik sendrom tanısını almaktadırlar. Bu anormalliklere sahip Tip 2 diyabetli hastaları makrovasküler komplikasyonlar açısından (myokard infarktüsü ve inme) artmış risklere sahiptirler (ADA 2014).

Tip 1 ve Tip 2 diyabet arasındaki farklılıklar Çizelge 1.3’de verilmiştir.

Çizelge 1.3. Tip 1 ve Tip 2 Diyabet Farklılıkları (ADA 2014)

	Tip I Diyabet	Tip II Diyabet
Başlangıç yaşı	Genellikle <30 yaş	Genellikle >30 yaş
Başlangıç şekli	Genellikle ani	Sinsi
Etyoloji	Otoimmün	İnsülin direnci
Ketoasidoza eğilim	Var	Nadir
Endojen insülin salgısı	Minimal ya da yok	Yüksek
Beslenme durumu	Zayıf	Obez ya da normal
Spesifik HLA antijenleri	Var	Yok
Pankreas Adacık patolojisi	Beta-hücre kaybı	Normal
Oral antidiyabetiklere (örn.Sülfonilüre) cevap	Yok	Başlangıçta var

1.2. Diyabetin Komplikasyonları

Diyabet, yükselen kan glikoz düzeylerinin kontrol altında olmadığı durumlarda kısa (akut) ve uzun (kronik) dönemde vücutta çeşitli komplikasyonlara yol açmaktadır. Ayrıca diyabet süresi uzadıkça komplikasyon görülme oranı da artmaktadır. Onbeş yıldan uzun süreli diyabeti olanlarda bu oranın % 40-50’ye yükseldiği gözlenmiştir. Hiperglisemi sonucu oluşan komplikasyonlar akut ve kronik olarak iki gruba ayrılabilir (Stratton ve ark 2000, Schleicher ve Weigert 2000, Ceriello 2003, Giacco ve Brownlee 2010, Heydari 2010, Vinik 2013).

1.2.1. Akut Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik durum, laktik asidoz ve hipoglisemidir.

Diyabetik ketoasidoz diyabetin başlıca akut komplikasyonudur. Genellikle insülin eksikliği olan durumlarda görülür ve özellikle Tip 1 diyabette daha sık görülmektedir. Akut stres ve enfeksiyon durumları dışında Tip 2 diyabette nadiren görülür. Tip 2 diyabette görüldüğünde insülin eksikliği düşünülmelidir. Diyabetik ketoasidoz klinik tablosu hiperglisemi (glikoz>250 mg/dl), asidoz (arteryal pH<7,35 veya venöz pH<7,3 veya serum HCO₃<15 mEq/l), ketonüri ve/veya ketonemi ile karakterizedir. Diyabetik ketoasidoz temel patofizyoloji insülin yetersizliği ve insülin karşıtı hormonların (glukagon, katekolaminler, kortizol ve büyüme hormonu) aşırı salınımıdır. İnsülin karşıtı hormonların etkisi ile glukoneojenez, glukojenoliz ve keton cisimleri oluşumu artar, yağ asitleri ve aminoasit salınımı artar. Dehidratasyon ve elektrolit bozuklukları sonucu ketoasidoz oluşur. Bulantı, kusma, kilo kaybı, halsizlik, polidipsi, poliüri, abdominal ağrı, mental değişiklikler, solunum sıkıntısı görülebilir. En önemli iki presiptan faktör insülin yetmezliği ve enfeksiyonlardır (Turujillo-Santos 2003).

Hiperozmolar hiperglisemik sendrom hiperozmolar hiperglisemik nonketotik koma olarak da adlandırılmaktadır. Ciddi hiperglisemiye (800-1000 mg/dl) rağmen belirgin hiperketoneminin olmaması ile karakterize, ciddi dehidratasyon ve prerenal azotemiye yol açabilen bir diyabet komplikasyonudur. Sıklıkla yaşlı diyabetiklerde görülür ve mortalitesi % 40'dır (Lim 2014). Hiperozmolar durumda progressif ve hızlı ilerleyen bir hiperglisemi, dehidratasyon, hiperozmolarite ve buna bağlı koma ve ölüm meydana gelmektedir. Ketozun olmaması insülin sekresyonunun kandaki insülin düzeyine göre bağlı olarak azalmasını açıklamaktadır. Klinik tabloların yerleşmesi çok yavaş ve sessiz olmaktadır. Yedi ile on gün kadar süren hiperglisemi ve poliüri sonucu koma oluşmaktadır. Klinik tabloda ağır dehidratasyon ve şoka eğilim görülmektedir. Kan glikozu 600 mg/dl ve ozmolarite ise 320 mOsm/kg üzerindedir. Ozmolarite ölçümü hiperosmolar komanın tanısında önemlidir. Diyabetlilerde toplam potasyum kaybı ortalama 400-600 mEq/L civarındadır. Tedavide ilk amaç, dehidratasyonun giderilmesi ve elektrolit dengesinin sağlanmasıdır (Uludağ 2010).

Laktik asidoz serum laktat ve hidrojen iyonlarının artmasına bağlı olarak gelişen metabolik asidoz tablosudur. Laktik asidoz komasındaki diyabetik hastalar, genel durumu kötü, hiperventilasyonu olan ve sıklıkla Tip 2 diyabet olan kişilerdir. Hastanın nefesi aseton kokmaz, ketonüri azdır ya da yoktur, plazma bikarbonat düzeyi ve pH düşüktür (pH<7,2

mmol/L). Laktik asit düzeyi ölçülerek (5 mmol/L üzeri) tanı konulmaktadır. Tedavide amaç altta yatan nedenin düzeltilmesidir. Mortalitesi % 50'den fazla olan diyabetik ketoasidozda insülin verilmesine ek olarak tedavide bikarbonat düzeyinin yükseltilmesi, solunum ve dolaşım desteği ve oluşan enfeksiyonlarla mücadele önemlidir. Laktik asit düzeylerini azaltmak amacıyla sodyum dikloroasetat da tedaviye eklenebilir (Holt ve ark 2010, Lim 2014).

Hipoglisemi insülin ile tedavi edilen diyabetiklerde ve sülfonilüre grubu oral antidiyabetik alanlarda sıklıkla oluşan bir akut dönem komplikasyonudur. Klinikte glikozun 60-70 mg/dl seviyelerde olduğu durumlarda çok az veya hiç semptom oluşmazken, glikozun 40 mg/dl altında olduğunda nörolojik bozukluklar oluşmaktadır. Glikozun 40-70 mg/dl değerlerindeki olduğu hipoglisemi oral karbonhidratlar ile tedavi edilebilmektedir. Hipoglisemi nedeni ile ölüm nadirdir (Holt ve ark 2010).

1.2.2. Kronik Komplikasyonlar

Diyabetin kronik komplikasyonları mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonları diyabetik retinopati, diyabetik nefropati ve diyabetik nöropati iken makrovasküler komplikasyonlara ise diyabetik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığıdır (Stratton ve ark 2000, Heydari ve ark 2010, Vinik ve Erbaş 2013).

Diyabetik retinopati; hiperglisemi ve insülin yetersizliği sonucu ortaya çıkan, retinada damarların tutulduğu bir mikroanjyopati tablosudur. Diyabetik retinopati edinsel görme kaybının birinci nedenidir. Diyabetik retinopati klinik tablo görme bozukluklarından katarakt ve körlüğe kadar uzanabilen geniş bir yelpazede incelenmektedir ve oluşan retinopati proliferatif ve nonproliferatif olmak üzere iki grupta ele alınmaktadır (Heydari ve ark 2010, Sun ve ark 2010). Proliferatif retinopati neovaskülarizasyon ile karakterize olup optik sinir rüptürü, vitröz hemoraji, vitröz retina dekolmanına ve sonuçta ağır görme kaybı ile körlüğe sebep olmaktadır. Nonproliferatif retinopati ise retinada eksuda oluşumu ve retinal hemoraji ile karakterize olup genellikle görmeyi etkilemeyen, sıklığı diyabet süresine bağlı olarak artan yaygın görülen bir klinik durumdur (Stratton ve ark 2000, Uludağ 2010, Heydari ve ark 2010).

Diyabetik nefropati; diyabetiklerde uzun süreli hiperglisemiyle oluşan kılcal damar hasarları sonucu yıllar içinde böbrekte glomerüllerin işlevinin bozulmasıyla oluşan klinik tablodur. İdrar analizlerinde glikoz ve proteinler glomerüllerde tutulmayıp idrar ile atılması sonucu öncelikle aralıklı proteinüri oluşurken ilerleyen dönemlerde proteinüri kalıcı hale gelir. Başlangıçta diyabetiklerde glomeruler filtrasyon hızı ve renal kan akımı hiçbir histolojik değişiklik olmaksızın artması glomeruler hipertrofi ve renal büyüme şeklinde ilerleyerek glomerulosikleroz ile sonuçlanır (Susztak ve ark 2006, Lim 2014). Diyabetik nefropatide böbreklerdeki bozukluk ilerlediğinde, hiperüremi, yüksek kan basıncı, vücutta ve özellikle ayaklarda ödem, azalmış idrar miktarı ile oluşan böbrek yetmezliği tablosu sonucu hasta hemodiyaliz ile yaşamını sürdürmek zorunda kalmaktadır (Uludağ 2010, Lim 2014).

Diyabetteki makrovasküler komplikasyonlar kalpte, arterlerde ve beyinde görülmektedir.

Diyabette kardiyovasküler hastalıklar hızla ilerleyen koroner ateroskleroza bağlı olarak erken yaşlarda başlamaktadır ve sonuçta diyabetik kardiyomiyopati oluşmaktadır. Klinik tabloda kalp yetmezliği gelişmektedir. Oluşan değişiklikler hem Tip1 hem de Tip 2 diyabetiklerde başlıca ölüm nedenidir. Diyabette aterosklerotik lezyonlar hiperglisemi, dislipidemi, insülin etkisinde bozulma veya insülin eksikliği, hipertansiyon ve obezite gibi nedenlerden ortaya çıkabilir. Bunlara ilave olarak vazoaktif hormonlar, sitokinler, TNF-alfa, anjiyotensin-2 ve vasküler endotelial büyüme faktörü de bu sürece katkıda bulunmaktadır. Tüm bu metabolik ve hormonal bozukluklar sonucunda ateroskleroz ve tromboza yol açan endotel disfonksiyonu, vasküler inflamasyon, düz kas hücrelerinde büyüme, intimada lipid depolanması ve hiperkoagülabilitateye yol açmaktadır. Koroner ateroskleroza bağlı miyokard iskemisi sıklıkla asemptomatiktir. Diyabet ve iskemik kalp hastalığı, miyokard disfonksiyonuna ve kalp yetmezliğine yol açarlar (Heydari ve ark 2010, Giacco ve Brownlee 2010, Tabak ve ark 2011).

Periferik arter hastalığı alt ekstremitelerde arterlerin tıkanmasıyla karakterize olan ve çoğu hastada asemptomatik olan bir klinik tablodur. Bununla birlikte ciddi iskemi sonucu iskemik ülserasyonlar ve ekstremitte kaybına yol açabilir. Diyabetiklerde amputasyon riskini arttıran bir durumdur. HbA1c'deki % 1'lik artış periferik arter

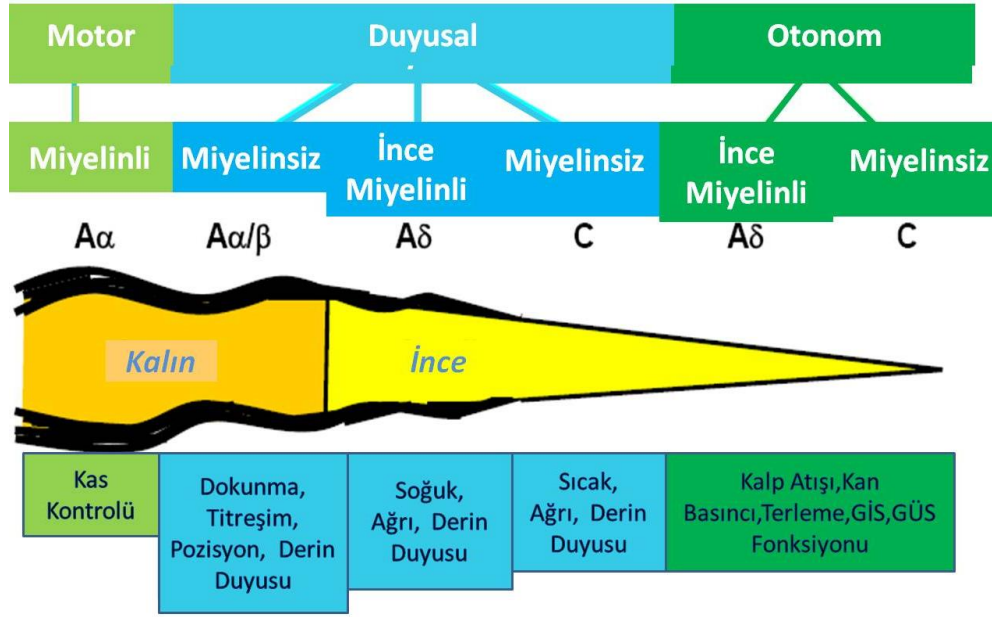
hastalığında % 28 oranında artışa yol açmaktadır. Tanıda ek olarak ankle-brakiyal indeks kullanılabilir (Heydari ve ark 2010, Holt ve ark 2010, Giacco ve Brownlee 2010).

Serebrovasküler hastalıklar beyni besleyen damarların tıkanması veya kanaması ile ortaya çıkan, hasar gören beyin bölgesi ile ilgili belirtiler veren bir hastalık grubudur. Diyabet bu hastalıklar için bir risk faktörüdür. Kan şekerinin kontrolsüz olarak yüksek seyretmesi damar yapılarında ve kan pıhtılaşma fonksiyonlarında bozulmalara neden olarak serebrovasküler olaya neden olabilmektedir. Bu nedenle iyi bir diyabet kontrolü serebrovasküler hastalıkların oluşmasını önlemede önemli bir faktördür (Stratton ve ark 2000, Vinik ve Erbaş 2013, Yang ve ark 2015).

1.3. Diyabetik Nöropati (DNP)

Diyabetik nöropati, uzun süreli Tip I veya Tip II diyabet seyri sırasında periferik sinir sisteminde hasar oluşmasıdır. Hastalarda hiç bir belirti göstermediği gibi, el ve ayaklarda ağrı, uyuşma, iğnelenme belirtilerine neden olabilir. İlerlemiş vakalarda kaslarda güçsüzlük, dokularda beslenme bozuklukları, ciltte renk değişikliklerine neden olabilir. Diyabetik nöropati kol bacak gibi uzuvları etkilediği gibi, barsak, üriner, seksüel fonksiyonlar, kalp gibi iç organ ve sistemleri de etkileyebilir (Verrotti ve ark 2014).

