

**TANGERETİN TEDAVİSİNİN SIÇANLARDA
DİYABET İLE İNDÜKLENEN NÖROPATİK AĞRI
ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Doktora Tezi

Uzm. Ecz. Gamze TOKGÖZ TEKİN

Eskişehir 2025

**TANGERETİN TEDAVİSİNİN SIÇANLARDA DİYABET İLE İNDÜKLENEN
NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Uzm. Ecz. Gamze TOKGÖZ TEKİN

DOKTORA TEZİ

Farmakoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Özgür Devrim CAN

Anadolu Üniversitesi

Lisans Üstü Eğitim Enstitüsü

Haziran 2025

Eskişehir

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 2104S113 kodlu (ID: 2194) proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Gamze TOKGÖZ TEKİN'in ‘‘Tangeretin Tedavisinin Sıçanlarda Diyabet ile İndüklenen Nöropatik Ağrı Üzerine Etkinliğinin Araştırılması’’ başlıklı tezi 1.7.2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilecek ‘‘Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim–Öğretim ve Sınav Yönetmeliği’’nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmakoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

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

Prof. Dr. Nafiz Öncü CAN
Enstitü Müdürü

ÖZET

TANGERETİN TEDAVİSİNİN SIÇANLARDA DİYABET İLE İNDÜKLENEN NÖROPATİK AĞRI ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Gamze TOKGÖZ TEKİN

Farmakoloji Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Haziran 2025

Danışman: Prof.Dr. Özgür Devrim CAN

Bu tez çalışmasında turunçgil kabuklarında bol miktarda bulunan bir pentametoksiflavon olan tangeretin'in, sıçanlarda deneysel diyabet ile indüklenen nöropatik ağrı üzerine potansiyel etkinliği araştırılmıştır.

Tangeretin'in hiperglisemi üzerine etkisi açlık kan glukoz ve HbA1c seviyelerinin ölçümü ile nöropatik ağrı parametrelerinin üzerine etkisi ise Randall-Selitto, dinamik plantar, Hargreave's plantar ve ılık plaka testleri ile değerlendirilmiştir.

Tangeretin'in (10 mg/kg ve 20 mg/kg) 14 gün süre ile uygulaması, diyabetik sıçanların açlık kan glukoz ve HbA1c seviyelerini anlamlı biçimde düşürmüştür. Nöropatik ağrı testlerinden elde edilen bulgular bu flavonoidin uygulandığı dozlarda hem mekanik hem de termal uyaran kaynaklı hiperaljezi ve allodini yanıtlarını referans ilaç gabapentin ile kıyaslanabilir ölçüde azalttığını göstermiştir. Antiallodinik ve antihiperaljezik etkinlik açısından 10 mg/kg ve 20 mg/kg'lık dozlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Etki mekanizmasını aydınlatmaya yönelik olarak gerçekleştirilen çalışmalar, yohimbin ve ICI 118,551 ön-uygulamalarının, tangeretin'in 10 mg/kg dozu ile görülen antihiperaljezik ve antiallodinik etkileri geri çevirdiğine ancak WAY 100635, AM251 ve AM630 ön-uygulamalarının etkisiz olduğuna işaret etmiştir. Elde edilen bu bulgular tangeretin'in antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerine α_2 ve β_2 adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiğini göstermiştir. Tangeretin'in diyabete bağlı nöropatik ağrı üzerine etkinliği ilk kez bu çalışma ile ortaya koyulmuştur. Bundan sonraki adımda, tangeretin'in ilaç olabilme potansiyelini diyabetik hastalar üzerinde yapılacak kapsamlı etkinlik ve güvenlik çalışmalarının bulguları belirleyecektir.

Anahtar Sözcükler: Allodini, Hiperaljezi, Diyabet, Nöropatik Ağrı, Tangeretin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFICACY OF TANGERETIN TREATMENT ON DIABETES-INDUCED NEUROPATHIC PAIN IN RATS

Gamze TOKGÖZ TEKİN

Department of Pharmacology

Anadolu University, Graduate School, June 2025

Supervisor: Prof.Dr. Özgür Devrim CAN

In this thesis study, the potential efficacy of tangeretin, a pentamethoxyflavone abundantly found in citrus peels, was investigated on neuropathic pain induced by experimental diabetes in rats.

The effect of tangeretin on hyperglycemia was evaluated by measuring fasting blood glucose and HbA1c levels, while its effect on neuropathic pain parameters was assessed using the Randall–Selitto, dynamic plantar, Hargreave’s plantar, and warm plate tests.

Fourteen days of tangeretin administration (10 mg/kg and 20 mg/kg) significantly reduced fasting blood glucose and HbA1c levels in diabetic rats. Findings from neuropathic pain tests demonstrated that tangeretin, at both doses, comparably attenuated mechanical and thermal hyperalgesia and allodynia responses, similar to the reference drug gabapentin. No statistically significant difference was observed between the 10 mg/kg and 20 mg/kg doses in terms of anti-allodynic and anti-hyperalgesic efficacy. Mechanistic studies aimed at elucidating tangeretin's mode of action revealed that the pre-administration of yohimbine and ICI 118,551 reversed the anti-hyperalgesic and anti-allodynic effects observed with the 10 mg/kg dose of tangeretin, whereas pre-treatment with WAY 100635, AM251, and AM630 had no effect. These findings demonstrate that the anti-hyperalgesic and anti-allodynic effects of tangeretin are mediated through α_2 - and β_2 -adrenergic receptors. This study is the first to indicate the efficacy of tangeretin in diabetes-associated neuropathic pain. The next step toward the development of tangeretin as a potential therapeutic agent will depend on the outcomes of comprehensive efficacy and safety studies in diabetic patients.

Keywords: Allodynia, Hyperalgesia, Diabetes, Neuropathic Pain, Tangeretin

TEŞEKKÜR

1/7/2025

Lisans ve Lisansüstü eğitim hayatım boyunca bilgi ve tecrübelerini büyük bir sabır ile bana aktaran, sadece eğitim hayatımda değil, ihtiyaç duyduğum her alanda bana güç ve destek veren, tecrübesiyle her daim yolumu aydınlatan, akılcı, bilimsel ve insancıl kimliğini her zaman örnek aldığım, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum ve hakkını asla ödeyemeyeceğim danışman hocam, Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Özgür Devrim CAN'a,

Doktora eğitimim boyunca ihtiyaç duyduğum her an yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini büyük bir özveri ile paylaşan, desteğini her daim hissettiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ümide Demir ÖZKAY'a,

Laboratuvar çalışmalarım sırasında yanımda olan, gece gündüz demeden benimle birlikte çalışan ve yardımlarını esirgemeyen değerli arkadaşlarım Arş. Gör. Cevşen YAZICI, Arş. Gör. Gizem TÜRKOĞLU SAĞLIK ve Ecz. Sayed Mansour AHRARI'ye,

Eğitimim süresince yardımlarını ve manevi desteğini esirgemeyen değerli arkadaşım Doç. Dr. Nazlı TURAN YÜCEL'e,

Doktora eğitimimde emeği geçen Farmakoloji Anabilim Dalı'nın değerli öğretim elemanlarına,

Tez çalışmamı finansal açıdan destekleyen Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na,

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen, iyi bir aile olmanın ne demek olduğunu bana sonsuz bir sevgi ile öğreten biricik aileme,

Hayatımın her alanında olduğu gibi, tez çalışmalarım boyunca beni motive eden, büyük bir sabır gösteren ve destek veren, yol ışığım, sevgili eşim Ömer Faruk TEKİN'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

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

.....
Gamze TOKGÖZ TEKİN

ÜRETKEN YAPAY ZEKA KULLANIM BEYANI

Bu tezi hazırlarken ChatGPT, Gemini, DALL-E vb. üretken yapay zekâ programlarından destek almadığımı beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

.....

Gamze TOKGÖZ TEKİN

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
TEŞEKKÜR	3
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ.....	4
ÜRETKEN YAPAY ZEKA KULLANIM BEYANI	5
İÇİNDEKİLER	6
TABLolar DİZİNİ.....	10
ŞEKİLLER DİZİNİ	11
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	14
1 GİRİŞ VE AMAÇ	17
2 ALAN YAZIN.....	20
2.1 Diabetes Mellitus	20
2.1.1 Diabetes mellitus'un tanımı	20
2.1.2 Diabetes mellitus'un epidemiyolojisi.....	20
2.1.3 Diabetes mellitus'un tanı kriterleri	21
2.1.4 Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflaması	21
2.1.4.1 Tip 1 Diabetes mellitus.....	22
2.1.4.2 Tip2 Diabetes mellitus.....	23
2.1.4.3 Gestasyonel Diabetes mellitus	24
2.1.4.4 Diyabetin Hibrit formları	25
2.1.4.4 Diğer özgül Diabetes mellitus tipleri	25
2.1.5 Diabetes mellitus'un komplikasyonları	26
2.2 Diyabetik Nöropati	28
2.2.1 Diyabetik nöropatinin tanımı	28
2.2.2 Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması.....	28
2.2.3 Diyabetik nöropatinin patogenezi	32
2.2.3.1 İleri glikasyon son ürünleri oluşumu.....	33
2.2.3.2 Oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin üretimi	33
2.2.3.3 Poliol yolağı aktivasyonu.....	34

2.2.3.4 Protein kinaz C aktivasyonu	34
2.2.3.5 Heksozamin yolağı aktivasyonu.....	35
2.2.3.6 Nörotrofik faktörlerdeki değişikler	35
2.2.4 Diyabetik nöropatinin risk faktörleri	35
2.2.5 Diyabetik nöropatinin tanısı	36
2.2.6 Diyabetik nöropatinin tedavisi	37
2.2.6.1 Glisemik kontrolün sağlanması	37
2.2.6.2 Patojenik mekanizmalara yönelik tedaviler	41
2.2.6.3 Semptomatik tedavi.....	22
2.2.6.4 Non-farmakolojik uygulamalar ve yaşam tarzı değişiklikleri	38
2.3 Flavanoidler	42
2.3.1 Turunęil flavonoidleri ve polimetoksiflavonlar	43
2.4 Tangeretin	44
2.4.1 Tangeretin'in farmakokinetik özellikleri	44
2.4.2 Tangeretin'in farmakolojik etkileri	46
2.4.2.1 Antikarsinojenik etki	46
2.4.2.2 Antiinflamatuvar ve immünmodülatör etki	46
2.4.2.3 Antioksidan etki	46
2.4.2.4 Nöroprotektif etki.....	48
2.4.2.5 Hepatoprotektif etki.....	51
2.4.2.6 Renoprotektif etki	52
2.4.2.7 Antidiyabetik etki.....	52
2.4.2.8 Diğer farmakolojik etkiler.....	54
2.3.3 Tangeretin'in toksisitesi	55
2.3.4 Tangeretin'in potansiyel ilaç etkileşimleri	56
3 MATERYAL METOT.....	57
3.1 Materyal	57
3.1.1 Deney hayvanları	57
3.1.2 Kullanılan ilaçlar ve kimyasal maddeler	57
3.1.3 Kullanılan cihazlar ve malzemeler	57
3.2 Metot.....	58
3.2.1 Deneysel diyabet modelinin oluşturulması	58
3.2.2. Deney grupları ve ilaç uygulamaları.....	58

3.2.3 Kan glukoz düzeyi ölçümleri	59
3.2.3.1. Açlık kan glukoz düzeylerinin ölçümü	59
3.2.3.2 HbA1c düzeylerinin ölçümü	59
3.2.4. Motor aktivite ölçümleri	60
3.2.5 Nöropatik ağrı parametrelerinin değerlendirilmesi	60
3.2.5.1 Mekanik hiperaljezinin değerlendirilmesi	60
3.2.5.2. Mekanik allodininin değerlendirilmesi	61
3.2.5.3 Termal hiperaljezinin değerlendirilmesi	61
3.2.5.3 Termal allodininin değerlendirilmesi	62
3.2.6 Mekanizma Çalışmaları	63
3.2.7 İstatistiksel Analiz	64
4 BULGULAR	65
4.1 Tangeretin'in Hiperglisemi Üzerine Etkisi	65
4.2 Tangeretin'in Diyabetik Sıçanların Motor Aktiviteleri Üzerine Etkisi	65
4.3 Tangeretin'in Diyabetik Nöropatik Ağrı Parametreleri Üzerine Etkisi	67
4.3.1 Mekanik Hiperaljezi Üzerine Etki	67
4.3.2 Mekanik Allodini Üzerine Etki	68
4.3.3 Termal Hiperaljezi Üzerine Etki	70
5.3.4 Termal Allodini Üzerine Etki	71
4.4 Mekanizma Çalışmalarına İlişkin Bulgular	72
4.4.1 Tangeretin'in Randal Selitto Testi ile Ortaya Koyulan Antihiperaljezik Etkinliğinin Mekanizmasına İlişkin Bulgular	72
4.4.2 Tangeretin'in Dinamik Plantar Testi ile Ortaya Koyulan Antiallodinik Etkinliğinin Mekanizmasına İlişkin Bulgular	76
4.4.3 Tangeretin'in Hargreave's Plantar Testi ile Ortaya Koyulan Antihiperaljezik Etkinliğinin Mekanizmasına İlişkin Bulgular	80
4.4.4 Tangeretin'in Ilık Plaka Testi ile Ortaya Koyulan Antiallodinik Etkinliğinin Mekanizmasına İlişkin Bulgular	84
5 SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER	88
5.1 Sonuç	88
5.2 Tartışma	89
5.3 Öneriler	98
KAYNAKÇA	103

EKLER	1034
ÖZ GEÇMİŞ	136

TABLÖLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1 Diabetes mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması.....	22
Tablo 2.2 Diabetes mellitus'un Komplikasyonları.....	26
Tablo 2.3 Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırılması.....	29
Tablo 2.4 Nöropati Tanısında Kullanılan Testler.....	36
Tablo 2.5 Diyabetik Nöropati Tedavisi için Potansiyel Ajanlar	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1 Flavonoid Temel Yapısı.....	42
Şekil 2.2 Tangeretin Kimyasal Yapısı.....	44
Şekil 3.1 Aktivite Kafesi Test Düzenegi.....	60
Şekil 3.2 Randall – Selitto Test Düzenegi.....	60
Şekil 3.3 Dinamik Plantar Test Düzenegi.....	61
Şekil 3.4 Plantar (Hargreave's) Test Düzenegi.....	62
Şekil 3.5 Sıcak/Soğuk Plaka Test Düzenegi.....	63
Şekil 4.1 10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM), 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) ve 1 g/kg Metformin (MET+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Açlık Kan Glukoz Düzeyleri Üzerine Etkileri.....	65
Şekil 4.2 10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM), 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) ve 1 g/kg Metformin (MET+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Kan HbA1c Düzeyleri Üzerine Etkileri.....	66
Şekil 4.3 10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM) ve 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Aktivitemetre Cihazında Ölçülen Toplam Aktivite Değerleri Üzerine Etkileri.....	66
Şekil 4.4 10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM) ve 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Aktivitemetre Cihazında Ölçülen Ambulatuvar Aktivite Değerleri Üzerine Etkileri	67
Şekil 4.5 10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM), 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) ve 100 mg/kg Gabapentin (GBP+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Randal Selitto Testinde Ölçülen Pençe Çekme Eşiği Değerleri Üzerine Etkileri	68
Şekil 4.6 10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM), 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) ve 100 mg/kg Gabapentin (GBP+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Dinamik Plantar Testinde Ölçülen Pençe Çekme Eşiği Değerleri Üzerine Etkileri	69
Şekil 4.7 10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM), 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) ve 100 mg/kg Gabapentin (GBP+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Hargreave's Plantar Testinde Ölçülen Pençe Çekme Süreleri Üzerine Etkileri	70

Şekil 4.8 10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM), 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) ve 100 mg/kg Gabapentin (GBP+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların İlk Plaka Testinde Ölçülen Reaksiyon Süreleri Üzerine Etkileri.....	71
Şekil 4.9 Yohimbin (5 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperaljezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Randal Selitto Testi).	72
Şekil 4.10 ICI 118,551 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperaljezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Randal Selitto Testi).....	73
Şekil 4.11 WAY 100635 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperaljezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Randal Selitto Testi).	74
Şekil 4.12 AM-251 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperaljezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Randal Selitto Testi).	75
Şekil 4.13 AM-630 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperaljezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Randal Selitto Testi).	76
Şekil 4.14 Yohimbin (5 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Dinamik Plantar Testi).	77
Şekil 4. 15 ICI 118,551 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Dinamik Plantar Test).	77
Şekil 4.16 WAY 100635 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Dinamik Plantar Testi)	78
Şekil 4.17 AM-251 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Dinamik Plantar Testi)	79
Şekil 4.18 AM-630 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Dinamik Plantar Testi).	80

Şekil 4.19 Yohimbin (5 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperaljezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Hargreave's Plantar Testi)	81
Şekil 4.20 ICI 118,551 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperaljezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Hargreave's Plantar Testi)	81
Şekil 4.21 WAY 100635 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperaljezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Hargreave's Plantar Testi)	82
Şekil 4.22 AM-251 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperaljezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Hargreave's Plantar Testi)	83
Şekil 4.23 AM-630 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperaljezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Hargreave's Plantar Testi)	83
Şekil 4.24 Yohimbin (5 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Ilık Plaka Testi).....	85
Şekil 4.25 ICI 118,551 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Ilık Plaka Testi).....	85
Şekil 4.26 WAY 100635 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Ilık Plaka Testi).....	86
Şekil 4.27 AM-251 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Ilık Plaka Testi).....	87
Şekil 4.28 AM-630 (1 mg/kg, <i>i.p.</i>) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Ilık Plaka Testi).....	87

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	: 5- hidroksi triptofan
6-OHDA	: 6-hidroksadopamin
ADA	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Birliği)
AFP	: Alfa-fetoprotein
AGS	: Atipik bez hücreleri
AMPK	: AMP- aktif protein kinaz
ANOVA	: Analysis of Variance (varyans analizi)
APP	: Amiloid öncü protein
ATP	: Adenozin trifosfat
Bax	: Bcl-2 ilişkili x protein
Bcl-2	: Beta cell lymphoma 2
BUN	: Kan üre nitrojeni (Blood urea nitrogen)
CA:15-3	: Meme kanserine özgü belirteç
CAT	: Katalaz
CEA	: Karsinoembryonik antijen
Cmax	: Maksimum konsantrasyon
COX	: Siklooksijenaz
CYP	: Sitokrom
DAG	: Diaçilgliserol
DM	: Diabetes mellitus
DMBA	: 2,4-Dimethoxybenzaldehyde
DNA	: Dioksiribo nükleik asit
DPN	: Diyabetik polinöropati
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DSPN	: Distal simetrik polinöropati
ERK	: Ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz

FDA	: Food and Drug Administration
GABA	: Gama amino bütirik asit
G6PD	: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz
GLUT4	: Glukoz taşıyıcı tip4
GSH	: Glutatyon
HbA1c	: Glukozillenmiş hemoglobin
i.v	: İntravenöz
ICD	: International classification of diseases
IDDM	: Insulin dependent Diabetes mellitus
IDF	: International Diabetes Federation
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
AGEs	: İleri glikasyon ürünleri (Advanced glycation end products)
IL-1 β	: interlökin-1 beta
INS-1	: İnsülinoma-1
JNK	: c-Jun NH2-terminal kinaz
LADA	: Latent Autoimmune diabetes in adults
LDL	: Low-density lipoprotein (düşük yoğunluklu lipoprotein)
LPS	: Lipopolisakkarit
MAPK	: Mitojen aktive edici protein kinazlar
MDH	: Malat dehidrogenaz
MMP	: Matris metalloproteinaz
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NF- κ B	: Nükleer faktör kappa B
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NIDDM	: Non Insulin dependent Diabetes mellitus
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit

O –GlcNAc	: O -bağlı β - N- asetilglukozamin
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
p.o.	: Per oral
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PGE2	: Prostagliandin E
PKC	: Protein kinaz C
PMF	: Polimetoksiflavonlar
RAGE	: Receptor for advanced glycation end-products
RNA	: Ribonükleik asit
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SDH	: Süksinat dehidrogenaz
SGLT	: Sodyum-Glukoz kotransportör
SNRI	: Serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
SSRI	: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
SSS	: Santral Sinir Sistemi
STZ	: Streptozotosin
TEMĐ	: Türk Endokrin Metabolizma Derneği
TENS	: Transkütanöz elektrik sinir stimölasyonu
TGF- β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TH	: Tirozin hidroksilaz
Tmax	: Maksimum konsantrasyona ulaşması için gerekli süre
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü alfa
UV	: Ultraviyole
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
VLDL	: Very low- density lipoprotein (Çok düşük yoğunluklu lipoprotein)

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), karbonhidrat metabolizmasında glukozun yeterince kullanılmadığı, glukoz üretiminin arttığı ve bu durumun kronik hiperglisemi ile karakterize olduğu metabolik bir bozukluktur (American Diabetes Association, 2024). DM, küresel ölçekte en yaygın ölüm nedenlerinden biri olarak kabul edilmekte olup, giderek artan prevalansı nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (World Health Organization, 2019). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) raporuna göre, DM prevalansının 2050 yılına kadar yaklaşık %45 oranında artacağı ve bu artışa bağlı olarak gelişen komplikasyonların sağlık sistemleri üzerinde ciddi bir ekonomik yük oluşturacağı öngörülmektedir (IDF, 2025).

DM hastalarında, kan glukozunun yeterince kontrol altına alınamaması çeşitli doku, organ ve sistemlerde hasara yol açmakta ve durum diyabetik komplikasyonlar olarak tanımlanmaktadır. Söz konusu komplikasyonların önemli düzeyde morbidite ve mortaliteye sebep olduğu bilinmektedir (Uludağ, 2010; Papatheodorou vd., 2017). DM'ye bağlı komplikasyonlar “akut” ve “kronik” olmak üzere iki temel sınıfa ayrılır (Orbay, 2017; Türk Endokrin Metabolizma Derneği, 2024). Kronik komplikasyonlar da mikrovasküler (diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati gibi) ve makrovasküler (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık gibi) komplikasyonlar olmak üzere sınıflandırılırlar (Orbay, 2017; Harding, 2019).

Diyabetin en yaygın komplikasyonlarından biri olan diyabetik nöropati, hem otonom hem santral sinir sistemi (SSS)'ni etkileyebilen özellikte olup, diyabet hastalarının yaklaşık %50'sinde görülür (Boulton, 2007; Antar vd., 2023). Nöropatinin erken evrelerinde tipik olarak el ve ayaklardaki duyuşal sinir uçları etkilenir ve duyuşal belirti ve semptomlar ön plandadır. Ancak hastalık ilerledikçe motor sinir uçları da etkilenebilir. Ağrı, yanma hissi, karıncalanma gibi belirtilerle başlayan tablo, zamanla denge bozuklukları ve his kaybı gibi daha ciddi klinik bulgulara evrilebilir (Bansal vd., 2006; Pham vd., 2015). Bu semptomların, diyabetik nöropatili hastaların yaklaşık %30'unda nöropatik ağrıya dönüştüğü bildirilmiştir (Singh vd., 2014).

Diyabetik nöropatinin patogeneğinde birden fazla mekanizmanın rol oynadığı bilinmektedir. Bu mekanizmalar arasında; ileri glikasyon son ürünlerinin oluşumu, oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışı, poliol yolu aktivasyonu, protein

kinaz C (PKC) aktivasyonu, heksozamin yolu aktivasyonu ve nörotrofik faktörlerdeki değişiklikler yer almaktadır (Singh vd., 2014).

Diyabetik nöropatinin tedavisinde glisemik kontrolün sağlanması ve yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra, hastalığın patogeneze yönelik hedeflere odaklanan tedavi yaklaşımları da önem taşımaktadır. Bunların dışındaki tüm tedaviler, nöropatik ağrıya yönelik semptomatik tedavilerden oluşmaktadır. Farmakolojik tedavi kapsamında, antikonvülsan ilaçlar grubundan pregabalın ve gabapentin, nöropatik ağrının tedavisinde onay almış başlıca ajanlardır. Ayrıca, trisiklik antidepresanlardan amitriptilin ile serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) sınıfından duloksetin ve venlafaksin de diyabetik nöropati tedavisinde yaygın olarak tercih edilen ilaçlar arasında yer almaktadır (Vinik vd., 2013; Mendlik ve Uritsky, 2015). Opioidler, diğer antidepresan ajanlar ve topikal ilaçlar diyabetik nöropati tedavisinde kullanılabilecek alternatif farmakolojik seçenekler arasında yer almaktadır (Vinik vd., 2013; Büyüknacar vd., 2024). Mevcut tedavi yöntemleri hastaların yaşam kalitesini artırmakla birlikte, bu ilaçların yan etki profilleri ve nöropatik ağrının kontrolünde yetersiz kalmaları gibi sınırlılıklar nedeniyle, yeni farmakolojik ajanların geliştirilmesine ve patogeneze temelli tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir.

Flavonoidler, bitkilerde doğal olarak bulunan ikincil metabolitlerdir. Literatürde narenciyelerden elde edilen turunçgil flavonoidlerinin, antikoksidan (Heim vd., 2002; Kukic vd., 2006), antiinflamatuvar (Pan vd., 2010), antibakteriyel, antiviral (Zandi vd., 2011), antitümör (Xiang vd., 2002) gibi çeşitli biyolojik aktivitelerine ilişkin çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Tangeretin, turunçgil kabuklarında bol miktarda bulunan bir pentametoksiflavondur. Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada tangeretin'in; antikarsinojenik (Rooprai, 2001; Lakshmi 2013; Dong, 2014, Das, 2015; Alhamad, 2021), antioksidan (Lee vd., 2016; Anto vd., 2023; Çiçek vd., 2023), antiinflamatuvar ve immünmodülatör (Ho ve Kuo, 2014; Eun vd., 2016; Funaro vd., 2016; Adhikari-Devkota vd., 2019; Li vd., 2019; Wang vd., 2019), nöroprotektif (Datla vd., 2001; Lee vd., 2002; Hashida vd., 2012; Shu vd., 2014; Guo vd., 2017; Yang vd., 2017; Youn vd., 2017; Wu vd., 2018; Yang vd., 2020; Bao vd., 2022; Li vd., 2023; Sedik ve Elgohary, 2023; Peng vd., 2024; Fatima ve Siddique, 2025), hepatoprotektif (Omar vd., 2015; Sugoro vd., 2019; Zheng vd., 2019; Guo vd., 2020; Pangestika vd., 2020; Wu vd., 2020; Ke vd., 2022; Yuengong vd., 2025),

renoprotektif (Lakshmi ve Subramanian, 2014; Arab vd., 2016; Wu vd., 2017; Ahmad vd., 2018), antialerjik (Xu vd., 2019), antihiperkolesterolemik (Kurowska ve Manthey, 2004), antibakteriyel (Yao vd., 2012), antifungal (Wang vd., 2025), gastroprotektif (Susam, 2023), anksiyolitik (Lee, 2018), antidepresan (Güner vd., 2024) ve antidiyabetik (Sunduram vd., 2014; Liu vd., 2018; Guo vd., 2020; Satsu vd., 2021) aktiviteleri rapor edilmiştir. Diğer yandan bu fitokimyasalın diyabetin çeşitli komplikasyonları üzerine de yararlı etkileri olduğu bildirilmiştir (Chen vd., 2018; Kang ve Kang, 2019; Qin ve Jiang, 2020; Sun vd., 2022).

Tangeretin'in yukarıda belirtilen nöroprotektif ve antioksidan özelliklerinin yanı sıra, diyabet ile ilişkili çeşitli patofizyolojik mekanizmalar üzerinde olumlu etkilerinin rapor edildiği önceki çalışmalar temel alınarak; diyabete bağlı olarak gelişen nöropatik ağrı üzerinde terapötik bir potansiyele sahip olabileceği öngörülmektedir. Bu doğrultuda, bu tez çalışmasında tangeretin tedavisinin diyabet kaynaklı nöropatik ağrıya karşı olası etkinliğinin değerlendirilmesi ve bu etkinlikte rol oynayan bazı farmakolojik mekanizmaların ortaya koyulması amaçlanmıştır.

2 ALAN YAZIN

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Diabetes mellitus'un tanımı

DM, insülinin mutlak ya da göreceli eksikliği veya periferik dokularda insüline karşı gelişen direnç sebebiyle oluşan, glukozun aşırı üretildiği ve enerji kaynağı olarak yetersiz kullanıldığı, hiperglisemi ile karakterize, vücutta birçok organı etkileyerek multisistemik tutulumu yol açan, kronik seyirli ve ilerleyici nitelikte bir metabolizma hastalığıdır (Türk Endokrin Metabolizma Derneği, 2024; American Diabetes Association, 2025).

2.1.2 Diabetes mellitus'un epidemiyolojisi

DM 21. yüzyılın en hızlı yayılım gösteren ve giderek büyüyen sağlık sorunlarından biridir. IDF'nin verilerine göre 2024 yılında dünya genelinde yetişkin nüfusta (20-79 yaş arası) diyabetli birey sayısının 589 milyon olduğu tahmin edilmekte; bu sayının 2050 yılında 852,5 milyona ulaşarak %45 oranında bir artış göstereceği öngörülmektedir. Bunun yanında, 2024 yılında 635 milyon kişinin bozulmuş glukoz toleransına ve 488 milyon kişinin bozulmuş açlık glukozuna sahip olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, 2024 yılında 20-79 yaş arası 3,4 milyondan fazla insanın diyabete bağlı nedenlerden öldüğü tahmin edilmektedir (IDF, 2025). Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, 2019 yılında diyabet, küresel düzeyde en sık görülen ölüm nedenleri arasında 9. sırada yer alırken, bu sıra üst-orta gelirli ülkelerde 6'ya yükselmektedir (World Health Organization, 2019). Bu artışın, yaşlı nüfusun büyümesi, kentleşme, yaşam tarzındaki değişiklikler, obezite sıklığındaki artış ve azalan fiziksel aktivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. DM ve ilişkili komplikasyonların, bireyler ve ailelerin yanı sıra sağlık sistemlerine ve genel olarak ülke ekonomilerine yüksek maliyet oluşturduğu bildirilmektedir. Diyabete bağlı küresel sağlık harcamalarının, yetişkinler için 2024 yılında 1 trilyon Amerikan dolarını aşmış olduğu ve artmaya devam edeceği öngörülmektedir (IDF, 2025).

IDF'nin raporuna göre Türkiye, 2024 yılında 20-79 yaş arası diyabetli hasta sayısı bakımından ilk sırada yer almaktadır. 9,6 milyon olan hasta sayısının 2050 yılında 14,1 milyon'a ulaşacağı öngörülmektedir. Aynı raporda Türkiye'de 20-79 yaş arasında 4.4 milyon (%45,5) tanı koyulmamış diyabet hastası olduğu da bildirilmiştir (IDF, 2025).

2.1.3 Diabetes mellitus'un tanı kriterleri

Amerikan Diyabet Birliği 'ne (American Diabetes Association, ADA) göre DM'nin tanı kriterleri şu şekildedir:

Aynı veya farklı test numunesinde yapılan en az iki ardışık ölçümde;

1. Açlık plazma glukoz düzeyinin, en az 8 saatlik kalori alımının olmadığı bir dönemin ardından yapılan ölçümde 126 mg/dL veya üzeri olması
2. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında, glukoz yüklemesini takiben 2. saat plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde saptanması
3. Glukozillenmiş hemoglobin (HbA1c) düzeyinin %6.5 veya daha yüksek olması
4. Hiperglisemiye özgü klinik belirtiler veya hiperglisemik kriz durumu bulunan bireylerde rastgele yapılan plazma glukoz ölçüm değerinin 200 mg/dL ve üzeri bulunması kriterlerinden herhangi birinin olmasıdır (ADA, 2025).

Bununla birlikte, iştahsızlık, ağız kuruluğu, poliüri, polidipsi, noktürni, kilo kaybı, bulanık görme, vulvovajinit, ciltte kuruluk, ayaklarda uyuşma ve yanma, yorgunluk ve mantar enfeksiyonları gibi semptomlar da DM'nin klinik bulgu ve belirtileri arasında yer almaktadır (Türkiye Diyabet Vakfı, 2025).

2.1.4 Diabetes mellitus'un etiyolojik sınıflaması

DSÖ, DM için ilk sınıflandırma sistemini 1965 yılında geliştirmiştir. Bu sınıflandırmada, yaş gruplarına göre infantil (çocukluk çağı), genç, yetişkin ve yaşlı olarak bir ayırım yapılmış; ayrıca juvenil tip, kırılğan, gestasyonel, pankreatik, endokrin ve iyatrojenik tip gibi farklı diyabet alt tipleri tanımlanmıştır (World Health Organization, 1965).

DM'nin yaygın olarak kabul edilen ilk sınıflandırılması ise DSÖ tarafından 1980 yılında yapılmış ve 1985 yılında güncellenerek yayımlanmıştır. Her iki sınıflandırmada da, insülin bağımlı Diabetes mellitus (IDDM, Tip 1), insülin bağımlı olmayan Diabetes mellitus (NIDDM, Tip 2), diğer tipler, bozulmuş glukoz toleransı ve gestasyonel Diabetes mellitus yer almaktadır. Bu sınıflandırma, geniş çapta kabul görerek 1991 yılında Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasına ve 1992 yılında Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasının 10. Revizyonuna (ICD-10) yansıtılmıştır (World Health Organization, 1999). DSÖ tarafından 1999 yayınlanan kılavuz, 2019 yılında güncellenerek Tip1 ve Tip2 diyabetin alt tipleri kaldırılmış ve yeni diyabet türleri eklenmiştir (World Health Organization, 2019).

Tablo 2.1

Diabetes Mellitus'un Etiyolojik Sınıflandırılması

-
1. **Tip 1 DM**
 2. **Tip 2 DM**
 3. **Gestasyonel diabetes mellitus**
 4. **Diyabetin Hibrit Formları**
 - **Yavaş gelişen bağışıklık aracılı diyabet (LADA)**
 - **Ketozise eğilimli tip 2 diyabet**
 5. **Diğer Spesifik Tipler**
 - A-Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt
 - B-İnsülin etkisinde genetik defekt
 - C-Ekzokrin pankreas hastalıkları
 - D-Endokrinopati
 - E-İlaç veya kimyasal ajanlar
 - F-Enfeksiyonlar
 - G-İmmün aracılıklı nadir diyabet formları
 - H- DM ile ilişkili diğer genetik bozukluklar
-

Kaynak: WHO, 2019; Antar vd., 2023

2.1.4.1 Tip 1 Diabetes mellitus

Tip 1 DM, pankreasın Langerhans adacıklarında yer alan beta hücrelerinin yıkımı sonucunda ağır ve mutlak bir insülin yetmezliği ile ortaya çıkan bir diyabet tipidir. DM olgularının %5-10 kadarını oluşturduğu bilinmektedir (ADA, 2012; Katzung, 2012). Tüm yaş gruplarında görülebilen Tip 1 DM'nin, özellikle çocukluk çağına meydana geldiği bilinmektedir ve çocukluk çağı kronik hastalıkları arasında birinci sırada yer almaktadır (Çolak, 2012). Tip 1 DM'nin semptomları arasında hızla gelişen hiperglisemi, kilo kaybı ve diyabetik ketoasidoz belirtileri yer almaktadır (Landin vd., 1990). Tip 1 DM insidansını etkileyen birçok faktör bulunmakla birlikte; yaş, coğrafi farklılıklar, genetik yatkınlık, etnik köken ve çevresel etmenlerin bu faktörler arasında olduğu bilinmektedir (Çolak, 2012).

Tip1 DM, klasik sınıflandırma sisteminde immün ve idiyopatik olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır (Katzung, 2012). İmmün kaynaklı diyabet, Tip 1A olarak adlandırılmakta olup, insülin bağımlı diyabet veya gençlikte başlayan diyabet isimleriyle de bilinmektedir. Bu diyabet türünün, pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucunda geliştiği kabul edilmektedir. Öte yandan, idiyopatik diyabet (Tip 1B) ise nadir görülen, nedeni tam olarak bilinmeyen, beta hücrelerine yönelik otoimmüniteye dair kanıt

bulunamayan bir Tip 1 DM alt tipidir. Genellikle ketoasidoz atakları ile seyreden bu form, özellikle Asya ve Afrika kökenli bireylerde görülmektedir (Daneman, 2006; Merger vd., 2012).

2019 yılında DSÖ tarafından yayınlanan raporda, Tip1 DM'nin klasik sınıflandırma sisteminin klinik olarak yararlı olmadığı belirtilmiş (World Health Organization, 2019) ve yeni sınıflandırmada Tip 1DM alt tipleri, idiyopatik ve fulminan olarak revize edilmiştir (Antar vd., 2023).

Fulminan Tip 1 DM, ilk olarak 2000 yılında tanımlanmış olup, Tip 1 DM'nin akut başlangıçlı bir alt tipi olarak kabul edilmektedir. Bu formda, hipergliseminin başlamasını takiben kısa sürede diyabetik ketoasidoz gelişir. Hastalık son derece hızlı seyretmekte; pankreatik beta hücrelerinin büyük bir kısmı kısa sürede kaybedilmekte ve insülin üretimi tamamen durmaktadır. Fulminan Tip 1 DM'nin özellikle Doğu Asya popülasyonlarında daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (Imagawa ve Hanafusa, 2011; Antar vd., 2023). ADA ve DSÖ kriterlerinde açık bir şekilde tanımlanmamış olmakla birlikte, klinik açıdan otoimmün fulminan Tip 1 DM ve idiyopatik fulminan Tip 1 DM olmak üzere iki alt gruba ayrıldığı bildirilmiştir (Katahira, 2009).

Tip 1 DM'nin patogenezinde, genetik yatkınlık ile çevresel etmenlerin etkileşimli biçimde rol oynadığı bilinmektedir. Bu faktörlerin etkisiyle otoimmün bir süreç başlamakta ve pankreasın beta hücrelerinin yıkımı sonucunda insülin sekresyonu azalmaktadır. Tip 1 DM tedavisinde mutlak insülin eksikliği nedeniyle insülin tedavisi temel yaklaşım olup; uygun tedavi protokolü ile metabolik dengenin sağlanması ve uzun dönem komplikasyonların en aza indirilmesi mümkün olabilmektedir (Abacı vd., 2007).

2.1.4.2 Tip2 Diabetes mellitus

“İnsüline bağımlı olmayan diyabet” ya da “erişkin başlangıçlı diyabet” olarak da bilinen Tip 2 DM, tüm diyabet vakalarının yaklaşık %90–95'ini oluşturmaktadır. Tip 2 DM'nin patogenezinde insülin direnci ve göreceli insülin eksikliği; insülin direnci varlığında veya yokluğunda insülin salınımında sorun olduğu bilinmektedir (World Health Organization, 2019; ADA, 2025).

DSÖ, özellikle orta ve düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde sık görülen Tip 2 DM'nin; çeşitli kültürel, sosyal ve ekonomik faktörler ile yaşlanan nüfus, sağlıksız yaşam tarzı ve

obeziteye bağlı olarak gelişen ilerleyici, yaygın ve ciddi bir küresel sağlık sorunu olduğunu bildirmiştir (World Health Organization, 2019).

Tip 2 DM, insülin sekresyonunda kısmi bir yetmezliğin yanı sıra insüline karşı dokularda direnç gelişimi ile karakterizedir. Tip 1 DM'den farklı olarak, pankreastaki beta hücrelerinin otoimmün yıkımına bağlı mutlak bir insülin eksikliği söz konusu değildir (Defronzo, 2009; Kanzuk, 2012). Tip 2 DM'li hastalarda, plazma insülin düzeyleri açlıkta ya da yemek sonrası artış gösterse de bu artış glukoz homeostazını sağlamakta yetersiz kalmakta ve insülin direnci gelişmektedir. Artmış insülin direnci ve beta hücre fonksiyonunu etkileyen çeşitli parametrelerle ortaya çıkan Tip 2 DM, çevresel ve genetik faktörlerin karşılıklı etkileşimi sonucu gelişmektedir (Defronzo, 2004; Alp ve Delibaşı, 2015; Emral, 2015). Tip 2 DM'li bireylerin çoğunun aşırı kilolu ya da obez olduğu ve özellikle abdominal bölgede yağ birikiminin arttığı saptanmıştır (World Health Organization, 2019).

Tip 2 DM'nin önlenmesinde; fiziksel aktivite, yaşam tarzı değişiklikleri, hasta eğitimi, dengeli beslenme ve prediyabetin kontrolü gibi önlemler büyük önem taşımaktadır (Özkara ve Başer, 2015). Tedavi sürecinde ise hastanın klinik durumu ve hipergliseminin şiddetine bağlı olarak, farklı etki mekanizmalarına sahip oral antidiyabetik ajanlar tercih edilmektedir.

2.1.4.3 Gestasyonel Diabetes mellitus

Gebelik sürecinde ortaya çıkan ya da tanısı ilk kez bu dönemde koyulan glukoz intoleransı, gestasyonel DM olarak tanımlanmaktadır (Türkiye Diyabet Vakfı, 2019). Yapılan çalışmalar, birçok gestasyonel DM vakasının, gebelik öncesinden itibaren var olan ancak gebelikte uygulanan rutin taramalar sırasında tespit edilen hiperglisemiye temsil ettiğine işaret etmektedir (ADA, 2023).

Gestasyonel DM'nin anne ve fetüs açısından önemli komplikasyonlara yol açabileceği bildirilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında preeklampsi, makrozomi ve doğum travması gibi durumlar yer almaktadır. Ayrıca gestasyonel DM tanısı alan bireylerde doğum sonrası dönemde kalıcı diyabet gelişme riski de bulunmaktadır. Tanı koyulan hastalarda tedavi planı, hipergliseminin şiddetine bağlı olarak oluşturulmaktadır. Bu doğrultuda egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri, insülin tedavisi ve fetüs açısından güvenli olduğu kanıtlanmış farmakolojik ajanlar ile glisemik kontrol sağlanabilmektedir (Öztürk ve Altuntaş, 2015; Çelik ve Rustamova, 2019).

2.1.4.4 Diyabetin hibrit formları

Yavaş gelişen immün aracılı diyabet (Latent otoimmün diyabet, LADA)

Latent otoimmün diyabet (LADA), yetişkinlerde görülen gizli otoimmün diyabet olarak da bilinir ve hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'nin klinik özelliklerini taşıdığı için literatürde "Tip 1,5 diyabet" olarak da adlandırılmaktadır (Scherthaner vd., 2001; Ravikumar vd., 2023). Klinik olarak Tip 2 DM'ye benzer şekilde yavaş seyirle gelişir ve genellikle yetişkin yaşta ortaya çıkar, ancak Tip 1 DM'de olduğu gibi, pankreatik beta hücrelerine karşı gelişen otoantikorların varlığı ile karakterizedir (Antar vd., 2023). LADA hastalarında, Tip 2 diyabet hastalarında da olduğu gibi, başlangıçta oral antidiyabetik ilaçlar ve yaşam tarzı değişiklikleri ile glisemik kontrol sağlanabildiği; ancak hastalığın ilerlemesiyle birlikte beta hücre fonksiyonlarının azaldığı ve insülin tedavisine ihtiyaç duyulduğu bilinmektedir. Bu geçiş süreci, Tip 2 diyabete kıyasla daha kısa sürmektedir (World Health Organization, 2019). Hastalığın başlangıç yaşı, otoantikor varlığı ve tanı anında insülin tedavisine ihtiyaç duyulmaması, LADA'yı diğer diyabet tiplerinden ayırt eden temel kriterler arasında yer almaktadır (Merger vd., 2012).

Ketoze yatkın tip2 diyabet

Ketoze yatkın Tip 2 diyabet, Tip 1 ya da Tip 2 diyabetin bir varyantı olarak farklı şekillerde sınıflandırılan, nispeten yeni tanımlanmış ve benzersiz bir klinik tablo olarak kabul edilmektedir. Karakteristik olarak ketozis atakları ve şiddetli insülin eksikliği ile Tip 1 diyabete veya diyabetik ketoasidoza benzerlik gösteren bu formda, hastaların bu semptomlarının zamanla ortadan kalktığı ve insülin tedavisine ihtiyaç duymadıkları bilinmektedir. Bu yönüyle, başlangıçta Tip 1 diyabete benzemekle birlikte, klinik seyir açısından Tip 2 diyabete daha çok benzediği ifade edilmektedir. Altta yatan patogenezin yeterince aydınlatılmadığı bu tabloda, glukoz toksisitesinin rol oynayabileceği bildirilmiştir (Mauvais-Jarvis vd., 2004; Thomas ve Philipson, 2015).

2.1.4.4 Diğer özgül Diabetes mellitus tipleri

DM'nin diğer özgül tipleri **Tablo 2.1**'de sunulmaktadır. Tanı kriterlerinin Tip1 ya da Tip2 diyabet ile uyumlu olmadığı durumlarda, diğer özgül Diabetes mellitus tipleri düşünülmekte ve tanıya uygun tedavi oluşturulmaktadır (Dinççağ, 2011).

2.1.5 Diabetes mellitus'un komplikasyonları

Diyabet hastalarında kan glukoz düzeylerinin yeterli şekilde kontrol altına alınamaması, çeşitli doku, organ ve sistemlerde hasara yol açabilmektedir. Bu tür hasarlar, diyabete bağlı ikincil hastalıklar ya da diyabetin komplikasyonları olarak tanımlanmaktadır (Uludağ, 2010). Uluslararası veriler, diyabetin özellikle yüksek gelirli ülkelerde kardiyovasküler hastalıklar, sinir hasarı (nöropati), böbrek yetmezliği (nefropati), görme bozuklukları (retinopati) ve alt ekstremitte amputasyonları gibi ciddi sağlık komplikasyonlarının başlıca nedenlerinden biri olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca söz konusu komplikasyonların, diyabetin prevalansındaki artışla paralel şekilde yükseldiği rapor edilmiştir (IDF, 2025). Diyabetin yaygın olarak bilinen bu komplikasyonlarının yanı sıra; bilişsel gerileme, karaciğer hastalıkları, kanser ve fragilite (zayıflık) gibi diğer sağlık sorunlarının da diyabetle ilişkili olabileceği giderek daha fazla kabul görmektedir. Diyabete bağlı olarak gelişen komplikasyonlar, klinik seyirlerine ve etki sürelerine göre temel olarak akut (ani gelişen) ve kronik (uzun süreli) olmak üzere iki ana grupta değerlendirilmektedir (ADA, 2015; Orbay, 2017).

DM'nin başlıca komplikasyonları **Tablo 2.2**'de verilmiştir.

