T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOFİZİK (TIP) DOKTORA PROGRAMI

DR-2024-0022

DENEYSEL DİYABETİK NÖROPATİDE *FİCUS CARİCA* ÇEKİRDEĞİ YAĞI VE DÜŞÜK YOĞUNLUKLU ULTRASESİN OLASI KORUYUCU ETKİLERİ

Serap OKTAY

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof Dr. Mehmet BİLGEN

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF- 21056 proje numarası ile desteklenmiştir.

AYDIN–2024

KABUL VE ONAY

T.C. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik AnabilimDalı Doktora Programı çerçevesinde Serap OKTAY tarafından hazırlanan "Deneysel Diyabetik Nöropatide Ficus Carica Çekirdeği Yağı ve Düşük Yoğunluklu Ultrasesin Olası Koruyucu Etkileri" başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 29/01/2024

Üye (T.D.)	: Prof. Dr. Mehmet BİLGEN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	……..
Üye	: Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	……..
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Özlem BOZKURT GİRİT	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi	……..
Üye	: Prof. Dr. Murat PEHLİVAN	Ege Üniversitesi	……..
Üye	:Doç. Dr. Serçin ÖZLEM ÇALIŞKAN	Uşak Üniversitesi	……..

ONAY:

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve SağlıkBilimleri Enstitüsünün ……..……..… tarih ve ……. sayılı oturumunda alınan …….nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman AYPAK

Enstitü Müdürü V.

TEŞEKKÜR

Doktora tez çalışmam boyunca büyük yardım ve desteğini gördüğüm, hoşgörüsünü esirgemeyen ve deneyimleri ile bana yol gösteren sayın danışmanım Prof. Dr. Mehmet BİLGEN'e çok teşekkür ederim. Ayrıca bana her konuda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen bölüm başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Dinçer BİLGİN'e, tez çalışmalarım boyunca değerli fikirlerini benimle paylaşan Dr. Öğr. Üyesi Özlem BOZKURT GİRİT'e teşekkür ederim. Tez savunma jürimde bulunan ve değerli fikirlerini paylaşan hocalarım Prof. Dr. Murat PEHLİVAN ve Doç. Dr. Serçin ÖZLEM ÇALIŞKAN'a Prof Dr. Gökhan CESUR'a çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen Biyofizik Anabilim Dalı bölüm hocaları ve arkadaşlarıma, Dr. Öğretim Üyesi Mehran AKSEL, Dr. Öğretim Üyesi Mahmut Alp Kılıç, Araş. Gör. Dr. Didem BAKAY İLHAN'a, Doktora Öğrencisi Ayşegül TÜRKKOL'a teşekkür ederim. Elektrofizyolojik ölçümlerde bize destek olan, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Hocası Prof Dr. Erkut TURAN'a; Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Farmakoloji Anabilim Dalı Prof. Dr. Turhan DOST'a; Biyoistatistik Anabilim Dalı Dr. Hakan ÖZTÜRK'e; Prof. Dr. Hilal AKTAMIŞ'a; Pediatrik Nörolog Dr. Seçil OKTAY'a teşekkür ederim.

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde çalışan hocalarıma ve arkadaşlarıma; Sağlık Bilimleri Enstitüsü, müdürü Prof. Dr. Süleyman AYPAK ve müdür yardımcısı Prof. Dr. Murat BOYACIOĞLU ve Enstitü sekreteri Fahriye GENÇ başta olmak üzere tüm yönetim ve personeline teşekkür ederim. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanı Üretim ve Araştırma Merkezi çalışanlarına; Dr. Meltem ÖZTÜRK ve personelleri Rıfat AYDIN'a teşekkür ederim.

TPF- 21056 proje ile çalışmama destek olan Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine ve personeline teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, özellikle verdikleri manevi destekle beni ayakta tutan sevgili aileme; emekli öğretmen anne ve babam Hülya ve Yakup OKTAY'a kardeşlerim Sevilay OKTAY ve Dr. Seçil OKTAY'a yeğenlerim Ece, Tuğçe ve Alp'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ iv
ŞEKİLLER DİZİNİ vi
RESİMLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT x
1.GİRİŞ 1
2.GENEL BİLGİLER 5
2.1.Diabetes Mellitus 5
2.2. Diyabet Komplikasyonları 7
2.2.1.Akut (Kısa Dönem) Komplikasyonlar 8
2.2.2. Kronik Komplikasyonlar 9
2.3. Diyabetik Nöropati 13
2.3.1.Diyabetik Nöropati sınıflandırılması 15
2.3.2.Diyabetik Nöropatinin Risk Faktörleri 17
2.3.3. Diyabetik Nöropatide Patogenez 17
2.4. Ficus Carica Çekirdeği Yağı (FCÇY) 24
2.5. Ultrases 29
3.GEREÇ VE YÖNTEM 34
3.1. Denekler 34
3.1.1. Deney Ortamı 34
3.1.2. Diyabet oluşturma 35
3.1.3. Deney grupları 36
3.1.4. Deneyden Çıkarılma Kriterleri 37
3.2. Tedavi Grupları 37
3.2.1. Ficus Carica Çekirdeği Yağının hazırlanması ve deneklere uygulanması 37
3.2.2. Ultrases Uygulaması 39

3.3. Deney sürecinde ölçülen parametreler 40
3.4. Nosiseptif Hot Plate Testi 41
3.5. Elektrofizyolojik ölçümler: in vivo Elektronöromiyografi (EMG) 42
3.6. Biyokimyasal Analiz 44
3.7. İstatistiksel Analiz 46
4. BULGULAR 48
4.1. Canlı Ağırlık Değerleri 48
4.2. Kan şekeri (glukoz) değerleri 49
4.3. HgA1C değerleri 51
4.4. İnsulin Seviyeleri 52
4.5. Nosiseptif Hot Plate Testi Latans (s) Değerleri İle Nöral Yanıtların Değerlendirilmesi .. 54
4.6. Elektrofizyolojik ölçümler 55
4.6.1. Sinir İleti Hızı(NCV) 58
4.6.2. Peak to Peak AMP Distal 58
4.6.3. Peak to Peak AMP Proximal 59
4.8. Biyokimyasal İnceleme 60
4.8.1. Oksidatif Stress Parametreleri 60
4.8.2. İnflamasyon Biyomarkerleri 63
4. TARTIŞMA 69
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 90
KAYNAKLAR 93
EKLER 113
BİLİMSEL ETİK BEYANI 114
ÖZ GEÇMİŞ 115

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AP : Aksiyon potansiyeli

ATP : Adenozin trifosfat

CAT : Katalaz

DNA : Deoksiribonükleik asit

EMG : Elektromiyografi

FCÇY : Ficus Carica Çekirdeği Yağı

IL : İnterlökin

IL-1β : İnterlökin 1 beta

IL-6 : İnterlökin 6

i.p. : İntraperitoneal

TNF-α : Tümör Nekrozis Faktör alfa

MDA : Malondialdehit

mDNA : Mitokondriyel DNA

SOD : Süperoksit dismutaz

ROS : Reaktif oksijen türleri

US : Ultrases

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. β (beta) hücresi tahribatı sonuçta oluşan komplikasyonlar 12

Şekil 2. Hiperglisemi ve komplikasyonların oluşum mekanizması..... 20

Şekil 3. Kan şekeri (glikoz değerleri) 50

Şekil 4. HgA1C Değeri Ölçümü 52

Şekil 5. İnsulin Seviyesi..... 53

Şekil 6. Sinir İleti Hızı Ölçümü 55

Şekil 7. Hot plate test latans değerleri (s) 58

Şekil 8. Peak to Peak AMP Distal (milivolt) 59

Şekil 9. Peak to Peak AMP Proximal (milivolt). 60

Şekil 10. MDA (ng/ml)seviyeleri 61

Şekil 11. SOD(ng/ml), seviyeleri. 62

Şekil 12. CAT (mIU/mL) seviyeleri. 63

Şekil 13. İnterlökin 1 Beta (pg/ml) seviyeleri..... 65

Şekil 14. IL-6 (pg/ml) seviyeleri. 66

Şekil 15. TNF alfa (pg/ml) seviyeleri.. 67

RESİMLER DİZİNİ

Resim1. Deneklere diyabet modeli oluşturmak için uygulanan streptozosin 35

Resim 2. Araştırmada kullanılan Wistar albino sıçanlar ve deney grupları kafesleri……..37

Resim 3. Araştırmada Wistar albino sıçanlara oral gavaj uygulaması.....38

Resim 4. Ultrases aleti ve Wistar albino sıçanlara ultrases tedavi uygulaması 40

Resim 5. Deneklere Hot-plate testi uygulaması.....42

Resim 6. Sıçanlarda sinir iletimi EMG ölçümleri ve EMG cihazı.....43

Resim 7. EMG cihazında Aksiyon Potansiyeli oluşum görüntüsü 44

Resim 8. Sıçan kanlarının santrifüjlenerek biyokimyasal analizlere hazırlanması.....45

Resim 9. Fine Test Elisa Kitler 46

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. *Ficus carica* çekirdeği yağ asitleri bileşenleri ve değerleri..... 26

Tablo 2. *Ficus carica* çekirdeği yağı tokoferol içeriği 27

Tablo 3. Araştırmada kullandığımız *Ficus carica* çekirdeği yağı tokoferol içeriği 38

Tablo 4. Araştırmada kullandığımız *Ficus carica* çekirdeği yağı yağ asidi içeriği. 39

Tablo 5. Beş haftalık ağırlık(g) bağımlı ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları..... 49

Tablo 6. Kan şekeri (mg/dl) bağımlı ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları..... 50

Tablo.7. HgA1C (ng/ml) seviyeleri gruplar arası karşılaştırma sonuçları 51

Tablo.8. İnsulin (pg/ml) seviyeleri gruplar arası karşılaştırma sonuçları..... 53

Tablo.9. Hotplate bağımlı ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları 54

Tablo.10. EMG özelliklerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları 57

Tablo.11. Oksidatif stres parametrelerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları..... 61

Tablo.12. İnflamasyon biyomarkerleri gruplar arası karşılaştırma sonuçları..... 64

ÖZET

DENEYSEL DİYABETİK NÖROPATİDE *FİCUS CARİCA* ÇEKİRDEĞİ YAĞI VE DÜŞÜK YOĞUNLUKLU ULTRASESİN, OLASI KORUYUCU ETKİLERİ

Oktay S. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Programı, Doktora Tezi, Aydın, 2024.

Amaç: Streptozotosin (STZ) ile indüklenen deneysel diyabetik nöropatide, *Ficus carica* çekirdeği yağı (FCÇY) ile düşük yoğunluklu ultrasesin (US) ve bunların kombine uygulamalarının, olası nöroprotektif etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Yetişkin erkek Wistar albino sıçanlar, kontrol (sağlıklı), diyabetik (tedavi edilmemiş diyabetik), diyabetik + FCÇY, diyabetik + US, diyabetik + FCÇY+US grubu olmak üzere beş gruba ayrılmıştır. STZ'nin tek doz (50 mg/kg) intraperitonal (i.p) uygulaması sonucu diyabet indüklenmiştir. FCÇY grubundaki sıçanlara, 5 hafta süreyle oral gavaj yoluyla 4 ml/kg/gün dozunda FCÇY verilmiştir. US uygulanan gruba 5 cm^2 'lik cilt yüzeyine 1,5 W/cm^2 güç yoğunluğunda 1 MHz frekansta 3 dak/gün, 5 hafta süreyle uygulanmıştır. Kombine grupta önce aynı dozlarda FCÇY verilmiş, ardından US uygulanmıştır. Sıçanlarda tedavinin başında ve sonunda kan şekeri ölçülmüştür, tedavi sonunda insülin ve HbA1C düzeyleri ölçülmüştür. Nöropati başlangıcında ve tedavi sonunda hot plate testi uygulanarak nosiseptif değişiklikler belirlenmiştir. Tedavi sonunda; siyatik sinir elektrofizyolojik ölçümleri gerçekleştirilmiş, oksidatif stres ve nöroinflamasyon biyobelirteçlerinin seviyeleri belirlenmiştir.

Bulgular: STZ ile oluşturulan diyabetin; kan glikoz değerleri ve HgA1C değerlerinde artışa, insülin seviyesinde azalmaya, nosiseptif tepki sürelerinde artıma, sinir ileti hızında düşmeye, oksidatif stres parametreleri ve nöroinflamasyon biyobelirteç değerlerinde artışa neden olduğu ve ayrı ayrı ve kombine uygulanan FCÇY ve US tedavileriyle değerlerin sağlıklı kontrol değerlerine yaklaştığı gözlenmiştir.

Sonuç: *Ficus carica* çekirdeği yağı (FCÇY) ve düşük yoğunluklu ultrases (US) ve kombine (FCÇY+US) tedavi diyabetik nöropatiye karşı nöroprotektif etkilidir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik nöropati, *Ficus carica* çekirdeği yağı, Düşük yoğunluklu ultrases, Oksidatif stres, İnflamasyon.

ABSTRACT

POSSIBLE PROTECTIVE EFFECTS OF FICUS CARICA SEED OIL AND LOW INTENSITY ULTRASOUND IN EXPERIMENTAL DIABETIC NEUROPATHY

Oktay S. Aydın Adnan Menderes University Health Sciences Institute of Biophysics Program, Doctorate Thesis, Aydın, 2024.

Aim: To investigate the possible neuroprotective effects of *Ficus carica* seed oil (FCSO) and low-intensity ultrasound (US) and their combined applications in experimental diabetic neuropathy induced by streptozotocin (STZ).

Material and Methods: Adult male Wistar albino rats were divided into five groups: control (healthy), diabetic (untreated diabetic), diabetic + FCSO, diabetic + US, diabetic + FCSO + US group. Diabetes was induced as a result of single dose (50 mg/kg) intraperitoneal (i.p) administration of STZ. Rats in the FCSO group were given FCSO at a dose of 4 ml/kg/day via oral gavage for 5 weeks. In the US applied group, it was applied to a 5 cm^2 skin surface with a power density of 1.5 W/cm^2 and a frequency of 1 MHz for 3 min/day for 5 weeks. In the combined group, first the same doses of FCÇY were given and then US was applied. Blood sugar was measured in rats at the beginning and end of treatment, and insulin and HbA1C levels were measured at the end of treatment. Nociceptive changes were determined by applying the hot plate test at the beginning of neuropathy and at the end of treatment. At the end of treatment; Sciatic nerve electrophysiological measurements were performed and levels of oxidative stress and neuroinflammation biomarkers were determined.

Results: STZ-induced diabetes; It was observed that it caused an increase in blood glucose values and HgA1C values, a decrease in insulin levels, an increase in nociceptive response times, a decrease in nerve conduction velocity, an increase in oxidative stress parameters and neuroinflammation biomarker values, and the values approached healthy control values with separate and combined FCSO and US treatments.

Conclusion: *Ficus carica* seed oil (FCSO) and low-intensity ultrasound (US) and combined (FCSO+US) treatment have neuroprotective effects against diabetic neuropathy.

Keywords: Diabetic neuropathy, *Ficus carica* seed oil, Low intensity ultrasound, Oxidative stress, Inflammation.

1.GİRİŞ

Diyabet, insanlık tarihinin en ciddi metabolik hastalıkları arasında olup; dünyadaki tüm insanları etkileyen, epidemik yayılım gösteren, morbidite ve de mortalite oranı önemli düzeyde yüksek olan bir hastalık olarak tarif edilir. Diyabet, kısmi veya sürekli insülin yokluğu ya da periferik dokular üzerinde insulin direnci ile oluşan, çokça organların etkilenmesi sonucunda multisistemik tutulum nedenli ve hiperglisemik durum ile karakterize kronik ve spektrumu geniş bir metabolizma bozukluğu olduğu belirtilmektedir. Ömür boyu tıbbi destek ve bakım gerekli olan diyabetik hastalarda, hastalık yönetiminde akut ve kronik komplikasyonların gelişme risklerini azaltmanın çok önemli olduğu da vurgulanmaktadır. Diyabet, pankreasta yeterli insulin hormonunun üretilemediği veya üretilmiş insulin hormonunun da etkin olarak kullanılamadığında oluşan ve ömür boyunca süren metabolik hastalık olarak tarif edilmiştir (Skyler ve diğerleri, 2017; TEMD, 2022). Besinlerin sindirim sisteminde glukoza dönüşerek kana karışması ile kandaki glukoz insülin hormonu ile hücre içine giriş yaparak enerjiye dönüşür. Diyabet; organizmada insulin hormon eksiklik ve de yetersizlik durumunda, glukoz hücrelerin içine giremediği ve de enerjiye dönüşerek organizmada kullanılamadığı durumlarda oluştuğu görülmüştür. Böylece kan glukoz seviyesi artarak hiperglisemi durumu oluşur. Artmış kan glukoz değeri organizmada önemli derecede hasar oluşturabilmektedir. Diyabet; insulin salınımı ya da insulin eksikliğinde veya iki durumun birlikte olması sonucu oluşan bozukluklar ile organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteini yeterince kullanamamasından kaynaklı hiperglisemi ile devam eden kronik metabolik bir sendromdur şeklinde özetlenebilmektedir (ElSayed, 2023a, 2023b, 2023c).

Tip 1 Diyabette pankreas beta hücre harabiyeti nedeniyle insulin miktarının kanda azalmakta olduğu görülmektedir, sonucunda da kan glukozu (şekeri) düzeylerinde yükselme görülmektedir. İnsulin iskelet kas sistemine glukoz alınmasına uyarıda bulunurken karaciğerde glukoz yapımını baskılamakta olduğu görülmektedir. Böylelikle kan glukoz düzeyinin düzenlenmesinde rol almakta olduğu görülmektedir. Tip 2 diyabette ise yetersiz insulin salınımı veya insuline karşı direnç mevcut olduğu görülmektedir (Skyler ve diğerleri, 2017; Petersmann ve diğerleri 2019; Feldman ve diğerleri, 2019; ADA, 2021).

Epidemiyolojik çalışmalar ve klinik araştırmalar mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların ana nedeninin hiperglisemi olduğunu belirtmektedir (ElSayed, 2023b, 2023c).

Diyabetik nöropati diyabetin sık görülen önemli bir komplikasyonudur Hiperglisemi oluşumu ve hiperlipidemi oluşumu ve de oluşan inflamasyonla sinirlerde hasar oluşumunu tetikler, bu durum da apoptozun artmasına ve hücre hayatta kalımının, rejenerasyonunun ve reinnervasyonunnu azalmasına ve de sonucunda diyabetik nöropatiye neden olur. Diyabetik nöropati, diyabetli kişilerde sinir hasarı ve sinir fonksiyonlarının bozulmasıyla karakterize bir durumdur. Kan glukozu (şekeri) düzeylerinin yüksek olması, uzun bir sürede bu yüksek değerde, kontrol edilememesi diyabetik nöropatinin ana nedenidir. Bunun sonucu olarak etkili kan glukoz kontrolü, diyabetin komplikasyonlarını önlemede veya geriye çevirmede ve böylece diyabetiklerin hayat kalitesini iyileştirmek açısından da önem taşıyan anahtardır (Feldman ve diğerleri, 2019; Patel ve diğerleri, 2021; Pathak ve diğerleri, 2022).

Diyabetik nöropati için, günümüzde halen bildiğimiz etkin tedavisi bulunmadığı için diyabetik nöropatiye karşı koruyucu önleyici ve de tedavisi için; Fizyolojik düzenleyici mekanizmaları kullanan yeni tedavi seçeneklerine veya nöroprotektif ajanlarına ihtiyaç artmakta ve bu alanlardaki araştırmalar, çalışmalar her geçen gün daha da popüler şekilde arttığı görülmektedir. Hipoglisemik ajanların kullanımı ve glisemik durumun stabilizesi etiyolojik temelleri olan tedaviler ve risk faktörlerinin tedavisi, diyabetik nöropatinin terapötik rejimlerinin kaynağını oluşturduğu görülmektedir (Oh, 2016; Dewanjee ve diğerleri, 2018; Pathak ve diğerleri, 2022).

Ajanlar arasında, alfa-linolenik asit, tokoferol (Vitamin E), alfa–lipoik asit, diğer bazı antioksidan etkili ajanların diyabetik nöropatide nöroprotektif etki gösterdiği deneysel ve de klinik araştırmalarla gösterilmiştir. Yeni nöroprotektif ajanların diyabetik nöropati tedavisindeki yerinin, çok önemli olduğu görülmektedir (Bilgin, 2012; Jiang, 2014; Papanas and Ziegler, 2014; Mali ve diğerleri, 2016; Desai ve diğerleri, 2016; Hopek and Siniak, 2020; Khdour, 2020; Menon ve diğerleri, 2022; Pathak ve diğerleri, 2022; Oktay ve diğerleri, 2023).

Ficus türlerinin antidiyabetik etkinliği nedeniyle kökü, gövdesi, yaprağı, meyvesi gibi çeşitli kısımları ile ilgili deneysel çalışmalar ve araştırmaların yapılmış olduğu literatür taramalarında görülmüştür (Irudayaraj ve diğerleri, 2017; Mopuri ve diğerleri, 2018; Shim ve diğerleri, 2022).

Irudayaraj ve diğerleri (2017), yaptıkları çalışmada *Ficus carica* yaprakları etil asetat ekstraktının, pankreas tarafından yenilenmiş beta hücrelerinde insülin üretimini tetikleyerek antidiyabetik aktivite ile tedavinin bitiminde artan insulin sekresyonunun, glukoneogenezi azalttığı ve glukolizi artırdığı sonucunda da hipergliseminin değerlerini düşürerek diyabetik sıçanlar üzerinde hasarlanmış karbonhidrat metabolizmasının düzelmesini sağladığını göstermişlerdir.

Mopuri ve diğerleri (2018) yaptıkları çalışmada, *Ficus carica* meyve etanolik ekstraktının, oksidatif stresi, Tip 2 diyabet ve obezite tedavisinde gelecek vaad eden, potansiyel alternatif olduğunu göstermişlerdir. Shim ve diğerleri (2022) yaptıkları çalışmada, Ficus ağaçlarının kökü, gövdesi, yaprağı ve meyvesi gibi kısımlarının nöroprotektif etkinliği üzerinde yaptıkları araştırmalarda meyve kısmının en çok nöroprotektif etki gösterdiğini belirtmişlerdir.

Ficus Carica çekirdek yağı ile ilgili araştırmalar çok azdır ve araştırılmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Deepa ve diğerleri, 2018; Güven ve diğerleri, 2019). *Ficus Carica* çekirdeği yağının, diyabetik nöropatiye karşı etkilerinin, henüz araştırılmadığı literatür taramalarında görülmesi sonucunda, bu tez çalışmasında bu konuda araştırma yapılmaya karar verilmiştir.

Ficus carica çekirdeği yağı içeriğinde bulunan; antioksidan, antiiflamatuar zengin içerik kompenantları ile ve yeni keşfedilmiş bir omega kaynağı ve tokoferol kaynağı olarak önem kazanmaktadır (Deepa ve diğerleri, 2018; Alharthy ve Bawazir, 2019; Güven ve diğerleri, 2019; Baygeldi ve diğerleri 2021; Tarlacı, 2021). Bu nedenlerle, *Ficus carica* çekirdeği yağının, diyabetik nöropatiye karşı olası nöroprotektif etkisi ilk kez bu tez çalışmasında, deneylerle araştırılarak gösterilmiştir.

Bu tez çalışmasında aynı zamanda diyabetik nöropatiye karşı düşük yoğunluklu ultrasesin olası nöroprotektif etkisi de araştırılmıştır. Düşük yoğunluklu ultrases güncel kullanımı, kemik kırılmaları ve yumuşak doku tedavilerinde klinikte psödoartrozu tedavisi için kullanıldığı görülmektedir. Düşük yoğunluklu ultrases konusunda yapılan araştırmalar çoğunlukla sinir rejenerasyonu ile ilgilidir (Ozkan ve diğerleri, 2015; Jiang ve diğerleri, 2016; Huang ve diğerleri, 2016; Hsieh ve diğerleri, 2017; Peng ve diğerleri, 2020).

Ozkan ve diğerleri (2015); yaptıkları araştırmada; iki hafta süresince haftada beş kez uygulanan US tedavisine (1 MHz frekansı, 1,5 W/cm^2 yoğunluğu, sürekli mod) dirsek bölgesindeki ulnar nöropati üzerindeki etkinliğini belirlemişlerdir. Düşük yoğunluklu ultrasesin diyabetik nöropatiye karşı, koruyucu, önleyi tedavi edici uygulamasına dair araştırmalara ihtiyaç vardır. Wang ve diğerleri (2019) araştırmalarında, düşük yoğunluklu ultrasesin, mezankimal kök hücrelerde otofaji oluşumunun düzenlenmesini sağlayarak kondrogenezin yükselmesini sağlamış olduğununu göstermişlerdir. Sisplatin ile indüklenen nöropatide sıçanlarda, düşük yoğunluklu ultrases uygulaması ile, sinir iletiminde düzelmeye, nosiseptif ağrıya cevaplarda düzelmeye, oksidatif stres seviyesinin ve inflamasyon değerlerinin düşmesini sağladığını göstermişlerdir (Bilir-Yıldız ve diğerleri, 2022).

Singh ve diğerleri (2020), yaptıkları çalışmada, ultrases (düşük yoğunluklu) tedavisinin; diyabetiklerde insülin salınımını artırabileceğine dair çalışmalara örnek

oluşturması açısından önemi bulunmaktadır. 1 MHz ve 1,0 W/ cm^2, 5 dakikalık tek bir, sürekli ultrases tedavisi uygulaması sonucunda, kan serumundaki insülin ve glukagon seviyelerine bakılarak, düşük yoğunluklu ultrasesin insülin salınımını artırabileceğini belirlemişlerdir. Düşük yoğunluklu terapötik ultrasesin, pankreas beta hücrelerinden insülin salınmasını tolere edilebilir ve etkili bir şekilde modüle edip edemediğini araştıran çalışmada, öncelikle, ultrases uyarısının pankreas, bağırsak veya diğer karın dokularında herhangi bir fonksiyonel veya anatomik hasara neden olmadığını da kanıtlamışlardır. Fare pankreasından hormonal salınımı uyarmak için transkutanöz olarak uygulanan terapötik ultrases için fizyoterapi parametrelerini kullanmışlardır. Ultrasesin pankreastaki veya endokrin dokulardaki olası terapötik etkilerini in vivo araştıran ilk çalışma olması açısından da önemli bir çalışma olduğu görülmektedir. (Singh ve diğerleri, 2020).