Diyabetik nöropati yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden ve diyabetik hastaların yaşam kalitesini azaltan önemli bir komplikasyondur. DNP prevalansı % 10-90 arasında değişen oranlarda, insidansı ise yılda yaklaşık % 2 olarak bildirilmektedir (Vinik ve Erbaş 2013). DNP proksimal ve distal sinirleri ve duyu, motor veya otonom sinirleri farklı şekilde etkileyerek oldukça heterojen bir klinik tablo geliştirmektedir. Periferik nöral sinir yapısı Şekil 1.1'de görülmektedir. DNP'de kalın liflerin ($A\alpha$ ve $B\beta$) etkilenmesi sonucunda güçsüzlük, ataksi ile vibrasyon ve pozisyon duyusunda azalma oluşurken ince liflerin (C lifleri ve $A\delta$) etkilenmesi sonucunda da disestazi, hiperestezi, ısı duyusunda azalma ve otonom fonksiyon bozuklukları gelişmektedir (Vinik ve Erbaş 2013).



Şekil 1.1. Periferik nöral sinir yapısı (Vinik ve ark 2006)

Periferik nöropati tanısı temelde fizik muayene ve sinir ileti çalışmalarıyla konulmaktadır. Elektronöromiyografi ile DNP'in fokal nöropati, radikulopati ve tuzak nöropatilerin ayırıcı tanılarında kullanılmaktadır (Shah 2003). Ayrıca diyabetik hastaların yaklaşık %10'unda vitamin imbalansı, hipotiroidizm ve malnütrisyon gibi başka nedenlerle açıklanabilen nöropati de oluşabilmektedir (Crespi 2006).

Diyabetli hastalarda mortalite tahmininde albüminüri gibi mikroangiopatinin belirteçlerinin yanı sıra sinir iletim hızının ve vibrasyon duyu algı eşliğinin bozulması gibi polinöropati varlığını gösteren bulgular kullanılmaktadır. Yine azalmış sinir ileti hızı, diyabetik hastalar arasında alt ekstremitte amputasyonlarının ve hospitalizasyonun yaygın nedenlerinden biri olan nöropatik ayak ülseri gelişimini işaret edebilmektedir. Kronik ağrılı diyabetik nöropati diyabetin bir uzun dönem komplikasyonudur (Ziegler 2004, Verrotti ve ark 2014).

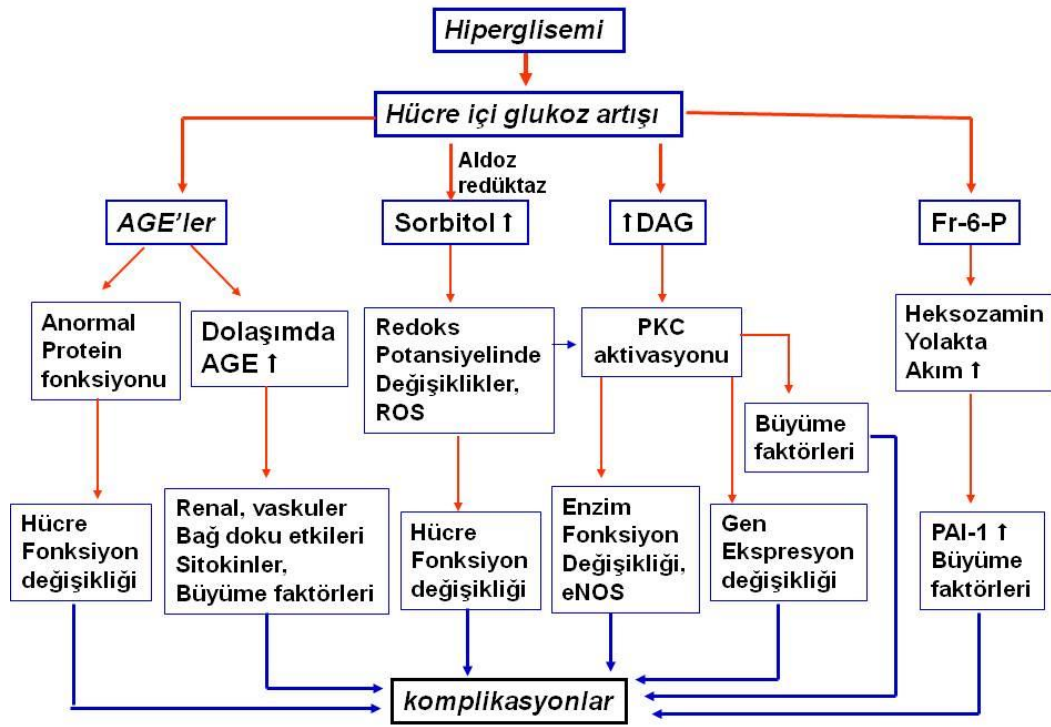
1.3.1. Diyabetik Nöropati Risk Faktörleri

Hipergliseminin derecesi ve süresi ile diyabetik nöropati gelişmesi arasındaki yakın ilişki bulunmaktadır. Diyabet kontrolü ile nöropati gelişiminin önlenmesi, glikoz ve insüline bağlı metabolik faktörlerin nöropati gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir. Hipergliseminin şiddeti nöropati gelişimi için en önemli risk faktörüdür.

Ciddi metabolik tedavi ile nöropati gelişimi geciktirilebileceği bildirilmektedir (Erbaş ve Dağdelen 2009, Shaidullina 2013).

1.3.2. Diyabetik Nöropati Patogenezi

Diyabetik nöropatinin patogenezi komplekstir. Patogenezinde uzun süreli hipergliseminin yol açtığı metabolik faktörler (Şekil 1.2) ile iskemik faktörlerin rol oynadığı ileri sürülmektedir. Ayrıca insülin eksikliği ve buna bağlı nörotrofik faktör etkisinin de rolü olabileceği üzerinde durulmaktadır (Ceriello 2003, Yagihashi ve Wada 2007, Yagihashi 2015).



Şekil 1.2. Hiperglisemi sonucunda komplikasyonların oluşum mekanizması (Ceriello 2003) (AGE: İleri glikolizasyon son ürünleri; DAG: Diaçilgliserol; PAI-1:Plazminojen aktivator inhibitörü 1; PKC: Protein kinaz C; Fr-6-P: Fruktoz 6-fosfat; ROS: Reaktif oksijen türleri; eNOS: Epitel nitrik oksit sentetaz).

DNP patogenezinde birlikte rol aldığı düşünölen mekanizmalar:

- Aldoz redöktaz aktivasyonunun artması: Aldoz redöktaz poliyol yolunda rol oynayan bir enzimdir ve glikozu sorbitole dönöştürmektedir. Hiperglisemi nedeniyle bu yolun aşırı çalışması hücrede sorbitol birikimine yol açmaktadır ve biriken sorbitol sonucu olarak miyoinositol ve taurinin azalmasına bu da hücre metabolizmasının bozulmasına neden olur. Sinir hücresinde miyoinositol ve taurinin azalması Na-K ATPaz aktivitesinin azalmasına ve sinir ileti hızının düşmesine neden olduğu gösterilmiştir (Erbaş ve Dağdelen 2009).

- İleri glikasyon son ürünlerinin artması: Hiperglisemi proteinlerin non-enzimatik yolla glikolizasyonunu uyarmaktadır ve glikoz proteinlere kimyasal olarak bağlanmaktadır. Oluşan bileşikler hücre içinde ve yapısal proteinlerde kalıcı fonksiyonel hasara neden olmaktadır ve sonuçta bu proteinlere ilerlemiş glikasyon son ürünü adı verilir. Bu proteinlerin en önemlisi Hemoglobın A1c'dir. Glikolize proteinlerin damar duvarında birikimi sonucu nitroz oksit aktivitesinde azalma meydana gelir. Bu da sinir kan akımını azaltır ve endonöral hipoksiye katkıda bulunur (Yagihashi ve Wada 2007).

- Reaktif oksijen türlerinin üretimini artırması: Hiperglisemi ve sinir kan akışı azalması sonucu endonöral hipoksi olması oksidatif stres yaratarak, glukozun aldoz redöktaz ile sorbitol oluşumunu hızlandırır, superoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz eksikliğine yol açmaktadır. Sonuç olarak serbest radikal oluşumu artmaktadır (Erbaş ve Dağdelen 2009). Diyabetiklerde insülin aktivitesinin azalması nedeniyle periferik sinirlerde linoleik asitin lipofilik antioksidan olan gama-linoleik aside dönüşümü bozulmuştur. Böylece periferik sinirlerde serbest radikal oluşumu da artmaktadır (Yagihashi 2015).

- Protein kinaz C (PKC) yolağının aktivasyonu: Hiperglisemi diaçilgliserol sentezini arttırarak PKC aktivasyonunu arttırmaktadır. PKC aktivasyonu diyabetin vasküler komplikasyonlarının patafizyolojisinde rol oynayan vasküler geçirgenlik ve kontraktilitenin düzenlenmesinde, endotelial hücre aktivasyonu ve vazokontraksiyonda, ekstraselöler matris sentezi ve turnoverinde, anormal anjiogeneze, lökosit

adezyonunda, anormal büyüme faktörü sinyalinde, anormal hücre büyümesi ve anjiogenezde rol oynamaktadır (Inoguchi ve ark 2002).

- Heksozamin yolağında akım artışı: Hücre içi glikoz konsantrasyonu çok arttığı zaman glikozun çoğu glikoliz ile metabolize olur. Fakat bu yolda oluşan fruktoz-6-fosfatın bir kısmı glikozamin-6-fosfata ve sonuçta N-asetil glikozamin dönüşür. N-asetil glikozamin Sp-1 transkripsiyon faktörünün artımına yol açmasıyla diyabetlilerin kan damarlarında ana rol onayan fibrinolizde salınan plazminojen aktivatör inhibitörünü arttırmaktadır (Ceriello 2003).

- Sinir büyüme faktörü düzeyinin azalması: Diyabetlilerde sinir büyüme faktörü düzeyinin azalması sonucu hedef dokulardan sinir hücre gövdesine retrograd aksonal transportun bozulmaktadır (Yagihashi 2015).

- Vasküler mekanizmalar: Hiperglisemi vasküler direnci artırmaktadır sonuçta endonörol hipoksiye yol açmaktadır. Hipoksi Na-K ATPaz aktivitesini azaltmaktadır ve aksonal transportu bozarak sinir ileti hızında yavaşlamaya neden olur. Bu fonksiyonların bozulması aksonal atrofiye yol açmaktadır (Erbaş ve Dağdelen 2009, Yagihashi 2015).

- İmmunolojik mekanizma: Diyabetik otonomik nöropatili hastaların sinirlerinde lenfosit infiltrasyonu saptanması immünojenik patogeneze varlığını düşündürmektedir. İmmün sistem özgün olası antijen olarak beta hücrelere spesifik glutamik asit dekarboksilaz ileri sürülmektedir. (Erbaş ve Dağdelen 2009, Yagihashi 2015).

1.3.3. Diyabetik Nöropati sınıflaması

Diyabetik nöropati iki grupta incelenmektedir: sensorimotor ve otonomik nöropati.

A) Sensorimotor nöropati: Diyabetik nöropatinin en sık görülen tipidir. Tip 2 diyabette daha sık görülen DNP sıklıkla bilateral ve simetrikdir. Çok yavaş ilerleyen ve uzun süre asemptomatik ve sinsi kalan bir nöropati tipidir. Sinir iletim çalışmaları ile polinöropati varlığı tespit edilebilir. Öncelikle miyelinsiz ve ince miyelinli sinir liflerini etkilemektedir. İnce lif fonksiyonları standart elektrofizyolojik yöntemlerle saptanamaz. En sık karşılaşılan belirtiler bacaklarda, distallerde belirgin karıncalanma, soğukluk hissi, ağrı

ve paretezilerdir. İleri evrelerde distal el ve ayak kaslarında motor tutulum ve intrinsik kaslarda atrofi saptanır. Kalın liflerinde kayıpla vibrasyon duyusu ve derin duyuda azalma muayene bulgularına eşlik eder (Vinik ve Erbaş 2013). Elektrodiagnostik çalışmalarda sinir ileti hızında yavaşlama meydana gelir. Genellikle ince ve kalın lif nöropatisi birliktedir. Sensorimotor nöropati; distal simetrik polinöropati, fokal nöropati, diyabetik mononöropati (kraniyal, trunkal, periferik sinirler), mononöropati multipleks ve diyabetik amiotrofi olarak gruplara ayrılır.

B) Otonomik nöropati: Tip 1 ve Tip 2 diyabetin % 30–40' ında görülmektedir. DNP olanların yaklaşık %50' sinde görülen, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan otonom nöropati, birçok organ ve sistemi tutabilir. Otonomik nöropatide, küçük miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin tutulumu görülmektedir. Otonomik olarak uyarılan herhangi bir sistemi tutabilir. Klinikte hipoglisemi semptomlarının algılanmasının azalması, bulanık görme, intermitant diyare, konstipasyon, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, taşikardi, aritmi, terleme bozukluğu ve empotans gibi tutulan sistemlere ait belirtiler görülmektedir. Terleme bozukluğuna bağlı olarak el ve ayak derisinde kuruma belirgindir. Vazomotor anormallikler sonucu ekstremitelerde uçlarında soğukluk ve solukluk oluşur. Venovazomotor refleks kaybı sonucu ayaklarda ödem gelişmektedir. Kuru cilt ve ödem ayak yarası gelişimine zemin oluşturur. Otonomik nöropati, kardiyovasküler otonomik nöropati (vazomotor nöropati ve sudomotor nöropati), gastrointestinal otonomik nöropati (gastrik atoni, diyabetik diyare veya konstipasyon, fekal inkontinans) ve genitoüriner otonomik nöropati (mesane ve seksüel disfonksiyon) gibi tutulan sistemlere göre alt gruplara ayrılabilir (Ziegler 2004, Uludağ 2010, Verrotti ve ark 2014).

1.3.4. Diyabetik Nöropati Tedavisi

Diyabetik nöropatiye bağlı klinik tabloyu düzeltici/azaltıcı ajanlara yönelik çalışmalar giderek artmaktadır. DNP tedavi ve profilaksisinde çeşitli ajanların nöroprotektif etkisinin araştırılması, DNP mekanizması araştırmaları henüz tam olarak sonuçlandırılmamıştır. Poliyol yolunun aktivasyonu, vasküler disfonksiyon, lipid metabolizmasının hasarı, bozulmuş nörotrofizm, oksidatif stres, genetik etki gibi birçok faktörün DNP patogeneğinde rol oynadığı bildirilmiştir (Börü ve ark 2004).

DNP tedavisinde düzenli kan glikoz düzey kontrolü, ağrının tedavisi ve ayak bakımı üç önemli parametredir. Bu semptomatik tedavilere ek olarak DNP gelişimini azaltan veya tersine çeviren tedavilerde bulunmaktadır (Erbaş ve Atmaca 2009, Vinik ve Erbaş 2013).