Tablo 2.2

Diabetes mellitus'un Komplikasyonları

-
- | |
|---|
| A. Akut Komplikasyonlar |
| 1. Diyabetik Ketoasidoz |
| 2. Hiperglisemik hiperozmolar nonketotik koma |
| 3. Hipoglisemi koması |
| 4. Laktik asidoz koması |
| B. Kronik Komplikasyonlar |
| 1. Mikrovasküler komplikasyonlar |
| • Retinopati |
| • Nefropati |
| • Nöropati |
| 2. Makrovasküler komplikasyonlar |
| • Hipertansiyon |
| • Koroner arter hastalığı |
| • Periferik arter hastalığı |
| • Serebrovasküler hastalık |
-

Kaynak: Orbay, 2017

Diyabetin akut komplikasyonları, genellikle hastalığın yeterli düzeyde kontrol altına alınamaması sonucunda ortaya çıkan klinik tablolardır. Tip 1 diyabet hastalarında insülin

eksikliği ile ilişkili olarak gelişen, ketonemi ve metabolik asidozla karakterize *diyabetik ketoasidoz* ve özellikle Tip 2 diyabetli bireylerde ve yaşlı hastalarda ortaya çıkan, belirgin dehidratasyonla seyreden *hiperglisemik hiperozmolar non-ketotik koma* ciddi ve sık karşılaşılan akut komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Bu komplikasyonların, uygun insülin ve sıvı tedavileri ile kontrol altına alınabildiği bildirilmiştir (Orbay, 2017; Eroğlu, 2018; Türkiye Diyabet Vakfı, 2019).

Diyabetin birçok sistem ve organı etkileyen kronik komplikasyonları ise diyabete bağlı mortalite ve morbiditenin büyük bir bölümünden sorumlu tutulmaktadır (Tripathi vd., 2006). Bu komplikasyonlar genellikle uzun süreli ve kontrolsüz hiperglisemi ile ilişkilendirilmekle birlikte, akut hipergliseminin de kronik doku hasarına katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir (Marcovecchio vd., 2011). Hiperglisemiye bağlı gelişen metabolik anormallikler, mikro ve makrovasküler yapıları etkilemektedir (Kikkawa, 2000).

Mikrovasküler komplikasyonlar genellikle retina, renal glomerüller ve periferik sinirlerde gelişmekte; bu durum retinopati, nefropati ve periferik nöropati gibi klinik tablolarla sonuçlanmaktadır (Çetinkalp, 2015). Öte yandan, makrovasküler komplikasyonlar; kardiyovasküler hastalıklar, miyokard enfarktüsü, inme ve alt ekstremitte gangreni gibi ciddi damar hastalıklarını kapsamaktadır. Bu tür makrovasküler olayların patofizyolojisinin, diyabetik bireylerde diyabetik olmayanlara kıyasla daha ağır seyirli olduğu bildirilmektedir (Vinik vd., 2013).

Literatürdeki bulgular, makrovasküler komplikasyonların gelişiminde yalnızca hipergliseminin değil, aynı zamanda insülin direncinin de etkili olduğunu ortaya koymaktadır (Ginsberg, 2000). Hiperglisemiye eşlik eden ve damar geçirgenliğinde artışa yol açan patofizyolojik değişiklikler arasında; nitrik oksit (NO) gibi vazodilatörlerin aktivitesinde azalma, anjiyotensin II ve endotelin-1 gibi vazokonstriktörlerin aktivitesinde artış ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi geçirgenlik düzenleyici faktörlerdeki değişiklikler yer almaktadır. Bu mekanizmaların vasküler komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmektedir (Tripathi vd., 2006; Çetinkalp, 2015).

2.2 Diyabetik Nöropati

2.2.1 Diyabetik nöropatinin tanımı

Nöropati, periferik sinirlerin hasarı ya da bu sinirleri etkileyen bir hastalık durumu olarak tanımlanmaktadır (Deniz, 2013). Diyabetik nöropati ise uzun süreli diyabet varlığında, sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyerek çeşitli klinik belirtilerle ortaya çıkan, ağrı ve belirgin morbidite ile karakterize, duysal fonksiyon kaybıyla seyreden bir komplikasyondur (Boulton vd., 2005; Feldman vd., 2020). Bu durum, DM'nin seyri sırasında klinik ya da subklinik düzeyde ortaya çıkabilen periferik sinir tutulumunu tanımlamaktadır (Terzi vd., 2004; Singh vd., 2014). Diyabetik nöropati tanısı konulmadan önce metabolik, toksik, kalıtsal, nutrisyonel, travmatik, kompresif, enfeksiyöz, immün aracılı ya da neoplastik gibi diğer olası periferik nöropati nedenlerinin dışlanması gerekmektedir (Singh vd., 2014). Nöropati etkilenen sinirin fonksiyonuna bağlı olarak otonom, duysal veya motor sistem üzerinde etkiler oluşturabilir (Uludağ, 2010).

Diyabetik nöropati, diyabetin uzun vadeli komplikasyonları arasında en yaygın görülen ve en yüksek sağlık harcamalarına neden olan durumlardan biri olarak kabul edilmektedir. Bu komplikasyonun, diyabetli bireylerin yaklaşık %50'sini etkilediği bildirilmiştir (Boulton, 2007). Yapılan çalışmalarda, diyabetik nöropati prevalansının referans hastanelerde gerçekleştirilen taramalarda yaklaşık %30, toplum düzeyindeki taramalarda ise %10–20 arasında değiştiği, yıllık insidansının ise yaklaşık %2 olduğu bildirilmiştir (Tan, 2009).

2.2.2 Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması

Diyabetik nöropatiler, etki süreleri ve etkiledikleri anatomik bölgelere göre çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırmalardan biri, nöropatileri akut ve kronik formlar olarak ayırırken; bir diğeri, etkilediği sinir dağılımına göre fokal (mononöropatiler), multifokal (diyabetik amiotrofi) ya da jeneralize ve simetrik nöropatiler olarak sınıflandırmaktadır. Klinik açıdan en yararlı olduğu kabul edilen sınıflandırma ise, en sık görülen form olan tipik distal simetrik polinöropati (DSPN) ile daha az rastlanan atipik nöropatileri birbirinden ayıran sistemdir (Smith ve Singleton, 2012).

Diyabetik nöropatinin sınıflandırması **Tablo 2.3**'de sunulan şemada detaylandırılmıştır (Pop-Busui vd., 2017; İmamoğlu, 2022).

Tablo 2.3

Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırılması

A. Yaygın Nöropati

1. Distal simetrik polinöropati

- a) Primer küçük lif nöropatisi
- b) Primer büyük lif nöropatisi
- c) Karışık küçük lif veya büyük lif nöropatisi (en yaygın)

2. Otonomik nöropati

a) Kardiyovasküler

- Azalmış kalp atım değişkenliği
- İstirahat taşikardisi
- Ortostatik hipotansiyon
- Ani ölüm (malign aritmi)

b) Gastrointestinal

- Diyabetik gastroparezi
- Diyabetik enteropati
- Kronik hipomotilite

c) Ürogenital

- Diyabetik sistopati
- Erektile disfonksiyon
- Kadın seksüel disfonksiyon

d) Sudomotor disfonksiyon

- Distal hipohidrozis/ anhidrozis
- Hipoglisemi farkındalığının olmaması
- Anormal pupiller fonksiyon

B) Mononöropati (atipik formlar)

- 1. İzole kranial ya da periferik sinir
- 2. Mononöritis multipleks

C) Radikülopati veya poliradikülopati

- 1. Radikülopleksus nöropati
- 2. Torasik radikülopati

Kaynak: Pop-Busui vd., 2017; İmamoğlu, 2022

Distal Simetrik Polinöropati

DSPN, diyabetik nöropatiler arasında en yaygın görülen form olup, diyabetik periferik nöropatinin en sık karşılaşılan tipi olarak kabul edilmektedir. Bu tablo, hem Tip 1 hem de

Tip 2 diyabetli hastalarda gelişebilmektedir. Özellikle Tip 2 DM'li hastalarda tanı esnasında DSPN'nin hali hazırda mevcut olabileceği bildirilmiştir (Sinnreich vd., 2005).

DSPN sinsice başlayıp çok yavaş ilerleyen bir nöropati türü olarak tanımlanmakta olup, semptomların ani başlangıcı veya hızlı kötüleşmesi, DSPN olasılığını dışlar (Oh, 2020). DSPN'nin yaygın semptomları arasında, distal alt ekstremitelerde başlayan yanma, karıncalanma ve güçsüzlük yer almakta; bu semptomlar hastaların yaklaşık %30'unda nöropatik ağrıya dönüşmektedir. Tüm diyabetli bireylerin yaklaşık %20'sinde bu durum rapor edilmiştir (Singh vd., 2014). İğnelenme, karıncalanma ve yanma gibi bulgular hastalığın pozitif duyuşal semptomları olarak kabul edilirken; uyuşukluk ve duyuşal kayıp gibi negatif semptomlar da gözlenebilmektedir (Davies vd., 2006). Her beş hastadan birinde pozitif semptomlara ağrı eşlik etmektedir. Bu hastalarda allodini (uyaranlara karşı ağrı), hiperestezi (hafif uyaranlara karşı aşırı duyarlılık) ve hiperaljezi (ağrılı uyaranlara karşı artan yanıt) gelişebildiği rapor edilmiştir. Semptomatik kas güçsüzlüğü genellikle hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkmaktadır (Teskfaye, 2009; Vinik vd, 2013).

Periferel diyabetik nöropati (DPN) genellikle ayak parmaklarında başlamakta ve zamanla proksimal yönü izleyerek ilerlemektedir. Alt ekstremitelere yerleştikten sonra üst ekstremiteleri de etkileyerek, duyuşal kaybın “eldiven ve çorap” tarzında tipik bir dağılım göstermesine yol açmaktadır (Teskfaye, 2010). Bu semptomlar düzensiz aralıklarla görülebileceği gibi sürekli de olabilir ve birçok hastada depresyon, uyku bozuklukları ve yaşam kalitesinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (Carmichael vd., 2021). Uyuşukluk ve hassasiyet birlikte görülebilir; çoğunlukla duyuşal sinirler etkilenmekle birlikte, nadiren motor sinir tutulumu da söz konusu olabilir. Bu durumda, ayaklardaki küçük kaslarda atrofi gelişebilir ve hareket kısıtlılığı gibi ileri dönem semptomlar ortaya çıkabilir (Atmaca, 2015; İmamoğlu, 2022).

Diyabetik nöropatiler aynı zamanda ayak ve ayak bileği kırıklarına yatkınlık, ülserasyon ve alt ekstremitel amputasyonları gibi ciddi morbiditeler ile de ilişkilidir (Smith ve Singleton, 2012; Singh vd, 2014). Bununla birlikte, diyabetik nöropatili bireylerin yaklaşık %50'sinde herhangi bir klinik semptomun bulunmadığı bildirilmiştir. Bu asemptomatik olgular, tanı ve tedavi sürecinde gecikmelere yol açabileceği için özel önem taşımaktadır (İmamoğlu, 2022).

Otonom Nöropati

Bu semptomlar arasında istirahatte taşikardi, ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, kabızlık, ishal, erektil disfonksiyon, nörojenik mesane, sudomotor disfonksiyon ve terleme bozuklukları yer almaktadır (Pop-Busui vd., 2017). Özellikle küçük sinir liflerinin tutulumu sonucu alt ekstremitelerde terleme azalmakta ve sıcaklık artmaktadır. Derinin kuruması ile birlikte ciltte çatlaklar oluşmakta; bu durum enfeksiyon ve doku nekrozu gelişimine zemin hazırlayarak diyabetik ayak ülserlerinin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Perez-Favila vd., 2019).

Mononöropatiler

Mononöropatiler, diyabetik nöropatilerin yaklaşık %5,8'ini oluşturmakta olup, ani başlangıçlı ve sınırlı seyirli klinik tablolardır (Boulton vd., 2005). Bu tablolar, tek bir periferik sinirin tutulumu ile karakterizedir (Campbell, 2021). Genellikle yaşlı bireylerde görülen mononöropatiler, çoğunlukla ağrılı seyir gösterir ve 6 ila 8 hafta içerisinde kendiliğinden düzelme eğilimindedir. En sık etkilenen sinirler arasında medyan, ulnar, radial ve peroneal sinirler yer alırken, kraniyal sinir tutulumu oldukça nadirdir (Vinik vd., 2013).

Radikülopleksus Nöropati (Diyabetik Amiyotrofi)

Radikülopleksus nöropatisi, diğer adıyla diyabetik amiyotrofi, özellikle Tip 2 diyabetli bireylerde görülen, kilo kaybıyla ilişkili, ağrılı ve asimetrik seyirli bir alt ekstremitte nöropatisidir. Bu nöropatik form, çoğunlukla erkek hastalarda izlenmekte olup, başlangıçta tek taraflı uyluk ağrısı ile ortaya çıkar ve sonrasında motor güçsüzlük gelişimi ile karakterizedir (Dyck ve Windebank, 2002).

Diyabetik nöropatiler, hasar gören sinir lifi tipine göre de sınıflandırılabilirler (Vinik vd., 2013).

Küçük lifli nöropatiler

- Küçük, ince miyelinli ve miyelinsiz C lifleri etkilenmektedir.
- Yanma, yüzeyel ve yansıyan ağrı, hiperaljezi ve allodini gibi pozitif semptomlarla karakterizedir.
- Soğuk ve sıcak termal histe bozulma, azalmış terleme, kuru cilt ve soğuk ayaklar tipiktir.

- Sinir iletim hızı testlerinde negatif bulgular vardır, deri biyopsilerinde kutanöz sinir liflerinin kaybı mevcuttur.
- Ayak ülseri sonrası amputasyon riski bu grupta daha yüksektir.

Büyük lifli nöropatiler

- Büyük miyelinli, hızlı iletilen duyuşal veya motor sinir lifleri etkilenmektedir.
- Duyuşal ataksi (ördek gibi paytak yürüme), el ve ayaklarda kas gücü kaybı ve küçük kas gruplarının atrofişisi sık görölmektedir.
- Titreşim algısında azalma, derin ve kemirici tarzda ağrı, zeminde garip his, sayfa çeviremememe, madeni para ayırt edememe gibi fonksiyonel kayıplar tanımlanmaktadır.
- Artmış cilt kanlanması ve sıcak ayaklar gözlenebilir.
- Bu bireylerde düşme ve kırık gelişme riski daha yüksektir.

DPN hastalarının çoğunda hem küçük hem de büyük liflerin etkilendiğı “karışık nöropati” tablosu gözlenmektedir.

2.2.3 Diyabetik nöropatinin patogenezi

Diyabetik nöropatinin patogeneğinde metabolik bozukluklar, vasküler hasar, genetik yatkınlık, bağışıklık sistemi düzensizlikleri ve nörotrofik faktörlerdeki değışimlerin birlikte etkili olduğı gösterilmiştir. Ancak bu faktörler arasında metabolik ve vasküler bozuklukların temel patofizyolojik mekanizmalar olduğı düşünülmektedir (Terzi, 2005). Kronik hipergliseminin, DPN nin altında yatan başlıca metabolik faktörleri oluşturduğı ifade edilmiştir (Sima ve Sugimoto, 1999).

Hiperglisemi, vasküler dirençte artışa ve sinir dokusunda hipoksi gelişimine neden olmaktadır. Periferik sinirlerde artan glukoz konsantrasyonu; sorbitol düzeylerinde yükselme, NO düzeylerinde azalma ve sodyum-potasyum ATPaz aktivitesinde bozulma ile sonuçlanmakta; bu durum sinir hücrelerinde hasar ve iskemiye neden olmaktadır. Hipergliseminin uzun süre kontrol altına alınamadığı durumlarda ise sinir dokuda vazoaktif maddelerin birikimi, hücreşel lipid metabolizmasında bozulma, nöronal fonksiyonların zayıflaması, sinir kan akımında azalma ve oksidatif stresin artması gibi çeşitli biyokimyasal değışikliklerin geliştiğı rapor edilmiştir. Tüm bu süreçlere ek olarak, nörotrofik faktör düzeylerindeki azalma da sinir hasarının ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (Sima, ve Sugimoto, 1999; Singh vd., 2014; Görgölü, 2022).

Diyabetik nöropatinin patogenezinde rol oynayan temel mekanizmalar arasında; ileri glikasyon son ürünleri oluşumu, oksidatif stres ve ROS üretimi, poliol yolu aktivasyonu, PKC aktivasyonu, heksozamin yolağı ve nörotrofik faktörlerdeki değişiklikler yer almaktadır. Söz konusu mekanizmalar aşağıda özetlenmiştir.

2.2.3.1 İleri glikasyon son ürünleri oluşumu

Hiperglisemi varlığında, dokularda artan glukoz düzeyi glukoz metabolizmasının çeşitli yollarını aktive etmektedir. Bu süreçte glioksal, 3-deoksiglukozon ve metilglioksal gibi reaktif di-karbonil bileşikler oluşmakta; bu bileşikler ise hücre içi ve hücre dışı proteinlerin amino asit kalıntılarıyla etkileşerek ileri glikasyon son ürünlerinin (Advanced glycation end products, AGEs) meydana gelmesine neden olmaktadır (Tahrani vd., 2010).

AGEs'lerin hücresel düzeyde hasar oluşturan çeşitli etkileri bulunduğu bildirilmiştir. Hücre içi proteinleri modifiye ederek, gen transkripsiyonu ve endositoz gibi temel hücre işlevlerinde fonksiyonel değişikliklere yol açabildikleri; ayrıca hücre dışı matriks yapılarını etkileyerek hücre sinyalizasyonunu bozabildikleri rapor edilmiştir. Bununla birlikte, AGEs'lerin özgül reseptörlere (RAGE, receptor for advanced glycation end-products) bağlanarak; interlökin-1 β (IL-1 β), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) ve vasküler hücre adezyon molekülü gibi inflamatuvar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salınımını artırdığı gösterilmiştir (Tahrani vd., 2010; Vinik vd., 2013; Singh vd., 2014).

2.2.3.2 Oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin üretimi

Kronik hiperglisemi varlığında, glukozun oto-oksidasyonu ROS üretimini artırarak oksidatif stresin oluşmasına neden olmaktadır (Johansen vd., 2005). Aşırı ROS üretimi sonucunda hücre içi lipid, protein ve DNA yapılarında oksidatif hasarın meydana geldiği bildirilmiştir. Artan oksidatif stres; mitokondriyal disfonksiyona, aksonal dejenerasyona ve nihayetinde hücre ölümüne yol açmaktadır (Edwards vd., 2008).

Hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkan redoks dengesizliğinin; protein oksidasyonu ve dislipidemiyle ilişkili olduğu, özellikle plazma trigliserit düzeylerinde artışa yol açtığı bildirilmiştir. Diyabete eşlik eden dislipidemi, erken ateroskleroz gelişimiyle birlikte sinir dokularına giden kan akımını azaltarak perfüzyon bozukluklarına ve buna bağlı sinir fonksiyon kayıplarına yol açabilmektedir.

Hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabette ROS üretiminin arttığı; buna ek olarak, AGEs, poliol yolu, PKC aktivasyonu ve heksozamin biyosentez yolu gibi diğer metabolik mekanizmaların da ROS üretimini tetiklediği bildirilmiştir (Singh vd., 2014).

2.2.3.3 Poliol yolağı aktivasyonu

Kronik hiperglisemi durumunda, glukoz metabolizmasının alternatif yollarından biri olan poliol yolu aktif hâle gelmektedir. Bu metabolik yolda, aldoz redüktaz enzimi, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) koenzimi aracılığıyla glukozu bir poliol olan sorbitole dönüştürmektedir. Sorbitol ise daha sonra sorbitol dehidrogenaz enzimiyle fruktoza çevrilmektedir. Ancak diyabetik bireylerde bu dönüşüm süreci dengesiz ilerlemekte ve hücre içinde sorbitol birikimine neden olmaktadır. Hücre içinde sorbitol birikimi, ozmotik stres oluşturarak hücresel bütünlüğü bozmaktadır. Bu durum, Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesinin azalmasına ve hücre içi elektrolit dengesizliklerine yol açmaktadır. Oluşan bu bozulmalar, sinir hücrelerinde elektrofizyolojik işlevlerin aksamasına ve sinir iletiminde bozukluklara neden olur. Ayrıca, sorbitol üretimi sırasında NADPH'nin aşırı tüketilmesi, antioksidan savunma sisteminin zayıflamasına neden olmaktadır. NADPH düzeylerindeki azalma, glutasyon ve NO üretiminin düşmesine yol açmakta; bu durum ise oksidatif stresin artmasına ve endotel hücre fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunmaktadır (Yagihashi vd., 2001; Oyama vd., 2006).

2.2.3.4 Protein kinaz C aktivasyonu

Hiperglisemi koşullarında, hücre içi glukoz düzeylerinin artmasıyla birlikte diaçilgliserol (DAG) sentezinin arttığı ve bunun sonucunda protein kinaz C izoformlarının aktivitesinin yükseldiği bildirilmiştir (Brownlee, 2005; Geraldine ve King, 2010). PKC, normal fizyolojik koşullarda hücresel büyüme, farklılaşma ve gen ekspresyonu gibi süreçlerde görev almakta; ancak patolojik aktivasyonunun artması, diyabete bağlı çeşitli hücresel disfonksiyonların gelişmesine yol açmaktadır. PKC aktivasyonu ile birlikte endotel disfonksiyonu, vasküler geçirgenlikte artış, bazal membran kalınlaşması, damar lümeninde daralma ve kan akımında azalma gibi patolojik değişikliklerin ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Ayrıca PKC, hücre içi sinyal iletim yollarını da etkileyerek mitojen aktive edici protein kinazlar (MAPK), sitozolik fosfolipaz A₂ ve Na^+/K^+ -ATPaz gibi enzimlerin aktivitesini değiştirmekte; bu yolla çeşitli transkripsiyon faktörlerinin regülasyonunu bozabilmektedir (Geraldine ve King, 2010).

Bununla birlikte, PKC'nin aktivasyonu önemli bir proinflamatuvar transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF- κ B) yolunu da uyararak, NADPH oksidaz aracılığıyla ROS üretimini artırmakta ve böylece oksidatif stresin daha da şiddetlenmesine neden olmaktadır (Brownlee, 2005).

2.2.3.5 Heksozamin yolağı aktivasyonu

Fizyolojik koşullarda, heksozamin biyosentez yolunun glukoz metabolizmasına katkısı sınırlı olup yaklaşık %2–5 düzeyindedir. Ancak hiperglisemi varlığında, bu yolda belirgin bir aktivasyon artışı meydana geldiği bildirilmiştir (Semba vd., 2014).

Artan glukoz akışı heksozamin yolunu aktive etmekte; bu da glukozun diğer yollarla kullanımını artırarak glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) aracılı NADPH üretimini dolaylı olarak azaltabilmektedir. Antioksidan savunma sisteminin zayıflaması, oksidatif stresin artmasına katkıda bulunmakta ve hücrel hasar oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, heksozamin yolunun aşırı aktivasyonu sonucunda, insülin direnci gelişiminde rol oynayan O-GlcNAc (O-bağı β -N-asetilglukozamin) düzeylerinde artış meydana geldiği; glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) translokasyonunun bozulmasıyla da insüline duyarlılığın azaldığı bildirilmiştir (Yang vd., 2008; Çetiner ve Rakıcıoğlu, 2019).

2.2.3.6 Nörotrofik faktörlerdeki değişiklikler

Sinir büyüme faktörü (NGF), diğer nörotrofinler ve IGF-1 ile birlikte, nöronal gelişim, farklılaşma ve onarım süreçlerinde görevli çeşitli nöronal proteinlerin transkripsiyonel ve translasyonel düzeyde düzenlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Diyabetik koşullarda bu nörotrofik faktörlerin ekspresyon düzeylerinde azalma meydana geldiği ve buna bağlı olarak nöronal yapısal proteinlerin sentezinde çeşitli bozuklukların ortaya çıktığı bildirilmiştir (Sima, 1999). Nörotrofik desteğin azalması, nöronal dejenerasyon sürecini hızlandırmakta ve diyabetik nöropatinin ilerlemesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır.

2.2.4 Diyabetik nöropatinin risk faktörleri

Diyabetik nöropati oluşumuyla ilişkili olduğu düşünülen başlıca risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir (Görgülü vd., 2022).

- İleri yaş
- Hipergliseminin şiddeti ve süresi
- Glisemik değişkenlik

- Metabolik sendrom
- Hipertansiyon
- Obezite
- Dislipidemi
- Sigara kullanımı
- Aşırı alkol tüketimi
- Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseritemi

2.2.5 Diyabetik nöropatinin tanısı

Diyabetik nöropati tanısında öncelikle ayrıntılı bir hasta öyküsünün alınması ve dikkatli bir klinik muayenenin yapılması gerekmektedir. Diyabetin tipi ve süresi belirlendikten sonra, kapsamlı bir fizik muayene ile hastanın duyuşal ve motor fonksiyonları değerlendirilir (Vinik vd., 2013).

Tanıda kullanılabilecek objektif nörolojik testler arasında kantitatif duyuşal testler, deri biyopsisi ile intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun değerlendirilmesi, korneal konfokal mikroskopi, sudomotor fonksiyon testleri ve sinir iletim çalışmaları yer almaktadır. Klinik tablonun niteliğine bağlı olarak, atipik olguların ayırıcı tanısında serum B12 düzeyi, tiroid fonksiyon testleri, otoimmün belirteçler, beyin omurilik sıvısı incelemeleri, genetik testler, sinir kökü ve periferik sinir görüntüleme yöntemleri ile sinir biyopsileri de gerekli olabilir (Callaghan vd., 2020; Feldman vd., 2020).

Diyabetik nöropati tanısında kullanılabilecek testler ve özellikleri **Tablo 2.4**'te özetlenmiştir.

Tablo 2.4

Nöropati Tanısında Kullanılan Testler

Test	Avantajları	Dezavantajları
NCS (Sinir iletim testi)	Diyabetik nöropatide altın standart, hassas, tekrarlanabilir	Sadece büyük lifler değerlendirilir
QST (Kantitatif duyuşal test)	Hem büyük hem küçük lifleri değerlendirir	Özel ekipman gerekir
AFT (Otonomik fonksiyon test)	Objektif, kantitatif	Orte derece duyarlı
QSART(Sudomotor refleks test)	Küçük liflerin ölçümü	İnvaziv işlem

Kaynak: Oh,2020

2.2.6 Diyabetik nöropatinin tedavisi

Diyabetik nöropati tedavisinde birden fazla tedavi hedefi bulunmaktadır. Bu hedefler; glisemik kontrolün sağlanması, altta yatan spesifik patojenik mekanizmaların yönetilmesi, nöropatiye bağlı semptomların giderilmesi ve yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanmasıdır. Ayrıca gelişebilecek komplikasyonların etkin bir şekilde yönetilmesi ve ayak bakımının sürdürülmesi de önem taşımaktadır (Vinik vd., 2013; Atmaca, 2015).

2.2.6.1 Glisemik kontrolün sağlanması

Glisemik kontrolün sağlanmasının, özellikle Tip 1 diyabette diyabetik nöropatinin başlangıcını ve ilerlemesini önlemede etkili olduğu gösterilmiştir (Boulton vd., 2005; Ziegler vd., 2015). Diyabetik nöropatiye bağlı gelişen nöropatik ağrının yönetiminde, altta yatan hipergliseminin kontrol altına alınması amacıyla, hastanın klinik durumuna göre insülin, diğer antidiyabetik ajanlar veya bu ajanların kombinasyonları kullanılabilir. Ancak glisemik kontrol, ağrının doğrudan tedavisinden ziyade nöropatik süreçlerin ilerlemesini yavaşlatmayı amaçlamaktadır (Singh vd., 2014).

2.2.6.2 Patojenik mekanizmalara yönelik tedaviler

Diyabetik nöropatinin patofizyolojisinde rol oynayan mekanizmaları hedef alan tedavi yaklaşımları, hastalığın progresyonunu yavaşlatmak ve semptomların şiddetini azaltmak amacıyla uygulanmaktadır.

Poliol yolu üzerine etkili olduğu bildirilen sorbinil, tolrestat, ponalrestat, epalrestat, zenarestat ve ranirestat gibi ajanların, aldoz redüktaz enzimini inhibe ederek sorbitol birikimini önlediği, sinir dejenerasyonunu azalttığı ve sinir iletim hızını artırdığı gösterilmiştir (Tahrani vd., 2010; Singh vd., 2014). PKC inhibitörü olan riboksistaurin ile yapılan çalışmalarda ise oksidatif stresin azalmasıyla birlikte duyuusal semptomlarda azalma ve sinir lifi fonksiyonlarında iyileşme rapor edilmiştir (Vinik vd., 2005).

Benfotiamin uygulamasının, AGEs oluşumu ile heksozamin ve PKC gibi çeşitli patojenetik yolları inhibe ederek nöropati gelişimini önleyebildiği ve ağrı semptomlarını hafifletebildiği birçok çalışmada bildirilmiştir (Balakumar vd., 2010). Ayrıca aminoguanidin ve N-fenilaçiltiyazoliyum gibi bileşiklerin AGEs birikimini engellediği, vasküler komplikasyonları azalttığı ve sinir iletim hızını artırdığı gösterilmiştir (Cooper vd., 2000; Jacus ve Rietbrock, 2004).

Diyabetik nöropatinin patogenezinde rol alan ROS inhibisyonu da tedavi stratejileri arasında yer almaktadır. Bu bağlamda α -lipoik asit, koenzim Q10, nikotinamid, resveratrol, rutin, taurin ve trigonellin gibi ajanların oksidatif stresi azaltarak ve ROS oluşumunu engelleyerek nöropati semptomlarını hafiflettiği ve nöronal hasarı iyileştirdiği gösterilmiştir (Singh vd., 2014).

2.2.6.3 Semptomatik tedavi

Diyabete bağlı gelişen nöropatide, glisemik kontrolü hedefleyen yaklaşımlar dışında uygulanan farmakolojik tedaviler genellikle nöropatik ağrının semptomatik yönetimine yöneliktir ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaları etkilemezler (Scheiber, 2015). Semptomatik tedavi kapsamında antidepresanlar, antikonvülsanlar ve opioidler tek başına ya da kombine şekilde kullanılabilir.

Antidepresanlar

Antidepresan ilaçlar, diyabetik nöropatik ağrının tedavisinde sıklıkla birinci basamak farmakolojik ajanlar olarak tercih edilmektedir. Bu ilaçların potansiyel analjezik etkileri, başlıca serotonin ve/veya noradrenalin geri alımının inhibisyonu yoluyla ortaya çıkmakta; ayrıca hiperaljezi ve allodini gelişiminde rol oynayan N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin antagonizması da önemli bir etki mekanizması olarak değerlendirilmektedir (Vinik vd., 2013; Schreiber vd., 2015).

Trisiklik antidepresanlar kronik nöropatik ağrının yönetiminde yaygın olarak kullanılırlar. Özellikle amitriptilin, imipramin, desipramin ve klomipramin bu farmakolojik grubun ilk temsilcileri arasında yer almaktadır (Max vd., 1992). Ağrı fizyopatolojisine yönelik çalışmalarda, gama-aminobütirik asit (GABA)'ın inhibitör etkisindeki azalmanın (disinhibisyon), kronik ağrının gelişiminde kilit rol oynadığı gösterilmiştir. Bu bağlamda, amitriptilinin GABA'nın inhibitör aktivitesini artırabileceği de rapor edilmiştir (Yang vd., 2022). Başlangıçta 25 mg/kg dozda uygulanan amitriptilin'in, kademeli olarak 100 mg/kg doza kadar artırılabilirliği bildirilmiştir (Singh vd., 2014). Özellikle gece saatlerinde ağrının şiddetlendiği olgularda sedatif etkileri nedeniyle tercih edilen trisiklik ajanların; ağız kuruluğu, terleme, konstipasyon gibi antikolinergik ve postural hipotansiyon gibi kardiyovasküler yan etkiler açısından dikkatle kullanılması gerekmektedir (Ulugöl vd., 2002; Tesfaye, 2009). Ayrıca, glokom ya da kardiyak iletim bozukluğu bulunan hastalarda bu ajanların kontrendike olduğu bildirilmiştir (Jang ve Oh, 2023).

Trisiklik antidepresanlar, nöropatik ağrı tedavisinde etkinlik göstermelerine rağmen, geniş yan etki profilleri nedeniyle alternatif tedavi seçenekleri olarak selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) tercih edilmektedir.

SSRI'ler ile yapılan çalışmaların sonuçları fluoksetin'in nöropatik ağrı üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığına; ancak, sitalopram ve paroksetin'in plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde analjezik etki gösterdiğine işaret etmiştir (Max vd., 1992; Tahrani vd., 2010).

Duloksetin ve venlafaksin ile yürütülen çok sayıda çalışma ise bu ajanların plaseboya kıyasla nöropatik ağrıyı anlamlı düzeyde azalttığını ortaya koymuştur. Nitekim duloksetin, FDA tarafından nöropatik ağrı tedavisi için onaylanmış ilk SNRI ajanıdır (Goldstein vd., 2005; Dworkin vd., 2007; Jongen vd., 2013). Ayrıca, ADA tarafından yayınlanan kılavuzda da duloksetin, diyabetik nöropatik ağrının semptomatik tedavisinde birinci basamak tedavi seçenekleri arasında önerilmektedir. Duloksetin için önerilen başlangıç dozu 60 mg/gün'dür (Yang vd., 2022).

Antikonvülzanlar

Pregabalin ve gabapentin, diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde etkinliği çok sayıda çalışmada gösterilmiş olan, GABA analogu yapısında gabapentinoid grubu antikonvülzan ilaçlardır. Gabapentinoidlerin analjezik etkileri, başlıca voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ alt birimlerine bağlanarak kalsiyum akışını azaltmaları yoluyla ortaya çıkar. Bu etkileşim, presinaptik membranla birleşen sinaptik vezikül sayısını azaltarak; başta GABA, glutamat, noradrenalin ve P maddesi olmak üzere çeşitli nörotransmitterlerin salınımını inhibe eder. Sonuç olarak, dorsal kök gangliyonlarından SSS'ye nosiseptif bilgi taşıyan afferent liflerin aktivitesi baskılanır (Alles vd., 2020; James vd., 2022). Pregabalin'in $\alpha 2\delta$ alt birimine bağlanma afinitesinin, gabapentin'e kıyasla yaklaşık altı kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Vinik vd., 2013).

Pregabalin tüm önemli uluslararası kılavuzlarda, ağrılı diyabetik nöropati tedavisinde etkili ve birinci basamak bir ajan olarak önerilmekte olup, bu endikasyon için FDA tarafından da onaylanmıştır (Iqbal vd., 2018; James vd., 2022). Pregabalin için günlük 600 mg doz, etkinliğin en yüksek olduğu doz olarak bildirilmektedir. En sık görülen advers etkiler arasında baş dönmesi, periferik ödem ve somnolans yer almaktadır (Freeman vd., 2008; Azmi vd., 2018). Gabapentin için önerilen başlangıç dozu 900 mg/gün, maksimum doz ise 3600 mg/gün'dür (James, 2022).

Voltaj bağımlı sodyum kanal blokörleri olan karbamazepin, okskarbazepin, topiramat ve lamotrijin de diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde sınırlı kullanım alanına sahip ilaçlardır (Brill vd., 2011). Topiramat, obez Tip 2 diyabetli hastalarda kilo kaybına neden olması nedeniyle potansiyel bir avantaj sunmakla birlikte, bu ilacın kullanımına bağlı advers reaksiyonların sıklığında artış gözlenmiş ve monoterapi olarak etkinliğinin yeterli klinik kanıtla desteklenmediği bildirilmiştir (Paravattil vd., 2016).

Opioidler

Opioid ajanların, standart tedaviyle ağrısı kontrol altına alınamayan hastalarda tercih edildikleri bildirilmiştir. Uluslararası kılavuzlara göre, zayıf opioidler DPN tedavisinde ikinci basamak; güçlü opioidler ise üçüncü basamak ajanlar olarak değerlendirilmektedir (Finnerup vd., 2015). Tramadol, bu grupta yer alan ve orta-şiddetli ağrıların tedavisinde kullanılan zayıf bir opioid analjeziktir. Tolerans gelişimi, bağımlılık potansiyeli ve kötüye kullanım riski diğer opioid ajanlara kıyasla daha düşüktür (Vinik vd., 2013).

Tapentadol, hem μ -opioid reseptör agonisti hem de noradrenalin geri alım inhibitörü olarak çift etkili bir ajan olup, bu özelliği ile klasik opioidlerden ayrılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, kronik DPN'li hastalarda tapentadol'un analjezik etki ve tolere edilebilirlik açısından klasik opioid ajanlara kıyasla üstünlük gösterdiği bildirilmiştir (Vinik vd., 2013; Vadivelu vd., 2015). FDA tarafından diyabetik periferik nöropatik ağrı tedavisi için onaylanmış bu grubun tek üyesi olan tapentadol'un, günde iki kez 100–250 mg dozlarında kullanımıyla etkin analjezik yanıt sağladığı rapor edilmiştir (James, 2022).

Kapsaisin

Lokal kapsaisin uygulamasının, duyuşal sinir uçlarında P maddesi ve muhtemelen diğer nörotransmitterlerin depolarının tükenmesine neden olarak, ağrılı uyaranların periferik sinir liflerinden üst merkezlere iletimini azalttığı bildirilmiştir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, ağrılı nöropatisi olan diyabetik hastalarda %0,075'lik kapsaisin krem ile sekiz haftalık tedavi sonrası ağrıda belirgin azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlandığı rapor edilmiştir (Rains ve Bryson, 1995; Mason vd., 2004).

Lidokain

Lidokain'in, nosiseptörlerde bulunan voltaj bağımlı sodyum kanallarını bloke ederek sinir liflerinin depolarizasyon özelliğini inhibe ettiği; bu yolla ektopik deşarjları engelleyerek ağrı sinyallerinin iletimini baskıladığı bildirilmiştir. % 5 lidokain içeren

topikal yamaların, yüzeyel nöropatik ağrılarda ve diğer farmakolojik ajanlarla kombine tedavilerde ağrıyı azalttığı çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (Baron vd., 2016).

Metanx®

Aktif bileşen olarak L-metilfolat kalsiyum, algae S tozu (Schizochytrium türü yosun), piridoksal-5'-fosfat (aktif B6 vitamini) ve metilkobalamin (aktif B12 vitamini) içeren Metanx®, periferik nöropati ve diyabetik ülserin diyetle yönetimi amacıyla kullanılan bir medikal gıdadır. Periferik nöropatiye bağlı his kaybı yaşayan ve endotel disfonksiyonu bulunan bireylerin özgün besinsel ihtiyaçlarını karşılamak amacıyla kullanılır. Ayrıca, endotel disfonksiyonu ve/veya hiperhomosisteinemi ile ilişkili alt ekstremitte ülserasyonu bulunan hastaların besinsel desteği için de endikedir. Diyabetik nöropatili hastalarda uyuşma, karıncalanma, ağrı, yanma ve allodini gibi semptomlarda iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Vinik vd., 2013).

Diyabetik nöropati tedavisi için gelecekte potansiyel taşıyabilecek ajanlar **Tablo 2.5**'te özetlenmiştir (Sighn vd., 2014).

Tablo 2.5

Diyabetik Nöropati Tedavisi için Potansiyel Ajanlar

İlaç	
Alogliptin	DPP IV inhibitörü
PKF 275-055	DPP IV inhibitörü
KU-32	Hap90 İnhibitörü
MK-801	NMDA reseptör antagonisti
Nabilon	Kannabinoid reseptör agonisti
Rimonabant	Kannabinoid reseptör agonisti
Tapentadol ER	μ -opioid reseptör agonisti- norepinefrin geri alım inhibitörü
NGX-4010	Nosiseptörlerde P maddesi tükenmesi
AVE7688(İlepatril)	Vazopeptidaz inhibitörü
AVT-594	α 4- β 2 nöronal nikotinik reseptör agonisti
Sildenafil	Fosfodiesteraz-5 inhibitörü
BAY 11-7082	InB fosforilasyon inhibitörü
Timozain	P13K/ Akt sinyal yolağı aracılığı ile siyatik sinirde vasküler fonksiyonu korur

Kaynak: Sighn vd., 2014

2.2.6.4 Non-farmakolojik uygulamalar ve yaşam tarzı değişiklikleri

Az sayıda hasta üzerinde yapılan çalışmalarda, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonunun (TENS), diyabetik nöropatinin semptomatik tedavisinde farmakolojik olmayan bir yöntem olarak, primer ya da adjuvan tedavide etkili olabileceği bildirilmiştir (Forst vd., 2004; Jin vd., 2010). TENS'e kıyasla daha az sıklıkla tercih edilen tekrar eden transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), transkraniyal doğru akım stimülasyonu (TDCS) ve spinal kord stimülasyonu (SCS), ağrılı diyabetik periferik nöropati tedavisinde kullanılan diğer nöromodülasyon teknikleri olarak rapor edilmiştir. Bu tekniklerin, nöronal membran polaritesinde değişikliklere yol açarak ağrı algısını modüle ettiği, endojen inhibitör ağrı yollarını düzenlediği ve patolojik sinaptik plastisiteyi tersine çevirdiği bildirilmiştir (Gupta vd., 2021, Petersen vd., 2021).

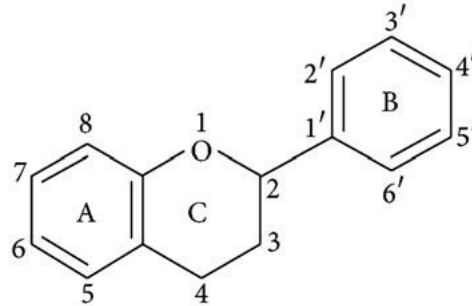
Diyabetik nöropati ve buna eşlik eden ağrıların önlenmesinde; düzenli egzersiz, hipertansiyon, hiperlipidemi ve hipergliseminin kontrolünü hedefleyen diyet programları ile sigara ve alkol kullanımının bırakılmasını içeren yaşam tarzı değişiklikleri de önerilmektedir (Boulton vd., 2005).

2.3 Flavonoidler

Flavonoidler, düşük molekül ağırlıklı polifenolik bileşikler olup; sebzeler, meyveler, kakao, çay ve şarap gibi birçok bitkisel kökenli besinde doğal olarak bulunan ikincil metabolitlerdir (Panche vd., 2016). Kimyasal olarak flavonoidler, C6-C3-C6 karbon iskeletine sahip 2-fenil benzo- γ -piron yapısında olup; merkezde yer alan heterosiklik bir piron halkasına bağlı iki benzen halkasından oluşan temel bir yapıya sahiptir (Şekil 2.1).

Şekil 2.1

Flavanoid Temel Yapısı



Kaynak: Juca vd., 2018

Flavonoidlerin biyolojik aktivitesi, bu temel yapıya bağlı olarak değişen hidroksil, metoksi ve diğer fonksiyonel grupların konumuna ve yapının oksidasyon derecesine bağlı olarak farklılık göstermektedir (Kozłowska vd., 2015). Yapısal farklılıklarına göre flavonoidler; flavanoller (örneğin kateşin), flavonoller, flavanonlar, izoflavonlar, flavonlar ve antosiyanidinler şeklinde sınıflandırılırlar (Shen vd., 2022).

Bugüne kadar flavonoidler üzerine yapılan birçok çalışmada, bu bileşiklerin bitkilerdeki biyolojik rolleri ve insan sağlığı üzerindeki etkileri aydınlatılmaya çalışılmıştır (Dias, 2021). Bitkilerde flavonoidler; hücre büyümesi, meyve ve çiçeklerin renklenmesi, tozlaşmanın sağlanarak üremenin desteklenmesi, biyotik ve abiyotik stres faktörlerine karşı koruma, ultraviyole (UV) ışınlarına karşı filtre görevi görme ve ROS'ların tutulması yoluyla kuraklık, ısı ve donma gibi çevresel koşullara tolerans sağlanmasında çeşitli roller üstlenmektedir (Shen vd., 2022; Dias vd., 2021).

Flavonoidlerin biyolojik aktivitelerine ilişkin daha fazla bilimsel veriye ihtiyaç duyulmakla birlikte, mevcut kanıtlar bu bileşiklerin insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğunu ve flavonoidler açısından zengin bir diyetin bazı kronik hastalıkların önlenmesine yardımcı olabileceğini göstermektedir (Juca vd., 2018).

2.3.1 Turunçgil flavonoidleri ve polimetoksiflavonlar

Turunçgil flavonoidleri, özellikle portakal, mandalina, greyfurt, limon, bergamot ve misket limonu gibi narenciye meyvelerinden veya bitkilerinden elde edilen polifenolik bileşiklerdir (Gao vd., 2018). Turunçgil flavonoidlerinin flavanonlar, flavonlar ve flavonoller olmak üzere üç temel sınıfa ayrıldıkları ve flavonların turunçgillerdeki ikinci büyük grup olduğu bildirilmiştir (Addi vd., 2021).

Polimetoksiflavonlar (PMF), birden fazla metoksi grubuna sahip, çok çeşitli fizyolojik ve farmakolojik aktiviteler sergileyen bir flavon alt grubu olarak tanımlanmaktadır. Bu bileşikler; bitkilerin tohum, yaprak, sap, meyve suyu ve kabuklarında, özellikle de turunçgil türlerinin tohum ve kabuk özütlerinde bulunur. En yoğun olarak ise tatlı portakal (*Citrus sinensis*) ve mandalina (*Citrus reticulata*) kabuğunda yer alan metillenmiş bir flavonoid grubudur (Xi vd., 2014; Gao vd., 2018; Hung vd., 2018).

Benzo- γ -piron iskeleti üzerinde iki veya daha fazla metoksi grubu taşıyan turunçgil kaynaklı PMF'lerin yapısında bulunan metoksi grubu sayısı ve hidroksil gruplarının varlığı, bu bileşiklerin biyoaktivitesi ve dolayısıyla farmakolojik etkinlikleri üzerinde

belirleyici rol oynamaktadır (Walle, 2007). Yapılan literatür taramalarında, şimdiye dek 135 farklı PMF tanımlandığı bildirilmiştir (Zhang vd., 2014).

Turunçgil kaynaklı PMF'lerin biyolojik aktivitelerine ilişkin çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmalarda en sık rapor edilen farmakolojik etkiler arasında antioksidan, antikanser, kardiyoprotektif, antiinflamatuvar, antihiperlipidemik, nöroprotektif ve antimikrobiyal etkiler yer almaktadır (Tripoli vd., 2007; Li vd., 2008; Addi vd., 2020; Cheng vd., 2024).

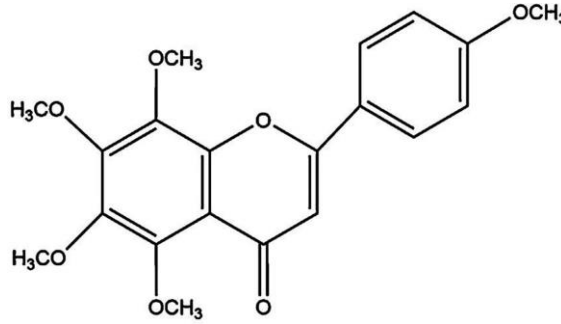
2.4 Tangeretin

Tangeretin, turunçgil kabuklarında bol miktarda bulunan bir pentametoksiflavon bileşiğidir. Kimyasal adı 4',5,6,7,8-pentametoksiflavon olan tangeretin'in moleküler formülü $C_{20}H_{20}O_7$, molekül ağırlığı ise 372,37 g/mol'dür (Ko vd., 2020; Jeong vd., 2022).