Bu tez çalışmasında, deneysel diyabet modelinde Aydın ilinin önemli endemik bitkisi olan *Ficus Carica*'nın çekirdek yağının ve düşük yoğunluklu ultrasesin ve kombine etkilerinin diyabetik nöropatiye karşı olası nöroprotektif etkileri streptozotosin ile diyabetize edilmiş sıçanlarda, elektrofizyolojik, nosiseptif, biyokimyasal inceleme yöntemlerinin kullanılmasıyla araştırılmıştır. Bu tez çalışması ile Ficus carica çekirdek yağı ve düşük yoğunluklu ultrasesin, diyabetik nöropatiye karşı olası nöroprotektif etkisi deneylerle araştırılarak kanıtlanmıştır. Bu tez, nöroprotektif ajanların keşfi adına bilimsel bir yol göstericilik yapacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus, diğer isimlendirilmesi ile diyabet, uzun bir zamansal süreçte yüksek kan glukoz düzeyleri ile karakterize olabilen, kronik ve metabolik hastalık olarak tanımlanabilmektedir. Diyabet, kan glukoz konsantrasyonlarında ortak bir artışın olduğu bir grup heterojen bozukluktan oluşur. Diyabet, pankreas gerektiği kadar insulin hormon üretemediği veya pankreas tarafından üretilen insulinin etkili olarak kullanılamaması durumunda ortaya çıkan, önemli komplikasyonlara sebep olabilen bir metabolik hastalıktır. Besinlerden kana geçen glukozu kullanamama durumu sonucunda kanda glukoz değeri artar. Diyabet; İnsulin salınımı veya insülin etkisi, veya iki durumun bozukluğunda görülen, kronik, progresif, hiperglisemiyle karakterize olan, akut ve kronik komplikasyonlara sebebiyet veren, içinde bulunduğumuz çağın çok önemli metabolik hastalıkları arasında yer almaktadır. Diyabetin, morbitide ve mortalite açısından yüksek bir hastalık olduğu görülmektedir (TEMD, 2022; ElSayed, 2023a, 20023b). Diyabet ile oluşan kronik hiperglisemi uzun dönemde gözde, böbrekde, periferik sinirlerde, kalpte ve kan damarlarında ve farklı organlarda hasarlanma ve de disfonksiyona yani fonksiyon bozukluklarına sebeb olmakta olduğu görülmüştür. Dünyada olduğu gibi ülkemiz ve bölgemizde de diyabetli hasta sayısında her geçen gün artış olmakta bu da tedavi giderlerini artırmaktadır. Diyabetli kişi sayısı her geçen gün tüm dünyada artış göstermektedir. Bu durumda diyabet tedavi harcamalarının artmakta olması da verimli ve ekonomik alternatif tedavi seçeneklerinin araştırılması gerekliliğini oluşturmaktadır (ElSayed, 2023a, 20023b, 20023c, 2023d).

Diyabette görülen semptomlar aşağıda belirtilmektedir:

Klasik semptomları olarak; Poliüri, polidipsi, aşırı yeme isteği ya da iştahsızlık, susama hissi, pollaküri, noktüri, halsizlik, yorgunluk ve de tip 2 DM'lu hastalar asemptomatik de gelişebilmektedir. Daha az görülen semptomları da; bulanık görme, hızlı ve istemsiz kiloda azalma ve düşüş, inatçı infeksiyonlarda artış, sürekli tekrar eden fungal infeksiyonlar, kaşınma durumu (özellikle genital bölge), yara iyileşmesinde gecikme, ciltte kuruluk, ağız kokusu, ayaklarda uyuşma-karıncalanma olarak görülebilmektedir (TEMD, 2022).

Diyabetin Tanısı:

Açlık plazma glukoz değeri, 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) süresince iki saatlik plazma glukoz değeri veya glikolize hemoglobin (HbA1C) değeri tanı koymak amacı ile kullanılır. Diyabetik hastalarda klasik hiperglisemi ile oluşan semptomlar oluştuğunda, randomize rastgele incelenen kan glukoz değeri 200 mg/dL (11.1 mmol /L) ya da daha yükselmiş artmış glukoz değeri tespiti durumunda diyabet tanısı konulmaktadır. Asemptomatik kişilerde de diyabet tanısının kesinleşebilmesi, altta gösterilen kriterlerden herhangi birinin varlığı ile oluşmaktadır (TEMD, 2019).

• Açlık plazma glukozu değeri ≥ 126 mg/dl

• 75gr OGTT sırasında ikinci saat plazma glukoz değeri ≥ 200 mg/dl

• HbA1c değeri ≥ 6.5

Üstteki yapılan test sonuçlarının tek ölçümünde diyabet tanısı koyabilmek için, bireyin diyabete bağlı semptomları da göstermesi gerekir; semptom yoksa en az iki ölçüm yapılması gerekli olduğu görülmüştür. Belli başlı semptomları olarak; aşırı derecede susama, idrara sık çıkma durumu, kaşıntı, nedensiz kilo kaybı olarak söylenilebilmektedir (TEMD, 2019; Feldman ve diğerleri, 2019).

Diyabetin Sınıflandırılması:

Amerikan Diyabet Topluluğu (American Diabetes Associaton) (ADA), diyabeti, Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet, Gestasyonel diyabet ve spesifik diyabet çeşitleri olmak üzere 4 kategori ile gruplandırmakta olduğu görülür (ADA, 2023).

Tip 1 diyabet; organizmanın bağışıklık sisteminin, pankreasta insülin üretimi yapan hücrelere saldırı da bulunup, onları yok etmesi ile oluşan otoimmün bir hastalıktır. Tip 1 diyabet oluşumu sonucunda organizmada pankreas çok az insulin üretimi yaptığı ya da hiç üretim yapamadığı bir durum görülür. Tip 1 diyabet tipik olarak çocuklukta veya erken yetişkinlik döneminde gelişir ve ömür boyu insülin tedavisi gerektirir. Genel olarak; sonucunda kesin olarak, insülin eksikliğine sebep olan otoimmün β hücre harabiyeti nedeniyle oluştuğu görülmektedir (Solis-Herrera ve diğerleri, 2018; Thomas ve diğerleri, 2019).

Tip 2 diyabet; diyabet tiplerinde en çok karşılaşılan tipi oluşturmakta ve de vakaların çoğunun Tip 2 olduğu görülmektedir. Vücut insulinin etkilerine karşı dirençli hale geldiğinde veya pankreas vücudun ihtiyaçlarını karşılayacak kadar insulin üretemediğinde ortaya çıktığı görülmektedir. Tip 2 diyabet, obezite, fiziksel aktivite azlığı, ve beslenme bozuklukları gibi yaşantı şekli faktörleriyle güçlü bir şekilde ilişkilidir ve de genellikle yaşam tarzı değişiklikleri, ağızdan alınan ilaçlar ve bazen de insulin enjeksiyonları ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Genellikle insulin direncinin bu tip diyabete sebep olduğu görülmektedir ve incelendiğinde β-hücresi insulin salınımında artan bir eksilme olması sebebiyle oluştuğu görülmektedir (Thomas ve diğerleri, 2019).

Gestasyonel diyabet; hamilelerde hamilelik sürecinde ortaya çıkar ve genellikle doğumdan sonra düzelme gözlenmektedir. Hamile kalmadan önce diyabeti olmayan kadınları etkilediği görülmektedir. Gestasyonel diyabet, hamilelik sırasında kan şekeri seviyelerinin dikkatli bir şekilde izlenmesini gerektirir ve diyet değişiklikleri, egzersiz veya insulin tedavisi gerektirebilir. Hamilelik dönemi diyabeti olarak da adlandırılmaktadır. Hamilelik öncesinde diyabet tanısı konulmayan ve hamilelik sürecinin ikinci veya üçüncü trimesterinde yani üçer aylık döneminde tanı alan diyabet olarak belirtilmektedir (Lende and Rijhsinghani, 2020).

Diğer etkenler nedeni ile oluşan diyabetin spesifik çeşitleri.

2.2. Diyabet Komplikasyonları

Diyabette, artan kan glukoz seviyeleri kontrol altına alınamadığında; Hiperglisemi nedenli oluşan komplikasyonlar;

-Akut

- Kronik olarak iki farklı gruba ayrılmaktadır.

Aynı zamanda diyabetin süresi uzayıp şiddeti arttıkça komplikasyon oluşma yüzdesinde de artış görülmektedir. Uzun süreli diyabeti olanlarda özellikle on beş yıl üstü olanlarda bu oranın % 40-50 değerlere doğru artış görüldüğü gözlenmiştir (Vinik, 2016; Balaji ve diğerleri, 2019; Rangel ve diğerleri, 2019; Ziegler ve diğerleri, 2023).

2.2.1.Akut (Kısa Dönem) Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları; diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemi, laktik asidoz, hipoglisemi olarak belirtilmektedir.

Diyabetik ketoasidoz; diyabette görülen önemli akut komplikasyonlardandır. Genel olarak insulinin eksik olması durumlarında görülmektedir ve de Tip 1 diyabette daha çok gözlenmektedir. Akut stres durumu ve de enfeksiyon dışında Tip 2 diyabet varlığında nadir görüldüğü belirlenmiştir. Tip 2 diyabet olan kişilerde Diyabetik ketoasidoz gözlendiğinde insulin eksikliğinin oluştuğu görülmektedir. Klinik tablosunda hiperglisemik durum ketonürik ya da ketonemik durum ile karekterize olmaktadır. Diyabetik ketoasidozda temelinde patofizyolojik olarak, insulin eksikliği ve insülin oluşumuna karşı olan hormonların (glukagonun, katekolaminlerin, kortizolun ve büyüme hormonunun) çok yüksek oranda salınımı sonucu oluştuğu görülmektedir. İnsulin karşıt hormonlar etkisinde glukoneojenezin, glukojenolizin ve de keton cisimlerinin oluşumunun arttığı, yağ asitlerinin ve aminoasitlerin salınımının artması durumunu oluşturduğu gözlenmektedir. Dehidratasyon ve de elektrolit bozukluklar ketoasidoz oluşumuna sebep olur. Mide bulantısı ve kusma durumu, kiloda kayıp, halsizlik, polidipsi, poliüri, abdominalde ağrı, mentalde değişiklik, solunum güçlüğü de görülebilmektedir. İki prespitan önemli sonuç faktör insülinde yetersizlik ve infeksiyonlar olduğu belirtilmektedir (Calimag ve diğerleri, 2023).

Hiperozmolar hiperglisemik sendromu da, şiddetli hiperglisemi durumu oluşması durumu karşısında bile ciddi hiperketonemik durumun oluşmamasıyla karekterizedir, şiddetli dehidratasyona ve prerenal azotemik durumlara sebeb olduğu görülmüştür ve genellikle yaşlı diyabetik bireylerde sıklıkla görülür ve mortalite % 40 lık bir oranda görülür. Hiperozmolar durumda oluşan progressif ve hızlıca ilerleme gösteren hiperglisemi, dehidratasyona, hiperozmolariteye bunlara bağlı koma ve ölümün oluştuğu durumlara sebep olabilmektedir. Ketozun olmaması durumunda insulin salınımının kandaki insulin seviyesiyle bağıl olarak azalması durumu ile açıklanabilmektedir. Klinik tabloların yerleşmesi ve oluşmasının gayet yavaş ve sessiz olduğu görülmektedir. Yedi günden on güne kadar devam eden hiperglisemi ve poliüri sonunda koma durumu oluştuğu görülmektedir. Klinik tablosunda ciddi dehidratasyon ve şok eğilimi gözlenmektedir. Kan glukoz düzeylerinin 600 mg/dl> ve ozmolaritesi ise 320 mOsm/kg> üstünde değerlerde olduğu görülmektedir. Ozmolarite ölçümünün hiperosmolar

komalık durumun tanılanmasında önemli olduğu görülmektedir. Diyabetli bireylerde potasyum kaybı yüksek seviyelerdedir. Tedavisinde hedef, dehidratasyon durumunun önlenmesi ve elektrolitlerin denge durumunun oluşturulması olduğu görülmektedir (Uludağ, 2010; Karslioglu French ve diğerleri, 2019).

Laktik asidoz durumu; serumdaki laktatın ve hidrojen iyon seviyesinin yükselmesinin sonucunda oluştuğu görülmektedir. Laktik asidozdaki komalık durumu, diyabeti olan bireylerde, genel olarak durumunun iyi olmadığı belirlenen, hiperventilasyonun görüldüğü ve genellikle Tip 2 diyabetik tanısı alan kişilerde karşılaşılmaktadır. Diyabetik hastanın bu durumda ise kişide, ketonüri çok düşüktür ya da bulunmaz, plazmadaki bikarbonat seviyesi ve pH seviyesi düşüktür. Laktik asit seviyesine bakılarak 5 mmol/L üstündeki değerlerde tanının konulduğu görülmektedir. Tedavi hedefi sebebin bulunarak düzeltilmesi olduğu görülmektedir. Mortalitesi % 50 üzerinde olan diyabetik ketoasidoza insulin tedavisine eklenen bikarbonat seviyesinin artırılması, solunum ve dolaşım sistemine destek ve oluşması beklenen enfeksiyonlara karşı tedbir almanın çok önemli olduğu görülmektedir. Laktik asit düzeylerini azaltmak hedefiyle de sodyum dikloroasetat da eklenerek tedavinin sürdürülmesi önemli olduğu görülmektedir (Seheult ve diğerleri, 2017).

Hipoglisemi; insulin tedavisi yapılan diyabetik bireylerde ve de sülfonilüre grubu oral antidiyabetik kullananlarda genelikle sık oluştuğu görülen akut dönemin bir komplikasyonu olduğu görülmüştür. Klinikte glukoz seviyesinin 60-70 mg/dl olarak seyrettiği zamanlarda az ya da semptom oluşmaz, glukoz seviyesi 40 mg/dl değerinden de düşük seviyelere indiği görülür ise nörolojik açıdan sıkıntılar oluştuğu görülmektedir. 40-70 mg/dl seviyelerindeki glukoz değerleri hipoglisemi durumunda, oral karbonhidrat yoluyla tedavi edilebildiği görülmektedir. Hipoglisemi kaynaklı ölüm gözlenmesi çok nadir bir durum olarak belirtilmiştir (Rangel ve diğerleri, 2019; Nakhleh and Shehadeh, 2021).

2.2.2. Kronik Komplikasyonlar

Makrovasküler ve Mikrovasküler komplikasyonlar olarak iki bölüme ayrılmaktadır.

Makrovasküler komplikasyonlar; diyabetik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıktır (Rangel ve diğerleri 2019).

Diyabetteki Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik kalp hastalığı:

Diyabet kardiyovasküler hastalıklara da kapı açmakta ve de hızlıca ilerleme gösteren koroner ateroskleroza dayanak olarak genç yaş dönemlerinde başlamakta ve sonuç olarak diyabetik kardiyomiyopati oluşmaktadır. Klinik dönem tablosunda kalp yetmezliğinin gelişmekte olduğu görülmektedir. Bu durumlarda organizmada oluşan farklılaşmalar Tip1 ve de Tip 2 diyabetik bireylerde ölüm nedeni olduğu çoğunlukla görülmektedir. Diyabetiklerde aterosklerotik lezyon, hiperglisemi, dislipidemi, insulin etkisi ile hasarlanma ya da insulin eksiklik durumunda, hipertansiyon ve obezite bağlı sebeplerle meydana çıkabilmekte olduğu görülmektedir (Rajbhandari ve diğerleri, 2021).

Periferik arter hastalığı:

Periferik arter hastalığında, alt kısımda bulunan ekstremitede arter tıkanıklığı ile karekterize ve çoğu diyabetik bireyde de asemptomatik olan bir klinik tablo sergilediği görülmektedir. Bu durumla beraber şiddetli iskemi sonucunda iskemi kaynaklı ülserasyon ve ekstremitelerde kayıp oluşabileceği görülmektedir. Bu durum diyabetik bireylerde ampütasyon riskini arttırdığı görülmektedir. HbA1C'deki % 1' oranında artma periferik arter hastalık oranının % 28 yükselmesine sebep olduğu görülmektedir (Thiruvoipati ve diğerleri, 2015; Mandaglio-Collados ve diğerleri, 2023).

Serebrovasküler hastalığı:

Serebrovasküler hastalık; beyni beslemekte olan damarlarda, beyin damarlarının tıkanıklığı veya kanama oluşması ile oluşan, hasara uğrayan beyin bölgesi ile ilgili belirti görülen bir hastalıktır. Diyabet, serebrovasküler hastalık için ciddi risk faktörüdür. Kan glukozunun istemsiz olarak kontrol edilemeyen artışı ve yüksek seviyelerde kalması damar yapısında ve kan pıhtılaşması fonksiyonları ile hasarlanmalara sebep olarak serebrovasküler hastalık oluşabildiği görülmektedir. Bu durum bizlere diyabetik bireylerde iyi yapılan diyabet kontrolünün serebrovasküler hastalıkları önlemeye yönelik çabalarda faydalı olabileceğini göstermektedir (Vinik ve Erbaş, 2013; Yang ve diğerleri, 2015; Portegies ve diğerleri, 2016).

Mikrovasküler komplikasyonları:

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları; diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropati olarak gruplandırılır (Vinik ve Erbaş 2013; Skyler ve diğerleri, 2017; Feldman ve diğerleri, 2019; ADA 2023).

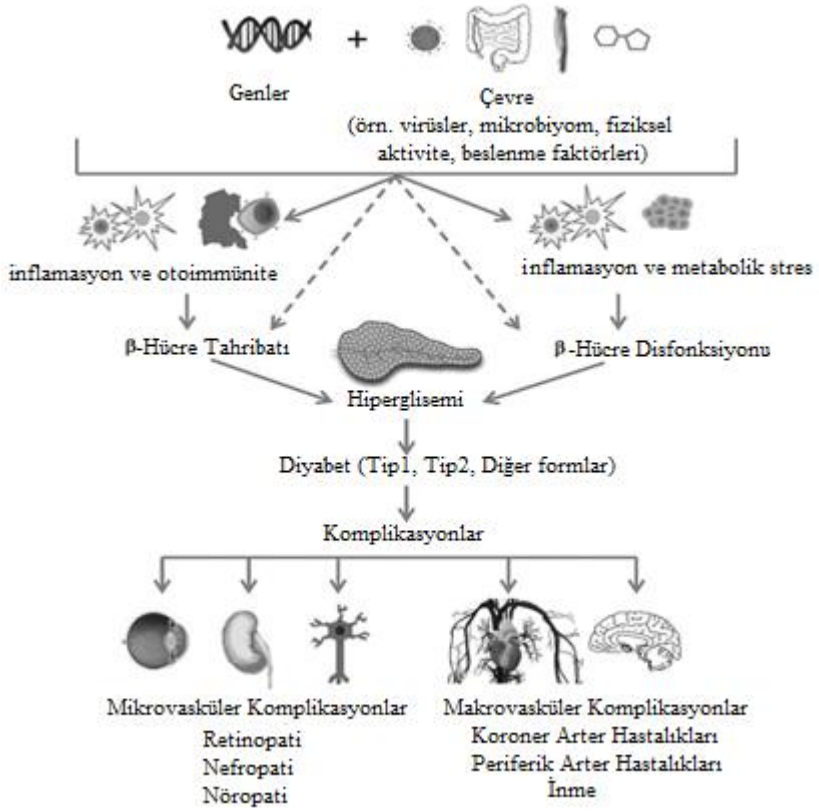
Diyabetik retinopati:

Diyabet sonucunda oluşan retinopati, hiperglisemi ile seyreden insulin eksikliği sonucunda oluşan, retinadaki damarlarda tutulum yapan mikroanjiyopati tablosu olduğu görülmektedir. Diyabetik hastalarda legal körlük riski diyabetik olmayanlardan 25 kat daha fazladır. Klinik tablosu olarak görme kayıplarına katarakt ve körlüğe sebep oluşturmaktadır (Wang ve Lo, 2018).

Diyabetik nefropati:

Diyabetik bireylerde, uzun süren hiperglisemi ile karekterize kılcal damar bozuklukları geçen seneler içinde böbrek glomerüllerinin işlev bozuklukları ile oluşan, klinik tablo oluşturmakta olduğu görülmektedir. Tahlillerde glukoz ve proteinlerin glomerüllere tutulamayıp idrarla atılması durumu sonucunda ilk önce aralıklı proteinüri oluşumu ilerleyen zamanlarda proteinüriyi sürekli hale getirir (Sagoo ve Gnudi, 2020).

Diyabet sonucunda oluşan nefropatide böbreklerde bozulma hasarlanma durumunda artış sonucunda, hiperüremi, yüksek kan basıncı, organizmada belirgin olarak ayakda ödem oluşumu, azalan idrar oranı sonucunda böbrekler çalışamaz duruma gelir ve diyabetik bireyin bu durumda, diyaliz ile hayat idamesini gerçekleştirmek zorunluluğunda olduğu görülmektedir (Sagoo ve Gnudi, 2020).



Şekil.1. β(beta) hücresi tahribatı ve/veya fonksiyon bozukluğunun tüm diyabet türleri için gerekli ortak faktör olması ve sonuçta oluşan komplikasyonlar (Skyler ve diğerleri, 2017).

Genetik ve çevresel risk faktörlerinin inflamasyon, otoimmünite ve metabolik stresi etkiledikleri görülmüştür. Üstteki belirtilen durumlar, β (beta) hücreleri kütlelerini ve/veya fonksiyonlarını da etkilemekte olduğu görülmektedir, öyle ki insulin düzeyleri öyle bir hal alır ki, insulin talep ve ihtiyaçlarına istenildiği oranda yeterli bircevap veremeyecek durum oluşur ve bu da diyabetin teşhisi için yeterli hiperglisemik seviyelerin oluşmasına neden olur. Diyabet patofizyolojisi ne olup olmadığı bilinmeksizin, kronik yüksek kan glukoz düzeyleri mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların oluşmasına neden olur. Genetik ve çevresel risk faktörleri inflamasyonu, otoimmüniteyi ve metabolik stresi etkiler. Bu durumlar β(beta) hücresinin kütlesi ve de fonksiyon durumunu da etkiler, öyle ki insülin seviyeleri eninde sonunda insülin taleplerine yeterince yanıt veremez hale gelir ve bu da diyabet teşhisi için yeterli hiperglisemi seviyelerine yol açar. Bazen de genetik ya da çevresel risk faktörü durumları β(beta) hücre kütle veya fonksiyon durumlarını doğrudan etkilkebildiği de görülmektedir. Diyabetin patofizyolojisi ne olursa olsun, kronik yüksek kan şekeri düzeyleri, diyabetli kişilerde morbidite ve mortaliteyi artıran mikrovasküler ve makrovasküler

komplikasyonlarla ilişkilidir. Bu model, β hücresi tahribatını ve/veya fonksiyon bozukluğunu tüm diyabet türleri için gerekli ortak faktör olarak konumlandırır (Skyler ve diğerleri, 2017).

2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetiklerde sıklıkla oluşan komplikasyonlarından biri de nöropatidir. Periferik ya da otonom sinir sistemlerinin tutulumu sonucunda ortaya çıkmaktadır. Nöropatide en önemli risk faktörleri, hiperglisemi ve metabolik sendromun süresi ve şiddetidir. Yüksek kan şekerine uzun süre maruz kalınması nöropatinin oluşumuna zemin hazırlar. Diabetes mellitus, morbiditesi ve mortalitesi yüksek oranlarda olan, önem derecesi çok yüksek bir metabolik sendromdur. Dünya nüfusunun %2,5-3'ünü etkilediği görülmektedir. Diyabet, bozulmuş insülin sekresyonu (Tip 1) veya etkisi (Tip 2) veya her ikisiyle ilişkili uzun süreli hiperglisemiye bağlı kronik etkileri olan heterojen bir metabolik bozukluktur (Petersmann ve diğerleri, 2019). Diyabetik nöropati, diyabetin bir komplikasyonudur ve her iki tipte de hastalığın seyri sırasında ortaya çıktığı görülmektedir. Miyelinsiz küçük lifler, motor ve duyu nöronları ve otonom sinir sistemlerini de içine alarak, periferik sinirleri etkiler (Feldman ve diğerleri, 2017; Zakin ve diğerleri, 2019). Diyabetik nöropati genellikle yanlış teşhis edilir veya komplikasyonun daha sonraki bir aşamasında teşhis edilir, böylelikle, sinirlerde geri dönüşümsüz hasarlanmalara sebep oluşturduğu görülmektedir. Diyabetik nöropati, diyabetin sık görülen bir komplikasyonudur ve uzun süreli sinir hasarı ve sinir fonksiyonlarında bozulma ile karakterizedir (Khdour, 2020; Hopek and Siniak, 2020; Patel ve diğerleri, 2021).

Diyabetik Nöropatide prevalansının % 10-90 arası oranlarda değişim gösteren, insidansı senede ortalama % 2 oranında olduğu görülmektedir. Diyabet sonucu oluşan nöropati, proksimal ve distal sinir aynı zamanda da duyu sinirleri, motor ya da otonom sinirler üzerinde değişik şekilde etkisi altına aldığı homojen olmayan klinik tablo geliştirdiği görülmektedir (Patel ve diğerleri, 2021).