Klinik çalışmalarda kullanılan bazı nöroprotektif ajanlar bulunmaktadır. Günümüzde, diyabetin kendisi için tedavi yapılırken, halen diyabetik nöropati için uygulanan özel bir tedavi yoktur. Patogenetik mekanizmaların aydınlatılması sonucu yeni tedavi protokolları bulunması amaçlanmaktadır. Normogliseminin sağlanması diyabetik nöropatinin hangi formu veya devresi olursa olsun tedavinin ilk basamağı olarak kabul edilmektedir. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) göre HbA_{1c}, açlık ve tokluk kan şekerleri için tedavi hedefleri Çizelge 1.4' de verilmiştir (ADA 2014).

Çizelge 1.4. ADA ve IDF göre HbA_{1c}, AKŞ ve TKŞ için tedavi hedefleri

Parametre	Normal Düzey	ADA Hedefi	IDF Hedefi
AKŞ, mg /dL (mmol/L)	< 110 (< 6.1)	90-130 (5.0-7.2)	< 110 (<6.1)
TKŞ, mg /dL (mmol/L)	< 140 (< 7.8)	< 180 (<10.0)	< 145 (< 8.1)
HbA _{1c}	4%-6%	< 7%	< 6.5%

1.3.4.1. Nöroprotektif Ajanlar

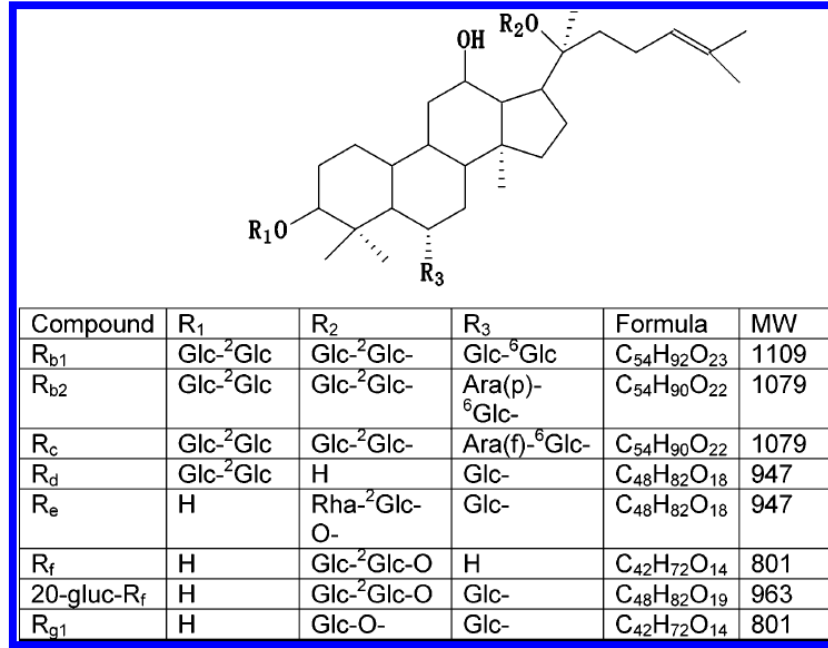
Klinik çalışmalarda çok sayıda olası nöroprotektif ajan kullanılmaktadır. Bunlar arasında, aldoz redüktaz inhibitörleri, alfa-lipoik asit, alfa-linolenik asit, aminoguanidin, tokoferol (Vitamin E), Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim inhibitörleri, kapsasin, edaravon, askorbik asit (Vitamin C), resveratrol, asetil-karnitin, bazı mineraller (krom, magnezyum, çinko, selenyum, vb) ve diğer bazı antioksidan etkili ajanlar (troloks, N-asetilsistein, eritropoetin, benfotiamin, vb) sayılabilir. Bu ajanların DNP'de koruyucu etki gösterdiği bazı deneysel klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Sonuç olarak, diyabetli hastanın yaşam kalitesini ve mortalitesini etkileyen DNP oluşumunu önleyici ve oluşan DNP'ye bağlı klinik tabloyu düzeltici/azaltıcı ajanlara yönelik çalışmalar giderek artmaktadır (Bilgin 2012).

1.4.Ginsenozit

1.4.1. Türleri ve Yapısı

Ginseng, Araliaceae familyasından, çok yıllık ve etli kökleri bulunan bir bitkidir. Kore ginsengi (*Panax ginseng* C.A. Meyer) ve Amerikan ginsengi (*Panax quinquefolius* L.) olarak iki önemli kaynağı vardır. İlki Kore, Kuzey Çin ve Sibiry'a'nın bazı bölgelerinde yetişir ve doğadan toplanır ve beyaz ginseng olarak da isimlendirilir. Bu bitki işlemden geçirilip kurutulduktan sonra "kırmızı ginseng" adıyla pazarlanmaktadır. Amerikan ginsengi ise Kuzey Amerikada yetişmektedir (Yun 2001). Ayrıca Sibiry'a ginsengi eleuthero denen bitki bulunmaktadır fakat bu bitki orijinal ginseng sayılmamaktadır zira kökünde "ginsenozit" olarak adlandırılan aktif maddeyi içermemektedir (Peng ve ark 2012).

Çin tıbbında, ginseng enerji sağlayıcı genel bir tonik olarak kullanılır. Ginsengin çoğu etkilerinden sorumlu olan bileşikler ginsenozitler (panaksozitler)'dir. Triterpenik saponin yapısındaki ginsenozitler bitkinin kökünde % 2-3 oranında bulunur. Başlıcaları Rg1, Rc, Rd, Rb1, Rb2 ve Rb0 olarak isimlendirilmiştir. Bitki ginsenosit adı verilen triterpenik saponositler, panaksozidesitler, panaksatnol, D grubu vitaminler taşımaktadır (Luchtefeld ve ark 2004). Ginsenozitler panax türlerine özgü maddelerdir çok küçük miktarlarda var olan bu maddelerin ginsengin etkilerinin çoğundan sorumlu olduğu bildirilmektedir (Attele ve ark 1999). Ginsenozitler dokularda etkilerini değişik mekanizmalarla gösterirler ve ginsenozidlerin temel yapısı birbirine benzer, bu temel yapı 4 halkada düzenli bir şekilde yerleşmiş 17 karbon atomu ile bir çekirdek içerir. Her bir ginsenozitin biyolojik karakteri C-3 ve C-6'ya glikozitik bağ ile bağlanmış şeker sayısı ve pozisyonuna ilişkidir (Byun ve ark 1997). Ginsenozidler: panaxadiol grup (Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rg3, Rh2, Rs1), panaxatriol grup (Re, Rf, Rg1, Rg2, Rh1) ve oleanolik asit grup (Ro) olmak üzere üç kategori ile ele alınmaktadırlar. Ginsenozit yapıları Şekil 1.3 de görülmektedir (Luchtefeld ve ark 2004).



Şekil 1.3. Ginsenozit yapıları (Luchtefeld ve ark 2004).

1.4.2. Klinik kullanımı

Ginseng'in farmakolojik etkileri ginsenositler tarafından belirlenmektedir ve ginsenositin kanserden korunmada, diyabette, yaşlılıkta, yaşlılık belirtilerini azaltmada, kısırlık tedavisinde, HIV tedavisinde, güç ve enerji toplama ve enfeksiyonlara karşı direnç artırmada etkili olduğu bildirilmektedir (Peng ve ark 2012).

Ginseng ürünleri genellikle homeostazisi korumak ve vücudu fiziksel, kimyasal ve biyolojik her türlü olumsuz yönde etkileyen faktörlere karşı desteklemek amacıyla kullanılan bir tonik ve adaptojen olarak kabul edilmektedir (Seo ve ark 2008). Ginsengin bu tonik ve adaptojenik etkilerinin yaşlanma sürecinin olumsuz etkilerini azalttığı, sağlıklı bireylerde fiziksel performansı ve genel zindeliği artırdığı, stresle ve hastalıklara karşı vücut fonksiyonlarını güçlendirerek vücudu desteklediği bildirilmektedir (Nocerino ve ark 2000).

Ginseng Çin Tıbbında Tip 2 diyabet tedavisinde antidiyabetik olarak kullanılan bitkisel bir ajandır ve moleküler mekanizması tam olarak açıklanamamış olsa da antihiperglisemik etkisi birçok çalışmada bildirilmiştir. Ginsenositler kan glikoz düzeyini pankreasdan insülin biyosentezini uyarmak suretiyle ve karaciğerde glikoz taşıyıcılarının

üretimini arttırmak süretiyle değiştirmektedirler (Park ve ark 2008, Xie ve ark 2015). Ginsenozit Rg3 insülin sinyalini ve glukoz geri alınımını başlıca insülin reseptör substrat-1 ve GLUT4 ekspresyonunu uyararak gerçekleştirdiği belirtilmiştir (Kim ve ark 2009). Ginsenozitin hiperglisemi, obezite ve Tip 2 diyabette koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (Niu ve ark 2012). Ayrıca sekiz hafta boyunca ağızdan alınan ginsenozit Rg3'ün diyabetik retinopati gelişiminde etkili olabilen vasküler endotel büyüme faktörü ve tümör nekroz faktör- α ekspresyonunu down-regüle ettiği bildirilmiştir (Sun ve ark 2010). Diyabetik nefropatide de ginsenozit Rg3'ün diyabetik renal hasara karşı koruyucu etkisi bildirilmiştir (Kang ve ark 2008).

Ginsengin sinir sistemi üzerinde anti-stres, anksiyolitik ve kognitif özelliği arttırıcı etkileri bulunmaktadır. Ginsenozit Rg2'nin vasküler demansda anti-apoptotik olarak nörolojik performans ve hafıza yeteneklerini iyileştirdiğini bildirilmiştir (Zhang ve ark 2008).

Ginseng'in immunomodülasyon ve anti-inflamatuar etki gösterdiği bildirilmektedir. (Block ve Mead 2003). Ginseng kök saponinlerinin kronik inflamasyona karşı IL-1 β ve IL-6 gen ekspresyonu üzerine inhibe edici özellik gösterdiği (Yu ve Li 2000), ginsenozit Rb1 ve Rg1'in ise makrofajlarında tümör nekroz faktör- α üretimini azalttığı bildirilmektedir (Keum ve ark 2003).

Panax ginsengin uzun süre alımının akciğer, gastrik, karaciğer ve kolorektal kanser insidansında azalmaya yol açtığı ifade edilmektedir (Yun 2001, Qi ve ark 2010). Ginsenozit Rb2'nin göğüs, prostat, karaciğer ve bağırsak kanser türleri dahil hücre proliferasyonunu baskıladığı ileri sürülmektedir. Ginsenozid Rb1, Rb2 ve Rc'nin tümör angiogenezi ve metastazını önlediği öne sürülmektedir (Qi ve ark 2010).

Ginseng uygulamasının kan basıncını azalttığı, bu etkinin de ginsengdeki aktif bileşenlerin endotel hücrelerde nitrik oksit salınımına neden olmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Ginsenozitlerin süperoksit anyonları gibi oksijen radikalleri tarafından nitrik oksit yıkımını önlemelerinin indirekt olarak vazodilatasyona yol açtığı ifade edilmektedir (Kang ve ark 1995). Kore ginsenginin hipertansiyonlu kişilerde muhtemelen nitrik oksit artışına bağlı olarak vasküler ve endotel fonksiyon üzerine yararlı etkiye sahip olduğu belirtilmektedir (Li ve ark 2001). Ginsenozitlere bağlı vazodilatasyonun

vasküler düz kas hücrelerindeki Ca^{++} ile aktive edilen K^+ kanalları ile ilgili olduğunu bildirmektedir (Yuan ve ark 2010, Peng ve ark 2012, Wang ve ark 2012).

Geleneksel Çin Tıbbında ginsengin cinsel iktidarsızlığın tedavisinde önemli bir yer tuttuğu bildirilmektedir (Nocerino ve ark 2000). Panax ginseng ve Panax quinquefoliumun ratlarda erkek çiftleşme davranışlarını artırdığı bildirilmiştir (Murphy ve ark 1998). Ayrıca Kore ginsenginin erektil disfonksiyonlu hastalarda olumlu etkiye neden olduğu gösterilmiştir (Choi ve ark 1995, Murphy ve Lee 2002).

Dünyada yaygın olarak görülen metabolik bir hastalık olan diyabetin mortalite açısından en önemli komplikasyonu diyabetik nöropatidir. Diyabetik nöropati tedavisinde en etkili tedavi halen kan glikoz düzeyinin iyi kontrolüdür.

Bu araştırmanın amacı bir ginseng türevi olan 20 (S) ginsenosit Rg3'ün oral yolla 5 hafta verilmesinin tek doz intraperitoneal streptozosin (50 mg/kg) ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde olası nöroprotektif etkisinin elektrobiyofiziksel yöntemler ve nosiseptif testlerle araştırılmasıdır.

2. GEREÇ-YÖNTEM

2.1. Denekler

Araştırmada Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim Merkezinden temin edilen ortalama 200-250 gram ağırlığında 18 adet erkek Wistar-albino türü sıçan kullanılmıştır.

2.1.1. Deney ortamı

Sıçanlar $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ çevre sıcaklığı, 12 saat aydınlık 12 saat karanlık siklusunun sağlandığı, bağıl nem oranı (%40-50) ve havalandırılması kontrol edilen semiklimatize laboratuvar koşullarında bulundurulmuştur. Tüm hayvanlar, uygulamadan 8-12 saat öncesine kadar yem yeme ve su içme serbestliğine sahip olmuştur. Suluklar ve yemler günde iki kez kontrol edilmiştir. Kafes temizlikleri de her gün sabah ve akşam yapılmıştır. Cerrahi işlemler öncesinde sıçanlar alışmaları için bir hafta süreyle laboratuvar ortamında tutulmuştur. Tüm deneysel süreç Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Komitesi'nden alınan 02.09.2013 tarih ve 64583101-2013/062 sayılı izin çerçevesinde gerçekleştirilmiştir. Elektrofizyolojik ölçümler 20 mg/kg Ketamine-HCl (Alfamine®) ve 40 mg/kg Ksilazin HCl (Alfazine®) karışımı ile sağlanan anestezi altında gerçekleştirilmiştir.