Düşük molekül ağırlıklı bir ikincil metabolit olan tangeretin'in, biyosentetik olarak en yakın yapısal analogu olan 5,6,7,8,4'-pentahidroksiflavon (nortangeretin) bileşiğinin tüm hidroksil gruplarının metoksilasyonu ile sentezlendiği rapor edilmiştir. (Şekil 2.2).

Şekil 2.2

Tangeretin Kimyasal Yapısı



Kaynak: Alhamad vd., 2021

2.4.1 Tangeretin'in farmakokinetik özellikleri

Tangeretin'in biyolojik aktivitesine ilişkin çok sayıda çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmalarda, tangeretin'in farmakolojik etkinliğinin altında yatan farmakokinetik parametrelerin ve biyokimyasal faktörlerin karakterizasyonunun büyük önem taşıdığı vurgulanmaktadır.

PMF'lerin biyoyararlanımı üzerine yapılan bir çalışmada; nobiletin, 4'-demetilnobiletin ve 3'-demetilnobiletin gibi diğer PMF'ler ile karşılaştırıldığında, en yüksek hücresel

geçirgenliğe tangeretin'in sahip olduğu gösterilmiştir. Bu durumun, yapısında bulunan hidrofobik metoksi gruplarının lipofilikliği artırmasına ve dolayısıyla fosfolipid yapısındaki hücre zarından geçişi kolaylaştırmasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür (Li vd., 2008a).

Yapılan diğer bir çalışmada tangeretin'in suda düşük çözünürlüğe sahip olması nedeniyle gastrointestinal sistemden yeterli düzeyde emilemediği öne sürülmüştür. Diğer yandan, bu flavonoidin viskoelastik bir emülsiyon sistemi içinde uygulanmasının, geleneksel yağ bazlı emülsiyonlara kıyasla oral biyoyararlanımını 2–3 kat artırdığı gösterilmiştir (Ting vd., 2015a). Farmakokinetik özelliklerine ilişkin olarak yapılan başka bir çalışmada ise sıçanlara oral yolla 50 mg/kg dozda tangeretin uygulanması sonucunda; maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) $0,87 \pm 0,33$ mg/mL; bu konsantrasyona ulaşma süresi (t_{max}) $340,00 \pm 48,99$ dakika ve mutlak oral biyoyararlanımı %27,11 olarak belirlenmiştir.

Tangeretin'in organlar arasında geniş bir dağılım gösterdiği; özellikle böbrek, karaciğer ve akciğerde yoğunlaştığı tespit edilmiştir. Uygulamadan dört saat sonra midede, on iki saat sonra ise kolon ve rektumda maksimum konsantrasyona ulaştığı bildirilmiştir. Oral yolla uygulanan tangeretin'in yaklaşık %76'sının emildiği, gastrointestinal sistemde en çok midede biriktiği ve emilimin büyük ölçüde burada gerçekleştiği öne sürülmüştür (Hung vd., 2018).

Ayrıca tangeretin'in %8'inden daha az bir kısmının değişmeden idrar veya dışkı ile atıldığı; geri kalan kısmının ise metabolitleri şeklinde vücuttan uzaklaştırıldığı rapor edilmiştir (Hung vd., 2018). Bu bulguyu destekler şekilde Nielsen ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada da oral yolla 100 mg/kg dozunda yapılan uygulama sonrası değişmeden dışkıyla atılan tangeretin miktarı $\%7,07 \pm 4,20$ olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada 10 farklı tangeretin metaboliti tanımlanmış ve bu bileşiklerin yapısal özellikleri ortaya koyulmuştur (Nielsen vd., 2000).

Yürütülen diğer bir farmakokinetik çalışmada ise tangeretin'in başlıca metabolitinin glukuronik asit konjugatı olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra aglikon yapısındaki metabolitlerin de varlığı rapor edilerek, biyotransformasyon mekanizmalarının aydınlatılmasına katkı sağlanmıştır (Manthey vd., 2011).

2.4.2 Tangeretin'in farmakolojik etkileri

2.4.2.1 Antikarsinojenik etki

Tangeretin'in kanser tedavisinde kullanılmasına yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar, tangeretin'in antikanser etkilerini hücre döngüsünün durdurulması, apoptozun indüklenmesi, metastazın engellenmesi ve anjiyogenezisin inhibisyonu gibi çeşitli biyolojik mekanizmalarla gösterdiğini ortaya koymaktadır (Alhamad vd., 2021; Xu vd., 2025).

Bir *in vivo* çalışmada, 2,4-dimethoxybenzaldehyde (DMBA) ile meme kanseri oluşturulan sıçanlara tangeretin uygulandığında, serum tümör belirteçleri olan alfa-fetoprotein (AFP), karsinoembriyonik antijen (CEA) ve CA 15-3 düzeylerinde anlamlı düşüş sağladığı bildirilmiştir. Ayrıca, tangeretin uygulamasının DNA hasarını azaltarak antiproliferatif etki gösterdiği ve tümöre bağlı kilo kaybını önlediği saptanmıştır (Lakshmi ve Subramanian, 2013).

Hücre kültürüyle gerçekleştirilen bir çalışmada, tangeretin'in mide kanserine neden olan atipik bez hücrelerinde (AGS), kaspaz-2, -3, -8 ve -9'un yanı sıra p53, Bax ve Fas/FasL yollarını aktive ederek apoptozu doz bağımlı bir şekilde indüklediği gösterilmiştir (Dong vd., 2014).

SSS tümörleriyle ilgili olarak yapılan çalışmalarda, tangeretin'in Wnt/ β -katenin sinyal yolunu inhibe ederek ve kaspaz-3 aktivasyonunu artırarak beyin tümörlerine karşı terapötik potansiyel gösterebileceği belirtilmiştir (Das vd., 2015). Ayrıca, matriks metalloproteinazlar olan matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) ve MMP-9'un ekspresyonunu baskılayarak tümör hücrelerinin invazyon ve metastaz potansiyelini azalttığı gösterilmiştir. Bu etki özellikle glial hücre hatlarında yapılan deneysel çalışmalarla desteklenmiştir (Rooprai vd., 2001).

2.4.2.2 Antiinflamatuvar ve immünmodülatör etki

Tangeretin'in IL-1 β mRNA ekspresyonunu inhibe ettiği (Adhikari-Devkota vd., 2019); özellikle IL-1 β ve IL-6 üzerindeki inhibitor etkilerinin luteolin'den daha güçlü olduğu rapor edilmiştir (Funaro vd., 2016).

Tangeretin'in nöroinflamasyon söz konusu olduğunda mikrogial hücrelerde NO ve prostaglandin E₂ (PGE₂) üretiminden sorumlu olan indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) proteinlerinin ekspresyonlarını azalttığı

gösterilmiştir. Bu fitokimyasalın ayrıca lipopolisakkarit ile indüklenen TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi sitokinlerin mRNA'larının ekspresyonlarını da baskıladığı gösterilmiştir. Bu etkilere aracılık eden temel mekanizmalardan birinin tangeretin'in NF- κ B/p65 transkripsiyon faktörünün DNA'ya bağlanma aktivitesini doza bağımlı biçimde inhibe etmesi olduğu öne sürülmüştür (Shu vd., 2014).

Tangeretin'in lipopolisakkarit ile uyarılan makrofaj ve mikroglia hücrelerinde NO, PGE₂ ve TNF- α gibi inflamatuvar mediyatörlerin yanı sıra interlökin-1 β (IL-1 β) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini anlamlı ölçüde baskıladığı farklı araştırma grupları tarafından da doğrulanmıştır (Ho ve Kuo, 2014; Wang vd., 2019).

Eun ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışmada tangeretin'in lipopolisakkarit ile uyarılmış dendritik hücrelerde TNF- α , interlökin-12 (IL-12) ve IL-23 ekspresyonunu ve NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiği, ancak IL-10 ekspresyonu üzerinde herhangi bir etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Ayrıca, *in vitro* koşullarda 5, 10 ve 20 μ M konsantrasyonlarında uygulanan tangeretin'in, dendritik hücrelerde lipopolisakkarit bağlanmasını inhibe ederek NF- κ B (p65) alt biriminin aktivasyonunu ve çekirdeğe translokasyonunu baskıladığı ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada oral yol ile 10 ve 20 mg/kg dozlarda uygulanan tangeretin'in 2,4,6-trinitrobenzen sülfonik asit (TNBS) ile kolit modeli indüklenen farelerin kolon dokusunda NF- κ B ve MAPK aktivasyonu ile miyeloperoksidaz aktivitesi gibi inflamatuvar yanıtları baskıladığı gösterilmiştir. Elde edilen bulgular doğrultusunda, oral tangeretin uygulanmasının, başta dendritik hücreler olmak üzere bağışıklık hücrelerinde lipopolisakkarit bağlanmasını inhibe ederek IL-12 ve TNF- α ekspresyonunu ve NF- κ B aktivasyonunu baskılamak suretiyle kolit belirtilerini hafifletebileceği ileri sürülmüştür (Eun vd., 2016).

Tangeretin'in inflamatuvar sitokin düzeylerini azalttığı ve antioksidan enzim aktivitesini artırdığı romatoid artrit modeli oluşturulan sıçanlarda yürütülen bir çalışmada da gösterilmiştir. Bu fitokimyasalın terapötik faydasını nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) sinyal yolunu aktive ederek sağladığı rapor edilmiştir (Li vd., 2019).

Hem *in vivo* hem de *in vitro* deneylerle desteklenen bir başka çalışmada, tangeretin'in belirgin antiinflamatuvar etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, tangeretin uygulamasının bağırsakta gelişen vasküler inflamasyonu önlediği, inflamasyona bağlı mukozal hasarı iyileştirdiği ve aynı zamanda bağırsak mikrobiyotası üzerinde koruyucu etkiler sağladığı rapor edilmiştir (Cao vd., 2024).

Etanol ile gastrik ülser indüklenen sıçanlarda yapılan bir çalışmada, tangeretin'in belirgin antiinflamatuvar etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, tangeretin'in inflamatuvar sitokinler üzerindeki baskılayıcı etkisinin yanı sıra, antioksidan savunma sistemini destekleyici etkileri sayesinde mide mukozasında belirgin bir gastroprotektif etki oluşturduğu gösterilmiştir (Susam vd., 2023). Bulgular, tangeretin'in gastrik inflamasyonu azaltarak mide hasarını önlemede terapötik potansiyel taşıdığını ortaya koymuştur.

Yapılan diğer bir çalışmada, tangeretin'in Notch1 ve Jagged1 sinyal yollarını inhibe ederek, hem *in vivo* hem de *in vitro* ortamda FOXP3+ düzenleyici T (Treg) hücrelerinin farklılaşmasını desteklediği ve bu mekanizmalar aracılığıyla alerjik rinit gelişimini önleyebileceği bildirilmiştir. Bu bulgular, tangeretin'in alerjik inflamasyona karşı immün düzenleyici ve antiinflamatuvar potansiyelini ortaya koymuştur (Xu vd., 2019).

2.4.2.3 Antioksidan etki

Tangeretin'in ROS üretimini baskıladığı ve antioksidan elementlerin DNA'ya bağlanma kapasitesini artırarak antioksidan etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Lee vd., 2016).

Kemoterapötik bir ajan olan sisplatin'in kullanımına bağlı olarak gelişen bir nörotoksisite modelinde, glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) düzeyleri azalmış ve buna bağlı olarak ROS artışı, DNA hasarı ve apoptoz gözlenmiştir. Bu modelde tangeretin uygulaması, ROS düzeylerinde azalmaya, GSH, SOD ve CAT seviyelerinde ise artışa neden olmuştur. Bu bulgular, tangeretin'in oksidatif hasarı azaltıcı etkisini ortaya koymuştur (Çiçek vd., 2023).

Yapılan bir başka araştırmada tunikamisin ile endoplazmik retikulum (ER) stresi indüklenmiştir. Bu çalışmada, tangeretin uygulamasının ROS düzeylerini azalttığı ve hücrel stres yanıtında görev alan p38 mitojenle ilişkili protein kinaz (p38 MAPK) aktivitesini anlamlı düzeyde baskıladığı gösterilmiştir. Bu bulgular, tangeretin'in ER stresine bağlı olarak gelişen iskelet kası hastalıklarında potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini düşündürmüştür (Anto vd., 2023).

2.4.2.4 Nöroprotektif etki

SSS'deki en önemli bağışıklık hücreleri olan mikrogliya, NO ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayarak nörolojik hastalıkların temelinde yer alan nöroinflamatuvar süreçleri başlatır. Bu nedenle, anti-nöroinflamatuvar stratejilerin

nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kritik rol oynadığı ve dolayısıyla antioksidan ve antiinflamatuvar etkili moleküllerin, nörodejeneratif bozuklukların tedavisi için potansiyele sahip olduğu kabul edilmektedir (Lee vd., 2002; Ashrafizadeh vd., 2020; Wani vd., 2024; Fatima ve Siddique, 2025).

Tangeretin'in nöroprotektif etkinlik potansiyeli, iskemi-reperfüzyon hasarı oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmada, 5, 10 ve 20 mg/kg dozlarında uygulanan tangeretin'in, nörolojik hasara bağlı skorlamada anlamlı düşüş sağladığı; beyin ödemi ve infarkt hacminde ise doza bağlı olarak azalma meydana getirdiği bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada, reperfüzyon sürecinde önemli rol oynayan oksidatif stres parametrelerinin de tangeretin uygulamasıyla azaldığı rapor edilmiştir (Yang vd., 2020).

Oksijen-glukoz yoksunluğu nedeniyle beyin mikrovasküler endotel hücrelerinde oluşan hasar üzerinde yapılan bir çalışmada, tangeretin'in bu hücrelerdeki hasarı c-Jun N-terminal kinaz sinyal yolağı aracılığıyla iyileştirebileceği gösterilmiştir. Elde edilen bulgular doğrultusunda, tangeretin'in iskemi-reperfüzyon kaynaklı beyin hasarlarında potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilebileceği ileri sürülmüştür (Wu vd., 2018).

İnsan ve hayvanlarda teratojenik, karsinojenik ve mutajenik etkileri olduğu bilinen potasyum dikromat ile gerçekleştirilen güncel bir çalışmada, 100 mg/kg dozunda uygulanan tangeretin'in, Nrf2 sinyal yolunu modüle ederek sıçanlarda inflamatuvar aracılardan salınımını inhibe ettiği ve potasyum dikromatın neden olduğu akut beyin hasarına karşı nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (Sedik ve Elgohary, 2023).

Benzer şekilde, omurilik yaralanması oluşturulmuş fareler üzerinde yürütülen başka bir çalışmada ise tangeretin uygulaması sonucunda motor fonksiyonlarda iyileşme sağlandığı, nöron kaybı ve doku hasarının azaldığı, ayrıca yaralanmaya bağlı gelişen inflamasyon ve oksidatif stres göstergelerinde belirgin azalma meydana geldiği rapor edilmiştir (Peng vd., 2024).

6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile oluşturulan deneysel Parkinson hastalığı modelinde yapılan bir çalışmada, oral yolla uygulanan tangeretin'in kan-beyin bariyerini geçerek hipokampus, striatum ve hipotalamus bölgelerinde yüksek konsantrasyonlara ulaştığı; beyin dokusundaki seviyelerin periferik dokulara kıyasla çok daha yüksek olduğu belirlenmiştir. 6-OHDA uygulaması sonucunda azalan striatal dopamin düzeyleri ile

dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilaz seviyelerindeki düşüşün, tangeretin ön-uygulamasıyla önlendiği bildirilmiştir. Çalışma sonucunda tangeretin'in Parkinson hastalığı'nda nöroprotektif etkinlik potansiyeline sahip olabileceği ileri sürülmüştür (Datla vd., 2001).

Parkinson hastalığı ile ilgili olarak yapılan bir diğer *in vitro* çalışmada, dopaminerjik nöronlarda kalıcı dejenerasyona neden olan MPTP/probenesid uygulamasını takiben gerçekleştirilen tangeretin tedavisinin, nöronal sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (Hashida vd., 2012).

Bu flavonoidin hem Parkinson hastalığı hem de demans üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir *in vivo* çalışmada ise, tangeretin uygulamasının sıçanlarda bozulmuş motor fonksiyonları ve bilişsel performansı iyileştirdiği; ayrıca dopaminerjik nöron dejenerasyonunu ve hipokampal nöron kaybını azalttığı rapor edilmiştir (Yang vd., 2017).

Nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Alzheimer hastalığı, beyinde amiloid plaklar ve nörofibriler yumakların birikimi ile karakterize patolojik bir tablodur. Amiloid plak oluşumunda kilit rol oynayan β -sekretaz (BACE1) enzimi, amiloid öncü proteini (APP)'ni parçalayarak amiloid β (A β) peptidlerinin oluşumuna neden olur. Polimetoksiflavonların BACE1 enzimi üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çeşitli *in vitro* çalışmalarda, tangeretin'in BACE1 aktivitesini doza bağlı olarak inhibe ettiği bildirilmiştir (Bao vd., 2022). Ayrıca, tangeretin'in halkasal yapısı nedeniyle, diğer değerlendirilen polimetoksiflavonlar olan nobiletin ve sinensetine kıyasla en güçlü inhibitör etkiyi gösterdiği de rapor edilmiştir (Youn vd., 2017).

Tangeretin'in nöroprotektif etkinlik potansiyeli, bir diğer nörodejeneratif hastalık olan Alzheimer hastalığı için de araştırılmıştır. PMF'lerin, amiloid plak oluşumunu hızlandıran bir enzim olan β -sekretaz enzimi üzerine etkinliğinin araştırıldığı *in vitro* bir çalışmada, tangeretin uygulamasının söz konusu enzimi doza bağlı şekilde bloke ettiği gösterilmiştir (Bao vd., 2022). Tangeretin'in halka yapısı sebebiyle, diğer PMF'lerden (nobiletin, sinensetin) daha etkili inhibitör etkinlik gösterdiği rapor edilmiştir (Youn vd., 2017).

Sıçanlarda intravenöz (*i.v.*) pilokarpin uygulamasıyla oluşturulan epilepsi modelinde yürütülen bir çalışmada, deney grubuna pilokarpin enjeksiyonundan önce oral yolla farklı dozlarda tangeretin verilmiştir. Tangeretin uygulamasının ardından, nöbet aktivitesinde azalma, ilk nöbetin başlangıç süresinde uzama ve pilokarpin sonrası gözlenen tipik

hipokampal nöronal hücre ölümünde azalma tespit edilmiştir. Çalışmada pilokarpin enjeksiyonunu takiben azalan anti-apoptotik Bcl-2 ve Bcl-xL protein ekspresyonlarının tangeretin uygulamasıyla arttığı, buna karşılık artış gösteren pro-apoptotik Bax ve Bad proteinlerinin ekspresyon düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca, hipokampal nöronal büyüme ve hücre proliferasyonunda önemli bir rol oynayan, nöbet sonrası nöroprotektif etkiler gösterdiği bilinen PI3K/Akt sinyal yolunun Akt bileşeninde, tangeretin dozuna bağlı olarak aktivasyon artışı olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgular, tangeretin'in epileptik nöronal dejenerasyon üzerinde nöroprotektif etkinlik gösterebileceğini ortaya koymuştur (Guo vd., 2017).

Tangeretin'in 10 ve 20 mg/kg'lık dozlarda PI3K/Akt yolağı üzerinde modülatör etki gösterdiği Li ve arkadaşları tarafından da rapor edilmiştir (Li vd., 2023).

2.4.2.5 Hepatoprotektif etki

Tangeretin'in karaciğerde lipid birikimini azalttığı ve metabolik sendromla ilişkili yağlı karaciğer hastalığına karşı koruyucu etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Guo vd., 2020; Wu vd., 2020). Bu etkilerin, yağ asidi sentezinde ve taşınmasında görevli proteinlerin transkripsiyonunun baskılanması yoluyla ortaya çıktığı; bunun sonucunda hepatik inflamasyonun ve lipid birikiminin azaldığı bildirilmiştir (Yuengong vd., 2025).

Hiperkolesterolemi üzerine gerçekleştirilen bir çalışmada, tangeretin'in kolesterol biyosentezinde anahtar enzim olan hidroksi metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz'ı statinlerle karşılaştırılabilir düzeyde inhibe ettiği gösterilmiştir (Pangestika vd., 2020). Hiperkolesterolemik hamsterlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, diyetlerine tangeretin eklenen gruplarda serum total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) düzeylerinin yanı sıra trigliserit seviyelerinde de anlamlı düşüşler gözlenmiştir (Kurowska ve Manthey, 2004).

Yüksek yağlı diyetle indüklenen alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı modelinde, tangeretin takviyesinin glukoz toleransı, serum lipid düzeyleri, hepatik oksidatif stres ve steatoz gibi parametrelerde iyileşme sağladığı ve hastalığın progresyonunu yavaşlattığı rapor edilmiştir (Ke vd., 2022).

Yapılan çalışmalar tangeretin'in otofajiyi aktive ederek karaciğer kanseri ile ilişkili HepG2 hücrelerinde hücre göçünü ve proliferasyonu engellediğini ortaya koymuştur. Tangeretin'in TNF- α ve Bax ekspresyonunu baskıladığı, p38, JNK ve ERK1/2 gibi sinyal

iletim yollarını inhibe ederek sisplatine bağı karaciğer hasarını ve lipid metabolizması bozukluklarını hafiflettiği bildirilmiştir (Omar vd., 2015; Suguro vd., 2019; Zheng vd., 2019).

2.4.2.6 Renoprotektif etki

Farklı mekanizmalarla indüklenen böbrek hasarı modellerinde yapılan çalışmalarda, tangeretin uygulamasının lipid peroksitler, inflamatuvar sitokinler ve DNA hasarı belirteçlerinin düzeylerini anlamlı şekilde azalttığı; buna karşılık böbrek dokusundaki enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan seviyelerini artırdığı bildirilmiştir. İlaç kaynaklı nefrotoksisite modellerinde, serum kreatinin ve kan üre azotu (BUN) düzeylerini düşürdüğü, böbrek oksidatif stresini azalttığı gösterilmiştir.

Ayrıca, tangeretin'in böbrek hasarına özgü biyobelirteçler olan sistatin C ve β 2-mikroglobulin konsantrasyonlarını azalttığı, kaspaz-3 protein ekspresyonu ile TUNEL pozitif hücre sayısını düşürerek apoptozu ve DNA parçalanmasını önlediği belirtilmiştir. Bu etkiler, tangeretin'in böbrek dayanıklılığını artırabileceğini göstermektedir. Kronik böbrek hastalığı modeli oluşturulan sıçanlarda ise, NF- κ B/TNF- α /iNOS sinyal yollarının tangeretin tarafından inhibe edilmesi sonucunda hem böbrek fonksiyonlarında hem de eşlik eden bilişsel bozukluklarda iyileşme sağlandığı rapor edilmiştir (Arab vd., 2016; Wu vd., 2017; Ahmad vd., 2018;).

2.4.2.7 Antidiyabetik etki

Streptozotosin (STZ) ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde yürütülen bir *in vivo* çalışmada, oral yolla uygulanan tangeretin'in, diyabetli sıçanlarda kan glukozu ve HbA1c düzeylerini anlamlı şekilde azalttığı; buna karşılık serum insülin düzeylerini artırdığı rapor edilmiştir. Ayrıca, diyabete bağı olarak gelişen kilo kaybı ve aşırı sıvı alımı gibi semptomların, tangeretin uygulamasıyla kontrol grubuna yakın düzeylere gerilediği belirtilmiştir.

Karaciğer glukoz metabolizmasında görev alan bazı enzimlerin aktivitelerinin de tangeretin uygulamasıyla normale yaklaştığı bildirilmiştir. Bu kapsamda; heksokinaz, laktat dehidrogenaz ve pirüvat kinaz gibi glikoliz enzimlerinin aktivitesinde artış gözlenirken; glukoneogenez yolunda yer alan glukoz-6-fosfataz ve fruktoz-1,6-bifosfataz aktivitelerinde azalma meydana gelmiştir. Ayrıca, pentoz fosfat yolunun önemli bir enzimi olan glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) düzeylerinde de artış rapor edilmiştir.

Bu bulgular, tangeretin'in glukoz homeostazının sağlanmasında ve diyabete bağlı metabolik bozuklukların düzenlenmesinde potansiyel fayda sağlayabileceğini göstermektedir (Sundaram vd., 2014).

Guo ve arkadaşları (2020), tangeretin'in hem diyabetik hem de sağlıklı farelerde hepatosit düzeyinde insülin duyarlılığını artırdığını ve MEK/ERK1/2 sinyal yolunu inhibe ederek insülin direncini azalttığını ortaya koymuştur (Guo vd., 2020). Benzer şekilde, STZ ile oluşturulan beta hücre apoptoz modeli üzerinde yürütülen bir çalışmada, tangeretin'in INS-1 hücrelerinde bozulmuş insülin sekresyonunu ve azalmış insülin mRNA düzeylerini iyileştirerek pankreatik beta hücre fonksiyonlarını desteklediği gösterilmiştir (Liu vd., 2018).

Glukoz emilimi üzerine gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise, tangeretin'in sodyum-glukoz kotransportör 1 (SGLT1) aktivitesini inhibe ettiği, ayrıca 250–400 mg/kg dozlarda uygulandığında oral glukoz tolerans testlerinde kan glukoz düzeylerini anlamlı şekilde düşürdüğü rapor edilmiştir (Satsu vd., 2021).

Tangeretin'in diyabetin komplikasyonları üzerindeki etkileri de çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır. Diyabetik nefropati üzerine yapılan bir çalışmada, oral yolla uygulanan tangeretin'in kan glukoz düzeyleri, antioksidan kapasite ve inflamatuvar sitokinler üzerinde olumlu etkiler gösterdiği; artmış serum kreatinin ve BUN düzeylerini düşürerek böbrek fonksiyonlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (Sun vd., 2022).

Benzer şekilde yürütülen başka çalışmalarda, tangeretin uygulaması ile diyabete bağlı olarak gelişen glomerüler epitel hücre kaybının azaldığı, glomerüler filtrasyon bariyerinin korunduğu ve idrarla albümin atılımının anlamlı şekilde azaldığı rapor edilmiştir (Kang ve Kang, 2019). Ayrıca, hiperglisemiye bağlı olarak glomerüler mezangiyal hücrelerde gelişen oksidatif stresin ve hücre dışı matriks birikiminin azaldığı; bu etkide ERK sinyal yolunun inhibisyonunun rol oynadığı gösterilmiştir (Chen vd., 2018). Bu bulgular, tangeretin'in potansiyel bir renoprotektif ajan olabileceğini desteklemektedir.

Diğer yandan, hiperglisemiye maruz kalan insan retina pigment epitel hücrelerinde IL-1 β , IL-6 ve VEGF ekspresyonunun arttığı bilinmektedir. Yapılan bir *in vitro* çalışmada, tangeretin'in bu proinflamatuvar ve anjiyojenik faktörlerin ekspresyonunu inhibe ettiği ve aynı zamanda protein kinaz B aktivasyonunu da etkili biçimde baskıladığı rapor edilmiştir (Qin ve Jiang, 2020). Bu sonuçlar, tangeretin'in diyabetik retinopati tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini ortaya koymaktadır.

2.4.2.8 Diğer farmakolojik etkiler

Tangeretin'in SSS üzerindeki etkileri, nörokimyasal düzeyde umut verici bulgular ortaya koymaktadır. Örneğin travma sonrası stres bozukluğunu taklit eden bir hayvan modelinde yapılan çalışmada, uzun süreli strese bağlı olarak gelişen bilişsel işlev bozukluklarının tangeretin tedavisiyle iyileştiği, ayrıca beyinde hipokampus ve amigdala'da, dopamin ve serotonin düzeylerinde görülen azalmaların normale döndüğü bildirilmiştir (Lee vd., 2018).

Tangeretin'in antidepresan etkinlik potansiyelinin araştırıldığı bir başka çalışmada, bu fitokimyasalın farelerde serotonerjik sistem aracılıklı antidepresan-benzeri aktivite sergilediği rapor edilmiştir. Bu etkinin, özellikle 5-HT_{1A} ve 5-HT_{2A/5-HT_{2C}} serotonin reseptör alt tiplerinin aracılığıyla gerçekleştiği rapor edilmiştir (Güner vd., 2024).

Tangeretin'in sedatif etkilerinin incelendiği diğer bir çalışmada ise 10 mg/kg dozundaki uygulamanın hayvanların uykuya başlama sürelerini kısalttığı, toplam uyku süresini uzattığı ve diazepam ile birlikte kullanıldığında sinerjik etki oluşturduğu gösterilmiştir (Al Hasan vd., 2025).

Al Hasan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tangeretin'in lokomotor aktiviteyi doza bağlı olarak azalttığı ve bu etkilerde GABA_A reseptörlerin rol oynadığı ileri sürülmüştür (Al Hasan vd., 2025). Diğer yandan Sedik ve Elgohary tarafından yapılan bir başka çalışmada, tangeretin uygulamasının deney hayvanlarının motor aktivitelerini artırdığı bildirilmiştir (Sedik ve Elgohary, 2023). Tangeretin'in egzersiz performansı üzerindeki potansiyel etkilerini inceleyen diğer bir çalışmada, bu fitokimyasalın AMPK–PGC-1 α (AMP-aktif protein kinaz – Peroksizom proliferatör-aktif edici reseptör gama koaktivatörü-1 alfa) sinyal yolunu aktive ettiği gösterilmiştir. Bu aktivasyon sonucunda mitokondriyal biyogeneze artış sağlanmış ve buna bağlı olarak egzersiz performansında iyileşme gözlemlenmiştir (Kou vd., 2018).

Literatürde, tangeretin'in antimikrobiyal ve antifungal etkinlik potansiyeline işaret eden çeşitli çalışmalara da rastlanmaktadır. Örneğin, *in vitro* koşullarda yürütülen bir çalışmada, tangeretin'in *Pseudomonas fluorescens* ve *Pseudomonas aeruginosa* türlerine karşı antimikrobiyal etkileri incelenmiştir. Tangeretin uygulaması sonucunda, bakteriyel hücrelerde plazmoliz ile birlikte ciddi yapısal tahribatın olduğu; süksinat dehidrojenaz (SDH) ve malat dehidrojenaz (MDH) enzimlerinin inhibisyonu yoluyla protein sentezinin azaldığı; hücre zarının geçirgenliğinin bozulduğu ve nihayetinde hücre

ölümünün gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu mekanizmaların bir sonucu olarak anlamlı düzeyde antibakteriyel etki gözlenmiştir (Yao vd., 2012). Bir diğer çalışmada ise tangeretin'in, mısır ürünlerinde mikotoksijenik mantar gelişimini engelleyerek antifungal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Wang vd., 2025).

Tangeretin'in üreme sağlığı üzerine potansiyel koruyucu etkileri de araştırılmıştır. Bu amaçla N-nitro-L-arginin metil ester hidroklorür (L-NAME) ile hipertansiyon indüklenen sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, tangeretin uygulamasının kan basıncını düşürdüğü, sperm kalitesinde belirgin bir iyileşme sağladığı, seminifer tübül morfolojisinde oluşan bozulmaları düzelttiği ve testiküler disfonksiyonu hafiflettiği bildirilmiştir (Chiangsaen vd., 2020). Bu bulgular, tangeretin'in hem kardiyovasküler sistem hem de üreme sistemi üzerinde koruyucu etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur.

2.3.3 Tangeretin'in toksisitesi

Tangeretin'in toksisite potansiyeli üzerine yapılan çeşitli prelinik çalışmalar, bu bileşiğin yüksek dozlarda dahi güvenli olabileceğini göstermektedir. Akut toksisiteyi değerlendiren bir çalışmada, sıçanlara 1000, 2000 ve 3000 mg/kg dozlarında oral tangeretin uygulanmış; 14 gün boyunca izlenen hayvanlarda herhangi bir ölüm, ciddi toksik etki ya da davranış bozukluğuna rastlanmadığı bildirilmiştir. Ancak 28 günlük izlem sonucunda, bazı hepatik parametrelerde doza bağlı bir değişim eğrisi gözlemlendiği belirtilmiştir (Ting, 2015b).

Benzer şekilde, Vanhoecke ve arkadaşlarının (2005) yürüttüğü başka bir çalışmada, oral yolla uygulanan yüksek doz tangeretin sonrasında karaciğer ve böbrek toksisitesiyle ilişkili biyokimyasal parametrelerin kontrol gruplarıyla benzer olduğu ve iyon dengelerinde anlamlı bir değişiklik görülmediği rapor edilmiştir.

Ayrıca, tangeretin'in de içinde bulunduğu bir polimetoksiflavon karışımı ile gerçekleştirilen *in vitro* bir çalışmada, söz konusu karışımının genotoksik bir etki göstermediği bildirilmiştir (Delaney vd., 2002).

Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, tangeretin'in geniş bir güvenlik aralığına sahip olduğu ve potansiyel olarak insan kullanımına uygun güvenli bir bileşik olabileceği düşünülmektedir.

2.3.4 Tangeretin'in potansiyel ilaç etkileşimleri

Sitokrom P450 (CYP) enzimlerinin ve ilaç taşıyıcı sistemlerin aktivitesindeki değişikliklerin, ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri açısından kritik öneme sahip olduğu bilinmektedir.

Tangeretin'in CYP3A4 enzimi üzerindeki etkisinin incelendiği çeşitli çalışmalarda, bu fitokimyasalın hem inhibitör (Mustapić vd., 2018; Obermeier vd., 1995) hem de indükleyici (Backman vd., 2000; Weiss vd., 2020) etkilerine ilişkin bulgular bildirilmiştir. Ayrıca, CYP1A2 enzimi üzerinde de güçlü inhibitör etkiler gösterdiği rapor edilmiştir (Weiss vd., 2020).

Tangeretin'in, önemli bir ilaç taşıyıcı protein olan P-glikoprotein üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Bu protein üzerinde inhibitör etkisi olduğu, özellikle digoksin ile yapılan bir çalışmada tangeretin uygulamasının digoksinin plazma konsantrasyonunu artırdığı rapor edilmiştir. Bu inhibisyonda tangeretin hidrofobik yapısının ve benzen halkasındaki 6. ve 7. pozisyonunda bulunan metoksi gruplarının etkili olduğu bildirilmiştir (Bai vd., 2019).

Vinkristin ve talinolol ile yapılan diğer çalışmalarda da tangeretin'in bu ilaçların hücre dışına atılımını azalttığı, dolayısıyla ilaç direncini düşürerek biyoyararlanımlarını artırdığı gösterilmiştir (Susanne vd., 2007; Ohtani vd., 2007).

Ayrıca, vazodilatör etkisiyle bilinen bitkisel bir ajan olan **ligustrazin** ile tangeretin'in birlikte kullanıldığı bir çalışmada, tangeretin'in ligustrazinin metabolik stabilitesini azalttığı, yarılanma ömrünü kısalttığı ve intrinsik klirens oranını artırdığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, bitkisel ürünlerin birlikte kullanımında ortaya çıkabilecek olası etkileşimlerin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir (Liu vd., 2023).

3 MATERYAL VE METOT

3.1 Materyal

3.1.1 Deney hayvanları

Bu çalışmada, deneysel uygulamalar için Anadolu Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Birimi'nden temin edilen 300–350 gram ağırlığında, Sprague Dawley cinsi, erişkin, erkek sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanlar, aynı birimde sabit 24 ± 1 °C sıcaklık ve kontrollü nem koşullarına sahip, yeterli havalandırmaya sahip odalarda, 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık olacak şekilde düzenlenmiş ışık döngüsünde barındırılmıştır.

Tüm çalışma boyunca, hayvanların suya serbest ve rekabete gerek duyulmaksızın erişimleri sağlanmıştır. Hayvanlar standart laboratuvar yemi ile beslenmiş olup, diyabet modelinin oluşturulması ve kan glukoz düzeylerinin değerlendirilmesine yönelik uygulamalar haricinde herhangi bir yem kısıtlaması uygulanmamıştır.

Uygulanan çalışma protokolü, Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.1.2 Kullanılan ilaçlar ve kimyasal maddeler

Tangeretin	(AB PHYTO)
Gabapentin (Neruda®)	(Sanovel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Türkiye)
Metformin hidroklorür	(Sigma, St. Louis, MO, ABD)
AM 251	(Cayman Chemical Company, Michigan, Amerika)
AM 630	(Cayman Chemical Company, Michigan, Amerika)
Yohimbin	(Tocris Bioscience Co., Bristol, Birleşik Krallık)
ICI 118,551 HCL	(Tocris Bioscience Co., Bristol, Birleşik Krallık)
WAY-100635	(Cayman Chemical Company, Michigan, Amerika)
% 0.9 İzotonik NaCl çözeltisi	(Polifarma İlaç San. ve Tic. A.Ş., Türkiye)

3.1.3 Kullanılan cihazlar ve malzemeler

Lifechek Stick TD-4287 glukoz ölçüm cihazı	(BEK, Bursa, Türkiye)
--	-----------------------

Aktivitemetre cihazı	(Commat, MayAMS02, Ankara, Türkiye)
Plantar test cihazı (Hargreave's)	(Ugo-basile, 37370, Verase, İtalya)
Dinamik plantar test cihazı	(Ugo-basile, 37450, Verase, İtalya)
Randall – Selitto test cihazı	(Ugo Basile, 37215, Varese, İtalya)
Sıcak/soğuk plaka test cihazı	(Ugo-basile, 37100, Verase, İtalya)
Hassas terazi	(Ohaus, E 12140, Greifensee, İsviçre)
Çeşitli cam laboratuvar malzemeleri	
Kronometre	

3.2 Metot

3.2.1 Deneysel diyabet modelinin oluşturulması

Diyabet modeli, daha önceki çalışmalarda bildirilen protokollere benzer şekilde oluşturulmuştur (Turan Yücel vd., 2020; Şepboy, 2022). Diyabetin indüklenmesi amacıyla, pH değeri 4,5 olan, 0,1 M sitrat tamponu içerisinde taze olarak hazırlanan streptozotosin (STZ) çözeltisi kullanılmıştır. STZ, sıçanlara, 12 saatlik açlık süresinin ardından kuyruk veninden 50 mg/kg dozunda tek enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır.

STZ enjeksiyonunun ardından hipoglisemik şok ve hiperinsülinemi riskini azaltmak amacıyla, hayvanların kafeslerine 5 mmol/L glukoz içeren içme suyu yerleştirilmiştir. Kan glukoz düzeyleri, STZ uygulamasından 72 saat sonra alınan örneklerde, Lifecek TD-4287 glukometre cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm sonucu 300 mg/dL'nin üzerinde bulunan sıçanlar “diyabetik” kabul edilmiştir. Kontrol grubundaki sıçanlara ise aynı hacimde sitrat tamponu enjekte edilmiştir. Diyabet modeli oluşturulan grupta periferik nöropati belirtilerinin ortaya çıkabilmesi için 4 haftalık bir bekleme süresi öngörülmüştür (Barbaros vd., 2018; Turan Yücel vd., 2020).

3.2.2. Deney grupları ve ilaç uygulamaları

Bu çalışmada tangeretin serum fizyolojik içerisinde çözülerek uygulanmıştır. Bu nedenle normoglisemik kontrol ve diyabetik kontrol gruplarında sadece serum fizyolojik uygulaması yapılmıştır.

Kan glukozunun takibinde ve nöropatik ağrı deneylerinde referans ilaç olarak sırasıyla metformin ve gabapentin kullanılmıştır.

Tüm deney gruplarında 8 adet sıçan yer almaktadır.

Deneysel çalışmalar için oluşturulan gruplar aşağıda belirtilmiştir:

Kontrol Grubu	:Sitrata tamponu enjeksiyonundan (intravenöz, i.v.) 4 hafta sonra 14 gün boyunca serum fizyolojik (per oral, p.o.) verilen grup
DM Grubu	:STZ enjeksiyonundan (i.v.) 4 hafta sonra 14 gün boyunca serum fizyolojik (p.o.) verilen grup
TAN10 + DM grubu:	:STZ enjeksiyonundan (i.v.) 4 hafta sonra 14 gün boyunca 10 mg/kg dozda tangeretin (p.o.) uygulanan grup (Matsuzaki ve Ohizumi, 2021)
TAN20+ DM grubu:	:STZ enjeksiyonundan (i.v.) 4 hafta sonra 14 gün boyunca 20 mg/kg dozda tangeretin (p.o.) uygulanan grup (Matsuzaki ve Ohizumi, 2021)
GBP+ DM grubu:	:STZ enjeksiyonundan (i.v.) 4 hafta sonra 14 gün boyunca 100 mg/kg dozda gabapentin (p.o.) uygulanan grup (Jain vd., 2022)
MET+ DM grubu:	:STZ enjeksiyonundan (i.v.) 4 hafta sonra 14 gün boyunca günde 2 kez 500 mg/kg dozda metformin (p.o.) uygulanan grup (Ong vd. 2011)

3.2.3 Kan glukoz düzeyi ölçümleri

3.2.3.1. Açlık kan glukoz düzeylerinin ölçümü

Sıçanların açlık kan glukoz düzeyleri, 12 saatlik açlıktan sonra kuyruk veninden alınan kanda, Lifechek Stick TD-4287 glukoz ölçüm cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

3.2.3.2 HbA1c düzeylerinin ölçümü

Çalışmada, sıçanlara ait tam kan örneklerinde hemoglobinin A1c (HbA1c) düzeylerinin tayini için immüno-türbidimetrik yöntem esas alınmıştır. Kan örnekleri, uygun koşullarda alınarak EDTA'lı tüplerde saklanmış ve analizler öncesinde oda sıcaklığına getirilmiştir. HbA1c ölçümü, duyarlılaştırılmış lateks partikülleri ile yapılan lateks aglütinasyon testine dayanmaktadır. Numunede bulunan toplam hemoglobin, lateks partiküllerinin yüzeyine adsorbe edilmiştir. Ardından, numuneye özgül olarak anti-sıçan HbA1c antikoru eklenerek HbA1c içeriğiyle reaksiyona sokulmuş, oluşan antijen-antikor kompleksleri ise anti-IgG antikoru aracılığıyla aglütinasyona uğratılmıştır. Aglütinasyon

miktarı, türbidimetrik olarak ölçülmüş ve elde edilen sonuçlar, daha önce hazırlanmış standart çözeltilerle elde edilen kalibrasyon eğrisi referans alınarak HbA1c yüzdesi (%HbA1c) olarak hesaplanmıştır.

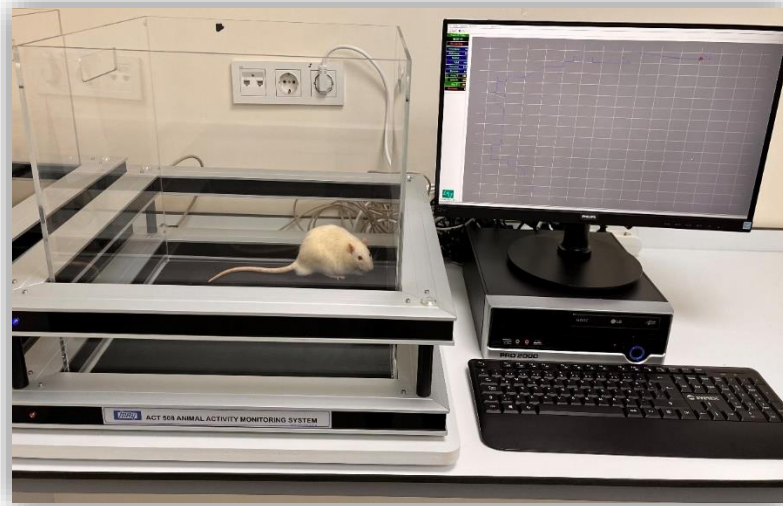
3.2.4. Motor aktivite ölçümleri

Bu çalışmada sıçanların motor aktiviteleri, aktivite ölçümüne yönelik özel olarak tasarlanmış bir aktivitemetre cihazı kullanılarak analiz edilmiştir (**Şekil 3.1**).

Değerlendirme sürecinde her bir sıçan, tek tek cihaza yerleştirilmiş ve cihaz tarafından 10 dakikalık bir süre boyunca toplam hareket ve ambulator aktivite sayıları otomatik olarak kaydedilmiştir (Güzelad vd., 2021; Şepboy, 2022).

Şekil 3.1

Aktivite Kafesi Test Düzeneği



3.2.5 Nöropatik ağrı parametrelerinin değerlendirilmesi

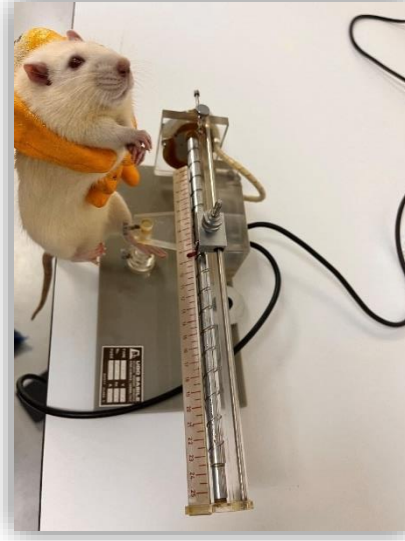
3.2.5.1 Mekanik hiperaljezi deneyleri

Mekanik hiperaljezik yanıtların ölçümünde, Randall–Selitto analjezimetre cihazı (Ugo Basile, Model 37215, Varese, İtalya) kullanılmıştır (**Şekil 3.2**).

Bu yöntemde, sıçanların arka pençelerinin dorsal yüzeylerine giderek artan şiddette mekanik basınç uygulanmıştır. Sıçanın ağrılı uyarana karşısında pençesini geri çektiği an kaydedilmiş ve bu noktadaki kuvvet (gr olarak) mekanik nosiseptif eşik olarak kabul edilmiştir. Doku bütünlüğünü korumak amacıyla maksimum uygulanabilir basınç değeri 250 gram ile sınırlandırılmıştır (Üçel vd., 2015; Barbaros vd., 2018; Turan Yücel vd., 2020).

Şekil 3.2

Randall – Selitto Test Düzenegi

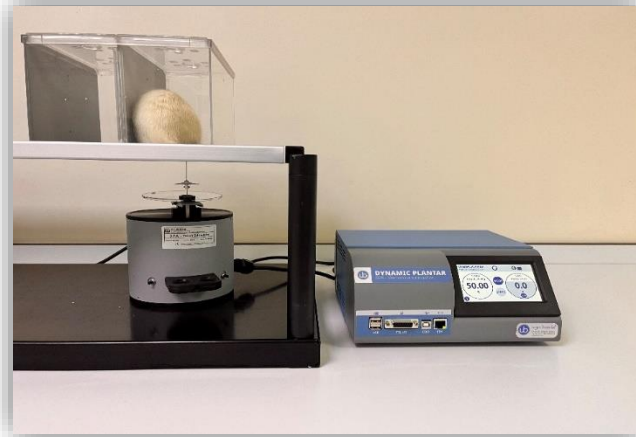


3.2.5.2. Mekanik allodini deneyleri

Mekanik allodini yanıtlarının ölçümünde Dinamik plantar aesthesiometer cihazı (Ugo-basile, 37450, Verase, İtalya) kullanılmıştır (Şekil 3.3).