Kalın lifleri (Aalfa ve Bbeta) etkilemesi ile güçsüzlük, ataksi ve vibrasyon ve pozisyon duyusunun azalmalarına neden olduğu görülmektedir. İnce lifleri (C lifleri ve Asigma) etkilemesi ile de disestazi, hiperestezinin, ısı duyusunu algılayamama ile otonom sistemde fonksiyonel hasarlar geliştiği görülür. Hasardan sorumlu olan patojenik mekanizmalara yönelik etkili bir çözüm bulunmamaktadır Kan şekerinin iyi kontrolü şu anda riski azaltmanın onaylanmış tek yoludur. Diyabet kronik, metabolik bozukluk durumu olmasının yanında, artan

oksidatif stres durumudur (Dewanjee ve diğerleri, 2018; Bondar ve diğerleri, 2021).

Diyabette artan serbest radikaller, lipidler, protein ve nükleik asitle etkileşime girerek membranın hasarlanmasına, protein yapılarında yapısal ya da fonksiyonel değişimlere ve genetik mutasyona neden olur. Zararlı radikaller ve etkileriyle baş edebilmek için organizmalar antioksidan savunma sistemlerini kullanırlar. Bir de diyabette dışarıdan alınan antioksidanlar ile, serbest radikallerin zararları ile başa çıkılabileceği görülmektedir. Oksidatif stres durumunun oluşabilmesi için, organizmadaki serbest radikaller ve antioksidanlar arası dengesel durumunun serbest radikaller lehine dönmesiyle oluştuğu görülmektedir. Dengenin bu şekilde değişmesi durumu diyabette makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların oluşumuna neden olduğu bilim insanları tarafından önemle belirtilmektedir. Sinir hücrelerinin sağlığını korumak ve koruyucu etkiler sağlamak için nöroprotektif stratejiler araştırılmaktadır. Deneysel diyabetik nöropatide sinir iletim hızının yavaşlaması sinir hasarının ve nöropatinin bir göstergesi olarak kabul edilir. Hotplate testi deneysel diyabetik nöropatide ağrı duyusunu değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Uzamış tepki süresi veya yanıt eksikliği, sinir hasarının ağrı algısını etkilediğini gösterebilir. Bu test deneysel diyabetik nöropati çalışmalarında sinir hasarının etkilerini anlamak, tedavi girişimlerinin etkinliğini değerlendirmek ve yeni tedavi stratejileri geliştirmek amacıyla kullanılan önemli bir araştırma aracıdır. Oksidatif stres diyabetik nöropati ile ilişkili bir faktördür. Diyabetik nöropati, diyabetik hastalarda sinir hasarı sonucu ortaya çıkar. Oksidatif stres, hücrelerde serbest radikallerin artış gösterdiği, antioksidan savunma mekanizmaları yetmediğinde oluşur. Oksidatif stres sinir hücrelerine zarar verebilir ve sinir iletiminde bozulmalara neden olabilir. Bu durum diyabetik nöropati semptomlarına katkıda bulunur. Oksidatif stres diyabetik nöropatinin gelişiminde önemli bir faktördür. Oksidatif stresin azaltılması veya kontrol edilmesi, diyabetik nöropatinin ilerlemesinin önlenmesinde veya semptomların azaltılmasında potansiyel bir strateji olabilir. Deneysel diyabetik nöropatide oksidatif stres parametrelerindeki değişiklikler nöropatinin ortaya çıkışına işaret edebilir (Pang ve diğerleri, 2020). Diyabetik nöropati, diyabetin uzun vadeli etkilerinden kaynaklanan sinir hasarı durumudur. Diyabetik nöropati inflamasyonun katkıda bulunduğu bir durumdur. Diyabet inflamasyonu tetikleyebilir, yüksek kan şekeri seviyelerine ve artan oksidatif strese neden olabilir. Bu inflamatuar süreç sinir dokusunda hasara ve sinir liflerinin dejenerasyonuna yol açabilir. İnflamasyon sürecinde sitokin adı verilen moleküllerin rolü önemlidir. Diyabetik nöropatide proinflamatuar sitokinlerden; TNF-alfa, IL-1β, IL-6 seviyeleri artabilir. Bu sitokinler sinir hücrelerine ve sinir liflerine zarar verebilir ve iltihabı artırabilir ve de inflamasyon oluştuğunun göstergesidir (Pop-

Busui ve diğerleri, 2016; Dewanjee ve diğerleri, 2018; Ristikj-Stomnaroska ve diğerleri, 2019; Ojo ve diğerleri, 2020; Baka ve diğerleri, 2021; Rossor ve Reilly 2022;)

Diyabetin insidansı çok hızlı artış göstermekte bu da, genellikle önemli metabolik hastalıklara ve ciddi komplikasyonlara neden olmakta olduğu görülmektedir. Küresel prediyabet ve diyabet salgını, bu bozuklukların buna karşılık gelen bir komplikasyon salgınına yol açmıştır. En yaygın komplikasyon, distal simetrik polinöropatinin (Primerin amacı için diyabetik nöropati olarak anılacaktır) çok yaygın olduğu nöropatidir. Diyabetik nöropatinin oluşumunda, alt ekstremitelerde distal olarak başladığı görülmekte birlikte şiddetli ağrı ve ciddi morbidite karakterize olan duyusal fonksiyonlarda kayıplar oluştuğu görülerek belirlenebilmektedir. Bu süreçte diyabetli bireylerde, büyük oranlarda diyabetik nöropati geliştiği görülmektedir. Glukoz kontrolü, tip 1 diabetes mellituslularda, diyabetik nöropati ilerlemesini ciddi olarak durdurabilir, fakat bu etkiler, tip 2 diabetes mellituslu hastalarda daha mütevazı olarak ilerler. Bu bulgular, diyabetik nöropatinin etiyolojisini anlamak için yeni çabalara ve gereksinimlere sebep olmuştur. Diyabetik nöropatinin karmaşıklığına ilişkin anlayışımız artış göstermiş gelişmiş olsa da, tip 1 ve tip 2 diyabette nöropatinin altında yatan farklı mekanizmalar bilinmemektedir ve araştırma konusu olarak güncelliğini korumaktadır. Hastalığın patogenezine ilişkin gelecekteki keşifler, diyabetin önlenmesinden, diyabeti tedavi etmeye yönelik, diyabetik nöropatinin tüm yönlerini başarılı bir şekilde ele almak için çok önemli rol oynacaktır (Iqbal ve diğerleri, 2018; Patel ve diğerleri, 2021; Pathak ve diğerleri, 2022).

Ağrılı diyabetik nöropatinin farklı ilaç sınıfları kullanılarak tedavisi için, opioid kullanımından kaçınmaya vurgu yapan yeni kılavuzlar yayınlandığı görülmektedir (Price ve diğerleri, 2022). Diyabetik nöropatinin altında yatan farklı mekanizmaların varlığı bilinmemektedir. Diyabetin patogenezine ilişkin gelecekteki ilerlemeler ve buluşlar, nöropatiyi önlemede ve tedaviye yönelik adımlarda diyabetik nöropatinin tüm yönleri ile anlaşılabilmesi açısından önem arz etmektedir (Dewanjee ve diğerleri, 2018; Feldman ve diğerleri, 2019; Ziegler ve diğerleri, 2023)

2.3.1.Diyabetik Nöropati sınıflandırılması

Diyabet sonucunda oluşan nöropatide, Sensorimotor ve de Otonomik nöropati olarak ikiye ayrılarak sınıflandırıldığı görülür (Vinik, 2016; Bondar ve diğerleri, 2021).

a) Sensorimotor nöropati: Diyabetik nöropati vakalarında en çok rastlanan tipi çeşididir. Tip 2 diyabetiklerde çokça gözlenen diyabetik nöropati tablosu çoğunlukla bilateral ve simetriktir olmaktadır. Uzun bir zaman diliminde asemptomatik kalan ve sinsi seyir eden bir nöropati çeşididir. Sinir iletim araştırma ve ölçümleri sonucunda polinöropati tespit edilmiş olduğu görülmektedir ve bu şekilde tespit edilerek belirlenebilmektedir. Bu tür nöropatide öncelik miyelinsiz veya ince miyelini olan sinir liflerini etkisi altına almakta olduğu görülmektedir. İnce liflerin fonksiyonlarını standart elektrofizyolojik test ve ölçümlerle saptanamadığı görülmüştür. Sıklıkla gözlenen belirtileri alt ekstremitelerde, distallerinde belirgin oranda uyuşukluk karıncalanma hissi durumu, soğuk hissiyatı, ağrı durumu görülmektedir. İleri evrelere gelindiğinde distalde ekstremitelerde elin ve de ayakların kas sistemlerinde motor tutulumlu durumun, intrinsik kas sistemlerinde atrofik durumun görüldüğü belirlenmiştir. Kalın liflerde kayıp vibrasyon duyumu ve derin duyumda düşüş durumu ile muayenesindeki bulgulara eşlik ettiği gözlenmiştir. Araştırmalarda bu tür vakalarda sinir iletim hızlarında azalma olduğu görülmüştür (Vinik ve Erbaş 2013; Bondar ve diğerleri, 2021).

b) Otonomik nöropati: Diyabet sonucu oluşan nöropatilerde, nöropati hastalarının yarıya yakın bir oranında görülen ciddi morbiditelik ve mortalitelik durumların nedeni olabildiği görülen otonom nöropatide, çokça organlarda sistemlerde tutulum yaptığı ve de hem Tip 1 hem de Tip 2 diyabetik olanlarda aynı oranlarda görülme sıklığında olduğu belirtilmektedir. Otonomik nöropatilerde, küçük miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinde tutulum yaptığı ve de otonomik olarak uyarılabilen herhangi bir organ ve sistemde tutulum yapabileceği görülmektedir Otonomik nöropatide; hipoglisemi semptomları algısının düşmesi, görmenin netliğinin kaybolması, aralıklı diyare, kabızlık durumu, hipotansiyon, başta dönme, taşikardi durumu, aritmi durumu, terlemede bozukluklar ve empotans durumu gibi hangi sistem veya organda tutulum yaptı ise o sistem ve organa ait üstteki beirtiler görülmektedir ve gözlenmektedir. Aynı zamanda terleme bozuklukları ve de bu bozukluklara bağlı el, ayak derisinde kuruma belirgin bir biçimde görülmektedir. Vazomotor anormalliklerle ekstremite uçlarında soğuk ve soluk bir durum oluştuğu, refleks kayıpları ile birlikte ayakta ödem oluşumu, ciltte kuruluk oluşumu ve bunların sonucunda da ayaklarda yara oluşmasına sebep oluşturduğu görülmektedir. Otonomik nöropati; tutulum yaptığı sistem ve organa göre isimler alarak sınıflara ayrılmaktadır. Kardiyovaskülar otonomik nöropati, gastrointestinal otonomik nöropati v.b. gibi gruplara ayrılabildiği görülmektedir (Bondar ve diğerleri, 2021; Aziz ve diğerleri, 2023).

2.3.2.Diyabetik Nöropatinin Risk Faktörleri

Hiperglisemik durumun şiddeti, derecesi, devam etme süresi ile, diyabette, nöropati komplikasyonunun gelişmesi arasında ciddi bir korelasyon bulunduğu görülmektedir. Diyabette kan glukoz değerinin ve diyabetin kontrolü ile nöropati gelişiminin önlenebilmesi, engellenebilmesi açısından önemli bir faktördür.

Diyabetik nöropati gelişiminde en yüksek önem arz eden risk faktörünün, hipergliseminin şiddeti olduğu belirtilmektedir (Erbaş ve Dağdelen 2009, Bondar ve diğerleri, 2021).

2.3.3. Diyabetik Nöropatide Patogenez

Diyabetik nöropatide patogenez karmaşıktır. Patogenezde, uzun süren hipergliseminin sebep olduğu metabolik faktörler ve de iskemik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. İnsulin eksikliği ve de insülin eksikliği ile bağlantılı nörotrofik faktörün etkisinin de rol alabileceği de belirtilmektedir (Yagihashi 2015; Kobayashi ve diğerleri, 2018; Norhamidar ve diğerleri, 2021).

Diyabetik Nöropati Patogenezinde Müşterek Rol Aldığı Düşünülen Mekanizmalar; Aldoz redüktaz aktivasyonu artması, ileri glikasyon son ürünlerinin artması, reaktif oksijen türlerinin üretiminin artması, protein kinaz C (PKC) yolağının aktivasyonu, heksozamin yolağında akım artışı, sinir büyüme faktörü düzeyinin azalması, vasküler mekanizmalar, imminolojik mekanizma olduğu belirtilmektedir (Erbaş ve Dağdelen 2009; Yagihashi ve diğerleri 2015; Patel ve diğerleri, 2020).

Aldoz redüktaz aktivasyonunun artması:

Sinir hücrelerinde miyoinositol ve de taurin miktarının azalması Na-K ATPaz aktivitesinin de azalmasına bu da sinir ileti hızlarında düşüşlere neden olduğu görülmektedir (Erbaş ve Dağdelen 2009; Norhamidar ve diğerleri, 2021; Norhamidar ve diğerleri, 2021).

İleri glikasyon son ürünleri artması:

Hiperglisemi sonucunda proteinler hasara uğrayarak, proteinler nonenzimatik yollarla glikolizasyonunu uyararak glikoz proteinlere kimyasal yolla bağlanması ile ortaya çıkan

ürünler hücre içinde görülen ve yapısal proteinlerde oluşan sürekli devam eden fonksiyonel hasarlanmalara sebep olmakta ve de sonucunda ortaya çıkan oluşan bu hasarlanmış proteinler ‘’ilerlemiş glikasyon son ürünü’’ olarak adlandırılmaktadır. Bu proteinlere verilebilecek en işlevsel örnek ‟ HemoglobinA1C ’’dir. Glikolize olmuş proteinler, damarların duvarlarında toplanarak nitröz oksit aktivite durumunda azalmaların oluşmasını sağlayarak, sinirlere giden kan akımında düşüş ve azalmalara sebeb olabilmekte, bu durumun da endonöral hipoksinin oluşmasına neden oluşturduğu görülmektedir (Yagihashi ve diğerleri, 2007; Sing ve diğerleri, 2014; Jud ve Sourij, 2019; El-Suudi ve diğerleri, 2022).

Reaktif oksijen çeşitlerinin üretiminin fazlalaşması:

Hiperglisemik durum ile, sinirlere olan kan akımının azalması sonucunda endonöral hipoksik durumun oluşması ardından da oksidatif stres oluşmasını tetiklediği görülmektedir. Glukozun aldoz redüktaz ile birlikte sorbitol oluşmasının hızlanmasını sağladığı ve de sonucunda serbest radikal oluşumunda artış sağlandığı görülmektedir (Erbaş ve Dağdelen 2009; Norhamidar ve diğerleri, 2021, El-Suudi ve diğerleri, 2022).

Diyabetik bireylerde; insulin etkinliğinin azalması organizmada yeterince insulinin faaliyetini yerine getirememesinden dolayı, diyabetiklerin periferik sinirlerindeki linoleik asit, lipofilik antioksidan olarak tanımlanan, gama-linoleik asite dönüşüm durumu dejenere olmuş ve arızalanarak işlevini yerine getiremez olmuştur. Bu da diyabetiklerin periferik sinirlerinde serbest radikal oluşumunun artmasına sebep oluşturarak artırmaktadır (Albers ve Pop-Busui, 2014; Yagihashi 2015; Pang ve diğerleri, 2020).

Protein kinaz C (PKC) yolak aktivasyonu:

Diyabetiklerde hiperglisemik durumda, diaçilgliserol sentezi artmakta bu da PKC aktivasyonunun artmasına sebep olmaktadır. PKC aktivasyonunun görevleri, diyabette vasküler komplikasyonların patafizyoloji içinde rolü olan vasküler geçirgenlik ve kontraktilite organizasyonunda endotelyal hücrede aktivasyon ve de vazokontraksiyonunda, ekstraselüler matriksin sentezinde, turnoverinde, sıradışı anjiogenez durumunda, lökositlerin adezyonunda, normal olmayan büyüme faktör sinyallerinde, normal olmayan hücre büyümesinde ve anjiogenezinde de önemli etkisi olduğu görülmektedir (Inoguchi ve diğerleri, 2002; Shakeel 2015; Norhamidar ve diğerleri, 2021).

Heksozamin yolak akım artışı:

Diyabetiklerde, hücre içinde glukoz konsantrasyonun ciddi şekilde artış gösterdiği durumda, glukozun büyük bölümünün glikoliz ile metabolize olarak ve de yolakta oluştuğu görülen Fruktoz-6-Fosfatın da bir bölümü Glikozamin-6-Fosfata sonucunda da N-asetil glikozamine dönüştüğü, diyabetlilerin kan damarlarında büyük önem taşıyan fibrinoliz durumunda salınımı olan, plazminojenin aktivatörünün inhibitörünün yükseltmesini sağlamaktadır (Ceriello 2003; El-Suudi ve diğerleri, 2022).

Sinir büyüme faktör seviyesinin azalması:

Diyabetik bireylerde sinir büyüme faktör seviyesinin azalması ile hedeflenen dokulardan sinir hücre gövdesinde aksonal transportu hasarlandırmakta olduğu görülmektedir (Yagihashi 2015).

Vasküler mekanizmalar:

Diyabetiklerde, hipergliseminin varlığı vasküler direncin artmasına neden olmaktadır. Vasküler direncin artışı da endonörol hipoksinin oluşmasına sebep olması ile. hipoksiye ve Na-K ATPaz faaliyetlerini azaltarak, aksonal iletimin bozulmasına neden olarak sinir iletim hızlarında düşüşe sebep olduğu görülmektedir (Erbaş ve Dağdelen 2009, Shakeel 2015; Yagihashi 2015).

İmmünojenik mekanizma:

Diyabetiklerde ve özellikle de otonomik nöropatililerde sinirlerde lenfositik infiltrasyon belirlenmesi durumunda immünojen patogenez mevcudiyetini düşünmemize neden olmaktadır. İmmün sistemde glutamik asit dekarboksilazın kendine özel antijeni olarak da beta hücrelere özel olduğu düşünülmektedir (Erbaş ve Dağdelen 2009; Yagihashi, 2015; Patel ve diğerleri, 2020).

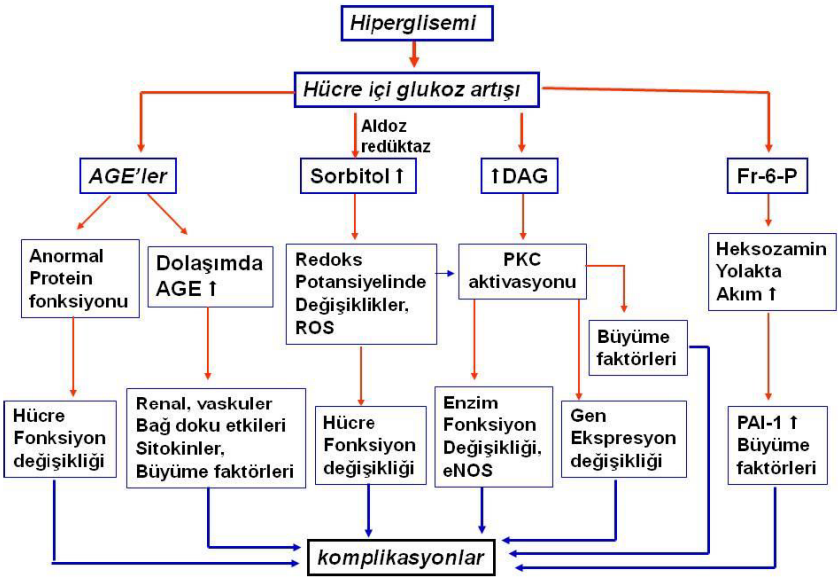
Sinir büyüme faktör seviyesinin azalması:

Diyabetiklerde sinir büyüme faktör seviyesinde düşüş sonucu bizlere, hedefteki dokulardaki sinir hücre gövdelerinde aksonal iletimde hasarlandırmaya sebep oluşturduğu görülmektedir (Yagihashi, 2015).

Diyabetik nöropatinin patogenezi çok karmaşıktır. Sinir sistemindeki otonom sinir sistemi ve de somotik sinir sistemlerinin iki öğesini de etkisi altında buluduran heterojen bir

tablo göstermektedir. Patogenezde; uzun süren hiperglisemi sebepli metabolik ve iskemik unsurların etkili olduğununu düşündürmektedir. Dahası insulin yetersizliği ve de insulin yetersizliği ile ilişkili nörotrofik unsurların da etkisinin önemli olabileceği düşünülmektedir (Yagihashi, 2015; Kobayashi ve diğerleri, 2018; Norhamidar ve diğerleri, 2021; ADA 2023).

Nöropatinin; Diyabetin en çok gözlenen kronik komplikasyonlarından biri olduğu aşikardır. Diyabetik nöropatinin diyabetik bireylerde; ilk nicel belirtisi sinir iletim ölçümlerinde görülen anormal değerlerdir. Hiperglisemin başlangıcında ilk bir ay içerisinde, sinir ileti hızlarında (duyusal sinir ileti hızı ve motor sinir ileti hızı) değerlerinde düşme, ağrı duyarlılığının yükselmesi (hiperaljezi) ve normal uyaranlara ağrılı yanıt verilmesi (allodini) ve benzeri işlevsel hasarlar görülmektedir. Nöropatide yıllar geçip ilerleme görüldükçe aksonopati oluşumu, demiyelinizasyon, sinir hasarlanma ve dejenerasyonuna ve ağrı duyarlılığında azalma görülmektedir (Sing ve diğerleri, 2014).



Şekil 2. Hiperglisemi ile oluşan komplikasyonlar oluşma mekanizması (Ceriello 2003;Oktay S, 2015) (AGE: İleri glikolizasyon son ürünleri; DAG: Diaçilgliserol; PAI-1:Plazminojen aktivator inhibitörü 1; PKC: Protein kinaz C; Fr-6-P: Fruktoz 6-fosfat; ROS: Reaktif oksijen türleri; eNOS: Epitel nitrik oksit sentetaz).

Nöropatide patogeneze yönelik tedaviler önem kazanmaktadır. Nöropatide patogeneze dayanıp alfa-lipoik asit (ALA), antioksidan etkinliği ile oksidatif stresi azaltır, altında bulunan patolojik durumu iyileştirerek ağrıyı azaltır. Diyabetiklerde kan glukoz değerini azaltıcı etkinlik gösterebilmektedir. Aynı şekilde de aldoz redüktaz inhibitörlerinin, benfotiamin türevlerinin,

protein kinaz-C inhibitörlerinin ve antioksidanların üzerine yapılan çalışmalar, kliniksel yönden istenilen sonuçlara ulaşılamadığı ve de bu konularda deneysel araştırmaların devam ettiği görülmektedir.

Nöropatinin patogenezinde, myelinin rolü vardır. Schwann hücreleri, periferik sinir sistemindeki duyusal ve motor aksonlar için destekleyici miyelin sağlar, ancak çoğu duyusal akson miyelinsizdir, bu nedenle duyusal aksonlar motor aksonlara göre hasara daha duyarlıdır. Diyabetik nöropatinin en yaygın şekli, distal simetrik polinöropati olduğu görülmektedir (Dyck ve diğerleri, 1993) Distal simetrik polinöropati, reversible aksonopatidir. Esas olarak en uzun miyelinli ve miyelinsiz duyusal aksonlarda distalin tutulmuş olduğu görülmekte, motor aksonlar göreceli olarak korunduğu görülmektedir (Feldman ve diğerleri, 2017). Distal reversiblite yaygın olarak görülür ve bu fenomene katkıda bulunabilecek etmenler mevcuttur (Zochodne 2016).

Distal simetrik polinöropati, diğer birçok "metabolik" nöropati ile morfolojik ve de işlevsel olarak ayırt edilemese de, diyabetik nöropatide, hastalığın erken döneminde vasküler yapılarda da bozulma vardır (Malik, 2014). Diyabetik nöropatinin morfolojik özellikleri vasküler hasar ve distal duyusal aksonlarda metabolik bozulma ve gerekli enerjinin kaybı sekonder gelişmektedir (Feldman ve diğerleri, 2019).

Diyabetik nöropati, karmaşık metabolik ve vasküler faktörler, akson hasarı ve tamiri arasındaki dengeyi hasar lehine değiştirince oluşur. Bu, tercihen daha hassas distal duyusal ve otonomik lifleri etkileyen lif seçici bir modelde meydana gelir ve diyabetik polinöropatinin klinik belirtilerinin altında yatan ilerleyici duyu kaybına yol açar. Akson boyunca mitokondriyal işlev bozukluğunu, enerji eksikliği oksidatif hasar sonucunda distalden proksimale aksonal kayıp ortaya çıkar (Feldman ve diğerleri, 2017). Oksidatif stres, nöral hasar ve diyabetik nöropatinin başlangıcı ve ilerlemesi için birleştirici bir mekanizma sağlar. Hiperglisemi ve hiperlipidemi, iskemi periferik sinir sistemi enerji üretimini bozar ve Serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olarak sinir hasarına neden olur. Poliol ve hekzosamin yollarındaki bozukluklar oksidatif hasarı daha da artırır (Shakeel, 2015; Feldman ve diğerleri, 2017). Periferik nöropatinin tedavisinde antioksidan kullanımı ile iyileşme saptanmış olup, nöropatinin patogenezinde oksidatif stresin rolünü desteklemektedir (Ziegler ve diğerleri, 2006). İskemik ve metabolik faktörler birlikte, insülin eksikliği ve hiperglisemi de eklenince inflamasyonu tetikleyerek, akut faz reaktanları ve interlökinlerin artışı ile nöron hasarını şiddetlendirir (Herder ve diğerleri, 2009; Decroli ve diğerleri, 2019).