2.1.2. Diyabet oluşturma

Sıçanlarda diyabet, 0,05 M sitrat tampon (pH=4.5) içinde çözdürülmüş streptozotosin (STZ)'in tek doz (50 mg/kg) olarak intraperitoneal (i.p) uygulamasıyla oluşturulmuştur. Sham grubu ve diyabetik olmayan grubuna ise 0,05 M sitrat tampon çözeltisi tek doz olarak (i.p) verilmiştir. STZ enjeksiyonunun 6 saat sonrasında sıçanların hipoglisemik şoka girmesini önlemek amacıyla %5 dekstroz solüsyonu verilmiştir. STZ verilmesinden 3 gün sonrasında ise kandaki glikoz seviyesi glikometre ile kuyruktan alınan kandan ölçülmüştür ve kan şekeri seviyesi 250 mg/dl den fazla olanlar diyabetli olarak kabul edilmiştir. Oluşturulan diyabet ve kontrol gruplarına tuzlu fosfat tampon (pH 7.4) solüsyonu ve tedavi grubuna tuzlu fosfat tampon (pH 7.4) içerisinde çözülmüş ginsenzit uygulamaları kan şekeri ölçümünden 2 gün sonra başlamış ve günlük olarak beş hafta

boyunca devam etmiştir. Tuzlu fosfat tampon (pH 7.4) uygulamasının amacı, tedavi gruplarına yapılan ilaç uygulamasına bağlı stres sürecini eşit kılmaktır (Cooper 2001).

2.1.3. Deney grupları

Araştırmada 18 adet yetişkin erkek Wistar sıçanlar rastgele olarak üç gruba ayrılmıştır;

Kontrol grubu (K): STZ' nin çözücüsü olan sitrat tampon (0.05 M) i.p olarak tek doz uygulanmış ve 3. günde kan şekerleri 200 mg/dL'nin altında olan sıçanlar normal kabul edilmiş ve bu hayvanlara 5 hafta süreyle diğer gruplarla eşdeğer hacimde tuzlu fosfat tampon (pH 7.4) oral gavaj yoluyla uygulanmıştır.

Diyabetik grup (D): STZ ile diyabetize edildikten sonra AKŞ'leri 250 mg/dL ve üzerinde olan sıçanlara 5 hafta süreyle diğer gruplarla eşdeğer hacimde tuzlu fosfat tampon (pH 7.4) uygulanmıştır.

Diyabet + Ginsenozit grubu (D+Rg3): Diyabetize edildikten sonra AKŞ'leri 250 mg/dL ve üzerinde olan sıçanlara 5 hafta süreyle 5mg/kg 20 (S) ginsenozit Rg3, oral gavajla uygulanmıştır.

2.1.4. Deneyden çıkarılma kriterleri

Araştırma süresi içinde vücut ağırlığının %15'inden fazlasını kaybeden, dehidratasyon veya enfeksiyon tespit edilen sıçanlar deneyden çıkarılmıştır. Diyabete bağlı kilo kaybı beklenmekle birlikte, bu genellikle %15'in altında olması gerekmektedir.

2.2. Ginsenozitin hazırlanması ve deneklere uygulanması

20 (S) ginsenozit Rg3 deneklere 5 mg/kg olarak oral gavajla verilmiştir. Literatürde Rg3 ajan maddesinin etkili olabilmesi için verilme yönteminin oral gavajla olduğu belirtildiği için ajan madde deneklere bu yöntemle verildi (Kang ve ark 2008, Sun ve Zhou 2010, Niu ve ark 2012). 20 (S) ginsenozit Rg3, 5 mg/kg olacak şekilde günlük olarak oral gavajla sıçanlara verildi (Şekil 2.1.A). Kontrol (K) ve diyabetik (D) gruba ise sadece tuzlu fosfat tampon (pH 7.4) oral gavajla deney gruplarına verilen hacimlerde verilmiştir.

2.3. Deney sırasında ve sonunda ölçülen parametreler

Çalışmada kan şekeri ve deneklerin ağırlık ölçümleri alınmıştır. Kan şekeri glukometre stripi (IME-DC Glukometer Germany Santek) ile ve ağırlık ölçümü ise deney hayvanı terazisi ile yapılmıştır. Deneklerin kan şekeri tedavinin başlangıcında ve sonunda ölçülürken ağırlıkları ise tedavi sırasında her gün ölçülmüştür. Sinir iletim hızı ve distal latans değerleri tedavi sonunda incelenmiştir. Buna karşılık gerçekleştirilen nosiseptif testlerde diyabet oluşuktan sonra deneyin üçüncü haftası sonu ve dördüncü haftası sonunda tail flick ve hot plate testi ile latans değerleri belirlenmiştir.

2.4. Nosiseptif Testler

Araştırmada nosiseptif testler diyabet oluşumunu takiben üçüncü hafta sonunda ve dördüncü hafta sonunda yapıldı. Ölçümler bir kez ilaç uygulaması öncesi bir kez de 30 dakika sonrası olmak üzere gerçekleştirildi. Literatürde benzer araştırmalarda ilaç verilmesini takiben tek ölçüm yapılmasının nöropatiye bağlı oluşacak değişimleri değerlendirmede yeterli olacağı bildirilmektedir. (Bhatt ve ark 2009, Sepahvand ve ark 2010, Gong ve ark 2011, Morani 2012).

Nosiseptif eşik değer diyabet oluşuktan sonra ikinci haftadan itibaren belirgin olarak düşmektedir ve 4. haftaya kadar yaklaşık olarak aynı kaldığı bildirilmiştir. (Kaeidi ve ark 2011). Bu nedenle diyabet oluşuktan sonra üçüncü haftada ilk ölçüm yapılmıştır.

2.4.1. Hot Plate Testi:

Hot-plate testi için, daire şeklinde metal düz yüzeyi bulunan ve önceden ısıtılmış ($55\pm 0.3^{\circ}\text{C}$) hot-plate cihazı (May Tic., Ankara) kullanılmıştır (Şekil 2.1.B). Sıçanların ısıtılmış cihazın üzerine konmalarından sonra arka ayaklarını yalama süresi termal uyarıya cevap olarak değerlendirilmiştir. Cut-off zamanı olarak 15 saniye kabul edilmiştir (Bhatt 2009, Sepahvant 2010, Gong ve ark 2011, Morani 2012). Tüm deney grupları için latans değerleri belirlenmiştir.

2.4.2. Tail Flick Testi:

Tail-flick testi için 8V/50W'lık radiant ısı kaynağı içeren yarı otomatik tail-flick cihazı (May Tic., Ankara) kullanılmıştır. Sıçanlar, tail-flick testinden en az 5 dakika öncesine kadar kafeslerinde dinlenme halinde tutulmuştur. Isıtıcı kaynağı tüm sıçanların kuyruklarının alt 1/3'üne gelecek şekilde uygulanmıştır (Şekil 2.1.C). Sıçanların kuyruklarını çekmeleri cihaz tarafından otomatik olarak algılanmış, ısı uyarısı kesilmiştir. Sıçanların kuyruklarını çekme süreleri tail flick latans değeri olarak kaydedilmiş ve termal uyarıya cevap olarak değerlendirilmiştir. Kuyrukta kalıcı hasarı önleyebilmek için cut-off zamanı 15 saniye olarak tespit edilmiştir (Gong ve ark 2011). Tüm deney grupları için latans değerleri belirlenmiştir.

2.5. Elektrobiyofiziksel ölçümler: *in vivo* Elektromiyografi

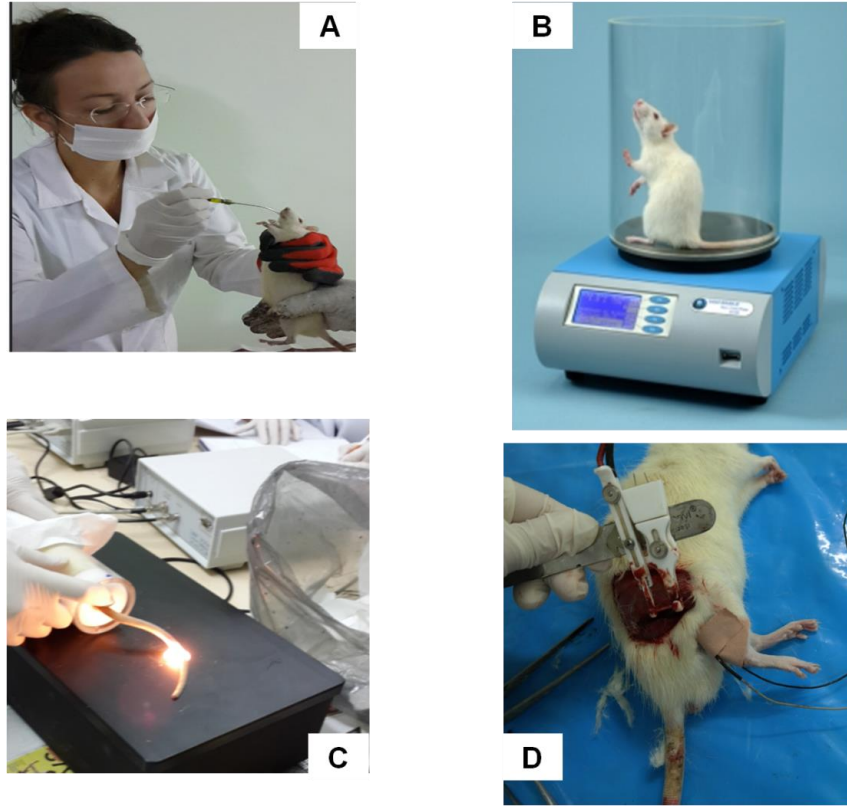
Beş hafta tedavi uygulanmasını takiben derin anestezi altında {ketamin (50 mg/kg) ve Xylazine (5 mg/kg) ile intraperitoneal anestezi} olan sıçanların siyatik sinirleri orta uyuk düzeyinde yaklaşık 3 cm'lik bir kesi ile ortaya çıkartılmıştır. Biopac MP100 sistemine bağlanan aralarında 1.1 cm sabit uzaklık bulunan *in vivo* dastre elektrotlar ile uyarı verilmiştir. İlk olarak 1. uyarı elektrodundan uyarı verilmiş ve gastroknemius kasına yerleştirilen kayıt edici çok kullanımlı yüzeyel elektrotlar yardımıyla kastan birleşik aksiyon potansiyeli kaydı alınmış ve bilgisayara aktarılmıştır. Aynı şekilde 2. uyarı dastre elektrodu vasıtasıyla siyatik sinire verilmiş ve yine gastroknemius kasından birleşik aksiyon potansiyeli çok kullanımlı yüzeyel elektrotlarla kaydedilmiştir (Şekil 2.1.D). Elde edilen birleşik kas aksiyon potansiyelleri AcqKnowledge Software - Windows/PC (Biopac, ABD) veri analiz sistemi kullanılarak incelendi. Proksimal ve distal latans değerleri hesaplandı.

Bu değerler kullanılarak sinir iletim hızları aşağıdaki formüller yardımıyla hesaplandı.

Δ_{Latans} : Proksimal latans - distal latans

Δ_{Mesafe} : Proksimal mesafe - distal mesafe: 1,1 cm

Sinir iletim hızı: $\Delta_{\text{Mesafe}} / \Delta_{\text{Latans}}$ (m/s)



Şekil 2.1. Sıçanlarda (A) oral gavaj uygulaması, (B) hot plate uygulaması, (C) tail flick uygulaması (D) sinir iletim hızı ve distal latans ölçüm düzeneği

2.6. İstatistiksel İnceleme

Elde edilen sayısal değerlerin tümü aritmetik ortalama \pm standart hata olarak gösterildi. Gruplara ait tüm verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Anderson-Darling normal dağılım testi ile belirlendi ($p > 0.05$). Deney grupları değerleri arasında tüm parametrelerin karşılaştırılmasında, en az iki grup arasında herhangi bir farklılığın olup olmadığını belirlemek için “tek yönlü varyans analizi” (one-way ANOVA) testi uygulandı, en az iki grup arasında anlamlı bir farklılığın tespit edildiği değerlerde post-hoc test olarak Tukey testi uygulandı. Verilerin değerlendirilmesinde Graphpad prism5 programı kullanıldı. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ olarak ifade edildi. Tüm gruplara ait veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim * işareti ile, ginsenzit tedavisi uygulanmış diyabetik gruba ait değerler diyabetik grup değerleri ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim ise ‡ işareti ile gösterildi.

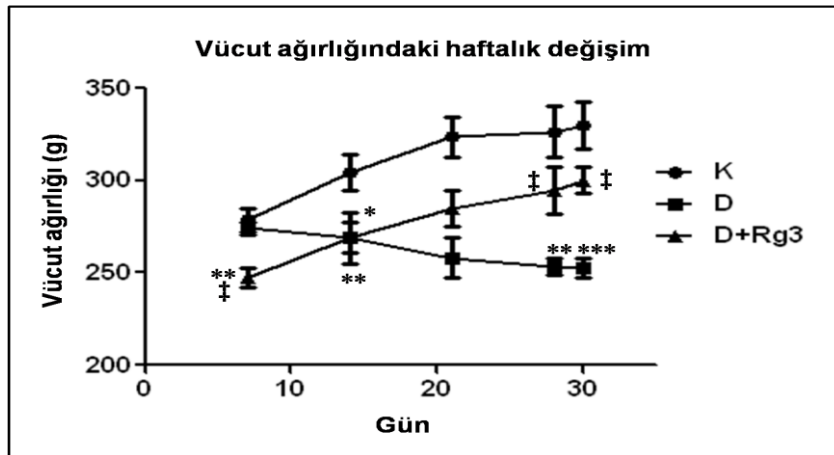
3. BULGULAR

3.1. Deney hayvanlarına ait bilgiler

Araştırmaya 200-250 gram ağırlıkları arasında 18 adet Wistar albino türü erkek sıçan dahil edildi.

3.2. Canlı ağırlık değerleri

Sıçanların bir hafta süren uyum sürecinden sonra, 20 (S) Ginsenozit Rg3 tedavisi uygulaması başladığı ilk günden çalışmanın sonlandığı güne kadar deneklerin her gün ölçülen canlı ağırlıkları haftalık canlı ağırlık değişimi olarak Şekil 3.1 ve Çizelge 1.5’de verilmiştir. STZ ile oluşturulan diyabet vücut ağırlığında azalmalara neden olurken 20 (S) ginsenozit Rg3 tedavisinin bu azalmaları düzelttiği belirlenmiştir. Tedavi edilen deneklerde haftalık kilo artışı diyabetli olanlara göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır ($p<0.05$).



Şekil 3.1. Kontrol (K), diyabet (D) ve 20 (S) ginsenozit Rg3 ile tedavi edilmiş diyabetik (D+Rg3) gruplarındaki sıçanlara ait haftalık ağırlık ölçümleri (g). İstatistiksel anlamlılık $*p<0.05$; $**p<0.01$; $***p<0.001$ şeklinde gösterilmiştir. Tüm gruplara ait veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim * işareti ile, ginsenozit tedavisi uygulanmış diyabetik gruba ait değerler diyabetik grup değerleri ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim ise † işareti ile gösterilmiştir.