Şekil 3.3

Dinamik Plantar Test Düzenegi



Bu test, sıçanların pençelerine uygulanan mekanik uyarana verdikleri çekilme tepkisinin, gram cinsinden ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Üçel vd., 2015; Barbaros vd., 2018; Turan Yücel vd., 2020).

Cihaz, üzerinde delikli metal bir platform bulunan ve 17×69×14 cm boyutlarında altı ayrı pleksiglas bölmeden oluşan bir özelliktedir. Cihazın alt kısmında yer alan, 0,5 cm

apındaki metal bir çubuk aracılığıyla plantar bölgeye artan kuvvetle mekanik basınc uygulanabilmektedir.

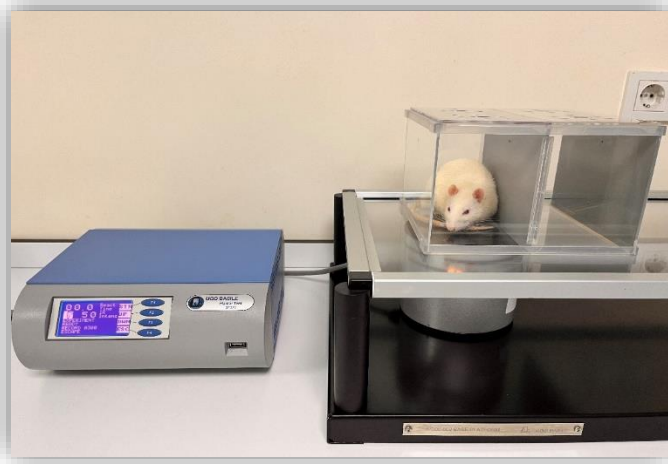
Sıçanlar, test ortamına alışmaları için uygulamadan 30 dakika önce pleksiglas bölmelere yerleştirilmiştir. Ardından, metal çubuk cihazın alt bölümünden zemindeki delikler aracılığıyla arka pençelerin plantar yüzeylerine yönlendirilmiş ve 2,5 g/s hızla artan basınç uygulanmıştır. Sıçan, uyarana yanıt olarak pençesini çektiği anda cihaz otomatik olarak durarak, uygulanan kuvveti 0,1 gram hassasiyetle kaydetmiştir. Her hayvan için, 5 dakikalık aralıklarla gerçekleştirilen  ölçümün ortalaması alınarak değerlendirme yapılmıştır. Doku bütünlüğünü korumak amacıyla 50 gramın üzerinde kuvvet uygulanmamıştır (el vd., 2015; Barbaros vd., 2018; Turan Yücel vd., 2020).

3.2.5.3 Termal hiperaljezi deneyleri

Termal hiperaljeziyi değerlendirmek amacıyla Hargreave's plantar test cihazı (Ugo Basile, model 37370, Varese, İtalya) kullanılmıştır (Şekil 3.4).

Şekil 3.4

Plantar (Hargreave's) Test Düzenegi



Bu testte, hayvanların arka pençelerine uygulanan radyan termal uyarana verdikleri çekilme tepkisinin süresi ölçülmektedir (el vd., 2015; Barbaros vd., 2018; Turan Yücel vd., 2020). Cihaz, üzerinde 17×69×14 cm boyutlarında altı adet pleksiglas bölmenin bulunduğu yüksek bir cam platformdan oluşmaktadır. Cam zeminin alt kısmında yer alan ısı kaynağı, sıçanların arka pençelerine radyan ısı uygulayacak şekilde tasarlanmıştır.

Denekler, test ortamına alışmaları amacıyla uygulamadan 30 dakika önce pleksiglas bölmelere yerleştirilmiştir. Deney sırasında cihazın ısı yayan bölümü, sıçanın arka pençesine odaklanacak şekilde ayarlanmış ve ısı uygulanmaya başlanmıştır. Sıçan, ısı

uyaranına karşı pençesini geri çektiğinde cihaz otomatik olarak durarak, ‘pençe çekme süresini’ 0,1 saniye hassasiyetle kaydetmiştir. Her bir denek için 5 dakikalık aralıklarla yapılan üç ayrı ölçümün ortalaması alınarak termal ağrı eşiği hesaplanmıştır. Termal uyarının dokuya zarar vermemesi için maksimum uygulama süresi 20 saniye ile sınırlandırılmıştır. Tüm ölçümler aynı arka pençede gerçekleştirilmiştir (Üçel vd., 2015; Barbaros vd., 2018; Turan Yücel vd., 2020).

3.2.5.3 Termal allodini deneyleri

Termal allodiniyi değerlendirmek amacıyla, sıcak/soğuk plaka cihazı (Ugo Basile, model 37100, Varese, İtalya) kullanılmıştır (**Şekil 3.5**). Bu cihaz, sıcaklığı ayarlanabilen alüminyum bir plaka ile bu plakanın üzerine yerleştirilmiş, üstü açık, 20 cm çapında ve 25 cm yüksekliğinde pleksiglas bir silindirden oluşmaktadır.

Değerlendirme sürecinde sıçanlar teker teker, sıcaklığı 38 °C’ye ayarlanmış test plakasının üzerine yerleştirilmiştir. Hayvanın termal uyarı karşısında gösterdiği ilk davranışsal yanıtın (örneğin pençe kaldırma, yalama veya zıplama) süresi "reaksiyon süresi" olarak kaydedilmiştir. Otuz saniyelik süre içinde herhangi bir tepki göstermeyen hayvanlar, deney dışı bırakılmıştır (Üçel vd., 2015; Barbaros vd., 2018).

Şekil 3.5

Sıcak/Soğuk Plaka Test Düzeneği



3.2.6 Mekanizma Çalışmaları

Bu tez çalışması kapsamında tangeretin’in antihiperalezik ve antiallodinik etkilerine α_2 -adrenerjik reseptörlerinin katılımı yohimbin (5 mg/kg, i.p.) (Foss vd. 2020); β_2 -adrenerjik

reseptörlerinin katılımı ICI-118,551 (1 mg/kg, i.p.) (Turan Yücel vd. 2020); 5HT_{1A} serotonerjik reseptörlerin katılımı WAY 100635 (1 mg/kg, i.p.) (Di Cesare Mannelli vd. 2017), kannabinoid CB1 reseptörlerin (CB1R) katılımı AM-251 (1 mg/kg, i.p.) ve kannabinoid CB2 reseptörlerinin (CB2R) katılımı da AM-630 (1 mg/kg, i.p.) (Gonçalves vd., 2020; Quiñonez-Bastidas vd., 2020) kullanılarak araştırılmıştır.

Söz konusu antagonistler son tangeretin (10 mg/kg) uygulamasından 15 dakika önce enjekte edilmiş ve deneyler daha önce tarif edildiği şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2.7 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, GraphPad Prism (v8.4.3) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

- ✓ Kan glukoz düzeylerine ilişkin veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirilmiş ve anlamlı farklılıkların belirlenmesi için Tukey'nin HSD post-hoc testi uygulanmıştır.
- ✓ Motor aktivite ölçümleri ile elde edilen veriler, çift yönlü tekrarlı ANOVA yöntemi ile analiz edilmiş; ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testleri yapılmıştır.
- ✓ Nöropatik ağrıya ilişkin ölçümler, çift yönlü tekrarlı ANOVA ile analiz edilmiş ve post-hoc karşılaştırmalar Bonferroni yöntemi ile yapılmıştır.
- ✓ Antagonist uygulamaları sonrası elde edilen veriler ise çift yönlü ANOVA ile değerlendirilmiş ve farklı gruplar arasındaki karşılaştırmalar için Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır.

Analiz sonuçları “ortalama $\pm$ standart hata (SEM)” şeklinde ifade edilmiş olup, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmada sunulan grafikler de yine GraphPad Prism (v8.4.3) programı kullanılarak hazırlanmıştır.

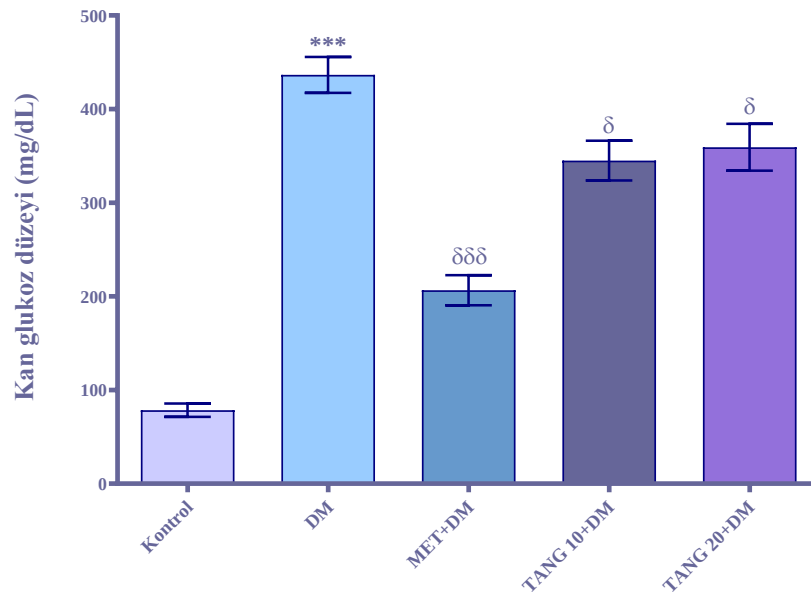
4 BULGULAR

4.1 Tangeretin'in Hiperglisemi Üzerine Etkisi

14 gün süre ile uygulanan tangeretin tedavisinin diyabetik sıçanların açlık kan glukoz düzeyleri üzerine etkisi **Şekil 4.1**'de görülmektedir [F (4,35) = 57.66; p<0.001].

Şekil 4.1

10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM), 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) ve 1 g/kg Metformin (MET+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Açlık Kan Glukoz Düzeyleri Üzerine Etkileri



Kontrol grubuna göre farklılık ***p<0.001, diyabet (DM) grubuna göre farklılık, ^δp<0.05; ^{δδδ}p<0.001. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi (n=8).

14 gün süre ile uygulanan tangeretin tedavisinin diyabetik sıçanların kan HbA1c düzeyleri üzerine etkisi **Şekil 4.2**'de görülmektedir [F (4,35) = 24.46; p<0.001].

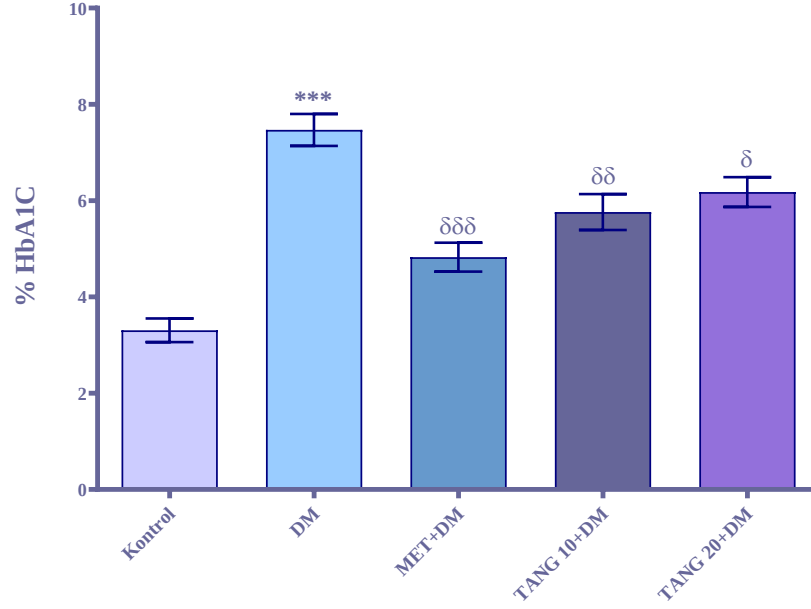
4.2 Tangeretin'in Diyabetik Sıçanların Motor Aktiviteleri Üzerine Etkisi

14 gün süre ile uygulanan tangeretin tedavisinin diyabetik sıçanların aktivitemetre cihazında ölçülen toplam aktivite değerleri üzerine etkisi **Şekil 4.3**'de görülmektedir.

Çift yönlü tekrarlı ANOVA sonuçlarına göre, sıçanların toplam aktivite değerleri üzerinde hem tedavi [F(3,28)=49.0, p<0.001], hem de zaman [F(3,84)=45.66, p<0.001] faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkileri bulunmuştur. Buna ek olarak, tedavi ve zaman değişkenleri arasında da anlamlı bir etkileşim saptanmıştır [F(9,84)=3.90, p<0.001].

Şekil 4.2

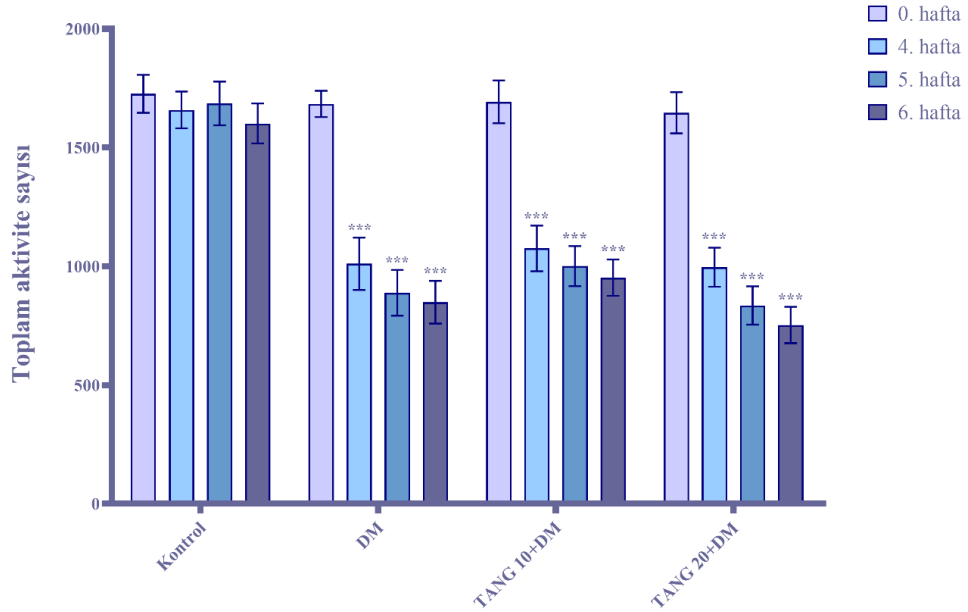
10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM), 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) ve 1 g/kg Metformin (MET+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Kan HbA1c Düzeyleri Üzerine Etkileri



Kontrol grubuna göre farklılık *** $p < 0.001$, diyabet (DM) grubuna göre farklılık, $\delta p < 0.05$; $\delta\delta p < 0.01$; $\delta\delta\delta p < 0.001$. Tek yönlü ANOVA, ardından Tukey HSD post hoc çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

Şekil 4.3

10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM) ve 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Aktivitemetre Cihazında Ölçülen Toplam Aktivite Değerleri Üzerine Etkileri

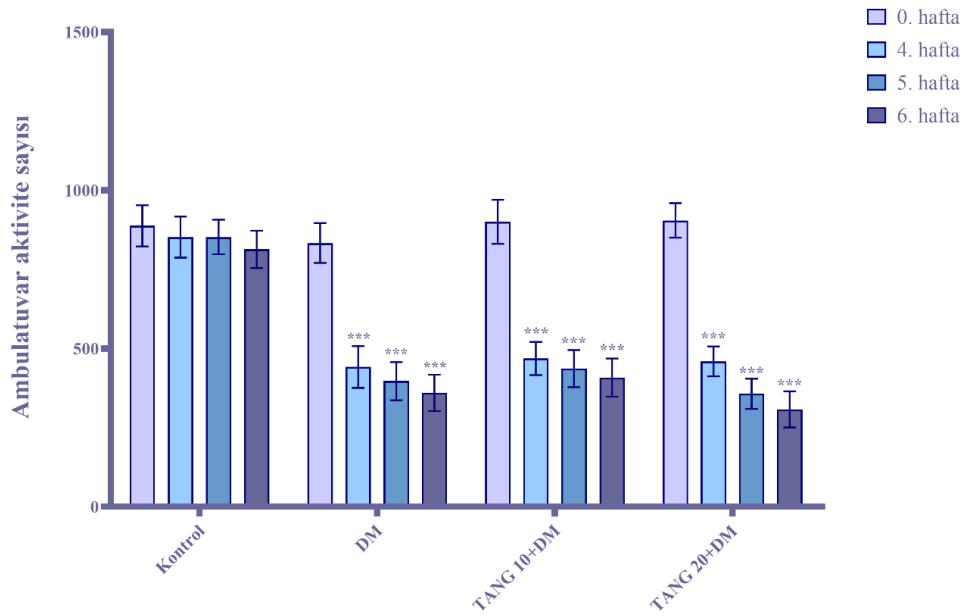


Karşılık gelen kontrol grubuna göre farklılık *** $p < 0.001$. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

14 gün süre ile uygulanan tangeretin tedavisinin diyabetik sıçanların aktivitemetre cihazında ölçülen ambulator aktivite değerleri üzerine etkisi **Şekil 4.4**'de görülmektedir. Çift yönlü tekrarlı ANOVA sonuçlarına göre, sıçanların ambulator aktivite değerleri üzerinde hem tedavi [$F(3,28)=25.37, p<0.001$] hem de zaman [$F(3,84)=44.15, p<0.001$] faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkileri bulunmuştur. Buna ek olarak, tedavi ve zaman değişkenleri arasında da anlamlı bir etkileşim saptanmıştır [$F(9,84)=3.85, p<0.001$].

Şekil 4.4

10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM) ve 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Aktivitemetre Cihazında Ölçülen Ambulator Aktivite Değerleri Üzerine Etkileri



Karşılık gelen kontrol grubuna göre farklılık *** $p<0.001$. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

4.3 Tangeretin'in Diyabetik Nöropatik Ağrı Parametreleri Üzerine Etkisi

4.3.1 Mekanik Hiperaljezi Üzerine Etki

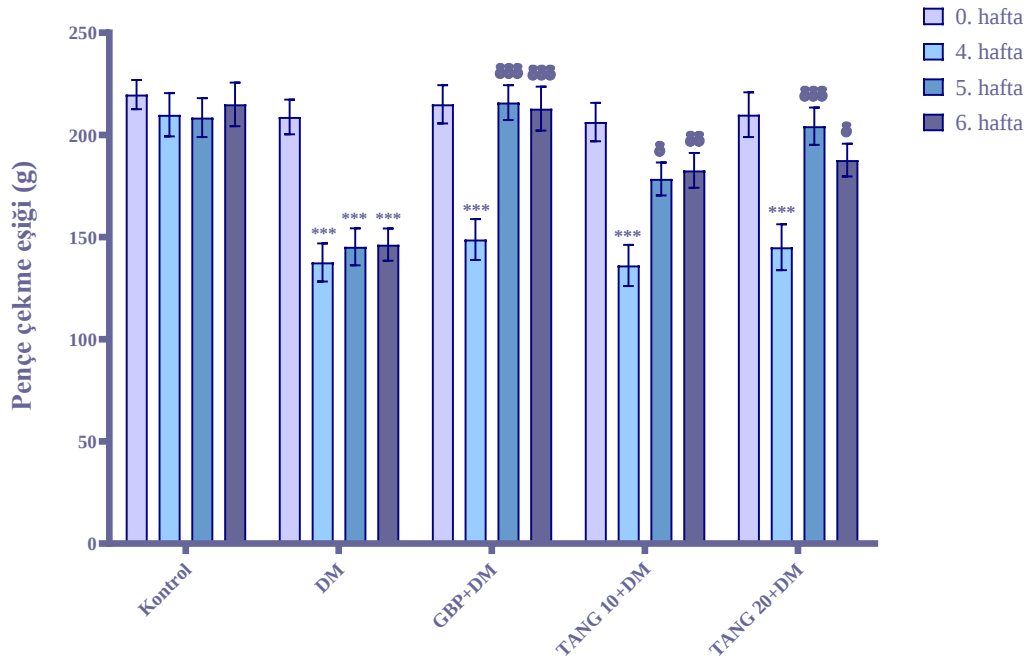
14 gün süre ile uygulanan tangeretin tedavisinin diyabetik sıçanların Randal Selitto testinde ölçülen pençe çekme eşiği değerleri üzerine etkisi **Şekil 4.5**'de görülmektedir.

Çift yönlü tekrarlı ANOVA sonuçlarına göre sıçanların pençe çekme eşiği değerleri üzerinde hem tedavi [$F(4,35)=14.14, p<0.001$], hem de zaman [$F(3,105)=34.98, p<0.001$] faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkileri bulunmuştur. Buna ek olarak,

tedavi ve zaman değişkenleri arasında da anlamlı bir etkileşim saptanmıştır [F (12,105)=3.86, $p<0.001$].

Şekil 4.5

10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM), 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) ve 100 mg/kg Gabapentin (GBP+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Randal Selitto Testinde Ölçülen Pençe Çekme Eşiği Değerleri Üzerine Etkileri



Karşılık gelen kontrol grubuna göre farklılık *** $p<0.001$. Karşılık gelen diyabet (DM) grubuna göre farklılık $^{\delta}p<0.05$, $^{\delta\delta}p<0.01$, $^{\delta\delta\delta}p<0.001$. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

Bonferroni testlerinin sonuçları DM ($p<0.001$), GBP+DM ($p<0.001$), TANG 10+DM ($p<0.001$) ve TANG 20+DM ($p<0.001$) gruplarında, 4. hafta ölçülen pençe çekme eşiği değerlerinin 0. hafta ölçülen pençe çekme eşiklerinden anlamlı ölçüde düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular diyabetik sıçanlarda mekanik hiperaljezi geliştiğine işaret etmiştir. Tangeretin'in (10 ve 20 mg/kg), 7 (5. hafta) ve 14 günlük (6. hafta) uygulamaları, diyabetik sıçanların pençe çekme eşiklerinde sözü edilen azalmayı anlamlı ölçüde geri çevirmiştir. Gabapentin uygulamaları da pençe çekme eşiklerinde görülen diyabet kaynaklı azalmayı normoglisemik kontrol hayvanlarının seviyelerine kadar düzelterek, kendisinden beklenen antihiperaljezik etkinliği göstermiştir (Şekil 4.5).

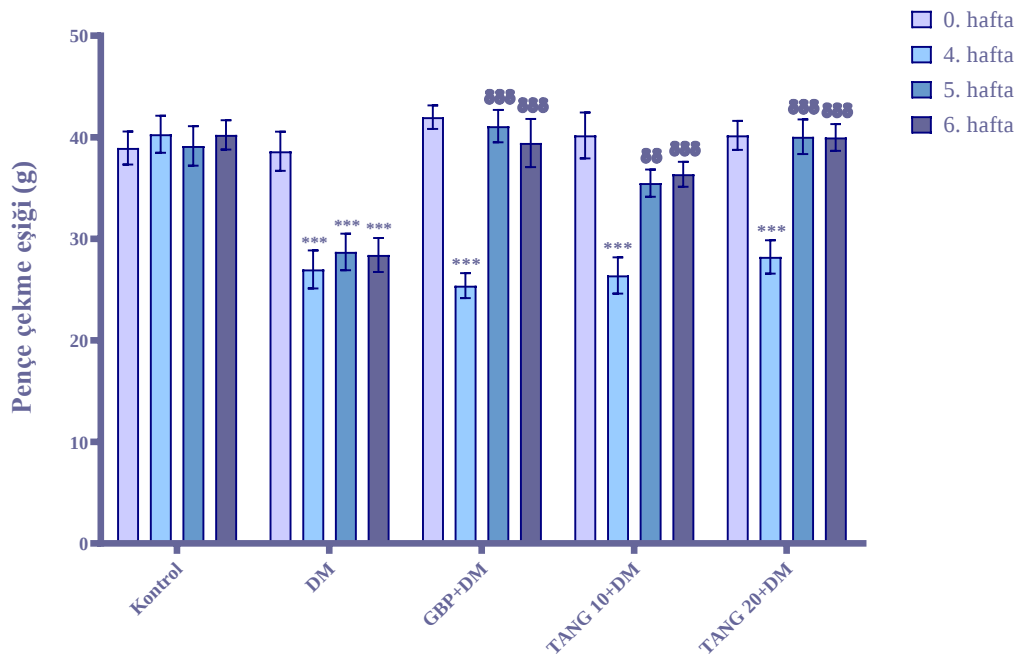
4.3.2 Mekanik Allodini Üzerine Etki

14 gün süre ile uygulanan tangeretin tedavisinin diyabetik sıçanların Dinamik Plantar testinde ölçülen pençe çekme eşiği değerleri üzerine etkisi Şekil 4.6'da görülmektedir.

Çift yönlü tekrarlı ANOVA sonuçlarına göre, sıçanların pençe çekme eşiği değerleri üzerinde hem tedavi [$F(4,35)=9.51, p<0.001$], hem de zaman [$F(3,105)=45.24, p<0.001$] faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkileri bulunmuştur. Buna ek olarak, tedavi ve zaman değişkenleri arasında da anlamlı bir etkileşim saptanmıştır [$F(12,105)=6.66, p<0.001$].

Şekil 4.6

10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM), 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) ve 100 mg/kg Gabapentin (GBP+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Dinamik Plantar Testinde Ölçülen Pençe Çekme Eşiği Değerleri Üzerine Etkileri



Karşılık gelen kontrol grubuna göre farklılık *** $p<0.001$. Karşılık gelen diyabet (DM) grubuna göre farklılık $\delta\delta p<0.01$, $\delta\delta\delta p<0.001$. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

Bonferroni testlerinin sonuçları, DM ($p<0.001$), GBP+DM ($p<0.001$), TANG 10+DM ($p<0.001$) ve TANG 20+DM ($p<0.001$) gruplarında, 4. hafta ölçülen pençe çekme eşiklerinin 0. hafta ölçülen pençe çekme eşiklerinden anlamlı ölçüde düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular diyabetik sıçanlarda mekanik allodini geliştiğine işaret etmiştir. Tangeretin'in (10 ve 20 mg/kg), 7 (5. hafta) ve 14 günlük (6. hafta) uygulamaları, diyabetik sıçanların pençe çekme eşiklerinde sözü edilen azalmayı anlamlı ölçüde geri çevirmiştir. Gabapentin uygulamaları da pençe çekme eşiklerinde görülen diyabet kaynaklı azalmayı normoglisemik kontrol hayvanlarının seviyelerine kadar düzelterek, kendisinden beklenen antiallodinik etkinliği göstermiştir (Şekil 4.6).

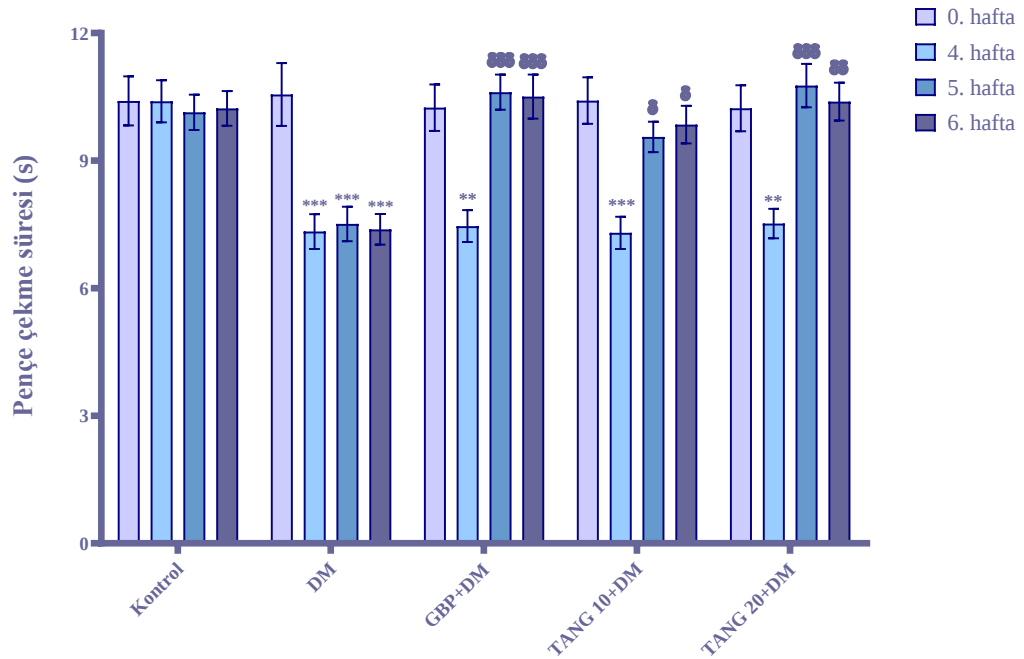
4.3.3 Termal Hiperaljezi Üzerine Etki

14 gün süre ile uygulanan tangeretin tedavisinin diyabetik sıçanların Hargreave's Plantar testinde ölçülen pençe çekme süreleri üzerine etkisi **Şekil 4.7**'de görülmektedir.

Çift yönlü tekrarlı ANOVA sonuçlarına göre, sıçanların pençe çekme süreleri üzerinde hem tedavi [$F(4,35)=16.04$, $p<0.001$], hem de zaman [$F(3,105)=21.44$, $p<0.001$] faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkileri bulunmuştur. Buna ek olarak, tedavi ve zaman değişkenleri arasında da anlamlı bir etkileşim saptanmıştır [$F(12,105)=3.92$, $p<0.001$].

Şekil 4.7

10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM), 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) ve 100 mg/kg Gabapentin (GBP+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Hargreave's Plantar Testinde Ölçülen Pençe Çekme Süreleri Üzerine Etkileri



*Karşılık gelen kontrol grubuna göre farklılık ** $p<0.01$, *** $p<0.001$. Karşılık gelen diyabet (DM) grubuna göre farklılık $^{\delta}p<0.05$, $^{\delta\delta}p<0.01$, $^{\delta\delta\delta}p<0.001$. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).*

Bonferroni testlerinin sonuçları, DM ($p<0.001$), GBP+DM ($p<0.01$), TANG 10+DM ($p<0.001$) ve TANG 20+DM ($p<0.01$) gruplarında, 4. hafta ölçülen pençe çekme sürelerinin 0. hafta ölçülen pençe çekme sürelerinden anlamlı ölçüde düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular diyabetik sıçanlarda termal hiperaljezi geliştiğine işaret etmiştir. Tangeretin'in (10 ve 20 mg/kg), 7 (5. hafta) ve 14 günlük (6. hafta) uygulamaları, diyabetik sıçanların pençe çekme sürelerinde sözü edilen kısalmayı anlamlı ölçüde geri

çevirmiştir. Gabapentin uygulamaları da pençe çekme sürelerinde görülen diyabet kaynaklı azalmayı normoglisemik kontrol hayvanlarının seviyelerine kadar düzelterek, kendisinden beklenen antihiperalezik etkinliği göstermiştir (Şekil 4.7).

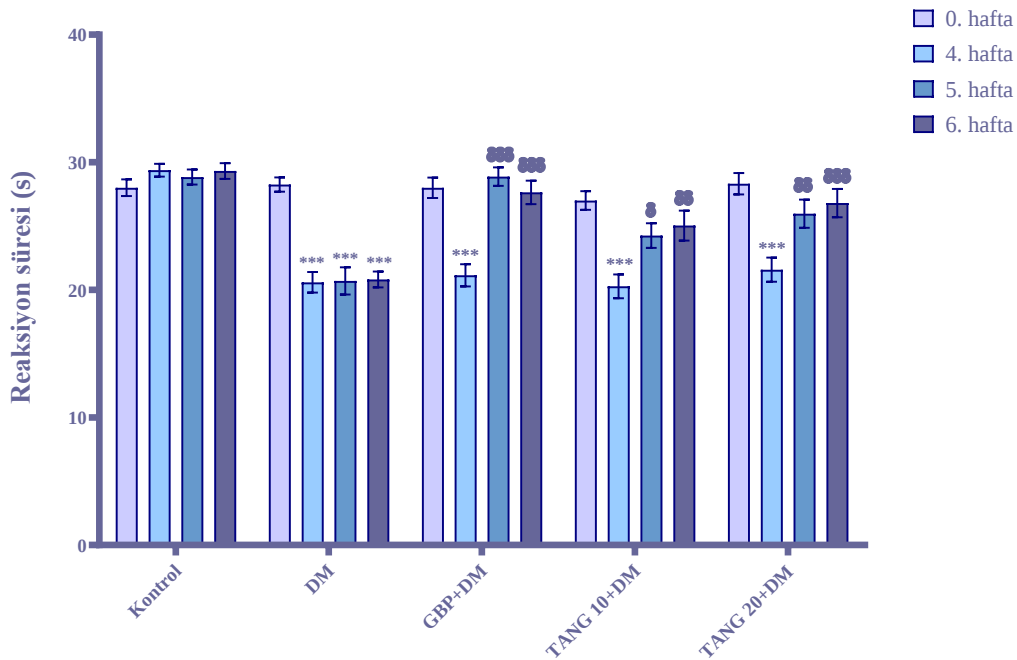
5.3.4 Termal Allodini Üzerine Etki

14 gün süre ile uygulanan tangeretin tedavisinin diyabetik sıçanların ılık plaka testinde ölçülen reaksiyon süreleri üzerine etkisi Şekil 4.8’de görülmektedir.

Çift yönlü tekrarlı ANOVA sonuçlarına göre, sıçanların reaksiyon süreleri üzerinde hem tedavi [$F(4,35)=28.30, p<0.001$], hem de zaman [$F(3,105)=34.72, p<0.001$] faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkileri bulunmuştur. Buna ek olarak, tedavi ve zaman değişkenleri arasında da anlamlı bir etkileşim saptanmıştır [$F(12,105)=6.98, p<0.001$].

Şekil 4.8

10 mg/kg Tangeretin (TANG 10+DM), 20 mg/kg Tangeretin (TANG 20+DM) ve 100 mg/kg Gabapentin (GBP+DM) Uygulamalarının Diyabetik Sıçanların Ilık Plaka Testinde Ölçülen Reaksiyon Süreleri Üzerine Etkileri



Karşılık gelen kontrol grubuna göre farklılık *** $p<0.001$. Karşılık gelen diyabet (DM) grubuna göre farklılık $^{\delta}p<0.05$, $^{\delta\delta}p<0.01$, $^{\delta\delta\delta}p<0.001$. Çift yönlü tekrarlı ANOVA, ardından Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

Bonferroni testlerinin sonuçları, DM ($p<0.001$), GBP+DM ($p<0.001$), TANG 10+DM ($p<0.001$) ve TANG 20+DM ($p<0.001$) gruplarında, 4. hafta ölçülen reaksiyon sürelerinin 0. hafta ölçülen reaksiyon sürelerinden anlamlı ölçüde düşük olduğunu ortaya

koymuştur. Bu bulgular diyabetik sıçanlarda termal allodini geliştiğine işaret etmiştir. Tangeretin'in (10 ve 20 mg/kg), 7 (5. hafta) ve 14 günlük (6. hafta) uygulamaları, diyabetik sıçanların reaksiyon sürelerinde sözü edilen kısalmayı anlamlı ölçüde geri çevirmiştir. Gabapentin uygulamaları da reaksiyon sürelerinde görülen diyabet kaynaklı azalmayı normoglisemik kontrol hayvanlarının seviyelerine kadar düzelterek, kendisinden beklenen antiallodinik etkinliği göstermiştir (Şekil 4.8).

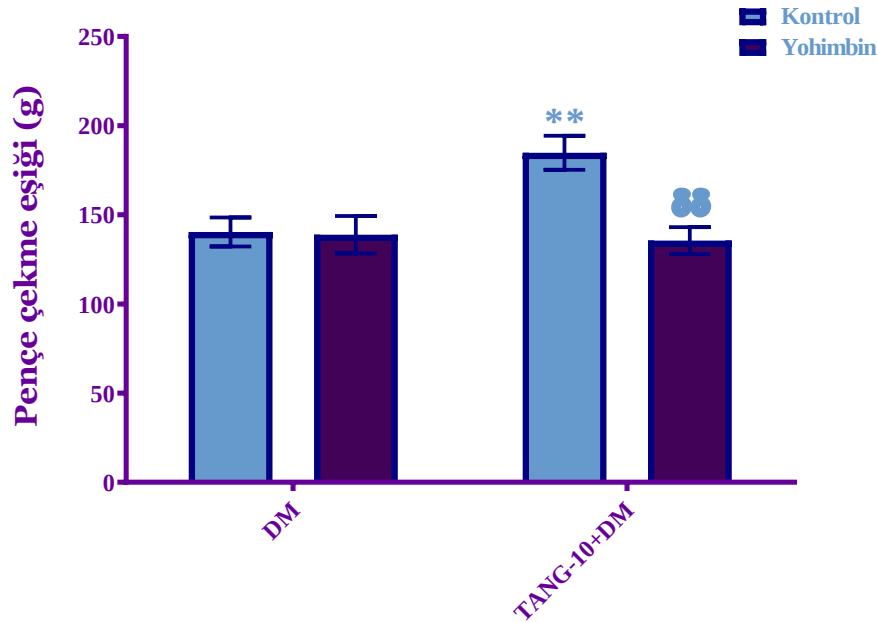
4.4 Mekanizma Çalışmalarına İlişkin Bulgular

4.4.1 Tangeretin'in Randal Selitto Testi ile Ortaya Koyulan Antihiperaljezik Etkinliğinin Mekanizmasına İlişkin Bulgular

Yohimbin ön-uygulamasının, tangeretin'in mekanik nosiseptif uyarana karşı gösterdiği antihiperaljezik aktivite üzerine etkisi Şekil 4.9'da sunulmuştur.

Şekil 4.9

Yohimbin (5 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperaljezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Randal Selitto Testi)



SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p < 0.01$, Tangeretin uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık $\delta\delta p < 0.01$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre sıçanların Randal Selitto testinde ölçülen pençe çekme eşikleri üzerinde tedavi [$F(1, 28)=5.19$, $p < 0.05$] ve antagonist [$F(1, 28)=7.92$, $p < 0.01$] faktörleri etkilidir. Ayrıca bu iki faktör arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

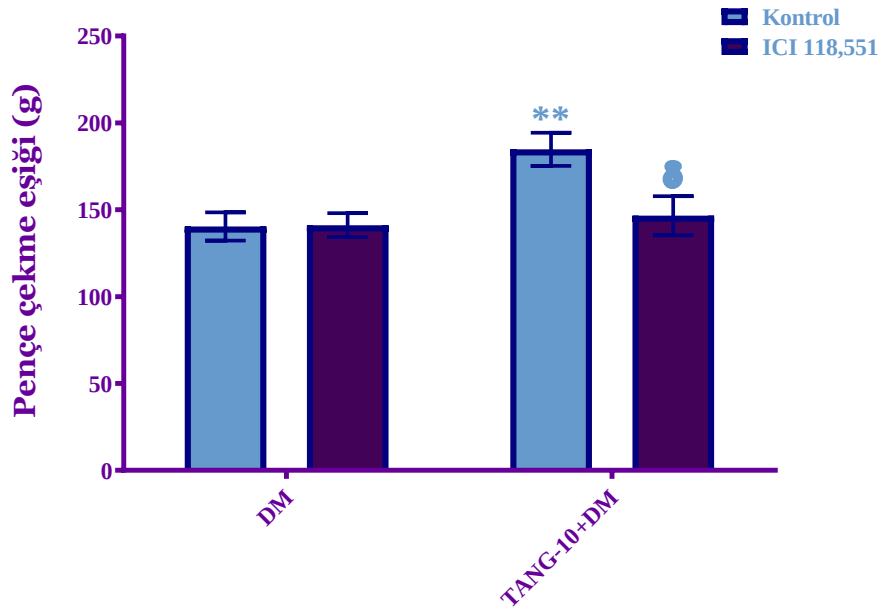
etkileşim de saptanmıştır [F (1,28)=7.0, $p<0.05$]. Bonferroni analizi bulguları yohimbin ön-uygulaması varlığında tangeretin'in antihiperalezik etkinlik gösteremediğini ortaya koymuştur ($p<0.01$) (Şekil 4.9).

ICI 118,551 ön-uygulamasının, tangeretin'in mekanik nosiseptif uyarana karşı gösterdiği antihiperalezik aktivite üzerine etkisi Şekil 4.10'da sunulmuştur.

Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre sıçanların Randal Selitto testinde ölçülen pençe çekme eşikleri üzerinde tedavi [F (1, 28)=7.49, $p<0.05$] ve antagonist [F (1,28)=4.23, $p<0.05$] faktörleri etkilidir. Ayrıca bu iki faktör arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim de saptanmıştır [F (1,28)=4.57, $p<0.05$].

Şekil 4.10

ICI 118,551 (1 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperalezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Randal Selitto Testi)



SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p<0.01$, Tangeretin uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık * $p<0.05$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

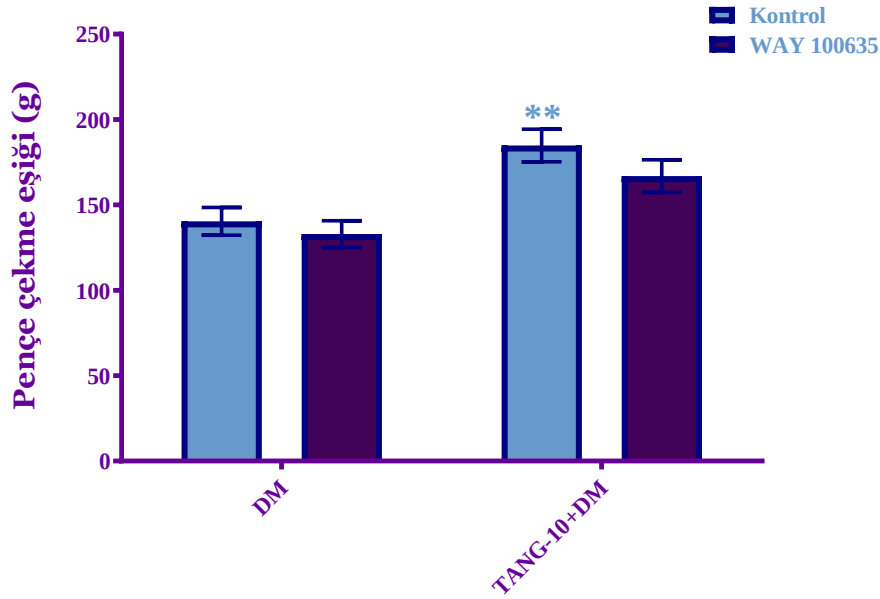
Bonferroni analizi bulguları ICI 118,551 ön-uygulaması varlığında tangeretin'in antihiperalezik etkinlik gösteremediğini ortaya koymuştur ($p<0.05$) (Şekil 4.10).

WAY 100635 ön-uygulamasının, tangeretin'in mekanik nosiseptif uyarana karşı gösterdiği antihiperalezik aktivite üzerine etkisi Şekil 4.11'de sunulmuştur.

Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre, sıçanların pençe çekme eşikleri üzerinde tedavi faktörünün istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur [$F(1,28)=19.92, p<0.001$]; buna karşılık, antagonist uygulamasının tek başına anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir [$F(1,28)=2.09, p>0.05$]. Ayrıca, tedavi ve antagonist faktörleri arasında anlamlı bir etkileşim gözlenmemiştir [$F(1,28)=0.36, p>0.05$].

Şekil 4.11

WAY 100635 (1 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperaljezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Randal Selitto Testi)



*SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p<0.01$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).*

Bonferroni analizi bulguları WAY 100635 ön-uygulamasının tangeretin'in Randal Selitto testindeki antihiperaljezik etkinliğini anlamlı biçimde değiştirmedigine işaret etmiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.11).

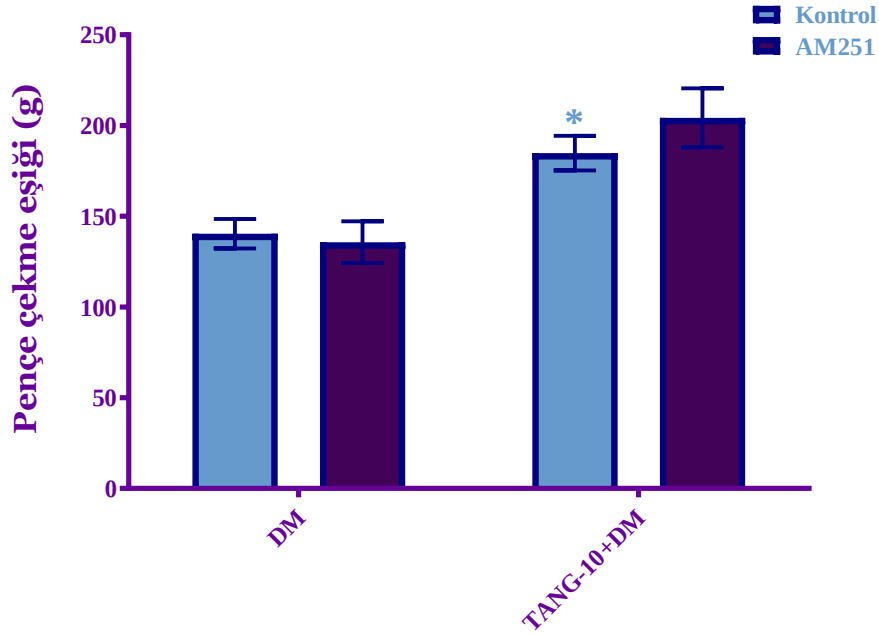
AM-251 ön-uygulamasının, tangeretin'in mekanik nosiseptif uyarana karşı gösterdiği antihiperaljezik aktivite üzerine etkisi **Şekil 4.12**'de sunulmuştur.

Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre, sıçanların pençe çekme eşikleri üzerinde tedavi faktörünün istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur [$F(1, 28)=23.09, p<0.001$]; buna karşılık, antagonist uygulamasının tek başına anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir [$F(1,28)=0.39, p>0.05$]. Ayrıca, tedavi ve antagonist faktörleri arasında etkileşim gözlenmemiştir [$F(1,28)=1.05, p>0.05$].

Bonferroni analizi bulguları AM-251 ön-uygulamasının tangeretin'in Randal Selitto testindeki antihiperalezik etkinliğini değiştirmediğine işaret etmiştir ($p>0.05$) (şekil 4.12).