Diyabetik nöropatide, periferik sinir onarımı bozulmuştur (Kennedy ve Zochodne 2005). Bu komplikasyon, sinir onarımının rejenerasyonuna ve tonik bakımını sağlayan, hastalık kaynaklı nörotrofik peptitlerin kayıpları ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu nörotrofik peptitlerin, sinir büyüme faktörünün, beyin kaynaklı nörotrofik faktörün, nörotrofin-3, insülin benzeri büyüme faktörlerinin ve vasküler endotelyal büyüme faktörü de olarak belirtilmektedir (Kennedy ve Zochodne 2005). İnsulin de, periferik nöronlarda nörotrofik faktör görevi yapar ve bu sebeple de tip 1 diyabette insulin kayıpları, sinir canlılık ve onarılması durumlarını tehlikeye atabilir (Brussee ve diğerleri, 2004; Chang ve Yang, 2022). Deney hayvanları ile yapılan deneysel diyabet araştırmalarında, diyabette sinir büyüme faktörü ve diğer nörotrofik faktörlerin ekspresyonunun azalabileceğini, bunun da periferik sinir liflerinin onarımının azalmasına ve belki de bakımının bozulmasına yol açabileceğini düşündürmektedir (Leinninger ve diğerleri, 2004).

Diyabetin yönetimi, ilaç tedavisi ile, hayat tarzındaki değişiklikler ve düzenli bir izleme kombinasyonu yoluyla sağlıklı kan şekeri seviyelerinin korunmasını içerir. Bu, dengeli bir beslenmeyi takip etmeyi, düzenli fiziksel aktivitede bulunmayı, kan şekeri seviyelerini izlemeyi, reçeteli ilaçları (insülin veya ağızdan alınan ilaçlar gibi) almayı ve sağlık uzmanlarıyla düzenli kontrollere gitmeyi içerdiği görülmektedir. Diyabet Kontrolü; Tip 1 ve Tip 2 bireylerde kronik hiperglisemiyle birlikte mikrovasküler komplikasyonların arttığını bulmuşlardır. Pre-diyabetten, diyabete ilerleme sırasında normal glukoza dönebilen hastaların prognozu iyi olduğu görülmüştür bu da diyabetin ilerlemesini yavaşlatabildiği görülmüştür (Herder ve diğerleri, 2009).

Diyabetik nöropati, diyabetin bir komplikasyonudur ve her iki tip de hastalığın seyri sırasında ortaya çıkar. Miyelinsiz küçük lifler, motor ve duyu nöronları ve otonom sinir sisteminin de dahil olduğu periferik sinirleri etkilediği görülmektedir. Diyabetik nöropati sıklıkla yanlış teşhis edilir veya daha sonraki bir aşamada bir komplikasyon olarak teşhis edildiği görülmektedir. Sinirlerde dönüşümsüz bozulma ve hasarlanmalara neden olduğu görülmektedir. Periferik nöropati, prediyabetli ve bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerin yaklaşık %30'unda saptanabilir. Diyabetik periferik nöropati için tanınan tek tedavi, tip 1 diyabetiklerde ilerlemeyi yavaşlatan ancak tip 2 diyabetliklerde daha az etkili olan glisemik kontroldür. Obezitenin ve tip 2 diyabetin epidemik düzeylerde ortaya çıkmasıyla birlikte ciddi bir tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Diyabetik periferik nöropatinin gelişiminde en az altı ana yolun yer aldığı karmaşık bir etiyoloji vardır: metabolik, vasküler, immünolojik, nörohormonal büyüme faktörü eksikliği, genetik ve hücre dışı matriks yeniden yapılanması. Bu karmaşık

etiyolojinin ışığında, diyabetik periferik nöropatiye yönelik herhangi bir etkili tedavi, muhtemelen yaşam tarzı ve terapötik müdahalelerin bir kombinasyonunu gerektirecektir. Ancak etkili bir tedavi stratejisi geliştirilmeden önce, diyabette nörovasküler ve nöral fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunan faktörlerin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılması gerekmektedir. Bu makale, aldoz redüktaz yolu, enzimatik olmayan glikasyon, heksosamin ve protein kinaz C yolları, oksidatif ve nitrozatif stres, inflamatuar stres ve diyabetik periferik nöropatinin gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülen proteazlar dahil olmak üzere bazı ana mekanizmaları ele alacaktır. Uzun süreli hiperglisemi, daha sonra oksidatif stresin artmasına, aldoz redüktaz aktivitesinin artmasına, ilerlemiş glikasyon son ürünlerinin birikmesine ve Na + , K + -ATPaz aktivitesi değerlerinde azalmalara sebep olmaktadır. Diyabetik nöropatinin ayrıca oksidatif stres ve diğer vasküler risk faktörlerinin neden olduğu hasarın sonucunda oluştuğu, geliştiği düşünülmektedir. Bu durum da periferik duyusal, motor ve otonom sinir sistemlerinde ilerleyici hasara neden olabilir. Diyabetik nöropatinin mevcut tedavisi, glisemik, oksidatif stres ve nöral ve vasküler risk faktörlerinin kontrolüne dayanmaktadır ancak bu, hastalığın oluşmasını veya ilerlemesi durumuna tam olarak engelleyememektedir. Bugüne kadar, sıkı glisemik kontrol dışında, mevcut yetersiz ilaç tedavisinin sınırlamaları nedeniyle diyabetik nöropatinin doğal ilerlemesini etkilemek veya yavaşlatmak için yöntem yok denecek kadar azdır. Bundan dolayı diyabetik nöropatinin tedavisi ana hedeftir ancak birçok girişime rağmen henüz, tam olarak kabul gören bir tedavisi bulunmamaktadır. Sonucunda, sinir sistemini diyabetin dejeneratif etkilerinden koruyacak maddelerin araştırılması biyomedikal araştırmalarda yüksek önceliğe sahiptir (Mizisin, 2014; Bayram ve Elçioğlu 2016; Skyler ve diğerleri, 2017; Dewanjee ve diğerleri, 2018; Iqbal ve diğerleri, 2018; Norhamidar ve diğerleri, 2021; Patel ve diğerleri, 2021; Bondar ve diğerleri, 2021; Aziz ve diğerleri, 2023).

Diyabetik nöropatide günümüzde halen bilinen etkin bir tedavi yöntemi bulunmadığından kan glukoz değerlerinin iyi kontrolü, diyabetik nöropati gelişme riskini azaltmanın onaylanmış tek yöntemi olduğundan, genel olarak yetersiz tedavi edildiği görülmektedir. Nöropatiden muzdarip hastalarda aksonlardaki ilerleyici hasarın durdurulması veya tersine çevrilmesi için onaylanmış bir tedavi yoktur. Bundan dolayı mevcut araştırma ve çalışmalar diyabetik nöropatiye karşı önleyici veya koruyucu kapasiteye sahip önlemlerin geliştirilmesi hedefine odaklanılmakta ve bitki ekstraktlarının veya farmasötik ajanların nöroprotektif ve tedavi edici potansiyeli ile ilgili deneysel çalışmalara ilginin giderek artışta olduğu görülmekte ve bu konularda da daha geniş kapsamlı ve derin araştırmaların yapılmakta olduğu görülmektedir. Nöroprotektif ajanlara olan ilgi giderek artmaktadır.

2.4. *Ficus Carica* Çekirdeği Yağı (FCÇY)

Çeşitli Ficus türleri, geleneksel tıpta kullanılmaktadır. Antidiyabetik aktiviteye sahip Ficus türlerinin antidiyabetik özellikler hakkında bilgi edinmek için literatür taraması yapılan çalışmada, Ficus carica, Asya ve Ege ve Akdeniz yöresine özgü bir ağaçtır ve literatürde incirin (*Ficus carica*); lateks, yaprak, meyve ve kökünün kullanımını bildirmişlerdir. Ancak şimdiye kadar *Ficus carica* çekirdeği yağı ile ilgili çalışma pek yapılmamıştır. Ficus Carica çekirdek yağında bolca yer alan yağ asitlerinin, vücutta üretimi olmadığı için, besin tüketimi ile dıştan alınabileceğinden dolayı bunlar esansiyel yağ asitleri olarak isimlendirilirler. Esansiyel yağ asitlerinin, kan basıncının, hemostazın, kan lipit seviyelerinin, immün sistemin ve de inflamasyon üzerinde önemli söz sahibi oldukları görülmektedir.

Ficus carica (incir), büyük bir farmakolojik aktivite yelpazesi ile geleneksel tıpta yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir. *Ficus Carica* daha az araştırılan kısmı ise yağ, yağ asitleri, fenolikler ve antioksidan özellikler içeren çekirdekleridir. *Ficus Carica* çekirdek yağı, sarı renkli bir yağ olarak içeriğinde yağ asitlerinin dışında, karbonhidratlar, kalsiyum (Ca), potasyum (K) ve fosfor (P) gibi maddeler açısından da zengin olduğu görülmektedir. Analiziyle belirlendiği üzere, alfa-linolenik asit (%26,3), linoleik asit (%24,2) ve oleik asit (%19,6) gibi doymamış yağ asitlerine daha fazla miktarda sahiptirler Doymamış yağ asitleri arasında, incir çekirdeği yağı, içeriğinde önemli oranda omega-3, omega-6 yağ asitleri ve alfa-linolenik asit kaynağı olduğu ve uçucu bir yağ olmadığını göstermişlerdir. *Ficus carica* çekirdeği yağı özellikle de yeni bir gama tokoferol ve omega-3 kaynağı ve de tedavi edici özelliklere de sahip olması ile dikkatleri üzerine topladığı görülmektedir (Deepa ve diğerleri, 2018; Baygeldi ve diğerleri, 2021; Shim ve diğerleri, 2022; Rajedran, 2023). Esansiyel yağ asitlerinin, kan basıncının, hemostazın, kan lipit seviyelerinin, immün sistem ve de inflamasyon üzerinde önemli söz sahibi oldukları *Ficus Carica*, evrensel olarak, kurusu ve tazesi meyve olarak tüketimi yapılan bölgemizin önemli endemik bitkisel ürünüdür. Meyvesini, kökünü ve yapraklarını geleneksel olarak tıpta, gastrointestinal, solunumsal kardiyovasküler bozukluklar diyabet gibi çeşitli hastalıklar ve tedavisi için yanı sıra da antienflamatuar, antispazmodik, olarak da kullanıldığı görülmektedir. Literatür taramalarında, *Ficus Carica*'nın lateksinin, yapraklarının, meyvesinin ve kökünün üzerine yapılan birçok araştırma olduğu görülmektedir. Fakat *Ficus carica* çekirdeklerinin ayrıştırılması ve de yağ içeriğinin elde edilip analizi sonucunda da bu yağın içeriğindeki kıymetli bileşenleri nedeni ile *Ficus carica* çekirdek

yağının değeri ve önemi anlaşılmıştır. *Ficus carica* çekirdeklerinden, soğuk sıkımı ile elde edilen yağ; Vitamin E tokoferol düzeyleri analizlerin sonuçlarından, *Ficus carica* çekirdek yağı içeriğinde; linolenik asit (C18:3), linoleik asit (C18:2) ve oleik asit (C18:1) bakımından zengin içeriğe sahip olduğu görülmüştür. Vitamin E, tokoferol düzeyi içerik analizi ile bakıldığında ise yüksek oranda gamma tokoferolün içeriğinde bulunması ile, *Ficus carica* çekirdek yağında özel bir durum tespit edilmiştir. İncir çekirdek yağı içerik olarak, omega-3 ve omega-6; ve de vitamin E'nin gamma tokoferol formu da çok yüksek oranda içeriğinde bulunmasından dolayı yüksek öneme sahip kaynak olduğu görülmektedir (Güven ve diğerleri, 2019; Baygeldi ve diğerleri, 2021; Tarlacı, 2021; Rajedran, 2023). Baygeldi ve diğerleri tarafından yapılan araştırmadaki, *Ficus carica* çekirdeği yağına ait yağ asitleri bileşenleri ve değerleri Tablo 1'de verilmiştir (Baygeldi ve diğerleri, 2021). Aynı çalışmanın *Ficus carica* çekirdeği yağı tokoferol içeriği Tablo 2'de verilmiştir (Baygeldi ve diğerleri, 2021).

Tablo 1. *Ficus Carica* çekirdeği yağı, yağ asitleri bileşenleri ve değerleri (Baygeldi ve diğerleri, 2021).

Yağ Asidi	**% Ortalama±SS (n=4)**
Alfa linolenik asit (C18:3)-Omega 3	41,75±1,01
Gamma linoleik asit (C18:2)-Omega 6	30,90±0,26
Oleik asit (C18:1)-Omega 9	15,98±0,73
Palmitik asit (C16:0)	7,61±0,19
Stearik asit (C18:0)	3,15±0,16
Eser Miktarlardaki Yağ Asitleri	
Miristik asit (C14:0)	0,02±0,01
Pentadekanoik asit (C15:0)	0,02±0,00
Palmitoleik asit (C16:0)	0,07±0,01
Heptadekanoik asit (C17:0)	0,06±0,01
Gondoik asit (C20:1)	0,25±0,03
cis-11, 14-Eikosadienoik asit (C20:2)	0,04±0,01
cis-11, 14-17-Eikosadienoik asit (C20:3n3)	0,01±0,00
Behenik asit (C22:0)	0,08±0,01
Araşidonik asit (C20:4n6)	0,01±0,01
Lignocerik asit (C24:0)	0,03±0,01
cis-10-Heptadecanoik asit (C17:1)	0,02±0,01
Tricosanoik asit (C23:0)	0,01±0,01

Tablo 2. Ficus Carica çekirdeği yağı tokoferol içeriği (Baygeldi ve diğerleri, 2021).

Tokoferol Tipi	**mg /100 g** **Ortalama±SS (n=4)**
Alfa Tokoferol	3,71±0,62
Beta Tokoferol	Tespit edilemedi.
Gamma Tokoferol	314,61±51,53
Delta Tokoferol	7,40±0,26

Türkiye'de sarı lop, mor güz cinslerine ait *Ficus Carica* çekirdek yağlarının, içerik analizlerinde sağlık açısından önemli bileşenlere sahip oldukları görülmektedir. Özellikle de omega kaynakları olarak, balık yağı, keten tohumu gibi, hayvansal ve bitkisel yağların içeriklerine paralel olarak, linolenik yağ asidini yüksek oranda içerdikleri belirlenmiştir. Bu açıdan çok önemli bir linolenik asit kaynağıdır. *Ficus carica* çekirdek yağında; linolenik asit en yüksek seviyede iken, onu linoleik asit ve oleik asit takip ettiği analiz edildiğinde görülmüştür (Tomlinson ve diğerleri, 1989; Cameron ve diğerleri, 1991; Coppey ve diğerleri, 2015; Mopuri ve diğerleri, 2018; Yorek, 2017; Yörek, 2018, Baygeldi ve diğerleri, 2021; Rajedran, 2023).

Omega-3, omega-6 gibi doymamış yağ asitleri, diyabetik periferik nöropati için potansiyel bir tedavi olarak klinik öncesi çalışmalarda gösterilmiştir. Gama-linolenik asit veya çuha çiçeği yağının (gama-linolenik asitle zenginleştirilmiş doğal yağ) nöropati üzerindeki etkisi ilk olarak yıllar önce diyabetik hayvan modellerinde incelenmiştir. Tomlinson ve diğerleri 1989 yılında yaptıkları çalışmada, tip 1 diyabetli sıçanların çuha çiçeği yağı ile tedavi edilmesinin motor sinir iletim bozukluğu gelişimini tamamen önlediğini göstermişlerdir. *Ficus Carica* çekirdek yağınında içeriğinde bulunan ve çuha çiçeği yağı içeriğinde de bulunan gama linolenik asit etkisi ile bu iyileşmenin sağlandığı anlaşılmaktadır. Cameron ve diğerleri,(1991), yılında yaptıkları çalışmada tip 1 diyabetli sıçanların iki ay boyunca tedavisi sonucunda gama-linolenik asitin sinir iletim hızı hasarlanmalarını önlediğini ve sinir hipoksisini iyileştirdiğini göstermişlerdir. Diğer araştırmacılar da benzer deneyler yapmış ve diyabetik sıçanların gama-linolenik asitle tedavi edilmesinin, nöropatiyi ve siyatik sinirin membran bileşimini ve Na+, K+ ATPaz aktivitesini iyileştirdiğini göstermişlerdir. Yapılan deneysel çalışmalarda ve klinik

çalışmalarda diyabetiklerde, esansiyel yağ asidi metabolizmasındaki eksikliklerin sebep olabileceğini göstermişlerdir (Yorek ve diğerleri, 2017). Omega-3 yağ asitlerinin besin kaynakları arasında deniz ürünleri Somon, alabalık gibi yağlı balıklar en iyi kaynaklar oldukları görülmektedir. Omega-3 yağ asidi kaynağı olarak, keten tohumu ve keten yağı, ceviz, kanola yağı ve soya fasulyesi gibi bitkisel kaynakların bulunmakta olduğu görülmektedir. Bunlara artık *Ficus carica* çekirdek yağını da ekleyebileceğimiz görülmektedir.

Ficus Carica çekirdek yağ içeriğindeki önemli diğer bileşen de E vitaminidir. E vitamini yağda çözünebileceği için, lipid yapılı hücre membran bütünlüğünü korumak görevi olan yüksek önemde, antioksidan ve esansiyel vitamin olduğu belirtilmektedir (Rodrigo ve diğerleri, 2007; Germano ve diğerleri, 2023; Asbaghi ve diğerleri, 2023). E vitamininin içeriğinde bulunan alfa-tokoferol, çok kıymetli bir antioksidan bileşendir. E vitamini serbest radikallerin karşısında önemli derecede güçlü bir etki göstermekte olduğu görülmüştür. E vitamini, antioksidan olarak görev yapmasının yanında, gen ekspresyonunu düzenlemek, kanser ve de arterosklerozun engellenmesinde sinyal molekülü olarak görev yapabileceği görülmektedir. Ficus carica çekirdek yağı içeriğinde de bulunan Alfa-tokoferol, E vitaminin bileşenleri olarak da bilinen antioksidan özellikleri anti-inflamatuar özellikleri ile de sinir hasarını azaltmada etkisi görülmüştür. Gama tokoferol takviyesi, diyabetin semptomlarının azalmasına ve sinir iletim hızının artmasına yardımcı olabileceğini, dopaminerjik nöronların toksisitesine karşı güçlü bir nöro koruma sağladığını ve Parkinson hastalığındaki gibi nörodejeneratif bozukluklarda, potansiyel bir terapötik strateji olarak görev yapabileceğini göstermişlerdir (Germono ve diğerleri, 2023). Vitamin E'nin (alfa tokoferol) içeriğinin diyabetik sıçanlarda HgA1C değerlerini önemli ölçüde azalttığını miyenterik nöronların sayısını koruduğunu göstermişlerdir (Roldi ve diğerleri, 2009). Gama-tokoferol takviyesinin diyabette inflamasyonun düzenlenmesiyle hiperglisemi kaynaklı hepatik hasarı iyileştirdiği; Tip 1, diyabetik farelerde yapılan deneysel çalışma ile göstermişlerdir (Heaji Lee ve Yunsook Lim, 2019). E vitamini takviyesinin HbA1C ve insülin direncini iyileştirmede yararlı bir rolü olduğu ve hastalarda daha düşük açlık kan şekeri ile sonuçlandığını göstermişlerdir (Asbaghi ve diğerleri, 2023). E vitamini takviyesinin tip 2 diyabet hastalarında sinir iletim hızını iyileştirdiğini göstermişlerdir (Chuar ve diğerleri, 2021).

Gama-tokoferol takviyesinin, deneysel alloksan kaynaklı diyabetik farelerde erken kutanöz yara iyileşmesi sırasında hiper-inflamatuar yanıtı iyileştirdiği göstermişlerdir (Shin ve diğerleri, 2017). E vitamini içeriğindeki (alfa-tokoferol ve gama tokoferol seviyeleri), hücre dışı serbest radikal savunmasında ve diyabette önemli olduğunu göstermişlerdir (Germono ve

diğerleri, 2023, Asbaghi ve diğerleri, 2023). *Ficus Carica* çekirdek yağı içeriğindeki üstte belirttiğimiz bileşenlerin bulunması ve değerinin anlaşılması ile araştırmalar için gözde bir ajan olarak görülmekte ve bölgemizin endemik bitkisi olması nedeni ile de popülerliğinin daha da arttığı görülmektedir.

2.5. Ultrases

Ses dalgaları insan kulaklarının işitebileceği frekans aralığına göre, 20 Hertz den küçük frekans değerine sahip ses dalgalarına İnfrases, 20.000 Hertz değerinden büyük frekanslı ses dalgalarına ise Ultrases olarak tanımlandığı görülmektedir. Ses dalgaları boyuna dalga özelliği gösterirler ve yayılabilmeleri yoğun bir ortam sayesinde gerçekleşir. Kaynağın ürettiği basınç değişikliklerinin iletilmesi yoğun bir ortam varlığı ile gerçekleşir, boşlukta dalgaların iletiminin yapılamadığı görülmektedir. Elektriksel olarak yüksüz ve yapısal simetri merkezi bulunmayan bir kristale uygulanan basınç, artı yüklerin merkezi ile eksi yüklerin merkezinin birbirlerinden yavaşca ayrılmasına ve kristalin karşılıklı yüzeyleri arasında zıt yüklerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Yüklerin bu şekilde ayrılması ile elektrik alan ortaya çıkar ve de kristalin karşılıklı yüzeyleri arasında ölçülebilir değerde bir potansiyel farkın oluştuğu görülür. Piezoelektrik etkiyi gösteren bu olayın terside geçerli olmaktadır. Ters piezoelektrik olayda da, karşılıklı yüzeyleri arasına bir elektrik gerilimi uygulanan kristalin boyutsal bir şekil değişimi oluşmakta ve sonucunda da, ultrases dalgaları oluşmaktadır. Ses dalgaları, yayılabilmeleri, yayılım ortamlarının sıkıştırılabilirlikleri ile ters orantı göstermektedirler. Bu nedenle sesin hızı, büyük sıkıştırılabilir olan gaz ortamlarda çok yavaş bir iletim gözlenmektedir. Sıvılarda ve kemik hariç pek çok dokularda ses hızının, yaklaşık olarak benzer değerlerde olduğu, gaz ortamlara göre ses hızının oldukça yüksek değerlerde olduğu görülmektedir. Ultrases kullanımı sırasında oluşması beklenen, yansıması, yayılması, kırınıma uğraması durumları için ortamların akustik empedanslarının bilinmesi önem taşımaktadır (Mason, 2011; Dance ve diğerleri, 2014).

Ultrasesin Etkileri;

-Isı (termal) etkisi: Ultrasesle ışınlanmış bir dokuda oluşan sıcaklık artımı; Ultrasesle etkileşim yapan bir dokuda oluşan sıcaklık ısı artımı; dokunun soğurma katsayısına, ultrasesin enerji miktarına (kullanılan ultrasesin devamlı veya pulslu olmasına, ışın şiddetinin dağılımına), Ultrasesin dalga frekansına, belirlenen hedefteki dokuların önünde ve arkasında bulunan şiddetli yansıtıcı dokular önem taşımaktadır. Hedeflenen dokuların içinde yayılan ultrases dalgalarının enerjilerinin, dokularda sıcaklığın artmasını neden olduğu görülmektedir

(Dance ve diğerleri, 2014).

-Mekaniksel ve kavitasyon etkisi: Ultrasesin belirli durumlarda oluşturacağı mekaniksel kuvvetin, ultrasesin titreşimleri nedenli makro moleküllerde ve de membranların yapılarında yırtılmalara ve kopmalara neden olduğu görülmektedir. Fakat ultrases dalgaları tarafından üretilen, mekaniksel kuvvetler tarafından oluşturulan en fazla hasarlanma durumu, içi gaz ya da buhar şeklinde küçük balonların, kabarcıkların (kavitasyon) birleşerek oluşturduğu şok dalgaları ve kesikli dalgalar ile oluşmakta olduğu görülmektedir (Mason, 2011; Dance ve diğerleri, 2014).

-Biyolojik etkisi: Enerji yüklü, MHz değerinde ultrases dalgaları, biyolojik yapılarla etkileşirler ise, ısınma veya kavitasyonla hasarlanma veya iki etki de beraberce oluşabildiği görülmektedir. MHz seviyesinde bir ultrases dalgası ile etkileşen, İzole durumda makromoleküllerde, enzimlerde, membranlar ve hücre içi organellerde yaşama süresinde, morfolojik değişimler, biyokimyasal değişimlerin, hareketsel ve genetik değişimlerin gözlendiği belirtilmiştir (Dance ve diğerleri, 2014).

Ultrases, insanın işitme eşiğinin üzerinde frekansa sahip bir piezo-seramik kristalden üretilen mekanik bir sıkıştırma dalgasıdır. Tanısal ve tedavi edici etkileri vardır. Terapötik ultrases, kullanılan dalgaların sıklık ve yoğunluk durumlarına bağlı olarak farklı biyolojik etkilerin üretilebildiği görülmektedir. Düşük yoğunluklu ultrases ağırlıklı olarak mekanik (sıkıştırma) etkileri üretirken, yüksek yoğunluklu ultrases termal etkilere neden olur (Mason, 2011; Dance ve diğerleri, 2014).

Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasesin apoptoz ve hücre ölümüne neden olabileceği ve prostat neoplazisi, yumuşak doku tümörleri ve seçici vazo-oklüzyon (hemostaz) ile ilgili etkileri olduğu görülmektedir. Düşük yoğunluklu ultrasesin faydalı etkiler ürettiği mekanizmalar halen araştırılmakta olduğu görülmektedir. Düşük yoğunluklu ultrasesin faydalı etkileri arasında olası olanlar sonoforez, sonoporasyon ve akustik akışı içerdiği görülmektedir. Bu etkiler ilaç dağıtımını, kemik iyileşmesini, diyabetik ayak ülserini iyileştirmek için kullanılmakta olduğu görülmektedir (Shivane ve diğerleri, 2022).