Çizelge 1.5. Deneysel gruplarına ait vücut ağırlığında haftalık değişim değerleri

Gün	Ağırlık (g)		
	Kontrol	Diyabetik	D+Rg3
7	278.60 ± 5.88	274.00 ± 2.52	247.50 ± 5.26***‡
14	304.33 ± 10.07	269.00 ± 11.40	268.83 ± 8.31
21	323.67 ± 10.79	258.20 ± 9.86**	285.00 ± 9.70*
28	326.40 ± 12.67	253.67 ± 4.44**	294.50 ± 12.81‡
30	330.17 ± 12.72	252.60 ± 4.90***	300.00 ± 6.54‡

Veriler aritmetik ortalama ± standart hata olarak gösterildi. İstatistiksel anlamlılık *p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 olarak ifade edildi. Tüm gruplara ait veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim * işareti ile, ginsenzit tedavisi uygulanmış diyabetik gruba ait değerler diyabetik grup değerleri ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim ise ‡ işareti ile gösterildi.

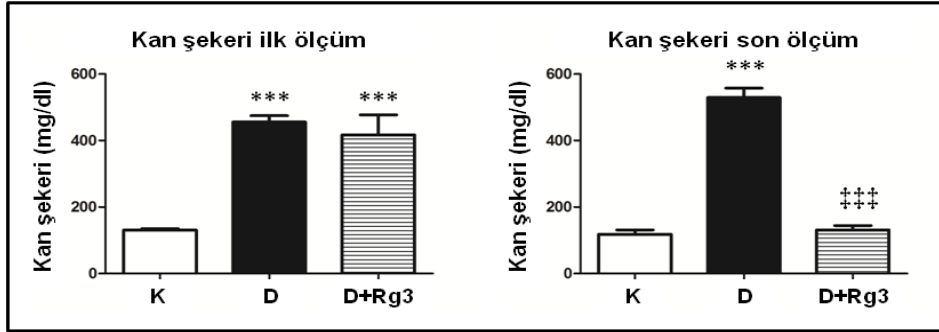
3.3. Kan Şekeri değerleri

Sıçanların kan şekeri değerleri tedavi öncesi ve sonrasında olmak üzere iki kez ölçüldü. Tedavinin başlangıcında diyabetik sıçanlarda ve 20 (S) ginsenzit Rg3 uygulanan diyabetik sıçanlarda kan şekeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001). Son ölçümlerde ise diyabetik sıçanların kan şekeri değeri kontrol grubuna göre yine yüksekken (p<0.001), 20 (S) Ginsenzit Rg3 uygulanan diyabetik sıçanlarda ise kontrol grubuna göre anlamlı farklılık bulunmadı. Fakat 20 (S) ginsenzit Rg3 uygulanan diyabetik sıçanlarda kan şekeri değerleri diyabetik gruba göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlendi (p<0.001) (Çizelge 1.6 ve Şekil 3.2). Sonuçta 5 haftalık oral gavajla 5 mg/kg olarak verilen 20 (S) ginsenzit Rg3 tedavisinin kan şekeri düzeyini tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalttığı saptandı.

Çizelge 1.6. Tedavi başlangıcında ve sonunda ölçülen kan şekeri değerleri

Kan şekeri (mg/dl)	Kontrol	Diyabetik	D+Rg3
İlk ölçüm (Tedavi başlangıcı)	130.67 ± 4.71	455.80 ± 17.45***	416.50 ± 60.75***
Son ölçüm (Tedavi sonu)	118.17 ± 15.84	529.00 ± 32.08***	131.00 ± 13.16***

Veriler aritmetik ortalama ± standart hata olarak gösterildi. İstatistiksel anlamlılık *p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 olarak ifade edildi. Tüm gruplara ait veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim * işareti ile, ginsenosit tedavisi uygulanmış diyabetik gruba ait değerler diyabetik grup değerleri ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim ise ‡ işareti ile gösterildi.



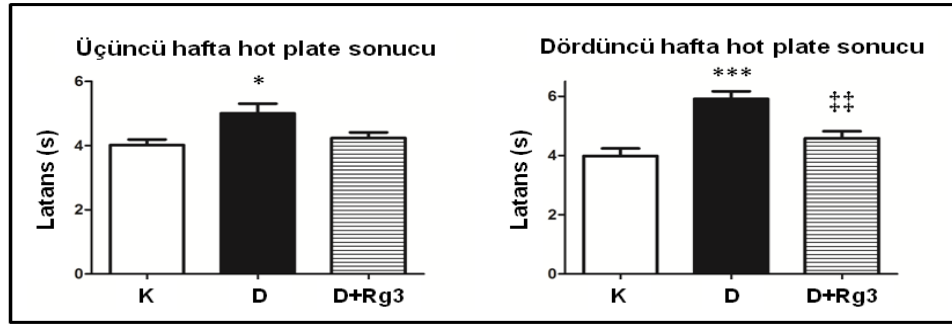
Şekil 3.2. Kontrol (K), diyabet (D) ve 20 (S) ginsenosit Rg3 ile tedavi edilmiş diyabetik (D+Rg3) gruplarındaki sıçanlara ait deney başlangıcında ve sonunda ölçülen kan şekeri değerleri (mg/dl). İstatistiksel anlamlılık *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 şeklinde gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre anlamlılık * işareti ile, diyabetik gruba göre anlamlılık ‡ işareti ile gösterilmiştir.

3.4. Nöral yanıtların nosiseptif testler ile değerlendirilmesi

3.4.1. Hot Plate testi

Elde edilen latans değerlerinden her sıçana oral gavajla ajan verilmeden önce ve verildikten 30 dakika sonra ölçülen iki latans değerinin ortalaması o sıçan için latans değeri olarak kabul edildi. Her grup için o gruptaki bütün sıçanların latans değerlerinin ortalaması alındı. Ölçümlerin yapıldığı üçüncü ve dördüncü hafta latans değeri Şekil 3.3'de ve Çizelge 1.7'de gösterilmiştir. Hot plate testinde üçüncü haftada latans değerlerinin diyabetik sıçanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunurken (p<0.05) tedavi grubunun diyabetik gruba göre düşük latans değerlerine sahip olduğu gözlemlendi

(Şekil 3.3). Dördüncü haftada yapılan ölçümlerde ise 20 (S) ginsenzit Rg3 uygulanan diyabetik sıçanlarda latans değerleri diyabetik gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu ($p<0.01$) ve diyabetik sıçanların latansının ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p<0.001$). 20 (S) ginsenzit Rg3 uygulamasının diyabetik sıçanlarda hot plate latanslarını anlamlı olarak azaltması ve normal sıçanlardan toplanan verilere yaklaşması, ajanın nosiseptif davranışa karşı koruyuculuğunu göstermiştir (Şekil 3.3 ve Çizelge 1.7).



Şekil 3.3. Hotplate Testi: Kontrol (K), diyabet (D) ve 20 (S) ginsenzit Rg3 ile tedavi edilmiş diyabetik (D+Rg3) gruplarındaki sıçanlara ait deneyin üçüncü hafta ve dördüncü hafta sonunda hot plate testi ile ölçülen latans (s) değerleri İstatistiksel anlamlılık $*p<0.05$; $**p<0.01$; $***p<0.001$ şeklinde gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre anlamlılık * işareti ile, diyabetik gruba göre anlamlılık ‡ işareti ile gösterilmiştir.

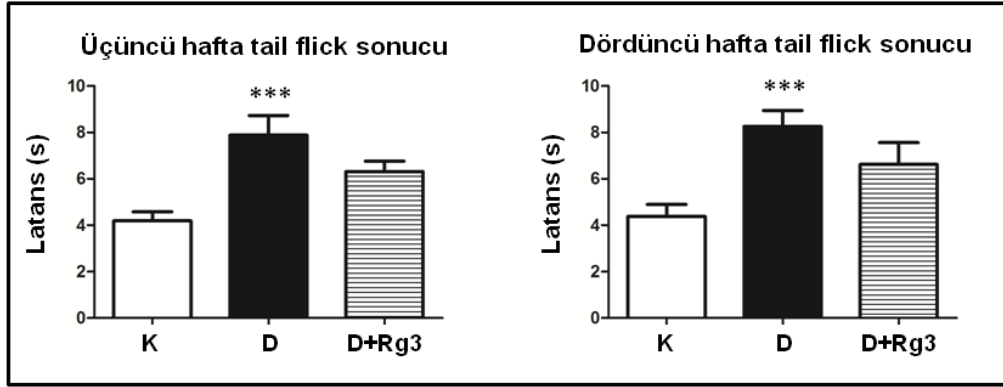
Çizelge 1.7. Üçüncü hafta ve dördüncü hafta hot plate testi latans değerleri

Latans (s)	Kontrol	Diyabetik	D+Rg3
Üçüncü hafta ölçümü	4.02 ± 0.18	5.00 ± 0.31*	4.24 ± 0.18
Dördüncü hafta ölçümü	3.98 ± 0.25	5.91 ± 0.26***	4.59 ± 0.25‡†

Veriler aritmetik ortalama ± standart hata olarak gösterildi. İstatistiksel anlamlılık $*p<0.05$, $** p<0.01$, $*** p<0.001$ olarak ifade edildi. Tüm gruplara ait veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim * işareti ile, ginsenzit tedavisi uygulanmış diyabetik gruba ait değerler diyabetik grup değerleri ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim ise ‡ işareti ile gösterildi.

3.4.2. Tail Flick testi

Latans değeri kuyruk çekme davranışı gösterme süresi olarak kaydedildi. Tail flick testinde her sıçanda oral gavajla ajan verilmeden önce ve verildikten 30 dakika sonra ölçülen iki latans değerinin ortalaması o sıçan için latans değeri olarak kabul edildi. Her grup için o gruptaki bütün sıçanların latans değerlerinin ortalaması alındı. Ölçümlerin yapıldığı üçüncü ve dördüncü hafta latans değeri Şekil 3.4 ve Çizelge 1.8’de gösterilmiştir. Diyabetik sıçanlarda latans değeri üçüncü ve dördüncü hafta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). 20 (S) ginsenzit Rg3 uygulanan diyabetik sıçanlarda latans değeri diyabetli gruba göre daha düşük belirlendi fakat istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı. Sonuçta 20 (S) ginsenzit Rg3 uygulamasının diyabetik sıçanlarda tail flick latanslarını azaltmasının, ajanın nosiseptif davranışa karşı koruyuculuğu olduğunu işaret etmektedir.



Şekil 3.4. Tail Flick Testi: Kontrol (K), diyabet (D) ve 20 (S) ginsenzit Rg3 ile tedavi edilmiş diyabetik (D+Rg3) gruplarındaki sıçanlara ait deneyin üçüncü hafta ve dördüncü hafta sonunda tail flick testi ile ölçülen latans(s) değerleri. İstatistiksel anlamlılık $*p<0.05$; $**p<0.01$; $***p<0.001$ şeklinde gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre anlamlılık * işareti ile, diyabetik gruba göre anlamlılık ‡ işareti ile gösterilmiştir.

Çizelge 1.8. Üçüncü hafta ve dördüncü hafta tail flick testi latans değerleri

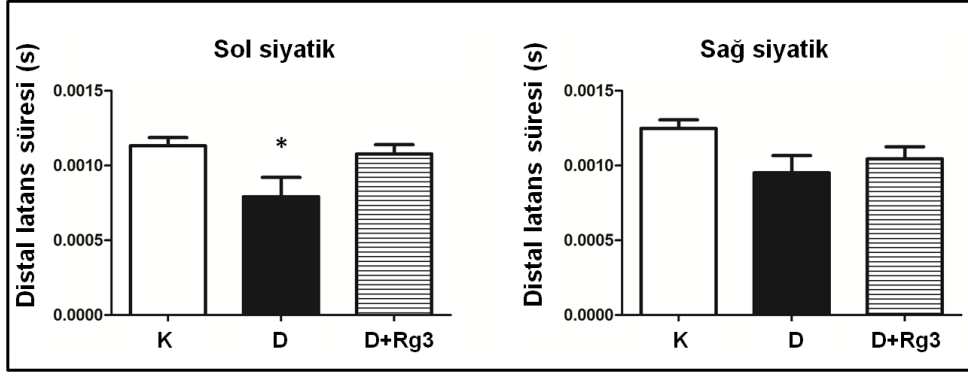
Latans (s)	Kontrol	Diyabetik	D+Rg3
Üçüncü hafta ölçümü	4.19 ± 0.39	7.88 ± 0.85***	6.31 ± 0.40
Dördüncü hafta ölçümü	4.38 ± 0.52	8.25 ± 0.69***	6.62 ± 0.95

Veriler aritmetik ortalama ± standart hata olarak gösterildi. İstatistiksel anlamlılık *p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 olarak ifade edildi. Tüm gruplara ait veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim * işareti ile, ginsenzit tedavisi uygulanmış diyabetik gruba ait değerler diyabetik grup değerleri ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim ise ‡ işareti ile gösterildi.

3.5. Elektrobiyofiziksel ölçümler

3.5.1. Distal latans

Deney sonunda sıçanlar anestezi altında iken elektrobiyofiziksel ölçümlerde alınan değerlerden hesaplanan sinir iletim hızları değişimleri Şekil 3.5 Çizelge 1.9'da görülmektedir. Bu değişimler incelendiğinde; sağ ve sol siyatik sinirden yapılan ölçümlerde birbirine benzer değişimler elde edildiği görüldü. Sol siyatik sinir distal latansının diyabetik sıçanlarda, kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gösterirken (p<0.05) distal latans değerindeki azalma istatistiksel olarak 20 (S) ginsenzit Rg3 uygulanan gruptaki azalma anlamlı bulunmadı (p=0.07). Sağ siyatik sinir distal latansında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi fakat en kısa distal latans süresi diyabetli sıçanlarda gözlendi (Şekil 3.5). Diyabetik sıçanlar kontrol grubuna göre distal latansda bir azalma göstermektedirler ve 20 (S) ginsenzit Rg3 tedavisiyle bu değerlerin kontrol grubundaki değerlere yaklaştığı belirlendi.



Şekil 3.5. Siyatik sinirdeki distal latanslar: Kontrol (K), diyabet (D) ve 20 (S) ginsenosit Rg3 ile tedavi edilmiş diyabetik (D+Rg3) gruplarındaki sıçanların siyatik sinirlerinden deney sonunda elektrobiyofiziksel olarak ölçülen distal latans (saniye) değerleri. İstatistiksel anlamlılık * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$ şeklinde gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre anlamlılık * işareti ile, diyabetik gruba göre anlamlılık ‡ işareti ile gösterilmiştir.