şekil 4.12

AM-251 (1 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperalezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Randal Selitto Testi)



SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık $*p<0.05$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

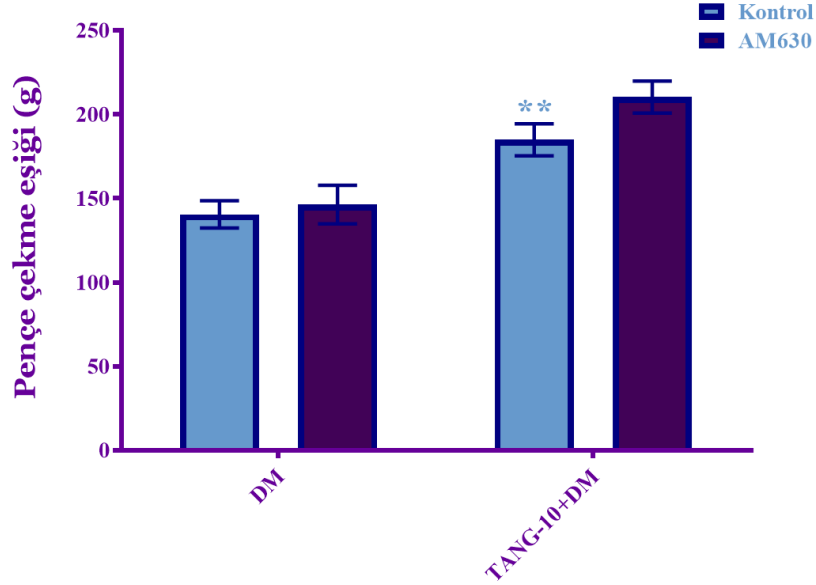
AM-630 ön-uygulamasının, tangeretin'in mekanik nosiseptif uyarana karşı gösterdiği antihiperalezik aktivite üzerine etkisi şekil 4.13'de sunulmuştur.

Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre, sıçanların pençe çekme eşikleri üzerinde tedavi faktörünün istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur [$F(1, 28)=30.92$, $p<0.001$]; buna karşılık, antagonist uygulamasının tek başına anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir [$F(1,28)=2.57$, $p>0.05$]. Ayrıca, tedavi ve antagonist faktörleri arasında etkileşim gözlenmemiştir [$F(1,28)=1.01$, $p>0.05$].

Bonferroni analizi bulguları AM-630 ön-uygulamasının tangeretin'in Randal Selitto testindeki antihiperalezik etkinliğini değiştirmediğine işaret etmiştir ($p>0.05$) (şekil 4.13).

Şekil 4.13

AM-630 (1 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperaljezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Randal Selitto Testi)



SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p < 0.01$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

4.4.2 Tangeretin'in Dinamik Plantar Testi ile Ortaya Koyulan Antiallodinik Etkinliğinin Mekanizmasına İlişkin Bulgular

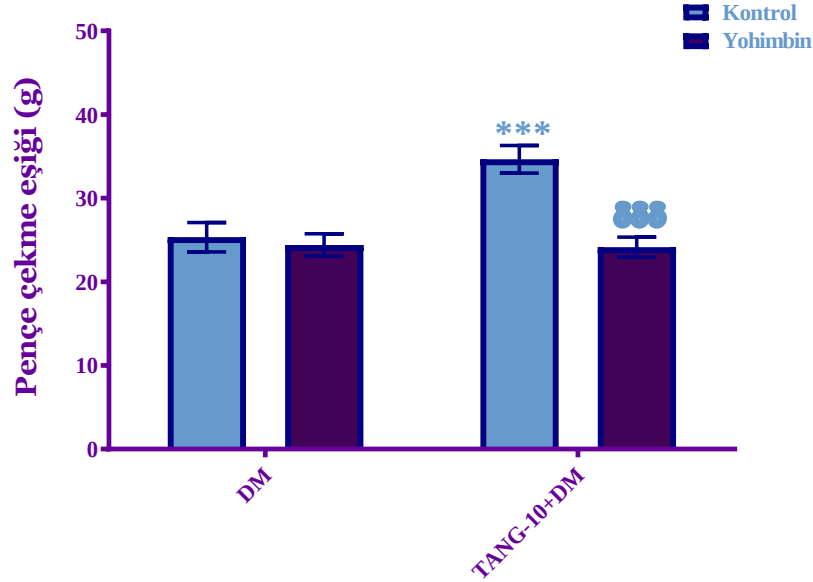
Yohimbin ön-uygulamasının, tangeretin'in mekanik uyarana karşı gösterdiği antiallodinik aktivite üzerine etkisi Şekil 4.14'de sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre sıçanların Dinamik Plantar testinde ölçülen pençe çekme eşikleri üzerinde tedavi [$F(1, 28)=9.02$, $p < 0.01$] ve antagonist [$F(1, 28)=14.45$, $p < 0.001$] faktörleri etkilidir. Ayrıca bu iki faktör arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim de saptanmıştır [$F(1, 28)=10.12$, $p < 0.01$]. Bonferroni analizi bulguları yohimbin ön-uygulaması varlığında tangeretin'in antiallodinik etkinlik gösteremediğini ortaya koymuştur ($p < 0.001$) (Şekil 4.14).

ICI 118,551 ön-uygulamasının, tangeretin'in mekanik uyarana karşı gösterdiği antiallodinik aktivite üzerine etkisi Şekil 4.15'de sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre sıçanların Dinamik Plantar testinde ölçülen pençe çekme eşikleri üzerinde tedavi [$F(1, 28)=11.34$, $p < 0.01$] ve antagonist [$F(1, 28)=5.32$, $p < 0.05$] faktörleri etkilidir. Ayrıca bu iki faktör arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim de saptanmıştır [$F(1, 28)=4.50$, $p < 0.05$]. Bonferroni analizi bulguları ICI 118,55 ön-

uygulaması varlığında tangeretin'in antiallodinik etkinlik gösteremediğini ortaya koymuştur ($p<0.01$) (Şekil 4.15).

Şekil 4.14

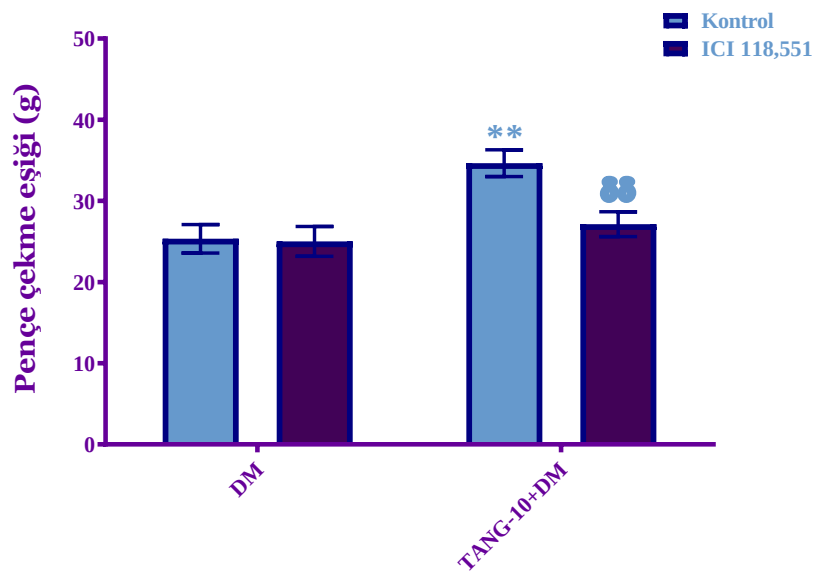
Yohimbin (5 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Dinamik Plantar Testi)



SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p<0.001$, Tangeretin uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık $\delta\delta\delta p<0.001$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

Şekil 4. 15

ICI 118,551 (1 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Dinamik Plantar Test)



SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p<0.01$, Tangeretin uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık $\delta\delta p<0.01$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

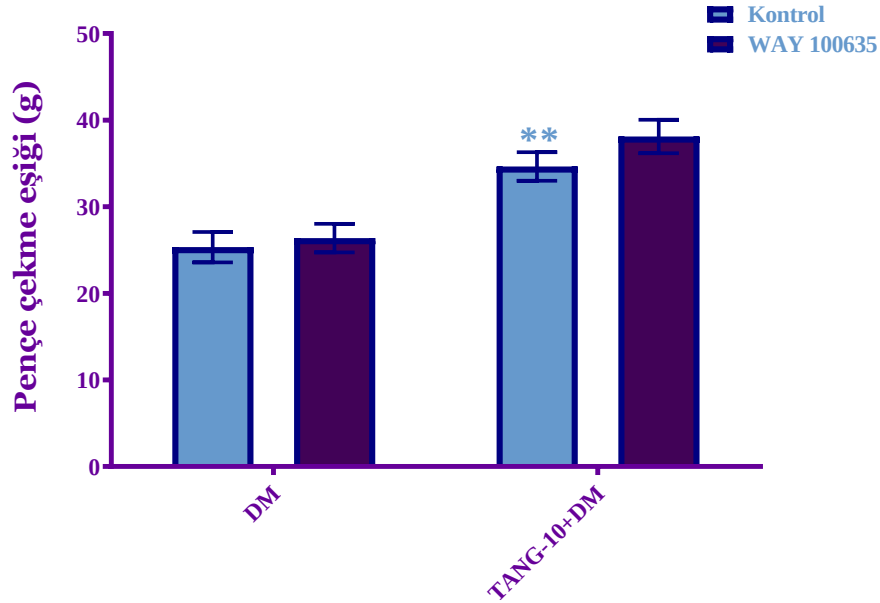
WAY 100635 ön-uygulamasının, tangeretin'in mekanik uyarana karşı gösterdiği antiallodinik aktivite üzerine etkisi **Şekil 4.16**'da sunulmuştur.

Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre, sıçanların pençe çekme eşikleri üzerinde tedavi faktörünün istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur [F (1, 28)=36.07, $p<0.001$]; buna karşılık, antagonist uygulamasının tek başına anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir [F (1,28)=1.65, $p>0.05$]. Ayrıca, tedavi ve antagonist faktörleri arasında etkileşim gözlenmemiştir [F (1,28)=0.48, $p>0.05$].

Bonferroni analizi bulguları WAY 100635 ön-uygulamasının tangeretin'in Dinamik Plantar testindeki antiallodinik etkinliğini değiştirmediğine işaret etmiştir ($p>0.05$) (**Şekil 4.16**).

Şekil 4.16

WAY 100635 (1 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Dinamik Plantar Testi)



*SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p<0.01$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi (n=8).*

AM-251 ön-uygulamasının, tangeretin'in mekanik uyarana karşı gösterdiği antiallodinik aktivite üzerine etkisi **Şekil 4.17**'de sunulmuştur.

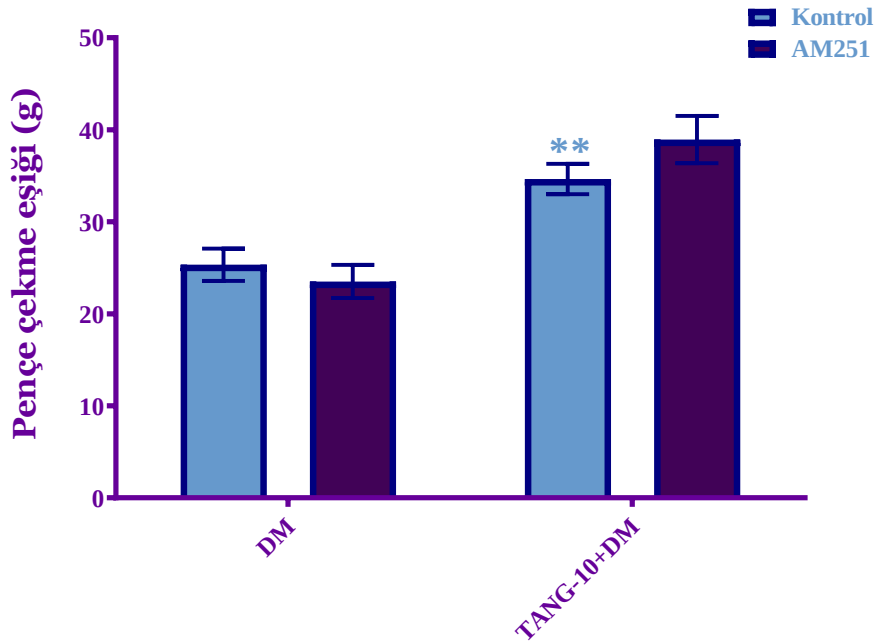
Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre, sıçanların pençe çekme eşikleri üzerinde tedavi faktörünün istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur [F (1, 28)=38.88, $p<0.001$]; buna karşılık, antagonist uygulamasının tek başına anlamlı bir etkisi olmadığı

belirlenmiştir [F (1,28)=0,38, $p>0.05$]. Ayrıca, tedavi ve antagonist faktörleri arasında etkileşim gözlenmemiştir [F (1,28)= 2.37, $p>0.05$].

Bonferroni analizi bulguları AM-251 ön-uygulamasının tangeretin'in Dinamik Plantar testindeki antiallodinik etkinliğini değiştirmedigine işaret etmiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.17).

Şekil 4.17

AM-251 (1 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Dinamik Plantar Testi)



SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p<0.01$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

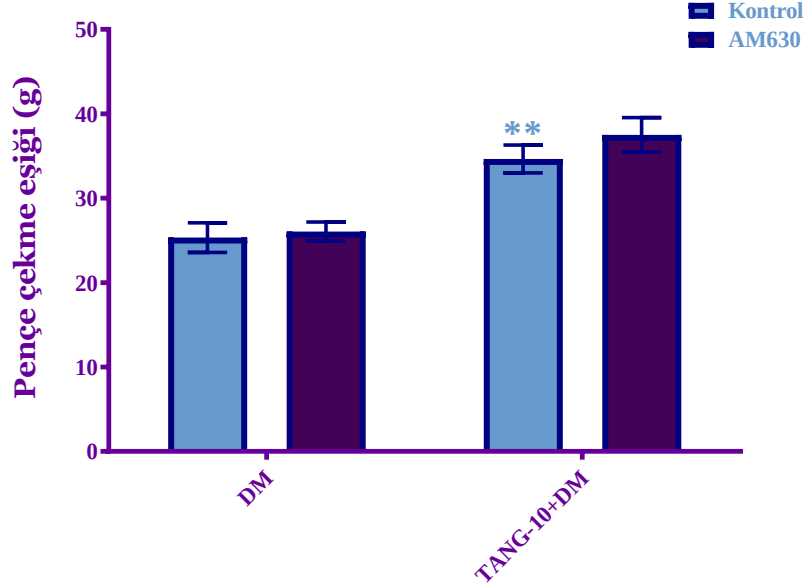
AM-630 ön-uygulamasının, tangeretin'in mekanik uyarana karşı gösterdiği antiallodinik aktivite üzerine etkisi Şekil 4.18'de sunulmuştur.

Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre, sıçanların pençe çekme eşikleri üzerinde tedavi faktörünün istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur [F (1,28)=38.34, $p<0.001$]; buna karşılık, antagonist uygulamasının tek başına anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir [F (1,28)=1.13, $p>0.05$]. Ayrıca, tedavi ve antagonist faktörleri arasında etkileşim gözlenmemiştir [F (1,28)=0.41, $p>0.05$].

Bonferroni analizi bulguları AM-630 ön-uygulamasının tangeretin'in Dinamik Plantar testindeki antiallodinik etkinliğini değiştirmedigine işaret etmiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.18).

Şekil 4.18

AM-630 (1 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Dinamik Plantar Testi)



SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p<0.01$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

4.4.3 Tangeretin'in Hargreave's Plantar Testi ile Ortaya Koyulan Antihiperaljezik Etkiliğinin Mekanizmasına İlişkin Bulgular

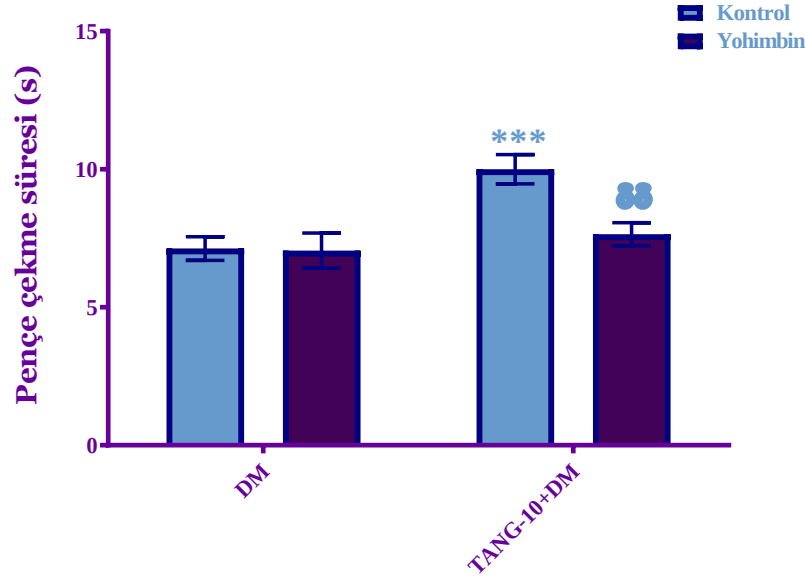
Yohimbin ön-uygulamasının, tangeretin'in termal nosiseptif uyarana karşı gösterdiği antihiperaljezik aktivite üzerine etkisi Şekil 4.19'da sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre sıçanların Hargreave's Plantar testinde ölçülen pençe çekme süreleri üzerinde tedavi [$F(1, 28)=11.48, p<0.01$] ve antagonist [$F(1, 28)=5.62, p<0.05$] faktörleri etkilidir. Ayrıca bu iki faktör arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim de saptanmıştır [$F(1, 28)=4.96, p<0.05$]. Bonferroni analizi bulguları yohimbin ön-uygulaması varlığında tangeretin'in antihiperaljezik etkinlik gösteremediğini ortaya koymuştur ($p<0.01$) (Şekil 4.19).

ICI 118,551 ön-uygulamasının, tangeretin'in termal nosiseptif uyarana karşı gösterdiği antihiperaljezik aktivite üzerine etkisi Şekil 4.20'de sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre sıçanların Hargreave's Plantar testinde ölçülen pençe çekme süreleri üzerinde tedavi [$F(1, 28)=19.81, p<0.001$] ve antagonist [$F(1, 28)=4.38, p<0.05$] faktörleri etkilidir. Ayrıca bu iki faktör arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim de saptanmıştır [$F(1, 28)=6.68, p<0.05$]. Bonferroni analizi bulguları ICI 118,55 ön-

uygulaması varlığında tangeretin'in antihiperalezik etkinlik gösteremediğini ortaya koymuştur ($p<0.05$) (Şekil 4.20).

Şekil 4.19

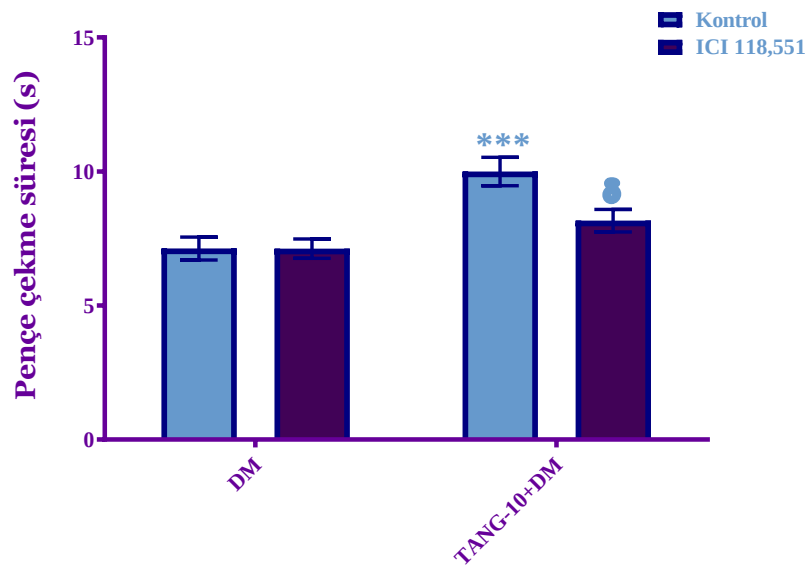
Yohimbin (5 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperalezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Hargreave's Plantar Testi)



SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p<0.001$, Tangeretin uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık ** $p<0.01$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

Şekil 4.20

ICI 118,551 (1 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperalezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Hargreave's Plantar Testi)

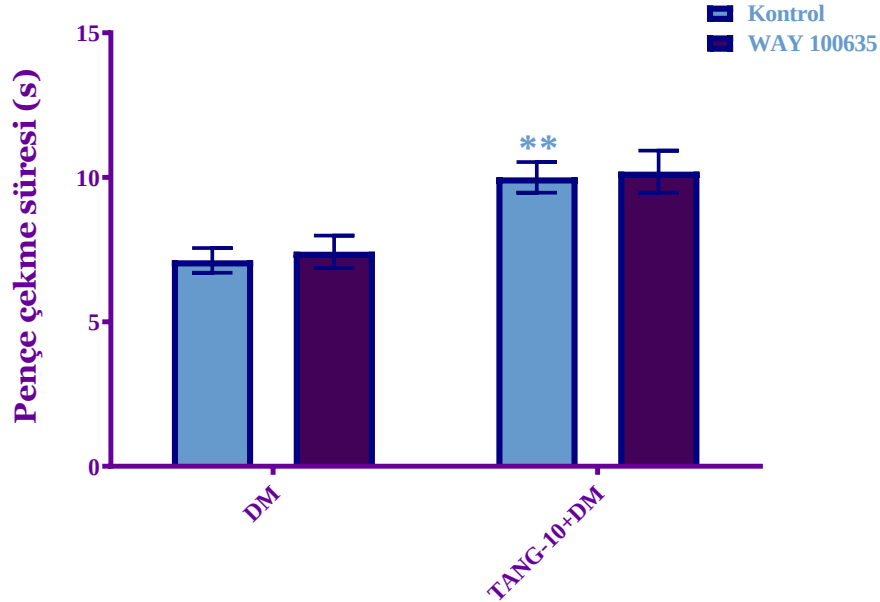


SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p<0.001$, Tangeretin uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık * $p<0.05$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

WAY 100635 ön-uygulamasının, tangeretin'in termal nosiseptif uyarana karşı gösterdiği antihiperalezik aktivite üzerine etkisi **Şekil 4.21**'de sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre sıçanların pençe çekme süreleri üzerinde tedavi faktörünün istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur [$F(1,28)=24.41$, $p<0.001$]; buna karşılık, antagonist uygulamasının tek başına anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir [$F(1,28)=0.19$, $p>0.05$]. Ayrıca, tedavi ve antagonist faktörleri arasında etkileşim gözlenmemiştir [$F(1,28)=0.01$, $p>0.05$]. Bonferroni analizi bulguları WAY 100635 ön-uygulamasının tangeretin'in Hargreave's Plantar testindeki antihiperalezik etkinliğini değiştirmediğine işaret etmiştir ($p>0.05$) (**Şekil 4.21**).

Şekil 4.21

WAY 100635 (1 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperalezik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Hargreave's Plantar Testi)



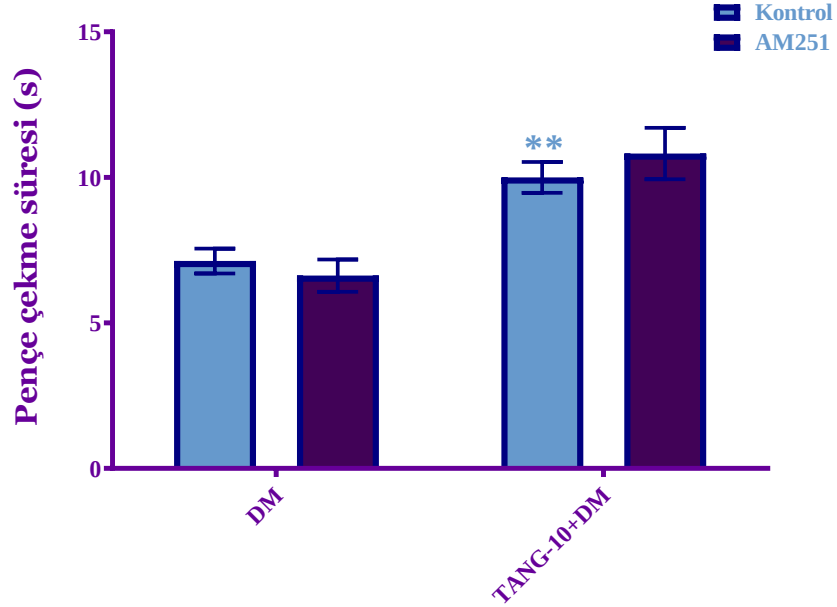
SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p<0.01$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

AM-251 ön-uygulamasının, tangeretin'in termal nosiseptif uyarana karşı gösterdiği antihiperalezik aktivite üzerine etkisi **Şekil 4.22**'de sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre sıçanların pençe çekme süreleri üzerinde tedavi faktörünün istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur [$F(1, 28)=32.05$, $p<0.001$]; buna karşılık, antagonist uygulamasının tek başına anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir [$F(1,28)=0.06$, $p>0.05$]. Ayrıca, tedavi ve antagonist faktörleri arasında etkileşim gözlenmemiştir [$F(1,28)=1.12$, $p>0.05$]. Bonferroni analizi bulguları AM-251 ön-uygulamasının

tangeretin'in Hargreave's Plantar testindeki antihiperalezik etkinliğini değiştirmediğine işaret etmiştir ($p>0.05$) (şekil 4.22).

şekil 4.22

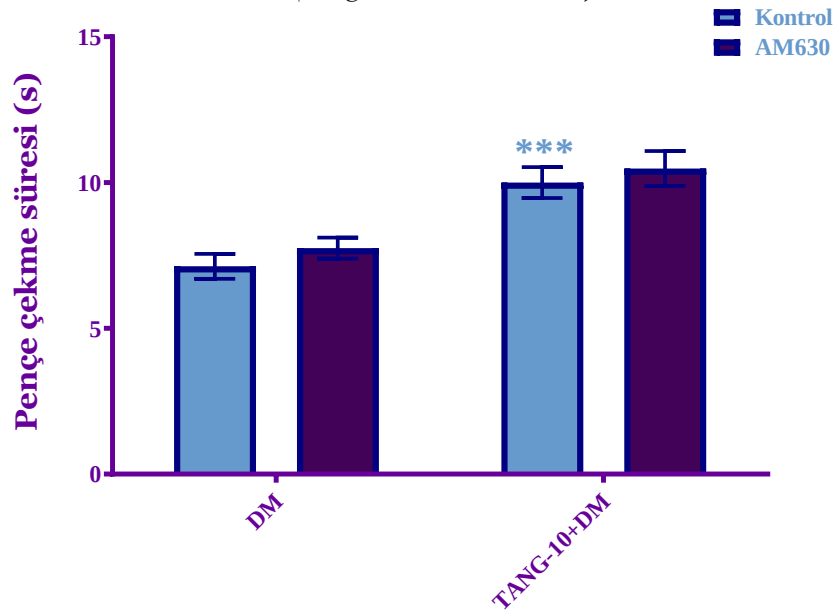
AM-251 (1 mg/kg, i.p.) n-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperalezik Aktivitesi zerine Etkisi (Hargreave's Plantar Testi)



SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık ** $p<0.01$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni oklu karşılaştırma testi ($n=8$).

şekil 4.23

AM-630 (1 mg/kg, i.p.) n-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antihiperalezik Aktivitesi zerine Etkisi (Hargreave's Plantar Testi)



SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p<0.001$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni oklu karşılaştırma testi ($n=8$)

AM-630 ön-uygulamasının, tangeretin'in termal nosiseptif uyarana karşı gösterdiği antihiperalezik aktivite üzerine etkisi **Şekil 4.23**'de sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre sıçanların pençe çekme süreleri üzerinde tedavi faktörünün istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur [$F(1,28)=32.89$, $p<0.001$]; buna karşılık, antagonist uygulamasının tek başına anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir [$F(1,28)=1.28$, $p>0.05$]. Ayrıca, tedavi ve antagonist faktörleri arasında etkileşim gözlenmemiştir [$F(1,28)=0.02$, $p>0.05$]. Bonferroni analizi bulguları AM-630 ön-uygulamasının tangeretin'in Hargreave's Plantar testindeki antihiperalezik etkinliğini değiştirmediğine işaret etmiştir ($p>0.05$) (**Şekil 4.23**).

4.4.4 Tangeretin'in Ilık Plaka Testi ile Ortaya Koyulan Antiallodinik Etkinliğinin Mekanizmasına İlişkin Bulgular

Yohimbin ön-uygulamasının, tangeretin'in termal uyarana karşı gösterdiği antiallodinik aktivite üzerine etkisi **Şekil 4.24**'de sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre sıçanların ılık plaka testinde ölçülen reaksiyon süreleri üzerinde tedavi [$F(1, 28)=11.81$, $p<0.01$] ve zaman [$F(1,28)=8.58$, $p<0.01$] faktörleri etkilidir. Ayrıca bu iki faktör arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim de saptanmıştır [$F(1,28)=11.78$, $p<0.01$]. Bonferroni analizi bulguları yohimbin ön-uygulaması varlığında tangeretin'in antiallodinik etkinlik gösteremediğini ortaya koymuştur ($p<0.001$) (**Şekil 4.24**).

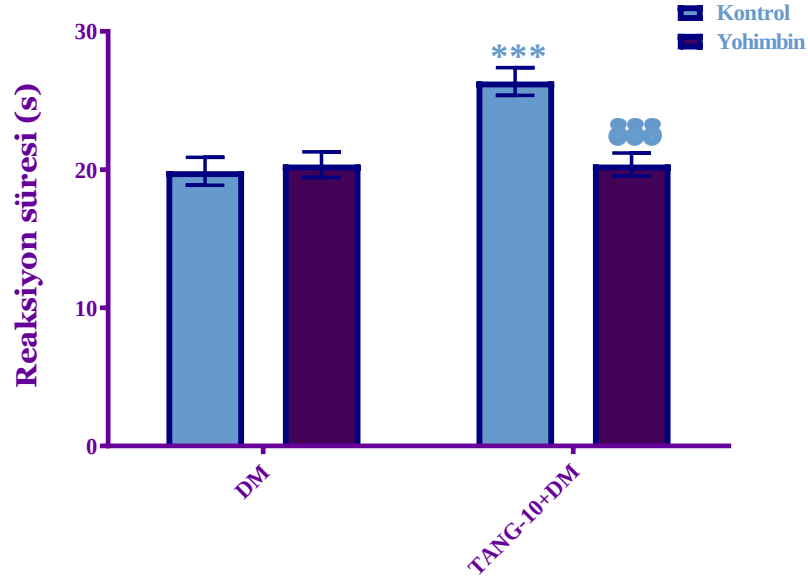
ICI 118,551 ön-uygulamasının, tangeretin'in termal uyarana karşı gösterdiği antiallodinik aktivite üzerine etkisi **Şekil 4.25**'de sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre sıçanların ılık plaka testinde ölçülen reaksiyon süreleri üzerinde tedavi [$F(1, 28)=28.02$, $p<0.001$] ve zaman [$F(1,28)=4.54$, $p<0.05$] faktörleri etkilidir. Ayrıca bu iki faktör arasında istatistiksel olarak anlamlı bir etkileşim de saptanmıştır [$F(1,28)=4.21$, $p<0.05$]. Bonferroni analizi bulguları ICI 118,55 ön-uygulaması varlığında tangeretin'in antiallodinik etkinlik gösteremediğini ortaya koymuştur ($p<0.05$) (**Şekil 4.25**).

WAY 100635 ön-uygulamasının, tangeretin'in termal uyarana karşı gösterdiği antiallodinik aktivite üzerine etkisi **Şekil 4.26**'da sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre sıçanların reaksiyon süreleri üzerinde tedavi faktörünün istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur [$F(1, 28)=52.84$, $p<0.001$]; buna karşılık, antagonist uygulamasının tek başına anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir [$F(1,28)=0.01$,

$p>0.05$]. Ayrıca, tedavi ve antagonist faktörleri arasında etkileşim gözlenmemiştir [$F(1,28)=0.92, p>0.05$].

Şekil 4.24

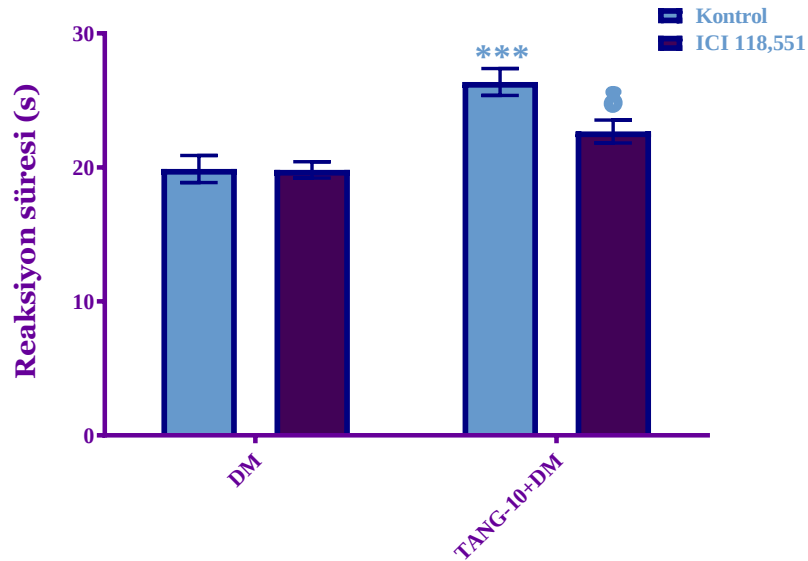
Yohimbin (5 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg) 'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (İlk Plaka Testi)



*SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p<0.001$, Tangeretin uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık $\delta\delta\delta p<0.001$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).*

Şekil 4.25

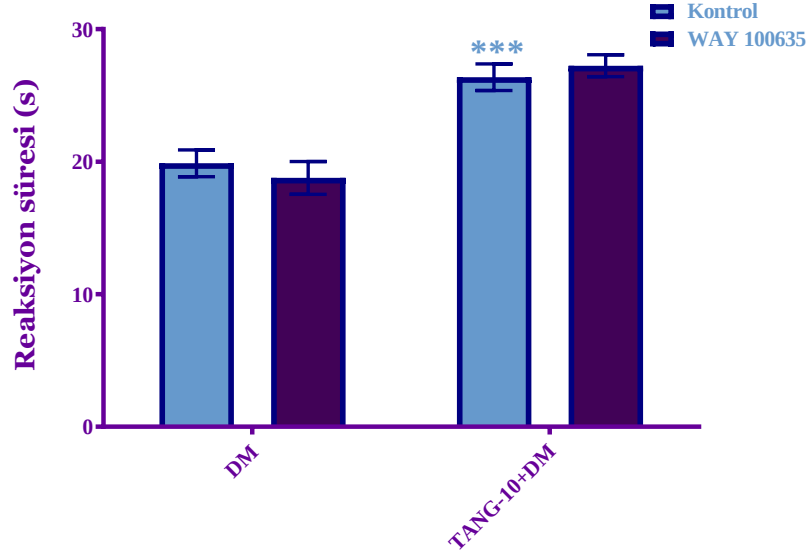
ICI 118,551 (1 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg) 'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (İlk Plaka Testi)



*SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p<0.001$, Tangeretin uygulanan diyabetik gruba göre anlamlı farklılık $\delta p<0.05$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).*

Şekil 4.26

WAY 100635 (1 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Ilık Plaka Testi)



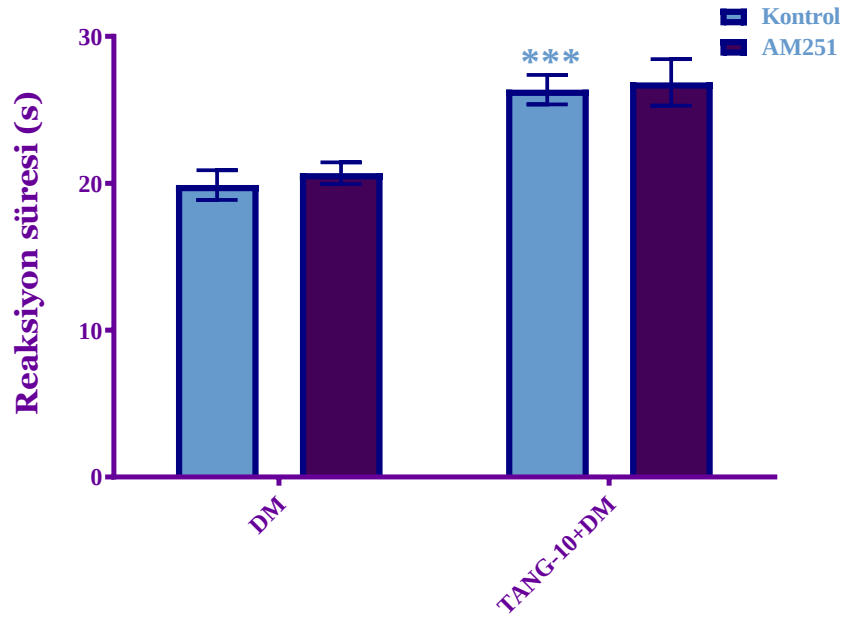
SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p<0.001$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

Bonferroni analizi bulguları WAY 100635 ön-uygulamasının tangeretin'in ılık plaka testindeki antiallodinik etkinliğini değiştirmedigine işaret etmiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.26). AM-251 ön-uygulamasının, tangeretin'in termal uyarana karşı gösterdiği antiallodinik aktivite üzerine etkisi Şekil 4.27'de sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre sıçanların reaksiyon süreleri üzerinde tedavi faktörünün istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur [$F(1, 28)=31.74$, $p<0.001$]; buna karşılık, antagonist uygulamasının tek başına anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir [$F(1,28)=0.36$, $p>0.05$]. Ayrıca, tedavi ve antagonist faktörleri arasında etkileşim gözlenmemiştir [$F(1,28)=0.02$, $p>0.05$]. Bonferroni analizi bulguları AM-251 ön-uygulamasının tangeretin'in ılık plaka testindeki antiallodinik etkinliğini değiştirmedigine işaret etmiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.27).

AM-630 ön-uygulamasının, tangeretin'in termal uyarana karşı gösterdiği antiallodinik aktivite üzerine etkisi Şekil 4.28'de sunulmuştur. Çift yönlü ANOVA sonuçlarına göre sıçanların reaksiyon süreleri üzerinde tedavi faktörünün istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur [$F(1, 28)=23.08$, $p<0.001$]; buna karşılık, antagonist uygulamasının tek başına anlamlı bir etkisi olmadığı belirlenmiştir [$F(1,28)=0.39$, $p>0.05$]. Ayrıca, tedavi ve antagonist faktörleri arasında etkileşim gözlenmemiştir [$F(1,28)=0.08$, $p>0.05$]. Bonferroni analizi bulguları AM-630 ön-uygulamasının tangeretin'in ılık plaka testindeki antiallodinik etkinliğini değiştirmedigine işaret etmiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.28).

Şekil 4.27

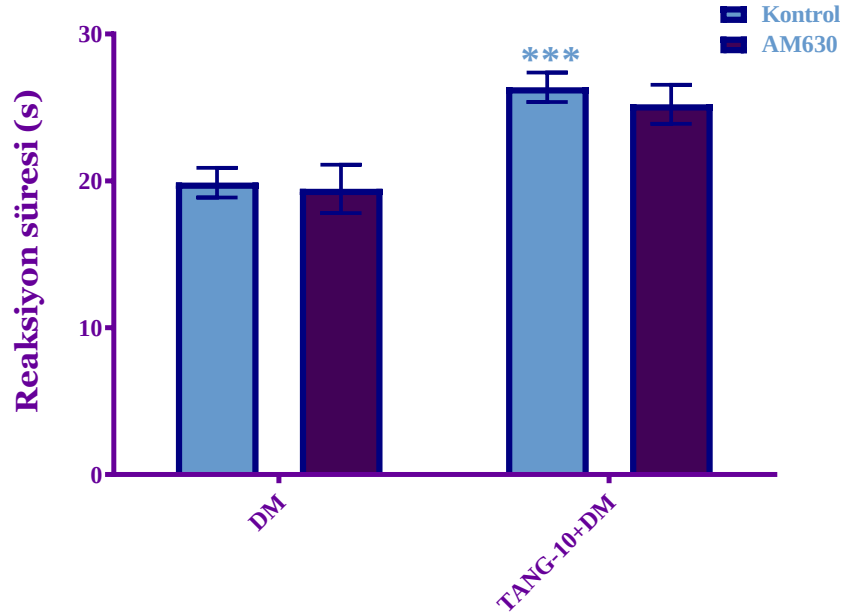
AM-251 (1 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Ilık Plaka Testi)



SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p < 0.001$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

Şekil 4.28

AM-630 (1 mg/kg, i.p.) Ön-Uygulamasının Tangeretin (10 mg/kg)'in Diyabetik Sıçanlardaki Antiallodinik Aktivitesi Üzerine Etkisi (Ilık Plaka Testi)



SF uygulanan diyabetik kontrol grubuna göre anlamlı farklılık *** $p < 0.001$. Çift yönlü ANOVA, takiben Bonferroni çoklu karşılaştırma testi ($n=8$).

5 SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

5.1 Sonuç

Bu tez çalışmasında tangeretin'in güçlü antioksidan, antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkinliklerinden (Adhikari-Devkota vd., 2019; Wani vd., 2024; Fatima ve Siddique, 2025) ve diyabetik deneklerde insülin sekresyonunu artırdığına ve plazma glukoz seviyelerini düşürdüğüne ilişkin önceki bulgulardan (Sundaram vd., 2014) hareketle, STZ toksini ile diyabet oluşturulmuş sıçanlarda gelişen hiperaljezi ve allodini üzerine potansiyel etkinliği *in vivo* yöntemler kullanılarak araştırılmıştır.

Ağrı testlerinden elde edilen veriler tangeretin'in hem 10 mg/kg, hem de 20 mg/kg dozlarda; hem mekanik hem de termal uyaran ile indüklenen hiperaljezi ve allodini yanıtlarını, referans ilaç gabapentin ile kıyaslanabilir ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. Aktivitemetre cihazı ölçümlerinden elde edilen ve tangeretin'in diyabetik sıçanların “toplam” ve “ambulator” aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koyan bulgular da söz konusu anti-hiperaljezik ve anti-allodinik etkilerin spesifik olduğuna işaret etmiştir. Gerçekleştirilen mekanistik çalışmalar, tangeretin'in anti-hiperaljezik ve anti-allodinik etkilerinin 5HT_{1A} serotonerjik ve CB1 ve CB2 kannabinoid reseptörlerinden bağımsız biçimde; α_2 - ve β_2 -adrenerjik reseptörler aracılığı ile gerçekleştiğini ortaya koymuştur.

Bu tez çalışması kapsamında tangeretin'in hiperglisemi üzerine etkilerine ilişkin olarak elde edilen bulgular ise bu fitokimyasalın 14 gün süre ile 10 ve 20 mg/kg'lık dozlarda uygulanmasının diyabetik sıçanların açlık kan glukozu ve HbA1c seviyelerini anlamlı biçimde azalttığına işaret etmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada tangeretin'in, diyabetik sıçanlarda antihiperglisemik etkinlik gösterdiği ve diyabet ile indüklenen hiperaljezi ve allodini yanıtlarını iyileştirmekte, α_2 - ve β_2 -adrenoseptörler aracılıklı güçlü bir etkinliğe sahip olduğu ortaya koyulmuştur. Bununla birlikte bu fitokimyasalın antioksidan, antiinflamatuvar (Adhikari-Devkota vd., 2019; Wani vd., 2024; Fatima ve Siddique, 2025) ve antihiperglisemik etkinlik potansiyeli (Sundaram vd., 2014; **Şekil 4.1** ve **Şekil 4.2**); bu çalışmada ortaya koyulan farmakolojik etkilerin salt semptomatik bir ağrı kesici etkiden ziyade; tangeretin'in diyabetik nöropatinin etiyopatogenezi ile ilgili süreçleri modifiye etme kapasitesi ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla bu çalışmanın bundan sonraki basamaklarında, tangeretin'in nöropatik ağrıya karşı ilk kez bu çalışmada ortaya koyulan

etkilerinin mekanizmalarının çok yönlü olarak aydınlatılacağı yeni çalışmalar tasarlanmalıdır. Diğer yandan tangeretin'in klinikte kullanım potansiyelinin değerlendirildiği yeni etkinlik ve güvenlik çalışmalarının bu fitokimyasalın ilaç olabilme potansiyelinin değerlendirilmesi açısından kritik öneme sahip olduğunun da altını çizmek gerekir.

5.2 Tartışma

Bu tez çalışmasında turuncgil kabuklarında yaygın olarak bulunan bir flavonoid olan tangeretin'in diyabetik sıçanlarda gelişen nöropatik ağrı parametreleri üzerine olası etkileri araştırılmıştır.

Çalışma kapsamında diyabetik sıçanlara 14 gün süre ile günlük 10 ve 20 mg/kg dozlarda uygulanan tangeretin tedavisinin, sıçanların açlık kan glukoz (**Şekil 4.1**) ve HbA1c düzeylerini (**Şekil 4.2**) anlamlı biçimde düşürdüğü görülmüştür. Diğer yandan antihiperglisemik etkinlik açısından tangeretin'in iki dozu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgunun, etkinin bifazik doğası ile ilgili olması mümkündür.

Bu çalışmanın tangeretin'in antihiperglisemik etkinliğini ortaya koyan bulguları, önceki bazı çalışmaların sonuçları ile paralellik göstermektedir. Örneğin Sundaram ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan ve tangeretin'in kan glukozu üzerine etkisinin STZ ile diyabet oluşturulmuş Wistar sıçanlarda araştırıldığı bir çalışmada, hayvanlara 30 gün süre ile 100 mg/kg (*p.o.*) dozda verilen tangeretin tedavisinin kan glukoz ve HbA1c düzeylerinde anlamlı azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada tangeretin'in hiperglisemiyi, insülin sekresyonunu artırarak ve karaciğer enzim aktivitelerini modüle ederek azalttığı ileri sürülmüştür (Sundaram vd., 2014).

Aynı yıl Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise tangeretin'in kan glukozu üzerine etkisi STZ ile diyabet oluşturulmuş Wistar sıçanlara 28 gün süreyle, oral yolla, 10, 25 ve 50 mg/kg dozlarda tedavi verilerek araştırılmıştır. Çalışma sonucunda tangeretin'in 50 mg/kg dozunun, pankreatik β -hücre fonksiyonlarında iyileşmeye, açlık kan glukoz düzeylerinde anlamlı ölçüde azalmaya ve HbA1c düzeylerinde düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (Li vd., 2014).

Tangeretin'in glukoz metabolizması üzerine olumlu etkisi yüksek yağlı diyet ile obezite indüklenen fareler üzerinde de gösterilmiştir. Jung ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada, C57BL/6J farelere 12 hafta boyunca yüksek yağlı diyet ile birlikte

50 mg/kg/gün (p.o.) dozda tangeretin tedavisi verilmiş ve ardından glukoz tolerans testi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlar tangeretin uygulamasının hayvanların glukoz toleransını artırdığına, plazma insülin düzeylerini düşürdüğüne ve insülin duyarlılığını artırdığına işaret etmiştir (Jung vd., 2013).