Ultrases, insan işitme eşiğinin üzerindeki frekanslara sahip ses dalgaları olarak tanımlanır. Ultrases klinik olarak iki ana kategoriye ayrılır, görüntüleme ultrases ve terapötik ultrases şeklindedir. Klinik öncesi ve de klinik çalışmaları, düşük yoğunluklu ultrasesin, mekanik enerjiyi ileterek doku rejenerasyonunu uyardığını göstermişlerdir. Düşük yoğunluklu

ultrasesin faydalı biyolojik etkileri, muhtemelen dalganın çevresindeki hücreler arası ve hücre içi sıvılarda mikrotürbülans üreten ultrases titreşiminin biyomekanik iletiminden kaynaklanmaktadır. Ultrasesin Terapötik olarak düşük yoğunluklu olanı yüksek yoğunluklu olana göre daha tedavi edici özelliklere sahiptir. Düşük yoğunluklu darbeli ultrases uygulaması ile sinir rejenerasyonunu hızlandırdığı, gen ve protein ekspresyonlarını artırdığı görülmüştür (Lei ve diğerleri, 2015; Jiang ve diğerleri, 2016; Jiang ve diğerleri 2018; Li ve diğerleri, 2018; Peng ve diğerleri, 2020).

Terapötik ultrasesin; frekans aralığı 1-3 MHz, yoğunluğu 0.1-3 W/cm² aralığında olduğu yapılan araştırmalarla belirlenmiştir (Peng ve diğerleri, 2020).

Ultrasesin terapötik olarak tıpta yeni uygulamaları bulunmaktadır. Yüksek yoğunluklu ultrases dokuların ısısını artırmak için kullanılmaktadır. Düşük yoğunluklu ultraseste ise, biyolojik olarak ciddi sıcaklık artışlarının görülmediği, terapötik yönden daha fazla tercih edildiği görülmektedir. Düşük yoğunluklu ultrasesin, değişiklikleri tetiklemesi nedeni ile düşük yoğunluklu ultrasese olan ilginin günden güne artmakta olduğu görülmektedir. Düşük yoğunluklu pulslu ultrases, düşük yoğunluklu ve pulslu (darbeli) dalga modlarında çıktılar oluşturan özel bir ultrases çeşididir. Terapötik uygulamaları için de noninvaziv fiziksel uyarılar verebilen, akustik enerjisinin hedef dokulara iletimini yaparken, minimum değerde ısısal (termal) etki oluşturmaktadır. Pulslu ultrasesin, deneysel aynı zamanda da klinik araştırma çalışmalarında yeni kırıkların, kaynamama durumuna ve de zor kaynayan kırık vakalarında kırıkların iyileşmesini hızlandırıcı etkiye sahip olduğu görülmektedir. Yumuşak doku hasarı ve yenilenmesi sürecinde; inflamatuar oluşumunu engellenmesini sağlaması açısından da pulslu ultrasesin deneysel olarak araştırma konusu olduğu görülmüştür. Darbeli (pulslu) ultrasesin nöromodülasyon için, gelecek vaad ettiğinin görüldüğü, yeni bir metot olduğunu göstermişlerdir (Jiang ve diğerleri, 2018).

Fontana ve diğerleri (2023), yaptıkları çalışmada, düşük yoğunluklu ve darbeli ultrasesin, periferik nöropatilerin in vitro modellerinde nörotrofik faktörlerin salgılanmasını arttırarak inflamasyonu baskıladığını göstermişlerdir. Schwann hücreleri ve nöropatik inflamasyonu modellemek için hedefteki ultrases dozunun hassas kontrolünü garanti eden bir kurulum kullanarak çalıştıkları görülmektedir. Farklı frekanslar (38 kHz, 1 MHz, 5 MHz) farklı yoğunluklar (20, 100, 500 mW/cm^2) arasından en etkili olanını bulmak için yaptıkları çalışmada, optimal uyarı parametrelerinin 5 MHz ve 500 mW/cm^2 olduğunu bulmuşlardır. Bu tür parametrelerin aynı hücre hattında serbest oksijen radikalleri (ROS) ve TNF- alfa değerlerini

baskıladığını bulmuşlardır (Fontana ve diğerleri, 2023).

Bilir-Yıldız ve diğerleri (2022), yaptıkları çalışmada, düşük yoğunluklu darbeli ultrason ve withaferin A'nın diyabetik nöropati üzerindeki terapötik etkinliğinin araştırıldığı çalışmada; diyabetik nöropatinin alt ekstremitelerde aksonal dejenerasyonla nöronların ilerleyici hasarına yol açtığını belirtmişlerdir. Düşük yoğunluklu, düşük frekanslı darbeli ultrason ve withaferin A'nın (leptin duyarlılaştırıcı) diyabetik nöropati üzerindeki terapötik etkinliğini değerlendirmek için yapılan sıçan çalışmasında, 50 adet yetişkin erkek Wistar sıçanı, kontrol, diyabetik, withaferin A (1,25 mg/kg) ile tedavi edilen diyabetik ve 1 MHz, 0,5 W/cm^2 ve 1,5 W/cm^2 darbeli ultrases ile tedavi edilen diyabetik gruplar olmak üzere rastgele beş gruba ayırdıkları görülmektedir. Sıçanlarda, streptozotosin enjeksiyonu (50 mg/kg) ile diyabet oluşturmuşlardır. Düşük yoğunluklu düşük frekanslı darbeli ultrases ve withaferin A tedavileri; nosiseptif ağrı algısındaki değişiklikler, sinir iletimi ve siyatik sinirlerin histopatolojisi açısından değerlendirilmiştir. En büyük etki, withaferin A ve 1 MHz 1,5 W/cm^2 darbeli ultrases uygulaması ile diyabetin neden olduğu hasarlarda, terapötik bir potansiyel sergilediğini göstermişlerdir (Bozkurt-Girit ve diğerleri, 2022).

Shivane ve diğerleri (2022), havadaki düşük yoğunluklu çok frekanslı ultrases, kuvars kristalini ve en son vibron teknolojisini kullanarak 20 Khz ile 65 Khz arasında ses enerjisi yaydığını göstermişlerdir. Düşük yoğunluklu ultrases prensibine göre çalıştığı ve yukarıda açıklanan termal ve termal olmayan etkileri kullandığını göstermişlerdir. Ultrasesin beta hücrelerinden insülin salınımını iyileştirdiği göstermişlerdir. İlaçların metabolizmasını ve emilimini arttırarak glisemik kontrolün iyileştirilmesine yardımcı olabileceğini göstermişlerdir. Diyabet hastalarında oral hipoglisemik ajanlara ek tedavi olarak havadan düşük yoğunluklu ultrasesin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için, Kontrolsüz tip 2 diyabetik hastalarda havadan düşük yoğunluklu çok frekanslı ultrasesin, glisemik kontrol, lipid profili ve inflamasyon belirteçleri üzerine etkisi üzerine randomize şekilde çift kör plasebo kontrollü çalışma araştırmalarını yaparak göstermişlerdir (Shivane ve diğerleri, 2022).

Chen ve diğerleri (2010), düşük yoğunluklu ultrasesin, yaralı sinir rejenerasyonunu uyarabileceği, ancak mekanizmanın hala belirsiz olduğunu göstermişlerdir. Altmış dört yetişkin wistar albino sıçanın sağ siyatik sinirlerinin önce ezdikleri ve ardından da ezilme bölgesine düşük yoğunluklu ultrases uygulaması yaptıklarını belirtmişlerdir. Otuz iki tane sıçanın sahte ultrasese maruz bırakıldığı ve düşük yoğunluklu ultrases, gün aşırı 1 dakika süresince 1.0 MHz'de çalıştırılarak 0.25 W/cm^2 'lik bir uzamsal ortalamalı ve zamansal ortalamalı yoğunluğa

sahip bir uygulama yaptıkları çalışmalarında; düşük yoğunluklu ultrases maruziyetinden sonraki çeşitli aşamalarda (ikinci, dördüncü, altıncı ve sekizinci haftalar), siyatik sinir fonksiyon indeksi (SFI), duyusal sinir iletim hızı (SNCV), sinir büyüme faktörü (NGF) ifadesi ve numune histolojisinin incelendiği çalışmalarında düşük yoğunluklu ultrases tedavisinin, yaralanmadan sonraki erken aşamalarda nörotomatik hasarlı siyatik sinirin rejenerasyonunu ve fonksiyonel iyileşmesini hızlandırabileceği, düşük yoğunluklu ultrases tarafından indüklenen sinir büyüme faktörü (NGF) artırılmış ekspresyonunun, hızlanma etkilerinin birincil mekanizması olabileceğini göstermişlerdir (Chen ve diğerleri 2010).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denekler

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma laboratuvarından temini yapılan yaklaşık 200-300 gram ağırlıklı 50 yetişkin erkek Wistar-albino türü denek sıçan ile deney grupları oluşturulmuştur. Erkek sıçanlarda hormonel değişim durumunun dişi sıçanlara oranla yok denecek kadar az olması ve deneyin daha sağlıklı olabilmesi için literatürdeki benzer çalışmaların incelenmesi ile, erkek Wistar albino erkek sıçanların denek olarak araştırmada kullanılmasına karar verilerek kullanılmıştır (Oktay ve diğerleri, 2023). In vivo çalışmada, 5 grup oluşturulmuştur. Gruplarımızdaki denek sayısı güç analizi yapılarak tayin edilmiştir. Çalışmada güç analizi için benzer çalışma bulguları analiz edilerek belirlenmiştir (Coppey ve diğerleri, 2000). Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alınan onay ile (Ek 1: 2021/64583101-116), Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulu HADYEK raporunda belirtildiği şekilde; güç analizi "PS Power and Sample Size Calculations Version 3.0, January 2009 Copyright © 1997-2009 by William D. Dupont and Walton D. Plummer" kullanılarak yapılmıştır.

3.1.1. Deney Ortamı

Denek sıçanlar 22 ∓ 1^{0} C ortam sıcaklık derecesinde, 12/12 saat aydınlık/karanlık sirküsünün oluşturulduğu, bağıl nem oranı yaklaşık (40-50%) olan ve havalandırılması kontrollü olan semiklimatize laboratuvar şartlarında bulundurulmuştur. Denek sıçanlar, araştırma uygulamasından 8-12 saat öncesi saatler dahilinde yem yemeleri ve su içmeleri ile ilgili serbestlik verilmiştir. Suluklar ve yemlikler günde iki kez kontrol edilerek verilmiştir. Kafesler günde iki kere sabah ve akşam olmak üzere temizlikleri yapılmıştır. Araştırmada, tüm deneysel süreç, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan alınan onay ile Hayvan Deneyleri Yerel Etik kurulu HADYEK, 26.08.2021 tarihindeki 2021 yılı VIII. Oturumunda 2021/64583101-116 sayıları ile etik kurul onayı alınmıştır. Deneysel çalışma için Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik laboratuvarları ve Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma laboratuvarı ve Aydın Adnan Menderes

Üniversitesi Veteriner Fakültesi Anatomi bölümü laboratuvarı kullanılmıştır.

3.1.2. Diyabet oluşturma

Denek sıçanlara; 0,05 M sitrat tamponda (pH=4.5) çözdürülen streptozotosin (STZ) (Cayman, Katalog #13104), (Cayman, Michigan, USA), tek dozda (50 mg/kg) intraperitonal (i.p) uygulaması sonucu diyabet indüklenmiştir ve diyabet oluşması sağlanmıştır. STZ, beta hücrelerini hedef alan diyabetojenik bir ajan olarak etki göstermektedir. Denekler, STZ uygulanması sonucu, altı saat süresince hipoglisemik şok yaşamalarına engel olmak nedeni ile %5 dekstroz çözeltisi suluklara konularak deneklere verilmiştir. STZ uygulamasından 48 saat sonra deneklerin kanındaki glikoz seviyesi glikometre (IME-DC Glukometer, Santek, Germany) ile kuyruk veninden alınan kanda ölçülmüştür ve kanın glukoz değeri 250 mg/dl değerine eşit ve bu değerden yüksek olan sıçanlar diyabet kabul edilmiştir (Oktay ve diğerleri, 2023). (Resim 1, Streptozotosin).

Resim 1. Deneklere diyabet modeli oluşturmak için uygulanan streptozotosin.

3.1.3. Deney grupları

Denek olarak kullanılan yetişkin (iki aylık) erkek wistar albino sıçanlardan randomize beş grup oluşturulmuştur.

Grup 1: *Sağlıklı kontrol grubu (diyabetik olmayan):* Grubu oluşturan sıçanlar hiçbir işlem uygulanmamış sağlıklı sıçanlardan oluşturulmuştur. Sıçanlar deneysel süreç boyunca (5 hafta süresince) diğer gruplarla eşdeğer hacimde fizyolojik salin oral gavaj ile verilmiştir (n=7).

Grup 2: *Diyabetik kontrol grubu:* STZ ile diyabet oluşumu sonrası, AKŞ'leri 250 mg/dL ve üstü değere sahip deneklere 5 hafta boyunca diğer gruplarla eşdeğer hacimde fizyolojik salin oral gavaj ile verilmiştir (n=10).

Grup 3: *Diyabet + Ficus carica çekirdeği yağı (FCÇY) grubu*: Diyabet oluşumu sonrası, AKŞ' leri 250 mg/dL ve üstü değere sahip sıçanlara 5 hafta boyunca 4 ml/kg/gün Ficus carica çekirdeği yağı (FCÇY) oral gavajla verilmiştir (n=10). (Alharthy ve Bawazir 2019; Orak ve diğerleri, 2021)

Grup 4: *Diyabet +US (1 MHz frekansında 1,5 W/cm^2 US (Ultrases) (3 dak/gün) grubu:* Diyabet oluşumu sonrası, AKŞ' leri 250 mg/dL ve üstü değere sahip sıçanlara 5 hafta boyunca 1 MHz frekansında 1,5 W/cm^2 US (Ultrases) güç yoğunluğunda günde 3 dakika olacak şekilde 5 cm2 lik deri yüzeyine ultrases (US) uygulanmıştır (n=10) (Chen ve diğerleri, 2010; Peng ve diğerleri 2020; Bilir Yıldız ve diğerleri, 2022)

Grup 5: *Diyabet + 4 ml/kg/gün Ficus carica çekirdeği yağı (FCÇY) +US (1 MHz frekansında 1,5 W/cm^2 US (Ultrases) 3dak/gün) grubu kombine grup.* Diyabet indüklendikten sonra AKŞ' leri 250 mg/dL ve üzerinde olan sıçanlara kombine olarak önce 4 ml/kg/gün (*Ficus carica*) çekirdeği yağı (FCÇY) oral gavaj ile ardından 1 MHz frekansında 1,5 W/cm^2 US (Ultrases) güç yoğunluğunda günde 3 dakika 5 cm^2 lik deri yüzeyine ultrases kombine (FCÇY+US) olarak 5 hafta boyunca uygulanmıştır (n=10) (Resim 2).

Resim 2. Araştırmada kullanılan denek *Wistar albino* sıçanlar ve deney grup kafesleri

3.1.4. Deneyden Çıkarılma Kriterleri

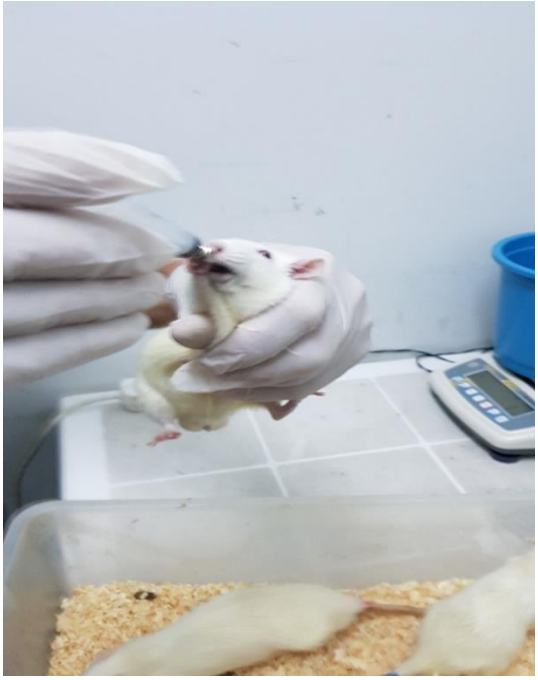
Deneysel süreçte denek sıçanların canlı ağırlık değerlerinin %15'inden fazlasını yitiren, dehidratasyona uğrayan ya da enfeksiyonu olduğu belirlenen denekler deneysel süreçten çıkartılmıştır. Diyabetin sebep olduğu canlı ağırlık değeri kiloda düşme ve kayıp beklenilmekle beraber, %15 değeri sınır değer kabul edilmektedir.

3.2. Tedavi Grupları

3.2.1. *Ficus Carica* Çekirdeği Yağının Hazırlanması ve Deneklere Uygulanması

Ficus Carica çekirdeği yağı, denek sıçanlara, 4ml/kg/gün olarak 5 haftalık süreçte oral gavajla verilmiştir. Aydın ilinin dağlarından toplanan yöresel Ficus Carica (incir), soğuk

sıkımı ile elde edilen Egesia (Nazilli, Aydın, Türkiye) firmasından satın alınan *Ficus carica* çekirdeği yağı, oral gavajla uygulanmıştır (n=10). (Alharthy ve Bawazir, 2019; Orak ve diğerleri, 2021;Oktay ve diğerleri, 2023) (Resim 3).



Resim 3. Araştırmada Wistar albino sıçanlara oral gavaj uygulaması

Tablo 3. Araştırmada kullandığımız *Ficus Carica* çekirdeği yağı tokoferol içeriği

SONUÇLAR			
	Sonuç	***** Sonuç**	****NTS**
Alfa Tokoferol	55,50±9,99 mg/kg	-	2 mg/kg
Beta Tokoferol	Tespit Edilmedi	mg/kg	1.0mg/kg
Delta Tokoferol	87,20±7,85 mg/kg	-	1.0 mg/kg
Gamma Tokoferol	3515,60±351,56 mg/kg	-	1.1 mg/kg

Tablo 4. Araştırmada kullandığımız *Ficus Carica* çekirdeği yağı asidi içeriği

SONUÇLAR	
Yapılan Analiz	**Sonuç**
Linolenik asit (C 18:3)	43,00%
Linoleik asit (C 18:2)	28,81%
Oleik asit (C 18:1)	17,42%
Palmitik Asit (C 16:0)	7,24%
Stearik asit (C 18:0)	2,93%
Myristik asit (C 14:0)	0,02%
Pentadekanoik asit (C 15:0)	0,02%
Palmitoleik asit (C 16:1)	0,07%
Heptadekanoik asit (17:0)	0,06%
cis-10-Heptadekanoik asit (17:1)	0,03%
Gondoik asit (C 20:1)	0,25%
cis-11,14-Eicosadienoik asit(C 20:2)	0,03%
Behenik asit(C 22:0)	0,07%
cis-11,14-17- Elcosatrienoik asit (C 20:3n3)	0,01%
Tricosanoik asit (C 23:0)	0,01%
Lignocerik asit (C 24:0)	0,03%
Demir	2,249±0,593 mg/kg
Kalsiyum	94,580±36,413 mg/kg
Magnezyum	9,178±2,241 mg/kg
Potasyum	1,170±0,395 mg/kg
Çinko	0,302±0,066 mg/kg

3.2.2. Ultrases Uygulaması

Sıçanlara ultrases uygulaması BTL 5710 (BTL Türkiye Medikal Cihazlar, Ankara, Türkiye) ultrases cihazının kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Ultrases uygulanması cihazın probunun deneklerin bacaklarına siyatik sinir üzerine 5 cm^2'lik bir alana, deri bölgesi üstüne özel jelin uygulaması ile birlikte cihaz probunun yerleştirilmesi ile düşük frekanslı, düşük yoğunluklu darbeli (% 20 circuslu) ultrases dalgaları 1 MHz frekansında, 1,5 W/cm^2 toplam 3 dakika süreyle günde bir kere olacak şekilde 5 hafta boyunca önce sağ sonra sol bacak siyatik siniri üzerine uygulanmıştır. Ultrasesin uygulanması ile ilgili yöntem ve incelikli detay bilgileri literatür bilgilerine göre belirlenerek yapılmıştır.(Chen ve diğerleri, 2010; Bilir Yıldız ve diğerleri 2022).(Resim 4).

Resim 4. Ultrases aleti ve wistar albino sıçanlara ultrases tedavi uygulaması

3.3. Deney sürecinde ölçülen parametreler

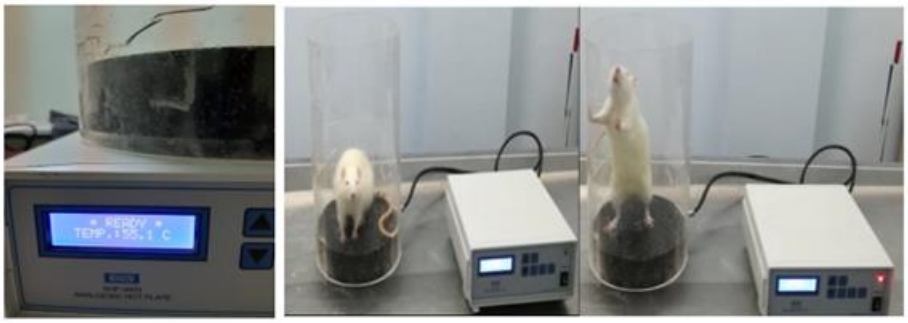
Araştırmada; insulin, kan glukoz (kan şekeri) değerleri ve HbA1C seviyeleri ile wistar sıçanların ağırlıkları ölçülmüştür. Sıçan insulin ve sıçan HbA1C (glikolize hemoglobin/hemoglobin A1C), ELISA kitleri (FineTest, Wuhan, Çin) kullanılarak ölçümleri yapılmıştır. Canlı ağırlık ölçümleri (SARTORIUS AG BP 610, Almanya) duyarlı terazi ile yapılmıştır. Kan insulin seviyeleri Katalog# ER1113 ve HbA1C seviyeleri Katalog# ER1030, Fine Test ELISA kitleri (FineTest, Wuhan, Çin) ile kan şekeri glukometre stripi (IME-DC Glukometre, Santek, Germany) ile ve deneklerin canlı ağırlıkları duyarlı terazi ile ölçüm yapılarak belirlenmiştir. İnsulin ve HbA1C seviyeleri tedavi sonlandırıldığında Fine Test Eliza kitleri ile ölçülmüştür. Deneklerin kan şekeri (IME-DC Glukometer, Santek, Germany) ölçüm aleti ile tedavi uygulamalarının başında ve tedaviler sonlandırıldığında ölçüm yapılırken, deneklerin canlı ağırlıkları ise tedaviler uygulanırken günlük ölçülmüştür. Kan şekeri ölçümleri hayvanların kuyruklarının kesimi ile periferik kandan yapılmıştır. Elektrofizyolojik ölçümler sıçanların siyatik sinirlerine yapılmıştır. Sinir iletimi çalışmaları, elektronöromiyografi (EMG) 2 kanala sahip Nicolet Viking Quest® (VIASYS) elektronöromiyografi cihazı (Nicolet@ Viking Quest TM, ABD) cihazının kullanılması ile EMG uygulamaları beş haftalık tedavi sonlandırıldığında gerçekleştirilerek incelenmiştir. Nosiseptif testlerden hot plate testi (May Tic., Ankara, Türkiye) cihazı kullanılarak yapılmış ve hot plate testi diyabet oluştuktan sonra üçüncü haftada nöropati başlangıcı ve 5 haftalık tedavi sonunda yapılmıştır. Hot plate testi ile latans değerleri belirlenmiştir. Duyusal sinir fonksiyonları nosiseptif ağrı algısı değişimleri gözlemi için hot plate testi uygulanmıştır. Biyokimyasal İncelemelerden; Oksidatif Stress Parametreleri, (Malondialdehit (MDA)), (Süperoksit dismutaz (SOD)), (katalaz (CAT)),

değerleri ve Nöroinflamasyon biyomarkerları, (TNF-α (Tümör Nekrozis Faktör alfa)), (IL-1β (İnterlökin – 1 beta)), (IL-6 (İnterlökin -6)) seviyelerine deney sonunda; deneklerin sakrifiye edilmesi öncesi kalpten alınan kandan Fine Test ELISA kitleri (Fine Test, Wuhan, Çin) aracılığı ile ölçülmüştür.

3.4. Nosiseptif Hot Plate Testi

Araştırmada duyusal sinirlerin fonksiyonlarına nosiseptif ağrı algısına cevap değişimin belirlenmesi gözlenmesi için nosiseptif testler, tedavilerin üç hafta uygulanması sonucu nöropati başlangıcı ve beş haftalık tedavi sonunda yapılmıştır. Literatürde benzerlik gösteren araştırmalarda ajan madde verilmesinin ve uygulanmasının sonunda sadece bir tek ölçüm yapılarak nöropati ile oluşan değişikliklerin belirlenebileceği bildirilmektedir (Bhatt ve diğerleri, 2009; Sepahvand ve diğerleri, 2010; Gong ve diğerleri, 2011, Morani ve diğerleri 2012; Bilir Yıldız ve diğerleri, 2022; Oktay ve diğerleri 2023). Nosiseptif eşik değer, diyabet oluşumu ardından ikinci haftadan itibaren ciddi olarak azalmaktadır ve 4. haftaya kadar yaklaşık olarak aynı stabil kaldığı belirtilmiştir (Kaeidi ve diğerleri, 2011; Oktay ve diğerleri, 2023).

Hot-plate testi uygulaması, metal düz yüzeyi daire şeklinde olan, deney öncesinde ısıtılmış (55±0.3°C) hot-plate cihazının (May Tic., Ankara, Türkiye) kullanılması ile yapılmıştır. Deneklerin öncesinde ısıtılmış cihaz üstüne konulmaları sonrasında sıçrama, ayaklarını yalama, idrar yapmaları gibi tepkisel davranış zaman süresi deneyde ısısal (termal) uyarana cevap kabul edilmiştir. Deneklerde ısısal etki nedeni ile oluşabilecek herhangi bir hasarın oluşmaması ve de engellenebilmesini sağlamak için cut-off zamanı olarak literatür bulguları değerlendirilerek on beş saniye olarak belirlenmiştir. (Sepahvant 2010, Gong ve diğerleri, 2011, Morani 2012; Oktay ve diğerleri, 2023). Tüm deney grupları için latans değerleri bulunmuştur (Resim 5).