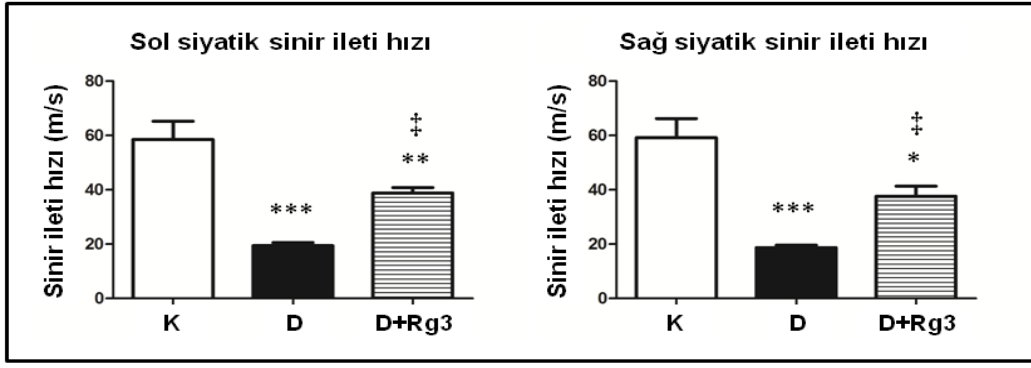
Çizelge 1.9. Sol ve sağ siyatik sinirdeki distal latans değerleri

Distal latans (s)	Kontrol	Diyabetik	D+Rg3
Sol siyatik sinir	0,00113±0,00003	0,00079±0,00011*	0,00108±0,00005
Sağ siyatik sinir	0,00125±0,00004	0,00095±0,00008	0,00104±0,00007

Veriler aritmetik ortalama \pm standart hata olarak gösterildi. İstatistiksel anlamlılık * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ olarak ifade edildi. Tüm gruplara ait veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim * işareti ile, ginsenosit tedavisi uygulanmış diyabetik gruba ait değerler diyabetik grup değerleri ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim ise ‡ işareti ile gösterildi.

3.5.2. Sinir İleti Hızı

Verilerden hesaplanan sinir iletme hızı değişimleri Şekil 3.6 ve Çizelge 1.10 'da görülmektedir. Hesaplanan sinir iletim hızlarının incelenmesiyle diyabetik sıçanlarda sinir iletim hızının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). 20 (S) ginsenosit Rg3 tedavisiyle diyabetli sıçanlardaki sinir iletim hızı değeri kontrol grubundaki değerlere yaklaşmış olduğu gözlemlendi. Tedavi grubunda ölçülen sinir iletim hızları hem diyabetli gruptan hem de kontrol grubundan anlamlı olarak farklı tespit edildi (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Siyatik sinirdeki ileti hızları: Kontrol (K), diyabet (D) ve 20 (S) ginsenosit Rg3 ile tedavi edilmiş diyabetik (D+Rg3) gruplarındaki sıçanların siyatik sinirlerinden dört hafta sonunda elektrofizyolojik olarak ölçülen sinir ileti hızı ölçümleri (m/s) değerleri. İstatistiksel anlamlılık * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$ şeklinde gösterilmiştir. Kontrol grubuna göre anlamlılık * işareti ile, diyabetik gruba göre anlamlılık † işareti ile gösterilmiştir.

Çizelge 1.10. Sol ve sağ siyatik sinir ileti hızı değişimleri

Sinir ileti hızı (m/sn)	Kontrol	Diyabetik	D+Rg3
Sol siyatik sinir	58.58 ± 6.67	19.44 ± 1.14***	38.84 ± 2.01**†
Sağ siyatik sinir	59.25 ± 6.96	18.70 ± 0.93***	37.63 ± 3.71*†

Veriler aritmetik ortalama ± standart hata olarak gösterildi. İstatistiksel anlamlılık * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ olarak ifade edildi. Tüm gruplara ait veriler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim * işareti ile, ginsenosit tedavisi uygulanmış diyabetik gruba ait değerler diyabetik grup değerleri ile karşılaştırıldığında elde edilen anlamlı değişim ise † işareti ile gösterildi.

4.TARTIŞMA

Bu tezde STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, ginsenzit 20 (S) ginsenzit Rg3 maddesinin diyabetik nöropati üzerindeki nöroprotektif etkisi araştırıldı. Diyabetik nöropati oluşan sıçanlarda, ağırlık ölçümleri, kan şekeri değeri ölçümleri, nosiseptif ve elektrobiyofiziksel testlerin sonuçları mevcut literatürdeki bulguların değerleriyle karşılaştırıldı.

Literatürde 20 (S) ginsenzit Rg3 ajan maddesinin etkili olabilmesi için verilme yönteminin oral gavajla olduğu belirtildiği için ajan madde deneklere bu yöntemle verildi (Kang ve ark 2008, Sun ve Zhou 2010, Niu ve ark 2012).

20 (S) ginsenzit Rg3 ile ilgili yapılan araştırmalarda 5 mg/kg/gün dozunun etkili miktar olması nedeni ile tezde bu doz kullanıldı (Kang ve ark 2008, Tian ve ark 2009, Niu ve ark 2012, Park ve ark 2012).

Kan şekeri değerleri tek doz 50 mg/kg STZ uygulaması ile sıçanlarda başlangıçta önemli derecede artırdığı ve dolayısıyla sıçanların diyabetik olduğu gözlemlendi (Şekil 3.2). Bu bulgular STZ ile oluşturulan deneysel diyabet modelini göstermektedir. Tedavi sonunda yapılan kan şekeri ölçümlerinde ise diyabetik sıçanların kan şekeri değeri kontrol grubuna göre yine yüksekken, 20 (S) ginsenzit Rg3 uygulanmış diyabetik sıçanların kan şeker seviyelerinde ise kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tedavi uygulanan grubun kan şekeri değerinin diyabetik gruba göre yaklaşık % 75 oranında düştüğü gözlemlendi (Şekil 3.2). Chopra ve ark (2010), 45 mg/kg tek doz STZ ile oluşturdukları deneysel diyabetik nöropati modelinde düşük orta ve yüksek doz sesamol tedavisi tek başına ve insülin tedavisi ile birlikte uygulanmıştır. Yüksek doz sesamol (8 mg/kg) ve insülin tedavisi kan şekeri değerini diğer gruplara göre daha fazla düşürmüştür. Yüksek doz sesamol tedavi kan şekeri değerinin diyabetik gruba göre yaklaşık % 58 oranında düşürürken insülin tedavisi ile birlikte uygulandığında bu düşüşün % 70' e yaklaştığı gözlemlenmiştir. Zangiabadi ve ark (2011), 45 mg/kg tek doz STZ enjeksiyonu ile oluşturulan diyabetik hayvanlara 10 mg/kg melatonin tedavisi uygulamış ve deney sonunda melatonin tedavi grubunda, diyabetli gruba göre kan şekeri değerlerinde düşüş olmakla birlikte bu düşüşün yaklaşık % 25 oranından fazla gerçekleşmediğini göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada elde edilen kan şekeri seviyeleri kontrol grubu değerlerine çok fazla

yaklaşmadığını belirlenmiştir. Prasad ve Muralidhara (2014), 55 mg/kg tek doz STZ ile oluşturduklarda deneysel diyabetik nöropatide, yükselen kan şekeri değerini 100mg/kg lık geraniol tedavisinin kan şekeri seviyelerini pek etkilememiş olduğunu ve tedavi grubunda, diyabetli gruba göre kan şekeri değerlerinde düşüş olmakla birlikte bu düşüşün % 13 oranında gerçekleştiğini gözlemişlerdir. Aynı çalışmada tedavi grubu kan şekeri değerlerinin kontrol grubu değerlerine yaklaşmadığı ve kan şekerini düşürmede geraniol tedavisinin çok etkili olmadığı belirtmişlerdir. Joshi ve ark (2013), 55 mg/kg tek doz STZ ile diyabet oluşturulan sıçanlarda diyabetik nöropatide kendi geliştirdikleri yöntemde nanopartüküllere ayırdıkları 300 mg/kg curcumin etken maddesinin iki haftalık tedavi sonucunda kan şekerini; tedavi grubunda, diyabetli gruba göre % 1 düşüşe neden olduğunu göstermişlerdir. Jain ve ark (2014), 35 mg/kg tek doz STZ oluşturulan deneysel diyabetik nöropatide yüksek doz 100 mg/kg diosmin tedavisinin kan şekeri seviyesini diyabetli gruba göre % 59 oranında düşürdüğünü belirtmişlerdir. Görüldüğü gibi literatürde farklı ajanlarla yapılmış olan araştırmalarda kan şekeri seviyelerinde elde edilen düşüşler, bu araştırmada insülin ile birlikte verilmeden uygulanan ginsenzit tedavisinde elde edilen kan şekeri seviyesindeki düşüşten daha azdır. Kan şekeri diyabet oluşumunun belirlemede önemli bir ölçüttür. Yapılan tedavilerin kan şekerini normal değerlerine yaklaştırması hedeflenir. Bu tezde elde edilen sonuçlara göre 20 (S) ginsenzit Rg3 tedavisinin diyabette kan şekerini düşürmede etkili olduğu gözlemlendi.

Araştırmamızda kan şekerinin yanı sıra vücut ağırlığındaki değişimler de incelenmiş ve ginsenzit tedavisinin vücut ağırlığı üzerine olan etkileri incelenmiştir. 20 (S) ginsenzit Rg3 tedavisinin deneyin son haftası ölçülen ağırlık değerlerinin birinci hafta ağırlık değerine oranı gruplar arası karşılaştırıldığında, tedavi grubundaki kilo artışının kontrollere ve diyabetlilere göre daha büyük oranda olduğu ve tedavi ile deneklerin ağırlıklarının kontrol grubu değerlere yaklaştığı bulunmuştur (Şekil 3.1), ve diyabetik grupta tedavi ile ağırlıkta % 12 artış görüldü. Chopra ve ark (2010), deneysel diyabetik nöropati modelinde insülin ile birlikte yüksek doz sesamol (8 mg/kg) tedavisinin ağırlığı düşen sıçanların, vücut ağırlık değerlerini tedavi ile diyabetiklere göre % 10 oranında yükselttiğini göstermişlerdir. Zangiabadi ve arkadaşları (2011), 10 mg/kg melatonin ile tedavi edilen diyabetik grupta deney sonunda yapılan ölçümlerde diyabetik gruba göre % 2 oranında ağırlık artışı gözlemlenmiştir. Prasad ve Muralidhara (2014), yaptıkları çalışmada deneysel diyabetik nöropatide diyabetik hayvanlarda kontrole göre vücut ağırlığında düşüş

gözlemişlerdir. Diyabetik hayvanlara geraniol tedavisi uygulandığında tedavi grubunun vücut ağırlıklarının diyabetiklere göre % 14 oranında arttığı ancak kontrol grubu değerlerine yaklaşmadıklarını göstermişlerdir. Nadig ve ark (2012), deneysel diyabet modelinde sıçanlarda oluşan diyabetik nöropati için kullandıkları onbeş günlük 400 mg/kg *Tinospora cordifolia* tedavisinde vücut ağırlığının tedavi gruplarında diyabetlilere göre % 2 oranında azaldığını göstermişlerdir. Banafshe ve ark (2014), diyabetik grupta kontrol grubuna göre ağırlıkta anlamlı azalma olduğunu, kronik olarak 50 mg/kg curcumin uygulanan grupta kontrol grubuna göre daha az olmakla birlikte bir ağırlık artışı olduğunu göstermişlerdir. Yirmibir günlük tedavi sonunda; kronik curcumin uygulanmasında diyabetiklere göre % 13 ağırlık artışı görülmüştür. Jain ve ark (2014), deneysel diyabetik nöropati modelinde düşen vücut ağırlığı değerlerini; 100 mg/kg diosmin tedavisinin sıçanlarda vücut ağırlığını diyabetiklere göre % 70 oranında artırdığını göstermişlerdir. Literatürde deneysel diyabet modelinde zamanla hayvanlar ağırlıklarını kaybetmektedir ve yapılan tedavi ile bu ağırlık kaybı daha az olup kontrol grubu ağırlığına yaklaşmaktadır. Bu tez bulguları literatür bulgularıyla örtüşmektedir. Bu sonuç, diyabette ginsenzit tedavisinin diyabetle oluşan kilo kaybını önlemede etkinliğini gösterdi.

Bu tez çalışmasında gerçekleştirilen nosiseptif testler kapsamında üçüncü haftada yapılan ölçümlerde, hot plate ve tail flick testlerinde latansların STZ ile oluşturulan diyabetik sıçanlarda, kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulundu. Dördüncü haftada yapılan ölçümlerde, hot plate ve tail flick testlerinde latansların 20 (S) ginsenzit Rg3 uygulanan diyabetik sıçanlarda, diyabetik gruba göre düşük olduğu ve diyabetik sıçanların latansının ise kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlemlendi. Tail flick testinde diyabetik gruba göre 20 (S) ginsenzit Rg3 grubunda latans değerinde %15 lik bir kısalma; hot plate testinde ise diyabetik gruba göre 20 (S) ginsenzit Rg3 grubunda latans değerinde % 22 oranında kısalma görüldü (Şekil 3.3 ve Şekil 3.4). Zangiabadi ve ark (2011), diyabetik sıçanlarda termal ağrıya karşı yanıt zamanının kontrol grubuna göre arttığını ve 10 mg/kg Melatonin uygulaması ile yanıt sürelerinin kontrol grubu değerlerine yaklaştığını belirtmişlerdir. Benzer sonuçlar tail flick testinde de elde edilmiştir. Tembhrne ve Sakarkar (2011), sıçanlarda deneysel oluşturulan diyabetik nöropatide 20 mg/kg Fluoxetine tedavisinin tail flick ve hot plate test latanslarını kontrol grubu değerlerine yaklaştırdığını ve diyabetli sıçanlardaki tedavi ile latans değerlerinde % 30 azalma olduğunu göstermişlerdir. Attia ve ark (2012), beş hafta süresince günlük olarak 100 mg/kg curcumin

ve 10 mg/kg gliklazit tedavisi uygulanan sıçanların hot plate ve tail flick latanslarının diyabetik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi grubu latans değerlerinin kontrol grubu değerlere yaklaştığını göstermişlerdir. Benzer sonuçları Joshi ve ark (2013) gerçekleştirdikleri araştırmada elde etmiş, iki haftalık 300mg/kg curcumin tedavi uygulaması sonucunda tail flick latansında önemli iyileşmeye neden olduğunu gözlemlemişlerdir. Nadig ve ark (2012), deneysel diyabet oluşturdukları sıçanlarda oluşan diyabetik nöropati için kullandıkları onbeş günlük 400 mg/kg *Tinospora cordifolia* tedavisi ile $15,75 \pm 0,23$ olarak ölçtükleri tail flick reaksiyon zamanının kontrol grubu değeri olan $10 \pm 0,70$ saniye değerlerine yaklaştırdığını belirtmektedirler. Koneri ve ark (2014), saponinlerden 100 mg/kg *M.cymbalaria* etken maddesi uygulanan diyabetik sıçanların tedavi uygulanmayan sıçanlara göre hot plate ve tail flick yanıt zamanlarında sırasıyla % 31 oranında ve %23 oranında kısalma olduğunu göstermişlerdir. Jain ve ark (2014), deneysel diyabetik nöropatide 10 hafta 100 mg/kg diosmin tedavisinin 50 mg/kg diosmin tedavisine göre sıçanlarda erken diyabetik nöropatinin gelişimini engellemede daha etkili olduğunu tail flick testinde kontrol değerlerine daha fazla yaklaşan latans değerleri elde ederek göstermişlerdir. Literatürde benzer çalışma bulunmamasına karşın, 20 (S) ginsenzit Rg3 uygulamasının diyabetik sıçanlarda hot plate ve tail flick latanslarını anlamlı olarak azaltması nosiseptif davranışa karşı koruyuculuğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Elektrobiyofiziksel çalışmalarda öncelikle kontrol, diyabet, ginsenzit tedavisi uygulanan diyabetik grupları arasında distal latans ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubunda diyabetik gruba göre azalmış olan distal latans değerinin ginsenzit tedavisi ile kontrol grup değerine yaklaştığını göstermişlerdir. Deney gruplarından hesaplanan sinir ileti hızı değerleri karşılaştırıldığında; diyabetik grubunun sinir ileti hızı $19,07 \pm 0,92$ m/s olarak, kontrol grubunda ise bu değer $58,91 \pm 6,77$ m/s olarak belirlenmiştir. 20 (S) ginsenzit Rg3 tedavisi sinir ileti hızı değeri ise diyabetik grubun değerinden % 51 oranında artış yaparak bu grupta sinir ileti hızı $38,24 \pm 2,82$ m/s olarak belirlenmiştir. Bu sonuca göre tedavinin sinir ileti hızı değerlerini kontrol grubu değerine yaklaştırdığı gözlemlendi (Şekil 3.5 ve Şekil 3.6). Bu durum 20 (S) ginsenzit Rg3 'ün diyabette nöroprotektif etkisinin olduğunu göstermektedir.