Guo ve arkadaşları tarafından 2020 yılında yapılan diğer bir çalışmada, tangeretin'in hepatositlerde insülin duyarlılığı üzerindeki etkileri incelemiş ve bu flavanoidin glukoz metabolizmasını iyileştirdiği ve karaciğer insülin duyarlılığını artırdığı ileri sürülmüştür (Guo vd., 2020).

2021 yılında yapılan görece yeni bir çalışmada ise tangeretin uygulamasının, insan intestinal SGLT1 taşıyıcısının aktivitesi ve farelerde OGTT sonrası kan glukoz seviyeleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda tangeretin'in SGLT1 aracılıklı glukoz taşınımını önemli ölçüde inhibe ettiği ve uygulandığı 250 mg/kg ve 400 mg/kg'lık (p.o.) dozlarda farelerde postprandial kan glukoz seviyelerinde anlamlı azalma sağladığı rapor edilmiştir (Satsu vd., 2021).

Bütün bu çalışmalar, tangeretin'in bu tez çalışmasında ortaya koyulan antihiperglisemik etkisini destekler özellikte olmakla birlikte, etki oluşturan dozlarda farklılıklar olduğu görülmektedir. Bu farklılığın kullanılan deney hayvanının türü, cinsi, oluşturulan diyabetin şiddeti ya da deneysel protokol farklılıklarından kaynaklanmış olması mümkündür.

Tangeretin'in diyabete bağlı hiperglisemi üzerine etkinliğinin araştırılmasının ardından, bu fitokimyasalın deney hayvanlarının motor performansları üzerine etkisi araştırılmıştır. Aktivitemetre testlerinden elde edilen bulgular diyabetin, sıçanların hem toplam (**Şekil 4.3**) hem de ambulator aktivite (**Şekil 4.4**) sayılarında anlamlı bir azalmaya neden olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgular diyabetin deney hayvanlarında motor aktiviteyi olumsuz yönde etkilediğini bildiren önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur (Howarth vd., 2005; Kumar ve Jain 2012; Bădescu vd., 2016). Diğer yandan tangeretin uygulandığı dozlarda diyabetik hayvanların aktivitelerinde ek bir değişikliğe neden olmamıştır (**Şekil 4.3** ve **Şekil 4.4**).

Literatür incelendiğinde tangeretin'in motor aktivite üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bazı çalışmalara rastlanmaktadır. Örneğin Güner ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 10, 20 ve 40 mg/kg (p.o.) dozlarda uygulanan tangeretin'in farelerin Rota rod testi ile değerlendirilen motor koordinasyon

parametrelerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (Güner ve Can, 2024). Söz konusu çalışmanın sonuçları bu tez çalışmasının bulguları ile örtüşmekle birlikte; literatürde tangeretin'in sedatif etkiye neden olduğuna, lokomotor aktiviteyi doza bağımlı biçimde azalttığına (Kumar vd., 2025) ya da çeşitli hastalık modellerinde motor aktiviteyi artırdığına (Sedik ve Elgohary, 2023; Peng vd., 2024) ilişkin farklı bulgulara da rastlamak mümkündür. Bulgulardaki bu varyasyonların sözü edilen çalışmalardaki farklı denek ve deneysel protokol profillerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışma kapsamında Randal Selitto testlerinden elde edilen veriler diyabetik sıçanların pençe çekme eşiğı değerlerinin, diyabetin oluşturulmasını takip eden 4. haftada anlamlı biçimde azaldığını (**Şekil 4.5**); yani diyabetik hayvanlarda mekanik nosiseptif uyarana karşı hiperaljezi geliştiğini ortaya koymuştur. 14 günlük tangeretin uygulamaları ise her iki dozda da (10 ve 20 mg/kg) söz konusu hiperaljezik yanıtları anlamlı ölçüde iyileştirmiştir. Mekanik nosiseptif uyarana karşı antihiperaljezik etkinlik açısından 10 mg/kg ve 20 mg/kg'lık dozlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Dinamik plantar testlerinden elde edilen veriler de, Randal Selitto testlerinden elde edilen verilere benzer şekilde, diyabetik sıçanların pençe çekme eşiğı değerlerinin, diyabetin oluşturulmasını takip eden 4. haftada anlamlı biçimde azaldığını ortaya koymuştur (**Şekil 4.6**). Bu bulgu diyabetik hayvanlarda mekanik uyarana karşı allodini geliştiğine işaret etmektedir. 14 günlük tangeretin uygulamaları ise her iki dozda da (10 ve 20 mg/kg) söz konusu allodini yanıtlarını anlamlı ölçüde iyileştirmiştir. Ancak antiallodinik etkinlik açısından 10 mg/kg ve 20 mg/kg'lık dozlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Termal nosiseptif uyarının uygulandığı Hargreave's plantar testlerinden elde edilen veriler diyabetik sıçanların pençe çekme sürelerinin, diyabetin oluşturulmasını takip eden 4. haftada anlamlı biçimde kısaldığını (**Şekil 4.7**); yani diyabetik hayvanlarda termal nosiseptif uyarana karşı hiperaljezi geliştiğini ortaya koymuştur. 14 günlük tangeretin uygulamaları ise her iki dozda da (10 ve 20 mg/kg) söz konusu hiperaljezik yanıtları anlamlı ölçüde iyileştirmiştir. Termal nosiseptif uyarana karşı antihiperaljezik etkinlik açısından 10 mg/kg ve 20 mg/kg'lık dozlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Ilık plaka testlerinden elde edilen veriler de, Hargreave's plantar testlerinden elde edilen verilere benzer şekilde, diyabetik sıçanların reaksiyon sürelerinin, diyabetin oluşturulmasını takip eden 4. haftada anlamlı biçimde kısaldığını ortaya koymuştur (**Şekil**

4.8). Bu bulgu diyabetik hayvanlarda termal uyarana karşı allodini geliştiğine işaret etmektedir. 14 günlük tangeretin uygulamaları ise her iki dozda da (10 ve 20 mg/kg) söz konusu allodini yanıtlarını anlamlı ölçüde iyileştirmiştir. Antiallodinik etkinlik açısından 10 mg/kg ve 20 mg/kg'lık dozlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Mevcut bilimsel literatürde tangeretin'in nosiseptif ya da nöropatik ağrı üzerindeki etkilerini doğrudan değerlendiren spesifik bir çalışma bulunmamaktadır. Bu fitokimyasalın diyabetle indüklenen mekanik ve termal hiperalezi ve allodini üzerine yararlı etkileri ilk kez bu tez çalışması ile ortaya koyulmuştur. Tangeretin'in diyabetik nöropatik ağrı üzerindeki bu olumlu etkilerini antioksidan, antiinflamatuvar, nöroprotektif (Sedik ve Elgohary, 2023; Peng vd., 2024; Wani vd., 2024) ve bu çalışmada da ortaya koyulmuş olan antihiperlipidemik (**Şekil 4.1** ve **Şekil 4.2**) etkileri nedeniyle, nöropati gelişimini yavaşlatarak/azaltarak göstermiş olması olası görünmektedir. Bununla birlikte bu fitokimyasal, söz konusu farmakolojik etkileri nöropatik ağrının taşınımının modülasyonu aracılığı ile de gerçekleştirmiş olabilir. Bu düşünceden hareketle, bu çalışma kapsamında tangeretin'in antihiperalezik ve antiallodinik etkilerine, ağrı taşınımının modülasyonu yolu ile aracılık etmesi mümkün olan bazı mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Noradrenerjik sistem, nosiseptif sinyallerin beyne taşınmasında ve modülasyonunda kritik bir rol oynar. Noradrenalin'in ağrıyı hem periferik hem de santral seviyede modüle ettiği bilinmektedir (Damo vd., 2023). Ağrının noradrenerjik sistem tarafından santral kontrolünde beyin sapındaki önemli bir çekirdek olan locus coeruleus (LC) kiritik bir rol oynar (Cao vd., 2020). LC'den kalkan ve omuriliğe uzanan noradrenerjik yolak özellikle nöropatik ağrının modülasyonuna katılan en önemli inhibitör yollardan biridir (Pertovaara, 2006; Llorca-Torralba, vd., 2016; Hirschberg vd., 2017). LC'den omuriliğin dorsal boynuzuna projekte olan liflerden salıverilen noradrenalin ağrı sinyallerinin üst merkezlere iletimini baskılar. Bu yolak fizyolojik ağrı üzerinde belirgin bir inhibitör etkisi göstermese de, patolojik koşullar altında omuriliğin dorsal boynuzunda salınan noradrenalin miktarı artar ve böylece patolojik ağrının iletimi büyük ölçüde inhibe edilir (Hayashida vd., 2018a). LC'nin elektriksel stimülasyonunun nöropatik ağrıyı etkili şekilde hafiflettiği ve bu etkinin intratekal yolla uygulanan α_2 reseptör antagonistleri ile ortadan kalktığı gösterilmiştir (Hayashida vd., 2018b). Ayrıca, α_2 adenerjik reseptör agonisti bir ilaç olan klonidin'in LC nöronlarını aktive ettiği, inisi noradrenerjik yolağı

güçlendirdiği ve nöropatik ağrılı hastalarda ağrıyı azalttığı bildirilmiştir (Di Cesare vd., 2017). Bu çalışmalar noradrenerjik sistemin nöropatik ağrı taşınımındaki etkinliğinde Gikenetli reseptörler olan α_2 reseptörlerin önemli rolü olduğuna işaret etmektedir. Nitekim inici noradrenerjik liflerin omurilik arka boynuzunda primer nosiseptif nöronlardaki presinaptik α_{2A} reseptörler aracılığı ile eksitator nörotransmitterlerin salınımını baskıladıgı; sekonder nosiseptif nöronlardaki postsinaptik α_2 reseptörler aracılığı bu nöronların uyarılabilirliğini azalttığı ve eksitator ara nöronlar üzerindeki α_2 reseptörler aracılığı ile de uyarıcı nörotransmitter salınımını inhibe ederek postsinaptik nosiseptif nöronların aktivasyonunu önlediği gösterilmiştir (Pertovaara, 2006). Diğer yandan omurilik dorsal boynuzdaki α_2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonunun, kronik ağrı indüklenmiş kemirgen modellerinde inflamatuvar sitokinlerin salınımını azalttığı ve nöroinflamatuvar değişiklikleri önlediği de bildirilmiştir (Liu ve Eisenach, 2005).

Bu bilgilerden hareketle bu çalışmada tangeretin'in antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerine α_2 adrenerjik reseptörlerin olası katılımı, selektif α_2 adrenerjik reseptör blokörü bir ajan olan yohimbin kullanılarak araştırılmıştır. Yohimbin ön-uygulamaları Randal Selitto (Şekil 4.9) ve Dinamik plantar (Şekil 4.14) testlerinde, diyabetik sıçanlarda mekanik uyarana karşı tangeretin ile indüklenen, sırasıyla, antihiperaljezik ve antiallodinik etkinlikleri ortadan kaldırmıştır. Bu ajan benzer şekilde, Hargreave's plantar (Şekil 4.19) ve ılık plaka (Şekil 4.24) testlerinde de, diyabetik sıçanlarda termal uyarana karşı tangeretin ile indüklenen, sırasıyla, antihiperaljezik ve antiallodinik etkinlikleri ortadan kaldırmıştır. Tüm bu bulgular, tangeretin'in diyabete bağlı olarak gelişen hiperaljeziyi ve allodiniyi iyileştirici etkisinde α_2 adrenerjik reseptörlerin rolü olduğunu ortaya koymuştur.

α_2 adrenerjik reseptörlerin yanı sıra, hem santral hem de periferik sinir sisteminde bulunan ve G proteinine bağlı reseptörler olan β_2 adrenoseptörlerin de ağrının taşınımı ve modülasyonu ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (Nicholson vd., 2005). β_2 -adrenoseptörleri aktive eden ajanların nöropatik ağrıya karşı antinosiseptif etkinlik gösterdikleri çok kez rapor edilmiştir (Arora vd., 2021; Choucair-Jaafar vd., 2014; Choucair-Jaafar vd., 2009; Baraka vd., 2015; Zhang vd., 2016; Ceredig vd., 2019; Kremer vd., 2020). Hatta bu reseptör alt-tipinin, antidepresanların nöropatik ağrı tedavisinde gösterdikleri etkinliklerde de kritik rol oynadığı ileri sürülmüştür (Yalcin, vd., 2009; Choucair-Jaafar vd., 2014; Bohren vd., 2013). Literatürdeki söz konusu bulgulardan

hareketle, tangeretin'in bu tez çalışmasında ortaya koyulan antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerine β_2 adrenerjik reseptörlerin olası katılımı da araştırılmıştır. Bu amaçla β_2 adrenerjik reseptörleri selektif biçimde bloke eden bir ajan olan ICI 118,551 kullanılmıştır. ICI 118,551 ön-uygulamaları, Randal Selitto (Şekil 4.10), Dinamik plantar (Şekil 4.15), Hargraves plantar (Şekil 4.20) ve ılık plaka (Şekil 4.25) testlerinin tümünde tangeretin ile indüklenen etkileri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde geri çevirmiştir. Bu bulgular, tangeretin'in diyabetik sıçanlardaki antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerine α_2 adrenerjik reseptörlerin yanı sıra β_2 adrenerjik reseptörlerin de katıldığına işaret etmiştir.

Noradrenerjik sistemin yanı sıra serotonerjik sistem de ağrı iletimi ve modülasyonu ile yakından ilişkilidir (Cortes-Altamirano vd, 2018; Bardin vd., 2000; Hao vd., 2023). Serotonin'in ağrı iletiminde hem santral hem de periferik düzeyde rol oynadığı bilinmektedir (Haleem, 2018). Periferde bulunan serotonin diğer proinflatuvar mediatörlerle birlikte hareket ederek, inflamasyon ve yaralanma kaynaklı ağrının oluşumunda rol oynar. Primer nosiseptif afferentlerin ateşlenmesini tetikler ve böylece eksitator potansiyelin ve ağrı iletiminin artmasına neden olur (Sommer, 2004).

Santralde ise serotonerjik nöronların hücre gövdeleri, orta beyin ve beyin sapındaki raphe çekirdeklerinde lokalizedir. Bu çekirdeklerden köken alan bir grup nöron, kaudal yönde ilerleyerek omuriliğin dorsal boynuz bölgesine projekte olur. Serotonin, bu inisiyasyon yoluyla, ağrı sinyallerinin omurilik düzeyindeki modülasyonunda rol oynar (Millan, 2002). Söz konusu yollar, omurilikteki nosiseptif bilginin işlenmesi üzerinde, ağrının niteliğine (akut veya kronik) ve aktive edilen reseptör tip/alt-tiplerine bağlı olarak fasilitatör ya da inhibitör etkinlik gösterebilirler (Ossipov vd., 2010; Zhuo, 2008; Cortes-Altamirano vd., 2018). Diğer bir ifade ile serotonin omurilikteki nosiseptif transmisyonu karmaşık bir şekilde modüle eder ve bu süreçte birden fazla serotonerjik reseptör alt-tipinin ve bunların SSS'deki özgül lokalizasyonlarının rolü vardır (Jeong vd., 2012).

5-HT₁ reseptör ailesi, A, B, C, D, E ve F alt tipleri tanımlanmış olan reseptörlerdir (Peroutka, 1988; Barnes ve Sharp, 1999). Bu reseptörlerin, omuriliğin tamamında bulunduğu ve serotonerjik reseptör alt-tiplerinin içinde dorsal boynuzda en çok bulunan alt-tip olduğu rapor edilmiştir (Murphy ve Zemlan, 1990; Zemlan ve Schwab, 1991). 5-HT₁ reseptörlerinin birçok alt-tipinin medullospinal ağrının düzenlenmesine potansiyel olarak katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Millan, 2002).

Çok sayıda serotonin reseptörü arasında, 5-HT_{1A} reseptör alt-tipinin ağrının modülasyonunda kritik bir öneme sahip olduğu bilinmektedir (Colpaert, 2006; Mico vd., 2006). Nitekim ağrı modülasyonu ile ilişkili olarak en fazla çalışılan alt-tip de 5-HT_{1A}'dır. Bu reseptörler Gi-proteinine kenetli metabotropik reseptörler olup, aktivasyonları hücre içi sinyal yollarında adenilat siklaz enziminin inhibisyonuna ve hücre içi cAMP düzeylerinin düşmesine neden olmaktadır. Bunu takiben potasyum kanallarının açılıp kalsiyum kanallarının kapanmasıyla nöronal eksitabilite azalır, hiperpolarizasyon gelişir ve uyarının iletimi de inhibe edilmiş olur (Lanfume & Hamon, 2000; Millan, 2002; Rojas ve Fiedler, 2016).

İnsan dışı primatlarda (Azmitia vd., 1996) ve insanlarda yapılan çalışmalar, 5-HT_{1A} reseptörlerinin beyinde raphe çekirdeği, amigdala, singulat korteks, insula ve prefrontal korteks gibi ağrının işlenmesi ya da modülasyonunda rol oynayan birçok alanda yüksek yoğunlukta bulunduğu işaret etmiştir (Parsey vd., 2000; Rabiner vd., 2002; Hirvonen vd., 2007; Martikainen vd., 2007). Bu reseptörlerin ayrıca primer nosiseptif liflerde ve omurilik dorsal boynuzunda da bulunduğu ve özellikle lamina I ve II'de en yüksek yoğunluğa sahip olduğu gösterilmiştir (Marlier vd., 1991; Laporte vd., 1995).

5-HT_{1A} reseptörler, serotonerjik nöronların hücre gövdesi ve dendritlerinde otoreseptörler olarak bulunabildikleri gibi, santral ağrı yollarındaki nöronlarda postsinaptik heteroreseptör olarak da bulunabilmektedirler (Garcia-Garcia vd., 2014; Haleem, 2016; Lanfume & Hamon, 2000; Riad vd., 2000). Raphe çekirdeklerinde somatodendritik otoreseptör olarak görev yaptıklarında serotonin salınımını, negatif bir geribildirim mekanizması ile kontrol altında tutarlar. Diğer bir ifade ile supraspinal 5-HT_{1A} otoreseptörlerin aktivasyonu, presinaptik uçtan salınan serotonin miktarını ve dorsal boynuzdaki postsinaptik reseptörlere ulaşan serotonin varlığını azaltarak ağrının iletimini kolaylaştırabilir (Haleem, 2018). Diğer yandan postsinaptik heteroreseptör olarak görev yapan 5-HT_{1A}'ların ise inhibitör aktiviteleri ile dorsal boynuzda glutamaterjik nöronlarda eksitator nöromediyatör salınımını inhibe ettikleri ve böylece ağrı iletimini azalttıkları rapor edilmiştir (Choi vd., 2013; Haleem, 2018).

5-HT_{1A} reseptörlerin sinir sistemindeki geniş dağılımları, bu reseptörlerin selektif ligandlarının ağrı süreçlerini modüle eden spinal ve supraspinal mekanizmalar üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bu düşünceden hareketle bu çalışmada, 5-HT_{1A} reseptörlerin tangeretin'in antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerine olası katılımları da

araştırılmıştır. Bu amaçla 5-HT_{1A} reseptörlerinin selektif blokörü bir ajan olan WAY 100635 kullanılmıştır.

Elde edilen deneysel verilerin analizi WAY 100635 ön-uygulamasının, Randal Selitto (Şekil 4.11), Dinamik plantar (Şekil 4.16), Hargreave's plantar (Şekil 4.21) ve ılık plaka (Şekil 4.26) testlerinin hiçbirinde tangeretin'in farmakolojik etkilerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, 5-HT_{1A} reseptörlerinin tangeretin'in diyabetik sıçanlardaki antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerine aracılık etmediğini düşündürmektedir.

Vücudun ağrı iletiminde ve modülasyonunda önemli rol oynayan endojen sistemlerden biri de endokannabinoid sistemidir (Mackie, 2006). Sofistike bir hücrel sinyalizasyon ağı olan bu sistem; endojen lipid ligandlar, reseptörler ve endokannabinoidlerin sentezini ve yıkımını düzenleyen enzimler olmak üzere üç ana bileşenden oluşmaktadır. Endokannabinoidler, membrandaki poliansatüre yağ asitlerinin hidrolizi yoluyla üretilirler. İlk keşfedilen endokannabinoidler, araşidonil etanolamid (Anandamid, AEA) ve 2- araşidonil gliserol (2-AG) olmuştur (Xu vd., 2023; Quintero vd., 2024).

CB1 (CB1R) ve CB2 (CB2R) reseptörler, biyolojik özellikleri en iyi karakterize edilmiş iki kanabinoid reseptör alt tipidir. Yedi transmembran segmentli, Gi/o proteinlerine kenetli bu reseptörlerin klasik sinyal iletim yolları arasında adenilat siklaz aktivitesinin inhibisyonu, sAMP üretiminin azaltılması ve mitogen-aktive protein kinazlar (MAPK) ile ilişkili sinyal yolları bulunmaktadır (Ibsen vd., 2017; Xu vd., 2023; Quintero vd., 2024). Önceki çalışmalar, CB1R/CB2R dışı bir yetim reseptör olan GPR55'in olası üçüncü bir kanabinoid reseptör alt tipi (CB3R) olabileceğini düşündürmüştü de; GPR55'in amino asit diziliminin CB1R ve CB2R ile oldukça düşük bir benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (Ryberg vd., 2007; Kotsikorou, vd., 2011).

CB1R'ler ağırlıklı olarak SSS'de bulunur ve burada serebral korteks, hipokampus, bazal gangliyonlar ve serebellum gibi yapılarda eksprese edilirler (Pertwee, 2015; Katona ve Freund, 2012). Bir grup spinal projeksiyon nöronunda ve omuriliğin glutamaterjik, glisinergik ve GABAerjik internöronlarında da eksprese edildikleri bilinen (La Manno vd., 2021; Zhang, vd., 2022) bu reseptörlerin, karmaşık ağrı sinyalizasyon süreçlerinin kontrolü ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (Pertwee vd., 2010; Kumar vd., 2001). CB1R'ler nosiseptif sinyallerin iletimini, spinal ve supraspinal düzeylerde nöropeptid ve nörotransmitter salınımını modüle ederek kontrol etmektedirler (Pacher vd., 2006; Bagher

vd., 2023; Zeng vd., 2023; Sueto vd., 2025). Presinaptik terminallerde lokalize olan CB1 reseptörleri ise söz konusu modülasyonu iyon kanalı düzeyinde, içe yönelik doğrultucu potasyum kanallarının açılması ve Ca^{2+} kanallarının inhibisyonu aracılığıyla presinaptik nöronda hiperpolarizasyona ve nörotransmitter salıverilmesinde azalmaya neden olarak gerçekleştirirler (Howlett vd., 2002; Morales vd., 2017).

CB1R'lerin SSS'de özellikle ağrının iletimi ve modülasyonu ile ilişkili bölgelerde yoğun olarak bulunduğu; buna karşın CB2R'lerin ağırlıklı olarak periferde eksprese edildikleri bilinmektedir (Quintero vd., 2024). İlk araştırmalar CB2R'lerin periferde bağışıklık hücrelerinde (lenfositler, nötrofiller, CD8 ve CD4+ lökositler ile makrofajlar gibi immünoisitlerde) bulunduğunu belirlemiş olsa da; sonraki araştırmalar bu reseptörlerin karaciğer, pankreas, kemik dokusu, deri, dalak ve vasküler yapılarda da eksprese edildiğini ortaya koymuştur (Carlisle, vd., 2002; Julien vd., 2005; Stander vd., 2006; Davis, 2014; Romero-Sandoval vd., 2017; Xu vd., 2013). Yapılan çalışmalar CB2R'lerin sinir sisteminde de var olduğuna ancak bu reseptörlerin fizyolojik koşullardaki ekspresyon düzeylerinin CB1R'lere kıyasla yaklaşık 100 kat daha düşük olduğuna işaret etmiştir (Wu, 2019).

CB2R'lerin SSS'de, özellikle korteks, striatum, hipokampus, amigdala, olfaktör alanlar, serebellum, talamus, spinal nükleuslar ve substantia nigra gibi yapılarda belirli nöron tiplerinde (Svizenska vd., 2008; Van Sickle vd., 2005; Jordan ve Xi, 2019) ve glial hücrelerde (özellikle mikrogliyalarda) eksprese edildikleri gösterilmiştir (Walter vd., 2003; Chen vd., 2017; Tanaka, vd., 2020). Diğer yandan bu reseptörlerin çoğunlukla aktive mikrogliyalarda bulundukları, nöronlardaki ekspresyonlarının ise sınırlı düzeyde olduğu belirlenmiştir (Xu vd., 2023). CB2R'lerin, CB1R'lerden farklı olarak, inflamasyon, anksiyete, epilepsi ve sinir hasarı gibi çeşitli patolojik koşullar altında dinamik şekilde eksprese edildikleri ortaya koyulmuştur (Beltramo vd., 2006; Shiue vd., 2017; Van Sickle vd., 2005; Jordan ve Xi, 2019; Zhang vd., 2003; Maresz vd., 2005, Xu vd., 2023).

CB2R'lerin ağrı iletimi ve modülasyonundaki rollerinin araştırıldığı çalışmalar, omurilikte CB2R protein ve mRNA düzeylerinin, CFA ile indüklenen inflamatuvar ağrı, SNI, SNL, CCI ve kemoterapi kaynaklı nöropatik ağrı gibi kronik ağrı koşullarında anlamlı biçimde arttığını göstermiştir (Racz vd., 2008; Brownjohn ve Ashton, 2012; Saijo ve Glass, 2011). Bu bulgular CB2R'lerin aktive mikrogliyalardaki aşırı ekspresyonunun

spesifik nöroinflamatuvar yanıtlardan kaynaklandığına işaret etmiştir. CB2R'lerin aktivasyonunun da santral sensitizasyon ile ilişkili proinflamatuvar yanıtları baskıladığı ve antiinflamatuvar medyatörlerin üretimini artırdığı ileri sürülmüştür (Ehrhart vd., 2005; Eljaschewitsch vd., 2006; Ashton, 2007; Racz vd., 2008; Correa vd., 2009; Tao vd., 2016; Ma vd., 2021). Nitekim HU308, JWH-015, JWH-133, GW405833 ve MDA7 gibi selektif CB2R agonistleri, çeşitli nosiseptif, inflamatuvar ve nöropatik ağrı modellerinde kaydadeğer ölçüde antinosiseptif, antiallodinik ve antihiperalezik etkiler göstermişlerdir (Thapa, vd., 2000; Ibrahim vd., 2003, LaBuda vd., 2005; Sagar vd., 2005; Beltramo vd., 2006; Curto-Reyes vd., 2010; Naguib vd., 2012; Grenald vd., 2017; Xu vd., 2023). Literatürde selektif CB2R agonistlerinin patolojik ağrı semptomlarının tedavisindeki etkinliklerini, mikroglianin CB2R'ye bağımlı modülasyonu ile ilişkilendiren çok sayıda çalışmaya rastlamak mümkündür [Romero-Sandoval vd., 2008; Wu vd., 2019; Naguib vd., 2012; Racz vd., 2018; Diaz vd., 2009; Luongo vd., 2010; Xu vd., 2014; Xu vd., 2016).

CB1 ve CB2 reseptörlerinin, nosiseptif ve nöropatik ağrının iletimi ve modülasyonundaki söz konusu rollerinden hareketle, tangeretin'in bu çalışmada ortaya koyulan antihiperalezik ve antiallodinik etkilerine kannabinoid reseptörlerinin olası katılımları da araştırılmıştır. Bu amaçla CB1R'lerinin selektif blokörü AM-251 ve CB2R'lerinin selektif blokörü AM-630 adlı ajanlar kullanılarak antagonizma çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen deneysel verilerin analizi AM-251 ön-uygulamalarının, Randal Selitto (**Şekil 4.12**), Dinamik plantar (**Şekil 4.17**), Hargreave's plantar (**Şekil 4.22**) ve ılık plaka (**Şekil 4.27**) testlerinin hiçbirinde tangeretin'in antihiperalezik ve antiallodinik etkinliklerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığını ortaya koymuştur. AM-630 ön-uygulamaları da benzer şekilde yapılan nöropatik ağrı testlerinin hiçbirinde (**Şekil 4.13**, **Şekil 4.18**, **Şekil 4.23** ve **Şekil 4.28**) tangeretin'in farmakolojik etkilerini geri çevirememiştir. Bu bulgular, tangeretin'in diyabetik sıçanlardaki antihiperalezik ve antiallodinik etkilerine kannabinoid reseptörlerinin aracılık etmediğine işaret etmiştir.

5.3 Öneriler

Bu tez çalışmasında, bir polimetoksiflavon olan tangeretin'in 10 ve 20 mg/kg/gün dozlarda 14 gün süre ile uygulanmasının, sıçanlarda diyabete bağlı olarak gelişen nöropatik ağrıya karşı potansiyel etkinliği araştırılmıştır. Elde edilen bulgular bu

fitokimyasalın nöropatik ağrılı hayvanlarda, hem mekanik hem de termal uyaranlar ile indüklenen hiperaljezi ve allodini yanıtlarını kaydadeğer ölçüde zayıflattığını ortaya koymuştur.

Yine bu çalışma kapsamında, tangeretin'in antihiperaljezik ve antiallodinik etkilerinin altında yatan mekanizmaları aydınlatmak üzere yapılan çalışmalar, söz konusu etkilere α_2 - ve β_2 -adrenerjik reseptörlerin en azından kısmen aracılık ettiğini; ancak serotonerjik 5HT_{1A} ve kannabinoiderjik reseptörlerin (CB1R ve CB2R) katkı sağlamadığını ortaya koymuştur.

Elde edilen bulgular tangeretin'in α_2 - ve β_2 -adrenerjik reseptörler ile ilişkili bir etki mekanizmasına sahip olduğuna işaret etmiştir. Bununla birlikte, tangeretin'in α_2 -adrenerjik reseptör aracılı etkilerine spesifik olarak hangi α_2 alt-tipinin/tiplerinin neden olduğu henüz bilinmemektedir. Ayrıca tangeretin'in bu çalışmada ortaya koyulan etkilerine diğer adrenerjik reseptör alt-tiplerinin ve hatta serotonin'in 5HT_{1A} dışındaki reseptörlerinin de katkı sağlamış olması mümkündür (Pertovaara, 2006; Drummond, 2014; Martikainen vd., 2018; Heijmans vd., 2021; Bardoni, 2023; Mokhtar vd., 2023). Bu bağlamda sözü edilen reseptör alt-tiplerine spesifik olarak yapılacak yeni çalışmaların, bu tez çalışmasının sonuçlarına katkı sağlayacağı açıktır.

Bu çalışmada, nöropatik ağrı ile yakından ilişkili olduğu bilinen bazı adrenerjik, serotonerjik ve kannabinoiderjik sistem reseptörlerine odaklanılmış olmakla birlikte, tangeretin'in ağrı ile ilişkili diğer endojen sistemler (opioiderjik, glutamaterjik, GABAerjik, dopaminerjik ve nitreerjik sistemler gibi) ile de etkileşiyor olması mümkündür (Cury vd., 2011; Martikainen vd., 2018; Tavares vd., 2021; Wang vd., 2021; Temmermand vd., 2022; Manengu vd., 2025). Bu nedenle tangeretin'in etki mekanizmasını daha ileri düzeyde aydınlatmak üzere; ağrının iletimi ve modülasyonu ile ilişkili diğer sistemlerin olası katılımlarının araştırılması da yararlı olacaktır.

Yapılan çalışmalar somatosensoriyel sistemi etkileyen bir lezyon veya hastalığın sonucu olarak ortaya çıkan ve periferik ile santral düzeyde karmaşık mekanizmaları içeren bir durum olan nöropatik ağrının sadece nöronlar ile değil; sinir sisteminin diğer hücreleri ile de yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Güncel araştırmalar diyabetik nöropatide mikrogliya, astrosit ve Schwann hücrelerinin sinerjik bir biçimde çalıştığına ve nöroinflamatuvar sinyalleme ve nöronal hipereksitabiliteye aracılık ettiğine işaret etmektedir (Wu vd., 2025).

SSS'nin homeostazının korunmasında, yaralanma sonrası onarımın kolaylaştırılmasında, immün yanıtların modülasyonunda ve nöroinflamatuvar süreçlere katılımında önemli rolleri olan mikroglia'nın (Prinz vd., 2019; Borst vd., 2021), diyabetin erken evrelerinden itibaren aktive olduğu ve omuriliğin gri ve beyaz cevherinde belirgin proliferasyon gösterdiği belirlenmiştir (Lanlua vd., 2000). Diğer yandan diyabetik koşullarda maruz kalınan kronik hipergliseminin, mikroglia'nın antiinflamatuvar M2 fenotipinden, proinflamatuvar M1 fenotipine yönelmesine neden olduğu; bunun da sistemik inflamatuvar yanıtları artırdığı gösterilmiştir (Zhang vd., 2023; Pfeifer vd., 2023). Aktive olmuş mikroglia'nın TNF- α ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinleri salıvermesindeki artış, nosiseptif iletimin güçlenmesi ile ilişkilendirilmiştir (Wu vd., 2025). Hipergliseminin mikrogliyal aktivasyonu tetiklemesinin yanı sıra, dinamik morfolojik yeniden yapılanmalara da yol açabildiği belirlenmiştir (Tsuda vd., 2008; Daulhac vd., 2011).

Literatür incelendiğinde tangeretin'in mikroglia üzerine etkisinin daha önce araştırıldığı görülmüştür (Ho ve Kuo, 2014; Shu vd., 2014; Lee vd., 2016; Wang vd., 2019; Wani vd., 2024). Lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış primer sıçan mikrogliaları ve BV-2 mikroglia hücre kültürü modelleri kullanılarak yapılan bir çalışmada tangeretin'in NO, PGE₂, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 üretimini doza bağımlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Çalışma sonucunda tangeretin'in LPS ile indüklenen ERK, c-Jun N-terminal kinaz (JNK) ve p38 fosforilasyonunu inhibe ettiği; LPS ile uyarılmış I κ B- α ve IKK- β fosforilasyonunu ve proinflamatuvar transkripsiyon faktörü NF- κ B'nin p65 alt biriminin nükleer translokasyonunu belirgin şekilde azalttığı ortaya koyulmuştur (Shu vd., 2014).

Yapılan diğer bir çalışmada da bu fitokimyasalın yine LPS ile uyarılan mikrogliada artan NO, TNF- α , IL-6 ve IL-1 β üretimlerini inhibe ettiği bildirilmiştir. Aynı mikroglia'da MMP-3 ve MMP-8'in enzim aktivitelerinin ve mRNA ve protein düzeylerinin azaldığı; doku metalloproteinaz inhibitörü-2 (TIMP-2) ekspresyonunun ise artırdığı belirlenmiştir. Yine bu çalışma kapsamında tangeretin'in LPS ile indüklenen MAPK ve Akt fosforilasyonlarını baskıladığı ve NF- κ B'yı, SIRT1 ve AMPK up-regülasyonu yolu ile inhibe ettiği görülmüştür. Bu bulgular tangeretin'in mikroglia ilişkili güçlü bir antiinflamatuvar etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur (Lee vd., 2016). Aynı çalışmada tangeretin'in LPS ile uyarılmış mikrogliada ROS üretimini inhibe ettiği ve güçlü antioksidan etkinlik gösterdiği de bildirilmiştir (Lee vd., 2016).

Tüm bu bulgular tangeretin'in diyabetik nöropatik ağrıya karşı etkinliğinin mikrogliya ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda tangeretin'in diyabetik nöropatik ağrılı hayvanlardaki mikrogliya ekspresyonu, morfolojisi (M1 proinflamatuvar/M2 antiinflamatuvar fenotipler) ve işlevleri (inflamatuvar sitokinlerin üretimi gibi) üzerine etkilerinin kapsamlı biçimde araştırılmasının yararlı olacağı açıktır. Diyabetik sıçanlara verilen tangeretin tedavisinin serum TNF- α ve IL-6 düzeylerini azalttığına ve NF- κ B aktivasyonunu inhibe ettiğine ilişkin önceki bulgular (Xu vd., 2020) da bu düşünce ile paralellik göstermektedir.

Diyabetik nöropatik ağrının gelişiminde omurilikteki astrosit aktivasyonunun da önemli rol oynadığı rapor edilmiştir. Aktive olmuş astrositlerin, dorsal boynuzda sitokin kaskadlarını sürdürerek nöroinflamasyonu devam ettirdikleri ve aynı zamanda glutamat homeostazını da bozarak santral duyarlılaşmaya yol açtıkları rapor edilmiştir (Zhang vd., 2008; Wu vd., 2025). Bununla birlikte diyabetik nöropatik ağrı modeli oluşturulan sıçanlarda yapılan çalışmalar ile astrositlerin ventrolateral periaquaduktal gri bölgedeki aktivasyonları ile hayvanda görülen mekanik çekilme eşikleri arasında güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Liu vd., 2022). Yine güncel bir çalışmada bazolateral amigdala'daki astrosit aktivasyonunun mekanik allodiniyi hafiflettiği gösterilmiştir (Lu vd., 2023). Bu çalışmalar astrositlerin nöropatik ağrıyı sadece spinal düzeydeki değil supraspinal düzeydeki aktiviteleri ile de modüle edebildiklerini ortaya koymuştur. Diğer yandan sinir sisteminin Schwann hücrelerinin de periferel sinir hasarı sonucunda sinir büyüme faktörü salgıladıkları ve bu faktörün nosiseptif nöronları duyarlılaştırarak ağrı sinyallerinin omuriliğe iletimini güçlendirdiği gösterilmiştir (Wu vd., 2025).

Literatürde tangeretin'in mikrogliya dışındaki glial hücreler üzerine etkilerine ilişkin olarak da bazı çalışmalara rastlamak mümkündür (Rooprai vd., 2001; Hashida, vd., 2012; Lee vd., 2016). Örneğin Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada LPS ile uyarılmış primer sıçan astrositlerinde iNOS'un ve çeşitli sitokinlerin mRNA düzeyleri ölçülmüş ve elde edilen veriler, tangeretin'in bu hücrelerde de antiinflamatuvar etki gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışma sonucunda tangeretin'in yalnızca mikrogliyalı değil, aynı zamanda astrositleri de hedef aldığı ileri sürülmüştür (Lee vd., 2016). Dolayısıyla, bu çalışmanın sonraki adımlarında sinir sisteminin non-nöronal komponentleri olan astrositlerin ve Schwann hücrelerinin işlevlerinde diyabetik nöropati

ile ilişkili olarak görülen değişimler üzerine, tangeretin'in potansiyel etkinliğini araştırmak üzere yeni çalışmalar da tasarlanabilir.

Tangeretin'in bu tez çalışmasında saptanan antihiperalezik ve antiallodinik etkilerine glial hücrelerin de aracılık etmiş olabileceğini düşündüren diğer bir neden de; bu fitokimyasalın söz konusu etkilerini α_2 - ve β_2 - adrenoseptörler aracılığı ile gösterdiğinin belirlenmiş olmasıdır. Günümüze kadar yapılan çalışmalar adrenerjik sinyal iletiminin nöronlar üzerindeki etkisine odaklanmış olsa da, güncel bulgular adrenerjik reseptörlerin astrosit ve mikrogliya gibi glial hücreler tarafından da eksprese edildiğini ortaya koymuştur (Zhang, vd., 2014; Ishii vd., 2015). Özellikle, astrositlerin yüksek düzeyde α_2 - adrenoseptör, mikrogliaların ise yüksek düzeyde β_2 -adrenoseptör eksprese ettikleri bilinmektedir (Kremer vd., 2016; Damo vd., 2023). Bu bağlamla tangeretin'in antihiperalezik ve antiallodinik etkilerine glial adrenoseptörlerin olası katılımlarının ileri moleküler teknikler kullanılarak aydınlatılmasının da bu fitokimyasalın etki mekanizmasının kesinleştirilmesi açısından önemli olduğu açıktır.

Bu tez çalışması kapsamında tangeretin'in etkileri sadece STZ ile indüklenen diyabet modeli kullanılarak incelenmiştir. Bununla birlikte, bu fitokimyasalın etkilerinin farklı nöropatik ağrı modelleri (diğer hastalıklara bağlı nöropatiler, cerrahi modeller, kemoterapiye bağlı nöropati, kraniyofasiyal nöropatiler gibi) (Casaril vd., 2024) kullanılarak araştırılması, görülen etkinin genel bir analjezik etkinlik mi yoksa diyabete spesifik bir etki mi olduğunun anlaşılması açısından önemli olacaktır. Diğer yandan, bu çalışmanın bulgularından hareketle tangeretin'in analjezik etkinliğinin inflamatuvar ağrı (kapsaisin, formalin ve zimosan ile indüklenen modeller, osteoartrit ve romatoid artrit modelleri gibi), migren ağrısı, kanser ağrısı, visseral ağrı ve kas-iskelet sistemi ağrısı gibi deneysel modeller kullanılarak (Abboud vd., 2021) incelenmesi de etkinlik profili hakkında ek bilgiler elde edilmesine katkıda bulunacaktır.

Bu çalışma tangeretin ile yapılan 2 haftalık tedavinin sonuçlarını sunmaktadır. Diğer yandan diyabetik nöropati kronik ve uzun dönem ilaç kullanımını gerektiren bir durumdur. Bu nedenle tangeretin'in nöropatik ağrıya karşı uzun dönem tekrarlı uygulamalarının, etkinlik profilini ne şekilde değiştireceği; tedavi süreci içinde etkisine karşı tolerans gelişip gelişmeyeceği gibi konuların da aydınlatılması gerekmektedir. Diğer yandan bu fitokimyasalın uzun dönem kullanımının güvenliğinin değerlendirilmesi de büyük önem taşımaktadır.

Nöropatik ağrı tedavisindeki bir diğer önemli konu da tek ilaçla tedavinin çoğu zaman yetersiz kalıyor olmasıdır. Bu nedenle, tangeretin'in nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan mevcut ilaçlar (örneğin gabapentinoidler, trisiklik antidepresanlar, serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri) ile birlikte kullanımının etkinliği (sinerjik ya da aditif etkiler oluşturup oluşturmadığı) ve güvenliği de araştırılmalıdır. Bu yaklaşım ile düşük dozlarla daha etkili ve daha güvenli tedavi rejimlerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilecek deneysel verilerin elde edilmesi mümkün olabilir.

Bu çalışmada elde edilen prelinik bulguların klinik uygulamaya taşınabilmesi için doğrudan nöropatik ağrılı hastalar üzerinde yapılacak çalışmalara gereksinim duyulduğu açıktır. Klinik çalışmaların tangeretin'in etkinliğini ve güvenliğini doğrulaması durumunda, diyabetik nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ajanların arasına doğal kaynaklı ve antihiperglisemik etkili bir analjezik ajan daha katılması mümkün olabilecektir.