Resim 5. Wistar Albino sıçanlara hot plate testi uygulaması

3.5. Elektrofizyolojik ölçümler: in vivo Elektronöromiyografi (EMG)

Deneysel diyabetik nöropati oluşturulan sıçanlara uygulanan beş haftalık tedaviler sonlandırıldığında denek sıçanların sakrifiyesi öncesinde elektrofizyolojik ölçümler yapılmıştır. Ardından yapılan ölçümlerin analiz edilmesi sonucunda değerlendirilmesi yapılmıştır. Elektrofizyolojik ölçümler için beş hafta tedavilerin uygulanmasının ardından derin anestezi altında {ketamin (50 mg/kg) (Alfamine %10, Alfasan, Hollanda) ve Xylazine (10 mg/kg) (Alfazyne %2, Alfasan, Hollanda) ile intraperitonal anestezi altında olan sıçanların uyarı siyatik sinirlerine verilerek uygulama yapılmıştır. Sinir iletim ölçümleri, 2 kanala sahip olan Nicolet Viking Quest® (VIASYS) (Nicolet@ Viking Quest TM, ABD) elektronöromiyografi (EMG) cihazının kullanılması ile ADÜ Veteriner fakültesi Anatomi labaratuvarında gerçekleştirilmiştir. Deneyde ortaya çıkan verilerin değerlendirimesi, EMG cihazının bilgisayarında depolanması ve kullandığımız cihazın yazılımının kullanılması sonucunda değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu araştırmada motor sinir iletim çalışmalarındaki, sıçan siyatik sinirinden (nervus ischiadicus) alınan veriler yardımıyla motor sinir iletim hızı hesaplanarak sonuçlar incelenmiştir. Sıçanlar ortam sıcaklığının sinir iletimi üzerine olan etkisi engellemek nedenli uygulama öncesi sıcaklığı 26 – 28 ℃'ye ayarlanan EMG laboratuarı ortamında yaklaşık bir saat bekletilmiştir. Sinir iletimi hızı EMG ölçüm çalışmaları için hayvanlar 50 mg/kg ketamin + 10 mg/kg xylazine kombinesi ile anesteziye alınarak, elektrotların konulacağı bölgeler tıraşlanmış ve elektrot–deri temasının sağlanması için deri % 10'luk alkol ile temizlenmiştir. Ölçümler sürecinde deneklerin vücut ısılarının stabilize edilip vücut ısısını korumak için termal pede (termofor) üzerine sıçanlar yerleştirilmişlerdir. Sonrasında altta yazılarak belirtilen protokoller kapsamında EMG uygulamaları

gerçekleştirilmiştir.

1. proximal uyarımı (N. İschiadicus) sıçan siyatik siniri

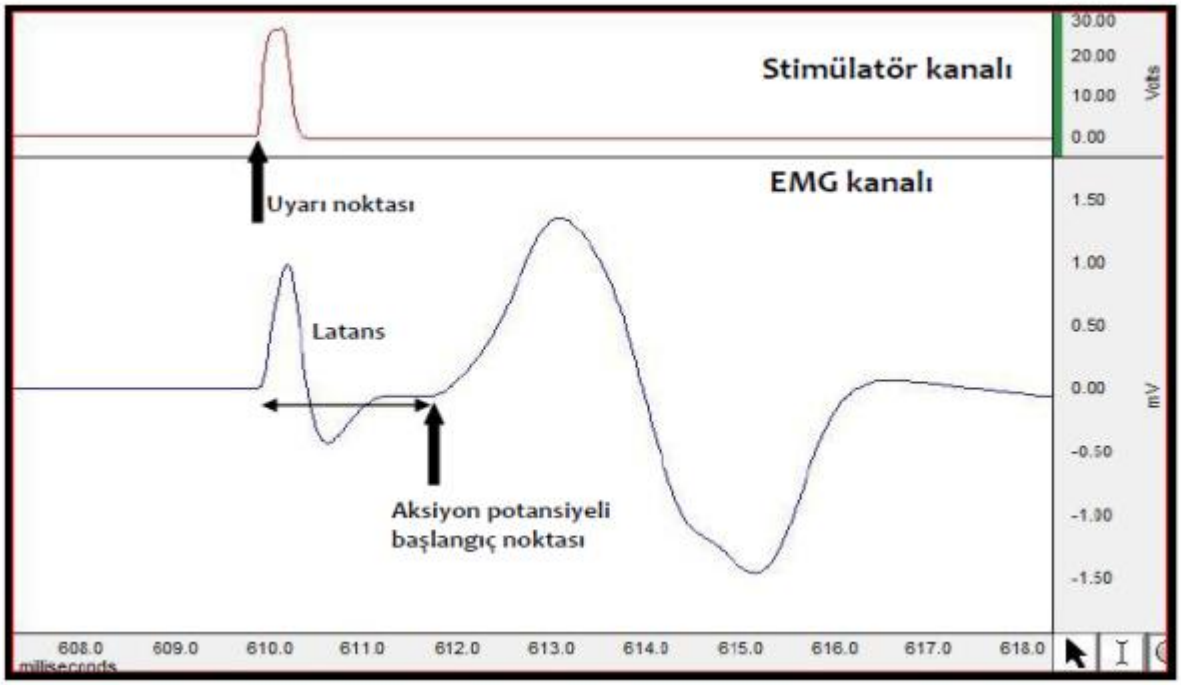
Uyarım alanı: Trochanter major düzeyi.

Kayıt alanı: Plantar kaslar

Elektrotların konumu: Uyarım yapmak için bipolar yüzeysel elektrotlar, kayıt için disk şeklindeki elektrotların kullanılması ile yapılmıştır. Toprak elektrot da kuyruk bölgesine yerleştirilerek ölçümler yapılmıştır.

Teknik olarak: EMG cihazı'nın 10Hz-10kHz frekans aralığı (fitler setting), 0,5/1 ms uyarı süresini, 1 ms süpürme hızı, gain (kazanç), uyarım şiddeti 10 mV supramaximal uyarım verilerek ayarlanmış ve yapılmıştır. Tekrarlanabilirliği belirtmek sebebiyle beş ayrı uyarı verilmiş; bu metotla beş ayrı kas aksiyon potansiyeli görülerek, kayıtlanmıştır (Ünsal ve diğerleri, 2017) (Resim 6) (Resim7).

Resim 6. Sıçanlarda sinir iletimi EMG ölçümleri ve EMG cihazı



Resim 7. EMG cihazında aksiyon potansiyeli oluşum görüntüsü

Deney gruplarının her biri için aşağıdaki formül kullanılarak sinir ileti hızı hesaplanmıştır (Baslo 2009).

$$\text{Motor sinir İletim hızı} = \frac{\text{Proksimal ve distal uyanm noktalan arası mesafe (mm)}}{\text{Proksimal noktadan uyarımla kaydedilen İletim zamanı (msn)} - \text{Distal noktadan uyanmla kaydedilen iletim zamanı (msn)}} = m/sn$$

3.6. Biyokimyasal Analiz

Oksidatif stres parametrelerinden; Malondialdehit (MDA), Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) değerleri Fine Test ELİSA kitleri (FineTest, Wuhan, Çin) ile kit protokolüne uygun olarak incelenmiştir.

Nöroinflamasyon biyomarkerları, Tümör Nekrozis Faktör alfa (TNF-α), İnterlökin-1 beta (IL-1β), İnterlökin-6, (IL-6) seviyelerine Fine Test ELİSA kitleri (FineTest, Wuhan, Çin) ile kit protokolüne uygun olarak bakılmıştır.

İnsülin seviyesi ve HgA1C değerleri de Fine Test ELİSA kitleri (FineTest, Wuhan, Çin) ile kit protokolüne uygun olarak bakılmıştır. Biyokimyasal parametreler deney sonunda

denekler sakrifiye edilmeden önce kalpten 3 ml olarak alınan kan örneklerinin NF 800/800R (NUVE, Ankara, Türkiye) cihazı ile santrifüjlenmesi ile elde edilen serumlardan analiz ölçümleri yapılmıştır. Bu ölçümlerde Fine Test Eliza kitleri (FineTest, Wuhan, Çin) kullanılmıştır ve kit protokolüne göre belirlenmiştir. Oksidatif stres parametrelerinden; Süperoksit dismutaz (SOD) Katalog# ER0332, katalaz (CAT) Katalog# ER0264 ve Malondialdehit (MDA) Katalog# ER1878 değerleri Fine Test ELİSA (FineTest, Wuhan, Çin) kitleri ile kit protokolüne uygun olarak incelenmiştir.

Nöroinflamasyon biyomarkerlarına, IL-1β (İnterlökin-1 beta) Katalog# ER1094, IL-6 (İnterlökin-6) Katalog# ER0042 ve TNF-α (Tümör Nekrozis Faktör alfa) Katalog# ER1393 ile Fine Test ELİSA (FineTest, Wuhan, Çin) kitleri ile kit protokolüne uygun olarak bakılmıştır.

İnsülin seviyesi Katalog# ER1113 ve HgA1C Katalog# ER 1030 değerleri de Fine Test ELİSA kitleri (FineTest, Wuhan, Çin) ile kit protokolüne uygun olarak bakılarak belirlenmiştir. Biyokimyasal parametreler deney sonunda denekler sakrifiye edilmeden önce kalpten alınan kan örneklerinden elde edilen serumların analizi, Fine Test Eliza kitleri (FineTest, Wuhan, Çin) ile kit protokolüne göre yapılmıştır (Resim 8, Resim 9).

Resim 8. Sıçan kanlarının santrifüjlenerek biyokimyasal analizlere hazırlanması

Resim 9. Fine test ELİSA kitler

3.7. İstatistiksel Analiz

Nicel değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlere ilişkin tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart hata, normal dağılım göstermeyen değişkenler için medyan (25.-75.persantil) olarak verilmiştir Bağımsız grupların karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA), normal dağılım göstermeyen değişken parametreleri için Kruskal-Wallis H testi kullanılmıştır En az iki grup arasında anlamlı bir farklılığın tespit edildiği durumlarda gruplar arası ikili karşılaştırmalar için Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Bağımlı ölçümlerin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi ve tekrarlı ölçümler için varyans analizi (Repeated Measures ANOVA) kullanılmıştır. Araştırmada değerler $p<0,05$ ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. SPSS Version 22

(IBM, ABD) programı ve Grappad prism 9 (GraphPad Software, CA, ABD) paket programı kullanılmıştır. Gruplar arasındaki istatiksel anlamlılık, sağlıklı kontrol grubuna göre (*) ile, diyabet grubuna göre de (‡) ile belirtilmiştir. (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).

4. BULGULAR

4.1. Canlı Ağırlık Değerleri

Araştırmada, sıçanlar bir haftalık uyum dönemi sonunda, *Ficus Carica* Çekirdeği Yağı (FCÇY) ve Ultrases (US) (1,5W/ cm^2) uygulamaları başlangıcının ilk gününden, son gününe kadar deneklerin her gün ölçülen canlı ağırlık değerleri haftalık canlı ağırlık değişimi olarak tablolaştırılmıştır. STZ ile indüklenerek oluşması sağlanan deneysel diyabet vücut ağırlık değerlerinde düşüşlere sebep olurken *Ficus Carica* Çekirdeği Yağı (FCÇY) ve Ultrases (US) (1,5W/cm^2) tedavisinin bu düşen değerlerin düzelmesini sağladığı belirlenmiştir. Tedavi uygulanan deneklerde haftalık kilo artışı diyabetiklere kıyasla anlamlı olarak artış göstermiştir. ($p<0,001$). Gruplar içerisinde ağırlık bağımlı ölçümlerinin haftalara göre karşılaştırma sonuçları Tablo 5'de verilmiştir. SK grubunda tüm ölçüm zamanlarında ağırlık bakımından düzenli ve istatistiksel anlamlı artışlar gözlenmiştir. DK grubunda tüm ölçüm zamanlarında ağırlık bakımından düzenli ve istatistiksel anlamlı azalışlar gözlenmiştir ($p<0,001$). D+FCÇY grubunda 1. ve 2.hafta ölçülen ağırlıklar arasında anlamlı fark gözlenmeyip, 3., 4. ve 5. haftalarda ölçülen ağırlıklar düzenli ve istatistiksel olarak anlamlı artışlar göstermiştir ($p<0,001$). D+US grubunda 1. ve 2.hafta ölçülen ağırlıklar arasında anlamlı fark gözlenmeyip, 3., 4. ve 5.haftalarda ölçülen ağırlıklar düzenli ve istatistiksel olarak anlamlı artışlar göstermiştir ($p<0,001$). D+FCÇY+US kombine grubunda ağırlık bakımından 2.hafta anlamlı bir azalış, 3. ve 5.haftalarda anlamlı artışlar gözlenmiştir ($p<0,001$).

Tablo 5. Beş haftalık ağırlık (g) bağımlı ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları

	Grup					
Zaman	**SK (n=7)**	**DK (n=10)**	**D+FCÇY (n=10)**	**D+US (n=10)**	**D+FCÇY+US (n=10)**	**P**
1.hafta	261,04±10,09	258,31±6,04	249,84±5,41	275,37±8,76	225,83±6,95*,‡	**<0,001**
2.hafta	283,65±10,76	231,60±7,67**	246,81±5,47*	276,81±10,09‡‡	215,96±8,28***	**<0,001**
3.hafta	303,88±11,14	220,11±7,51***	258,06±7,68*	293,31±13,03‡‡‡	226,13±9,98***	**<0,001**
4.hafta	318,57±11,31	210,17±5,71***	273,70±9,93‡‡	302,06±15,69‡‡‡	234,29±11,87***	**<0,001**
5.hafta	331,41±10,14	200,77±4,18***	293,67±12,28‡‡‡	310,57±17,04‡‡‡	242,90±12,80***	**<0,001**

SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D +FCÇY: Diyabet+ *Ficus Carica* Çekirdeği Yağı, D+ US (1,5W/cm2): Diyabet+Ultrases, D+ FCÇY+ US(1,5W/cm2): Diyabet+ Ultrases+ *Ficus Carica Çekirdeği* Yağı. Canlı ağırlık ölçümleri (g.) Veriler aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).

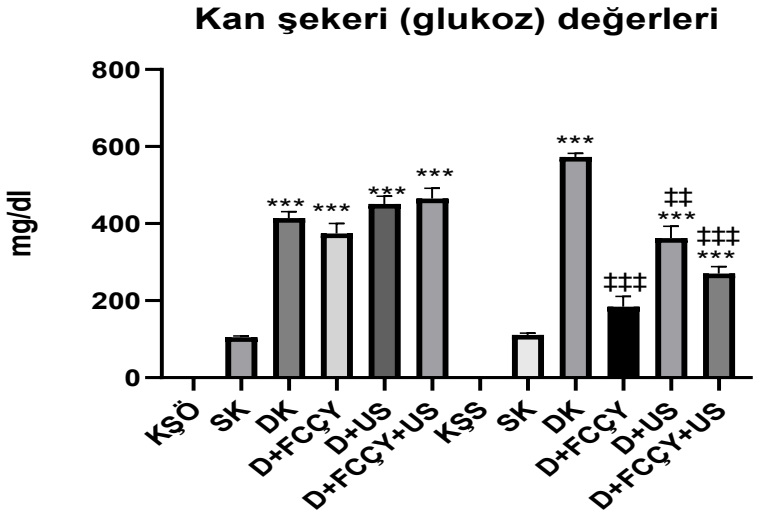
4.2. Kan şekeri (glukoz) değerleri

Diyabetik gruplarda kan şeker değerleri sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı derecede arttığı (p<0,001) yapılan FCÇY, US ve FCÇY+US (kombine) terapi uygulamaları ile gruplarında anlamlı düzeyde kan şekeri değeri azalmıştır. Ancak en büyük düşüş FCÇY grubunda olmuştur, kan şekeri değerleri düşerek sağlıklı kontrol grubu değerlerine yaklaşmıştır (p<0,001).

Tablo 6. Kan şekeri (mg/dl) bağımlı ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları

	Grup				
	SK (n=7)	**DK (n=10)**	**D+FCÇY (n=10)**	**D+US (n=10)**	**D+FCÇY+US (n=10)**
KŞÖ	104,71±3,90	414,50±16,74	374,60±25,84	450,80±19,91	464,90±27,01
KŞS	110,86±4,52	573,10±9,23	184,30±26,77	362,10±30,96	270,50±17,78
p	**0,006**	**<0,001**	**<0,001**	**0,002**	**<0,001**

KŞÖ: Kan şekeri önce (ilk) ölçüm (Tedavi başlangıcında), KŞS: Kan şekeri son ölçüm (Tedavi bitiminde). Veriler, aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir.



Şekil 3. Kan şekeri (glukoz) değerleri (mg/dl) seviyeleri. SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+ FCÇY: Diyabet+ *Ficus Carica* Çekirdeği Yağı, D+ US (1,5W/cm^2): Diyabet+ Ultrases, D+ FCÇY+ US(1,5W/cm^2): Diyabet+ *Ficus Carica* Çekirdeği Yağı+ Ultrases. Veriler, aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, Diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).

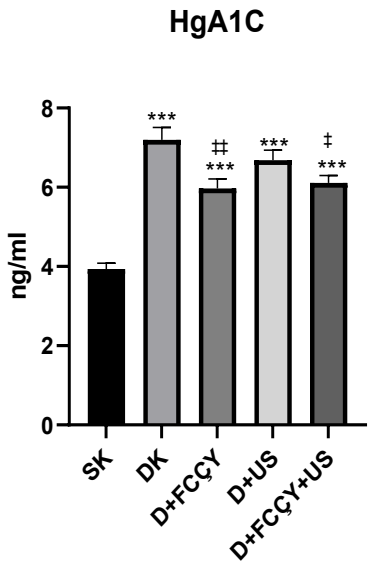
4.3. HgA1C Değerleri

Diyabet grubunun HgA1C seviyesi sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı seviyede artmış olduğu bulunmuştur. (p<0,001). FCÇY, US ve FCÇY+US (kombine tedavi uygulamaları ile gruplarında anlamlı düzeyde HgA1C değeri azaldığı görülmüştür. Ancak en büyük düşüş FCÇY grubunda olmuştur, HgA1C değerleri düşerek sağlıklı kontrol grubu değerlerine yaklaşmıştır (p<0,001). Ancak US uygulanan grupta diyabetik kontrol grubu ile bir fark bulunamamıştır (Tablo 7) (Şekil 3).

Tablo 7. HgA1C (ng/ml) seviyeleri gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	Grup					
	SK (n=7)	**DK (n=10)**	**D+FCÇY (n=10)**	**D+US (n=10)**	**D+FCÇY+US (n=10)**	**P**
HgA1C	3,93±0,15	7,19±0,32***	5,97±0,24***,‡‡	6,68±0,25***	6,11±0,18***,‡	**<0,001**

Veriler aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, Diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).



Şekil 4. HgA1C (ng/ml) seviyeleri. SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+ FCÇY: Diyabet+ *Ficus Carica* Çekirdeği Yağı, D+ US (1,5W/cm^2): Diyabet+ Ultrases, D+ FCÇY+ US(1,5W/cm^2): Diyabet+ *Ficus Carica* Çekirdeği Yağı+ Ultrases. Serum HgA1C (ng/ml) seviyeleri. Veriler, aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).

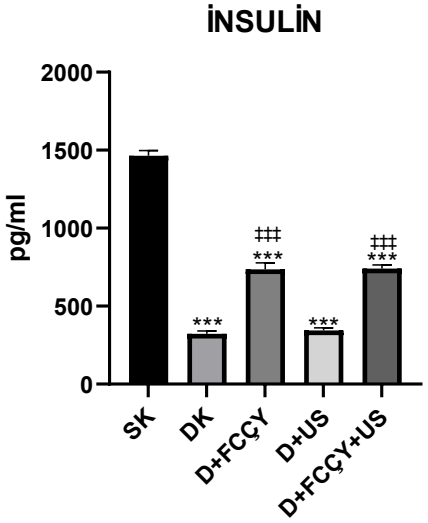
4.4. İnsulin Seviyeleri

Diyabetik grubun insülin seviyesi sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı seviyede düşük olduğu bulunmuştur. Yapılan FCÇY uygulaması, US ve FCÇY+US kombine uygulama tedaviler ile anlamlı olarak diyabetik gruptan insulin seviyesi artarak sağlıklı kontrol grup değerlerine yaklaşmıştır (p<0,001).

Tablo 8. İnsulin (pg/ml) seviyeleri gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	Grup					
	SK (n=7)	**DK (n=10)**	**D+FCÇY (n=10)**	**D+US (n=10)**	**D+FCÇY+US (n=10)**	**p**
İNSULİN	1463,8±33,4	322,4±17,9***	735,6±42,5***,‡‡‡	344,9±15,9***	740,4±24,1***,‡‡‡	**<0,001**

Veriler, aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).



Şekil 5. İnsulin (pg/ml) seviyesi. SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+FCÇY: Diyabet+ Ficus Carica Çekirdeği Yağı, D+ US (1,5W/cm^2): Diyabet+ Ultrases, D+ FCÇY+ US (1,5W/cm^2): Diyabet + Ficus Carica Çekirdeği Yağı + Ultrases. Serum insulin (pg/ml) seviyeleri. Veriler, aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).

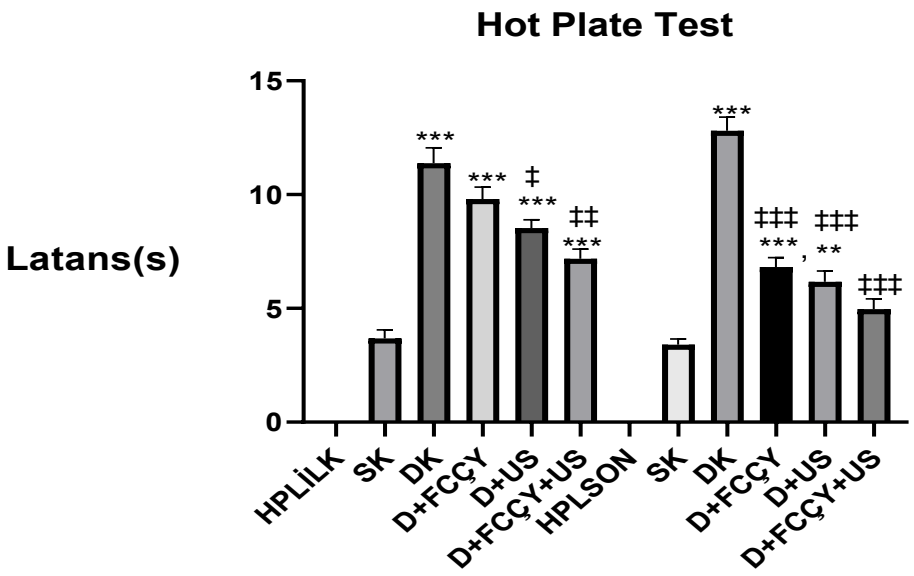
4.5. Nosiseptif Hot Plate Testi İle Latans (s) Değerleri ve Nöral Yanıtlar

SK grubunda önce ve sonra ölçülen hotplate latans (s) değerleri bakımından anlamlı bir değişim olmamıştır. DK grubunda anlamlı düzeyde latanslarda artış gözlenirken (p <0,001) FCÇY uygulaması ve US ve kombine uygulamalar ile D+FCÇY, D+US ve D+FCÇY+US gruplarında anlamlı düzeyde latans değerleri azalmıştır sağlıklı kontrol grubu değerlerine yaklaşmıştır (p<0,001).

Tablo 9. Hot plate (s) bağımlı ölçümlerinin karşılaştırma sonuçları

	Grup				
	SK (n=7)	**DK (n=10)**	**D+FCÇY (n=10)**	**D+US (n=10)**	**D+FCÇY+US (n=10)**
HOT PLATEÖ	3,69±0,38	11,38±0,68	9,80±0,54	8,53±0,37	7,18±0,43
HOT PLATES	3,40±0,26	12,81±0,59	6,82±0,42	6,17±0,47	4,97±0,45
p	0,129	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**

HOT PLATEÖ (İlk Ölçüm), HOTPLATES (Son Ölçüm). SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+FCÇY: Diyabet+ Ficus Carica Çekirdeği Yağı, D+ US (1,5W/cm^2): Diyabet+ Ultrases, D+ FCÇY+ US (1,5W/cm^2): Diyabet + Ficus Carica Çekirdeği Yağı + Ultrases. Veriler aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir.



Şekil 6. Hot Plate Test latans değereleri (s). SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+FCÇY: Diyabet+ Ficus Carica Çekirdeği Yağı, D+ US (1,5W/cm^2): Diyabet+ Ultrases, D+ FCÇY+ US (1,5W/cm^2): Diyabet + Ficus Carica Çekirdeği Yağı + Ultrases. Veriler, aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. $p<0,05$ ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*$p<0,05$, **$p<0,01$, ***$p<0,001$).

4.6. Elektrofizyolojik Ölçümler

Tez araştırmamızda beş haftalık tedavi süresi sonlandığında deneklerin sakrifiyesinden önce elektrofizyolojik ölçümler yapılmıştır. Diyabetik nöropati oluşumu ile ortaya çıkan hasar düzeyi ve de uygulanan tedavilerin etkinliğini belirlemek için alınan kayıtlar incelenerek sinir ileti hızı ölçüm ve amplitüt ölçüm değerleri belirlenmiştir (Tablo 10) (Şekil 5, Şekil 6, Şekil 7). Amplitüd (P-P) distal ve Amplitüd (P-P) proximal sonuçlarına göre diyabet grubunda amplitüt düşmesi meydana gelmiştir. FCÇY tedavi gruplarında en uzun amplitüt görülmüştür ($p<0,001$). Şekil 5'de gösterilen sinir ileti hızı ölçüm sonuçlarına göre STZ ile diyabet oluşturulan diyabetik grubun oldukça düşük sinir iletim hızları gözlenirken, tedavi gruplarına uygulanan tedaviler sonunda sinir iletim hızlarında anlamlı derecede yükselme olduğu görülmüştür. 5 haftalık FCÇY uygulaması sonucunda anlamlı derecede sinir ileti hızlarında artış olduğu

görülmüştür. Siyatik sinirlerden alınan in vivo ölçümler (Tablo 10)' da verilmiştir. STZ ile oluşturulan diyabet, nöropatinin bir sonucu olarak sinir dejenerasyonunu gösteren motor sinir ileti hızında bir azalmaya yol açmıştır. Diyabetik sıçanlarda sinir iletim hızı sağlıklı kontrole göre anlamlı derecede düşüktür, diyabetin kontrol grubuna kıyasla siyatik sinir motor sinir iletim hızında anlamlı bir düşüşe sebep olduğu görülmüştür ($p<0,001$). FCÇY uygulandığı grupta diyabetik gruba göre siyatik sinir motor sinir iletim hızında anlamlı artışlar olmuştur. US ve Kombine tedavilere göre de en yüksek amplitüt ve sinir ileti hızı artışı FCÇY grubunda olduğu görülmüştür ($p<0,001$), (Tablo 10), (Şekil 7), (Şekil 8), (Şekil 9).