Zangiabadi ve ark (2011), yedi haftalık 10 mg/kg melatonin tedavisi sonunda diyabetik grupta sinir iletim hızının kontrol grubuna göre % 25,6 oranında azaldığını fakat 10 mg/kg melatoninle tedavi edilen diyabetik grupta 6 hafta sonunda kontrol grubu ile motor sinir iletim hızı açısından anlamlı farklılık olmadığını göstermişlerdir. Takata ve ark (2012), diyabetik nöropatide mineralokortikoid reseptör blokajı yapan ajanların motor ve duysal sinir iletim hızlarını sırasıyla 55,7±1,7 m/s ve 28,6±0,9 m/s olarak, kontrol grubunda sinir ileti hızlarının sırasıyla 46,8±1,8 m/s, 25,3±0,8 m/s olarak belirlemişlerdir. Aynı çalışmada, kontrol grubu ileti hızına göre diyabetik sıçanlarda ileti hızı % 40 azalmış ve tedavi grubunun sinir ileti hızı diyabetik gruba göre % 36 oranında yükselerek kontrol grubu değerlerine yaklaşmıştır. Joshi ve ark (2013), ise diyabetik nöropatide iki hafta süreyle 300 mg/kg curcumin uygulamasının, motor sinir ileti hızında diyabetik sıçanlara göre % 50 oranında artış sağlayıp sinir ileti hızını kontrol değerlerine yaklaştırdığını belirtmektedirler. Wu ve ark (2014), bitkisel ajan puerarin'in diyabetik periferik nöropati üzerindeki etkinliği ve güvenilirliğini araştırdıkları metaanaliz çalışmalarında puerarin tedavisinin sinir ileti hızı değerlerinin iyileşmesinde etkili olduğunu belirtmektedirler. Wattanathorn ve ark (2015), Zea mays ve ginger ekstratlarının diyabetik nöropatideki oksidatif stres üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında tedavi grubunda, diyabetik sıçanlara göre sinir iletim hızı değerlerinin kontrol grubu değerlerine % 28 yaklaştığını göstermişlerdir. Literatürde görüldüğü gibi STZ ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde kontrol grubunun sinir ileti hızına ve distal latans değerlerine göre diyabet grubunun sinir ileti hızı ve distal latans değerlerinde düşme görüldü. Bu tezdeki bulgular benzer araştırmalarda belirtilen bulgularla örtüşmektedir. Elde edilen sonuçlara göre, 20 (S) ginsenzit Rg3 uygulanan tedavi grubunda sinir ileti hızı ve distal latans değerlerinde sırasıyla % 105 ve % 23 oranında artış olmuştur. Bu sonuç 20 (S) ginsenzit Rg3 tedavisinin diyabetik nöropatinin neden olduğu sinir ileti hızı yavaşlamasını tedavi etmede etkin olduğunu belirtmekte ve bu tedavinin nöroprotektif etkisini göstermektedir.

5. SONUÇ

Tek doz 50 mg/kg STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, beş hafta oral gavaj ile 5 mg/kg/gün 20 (S) ginsenzit Rg3 verilmesi kan şekeri değerini düşürmede ve diyabetle oluşan ağırlık kaybını azaltmada etkili olduğu belirlendi. Ayrıca tedavi ile nosiseptif ağrı algısının ölçümünün yapıldığı hot plate ve tail flick latans değerlerinin azalarak normal değerlere yaklaşması ginsenzit tedavisinin diyabetik nöropatide nosiseptif davranışa karşı koruyucu bir etki yarattığı göstermektedir. Ginsenzit tedavisinin sinir iletiminde diyabetin neden olduğu hasara karşı da koruyucu etki gösterdiği ve sinir iletim hızlarının artmasında rol aldığı gözlemlendi. Bu tez 20 (S) ginsenzit Rg3 tedavisinin diyabetik nöropatide görülen periferik sinir hasarına karşı potansiyel nöroprotektif etki elde etmek ve diyabetik nöropatiyi engellemek için kullanılabileceğini önermektedir.

20 (S) ginsenzit Rg3 tedavisinin etkilerini daha iyi değerlendirmek için bu araştırmalara ek olarak HbA1c ölçümü, haftalık kan şekeri ölçümü, biyokimyasal testler ile oksidatif stres parametrelerinin belirlenmesi, histopatolojik inceleme ile diyabette sinirde oluşan hasarın belirlenmesi gibi ileri götürücü ek çalışmalar gelecekte planlanacaktır.

ÖZET

Ginseng antidiyabetik, anti-inflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik etkilere sahip bir bitkisel ajandır. Ginseng saponin'in aktif bileşeni olan 20 (S) ginsenozit Rg3'ün, pankreas beta hücrelerinden insulün salgılanmasını arttırdığı ve diyabetik böbrek hasarında koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı deneysel diyabetik nöropatide 20 (S) ginsenozit Rg3'ün nöroprotektif etkilerini değerlendirmektir.

Yetişkin erkek Wistar sıçanlar (n=18) rastgele olarak kontrol, tedavi edilmemiş diyabetik ve 20 (S) ginsenozit Rg3 ile tedavi edilen diyabetik olarak gruplara ayrılmıştır. Diyabet intraperitoneal tek doz streptozotosin (STZ) enjeksiyonuyla (50 mg/kg) oluşturulmuştur ve STZ enjeksiyonundan 3 gün sonra hiperglisemi (>250 mg/dl) olanlar diyabet olarak belirlenmiştir. 20 (S) ginsenozit Rg3 ile tedavi edilen sıçanlara oral gavajla 5 hafta boyunca 5mg/kg/gün 20 (S) ginsenozit Rg3 verilmiştir. Deneysel gruplarındaki sıçanların vücut ağırlığı günlük takip edilmiştir. Nöroseptif değişiklikleri belirlemek için tedavinin üçüncü ve dördüncü haftalarında tail flick ve hot plate testleri yapılmıştır. Her iki siyatik sinirden sinir iletim hızı ve distal latans ölçülmüştür.

STZ ile oluşturulan diyabet vücut ağırlığında azalmalara neden olurken 20(S) ginsenozit Rg3 tedavisinin bu azalmaları düzelttiği belirlenmiştir. Benzer şekilde ginsenozit tedavisi anlamlı olarak kan glukoz düzeyini tedavi öncesine göre azaltmıştır (p<0.05). Ayrıca 20 (S) ginsenozit Rg3 uygulamasının diyabetik sıçanlarda hem tail flick hem de hot plate latanslarını anlamlı olarak azaltması ajanın nöroseptif davranışa karşı koruyuculuğunu göstermiştir. Diyabetik sıçanlar kontrol grubuna göre hem distal latansda hem de sinir iletim hızında anlamlı bir azalma göstermektedirler (p<0.001). Bununla birlikte 20 (S) ginsenozit Rg3 tedavisiyle distal latans ve sinir iletim hızı değerleri kontrol grubundaki değerlere yaklaşmıştır.

Bu bulgular 20 (S) ginsenozit Rg3 tedavisinin diyabetik nöropatide olası nöroprotektif etkisi olduğunu belirtmektedir.

Anahtar Kelimeler: Anahtar Kelimeler: 20 (S) ginsenozit Rg3, diyabetik nöropati, sinir iletim hızı, nöroseptif testler.

SUMMARY

Ginseng is an herbal agent that has an antidiabetic, anti-inflammatory, antioxidant, and antiapoptotic activities. 20 (S) ginsenoside Rg3, an active ingredient of ginseng saponins, has been reported to enhance insulin secretion in pancreatic beta cells and to have protective effects on diabetic renal damage. This study aims to evaluate the neuroprotective effects of 20 (S) ginsenoside Rg3 in experimental diabetic neuropathy.

Adult male Wistar rats (n=18) were randomly assigned for control, untreated diabetic and 20(S) ginsenoside Rg3 treated diabetic groups. Diabetes was induced by a single intraperitoneal injection of STZ (50 mg/kg), and 3 days after the STZ injection diabetes was assigned by the presence of hyperglycemia (>250 mg/dl). Rats in 20 (S) ginsenoside Rg3 treated group received a 5mg/kg/day dose of 20 (S) ginsenoside Rg3 by oral gavage for 5 weeks. Body weights of the rats in the study groups were monitored daily. Tail flick and hot plate tests were conducted to record nociceptive changes at 3rd and 4th week of treatment. Nerve conduction velocities and distal latencies were determined in both sciatic nerves.

STZ-induced diabetes caused a decrease in body weight while 20 (S) ginsenoside Rg3 treatment restored this decrement. Moreover, ginsenoside treatment significantly reduced plasma glucose levels compared to pretreatment states ($p < 0.05$). Also 20 (S) ginsenoside Rg3 decreased both tail flick and hot plate latencies significantly in diabetic rats revealing its protection against nociceptive behavior. Diabetic rats showed a significant decrease ($p < 0.001$) in NCV and distal latencies as compared to the control rats. However, NCVs and distal latencies were improved by the treatment of 20 (S) ginsenoside Rg3. In conclusion, these findings highlighted the possible neuroprotective effects of 20 (S) ginsenoside Rg3 treatment on diabetic neuropathy.

Keywords: 20 (S) ginsenoside Rg3, diabetic neuropathy, nerve conduction velocity, nociceptive tests.

KAYNAKÇA

American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 2010;33:62-69.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014; Diabetes Care Volume 37, Supplement 1, January 2014.

Attele AS, Wu JA, Yuan CS. Ginseng Pharmacology: Multiple Constituents and Multiple Actions. Biochemical Pharmacology 1999;58:1685-1693.

Attia HN1, Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Maklad YA, Ahmed AA, Kenawy SA. Protective effects of combined therapy of gliclazide with curcumin in experimental diabetic neuropathy in rats. Behaviorurual Pharmacology 2012;23(2):153-161.

Banafshe HR, Hamidi GA, Nouredini M, Mirhashemi SM, Mokhtari R, Shoferpour M. Effect of curcumin on diabetic peripheral neuropathic pain: possible involvement of opioid system. European Journal of Pharmacology 2014;723:202-206.

Bhatt NM, Barua S, Gupta S. Protective Effect of *Enicostemma littorale* Blume on Rat Model of Diabetic Neuropathy. American Journal of Infectious Diseases 2009;5:99-105.

Bilgin MD. Çeşitli Ajanların Diyabetik Nöropati Tedavisinde Olası Etkileri. 24. Ulusal Biyofizik Kongresi Özet Kitabı. 25-28 Eylül 2012, İstanbul; 2012. p.18.

Block KI, Mead MN. Immune System Effects of Echinacea, Ginseng, and Astragalus: A Review. Integrative Cancer Therapies 2003;2(3):247 -67.

Börü ÜT, Alp R, Sargın H. Prevalence of Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients Attending a Diabetes Center in Turkey. Endocrine Journal 2004;51:563-567.

Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.

Byun BH, Shin I, Yoon YS, Kim SI, Joe CO. Modulation of protein kinase C activity in NIH 3T3 cells by plant glycosides from *Panax ginseng*. Planta Medica 1997;63:389-392.

Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia* 2003;46(11):9-16.

Choi HK, Seong DH, Rha KH. Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research* 1995;7:181-186.

Chopra K, Tiwari V, Arora V, Kuhad A. Sesamol suppresses neuro-inflammatory cascade in experimental model of diabetic neuropathy. *The Journal of Pain* 2010;11(10):950-957.

Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001;44: 1957-1972.

Crespi LJ. Diabetic peripheral neuropathic pain. *New Consensus Treatment Guidelines Issued. Pharmacy Today* 2006;12:6-12.

Erbaş T, Atmaca A. Diyabetik Nöropati Tedavi. *Diabetes mellitus Multidisipliner Yaklaşım ile Tanı, Tedavi ve İzlem* Editör: İmamoğlu Ş. Deomed Medikal Yayıncılık 2009; 374-379.

Erbaş T, Dağdelen S, Atmaca A, Tütüncü N.B. Diyabet ve Sinir Sistemi. *Diabetes mellitus Multidisipliner Yaklaşım ile Tanı, Tedavi ve İzlem* Editör: İmamoğlu Ş. Deomed Medikal Yayıncılık 2009;362-394.

Erbaş T, Dağdelen S. Diyabetik Nöropati Patogenezi. *Diabetes mellitus Multidisipliner Yaklaşım ile Tanı, Tedavi ve İzlem*, Editör: İmamoğlu Ş. Bölüm Editör Erbaş T. Deomed Medikal Yayıncılık 2009;363-374.

Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research* 2010;107:1058-1070.

Gong YH, Yu XR, Liu HL, Yang N, Zuo PP, Huang YG. Antinociceptive effects of combination of tramadol and acetaminophen on painful diabetic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica* 2011;49(1):16-20.

Heydari I, Radi V, Razmjou S, Amiri A. Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients. *International Journal of Diabetes Mellitus* 2010;2:61–63.

Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. *Textbook of Diabetes*. 4th ed. Singapore: Wiley-Blackwell, 2010.