KAYNAKÇA

- Abacı, A, Böber E. ve Büyükgebiz, A. (2007). *Tip 1 Diyabet. Güncel Pediatri*. 5(8), 1–10.
- Abboud, C., Duveau, A., Bouali-Benazzouz, R., Massé, K., Mattar, J., Brochoire, L., Fossat, P., Boué-Grabot, E., Hleihel, W. and Landry, M. (2021). Animal models of pain: Diversity and benefits. *Journal of neuroscience methods*, 348, 108997. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2020.108997>
- Addi, M., Elbouzidi, A., Abid, M., Tungmunthum, D., Elamrani, A. and Hano, C. (2021). An Overview of Bioactive Flavonoids from Citrus Fruits. *Applied Sciences (Switzerland)*, 12(1), 1–15. <https://doi.org/10.3390/app12010029>
- Adhikari-Devkota, A., Kurauchi, Y., Yamada, T., Katsuki, H., Watanabe, T. and Devkota, H. P. (2019). Anti-neuroinflammatory activities of extract and polymethoxyflavonoids from immature fruit peels of Citrus 'Hebesu'. *Journal of food biochemistry*, 43(6), e12813. <https://doi.org/10.1111/jfbc.12813>
- Ahmad, S. N. S., Rashtchizadeh, N., Argani, H., Roshangar, L., Ghorbanhaghjo, A., Sanajou, D., Panah, F., Jigheh, Z.A., Dastmalchi, S. and Kalantary-Charvadeh, A. (2019). Tangeretin protects renal tubular epithelial cells against experimental cisplatin toxicity. *Iranian journal of basic medical sciences*, 22(2), 179. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2018.32010.7691>
- Alhamad, D. W., Elgendy, S. M., Al-Tel, T. H. and Omar, H. A. (2021). Tangeretin as an adjuvant and chemotherapeutic sensitizer against various types of cancers: A comparative overview. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 73(5), 601–610. <https://doi.org/10.1093/jpp/rgab013>
- Alles, S. R., Cain, S. M. and Snutch, T. P. (2020). Pregabalin as a pain therapeutic: beyond calcium channels. *Frontiers in cellular neuroscience*, 14, 83. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00083>
- Alp, M. Y. ve Delibaşı, T. (2015). Tip 2 Diabetes Mellitus' da Genetik. *Turkiye Klinikleri Endocrinology-Special Topics*, 8(2), 21-29 <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-tip-2-diabetes-mellitusda-genetik-72133.html>
- American Diabetes Association.(ADA) (2015). Standards of Medical Care in Diabetes—2015 Abridged for Primary Care Providers. *Diabetes Care* 2015, 38(Suppl. 1): S1–S94. <https://doi.org/10.2337/diaclin.33.2.97>
- American Diabetes Association.(ADA) (2024). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024;47(Suppl. 1):S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>
- American Diabetes Association.(ADA) (2025). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 2025;47(Suppl. 1):S27–S49. <https://doi.org/10.2337/dc25-S002>
- Antar, S. A., Ashour, N. A., Sharaky, M., Khattab, M., Ashour, N. A., Zaid, R. T., Roh, E. J., Elkamhawy, A. and Al-Karmalawy, A. A. (2023). Diabetes mellitus: Classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomedicine and*

- Pharmacotherapy*, 168, 115734. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115734>
- Anto, E. M., Sruthi, C. R., Krishnan, L., Raghu, K. and Purushothaman, J. (2023). Tangeretin alleviates tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress and associated complications in skeletal muscle cells. *Cell Stress and Chaperones*, 28(2), 151-165. <https://doi.org/10.1007/s12192-023-01322-3>
- Arab, H. H., Mohamed, W. R., Barakat, B. M. and Arafa, E. S. A. (2016). Tangeretin attenuates cisplatin-induced renal injury in rats: Impact on the inflammatory cascade and oxidative perturbations. *Chemico-Biological Interactions*, 258, 205–213. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.09.008>
- Arora, V., Morado-Urbina, C. E., Gwak, Y. S., Parker, R. A., Kittel, C. A., Munoz-Islas, E., Miguel Jimenez-Andrade, J., Romero-Sandoval, E. A., Eisenach, J. C. and Peters, C. M. (2021). Systemic administration of a β 2-adrenergic receptor agonist reduces mechanical allodynia and suppresses the immune response to surgery in a rat model of persistent post-incisional hypersensitivity. *Molecular pain*, 17, 1744806921997206. <https://doi.org/10.1177/1744806921997206>
- Ashrafizadeh, M., Ahmadi, Z., Mohammadinejad, R. and Ghasemipour Afshar, E. (2020). Tangeretin: a mechanistic review of its pharmacological and therapeutic effects. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 31(4), 1–12. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2019-0191>
- Ashton, J.C. and Glass, M. (2007). The cannabinoid CB2 receptor as a target for inflammation-dependent neurodegeneration. *Current neuropharmacology*, 5(2), 73–80. <https://doi.org/10.2174/157015907780866884>
- Atmaca, A. (2015). Diyabetik Nöropati: Periferik Nöropatiler. *Turkiye Klinikleri Endocrinology-Special Topics*, 8(1), 38-44. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-diyabetik-noropati-periferik-noropatiler-71267.html>
- Azmi, S., ElHadd, K. T., Nelson, A., Chapman, A., Bowling, F. L., Perumbalath, A., Lim, J., Marshall, A., Malik, R. A. and Alam, U. (2018). Pregabalin in the Management of Painful Diabetic Neuropathy: A Narrative Review. *Diabetes Therapy*, 10(1), 35–56. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0550-x>
- Azmitia, E. C., Gannon, P. J., Kheck, N. M., and Whitaker-Azmitia, P. M. (1996). Cellular localization of the 5-HT1A receptor in primate brain neurons and glial cells. *Neuropsychopharmacology*, 14(1), 35–46. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(96\)80057-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(96)80057-1)
- Backman, J. T., Mäenpää, J., Belle, D. J., Wrighton, S. A., Kivistö, K. T. and Neuvonen, P. J. (2000). Lack of correlation between in vitro and m vivo studies on the effects of tangeretin and tangerine juice on midazolam hydroxylation. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 67(4), 382–390. <https://doi.org/10.1067/mcp.2000.105756>
- Bădescu, S. V., Tătaru, C. P., Kobylinska, L., Georgescu, E. L., Zahiu, D. M., Zăgrean, A. M., and Zăgrean, L. (2016). Effects of caffeine on locomotor activity in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of medicine and life*, 9(3), 275–279.
- Bagher, A. M., Binmahfouz, L. S., Shaik, R. A., and Eid, B. G. (2023). Cannabinoid receptor 1 positive allosteric modulator (GAT229) attenuates cisplatin-induced

- neuropathic pain in mice. *Saudi pharmaceutical journal*, 31(2), 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.12.011>
- Bai, J., Zhao, S., Fan, X., Chen, Y., Zou, X., Hu, M., Wang, B., Jin, J., Wang, X., Hu, J., Zhang, D. and Li, Y. (2019). Inhibitory effects of flavonoids on P-glycoprotein in vitro and in vivo: Food/herb-drug interactions and structure–activity relationships. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 369(December 2018), 49–59. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2019.02.010>
- Balakumar, P., Rohilla, A., Krishan, P., Solairaj, P. and Thangathirupathi, A. (2010). The multifaceted therapeutic potential of benfotiamine. *Pharmacological Research*, 61(6), 482–488. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.02.008>
- Bansal, V., Kalita, J. and Misra, U. K. (2006). Diabetic neuropathy. *Postgraduate Medical Journal*, 82(964), 95–100. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2005.036137>
- Bao, J., Liang, Z., Gong, X., Zhao, Y., Wu, M., Liu, W., ... and Shu, X. (2022). Tangeretin inhibits BACE1 activity and attenuates cognitive impairments in AD model mice. *Journal of agricultural and food chemistry*, 70(5), 1536–1546. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c07241>
- Ke, Z., Tan, S., Li, Baraka, A. M., Darwish, I. E., Ghoneim, M. T., and Korayem, H. K. (2015). Beta2-adrenoceptor agonists as potential therapeutic drugs in diabetic peripheral neuropathy. *European journal of pharmacology*, 746, 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.11.004>
- Barbaros, M. B., Can, Ö. D., Üçel, U. İ., Turan Yücel, N., and Demir Özkay Ü. (2018). Antihyperalgesic activity of atomoxetine on diabetes-induced neuropathic pain: contribution of noradrenergic and dopaminergic systems. *Molecules*, 23(8), pii: E2072. <https://doi.org/10.3390/molecules23082072>
- Bardin, L., Lavarenne, J., and Eschalier, A. (2000). Serotonin receptor subtypes involved in the spinal antinociceptive effect of 5-HT in rats. *Pain*, 86(1–2), 11–18. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00307-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00307-3)
- Bardoni, R. (2023). Serotonergic 5-HT7 receptors as modulators of the nociceptive system. *Current neuropharmacology*, 21(7), 1548–1557. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666221129101800>
- Barnes, N. M. and Sharp, T. (1999). A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 38(8), 1083–1152. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00010-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00010-6)
- Baron, R., Allegri, M., Correa-Illanes, G., Hans, G., Serpell, M., Mick, G. and Mayoral, V. (2016). The 5% lidocaine-medicated plaster: its inclusion in international treatment guidelines for treating localized neuropathic pain, and clinical evidence supporting its use. *Pain and Therapy*, 5, 149–169. <https://doi.org/10.1007/s40122-016-0060-3>
- Beltramo, M., Bernardini, N., Bertorelli, R., Campanella, M., Nicolussi, E., Fredduzzi, S., and Reggiani, A. (2006). CB2 receptor-mediated antihyperalgesia: Possible direct involvement of neural mechanisms. *European journal of neuroscience*, 23, 1530–1538. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04684.x>
- Bohren, Y., Tessier, L. H., Megat, S., Petitjean, H., Hugel, S., Daniel, D., Kremer, M., Fournel, S., Hein, L., Schlichter, R., Freund-Mercier, M. J., Yalcin, I., and Barrot,

- M. (2013). Antidepressants suppress neuropathic pain by a peripheral beta2-adrenoceptor mediated anti-TNF α mechanism. *Neurobiology of disease*, 60, 39–50. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.08.012>
- Borst, K., Dumas, A. A., and Prinz, M. (2021). Microglia: Immune and non-immune functions. *Immunity*, 54(10), 2194–2208. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.09.014>
- Boulton, A. J. M. (2007). Diabetic neuropathy: Classification, measurement and treatment. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 14(2), 141–145. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328014979e>
- Boulton, A. J. M., Vinik, A. I., Arezzo, J. C., Bril, V., Feldman, E. L., Freeman, R., Malik, R. A., Maser, R. E., Sosenko, J. M. and Ziegler, D. (2005). Diabetic neuropathies: A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 28(4), 956–962. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.4.956>
- Braidy, N., Behzad, S., Habtemariam, S., Ahmed, T., Daglia, M., Nabavi, S. M., Sobarzo-Sanchez, E. and Nabavi, S. F. (2017). Neuroprotective Effects of Citrus Fruit-Derived Flavonoids, Nobiletin and Tangeretin in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *CNS and Neurological Disorders - Drug Targets*, 16(4), 387–397. <https://doi.org/10.2174/1871527316666170328113309>
- Bril, V., England, J. D., Franklin, G. M., Backonja, M., Cohen, J. A., Del Toro, D. R., Feldman E.L., Iverson, D.J., Perkins, B., Russell, J.W. and Zochodne, D. W. (2011). Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy—report of the american association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, the american academy of neurology, and the american academy of physical medicine & rehabilitation. *Muscle & nerve*, 43(6), 910-917. <https://doi.org/10.1002/mus.22092>
- Brownjohn, P. W. and Ashton, J. C. (2012). Spinal cannabinoid CB2 receptors as a target for neuropathic pain: An investigation using chronic constriction injury. *Neuroscience*, 203, 180–193. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.028>
- Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*, 54(6), 1615–1625. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>
- Büyüknacar, H. S., Çiçek, F. A. and Çatalbaş Kozan, H. (2024). Nöropatik Ağrıda Farmakolojik Yaklaşımlar. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 33(2), 106–111. <https://doi.org/10.17827/aktd.1472782>
- Callaghan, B. C., Gallagher, G., Fridman, V. and Feldman, E. L. (2020). Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia*, 63(5), 891–897. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05085-9>
- Cao, Y., Leng, C., Lin, K., Li, Y., Zhou, M., Zhou, M., ...and Liu, W. (2024). Tangeretin Mitigates Trimethylamine Oxide Induced Arterial Inflammation by Disrupting Choline–Trimethylamine Conversion through Specific Manipulation of Intestinal Microflora. *Molecules*, 29(6), 1323. <https://doi.org/10.3390/molecules29061323>
- Cao, S., Li, J., Yuan, J., Zhang, D., and Yu, T. (2020). Fast localization and sectioning of mouse locus coeruleus. *BioMed research international*, 2020, Article 4860735. <https://doi.org/10.1155/2020/4860735>

- Carlisle, S. J., Marciano-Cabral, F., Staab, A., Ludwick, C., and Cabral, G. A. (2002). Differential expression of the CB2 cannabinoid receptor by rodent macrophages and macrophage-like cells in relation to cell activation. *International immunopharmacology*, 2, 69–82. [https://doi.org/10.1016/S1567-5769\(01\)00147-3](https://doi.org/10.1016/S1567-5769(01)00147-3)
- Carmichael, J., Fadavi, H., Ishibashi, F., Shore, A. C. and Tavakoli, M. (2021). Advances in Screening, Early Diagnosis and Accurate Staging of Diabetic Neuropathy. *Frontiers in Endocrinology*, 12(May), 1–25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.671257>
- Casaril, A. M., Gaffney, C. M., and Shepherd, A. J. (2024). Animal models of neuropathic pain. *International review of neurobiology*, 179, 339–401. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2024.10.004>
- Ceredig, R. A., Pierre, F., Doridot, S., Alduntzin, U., Hener, P., Salvat, E., Yalcin, I., Gaveriaux-Ruff, C., Barrot, M., and Massotte, D. (2019). Peripheral delta opioid receptors mediate formoterol anti-allodynic effect in a mouse model of neuropathic pain. *Frontiers in molecular neuroscience*, 12, 324. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00324>
- Chen, D. J., Gao, M., Gao, F. F., Su, Q. X., and Wu, J. (2017). Brain cannabinoid receptor 2: Expression, function and modulation. *Acta pharmacologica sinica*, 38, 312–316. [10.1038/aps.2016.149](https://doi.org/10.1038/aps.2016.149)
- Chen, F., Ma, Y., Sun, Z. and Zhu, X. (2018). Tangeretin inhibits high glucose-induced extracellular matrix accumulation in human glomerular mesangial cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 102(March), 1077–1083. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.03.169>
- Cheng, Y., Feng, S., Sheng, C., Yang, C. and Li, Y. (2024). Nobiletin from citrus peel: a promising therapeutic agent for liver disease-pharmacological characteristics, mechanisms, and potential applications. *Frontiers in Pharmacology*, 15(February), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1354809>
- Chiangsaen, P., Manesai, P., Kukongviriyapan, U., Tong-un, T., Ishida, W., Prachaney, P. and Pakdeechote, P. (2020). Tangeretin ameliorates erectile and testicular dysfunction in a rat model of hypertension. *Reproductive Toxicology*, 96(May), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.05.012>
- Choi, I. S., Cho, J. H., and Jang, I. S. (2013). 5-hydroxytryptamine 1A receptors inhibit glutamate release in rat medullary dorsal horn neurons. *NeuroReport*, 24(8), 399–403. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283614cbf>
- Choucair-Jaafar, N., Salvat, E., Freund-Mercier, M. J., and Barrot, M. (2014). The antiallodynic action of nortriptyline and terbutaline is mediated by beta(2) adrenoceptors and delta opioid receptors in the ob/ob model of diabetic polyneuropathy. *Brain research*, 1546, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.12.016>
- Choucair-Jaafar, N., Yalcin, I., Rodeau, J. L., Waltisperger, E., Freund-Mercier, M. J., and Barrot, M. (2009). Beta2-adrenoceptor agonists alleviate neuropathic allodynia in mice after chronic treatment. *British journal of pharmacology*, 158(7), 1683–1694. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00510.x>

- Cicek, B., Danisman, B., Bolat, I., Kiliclioglu, M., Kuzucu, M., Suleyman, H., Tsarouhas, K., Tsatsakis, A. and Taghizadehghalehjoughi, A. (2023). Effect of tangeretin on cisplatin-induced oxido-inflammatory brain damage in rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 28(14), 1–10. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18565>
- Colpaert, F. C. (2006). 5-HT1A receptor activation: New molecular and neuroadaptive mechanisms of pain relief. *Current opinion in investigational drugs*, 7(1), 40–47.
- Cooper, M. E., Thallas, V., Forbes, J., Scalbert, E., Sastra, S., Darby, I. and Soulis, T. (2000). The cross-link breaker, N-phenacylthiazolium bromide prevents vascular advanced glycation end-product accumulation. *Diabetologia*, 43, 660-664. <https://doi.org/10.1007/s001250051355>
- Correa, F., Docagne, F., Mestre, L., Clemente, D., Hernangomez, M., Loria, F., and Guaza, C. (2009). A role for CB2 receptors in anandamide signalling pathways involved in the regulation of IL-12 and IL-23 in microglial cells. *Biochemical pharmacology*, 77(1), 86–100. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.09.014>
- Cortes-Altamirano, J. L., Olmos-Hernandez, A., Jaime, H. B., Carrillo-Mora, P., Bandala, C., Reyes-Long, S., and Alfaro-Rodríguez, A. (2018). Review: 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 and 5-HT7 receptors and their role in the modulation of pain response in the central nervous system. *Current neuropharmacology*, 16(2), 210–221. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170911121027>
- Curto-Reyes, V., Llamas, S., Hidalgo, A., Menendez, L., and Baamonde, A. (2010). Spinal and peripheral analgesic effects of the CB2 cannabinoid receptor agonist AM1241 in two models of bone cancer-induced pain. *British journal of pharmacology*, 160, 561–573. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00629.x>
- Cury, Y., Picolo, G., Gutierrez, V. P., and Ferreira, S. H. (2011). Pain and analgesia: The dual effect of nitric oxide in the nociceptive system. *Nitric oxide : biology and chemistry*, 25(3), 243–254. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2011.06.004>
- Çelik, Ö. and Rustamova, N. (2019). Gestasyonel Diyabet Tanı ve Tedavisi. *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi*, 7(3), 24–27.
- Çetiner, Ö. and Rakıcıoğlu, N. (2020). Hiperglisemi, Oksidatif Stres ve Tip 2 Diyabette Oksidatif Stres Belirteçlerinin Tanımlanması. *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*, 4(1), 60–68. <https://doi.org/10.25048/tudod.638744>
- Çetinkalp, Ş. (2015). Diabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları ve Patobiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji - Özel Konular*, 8(1), 12–16. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-diabetes-mellitus'un-kronik-komplikasyonlari-ve-patobiyolojisi-71263.html>
- Çolak, R. (2012). Tip 1 {Diabetes} {Mellitus} {Epidemiyolojisi}. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji - Özel Konular*, 5(3), 1–4. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-tip-1-diabetes-mellitus-epidemiyolojisi-63730.html>
- Damo, E., Agarwal, A., and Simonetti, M. (2023). Activation of β 2-adrenergic receptors in microglia alleviates neuropathic hypersensitivity in mice. *Cells*, 12(2), 284. <https://doi.org/10.3390/cells12020284>
- Daneman, D. (2006). Type 1 diabetes. *Lancet*, 367(9513), 847-858.
- Das, A., Miller, R., Lee, P., Holden, C. A., Lindhorst, S. M., Jaboin, J., Vandergrift, W.

- A., Banik, N. L., Giglio, P., Varma, A. K., Raizer, J. J. and Patel, S. J. (2015). A novel component from citrus, ginger, and mushroom family exhibits antitumor activity on human meningioma cells through suppressing the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Tumor Biology*, 36(9), 7027–7034. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3388-0>
- Datla, K. P., Christidou, M., Widmer, W. W., Rooprai, H. K. and Dexter, D. T. (2001). Tissue distribution and neuroprotective effects of citrus flavonoid tangeretin in a rat model of Parkinson's disease. *NeuroReport*, 12(17), 3871–3875. <https://doi.org/10.1097/00001756-200112040-00053>
- Daulhac, L., Maffre, V., Mallet, C., Etienne, M., Privat, A. M., Kowalski-Chauvel, A., Seva, C., Fialip, J., and Eschali r, A. (2011). Phosphorylation of spinal N-methyl-D-aspartate receptor NR1 subunits by extracellular signal-regulated kinase in dorsal horn neurons and microglia contributes to diabetes-induced painful neuropathy. *European journal of pain*, 15(2), 169.e1–169.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.06.003>
- Davies, M., Brophy, S., Williams, R. and Taylor, A. (2006). The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29(7), 1518–1522. <https://doi.org/10.2337/dc05-2228>
- Davis, M. P. (2014). Cannabinoids in pain management: CB1, CB2 and non-classic receptor ligands. *Expert opinion on investigational Drugs*, 23, 1123–1140. <https://doi.org/10.1517/13543784.2014.918603>
- DeFronzo, R. A. (2004). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Medical Clinics of North America*, 88(4), 787–835. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2004.04.013>
- DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, 58(4), 773–795. <https://doi.org/10.2337/db09-9028>
- Delaney, B., Phillips, K., Vasquez, C., Wilson, A., Cox, D., Wang, H. B. and Manthey, J. (2002). Genetic toxicity of a standardized mixture of citrus polymethoxylated flavones. *Food and Chemical Toxicology*, 40(5), 617–624. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(02\)00007-8](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(02)00007-8)
- Di Cesare Mannelli, L., Ghelardini, C., Micheli, L., Del Bello, F., Giannella, M., Piergentili, A., Pigini, M., and Quaglia, W. (2017). Synergic stimulation of serotonin 5-HT1A receptor and α 2-adrenoceptors for neuropathic pain relief: Preclinical effects of 2-substituted imidazoline derivatives. *European journal of pharmacology*, 810, 128-133. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.06.023>Get rights and content
- Di Cesare, M. L., Micheli, L., Crocetti, L., Giovannoni, M. P., Vergelli, C., and Ghelardini, C. (2017). α 2 adrenoceptor: A target for neuropathic pain treatment. *Mini-reviews in medicinal chemistry*, 17(1), 95–107.
- Dias, M. C., Pinto, D. C. G. A. and Silva, A. M. S. (2021). Plant flavonoids: Chemical characteristics and biological activity. *Molecules*, 26(17), 1–16. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>
- Diaz, P., Phatak, S. S., Xu, J., Fronczek, F. R., Astruc-Diaz, F., Thompson, C. M., Cavasotto, C. N., and Naguib, M. (2009). 2,3-Dihydro-1-benzofuran derivatives

- as a series of potent selective cannabinoid receptor 2 agonists: Design, synthesis, and binding mode prediction through ligand-steered modeling. *ChemMedChem*, 4(10), 1615–1629. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200900226>
- Dong, Y., Cao, A., Shi, J., Yin, P., Wang, L., Ji, G., Xie, J. and Wu, D. (2014). Tangeretin, a citrus polymethoxyflavonoid, induces apoptosis of human gastric cancer AGS cells through extrinsic and intrinsic signaling pathways. *Oncology Reports*, 31(4), 1788–1794. <https://doi.org/10.3892/or.2014.3034>
- Drummond P. D. (2014). Neuronal changes resulting in up-regulation of alpha-1 adrenoceptors after peripheral nerve injury. *Neural regeneration research*, 9(14), 1337–1340. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.137583>
- Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Backonja, M., Farrar, J. T., Finnerup, N. B., Jensen, T. S., Kalso, E. A., Loeser, J. D., Miaskowski, C., Nurmikko, T. J., Portenoy, R. K., Rice, A. S. C., Stacey, B. R., Treede, R. D., Turk, D. C. and Wallace, M. S. (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*, 132(3), 237–251. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.033>
- Dyck, P. J. B. and Windebank, A. J. (2002). Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle & nerve*, 25(4), 477–491. <https://doi.org/10.1002/mus.10080>
- Edwards, J. L., Vincent, A. M., Cheng, H. T. and Feldman, E. L. (2008). Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacology and Therapeutics*, 120(1), 1–34. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.05.005>
- Ehrhart, J., Obregon, D., Mori, T., Hou, H., Sun, N., Bai, Y., Klein, T., Fernandez, F., Tan, J., and Shytle, R. D. (2005). Stimulation of cannabinoid receptor 2 (CB2) suppresses microglial activation. *Journal of neuroinflammation*, 2, 29. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-2-29>
- Eljaschewitsch, E., Witting, A., Mawrin, C., Lee, T., Schmidt, P. M., Wolf, S., Hoertnagl, H., Raine, C. S., Schneider-Stock, R., Nitsch, R., and Ullrich, O. (2006). The endocannabinoid anandamide protects neurons during CNS inflammation by induction of MKP-1 in microglial cells. *Neuron*, 49(1), 67–79.
- Emral, R. (2015). Tip 2 Diabetes Mellitus Patofizyolojisiinde İnsülin Direnci ve Beta Hücre Disfonksiyonu Dışında Kalan Sorunlar. *Türkiye Klinikleri Endocrinology - Special Topics*, 8(2), 15–20. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-tip-2-diabetes-mellitus-patofizyolojisiinde-insulin-direnci-ve-beta-hucre-disfonksiyonu-disinda-kalan-sorunlar-72132.html>
- Eroğlu, N. (2018). Diabetes mellitus'un komplikasyonları. *Izmir democracy university health sciences journal*, 1(2), 6-12. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/595268>
- Eun, S. H., Woo, J. Te and Kim, D. H. (2017). Tangeretin Inhibits IL-12 Expression and NF-κB Activation in Dendritic Cells and Attenuates Colitis in Mice. *Planta Medica*, 83(6), 527–533. <https://doi.org/10.1055/s-0042-119074>
- Fatima, J., and Siddique, Y. H. (2025). The neuroprotective role of tangeritin. *CNS and neurological disorders drug targets*, 24(2), 144–157. doi.org/10.2174/0118715273325789240904065214

- Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., Bril, V., Russell, J.W. and Viswanathan, V. (2020). Diabetic neuropathy. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), 41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0097-9>.
- Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., ... and Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 14(2), 162-173. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
- Foss, J. D., Nayak, S. U., Tallarida, C. S., Farkas, D. J., Ward, S. J., and Rawls, S. M. (2020). Mitragynine, bioactive alkaloid of kratom, reduces chemotherapy-induced neuropathic pain in rats through α -adrenoceptor mechanism. *Drug and alcohol dependence*, 209, 107946. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107946>
- Freeman, R., Durso-DeCruz, E. and Emir, B. (2008). Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: Findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care*, 31(7), 1448–1454. <https://doi.org/10.2337/dc07-2105>
- Funaro, A., Wu, X., Song, M., Zheng, J., Guo, S., Rakariyatham, K., Rodriguez-Estrada, M. T. and Xiao, H. (2016). Enhanced Anti-Inflammatory Activities by the Combination of Luteolin and Tangeretin. *Journal of Food Science*, 81(5), H1320–H1327. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13300>
- Gao, Z., Gao, W., Zeng, S. L., Li, P. and Liu, E. H. (2018). Chemical structures, bioactivities and molecular mechanisms of citrus polymethoxyflavones. *Journal of Functional Foods*, 40(November 2017), 498–509. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.11.036>
- Garcia-Garcia, A. L., Newman-Tancredi, A., and Leonardo, A. D. (2014). 5-HT_{1A} receptors in mood and anxiety: Recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function. *Psychopharmacology (Berlin)*, 231(4), 623–636. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3389-x>
- Geraldes, P. and King, G. L. (2010). Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circulation Research*, 106(8), 1319–1331. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.217117>
- Ginsberg, H. N. (2000). Insulin resistance and cardiovascular disease. *Journal of Clinical Investigation*, 106(4), 453–458. <https://doi.org/10.1172/JCI10762>
- Goldstein, D. J., Lu, Y., Detke, M. J., Lee, T. C. and Iyengar, S. (2005). Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*, 116(1–2), 109–118. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.03.029>
- Gonçalves, M. R., da Conceição, M. S., Jesus, C. H. A., Gasparin, A. T., Rosa, E. S., and da Cunha, J. M. (2022). Spinal cannabinoid CB₁ or CB₂ receptors activation attenuates mechanical allodynia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Behavioural pharmacology*, 33(2and3), 158–164. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000580>
- Görgülü, Ü., Çiftçi, S. and Polat, Ü. (2022). Diyabetik Nöropatinin Yönetiminde Güncel Tedavi Yaklaşımları ve Hemşirelik Bakımı. *Sağlık Bilimlerinde Değer*, 12(3), 560–565. <https://doi.org/10.33631/sabd.1174408>

- Grenald, S. A., Young, M. A., Wang, Y., Ossipov, M. H., Ibrahim, M. M., Largent-Milnes, T. M., and Vanderah, T. W. (2017). Synergistic attenuation of chronic pain using mu opioid and cannabinoid receptor 2 agonists. *Neuropharmacology*, 116, 59–70. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.12.008>
- Guo, J., Chen, J., Ren, W., Zhu, Y., Zhao, Q., Zhang, K., Su, D., Qiu, C., Zhang, W., and Li, K. (2020). Citrus flavone tangeretin is a potential insulin sensitizer targeting hepatocytes through suppressing MEK-ERK1/2 pathway. *Biochemical and biophysical research communications*, 529(2), 277–282. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.212>
- Guo, X. qian, Cao, Y. ling, Hao, F., Yan, Z. rui, Wang, M. ling and Liu, X. wu. (2017). Tangeretin alters neuronal apoptosis and ameliorates the severity of seizures in experimental epilepsy-induced rats by modulating apoptotic protein expressions, regulating matrix metalloproteinases, and activating the PI3K/Akt cell survival pathway. *Advances in Medical Sciences*, 62(2), 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2016.11.011>
- Gupta, M., Knezevic, N. N., Abd-Elseyed, A., Ray, M., Patel, K., and Chowdhury, B. (2021). Treatment of painful diabetic neuropathy—a narrative review of pharmacological and interventional approaches. *Biomedicines*, 9(5), 573. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050573>
- Güner, N. İ. and Can, Ö. D. (2024). Antidepressant-Like Effect of the Polymethoxylated Flavone Tangeretin from Citrus Peels: The Role of Serotonergic Mechanisms. *Psychiatry and Behavioral Sciences*, 14(1), 48–57. <https://doi.org/10.5455/PBS.20231210094357>
- Güzeld, Ö., Özkan, A., Parlak, H., Sinen, O., Afşar, E., Ögüt, E., Yıldırım, F. B., Bülbül, M., Açar, A., and Aslan, M. (2021). Protective mechanism of Syringic acid in an experimental model of Parkinson's disease. *Metabolic brain disease*, 36(5), 1003–1014. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00704-9>
- Haleem, D. J. (2016). Drug targets for obesity and depression: From serotonin to leptin. *Current drug targets*, 17(11), 1282–1291. <https://doi.org/10.2174/1389450117666151209123049>
- Haleem, D. J. (2018). Serotonin-1A receptor dependent modulation of pain and reward for improving therapy of chronic pain. *Pharmacological research*, 134, 212–219. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.06.030>
- Hao, S., Shi, W., Liu, W., Chen, Q. Y., and Zhuo, M. (2023). Multiple modulatory roles of serotonin in chronic pain and injury-related anxiety. *Frontiers in synaptic neuroscience*, 15, 1122381. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2023.1122381>
- Harding, J. L., Pavkov, M. E., Magliano, D. J., Shaw, J. E. and Gregg, E. W. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*, 62(1), 3–16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
- Hashida, K., Kitao, Y., Sudo, H., Awa, Y., Maeda, S., Mori, K., Takahashi, R., Iinuma, M. and Hori, O. (2012). ATF6alpha Promotes Astroglial Activation and Neuronal Survival in a Chronic Mouse Model of Parkinson's Disease. *PLoS ONE*, 7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047950>

- Hayashida, K. I. and Eisenach, J. C. (2018a). Descending noradrenergic inhibition: An important mechanism of gabapentin analgesia in neuropathic pain. In M. M. Kolesar (Ed.), *Advances in experimental medicine and biology* (Vol. 1099, pp. 93–100). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1756-9_8
- Hayashida, K. I., Kimura, M. and Eisenach, J. C. (2018b). Blockade of $\alpha 2$ -adrenergic or metabotropic glutamate receptors induces glutamate release in the locus coeruleus to activate descending inhibition in rats with chronic neuropathic hypersensitivity. *Neuroscience letters*, 676, 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.04.011>
- Heijmans, L., Mons, M. R. and Joosten, E. A. (2021). A systematic review on descending serotonergic projections and modulation of spinal nociception in chronic neuropathic pain and after spinal cord stimulation. *Molecular pain*, 17, 17448069211043965. <https://doi.org/10.1177/17448069211043965>
- Heim, K. E., Tagliaferro, A. R. and Bobilya, D. J. (2002). Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(10), 572–584. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00208-5)
- Hirschberg, S., Li, Y., Randall, A., Kremer, E. J. and Pickering, A. E. (2017). Functional dichotomy in spinal- vs prefrontal-projecting locus coeruleus modules splits descending noradrenergic analgesia from ascending aversion and anxiety in rats. *eLife*, 6, e29808. <https://doi.org/10.7554/eLife.29808>
- Hirvonen, J., Kajander, J., Allonen, T., Oikonen, V., Någren, K. and Hietala, J. (2007). Measurement of serotonin 5-HT_{1A} receptor binding using positron emission tomography and [carbonyl-(11)C]WAY-100635: Considerations on the validity of cerebellum as a reference region. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 27(1), 185–195. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600326>
- Ho, S. C. and Kuo, C. T. (2014). Hesperidin, nobiletin, and tangeretin are collectively responsible for the anti-neuroinflammatory capacity of tangerine peel (*Citri reticulatae pericarpium*). *Food and Chemical Toxicology*, 71, 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.06.014>
- Howarth, F. C., Jacobson, M., Shafiullah, M. and Adeghate, E. (2005). Long-term effects of streptozotocin-induced diabetes on the electrocardiogram, physical activity and body temperature in rats. *Experimental physiology*, 90(5), 653–660. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2005.031252>
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R. and Pertwee, R. G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological reviews*, 54(2), 161–202. <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.161>
- Hung, W. L., Chang, W. S., Lu, W. C., Wei, G. J., Wang, Y., Ho, C. T. and Hwang, L. S. (2018). Pharmacokinetics, bioavailability, tissue distribution and excretion of tangeretin in rat. *Journal of Food and Drug Analysis*, 26(2), 849–857. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.08.003>
- Ibrahim, M. M., Deng, H., Zvonok, A., Cockayne, D. A., Kwan, J., Mata, H. P., Vanderah, T. W., Lai, J., Porreca, F., Makriyannis, A. and Malan, T. P., Jr (2003). Activation of CB₂ cannabinoid receptors by AM1241 inhibits experimental neuropathic pain: pain inhibition by receptors not present in the CNS. *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America*, 100(18), 10529–10533. <https://doi.org/10.1073/pnas.1834309100>
- Ibsen, M. S., Connor, M. and Glass, M. (2017). Cannabinoid CB1 and CB2 receptor signaling and bias. *Cannabis and cannabinoid research*, 2(1), 48–60. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0037>
- Imagawa, A. and Hanafusa, T. (2011). Fulminant type 1 diabetes—an important subtype in East Asia. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 27(8), 959–964. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1236>
- Ishii, Y., Yamaizumi, A., Kawakami, A., Islam, A., Choudhury, M. E., Takahashi, H., Yano, H. and Tanaka, J. (2015). Anti-inflammatory effects of noradrenaline on LPS-treated microglial cells: Suppression of NF- κ B nuclear translocation and subsequent STAT1 phosphorylation. *Neurochemistry international*, 90, 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2015.07.010>
- Jain, V., Pareek, A., Bhardwaj, Y. R., Sinha, S. K., Gupta, M. M. and Singh, N. (2022). Punicalagin and ellagic acid containing Punica granatum L. fruit rind extract prevents vincristine-induced neuropathic pain in rats: an in silico and in vivo evidence of GABAergic action and cytokine inhibition. *Nutritional neuroscience*, 25(10), 2149–2166. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1954293>
- Jakuš, V. and Rietbrock, N. (2004). Advanced Glycation End-Products and the Progress of Diabetic Vascular Complications. *Physiological Research*, 53(2), 131–142. <https://doi.org/10.33549/physiolres.930430>
- James, C. F., Tripathi, S., Karampatou, K., Gladston, D. V. and Pappachan, J. M. (2022). Pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy: a clinical update. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*, 56(1), 1-20. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2021.54670>
- Jang, H. N. and Oh, T. J. (2023). Pharmacological and Nonpharmacological Treatments for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes and Metabolism Journal*, 47(6), 743–756. <https://doi.org/10.4093/dmj.2023.0018>
- Jeong, H. J., Mitchell, V. A. and Vaughan, C. W. (2012). Role of 5-HT₁ receptor subtypes in the modulation of pain and synaptic transmission in rat spinal superficial dorsal horn. *British journal of pharmacology*, 165(6), 1956–1965. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01685.x>
- Jeong, S. H., Kim, H. H., Ha, S. E., Park, M. Y., Bhosale, P. B., Abusaliya, A., Park, K. Il, Heo, J. D., Kim, H. W. and Kim, G. S. (2022). Flavones: Six Selected Flavones and Their Related Signaling Pathways That Induce Apoptosis in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(18). <https://doi.org/10.3390/ijms231810965>
- Jin, D. mei, Xu, Y., Geng, D. feng and Yan, T. bin. (2010). Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 89(1), 10–15. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2010.03.021>
- Johansen, J. S., Harris, A. K., Rychly, D. J. and Ergul, A. (2005). Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. *Cardiovascular Diabetology*, 4, 1–11. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-4-5>

- Jongen, J. L. M., Hans, G., Benzon, H. T., Huygen, F. and Hartrick, C. T. (2014). Neuropathic Pain and Pharmacological Treatment. *Pain Practice*, 14(3), 283–295. <https://doi.org/10.1111/papr.12085>
- Jordan, C. J. and Xi, Z. X. (2019). Progress in brain cannabinoid CB2 receptor research: From genes to behavior. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 98, 208–220. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.12.026>
- Jucá, M. M., Cysne Filho, F. M. S., de Almeida, J. C., Mesquita, D. da S., Barriga, J. R. de M., Dias, K. C. F., Barbosa, T. M., Vasconcelos, L. C., Leal, L. K. A. M., Ribeiro, J. E. and Vasconcelos, S. M. M. (2018). Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. *Natural Product Research*, 34(5), 692–705. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1493588>
- Julien, B., Grenard, P., Teixeira-Clerc, F., Van Nhieu, J. T., Li, L., Karsak, M., Zimmer, A., Mallat, A. and Lotersztajn, S. (2005). Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver. *Gastroenterology*, 128, 742–755. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.12.050>
- Jung, U. J., Lee, M. K., Park, Y. B., Jeon, S. M. and Choi, M. S. (2013). Citrus flavonoids and insulin resistance: An animal model study. *Journal of medicinal food*, 16(10), 899–906.
- Kang, M.-K. and Kang, Y.-H. (2019). Tangeretin Ameliorates Podocyte Injury Through Blocking Epithelial to Mesenchymal Transition in High Glucose-exposed Podocytes and Diabetic Kidneys (P06-009-19). *Current Developments in Nutrition*, 3, nzz031.P06-009-19. <https://doi.org/10.1093/cdn/nzz031.p06-009-19>
- Katahira, M. (2009). A Proposal for a New Classification of Type 1 Diabetes Mellitus Based on Clinical and Immunological Evidence. *Recent Patents on Endocrine, Metabolic and Immune Drug Discovery*, 3(1), 54–59. <https://doi.org/10.2174/187221409787003029>
- Katona, I. and Freund, T. F. (2012). Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annual review of neuroscience*, 35, 529–558. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150420>
- Katzung, B. G., Masters, S. B. and Trevor, A. J. (Eds.). (2014). *Temel ve klinik farmakoloji*. Nobel Tıp Kitabevleri.
- Ke, Z., Tan, S., Li, H., Jiang, S., Li, Y., Chen, R., & Li, M. (2022). Tangeretin improves hepatic steatosis and oxidative stress through the Nrf2 pathway in high fat diet-induced nonalcoholic fatty liver disease mice. *Food & Function*, 13(5), 2782–2790. <https://doi.org/10.1039/d1fo02989d>
- Kikkawa, R. (2000). Chronic complications in diabetes mellitus. *British Journal of Nutrition*, 84(S2), S183–S185. <https://doi.org/10.1079/09658219738865>
- Ko, Y. C., Choi, H. S., Liu, R., Kim, J. H., Kim, S. L., Yun, B. S. and Lee, D. S. (2020). Inhibitory effects of tangeretin, a citrus peel-derived flavonoid, on breast cancer stem cell formation through suppression of Stat3 signaling. *Molecules*, 25(11), 2599. <https://doi.org/10.3390/molecules25112599>
- Kotsikorou, E., Madrigal, K. E., Hurst, D. P., Sharir, H., Lynch, D. L., Heynen-Genel, S., Milan, L. B., Chung, T. D., Seltzman, H. H., Bai, Y., Caron, M. G., Barak, L., Abood, M. E. and Reggio, P. H. (2011). Identification of the GPR55 agonist

- binding site using a novel set of high-potency GPR55 selective ligands. *Biochemistry*, 50(25), 5633–5647. <https://doi.org/10.1021/bi200010k>
- Kou, G., Li, Z., Wu, C., Liu, Y., Hu, Y., Guo, L., Xu, X. and Zhou, Z. (2018). Citrus Tangeretin Improves Skeletal Muscle Mitochondrial Biogenesis via Activating the AMPK-PGC1- α Pathway in Vitro and in Vivo: A Possible Mechanism for Its Beneficial Effect on Physical Performance. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(45), 11917–11925. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b04124>
- Kozłowska, A., Przekop, D. and Szostak-Węgierek, D. (2015). Flavonoids intake among Polish and Spanish students. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, 66(4), 319–325.
- Kremer, M., Megat, S., Bohren, Y., Wurtz, X., Nexon, L., Ceredig, R. A., Doridot, S., Massotte, D., Salvat, E., Yalcin, I. and Barrot, M. (2020). Delta opioid receptors are essential to the antiallodynic action of β 2-mimetics in a model of neuropathic pain. *Molecular pain*, 16, 174480692091293. <https://doi.org/10.1177/1744806920912931>
- Kremer, M., Salvat, E., Muller, A., Yalcin, I. and Barrot, M. (2016). Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience*, 338, 183–206. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.057>
- Kukić, J., Petrović, S. and Niketić, M. (2006). Antioxidant activity of four endemic *Stachys taxa*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(4), 725–729. <https://doi.org/10.1248/bpb.29.725>
- Kumar, A. and Jain, V. (2012). Impact of streptozotocin-induced diabetes on motor performance in rats. *Life sciences*, 91(11–12), 515–520.
- Kumar, A., Sharma, R., Patel, M., Singh, P., and Verma, R. (2025). Tangeretin enhances sedative activity of diazepam in Swiss mice: Behavioral and molecular insights. *Neuroscience*, 513, 1–10.
- Kumar, R. N., Chambers, W. A., and Pertwee, R. G. (2001). Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*, 56(11), 1059–1068. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2001.02269.x>
- Kurowska, E. M. and Manthey, J. A. (2004). Hypolipidemic Effects and Absorption of Citrus Polymethoxylated Flavones in Hamsters with Diet-Induced Hypercholesterolemia. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(10), 2879–2886. <https://doi.org/10.1021/jf035354z>
- La Manno, G., Siletti, K., Furlan, A., Gyllborg, D., Vinsland, E., Mossi Albiach, A., Mattsson Langseth, C., Khven, I., Lederer, A. R., Dratva, L. M., Johnsson, A., Nilsson, M., Lönnerberg, P., and Linnarsson, S. (2021). Molecular architecture of the developing mouse brain. *Nature*, 596(7870), 92–96. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03775-x>
- LaBuda, C. J., Koblish, M. and Little, P. J. (2005). Cannabinoid CB2 receptor agonist activity in the hindpaw incision model of postoperative pain. *European journal of pharmacology*, 527, 172–174. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.10.020>
- Lakshmi, A. and Subramanian, S. (2014). Chemotherapeutic effect of tangeretin, a polymethoxylated flavone studied in 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene induced mammary carcinoma in experimental rats. *Biochimie*, 99(1), 96–109.