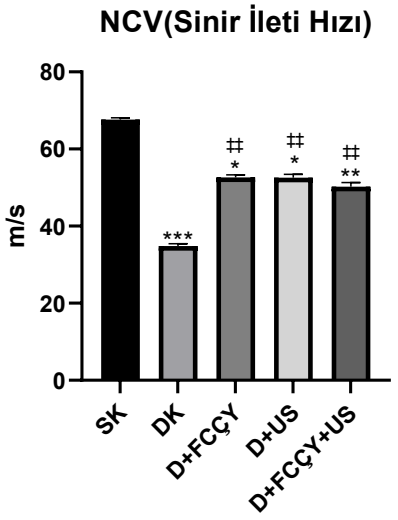
Tablo 10. EMG özelliklerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	Grup					
	SK (n=7)	**DK (n=10)**	**D+FCÇY (n=10)**	**D+US (n=10)**	**D+FCÇY+US (n=10)**	**p**
NCV	68,0(67,3-68,1)	34,7(33,3-35,9)***	53,5(50,0-54,3)*, ‡‡	53,5(51,5-53,7)*, ‡‡	50,8(47,7-52,5)**, ‡‡	**<0,001**
Peak to peak AMP proximal	1,66(1,00-4,53)	0,68(0,46-1,39)	1,65(0,74-5,27)	1,35(0,94-3,60)	1,59(0,57-2,93)	0,180
Peak to peak AMP distal	1,20(0,87-8,20)	1,03(0,63-2,39)	1,95(0,92-4,87)	1,72(1,08-580)	2,13(0,81-4,55)	0,530

Veriler, medyan (25.-75.persantil) kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).

4.6.1. Sinir İleti Hızı(NCV)

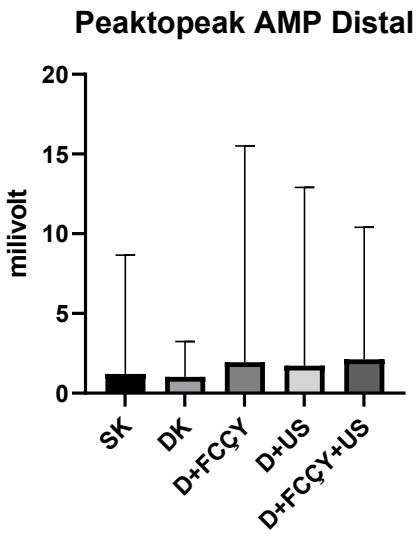
Diyabetik sıçanlarda sinir iletim hızı sağlıklı kontrole göre anlamlı derecede düşük değerlerde olduğu görülmüştür. Diyabetin kontrol gruplarına kıyasla sinir iletim hızında anlamlı bir azalmaya neden olduğu görülmüştür (p<0,001). FCÇY, US, kombine (FCÇY+US) tedavi uygulandığı gruplarda diyabetik gruba göre sinir iletim hızında anlamlı artışların olduğu görülmüştür ve en büyük sinir iletim hızı artışı FCÇY uygulanan tedavi gruplarında olduğu görülmüştür (p<0,001), (Şekil 7).



Şekil 7. Sinir İleti Hızı Ölçümü (m/s). SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+ FCÇY: Diyabet+ Ficus Carica Çekirdeği Yağı, D+ US (1,5W/cm^2): Diyabet+ Ultrases, D+ FCÇY+ US(1,5W/cm^2): Diyabet+ Ficus Carica Çekirdeği Yağı + Ultrases (1.5W/cm^2). Veriler, medyan (25.-75.persantil) kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).

4.6.2. Peak to Peak Amplitüt (AMP) Distal

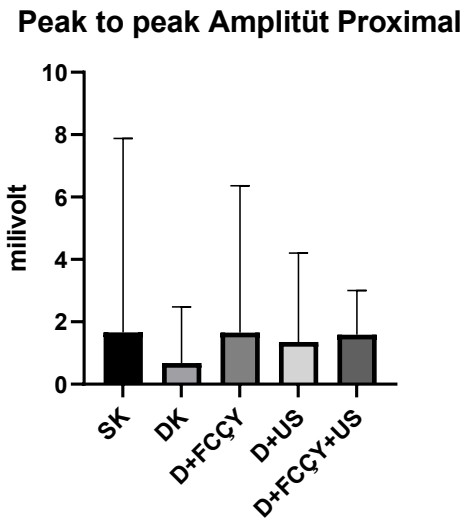
Diyabette amplitüt düşmesi görülürken (p<0,001) FCÇY, US ve kombine uygulamalar yapılan tedavi gruplarında, amplitüt değerleri sağlıklı kontrol değerlerine yaklaştığı görülmüş ve en çok FCÇY uygulaması ile tedavi olan grupta amplitüt değerlerinde artış görülmüştür (p<0,001), (Şekil 8).



Şekil 8. Peak to Peak Amplitüt (AMP) Distal (milivolt) değerleri. SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+ FCÇY: Diyabet+ *Ficus Carica* Çekirdeği Yağı, D+ US(1,5W/cm^2): Diyabet+Ultrases (1,5W/cm2), D+ FCÇY+ US (1.5W/cm^2): Diyabet+ *Ficus Carica* Çekirdeği Yağı+ Ultrases. Veriler, medyan (25.-75.persantil) kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

4.6.3. Peak to Peak Amplitüt Proximal

Diyabette görülen amplitüt düşmesi nöronal hasarı belirtir ve diyabet gruplarında da sağlıklı kontrol gruplarına göre amplitüt düşmesi görülmüştür (p<0,001) Uygulanan tedavilerle (FCÇY ve US ve Kombine) en büyük oranda FCÇY grubunda amplitüt yükselmesi olduğu görülmüştür (p<0,001), (Şekil 9)



Şekil 9. Peak to Peak Amplitüt Proximal (milivolt). SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+ FCÇY: Diyabet+ *Ficus Carica* Çekirdeği Yağı, D+ US (1,5W/cm^2): Diyabet+Ultrases (1,5W/ cm^2), D+ FCÇY+ US (1,5W/cm^2):Diyabet+ *Ficus Carica* Çekirdeği Yağı+ Ultrases (1,5W/ cm^2). Veriler, medyan (25.-75.persantil) kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

4.7. Biyokimyasal İnceleme

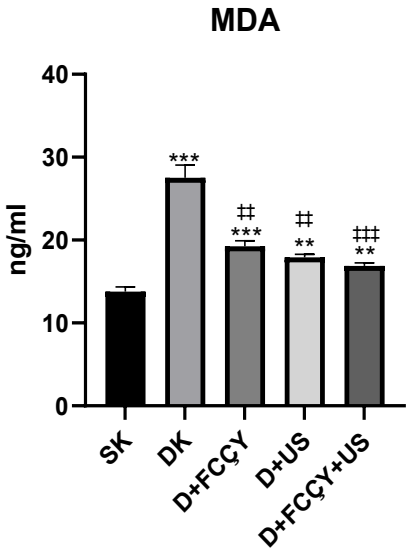
4.7.1. Oksidatif Stress Parametreleri

Denek sıçanların kan serumlarında Malondialdehit (MDA), Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), oksidatif stres parametre değerlerine bakılmıştır. MDA değeri diyabette artmış bu oksidatif stres oluşumunu belirtir. Yapılan uygulamalarla FCÇY uygulaması ile en etkili tedavinin olduğu, US ve Kombine terapi uygulamalarına göre daha büyük düşüş sergileyerek sağlıklı kontrol grubu değerlerine yaklaştığı görülmüştür (p<0,001). Diyabette SOD değerlerinin düştüğü yapılan terapilerle FCÇY, US ve Kombine terapide en çok FCÇY uygulaması sağlıklı kontrol grubu değerlerine anlamlı olarak daha çok yükselttiği görülmüştür (p <0,001). CAT değerleri diyabetle birlikte azalmakta ve bu durum oksidatif stresi yapılan uygulamalar ile FCÇY, US ve kombine terapide değerler sağlıklı kontrol değerlerine yaklaşarak yükselmiş anlamlı olarak en çok FCÇY grubunda artış olmuştur (p <0,001), (Tablo 11), (Şekil 10), (Şekil 11), (Şekil 12).

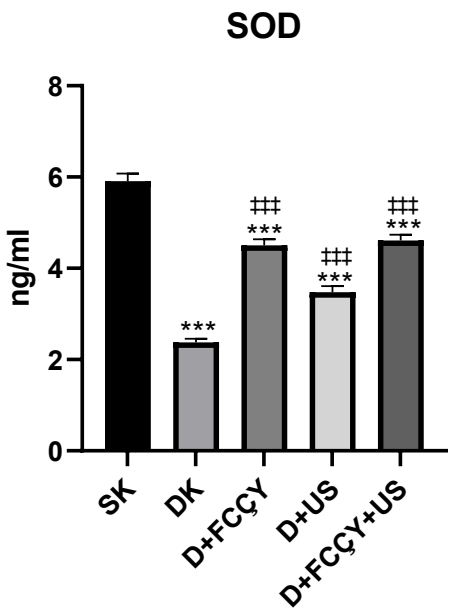
Tablo 11. Oksidatif stres parametrelerinin gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	Grup					
	SK (n=7)	**DK (n=10)**	**D+FCÇY (n=10)**	**D+US (n=10)**	**D+FCÇY+US (n=10)**	**p**
MDA	13,79±0,58	27,52±1,53***	19,23±0,67***,‡‡	17,93±0,37**,‡‡	16,89±0,36**,‡‡‡	**<0,001**
CAT	520,4±4,13	241,7±7,7***	460,9±11,3**,‡‡‡	284,7±13,6***	416,5±13,7***,‡‡‡	**<0,001**
SOD	5,91±0,17	2,37±0,08***	4,50±0,13***,‡‡‡	3,48±0,13***,‡‡‡	4,61±0,12***,‡‡‡	**<0,001**

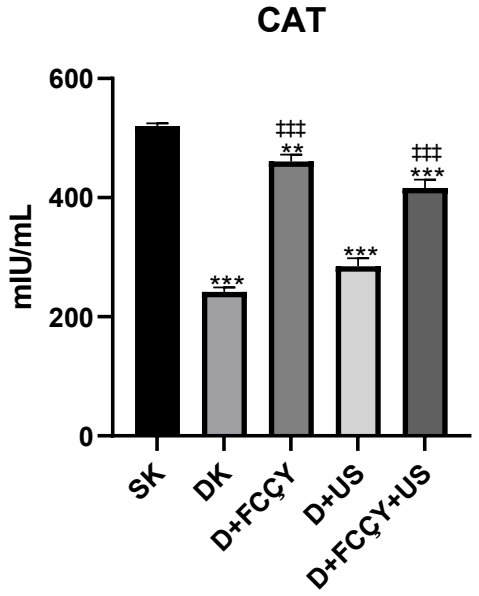
Veriler, aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).



Şekil 10. Malondialdehit (MDA) (ng/ml) seviyeleri. SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+ FCÇY: Diyabet+ Ficus Carica Çekirdeği Yağı, D+ US (1.5W/cm^2): Diyabet+ Ultrases (1,5W/cm^2), D+ FCÇY+ US (1.5W/cm^2): Diyabet+ Ficus Carica Çekirdeği Yağı+ Ultrases (1,5W/cm^2). Veriler, aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).



Şekil 11. Süperoksit dismutaz (SOD) (ng/ml) seviyeleri. SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+ FCÇY: Diyabet+ Ficus Carica Çekirdeği Yağı, D+ US (1,5W/cm^2): Diyabet+ Ultrases (1,5W/cm^2), D+ FCÇY+ US(1,5W/cm^2): Diyabet+ Ficus Carica Çekirdeği Yağı+ Ultrases (1,5W/cm^2). Veriler, aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. $p<0,05$ ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*$p<0,05$, **$p<0,01$, ***$p<0,001$).



Şekil 12. Katalaz (CAT) mIU/ mL seviyeleri. SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+ FCÇY: Diyabet+ *Ficus Carica* Çekirdeği Yağı, D+US (1,5W/cm^2): Diyabet+ Ultrases (1,5W/cm^2), D+ FCÇY +US (1,5W/cm^2): Diyabet+ Ficus Carica Çekirdeği Yağı+ Ultrases (1,5W/cm^2). Veriler, aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. $p<0,05$ ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*$p<0,05$, **$p<0,01$, ***$p<0,001$).

4.7.2. İnflamasyon Biyomarkerleri

Denek sıçanların kan serumlarında nöroinflamasyon biyomarkerları, TNF-alfa (Tümör Nekrozis Faktör alfa), IL-1β(İnterlökin-1 beta), IL-6 (İnterlökin-6) seviyeleri değerlerine bakılmıştır.

TNF alfa değeri diyabette artmış bu inflamasyon oluşumunu belirtmektedir. Yapılan uygulamalarla (FCÇY, US, Kombine) tedavi gruplarında FCÇY uygulaması yapılan grupta en etkili tedavi olduğu US ve Kombine tedavi uygulamalarına göre daha büyük düşme göstererek sağlıklı kontrol grubu değerlerine yaklaştığı görülmüştür ($p<0,001$).

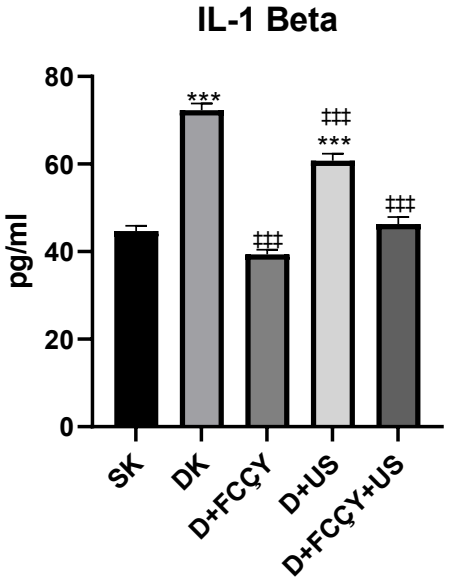
Diyabette IL-1β (İnterlökin-1 beta), değerleri yükselmiş yapılan tedavi uygulamaları ile FCÇY, US ve Kombine tedavilerle en çok FCÇY tedavi uygulaması yapılan grupta sağlıklı kontrol grubu değerlerine yaklaşarak anlamlı olarak düştüğü görülmüştür (p <0,001).

IL-6 (İnterlökin-6) değerleri diyabetle birlikte yükselmekte ve bu durum inflamasyonu yapılan uygulamalar ile FCÇY, US ve kombine tedavilerle değerler sağlıklı kontrol değerlerine düştüğü görülmüş ve anlamlı olarak en fazla düşüş FCÇY grubunda olduğu görülmüştür (p <0,001) (Tablo 12) (Şekil 13), (Şekil 14), (Şekil 15).

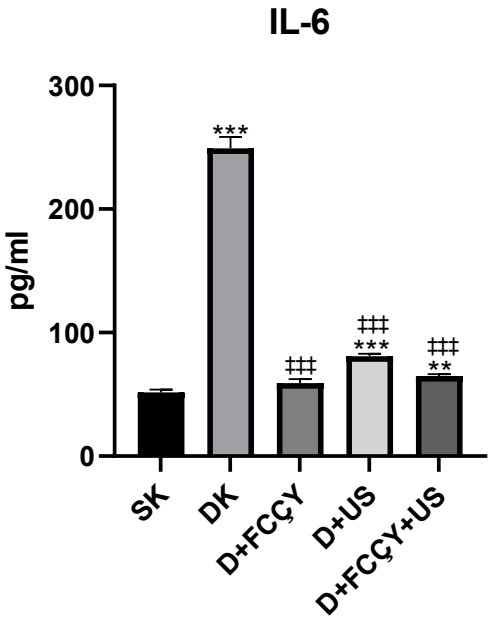
Tablo 12. İnflamasyon biyomarkerleri gruplar arası karşılaştırma sonuçları

	Grup					
	SK (n=7)	**DK (n=10)**	**D+FCÇY (n=10)**	**D+US (n=10)**	**D+FCÇY+US (n=10)**	**p**
TNFalfa	1,44±0,12	5,18±0,17***	2,80±0,17***,‡‡‡	4,09±0,17***,‡‡‡	3,19±0,13***,‡‡‡	**<0,001**
IL-6	51,73±2,14	249,13±9,23***	59,14±3,18‡‡‡	80,89±1,93***,‡‡‡	64,86±1,52**,‡‡‡	**<0,001**
IL-1-Beta	44,71±1,21	72,27±1,59***	39,36±1,09‡‡‡	60,74±1,64***,‡‡‡	46,29±1,61‡‡‡	**<0,001**

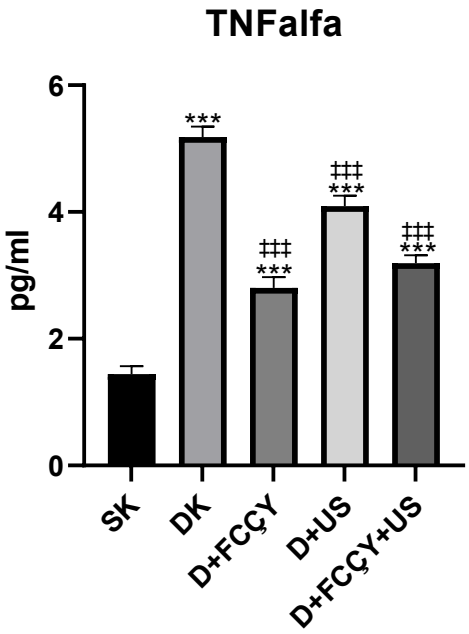
Veriler, aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).



Şekil 13. İnterlökin-1 Beta (pg/ml) seviyeleri. SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+ FCÇY: Diyabet+ *Ficus Carica* Çekirdeği Yağı, D+ US (1,5W/cm^2): Diyabet+ Ultrases (1,5W/cm^2), D+ FCÇY +US (1,5W/cm^2):Diyabet+*Ficus Carica* Çekirdeği Yağı+ Ultrases(1,5W/cm^2), Veriler aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. $p<0,05$ ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, Diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*$p<0,05$, **$p<0,01$, ***$p<0,001$).



Şekil 14. IL-6 (pg/ml) seviyeleri. SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+ FCÇY: Diyabet+ Ficus Carica Çekirdeği Yağı, D+ US (1,5W/cm^2): Diyabet+ Ultrases (1,5W/cm^2), D+ FCÇY+ US (1.5W/cm^2): Diyabet+ Ficus Carica Çekirdeği Yağı+ Ultrases (1,5W/cm^2). Veriler, aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. $p<0,05$ ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*$p<0.05$, **$p<0.01$, ***$p<0.001$).



Şekil 15. TNF alfa (pg/ml) seviyeleri. SK: Sağlıklı Kontrol, DK: Diyabetik Kontrol, D+ FCÇY: Diyabet+Ficus Carica Çekirdeği Yağı, D+US (1,5W/cm^2): Diyabet+ Ultrases (1,5W/cm^2), D+ FCÇY +US (1,5W/cm^2): Diyabet+ Ficus Carica Çekirdeği Yağı+ Ultrases (1,5W/cm^2). Veriler, aritmetik ortalama ± standart hata kullanılmıştır. p<0,05 ise istatistiksel anlamlı olduğu kabul edilmiştir. (Sağlıklı kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (*) simgesi ile, diyabetik kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılık (‡) simgesi ile gösterilmiştir.) (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001).

Diyabetik sıçanlarda; kan şekerinin yükseldiği (110,86±4,52 mg/dl dan 573,10±9,23 mg/dl ye) ve FCÇY tedavisi ile 184,30±26,77 mg/dlye düştüğü US tedavisi ile 362,1±30,90 mg/dl düştüğü Kombine tedavi ile 270,5±17,80 mg/dl düştüğü (p<0,001) görülmüştür. HgA1C ise 3,93±0,15 ng/ml dan 7,19±0,32ng/ml ye yükselirken FCÇY tedavisi ile 5,97±0,24 ng/ml, US tedavisi ile 6,68±0,25 ng/ml, Kombine tedavi ile 6,11±0,18 gerilemiştir (p<0,001). Yine, insülin seviyeleri 1463,80±33,40 pg/ml den 322,40±17,90 pg/ml düşerken FCÇY tedavisiyle 735,60±42,50 pg/ml US tedavisi ile 344,9±15,90 pg/ml Kombine tedavi ile 740,4±24,10 pg/ml ya artmıştır (p<0,001). Diyabet; nosiseptif yanıt sürelerini 3,40±0,26 (s) dan 12,81±0,59 (s) ya uzattığı, FCÇY tedavisi ile 6,82±0,42 (s),US tedavisi ile 6,17±0,47(s) Kombine tedavi ile 4,97±0,45(s) gerilediği görülmüştür. Diyabet ile, sinir iletim hızını ise (68,00(67,30-68,10)m/s den 34,70(33,30-35,90) m/s düşürdüğü FCÇY tedavisi ile 53,5(50,0-54,3) m/s, US tedavisi ile 53,5(51,5-53,7)m/s Kombine tedavi ile 50,8(47,7-52,5)m/s yükseldiği belirlenmiştir (p<0,001) Diyabet ile; Malondialdehit (MDA) seviyeleri

13,79±0,58ng/ml den 27,52±1,53ng/ml yükseldiği oksidatif stresi ve FCÇY tedavisi ile 19,23±0,67 ng/ml düştüğü US tedavisi ile17,93±0,37 ng/ml Kombine tedavi ile 16,89 ng/ml gerilediği görülmüştür (p<0,001). Diyabet ile CAT 520,4±4,13 mIU/mL den 241,7±7,7 mIU/mL düştüğü ve FCÇY tedavisi ile 460,9±11,30 mIU/mL, US tedavisi ile 284,7±13,6 mIU/mL, Kombine tedavi ile 416,5±13,70 mIU/mL yükseldiği görülmüştür (p<0,001). Diyabet ile SOD 5,91±0,17 ng/ml den 2,37±0,08 ng/ml gerilediği ve FCÇY tedavi ile 4,50±0,13 ng/ml ye yükseldiği, US tedavisi ile 3,48±0,13 ng/ml çıktığı Kombine tedavi ile 4,61±0,12 ng/ml görülmüştür.

TNF alfa (Tümör Nekrozis Faktör alfa) seviyelerinin 1,44±0,12 pg/ml den 5,18±0,17 pg/ml yükselmesi inflamasyonu ve FCÇY tedavisi ile 2,80±0,17 pg/ml, US tedavisi ile 4,09±0,17 pg/ml, kombine tedavi ile 3,19±0,13 pg/ml düştüğü görülmüştür (p<0,001).

Diyabet ile; IL-6 seviyesi 51,73±2,14 pg/ml den 249,13±9,23 pg/ml yükselmiş FCÇY tedavisi ile 59,14±3,18 pg/ml, US tedavisi ile 80,89±1,93 pg/ml, Kombine tedavi ile 64,86±1,52 pg/ml değerlerin düştüğü görülmüştür (p<0,001).

Diyabetiklerde; IL-1-Beta seviyesi 44,71±1,21 pg/ml den 72,27±1,59 pg/ml yükseldiği ve FCÇY tedavisi ile 39,36±1,09 pg/ml, US tedavisi ile 60,74±1,64 pg/ml, Kombine tedavi ile 46,29±1,61 pg/ml gerilediği görülmüştür (p<0,001).

4. TARTIŞMA

Diyabetin en önemli kronik komplikasyonu olan diyabetik nöropati, hastanın yaşam kalitesini ve morbitide ve mortalitesini etkilediği, bilinen etkili bir tedavi yönteminin olmaması; yeni ajanlar ve tedavi yöntemleri araştırılması gerekliliğine neden olmaktadır. Bu nedenlerle oluşan eksikliği gidermek için bu tez çalışması yapılmıştır.

Tez çalışmasında; STZ ile deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanlarda, *Ficus Carica* Çekirdek Yağı (FCÇY) ve düşük yoğunluklu ultrases (US), diyabetik nöropatiye karşı nöroprotektif etkinliği araştırılmıştır. Diyabet indüklenmiş denek sıçanlarda, canlı ağırlık değerleri, kan şekeri değerleri ölçülmüş, insulin ve HbA1C seviyeleri ölçümleri yapılmıştır. Nosiseptif testlerden hot plate testi ile nosiseptif değişiklikler belirlenmiştir. Siyatik sinir elektrofizyolojik ölçümleri ve biyokimyasal incelemelerinden; oksidatif stres parametreleri Katalaz (CAT), Süperoksit dismutaz (SOD), Malondialdehit (MDA), değerleri ve Nöroinflamasyon biyobelirteçleri, IL-6 (Interleukin-6), IL-1β (Interleukin-1 beta), TNF alfa (Tümör Nekroz Faktörü alfa) seviyeleri değerleri ölçümleri yapılarak belirlenmiştir ve de bulgularımız mevcut literatürdeki bulguların değerleriyle karşılaştırılmıştır.