Inoguchi T, Sonta T, Tsubouchi H, Etoh T, Kakimoto M, Sonoda N, Sato N, Sekiguchi N, Kobayashi K, Sumimoto H, Utsumi H, Nawata H. Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes: role of vascular NAD(P)H oxidase. *Journal of the American Society of Nephrology* 2002;14(3): 227-259.

Jain D, Bansal MK, Dalvi R, Urganlawar A, Somani R. Protective effect of diosmin against diabetic neuropathy in experimental rats. *Journal of Integrative Medicine* 2014;12(1):35-41.

Joshi RP, Negi G, Kumar A, Pawar YB, Munjal B, Bansal AK, Sharma SS. SNEDDS curcumin formulation leads to enhanced protection from pain and functional deficits associated with diabetic neuropathy: an insight into its mechanism for neuroprotection. *Nanomedicine* 2013;9(6):776-861.

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

Kang SY, Kim SH, Schini VB, Kim ND. Dietary ginsenosides improve endothelium-dependent relaxation in the thoracic aorta of hypercholesterolemic rabbit. *General Pharmacology* 1995;26:483-487.

Kang K, Yamabe N, Kim H, Park J, Yokozawa T. Therapeutic potential of 20 (S) ginsenoside Rg3 against streptozotocin-induced diabetic renal damage in rats. *European Journal of Pharmacology* 2008;591:266-271.

Keum YS, Han SS, Chun KS, Park KK, Park JH, Lee SK. Inhibitory effects of the ginsenoside Rg3 on phorbol ester-induced cyclooxygenase-2 expression, NF kappa B activation and tumor promotion. *Mutation Research* 2003;523-524:75-85.

Kikkawa R. Chronic complications in diabetes mellitus. *British Journal of Nutrition* 2000;84(2):183-185.

Kim M, Ahn B, Lee J, Chung S, Lim S, Park S, Jung H, Lee H.K, Park K.S. The ginsenoside Rg3 has a stimulatory effect on insulin signaling in L6 myotubes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2009;389:70-73.

Koneri RB, Samaddar S, Simi SM, Rao ST. Neuroprotective effect of a triterpenoid saponin isolated from *Momordica cymbalaria* Fenzl in diabetic peripheral neuropathy. *Indian Journal of Pharmacology* 2014;46(1):76-81.

Lebovitz HE. *Diabetes Mellitus ve ilgili sorunların tedavisi*. Ed: Salman İ4. Baskı. İstanbul: Sigma, 2004.

Li Z, Chen X, Niwa Y, Sakamoto S, Nakaya Y. Involvement of Ca²⁺-activated K⁺ channels in ginsenosides-induced aortic relaxation in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2001;37:41-47.

Lim, KH. Diabetic nephropathy complications and treatment. *International Journal of Nephrology Renovascular Disease* 2014;7:361–381.

Luchtefeld R, Kostoryz E, Smith RE. Determination of ginsenosides Rb1, Rc, and Re in different dosage forms of ginseng by negative ion electrospray liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2004;11;52(16):4953-4959.

Monnier L, LapinKi H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 2003;26(3):881-885.

Morani AS. Early c0-administration of vitamin E acetate and methylcobalamin prevent progression of neuropathic complication in diabetic rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2012;3(9):3277-3282.

Murphy LL, Cadena RS, Chavez D, Ferraro JS. Effect of American ginseng (*Panax quinquefolium*) on male copulatory behaviour in the rat. *Physiology & Behavior* 1998; 64:445-450.

Murphy LL, Lee TJ. Ginseng, sex behavior and nitric oxide. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002;962:372-377.

Nadig PD, Revankar RR, Deth SM, Narayanswamy SB, Aliyar MA. Effect of *Tinospora cordifolia* on experimental diabetic neuropathy. *Indian Journal of Pharmacology* 2012;44(5):580-583.

Ning N, Dang X, Bai C, Zhang C, Wang K. *Panax notoginsenoside* produces neuroprotective effects in rat model of acute spinal cord ischemia-reperfusion injury *Journal of Ethnopharmacology* 2012;139:504-512.

Niu J, Pi Z.F, Yue H, Yang H, Wang Y, Yu Q, Liu S.Y. Effect of 20(S)-ginsenoside Rg3 on streptozotocin-induced experimental type 2 diabetic rats: a urinary metabolomics study by rapid resolution liquid chromatography/mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2012;26(23):2683-2689.

Nocerino E, Amato M, Izzo AA. The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. *Fitoterapia*. 2000;71:1-5.

Parildar H, Serter R, Yesilada E. Diabetes mellitus and phytotherapy in Turkey. *Journal of Pakistan Medicinal Association* 2011;61:1116-1120.

Park MW, HA J, Chung SH. 20 (S) ginsenoside Rg3 Enhances Glucose-stimulated Insulin Secretion and Activates AMPK. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2008;31(4):748-751.

Peng D, Wang H, Qu C, Xie L, Wicks SM, Xie J. Ginsenoside Re: Its chemistry, metabolism and pharmacokinetics. *Chinese Medical* 2012;7:2-8.

Prasad SN, Muralidhara. Protective effects of geraniol (a monoterpene) in a diabetic neuropathy rat model: attenuation of behavioral impairments and biochemical perturbations. *Journal of Neuroscience Research* 2014;92(9):1205-1216.

Qi LW, Wang CZ, Yuan CS. American ginseng: potential structure-function relationship in cancer chemoprevention. *Biochemistry Pharmacology* 2010;80(7):947-954.

Schleicher ED, Weigert C. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Kidney International* 2000;77:13-18.

Seo YJ, Kwon MS, Choi HW, Jang JE, Lee JK, Sun Y. Intracerebroventricular Ginsenosides are Antinociceptive in Proinflammatory Cytokine-Induced Pain Behaviors of Mice. *Archives of Pharmacal Research* 2008;31:364-369.

Sepahvand R, Esmaeili-Mahani S, Arzi A, Rasouljan B, Abbasnejad M. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) elicits antinociceptive properties and potentiates morphine-induced analgesia in the rat radiant heat tail-flick test. *Journal of Medicinal Food* 2010;13(6):1397-1401.

Shah SJ. Rehabilitation in Diabetic Neuropathy. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 2003;23:230-233.

Shaidullina, MR. Risk factors for diabetic autonomic cardiovascular neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus *Sakharnyĭ diabet*, Cilt 16, Yayın 3, 2013.

Stratton IM, Adler AI, Neil AW. Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Medical Journal* 2000;321:405–412.

Sun HQ, Zhou YZ. Effect of ginsenoside-Rg3 on the expression of VEGF and TNF- α in retina with diabetic rats. *International Journal of Ophthalmology* 2010;3(3):220-223.

Susztak K, Raff AC, Schiffer M, Bottinger EP. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006;55:225-233.

Tabak O, Gelisgen R, Erman H, Erdenen F, Muderrisoglu C, Aral H, Uzun H (2011). Oxidative lipid, protein, and DNA damage as oxidative stress markers in vascular complications of diabetes mellitus. *Clinical And Investigative Medicine* 2011;34:163-171.

Takata H, Takeda Y, Zhu A, Cheng Y, Yoneda T, Demura M, Yagi K, Karashima S, Yamagishi M. Protective effects of mineralocorticoid receptor blockade against neuropathy in experimental diabetic rats. *Diabetes Obesity Metabolism* 2012;14(2):155-162.

Tembhurne SV, Sakarkar DM. Effect of Fluoxetine on an Experimental Model of Diabetes-induced Neuropathic Pain Perception in the Rat. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2011;73(6):621-625.

Tian J, Zhang S, Li G, Liu Z, Xu B. 20 (S) ginsenoside Rg3, a Neuroprotective Agent, Inhibits Mitochondrial Permeability Transition Pores in Rat Brain, *Phytotherapy Research* 2009;23:486-535.

Trujillo-Santos AJ. Diabetic muscle infarction: an underdiagnosed complication of long-standing diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(1):211-215.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim kitapçıkları serisi 3, 2010.

Uludağ MO Diyabete Bağlı İkincil Hastalıklar Komplikasyonlar, *MİSED* 2010;23-24:39-44.

Verrotti A, Prezioso G, Scattoni R. Autonomic neuropathy in diabetes mellitus *Frontiers in endocrinology* Cilt 5, 2014.

Vincent A. M, Russell J.W, Low P, Feldman E.L. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropath. *Endocrine Reviews* 2004;25(4):612-628.

Vinik A, Erbaş T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handbook of Clinical Neurology Journal* 2013;117:279-373.

Vinik A, Rosenstock J, Sharma U, Feins K, Hsu C, Merante D. Efficacy and Safety of Mirogabalin (DS-5565) for the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled, Adaptive Proof-of-Concept Phase 2 Study *Diabetes Care* 2014;37:12:3253-3261.

Vinik A, Ullal J, Parson HK, Casellini CM. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment option. *Nature Clinical Practice* 2006;2(5):269-350.

Wang H, Yu P, Gou H, Zhang J, Zhu M, Wang ZH, Tian JW, Jiang YT, Fu FH. Cardioprotective Effects of 20(S) GinsenosideRh2 against Doxorubicin induced Cardiotoxicity In Vitro and In Vivo. *Evidence Based complementary and Alternative Medicine* 2012;506214.

Wattanathorn J, Thiraphatthanavong P, Muchimapura S, Thukhammee W, Lertrat K, Suriharn B. The Combined Extract of *Zingiber officinale* and *Zea mays* (Purple Color) Improves Neuropathy, Oxidative Stress, and Axon Density in Streptozotocin Induced Diabetic Rats. *Evid Based Complement Alternative Medicine* 2015;2015:301029-301040.

Wu J, Zhang X, Zhang B. Efficacy and safety of puerarin injection in treatment of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Tradit Chin Med*. 2014;34(4):401-410.

Xie Z, Loi TT, Zhang P, Xu F, Xu X, Li P. Dan-Qi prescription ameliorate insulin resistance through overall corrective regulation of glucose and fat metabolism. *Journal of Ethnopharmacology* 2015;S0378-8741(15): 373-376.

Yagihashi S. Advances in pathology of diabetes from pancreatic islets to neuropathy. *Pathology International* 2015;65:157-169.

Yagihashi S, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;1:184-189.

Yang Y, Huang B, Tan S, Chen H, Chen Y, Dang C, Liu G, Fan Y, Yu J, Zeng J. Risk factor differences between type 2 diabetes patients with ischemic cerebrovascular versus coronary heart diseases at admission. *Journal of Diabetes and its Complications* 2015;28:(15):173-177.

Yu SC, Li XY. Effect of ginsenoside on IL-1 beta and IL-6 mRNA expression in hippocampal neurons in chronic inflammation model of aged rats. *Acta Pharmacology Sinica* 2000;21:915-918.

Yuan CS, Wang CZ, Wicks SM, Qi LW. Chemical and pharmacological studies of saponins with a focus on American ginseng. *Journal of Ginseng Research* 2010;1:34(3):160-167.

Yun TK. Brief introduction of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *Journal of Korean Medical Science* 2001;16:53-55.

Zangiabadi N, Sheibani V, Asadi-Shekaari M, Jafari M, Shabani M, Asadi AR, Tajadini H, Jarahi M. Effects of Melatonin in Prevention of Neuropathy in STZ-Induced Diabetic Rats. *American Journal of Pharmacology and Toxicology* 2011;6(2):59-67.

Zhang G, Liu A, Zhou Y, San X, Jin T, Jin Y. *Panax ginseng* ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via anti-apoptosis in arat model with vascular dementia *Journal of Ethnopharmacology* 2008;115:441-448.

Ziegler D. Polyneuropathy in the diabetic patient update on pathogenesis and management. *Nephrology Dialysis Transplant* 2004;19:2170-2175.

ÖZGEÇMİŞ

Aydın doğumluyum. İlk orta ve lise öğrenimimi Aydın ili Nazilli ilçesinde tamamladım. Balıkesir Üniversitesi Necatibey Eğitim Fakültesi Fizik Eğitimi Bölümünden 1999 yılında mezun oldum. 2012 güz döneminde Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik anabilim dalında yüksek lisans eğitimime başladım. Ekim 2000 tarihinde Öğretmenlik Devlet Memurluğu sınavlarında dereceye girerek başladığım öğretmenlik hayatımı halen Aydın Ticaret Borsası Bilim ve Sanat Merkezinde üstün yetenekli çocukların eğitimi için görevlendirilerek Fizik öğretmeni olarak sürdürmekteyim.

Katıldığım Ulusal Kongreler ve Bilimsel Çalıştaylar;

9. Sınıf Fizik Konu Anlatımlı Soru Bankası yazarlığı, (Eylül 2011), Tübitak ÇÖMÜ Astronomi Yaz bilim Kampı Başarı Belgesi (2011), Tübitak Bilim Formatörlüğü (AİFO) Başarı Belgesi (22 Ocak -5 Şubat 2012), 25.Ulusal Biyofizik Kongresi Trabzon, Türkiye (24-27 Eylül 2013), Tübitak projesi danışman öğretmenlik (2013/2014; 2014/2015) (Radyoaktif maddelerin ışın yapmalarını elektromanyetik rezonans ile engelleyerek canlı sağlığına olumsuz etkilerini engelleme konulu tübitak projesi danışman öğretmen), Deney hayvanları kullanım sertifikası kurs belgesi (Şubat 2014), Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Teknikleri Semineri (Haziran 2014), 13.Ulusal Sinir Bilim Kongresi Konya, Türkiye P-28 nolu “Diyabetik Nöropatide 20 (S) Ginsenozit Rg3’ün Nöroprotektif Etkileri” isimli poster sunumu (30 Nisan -3 Mayıs 2015).

TEŞEKKÜR

Her zaman ilgi ve desteğini yanımda hissettiğim tezin bütün aşamalarına titizlikle eğilen, tezime yol gösterici çok değerli katkılarda bulunan mesai dışı vakitlerde dahi vaktini bana ayırabilen, çok kıymetli tez danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem BOZKURT hocama;

Anabilim dalımız yüksek lisans ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma, Uzman Veteriner Hekim Sayın Serdar AKTAŞ'a, Adnan Menderes Üniversitesi deney hayvanları üretim ve deneysel araştırma laboratuvarı çalışanlarına;

İl Milli Eğitim Müdürüm Sayın Pervin TÖRE hocama, okul müdürlerim ve idarecilerime özellikle Sayın Kazım Alp müdürüme;

Emekli öğretmen anne ve babam Sayın Hülya OKTAY ve Sayın Yakup OKTAY'a

Kardeşim Fizik öğretmeni Sayın Sevilay OKTAY YILDIRIM'a ve eşi Sayın Oğuz YILDIRIM'a, kardeşim Çocuk sağlığı ve hastalıkları Uzmanı Sayın Dr. Seçil OKTAY EDİZSOY'a ve eşi Sayın Dr. Akay EDİZSOY'a;

yeğenlerim Ece YILDIRIM, Tuğçe YILDIRIM ve Egemen Alp EDİZSOY' a;

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Serap OKTAY