<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.11.017>

- Landin-Olsson, M., Nilsson, K. O., Lernmark, Å. and Sundkvist, G. (1990). Islet cell antibodies and fasting C-peptide predict insulin requirement at diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia*, 33(9), 561–568. <https://doi.org/10.1007/BF00404145>
- Lanfume, L., and Hamon, M. (2000). Central 5-HT_{1A} receptors: Regional distribution and functional characteristics. *Nuclear medicine and biology*, 27(5), 429–435. [https://doi.org/10.1016/S0969-8051\(00\)00107-4](https://doi.org/10.1016/S0969-8051(00)00107-4)
- Lanlua, P., Prommahom, A. and Sricharoenvej, S. (2020). Increased number of activated microglia in rat spinal cord during early stage of diabetic induction. *Folia morphologica*, 79(3), 662–671. <https://doi.org/10.5603/FM.a2019.0136>
- Laporte, A. M., Fattaccini, C. M., Lombard, M. C., Chauveau, J. and Hamon, M. (1995). Effects of dorsal rhizotomy and selective lesion of serotonergic and noradrenergic systems on 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, and 5-HT₃ receptors in the rat spinal cord. *Journal of neural transmission (Vienna)*, 100(3), 207–223. <https://doi.org/10.1007/BF01276459>
- Lee, B., Shim, I., Lee, H. and Hahm, D. H. (2018). The polymethoxylated flavone, Tangeretin improves cognitive memory in rats experiencing a single episode of prolonged post-traumatic stress. *Animal Cells and Systems*, 22(1), 54–62. <https://doi.org/10.1080/19768354.2018.1426627>
- Lee, Y. B., Nagai, A. and Kim, S. U. (2002). Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *Journal of Neuroscience Research*, 69(1), 94–103. <https://doi.org/10.1002/jnr.10253>
- Lee, Y. Y., Lee, E. J., Park, J. S., Jang, S. E., Kim, D. H. and Kim, H. S. (2016). Anti-Inflammatory and Antioxidant Mechanism of Tangeretin in Activated Microglia. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 11(2), 294–305. <https://doi.org/10.1007/s11481-016-9657-x>
- Li, S., Pan, M. H., Lo, C. Y., Tan, D., Wang, Y., Shahidi, F. and Ho, C. T. (2009). Chemistry and health effects of polymethoxyflavones and hydroxylated polymethoxyflavones. *Journal of functional foods*, 7, 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2008.09.003>
- Li, S., Pan, M.-H., Wang, • Zhenyu, Lambros, T. and Ho, C.-T. (2008). Biological activity, metabolism and separation of polymethoxyflavonoids from Citrus peels. *Tree and Forestry Science and Biotechnology*, 2(1), 36–51. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:41686896>
- Li, S., Wang, Y., Dushenkov, S. and Ho, C. T. (2008). Bioavailability of polymethoxyflavones. *ACS Symposium Series*, 987, 233–245. <https://doi.org/10.1021/bk-2008-0987.ch016>
- Li, J., Wei, Q., Song, K., Wang, Y., Yang, Y., Li, M., ... and Yi, P. (2023). Tangeretin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting epithelial-mesenchymal transition via the PI3K/Akt pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1247800. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1247800>
- Li, X., Xie, P., Hou, Y., Chen, S., He, P., Xiao, Z., Zhan, J., Luo, D., Gu, M. and Lin, D. (2019). Tangeretin inhibits oxidative stress and inflammation via upregulating

- nrf-2 signaling pathway in collagen-induced arthritic rats. *Pharmacology*, 104(3–4), 187–195. <https://doi.org/10.1159/000501163>
- Liu, B. and Eisenach, J. C. (2005). Hyperexcitability of axotomized and neighboring unaxotomized sensory neurons is reduced days after perineural clonidine at the site of injury. *Journal of neurophysiology*, 94(5), 3159–3167. <https://doi.org/10.1152/jn.00623.2005>
- Liu, D., Liu, Y., Qian, X., Yang, J., Li, C., Zhu, L. and Zhou, J. (2023). Pharmacokinetic study on the effect of ligustrazine–tangeretin co-administration on the pharmacokinetics of ligustrazine and its potential mechanism in rats. *Pharmacology Research and Perspectives*, 11(2), 2–7. <https://doi.org/10.1002/prp2.1058>
- Liu, X., He, J., Gao, J. and Xiao, Z. (2022). Fluorocitrate and neurotrophin confer analgesic effects on neuropathic pain in diabetic rats via inhibition of astrocyte activation in the periaqueductal gray. *Neuroscience letters*, 768, 136378. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2021.136378>
- Liu, Y., Han, J., Zhou, Z. and Li, D. (2018). Tangeretin inhibits streptozotocin-induced cell apoptosis via regulating NF-κB pathway in INS-1 cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(3), 3286–3293. <https://doi.org/10.1002/jcb.27596>
- Llorca-Torralba, M., Borges, G., Neto, F., Micó, J. A. and Berrocoso, E. (2016). Noradrenergic locus coeruleus pathways in pain modulation. *Neuroscience*, 338, 93–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.05.057>
- Lu, J. S., Yang, L., Chen, J., Xiong, F. F., Cai, P., Wang, X. Y., Xiong, B. J., Chen, Z. H., Chen, L., Yang, J. and Yu, C. X. (2023). Basolateral amygdala astrocytes modulate diabetic neuropathic pain and may be a potential therapeutic target for koumine. *British journal of pharmacology*, 180(10), 1408–1428. <https://doi.org/10.1111/bph.16011>
- Luongo, L., Palazzo, E., Tambaro, S., Giordano, C., Gatta, L., Scafuro, M. A., Rossi, F. S., Lazzari, P., Pani, L., de Novellis, V., Malcangio, M. and Maione, S. (2010). 1-(2',4'-Dichlorophenyl)-6-methyl-N-cyclohexylamine-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazole-3-carboxamide, a novel CB2 agonist, alleviates neuropathic pain through functional microglial changes in mice. *Neurobiology of disease*, 37(1), 177–185. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.09.021>
- Ma, C., Zhang, M., Liu, L., Zhang, P., Liu, D., Zheng, X., Zhong, X. and Wang, G. (2021). Low-dose cannabinoid receptor 2 agonist induces microglial activation in a cancer pain-morphine tolerance rat model. *Life sciences*, 264, 118635. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118635>
- Mackie, K. (2006). Mechanisms of CB1 receptor signaling: Endocannabinoid modulation of synaptic strength. *International journal of obesity*, 30 (Suppl 1), S19–S23. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803273>
- Manengu, C., Zhu, C. H., Zhang, G. D., Tian, M. M., Lan, X. B., Tao, L. J., Ma, L., Liu, Y., Yu, J. Q. and Liu, N. (2025). Metabotropic glutamate receptor 5: A potential target for neuropathic pain treatment. *Current neuropharmacology*, 23(3), 276–294. <https://doi.org/10.2174/1570159X23666241011163035>
- Manthey, J. A., Cesar, T. B., Jackson, E. and Mertens-Talcott, S. (2011). Pharmacokinetic

- study of nobiletin and tangeretin in rat serum by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(1), 145–151. <https://doi.org/10.1021/jf1033224>
- Marcovecchio, M. L., Lucantoni, M. and Chiarelli, F. (2011). Role of chronic and acute hyperglycemia in the development of diabetes complications. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 13(3), 389–394. <https://doi.org/10.1089/dia.2010.0146>
- Maresz, K., Carrier, E. J., Ponomarev, E. D., Hillard, C. J. and Dittel, B. N. (2005). Modulation of the cannabinoid CB2 receptor in microglial cells in response to inflammatory stimuli. *Journal of neurochemistry*, 95, 437–445. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03380.x>
- Marlier, L., Teilhac, J. R., Cerruti, C. and Privat, A. (1991). Autoradiographic mapping of 5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, and 5-HT₂ receptors in the rat spinal cord. *Brain research*, 550(1), 15–23. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90400-P](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90400-P)
- Martikainen, I. K., Hagelberg, N., Jääskeläinen, S. K., Hietala, J. and Pertovaara, A. (2018). Dopaminergic and serotonergic mechanisms in the modulation of pain: In vivo studies in human brain. *European journal of pharmacology*, 834, 337–345. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.07.038>
- Martikainen, I. K., Hirvonen, J., Kajander, J., Hagelberg, N., Mansikka, H., Någren, K., Hietala, J. and Pertovaara, A. (2007). Correlation of human cold pressor pain responses with 5-HT_{1A} receptor binding in the brain. *Brain research*, 1172, 21–31. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.07.036>
- Mason, L., Moore, R. A., Derry, S., Edwards, J. E. and McQuay, H. J. (2004). Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *British Medical Journal*, 328(7446), 991–994. <https://doi.org/10.1136/bmj.38042.506748.ee>
- Matsuzaki, K. and Ohizumi, Y. (2021). Beneficial effects of citrus-derived polymethoxylated flavones for central nervous system disorders. *Nutrients*, 13(1), 145. <https://doi.org/10.3390/nu13010145>
- Mauvais-Jarvis, F., Sobngwi, E., Porcher, R., Riveline, J. P., Kevorkian, J. P., Vaisse, C., Charpentier, G., Guillausseau, P.J., Vexiau, P. and Gautier, J. F. (2004). Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of β -cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes*, 53(3), 645–653. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.645>
- Max, M. B., Lynch, S. A., Muir, J., Shoaf, S. E., Smoller, B., & Dubner, R. (1992). Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *New England Journal of Medicine*, 326(19), 1250–1256. <https://doi.org/10.1056/NEJM19920507326190>
- Mendlik, M. T. and Uritsky, T. J. (2015). Treatment of Neuropathic Pain. *Current Treatment Options in Neurology*, 17(12). <https://doi.org/10.1007/s11940-015-0381-2>
- Merger, S. R., Leslie, R. D. and Boehm, B. O. (2013). The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. *Diabetic Medicine*, 30(2), 170–178. <https://doi.org/10.1111/dme.12048>

- Mertens-Talcott, S. U., De Castro, W. V., Manthey, J. A., Derendorf, H. and Butterweck, V. (2007). Polymethoxylated flavones and other phenolic derivatives from citrus in their inhibitory effects on P-glycoprotein-mediated transport of talinolol in Caco-2 cells. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(7), 2563-2568. <https://doi.org/10.1021/jf063138v>
- Mico, J. A., Berrocoso, E., Ortega-Álvarez, A., Gibert-Rahola, J. and Rojas-Corrales, M. O. (2006). The role of 5-HT_{1A} receptors in research strategy for extensive pain treatment. *Current topics in medicinal chemistry*, 6(18), 1997–2003. <https://doi.org/10.2174/156802606778522195>
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in neurobiology*, 66(6), 355–474. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(02\)00009-6](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00009-6)
- Mokhtar, N., Doly, S. and Courteix, C. (2023). Diabetic neuropathic pain and serotonin: What is new in the last 15 years? *Biomedicines*, 11(7), 1924. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071924>
- Morales, P., Hurst, D. P. and Reggio, P. H. (2017). Molecular targets of the phytocannabinoids: A complex picture. In A. D. Kinghorn, H. Falk, and J. Kobayashi (Eds.), *Progress in the chemistry of organic natural products* (Vol. 103, pp. 103–131). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_4
- Murphy, R. M. and Zemlan, F. P. (1990). Selective serotonin_{1A/1B} agonists differentially affect spinal nociceptive reflexes. *Neuropharmacology*, 29(5), 463–468. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(90\)90168-Q](https://doi.org/10.1016/0028-3908(90)90168-Q)
- Mustapić, D. Š., Debeljak, Ž., Maleš, Ž. and Bojčić, M. (2018). The inhibitory effect of flavonoid aglycones on the metabolic activity of CYP3A4 enzyme. *Molecules*, 23(10), 1–12. <https://doi.org/10.3390/molecules23102553>
- Naguib, M., Xu, J. J., Diaz, P., Brown, D. L., Cogdell, D., Bie, B., Hu, J., Craig, S. and Hittelman, W. N. (2012). Prevention of paclitaxel-induced neuropathy through activation of the central cannabinoid type 2 receptor system. *Anesthesia and analgesia*, 114, 1104–1120. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31824b0191>
- Nicholson, R., Dixon, A. K., Spanswick, D. and Lee, K. (2005). Noradrenergic receptor mRNA expression in adult rat superficial dorsal horn and dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience letters*, 380(3), 316–321. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.01.079>
- Nielsen, S. E., Breinholt, V., Cornett, C. and Dragsted, L. O. (2000). Biotransformation of the citrus flavone tangeretin in rats. Identification of metabolites with intact flavane nucleus. *Food and Chemical Toxicology*, 38(9), 739–746. [https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(00\)00072-7](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(00)00072-7)
- Obermeier, M. T., White, R. E. and Yang, C. S. (1995). Effects of bioflavonoids on hepatic p450 activities. *Xenobiotica*, 25(6), 575–584. <https://doi.org/10.3109/00498259509061876>
- Oh, J. (2020). Clinical spectrum and diagnosis of diabetic neuropathies. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 35(5), 1059. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7487299/>
- Ohtani, H., Ikegawa, T., Honda, Y., Kohyama, N., Morimoto, S., Shoyama, Y., Juichi, M., Naito, M., Tsuruo, T. and Sawada, Y. (2007). Effects of various

- methoxyflavones on vincristine uptake and multidrug resistance to vincristine in P-gp-overexpressing K562/ADM cells. *Pharmaceutical Research*, 24(10), 1936–1943. <https://doi.org/10.1007/s11095-007-9320-6>
- Omar, H. A., Mohamed, W. R., Arab, H. H. and Arafa, E. S. A. (2015). Tangeretin alleviates cisplatin-induced acute hepatic injury in rats: Targeting MAPKs and apoptosis. *PLoS ONE*, 11(3), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151649>
- Ong, K.W., Hsu, A., Song, L., Huang, D. and Tan, B.K. (2011). Polyphenols-rich *Vernonia amygdalina* shows anti-diabetic effects in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology*, 133 (2), 598-607. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.046>
- Orbay, E. (2017). Diyabetin komplikasyonları. *Türkiye Klinikleri Nutrition and Dietetics-Special Topics*, 3(3), 135-140. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-diyabetin-komplikasyonlari-80365.html>
- Ossipov, M. H., Dussor, G. O. and Porreca, F. (2010). Central modulation of pain. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3779–3787. <https://doi.org/10.1172/JCI43766>
- Oyama, T., Miyasita, Y., Watanabe, H. and Shirai, K. (2006). The role of polyol pathway in high glucose-induced endothelial cell damages. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 73(3), 227–234. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.02.010>
- Özkara, A. ve Başer, D. A. (2015). Önleme. *Türkiye Klinikleri Endocrinology-Special Topics*, 8(2), 30-34. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-onleme-72134.html>
- Öztürk, F. Y. ve Altuntas, Y. (2015). Gestasyonel diabetes mellitus/gestational diabetes mellitus. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 49(1), 1-10. <https://doi.org/10.5350/SEMB.20150317014238>
- Pacher, P., Bátkai, S. and Kunos, G. (2006). The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacological reviews*, 58(3), 389–462. <https://doi.org/10.1124/pr.58.3.2>
- Pan, M. H., Lai, C. S. and Ho, C. T. (2010). Anti-inflammatory activity of natural dietary flavonoids. *Food and Function*, 1(1), 15–31. <https://doi.org/10.1039/c0fo00103a>
- Panche, A. N., Diwan, A. D. and Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Pangestika, I., Oksal, E., Muhammad, T. S. T., Amir, H., Syamsumir, D. F., Wahid, M. E. A. and Andriani, Y. (2020). Inhibitory effects of tangeretin and trans-ethyl caffeate on the HMG-CoA reductase activity: Potential agents for reducing cholesterol levels. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(8), 1947-1960. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.06.010>
- Papathodorou, K., Banach, M., Bekiari, E., Rizzo, M. and Edmonds, M. (2018). Complications of Diabetes 2017 Konstantinos. *Journal of Diabetes Research*, 2018, Arti, 4.
- Paravattil, B., Wilby, K. J. and Turgeon, R. (2016). Topiramate monotherapy for weight reduction in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 114, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.002>

- Parsey, R. V., Slifstein, M., Hwang, D. R., Abi-Dargham, A., Simpson, N., Mawlawi, O., Guo, N. N., Van Heertum, R., Mann, J. J. and Laruelle, M. (2000). Validation and reproducibility of measurement of 5-HT_{1A} receptor parameters with [carbonyl-¹¹C]WAY-100635 in humans: Comparison of arterial and reference tissue input functions. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 20(7), 1111–1133. <https://doi.org/10.1097/00004647-200007000-00011>
- Peng, B., Hu, J., Sun, Y., Huang, Y., Peng, Q., Zhao, W., Xu, W. and Zhu, L. (2024). Tangeretin alleviates inflammation and oxidative response induced by spinal cord injury by activating the Sesn2/Keap1/Nrf2 pathway. *Phytotherapy Research*, 38(9), 4555–4569. <https://doi.org/10.1002/ptr.8294>
- Perez-Favila, A., Martinez-Fierro, M. L., Rodriguez-Lazalde, J. G., Cid-Baez, M. A., Zamudio-Osuna, M. D. J., Martinez-Blanco, M. D. R., Mollinedo-Montaña, F. E., Rodriguez-Sanchez, I. P., Castañeda-Miranda, R. and Garza-Veloz, I. (2019). Current therapeutic strategies in diabetic foot ulcers. *Medicina (Lithuania)*, 55(11), 1–21. <https://doi.org/10.3390/medicina55110714>
- Peroutka, S. J. (1988). 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes: Molecular, biochemical and physiological characterization. *Trends in Neurosciences*, 11(11), 496–500. [https://www.cell.com/trends/neurosciences/abstract/0166-2236\(88\)90011-2](https://www.cell.com/trends/neurosciences/abstract/0166-2236(88)90011-2)
- Pertovaara, A. (2006). Noradrenergic pain modulation. *Progress in neurobiology*, 80(2), 53–83. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.08.001>
- Pertwee, R. G. (2015). Endocannabinoids and their pharmacological actions. *Handbook of experimental pharmacology*, 231, 1–37. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_1
- Pertwee, R. G., Howlett, A. C., Abood, M. E., Alexander, S. P., Di Marzo, V., Elphick, M. R., Greasley, P. J., Hansen, H. S., Kunos, G., Mackie, K., Mechoulam, R. and Ross, R. A. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: Beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacological reviews*, 62(4), 588–631. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003004>
- Petersen, E. A., Stauss, T. G., Scowcroft, J. A., Brooks, E. S., White, J. L., Sills, S. M., ... and Mekhail, N. A. (2021). Effect of high-frequency (10-kHz) spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA neurology*, 78(6), 687–698. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0538>
- Pfeifer, C. W., Walsh, J. T., Santeford, A., Lin, J. B., Beatty, W. L., Terao, R., Liu, Y. A., Hase, K., Ruzycki, P. A. and Apte, R. S. (2023). Dysregulated CD200–CD200R signaling in early diabetes modulates microglia-mediated retinopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 120(45), e2308214120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2308214120>
- Pham, M., Oikonomou, D., Hornung, B., Weiler, M., Heiland, S., Bäumer, P., Kollmer, J., Nawroth, P. P. and Bendszus, M. (2015). Magnetic resonance neurography detects diabetic neuropathy early and with Proximal Predominance. *Annals of Neurology*, 78(6), 939–948. <https://doi.org/10.1002/ana.24524>
- Pop-Busui, R., Boulton, A. J. M., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. A., Sosenko, J. M. and Ziegler, D. (2017). Diabetic neuropathy: A position statement

- by the American diabetes association. *Diabetes Care*, 40(1), 136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
- Prinz, M., Jung, S. and Priller, J. (2019). Microglia biology: One century of evolving concepts. *Cell*, 179(2), 292–311. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.053>
- Qin, D. and Jiang, Y. R. (2020). Tangeretin Inhibition of High-Glucose-Induced IL-1 β , IL-6, TGF- β 1, and VEGF Expression in Human RPE Cells. *Journal of diabetes research*, 2020(1), 9490642. <https://doi.org/10.1155/2020/9490642>
- Quintero, J. M., Diaz, L. E., Galve-Roperh, I., Bustos, R. H., Leon, M. X., Beltran, S. and Dodd, S. (2024). The endocannabinoid system as a therapeutic target in neuropathic pain: A review. *Expert opinion on therapeutic targets*, 28(9), 739–755. <https://doi.org/10.1080/14728222.2024.2407824>
- Rabiner, E. A., Messa, C., Sargent, P. A., Husted-Kjaer, K., Montgomery, A., Lawrence, A. D., Bench, C. J., Gunn, R. N., Cowen, P. and Grasby, P. M. (2002). A database of [(11)C]WAY-100635 binding to 5-HT_{1A} receptors in normal male volunteers. *NeuroImage*, 15(3), 620–632. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0984>
- Racz, I., Nadal, X., Alferink, J., Baños, J. E., Rehnelt, J., Martín, M., Pintado, B., Gutierrez-Adan, A., Sanguino, E., Manzanares, J., Zimmer, A. and Maldonado, R. (2008). Crucial role of CB₂ cannabinoid receptor in the regulation of central immune responses during neuropathic pain. *The journal of neuroscience*, 28(46), 12125–12135. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3400-08.2008>
- Rains, C. and Bryson, H. M. (1995). Topical Capsaicin: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential in Post-Herpetic Neuralgia, Diabetic Neuropathy and Osteoarthritis. *Drugs and Aging*, 7(4), 317–328. <https://doi.org/10.2165/00002512-199507040-00007>
- Ravikumar, V., Ahmed, A. and Anjankar, A. (2023). A Review on Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Cureus*, 15(10). <https://doi.org/10.7759/cureus.47915>
- Riad, M., García, S., Watkins, K. C., Jodoin, N., Doucet, E., Langlois, X., el Mestikawy, S., Hamon, M. and Descarries, L. (2000). Somatodendritic localization of 5-HT_{1A} and preterminal axonal localization of 5-HT_{1B} serotonin receptors in adult rat brain. *Journal of comparative neurology*, 417(2), 181–194. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(20000207\)417:2<181::AID-CNE4>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(20000207)417:2<181::AID-CNE4>3.0.CO;2-A)
- Rojas, P. S. and Fiedler, J. L. (2016). What do we really know about 5-HT_{1A} receptor signaling in neuronal cells? *Frontiers in cellular neuroscience*, 10, 272. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00272>
- Romero-Sandoval, A., Nutile-McMenemy, N. and DeLeo, J. A. (2008). Spinal microglial and perivascular cell cannabinoid receptor type 2 activation reduces behavioral hypersensitivity without tolerance after peripheral nerve injury. *Anesthesiology*, 108(4), 722–734. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318167af74>
- Romero-Sandoval, E. A., Kolano, A. L., and Alvarado-Vazquez, P. A. (2017). Cannabis and cannabinoids for chronic pain. *Current rheumatology reports*, 19, 67. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0693-1>
- Rooprai, H. K., Kandaneeratchi, A., Maidment, S. L., Christidou, M., Trillo-Pazos, G.,

- Dexter, D. T., Rucklidge, G. J., Widmer, W. and Pilkington, G. J. (2001). Evaluation of the effects of swainsonine, captopril, tangeretin and nobiletin on the biological behaviour of brain tumour cells in vitro. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 27(1), 29–39. <https://doi.org/10.1046/j.0305-1846.2000.00298.x>
- Rooprai, H. K., Kandaneeratchi, A., Maidment, S. L., Christidou, M., Trillo-Pazos, G., Dexter, D. T., Rucklidge, G. J., Widmer, W. and Pilkington, G. J. (2001). Evaluation of the effects of swainsonine, captopril, tangeretin and nobiletin on the biological behaviour of brain tumour cells in vitro. *Neuropathology and applied neurobiology*, 27(1), 29–39. <https://doi.org/10.1046/j.0305-1846.2000.00298.x>
- Ryberg, E., Larsson, N., Sjögren, S., Hjorth, S., Hermansson, N. O., Leonova, J., Elebring, T., Nilsson, K., Drmota, T. and Greasley, P. J. (2007). The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *British journal of pharmacology*, 152(7), 1092–1101. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707460>
- Sagar, D. R., Kelly, S., Millns, P. J., O'Shaughnessey, C. T., Kendall, D. A. and Chapman, V. (2005). Inhibitory effects of CB1 and CB2 receptor agonists on responses of DRG neurons and dorsal horn neurons in neuropathic rats. *European journal of neuroscience*, 22, 371–379. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04206.x>
- Saijo, K. and Glass, C. K. (2011). Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nature reviews immunology*, 11(11), 775–787. <https://doi.org/10.1038/nri3086>
- Satsu, H., Manabe, Y., Totsuka, M., Kawakami, A., Miyamoto, Y. and Shimizu, M. (2021). Polymethoxyflavones tangeretin and nobiletin inhibit human SGLT1-mediated glucose transport and suppress postprandial hyperglycemia in mice. *Nutrients*, 13(10), 3382. <https://doi.org/10.3390/nu13103382>
- Schernthaner, G., Hink, S., Kopp, H. P., Muzyka, B., Streit, G. and Kroiss, A. (2001). Progress in the characterization of slowly progressive autoimmune diabetes in adult patients (LADA or type 1,5 diabetes). *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 109(SUPPL. 2), 94–108. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18573>
- Schreiber, A. K. (2015). Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World Journal of Diabetes*, 6(3), 432. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.432>
- Sedik, A.A. and Elgohary, R. (2023). Neuroprotective effect of tangeretin against chromium-induced acute brain injury in rats: targeting Nrf2 signaling pathway, inflammatory mediators, and apoptosis. *Inflammopharmacol.* 31, 1465–1480. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01167-3>
- Semba, R. D., Huang, H., Luty, G. A., Van Eyk, J. E. and Hart, G. W. (2014). The role of O-GlcNAc signaling in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Proteomics - Clinical Applications*, 8(3–4), 218–231. <https://doi.org/10.1002/prca.201300076>
- Shen, N., Wang, T., Gan, Q., Liu, S., Wang, L. and Jin, B. (2022). Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. *Food Chemistry*, 383(February), 132531. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132531>
- Shiue, S. J., Peng, H. Y., Lin, C. R., Wang, S. W., Rau, R. H. and Cheng, J. K. (2017). Continuous intrathecal infusion of cannabinoid receptor agonists attenuates nerve

- ligation-induced pain in rats. *Regional anesthesia and pain medicine*, 42, 499–506. <https://rapm.bmj.com/content/42/4/499.abstract>
- Shu, Z., Yang, B., Zhao, H., Xu, B., Jiao, W., Wang, Q., Wang, Z. and Kuang, H. (2014). Tangeretin exerts anti-neuroinflammatory effects via NF- κ B modulation in lipopolysaccharide-stimulated microglial cells. *International immunopharmacology*, 19(2), 275–282. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.01.011>
- Sima, A. A.F. and Sugimoto, K. (1999). Experimental diabetic neuropathy: An update. *Diabetologia*, 42(7), 773–788. <https://doi.org/10.1007/s001250051227>
- Singh, R., Kishore, L. and Kaur, N. (2014). Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions. *Pharmacological Research*, 80, 21–35. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.12.005>
- Sinnreich, M., Taylor, B. V. and Dyck, P. J. B. (2005). Diabetic neuropathies: Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist*, 11(2), 63–79. <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000156314.24508.ed>
- Smith, A. G. and Singleton, J. R. (2012). Diabetic neuropathy. Continuum: lifelong learning in neurology, 18(1), 60–84. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000411568.34085.3e>
- Sommer, C. (2004). Serotonin in pain and analgesia: Actions in the periphery. *Molecular Neurobiology*, 30(2), 117–125. <https://doi.org/10.1385/MN:30:2:117>
- Ständer, S., Schmelz, M., Metze, D., Luger, T., and Rukwied, R. (2005). Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *Journal of dermatological science*, 38, 177–188. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2005.01.007>
- Sueto, D., I, E., Onishi, A. and Tsuda, M. (2025). Spinal dorsal horn neurons involved in the alleviating effects of cannabinoid receptor agonists on neuropathic allodynia-like behaviors in rats. *Journal of pharmacological sciences*, 157(4), 253–260. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2025.02.008>
- Suguro, R., Pang, X. cong, Yuan, Z. wen, Chen, S. yao, Zhu, Y. Z. and Xie, Y. (2019). Combinational applicaton of silybin and tangeretin attenuates the progression of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in mice via modulating lipid metabolism. *Pharmacological Research*, 151, 104519. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104519>
- Sun, P., Huang, R., Qin, Z. and Liu, F. (2022). Influence of Tangeretin on the Exponential Regression of Inflammation and Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Nephropathy. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 194(9), 3914–3929. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-03920-w>
- Sundaram, R., Shanthi, P. and Sachdanandam, P. (2014). Effect of tangeretin, a polymethoxylated flavone on glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 21(6), 793–799. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.01.007>Get rights and content
- Susam, S., İlhan, N., Tedik, F., Berk, B. and İlhan, A. Ş. (2023). The protective effect of tangeretin and pomegranate separately and in combination on ethanol-induced acute gastric ulcer model. *Cukurova Medical Journal*, 48(3), 859–867.

<https://doi.org/10.17826/cumj.1314757>

- Svizenska, I., Dubovy, P. and Sulcova, A. (2008). Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures—A short review. *Pharmacology, biochemistry and behavior*, 90, 501–511. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.05.010>
- Şepboy, A.E. (2022). *Linalool’ün Diabetik Nöropati Modeli Oluşturulmuş Sıçanlardaki Antihiperaljezik ve Antiallodinik Etkilerinin Araştırılması*, Yüksek Lisans Tezi. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Tahrani, A. A., Askwith, T. and Stevens, M. J. (2010). Emerging drugs for diabetic neuropathy. *Expert opinion on emerging drugs*, 15(4), 661-683. <https://doi.org/10.1517/14728214.2010.512610>
- Tan, E.(2009) *Nöropatik ağrı tanı ve tedavi kılavuzu*. Tan, E. (Ed.). Cortex iletişim Hizmetleri.
- Tanaka, M., Sackett, S. and Zhang, Y. (2020). Endocannabinoid modulation of microglial phenotypes in neuropathology. *Frontiers in neurology*, 11, 87. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00087>
- Tao, Y., Li, L., Jiang, B., Feng, Z., Yang, L., Tang, J., Chen, Q., Zhang, J., Tan, Q., Feng, H., Chen, Z. and Zhu, G. (2016). Cannabinoid receptor-2 stimulation suppresses neuroinflammation by regulating microglial M1/M2 polarization through the cAMP/PKA pathway in an experimental GMH rat model. *Brain, behavior, and immunity*, 58, 118–129. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.05.020>
- Tavares, I., Costa-Pereira, J. T. and Martins, I. (2021). Monoaminergic and opioidergic modulation of brainstem circuits: New insights into the clinical challenges of pain treatment? *Frontiers in pain research (Lausanne, Switzerland)*, 2, 696515. <https://doi.org/10.3389/fpain.2021.696515>
- Temmermand, R., Barrett, J. E. and Fontana, A. C. K. (2022). Glutamatergic systems in neuropathic pain and emerging non-opioid therapies. *Pharmacological research*, 185, 106492. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106492>
- Terzi, M., Cengiz, N. ve Onar, M. K. (2004). Diyabetik nöropati. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 21(1). 39-49. <https://dergipark.org.tr/en/pub/omujecm/issue/20393/215906>
- Tesfaye, S. (2009). Advances in the management of diabetic peripheral neuropathy. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 3(2), 136–143. <https://doi.org/10.1097/SPC.0b013e32832b7df5>
- Tesfaye, S. (2010). Recent advances in the management of diabetic distal symmetrical polyneuropathy. *Journal of Diabetes Investigation*, 2(1), 33–42. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00083.x>
- Thapa, D., Cairns, E. A., Szczesniak, A. M., Toguri, J. T., Caldwell, M. D., and Kelly, M. E. M. (2018). The cannabinoids Delta(8)THC, CBD, and HU-308 act via distinct receptors to reduce corneal pain and inflammation. *Cannabis and cannabinoid research*, 3, 11–20. <https://doi.org/10.1089/can.2017.0041>
- Thomas, C. C. and Philipson, L. H. (2015). Update on Diabetes Classification. *Medical Clinics of North America*, 99(1), 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.08.015>

- Ting, Y., Chiou, Y. S., Jiang, Y., Pan, M. H., Lin, Z. and Huang, Q. (2015). Safety evaluation of tangeretin and the effect of using emulsion-based delivery system: Oral acute and 28-day sub-acute toxicity study using mice. *Food Research International*, 74, 140. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.04.031>
- Ting, Y., Jiang, Y., Lan, Y., Xia, C., Lin, Z., Rogers, M. A. and Huang, Q. (2015). Viscoelastic Emulsion Improved the Bioaccessibility and Oral Bioavailability of Crystalline Compound: A Mechanistic Study Using in Vitro and in Vivo Models. *Molecular Pharmaceutics*, 12(7), 2229–2236. <https://doi.org/10.1021/mp5007322>
- Tripathi, B. K. and Srivastava, A. K. (2006). Diabetes mellitus: Complications and therapeutics. *Medical Science Monitor*, 12(7), 130–147.
- Tripoli, E., Guardia, M. La, Giammanco, S., Majo, D. Di and Giammanco, M. (2007). Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review. *Food Chemistry*, 104(2), 466–479. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.11.054>
- Tsuda, M., Ueno, H., Kataoka, A., Tozaki-Saitoh, H. and Inoue, K. (2008). Activation of dorsal horn microglia contributes to diabetes-induced tactile allodynia via extracellular signal-regulated protein kinase signaling. *Glia*, 56(4), 378–386. <https://doi.org/10.1002/glia.20623>
- Turan Yücel, N., Can, Ö.D. and Demir Özkay, Ü. (2020). Catecholaminergic and opioidergic system mediated effects of reboxetine on diabetic neuropathic pain. *Psychopharmacology*, 237 (4), 1131–1145. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05443-5>
- Türk Diyabet Vakfı (TDV). (2025). 1. Bölüm: Diabetes mellitus tanı, sınıflama ve izlem kriterleri. Diyabet tanı ve tedavi rehberi 2025. *Türkiye diyabet akademisi yayınları*, ISBN 978-625-94103-3-3. <https://doi.org/10.1007/s001250051355>
- Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği (TEMED). (2024). Temd diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. ISBN: 978-625-99759-2-47.
- Üçel, U.İ., Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü. and Öztürk, Y. (2015). Antihyperalgesic and antiallodynic effects of mianserin on diabetic neuropathic pain: a study on mechanism of action. *European Journal of Pharmacology*, 756, 92–106. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.02.048>
- Uludağ, M. O. (2010). Diyabete Bağlı İkincil Hastalıklar (Komplikasyonlar). *Mised*, 24, 39–40.
- Ulugol, A., Karadag, H. C., Tamer, M., Firat, Z., Aslantas, A. and Dokmeci, I. (2002). Involvement of adenosine in the anti-allodynic effect of amitriptyline in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neuroscience Letters*, 328(2), 129–132. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00491-3](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00491-3)
- Vadivelu, N., Kai, A., Maslin, B., Kodumudi, G., Legler, A. and Berger, J. M. (2015). Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 95–105. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S32193>
- Vanhoecke, B. W., Delporte, F., Van Braeckel, E., Heyerick, A., Depypere, H. T.,

- Nuytinck, M., De Keukeleire, D. and Bracke, M. E. (2005). A safety study of oral tangeretin and xanthohumol administration to laboratory mice. *In Vivo*, 19(1), 103–108.
- Vanhoecke, B. W., Delporte, F., Van Braeckel, E., Heyerick, A., Depypere, H. T., Nuytinck, M., Keukeleire, D.D. and Bracke, M. E. (2005). A safety study of oral tangeretin and xanthohumol administration to laboratory mice. *In vivo*, 19(1), 103–107. <https://iv.iarjournals.org/content/invivo/19/1/103.full.pdf>
- Vinik, A. I., Bril, V., Kempler, P., Litchy, W. J., Tesfaye, S., Price, K. L. and Bastyr, E. J. (2005). Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the protein kinase C β -inhibitor ruboxistaurin mesylate during a 1-year, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Clinical Therapeutics*, 27(8), 1164–1180. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.08.001>
- Vinik, A. I., Nevoret, M. L., Casellini, C. and Parson, H. (2013). Diabetic Neuropathy. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 42(4), 747–787. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.06.001>
- Van Sickle, M. D., Duncan, M., Kingsley, P. J., Mouihate, A., Urbani, P., Mackie, K., Stella, N., Makriyannis, A., Piomelli, D., Davison, J. S., Marnett, L. J., Di Marzo, V., Pittman, Q. J., Patel, K. D. and Sharkey, K. A. (2005). Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*, 310(5746), 329–332. <https://doi.org/10.1126/science.1115740>
- Walter, L., Franklin, A., Witting, A., Wade, C., Xie, Y., Kunos, G., Mackie, K. and Stella, N. (2003). Nonpsychotropic cannabinoid receptors regulate microglial cell migration. *Journal of neuroscience*, 23, 1398–1405. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-04-01398.2003>
- Wang, C., Hao, H., He, K., An, Y., Pu, Z., Gamper, N., Zhang, H., and Du, X. (2021). Neuropathic injury-induced plasticity of GABAergic system in peripheral sensory ganglia. *Frontiers in pharmacology*, 12, 702218. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.702218>
- Wang, L., Zhai, W., Jiang, D., Jiang, N., Yan, J., Jiang, H., & Wang, M. (2025). Tangeretin Suppresses Fumonisin Production by Modulating an NmrA-and HSCARG-like Protein in *Fusarium verticillioides*. *Journal of Fungi*, 11(4), 313. <https://doi.org/10.3390/jof11040313>
- Wang, Q., Xie, Y., Ma, S., Luo, H. and Qiu, Y. (2024). Role of microglia in diabetic neuropathic pain. *Frontiers in cell and developmental biology*, 12, 1421191. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1421191>
- Wang, Y., Zang, W., Ji, S., Cao, J. and Sun, C. (2019). Three polymethoxyflavones purified from Ougan (*Citrus reticulata* Cv. Suavissima) inhibited LPS-induced NO elevation in the neuroglia BV-2 cell line via the JAK2/STAT3 pathway. *Nutrients*, 11(4), 791. <https://doi.org/10.3390/nu11040791>
- Wani, I., Koppula, S., Balda, A., Thekkekkara, D., Jamadagni, A., Walse, P., Manjula, S. N. and Kopalli, S. R. (2024). An update on the potential of tangeretin in the management of neuroinflammation-mediated neurodegenerative disorders. *Life (Basel, Switzerland)*, 14(4), 504. <https://doi.org/10.3390/life14040504>
- Weiss, J., Gattuso, G., Barreca, D. and Haefeli, W. E. (2020). Nobiletin, sinensetin, and

- tangeretin are the main perpetrators in clementines provoking food-drug interactions in vitro. *Food Chemistry*, 319(February), 126578. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.126578>
- Wu, J. (2019). Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: Yesterday, today, and tomorrow. *Acta pharmacologica sinica*, 40, 297–299. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0210-3>
- Wu, J., Hocevar, M., Bie, B., Foss, J. F. and Naguib, M. (2019). Cannabinoid type 2 receptor system modulates paclitaxel-induced microglial dysregulation and central sensitization in rats. *The journal of pain*, 20(4), 501–514. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.007>
- Wu, J., Hu, H. and Li, X. (2025). Spinal neuron-glia crosstalk and ion channel dysregulation in diabetic neuropathic pain. *Frontiers in immunology*, 16, 1480534. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1480534>
- Wu, C., Zhao, J., Chen, Y., Li, T., Zhu, R., Zhu, B. and Zhang, Y. (2018). Tangeretin protects human brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation-induced injury. *Journal of Cellular Biochemistry*, 120(4), 4883–4891. <https://doi.org/10.1002/jcb.27762>
- Wu, Jianzhi, Huang, G., Li, Y. and Li, X. (2020). Flavonoids from *Aurantii Fructus Immaturus* and *Aurantii Fructus*: Promising phytomedicines for the treatment of liver diseases. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 15(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s13020-020-00371-5>
- Wu, Jing, Zhao, Y. M. and Deng, Z. K. (2017). Tangeretin ameliorates renal failure via regulating oxidative stress, NF- κ B–TNF- α /iNOS signalling and improves memory and cognitive deficits in 5/6 nephrectomized rats. *Inflammopharmacology*, 26(1), 119–132. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0394-4>
- Walle, T. (2007). Methoxylated flavones, a superior cancer chemopreventive flavonoid subclass?. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 17, No. 5, pp. 354–362). <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2007.05.002>
- World Health Organisation (WHO) (1999). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*.
- World Health Organisation (WHO) (2019). Classification of diabetes mellitus. ISBN 978-92-4-151570-2
- Xi, W., Zhang, Y., Sun, Y., Shen, Y., Ye, X. and Zhou, Z. (2014). Phenolic compositions in the pulps of Chinese wild mandarin pulps (*Citrus reticulata* Blanco.) and their antioxidant properties. *Industrial Crops and Products*, 52, 466–474. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2013.11.016>
- Xiang, H., Schevzov, G., Gunning, P., Williams, H. M. and Silink, M. (2002). A comparative study of growth-inhibitory effects of isoflavones and their metabolites on human breast and prostate cancer cell lines. *Nutrition and Cancer*, 42(2), 224–232. https://doi.org/10.1207/S15327914NC422_12
- Xu, H., Zhang, X., Wang, J., Li, C., Zhang, H. and Tang, X. (2020). Tangeretin alleviates diabetic inflammation and oxidative stress through inhibition of NF- κ B and

- MAPK pathways in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomedicine and pharmacotherapy*, 131, 110732.
- Xu, J. J., Diaz, P., Bie, B., Astruc-Diaz, F., Wu, J., Yang, H., Brown, D. L. and Naguib, M. (2014). Spinal gene expression profiling and pathways analysis of a CB2 agonist (MDA7)-targeted prevention of paclitaxel-induced neuropathy. *Neuroscience*, 260, 185–194. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.12.028>
- Xu, J., Tang, Y., Xie, M., Bie, B., Wu, J., Yang, H., Foss, J. F., Yang, B., Rosenquist, R. W. and Naguib, M. (2016). Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates mechanical allodynia and neuroinflammatory responses in a chronic post-ischemic pain model of complex regional pain syndrome type I in rats. *European journal of neuroscience*, 44(11), 3046–3055. <https://doi.org/10.1111/ejn.13414>
- Xu, K., Wu, Y., Tian, Z., Xu, Y., Wu, C. and Wang, Z. (2023). Microglial cannabinoid CB2 receptors in pain modulation. *International journal of molecular sciences*, 24(3), 2348. <https://doi.org/10.3390/ijms24032348>
- Xu, S., Kong, Y. G., Jiao, W. E., Yang, R., Qiao, Y. L., Xu, Y., Tao, Z. Z. and Chen, S. M. (2019). Tangeretin promotes regulatory T cell differentiation by inhibiting Notch1/Jagged1 signaling in allergic rhinitis. *International Immunopharmacology*, 72(March), 402–412. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.04.039>
- Xu, Y., Yan, X., Zhuang, J., & Hao, H. (2025). The Anticancer Perspective of Tangeretin: A Small Review. *Molecules*, 30(2), 300. <https://doi.org/10.3390/molecules30020300>
- Yagihashi, S., Yamagishi, S. I., Wada, R. I., Baba, M., Hohman, T. C., Yabe-Nishimura, C. and Kokai, Y. (2001). Neuropathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase and effects of aldose reductase inhibitor. *Brain*, 124(12), 2448–2458. <https://doi.org/10.1093/brain/124.12.2448>
- Yalcin, I., Choucair-Jaafar, N., Benbouzid, M., Tessier, L. H., Muller, A., Hein, L., Freund-Mercier, M. J. and Barrot, M. (2009). Beta(2)-adrenoceptors are critical for antidepressant treatment of neuropathic pain. *Annals of neurology*, 65(2), 218–225. <https://doi.org/10.1002/ana.21542>
- Yang, J. song, Wu, X. hong, Yu, H. gang and Teng, L. song. (2017). Tangeretin inhibits neurodegeneration and attenuates inflammatory responses and behavioural deficits in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced Parkinson's disease dementia in rats. *Inflammopharmacology*, 25(4), 471–484. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0348-x>
- Yang, T., Feng, C., Wang, D., Qu, Y., Yang, Y., Wang, Y. and Sun, Z. (2020). Neuroprotective and Anti-inflammatory Effect of Tangeretin Against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Inflammation*, 43(6), 2332–2343. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01303-z>
- Yang, X., Ongusaha, P. P., Miles, P. D., Havstad, J. C., Zhang, F., So, W. V., Kudlow, J. E., Michell, R. H., Olefsky, J. M., Field, S. J. and Evans, R. M. (2008). Phosphoinositide signalling links O-GlcNAc transferase to insulin resistance. *Nature*, 451(7181), 964–969. <https://doi.org/10.1038/nature06668>
- Yao, X., Zhu, X., Pan, S., Fang, Y., Jiang, F., Phillips, G. O. and Xu, X. (2012).

- Antimicrobial activity of nobiletin and tangeretin against *Pseudomonas*. *Food Chemistry*, 132(4), 1883–1890. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.12.021>
- Youn, K., Yu, Y., Lee, J., Jeong, W. S., Ho, C. T. and Jun, M. (2017). Polymethoxyflavones: Novel β -secretase (BACE1) inhibitors from citrus peels. *Nutrients*, 9(9), 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu9090973>
- Zandi, K., Teoh, B. T., Sam, S. S., Wong, P. F., Mustafa, M. and Abubakar, S. (2011). Antiviral activity of four types of bioflavonoid against dengue virus type-2. *Virology Journal*, 8, 1–11. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-560>
- Zemlan, F. P. and Schwab, E. F. (1991). Characterization of a novel serotonin receptor subtype (5-HT1S) in rat CNS: Interaction with a GTP binding protein. *Journal of neurochemistry*, 57(6), 2092–2099. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1991.tb06427.x>
- Zeng, X., Mai, J., Xie, H., Yang, L. and Liu, X. (2023). Activation of CB1R alleviates central sensitization by regulating HCN2-pNR2B signaling in a chronic migraine rat model. *The journal of headache and pain*, 24(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01580-7>
- Zhang, F. F., Morioka, N., Abe, H., Fujii, S., Miyauchi, K., Nakamura, Y., Hisaoka-Nakashima, K. and Nakata, Y. (2016). Stimulation of spinal dorsal horn beta2-adrenergic receptor ameliorates neuropathic mechanical hypersensitivity through a reduction of phosphorylation of microglial p38 MAP kinase and astrocytic c-jun N-terminal kinase. *Neurochemistry international*, 101, 144–155. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2016.11.004>
- Zhang, J. Y., Wang, Z. J., Zhang, Q., Wang, F., Ma, Q., Lin, Z. Z., Lu, J. Q. and Qiao, Y. J. (2014). Rapid screening and identification of target constituents using full scan-parent ions list-dynamic exclusion acquisition coupled to diagnostic product ions analysis on a hybrid LTQ-Orbitrap mass spectrometer. *Talanta*, 124, 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2013.11.025>
- Zhang, J., Hoffert, C., Vu, H. K., Groblewski, T., Ahmad, S. and O'Donnell, D. (2003). Induction of CB2 receptor expression in the rat spinal cord of neuropathic but not inflammatory chronic pain models. *European journal of neuroscience*, 17(12), 2750–2754. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02704.x>
- Zhang, R. X., Li, A., Liu, B., Wang, L., Ren, K., Zhang, H., Berman, B. M. and Lao, L. (2008). IL-1ra alleviates inflammatory hyperalgesia through preventing phosphorylation of NMDA receptor NR-1 subunit in rats. *Pain*, 135(3), 232–239. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.05.023>
- Ziegler, D., Behler, M., Schroers-Teuber, M. and Roden, M. (2015). Near-normoglycaemia and development of neuropathy: A 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ Open*, 5(6), 1–8. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006559>
- Zhang, X., Wang, J., Qian, W., Zhao, J., Sun, L., Qian, Y. and Xiao, H. (2014). Dexmedetomidine inhibits tumor necrosis factor-alpha and interleukin 6 in lipopolysaccharide-stimulated astrocytes by suppression of c-Jun N-terminal kinases. *Inflammation*, 37, 942–949. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9814-4>

- Zhang, Y. Y., Wang, L., Guo, H., Han, T. T., Chang, Y. H. and Cui, X. C. (2023). Levetiracetam attenuates diabetes-associated cognitive impairment and microglia polarization by suppressing neuroinflammation. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1145819. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1145819>
- Zhang, Y., Ke, J., Zhou, Y., Liu, X., Huang, T. and Wang, F. (2022). Sex-specific characteristics of cells expressing the cannabinoid 1 receptor in the dorsal horn of the lumbar spinal cord. *Journal of comparative neurology*, 530(15), 2451–2473. <https://doi.org/10.1002/cne.25342>
- Zheng, J., Shao, Y., Jiang, Y., Chen, F., Liu, S., Yu, N., Zhang, D., Liu, X. and Zou, L. (2019). Tangeretin inhibits hepatocellular carcinoma proliferation and migration by promoting autophagy-related BECLIN1. *Cancer Management and Research*, 11, 5231–5242. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S200974>

EKLER

EK-1. Etik Kurul İzin Belgesi



T. C. ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR FORMU

Toplantı No: 4 Dosya Kayıt No: 21-26 BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	Tangeretin tedavisinin sıçanlarda diyabet ile indüklenen nöropatik ağrı üzerine etkinliğinin araştırılması.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI / ADI KURUMU	Prof. Dr. Özgür Devrim CAN Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Uzm. Ecz.Gamze TOKGÖZ
	Hayvan Türü ve Sayısı	Sprague Dawley (Erkek)168

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ ve EKLERİ	Var
-----------------------	-------------------------------	-----

KARAR BİLGİLERİ	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Özgür Devrim CAN'ın araştırma yürütücüsü olduğu 21-26 dosya kayıt no'lu ve "Tangeretin tedavisinin sıçanlarda diyabet ile indüklenen nöropatik ağrı üzerine etkinliğinin araştırılması" başlıklı etik kurul proje başvurusu, Deney Hayvanları Etik Kurulu Yönergesine uygun bulunarak onaylanmasına karar verilmiştir.	
	KARAR NO: 2021-26	KARAR TARİHİ: 12.04.2021

ETİK KURUL ÜYELERİ			
ÜNVANI / ADI SOYADI ETİK KURUL GÖREVİ	BİRİMİ	TOPLANTIYA KATILMA	KARARA KATILMA İMZA
Prof. Dr. Bülent ERGUN BAŞKAN	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	☐ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. Özgür Devrim CAN ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☐ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. A.Tansu KOPARAL ÜYE	Yunus Emre Sağlık Hiz. Meslek Yüksek Okulu	☐ Katıldı ☐ Katılmadı	
Doç. Dr. M.Sinan KAYNAK ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı	☐ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof.Dr. Ümide DEMİR ÖZKAY ÜYE	Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı	☐ Katıldı ☐ Katılmadı	
Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ ÜYE	Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı	☐ Katıldı ☐ Katılmadı	
Öğr.Gör. Dr.Vet. Hek. Mustafa ESER ÜYE	Deney Hayvanları Arş. Ve Uyg. Birimi	☐ Katıldı ☐ Katılmadı	
Vet. Hek. Mustafa SAYIN ÜYE	Serbest	☐ Katıldı ☐ Katılmadı	
		☐ Katıldı ☐ Katılmadı	

Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu Sekreterliği, Yunus Emre Kampüsü, 26470 ESKİŞEHİR
Tel+90 222 335 05 80-3798 Faks+90 222 335 36 16, E-Posta hadyekanadolu@gmail.com, Web http://www.anadolu.edu.tr

EK-2. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

**DEHATAM**
DENEY HAYVANLARI ve TIP ARAŞTIRMALARI
UYGULAMA ve ARAŞTIRMA MERKEZİ

Sertifika No: 2013/019



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL BAŞKANLIĞI
(HADYEK)

DENEY HAYVANLARI KULLANIM SERTİFİKASI

Sayın, **Gamze TOKGÖZ**

SDÜ - HADYEK'in Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurullarının Çalışma,
Usûl ve Esaslarına Dair Yönetmeliğin 15. Maddesi ve 2007/11 sayılı
Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Eğitim Programına Dair Genelgeye
uygun olarak araştırmacılar için düzenlediği
DENEY HAYVANLARI KULLANIM EĞİTİM PROGRAMI'nı
başarıyla tamamlamış ve bu belgeyi almaya hak kazanmıştır.

16-23 Kasım 2013
ISPARTA

Doç. Dr. Erkan UZ
HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Hasan İBİCİOĞLU
SDÜ Rektörü

Kurs Konuları (Teorik ve Pratik Saatler)

• Deney hayvanlarının anatomi, fizyoloji, histoloji ve biyokimyası (3 saat)	• Kan ve örnek alma teknikleri (3 saat)	• Hayvan deneyleri etiği (2 saat)
• Deney hayvanlarının üretimi (2 saat)	• Anestezi-Ötanazi teknikleri (3 saat)	• Alternatif yöntemler (4 saat)
• Deney hayvanlarının beslenmesi (1 saat)	• Laboratuvar işletmesi (1 saat)	• Tutuş teknikleri (3 saat)
• Hayvan hastalıkları (2 saat)	• Temel laboratuvar güvenliği ve temizlik (6 saat)	• İlaç verme ve enjeksiyon teknikleri (3 saat)
• İş sağlığı ve güvenliği (2 saat)	• Hayvan refahı ve davranış özellikleri (3 saat)	• Laboratuvar stajı (Uygulama, 40 saat)
	• Mevzuat (2 saat)	