Ficus çeşitlerinin antidiyabetik ve antioksidan aktivitelerini in vitro yapılan çalışmada göstermişlerdir (Abusufyan ve diğerleri, 2018). Ghouizi ve diğerleri (2023), yaptıkları çalışmada *Ficus carica* yaprağı ve tomurcuk ekstraktları ve bunların kombinasyonu, oksidatif stresin inhibisyonu yoluyla tip-1 diyabeti ve komplikasyonlarını azalttığını göstermişlerdir. Diyabetik sıçanlarda kan şekerinde önemli bir azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Biyokimyasal parametrelerin sonuçları, *Ficus carica* tomurcuğu ve yaprak ekstraktlarının karaciğer enzimlerinin serum seviyesini düşürerek antidiyabetik etkisini desteklediğini ve böbrek fonksiyonunda da iyileşmeyi tetiklediğini göstermişlerdir. Antioksidan aktivitesi ve önemli miktardaki fenolik ve flavonoid içermesi nedeniyle *Ficus carica* tomurcuk ve yaprak ekstraktlarının endojen antioksidan enzim aktivitelerini artırarak ve pankreas, böbrek ve karaciğer dokularında lipit peroksidasyon düzeylerini azaltarak oksidatif stres durumunu hafiflettiğini göstermişlerdir. *Ficus carica* tomurcuğu ve yaprak özlerinin diyabet tedavisinde ve diyabetle ilgili komplikasyonların önlenmesinde etkili olabileceğini göstermişlerdir (Ghouizi ve diğerleri, 2023).

Ficus Carica, az çalışılan kısmı, yağ, yağ asitleri, fenolikler ve antioksidan özellikler içeren çekirdekleridir (Rajendran, 2023). FCÇY'nin oral uygulaması, içeriğindeki antioksidan ve antiinflamatuar bileşikleri nedeniyle sıçanlarda iskemi-reperfüzyon hasarını tedavi ettiğini göstermişlerdir (Orak ve diğerleri, 2021). Deneysel akut böbrek hasarında *Ficus carica* (incir) çekirdeği yağının (FCÇY) uygulanmasının; böbrek dokusu ve kan serum düzeyine etkisi, fonksiyonel ve morfolojik hasarda iyileşme ve antioksidan kapasitede artış sağladığını göstermişlerdir (İşler ve diğerleri, 2022). Ancak *Ficus Carica* Çekirdeği yağının (FCÇY); diyabetik nöropatiye nöroprotektif etkisi ile ilgili bir çalışma yapılmadığı literatür taramalarında görülmüştür.

Ficus Carica bitkisinin diğer kısımları yaprakları meyvesi ve diğer bölümleri ile ilgili bilimsel çalışmalar yapıldığı, antioksidan, antimikrobiyal, antikonvülsan, antidiyabetik, antiinflamatuar, analjezik, hepatoprotektif, dermoprotektif ve nefroprotektif özellikleri açısından araştırılmıştır. Ficus'un önceki araştırmaları büyük oranda geleneksel kullanımları, fotokimyayı ve farmakolojik aktiviteleri araştırıyordu, ancak Ficus türü ekstraktlarının önemli fito bileşiklerinin nöroprotektif potansiyeline ilişkin kapsamlı araştırmalar konusunda eksiklik olduğu görülmüştür (Shim ve diğerleri, 2022).

Ficus carica, çekirdek yağı ile ilgili çalışmalar çekirdek yağını çıkarmanın zorluğundan dolayı yapılmadığı görülmüş, teknolojik gelişmeler sonucu çekirdek yağının çıkarılması ile araştırmalara başlanmıştır. *Ficus carica*, çekirdek yağının içeriğindeki bileşenler bunu etkilemektedir. *Ficus carica* çekirdeği yağının yeni bir gama tokoferol ve omega kaynağı, (omega-3 yağ asidi kaynağı ve omega-6 yağ asiti kaynağı) ve alfa-linolenik asit kaynağı olduğunu göstermişlerdir (Güven ve diğerleri, 2019; Baygeldi ve diğerleri, 2021). Bu da diyabetik nöropatideki *Ficus carica* çekirdeği yağının nöroprotektif etkinliğini araştırmamıza neden oluşturmaktadır. Bitkisel ajanlara olan merak giderek artmaktadır. Literatürde *Ficus carica* çekirdeği yağının uygulanmasında; etkinliğinin en fazla olması için literatür araştırmalarında oral gavajla uygulanması yoluyla olduğu belirtildiği için bu tez çalışmasında deneklere oral gavaj yöntemi kullanılarak uygulanmıştır ve de yapılan literatür taramalarında da 4 ml/kg/gün dozunun uygun miktar olması sebebiyle tez çalışmasında bu doz kullanılarak uygulama yapılmıştır. (Alharthy ve Bawazir, 2019; Orak ve diğerleri, 2021; İşler ve diğerleri, 2022). FCÇY ve düşük yoğunluklu ultrases ve kombine tedavinin nöroprotektif etkisi, mevcut literatür bulguları ile karşılaştırılmıştır ve kanıtlanmıştır.

Ergun ve Bozkurt (2020); yaptıkları çalışmada *Ficus carica* çekirdek yağı, içerik yağ analizine göre en yüksek yağ asidinin alfa linolenik asit (%26,31) olduğu, bunu linoleik asit

(%24,27) ve de oleik asitin (%19,65) takip ettiği göstermişlerdir. Yöresel olarak *Ficus carica* yetiştiği bölgeye bağlı olarak da içerik bileşenlerinin değişmekte olduğu görülmektedir.

Bu tezde kullanılan *Ficus carica* çekirdek yağının (FCÇY) içerik analizinde; E vitamini bileşenleri (alfa tokoferol 55,50 mg/kg), (gama tokoferol 3515,60 mg/kg), (delta tokoferol 87,20 mg/kg), oranlarda içerdiği ve (oleik asit (C 18:) diğer adı tekli doymamış omega-9 yağ asidi %17,42) , (linoleik asit (C 18:2) diğer adı çoklu doymamış omega-6, yağ asidi %28,81), linolenik asit (C 18:3) omega 3 yağ asitlerinden alfa-linolenik asit olarak adlandırılan % 43 oranında içerdiği ve ayrıca içeriğinde kalsiyum, magnezyum, demir, çinko bulunduğu analiz raporunda görülmektedir. İçeriğindeki önemli bileşenler, yağ asitleri ve E vitamini ve tokoferol özellikle de gama tokoferol kaynağı olması açısından ve de yöresel olarak da içeriğinin daha da zengin olması bize diyabetik nöropatide Aydın yöresinden elde edilen *Ficus carica* çekirdek yağının oral yolla kullanılmasının diyabetik nöropatinin olumsuz etkilerine karşı koruyucu ve önleyici nöroprotektif etkisini araştırmamıza en büyük neden olmuştur. Aydın yöresinin endemik bitkisi olan *Ficus carica'*nın çekirdeğinin yağının daha önce diyabetik nöropatideki nöroprotektif etkilerinin çalışılmaması bizim bu konuda çalışmamıza neden olmuştur ve yörenin endemik bitkisi olması açısından da bölgeye kazandıracağı ekonomik kazanç da bu çalışmayı yapmamız açısından önem arz etmektedir.

Yorek (2017) ve Yorek (2018) yılında yaptıkları çalışmada yağ asitleri ve yağ asitleri eksikliğinin diyabetik nöropati oluşumunda etkili olduğunu gösterdikleri çalışmada yağ asitlerinin diyabetik nöropati tedavisindeki potansiyel rolünü vurgulamaları nedeni ile yağ asitlerinin diyabetik nöropatide önemini bizlere göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda kullandığımız *Ficus carica* çekirdeği yağının içeriğindeki yağ asitleri oranı ve çeşidi açısından zengin olması kullandığımız yöresel yağı daha da kıymetli yapmaktadır. Literatür taramalarında da gördüğümüz üzere diyabet ve diyabetik nöropati üzerinde *Ficus carica* yağ içeriğimizdeki önemli bileşenlerin yağ asitleri ve E vitamini ve tokoferollerin koruyucu önleyici nöroprotektif ve tedavi edici terapötik etkileri ayrı ayrı belirtilmiştir. *Ficus carica* çekirdek yağının zengin içeriğindeki ayrı ayrı bileşenlerinin nöropati üzerindeki etkilerini gözlemlediğimiz değişik literatür araştırmalarını taramamız sonucunda, araştırmamızda kullandığımız, yağ içeriğinin tümünü içermesi de daha etkili olması açısından, tez araştırmamızda oldukça önemli yere sahip olmaktadır ve gelecekte bu konuda daha derin çalışmalar yapmamıza sebeb oluşturacaktır.

Tip 1 diyabetin ilerlemesi üzerine D vitamini ve omega-3 yağ asitlerinin faydalı olduğunu göstermişlerdir (Ricordi ve diğerleri, 2019). Uzun zincirli Omega-3 yağ asitleri takviyesi sinir yenilenmesini hızlandıracağı ve farelerde nöropatik ağrı davranışını engelleyip

önleyebileceğini göstermişlerdir (Silva ve diğerleri, 2017). Omega-3 yağ asitlerini farelerde sinir rejenerasyonunda ve diyabetik nöropatinin önlenmesinde etki mekanizmasını açıklamaya yardımcı olduğu görülmektedir. Sinir hasarından hemen sonra uygulandığında nöropati ile ilişkili semptomları önlemede daha etkili olduğu görülmektedir. Bu etkinin azalmış nöroinflamasyon ve nöronal hasarın yanı sıra artan rejeneratif aktivite ve motor iyileşme ile ilişkili olması muhtemel olduğunu bizlere düşündürmektedir. Hayvan deneklerde ağrılı davranışları da azalttığı görülmektedir. Omega-3 yağ asitlerinin diyabetik nöropatiye karşı önleyici ve tedavi edici potansiyelini göstermektedir. Deneysel çalışmalarda, çoklu doymamış yağ asitlerinin omega-3 yağ asitinin merkezi ve periferik travmatik yaralanmaların tedavisi için umut verici bir farmakolojik terapötik yaklaşım olarak kullanımının önemi belirtilmiş ve çoklu doymamış yağ asitleri, deneysel nörotravma modellerindeki etkilerine, nöroinflamasyonda bir azalma ile kombinasyon halinde nöroprotektif ve nörotrofik etkilere sahip olduğunu göstermişlerdir (Galán-Arriero ve diğerleri, 2017; Granado-Casas and Mauricio, 2019; Menon ve diğerleri, 2022). Çift zara bağlı bir organel olan mitokondri, ökaryotik hücrelerin enerji üretiminde kritik bir rolü olduğu bilinmektedir. Mitokondri, ATP üreten fabrika rolünün yanı sıra, kalsiyum ve redoks sinyali, apoptoz ve otofaji dahil olmak üzere bir dizi hücresel fonksiyonda belirgin bir rol sahibidir. Yapılan kapsamlı araştırmalarda, diğerlerinin yanında kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar gibi farklı hastalıkların patofizyolojisinde mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun önemli rolünü vurgulamaktadır. Kapsamlı çalışmalar sonucu ortaya çıkan kanıtlar, omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin mitokondriyal yapı ve fonksiyonların yanında mitokondriyal hastalıklar üzerinde de umut verici etkileri olduğunu göstermektedirler. Omega-3 yağ asitleri mitokondri ile ilişkili redoks durumunu iyileştirdiğini, mitokondriye bağlı hücre ölümünü tetiklediğini, mitokondriyal biyogenezi modüle ettiğini, mitokondriye bağlı biyoenerjiyi geri kazandırdığını göstermişlerdir (Oliveira ve diğerleri, 2017). Deneklerde Omega-3 ve Omega-9 yağ asitlerinin rolü, Omega-9 yağ asidi oleik asit ile tedavi, her ikisini takiben antinosisepsiyon ve anksiyolitik etkileri teşvik etmenin yanı sıra, arka bacak motor fonksiyonunun iyileşmesini destekleyip spastisiteyi azalttığı ve merkezi ve periferik sinir yaralanmasını düzelttiğini göstermişlerdir. Aktifleştirilmiş peroksizom proliferasyonu alfa nükleer reseptörlerinin modülasyonu da dahil olmak üzere, nörotravmayı takiben Omega-9 tedavisi etkileriyle ilişkili çeşitli etki mekanizmalarını göstermişlerdir (Galán-Arriero ve diğerleri, 2017). Linoleik Asitin; parkinson hastalığı deneysel modellerinde nöroprotektif ve antiinflamatuar etkilerini in vitro ve de in vivo yöntemlerle nöroprotektif etkisi olduğunu kanıtlamışlardır (Jesus Alarcon-Gil ve diğerleri, 2022). Diyabet, artan ROS üretimi ve/veya azalmış klirensi ile ilişkilendirildiğinden, oksidatif

stresin kusurlu sinir kan beslemesine ve endonöral oksidatif hasara katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Diyabetik nöropati önemli bir halk sağlığı problemidir. Diğer nöropati nedenlerinin dışlandığı diyabetik hastalarda periferik sinir disfonksiyonunun belirti ve bulguları ile tanımlandığı bilinmektedir. Diyabetik nöropatide yer alan patogenetik mekanizmalar şunlardır: a) poliol yolu boyunca artan akış, sorbitol birikimine yol açar, miyo- inositolde bir azalma ve ilişkili bir azalmış Na + -K +-ATPase aktivitesi ve b) artan serbest oksijen radikal aktivitesi ile nitrik oksit inaktivasyonuna bağlı endonöral mikrovasküler hasar ve hipoksi oluştuğu görülmektedir. Deneysel çalışmada; *Ficus carica* çekirdek yağının içeriğin de de bulunan alfa-linolenik asit takviyesi ile travmatik beyin hasarından sonra azaltılmış akut nöroinflamasyon ve gelişmiş fonksiyonel iyileşme olduğunu göstermişlerdir (Desai ve diğerleri, 2016).

Doğal kaynaklardan elde edilen ve nöroprotektif aktiviteye sahip olduğu bildirilen bitkilerde bulunan farklı yağda çözünen bileşiklerden oluşan ve tokoferoller ve tokotrienollere bölünen E vitamini bileşenleridir. Her tip, metil gruplarının sayısına ve konumuna göre α (alfa), β (beta), γ (gama), (sigma) δ-tokoferol ve (α-, β-, γ- ve δ-tokotrienol) olarak sınıflandırılan dört homologdan oluşur (Jiang 2014).

Ficus Carica çekirdek yağının içeriğin de de bulunan alfa-tokoferol, E vitaminin bileşenleri olarak da bilinen antioksidan özellikleri anti-inflamatuar özellikleri ile de sinir hasarını azaltmada etkisi, gama tokoferol takviyesi, semptomların azalmasına ve sinir iletim hızının artmasına yardımcı olabileceğini, dopaminerjik nöronların toksisitesine karşı güçlü bir nöro koruma sağladığını ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklarda potansiyel bir terapötik strateji olabilme durumunu göstermişlerdir (Germono ve diğerleri, 2023). Vitamin E'nin (alfa-tokoferol) içeriğinin diyabetik sıçanların proksimal kolonunda barsak duvarının morfolojisi ve intrinsik innervasyon üzerinde etkisi, bağırsak alanını veya bağırsak duvarının veya kas tabakasının kalınlığını etkilemeden, HgA1C değerlerini önemli ölçüde azalttığını miyenterik nöronların sayısını koruduğunu göstermişlerdir. (Roldi ve diğerleri, 2009). Gama-tokoferol takviyesinin diyabette NLRP3 inflamatuar ilişkili hepatik inflamasyonu iyileştirdiği, NOD benzeri reseptör protein 3'ün (NLRP3) - NLRP3 tarafından temsil edilen inflamasyonla ilişkili olduğunu inflamasyonun düzenlenmesiyle hiperglisemi kaynaklı hepatik hasarı iyileştirdiği; Tip 1, diyabetik farelerde yapılan deneysel çalışma ile göstermişlerdir (Heaji Lee ve Yunsook Lim, 2019). E vitamini takviyesinin HbA1C ve insülin direncini iyileştirmede yararlı bir rolü olduğu ve hastalarda daha düşük açlık kan şekeri ile sonuçlandığını göstermişlerdir (Asbaghi ve diğerleri, 2023). Faz II çift kör, randomize kontrollü klinik

çalışmada E vitamini takviyesinin tip 2 diyabet hastalarında sinir iletim hızını iyileştirdiğini göstermişlerdir (Chuar ve diğerleri, 2021). Tip 2 diyabet riskinin artan yaş ile birlikte yükseldiği, zayıf glisemik kontrol ile karakterize şekilde kan şekeri değerindeki artış, diyabetin komplikasyonlarının gelişmesini ve ilerlemesini sağlayıp oksidatif stresin artmasına sebeb olduğu bilinmektedir. Antioksidanların, genetik manipülasyonunun, oksidatif stresi en azından kısmen iyileştirebileceğini hayvan modellerinde diyabetik komplikasyonların şiddetini azaltabileceğini göstermişlerdir. Hücre kültüründe, hayvan modellerinde ve insan katılımcılarda diyabetin neden olduğu oksidatif hasarı önlemede E vitamininin rolünü araştırmak için yapılan çalışmaların sonuçları vurgulanmıştır. E vitamininin nefropati, retinopati ve nöropatinin diyabetik komplikasyonları ile ilgili etkileri incelenmiş ve E vitamininin diyabet üzerindeki etkisine dair en ikna edici kanıtlar, lipid peroksidasyonuna karşı koruma sağlaması ve de protein ve DNA oksidasyonu üzerindeki etkileri daha az belirgin olduğunu göstermişlerdir (Pazdro ve Burgess, 2010). E vitamini bileşeni gama-tokoferol takviyesinin, deneysel alloksan kaynaklı diyabetik farelerde erken kutanöz yara iyileşmesi sırasında hiper-inflamatuar yanıtı iyileştirdiği göstermişlerdir (Shin ve diğerleri, 2017). E vitamininin (hem alfa-tokoferol hem de gama-tokoferol seviyeleri), hücre dışı serbest radikal savunmasında ve diyabette vasküler komplikasyonların gelişiminin önlenmesinde merkezi bir role sahip olduğunu göstermişlerdir (Rösen ve Toeller, 1999). Diyabette; diyabetik nöropati, diyabetik nefropati, diyabetik retinopati gibi diyabetik vasküler komplikasyonların kontrolü çok önemlidir. Diyabetik vasküler komplikasyonların nedenlerinden biri de novo yolu ile sentezlenen diasilgliserolün neden olduğu anormal protein kinaz C aktivasyonudur. Anormal protein kinaz aktivasyonunu hedefleyen ilaçlar geliştirmeye yönelik birkaç denemenin başarısız olduğu görülmüştür. Diasilgliserol kinaz, diasil gliserolü fosfatidik aside dönüştürerek anormal protein kinaz aktivitesini azaltabilir ve bu durumun diyabetik vasküler komplikasyonlarını iyileştirebileceğini öne sürmüşlerdir. Alfa tokoferolün, (E vitamini); bu aktivasyonu yoluyla diyabetik nefropatiyi iyileştirdiğini bulmuşlardır. Bu gerçekler, diyabetik vasküler komplikasyonlarını kontrol etmek için önemli olan iki lipit habercisi diasilgliserolün ve fosfatidik asit arasında bir denge olduğunu gösterir ve diyabetik nefropatide alfa-tokoferolün koruyucu rolünü göstermişlerdir (Hayashi ve Shirai, 2018).

Araştırmalar, E vitamini takviyesinin nöronları oksidatif stresin neden olduğu hasardan koruyabildiğini ve nörodejeneratif hastalıkların önlenmesi ve ilerlemesi üzerinde olumlu bir etki sağladığını hafızayı, bilişi, öğrenmeyi, motor fonksiyonu ve nörorejenerasyon ve nöroproteksiyonla ilişkili beyin belirteçlerini önemli ölçüde iyileştirdiğini Alzheimer

hastalığının deneysel modellerinde beta-amiloid (Aβ) birikimini ve toksisiteyi azalttığını göstermişlerdir (Germono ve diğerleri, 2023). E vitamininin oksidatif stresi ve lipit peroksidasyonunu azaltabildiğini ve mekanizmaları farklı nörodejeneratif hastalıklarda mevcut olan beyin inflamatuar sürecini inhibe edebildiğini göstermişlerdir (Germono ve diğerleri, 2023).

Artan oksidatif stres, periferik nöropati de dahil olmak üzere diyabetik komplikasyonların gelişiminde muhtemelen önemli bir rol oynayan bir mekanizmadır (Dam, 2002). Diyabetik nöropatinin patofizyolojisinin bu yönünü anlamak hem de bunun önlenmesi veya tedavisi için terapötik yöntemler geliştirmek amacıyla yapılan kapsamlı hayvan çalışmaları, oksidatif stresin diyabetik nöropatinin gelişiminde son ortak yol olabileceğini ve antioksidanların hipergliseminin neden olduğu sinir fonksiyon bozukluğunu önleyebileceğini veya tersine çevirebileceğini göstermişlerdir. Antioksidanların etkilerine besleyici kan akışının düzeltilmesi aracılık etmektedir, ancak endonöral oksidatif durum üzerindeki doğrudan etkiler göz ardı edilmemektedir. Sınırlı sayıda klinik çalışmada, alfa lipoik asit ve E vitamini gibi antioksidan ilaçların nöropati semptomlarını azalttığı veya sinir iletim hızını normal düzeylerine getirdiğini göstermişlerdir (Germono ve diğerleri, 2023). Tez çalışmasında kullanılan yöresel *Ficus carica* çekirdek yağının içeriğinde de bu bileşenlerin tümünün zengin bir içerikle bulunması nedeni ile diyabetik nöropatinin olumsuz etkilerine karşı FCÇY olası nöroprotektif etkinliğini bize daha da kuvvetlendirerek belirtmektedir ve bu konuda çalışmamıza neden oluşturmaktadır.

Tez çalışmamızda aynı zamanda düşük yoğunluklu darbeli ultrasesin de diyabetik nöropatiye karşı olası nöroprotektif etkinliğini belirlemeye çalışarak, tedavimize ultrasesi de eklememize ve düşük yoğunluklu ultrasesin diyabetik nöropatide olası nöroprotektif etkinliğinin önceden çalışılmaması da tedavimize düşük yoğunluklu ultrasesi eklememize neden olmuştur.

Singh ve diğerleri 2020 yılında yaptıkları çalışmada; düşük frekanslı, düşük yoğunluklu terapötik ultrasesle indüklenen insülin salınımının tolere edilebilirliği ve etkinliği, klinik öncesi bir in vivo fare modelinde tedavi gruplarına 1 MHz ve 1,0 W/ cm^2 'de 5 dakikalık tek bir sürekli ultrases uygulaması yapmışlardır. Serumdaki insülin ve glukagon seviyeleri, enzim bağlantılı immünosorbent tahlili ile belirlemişlerdir. Pankreas eksize edilmiş ve histolojik analiz için kesitlere ayırmışlardır. Terminal çalışmalarında, sahte hayvanlarda yaklaşık 60 pM'lik bir azalmaya ultrases uygulanmasından hemen sonra in vivo olarak kan insülin konsantrasyonunda orta derecede ancak anlamlı bir artış gözlemlemişlerdir. Gruplar arasında glukoz ve glukagon konsantrasyonlarındaki değişimde fark gözlenmediği görülmüştür. Karşılaştırmalar ve eozin

lekeli terminal ve hayatta kalan pankreas dokusunda görünür bir fark veya hasar kanıtı ortaya çıkmadığı görülmüştür. 1 MHz ultrasona maruz kalan beta hücreleri ayrıca kontrole kıyasla salınan insülinde küçük, anlamlı olmayan bir artış sergilediği görülmüş ve bu araştırma hücrelerde ultrasonla insülin salınımı için potansiyel bir frekans eşiğinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Terapötik ultrasesle indüklenen insülin salınımına yönelik bir fizibilite çalışmasında fare pankreaslarına in vivo ultrases uygulaması yapmışlardır ve çok az oranda da olsa anlamlı olmasa da insülin salınımını artırabileceğini göstermişlerdir (Singh ve diğerleri, 2020). Chang ve diğerleri, (2023); yılında yaptıkları çalışmada, ultrases stimülasyonu diyabetik hipergliseminin yönetimini güçlendirdiğini göstermişlerdir. Kullanılan tüm ilaçlar diyabeti tedavi etmediğinden, glikoz homeostazisi diyabetin ilerlemesini yönetmenin tek yolu olduğu görülmektedir. Kumar ve diğerleri, (2017); yaptıkları çalışmada invaziv olmayan ultrases uyarısı ile kan glukoz değerini düşürmenin uygulanabilirliğini doğrulamakla ilgili olan araştırma çalışmasında Ultrasonik cihazın ev yapımı olduğu ve akıllı telefondaki mobil uygulama aracılığıyla kontrol edildiği görülmüştür. Sprague-Dawley sıçanlarında yüksek yağlı diyetler ve ardından diyabet oluşturulduğu çalışmada, Sprague-Dawley sıçanlarında yüksek yağlı diyet ve ardından streptozotosin uygulaması yapıldığı görülmüştür. Tedavi edilen akupunktur noktası, diyabetik sıçanların ksifoid ve göbek kemiğinin ortasına uygulandığı ve ultrasonik stimülasyonun parametreleri, tek bir tedavi için 1 MHz'lik frekans, 15 Hz'lik darbe tekrarlama frekansı, %10'luk görev döngüsü ve 30 dakikalık sonikasyon süresi ile ultrases uygulaması yaptıklarını belirtmişlerdir. Diyabetik sıçanlara, 5 dakikalık ultrases uygulaması sonucunda kan şekerinde önemli bir düşüş olduğunu göstermişlerdir ($p < 0,05$). Hematolojik analizler, tek bir tedaviden sonra istatistiksel anlamlılık olmaksızın serum beta (β)-endorfin konsantrasyonlarının ($p<0,05$) önemli ölçüde arttığını ve insülin seviyesinin arttığını göstermişlerdir ($p< 0,001$). Birinci haftanın birinci günü, üçüncü günü ve beşinci gününde uygulanan tek tedaviden sonra, tedavi edilen diyabetik sıçanlarda eğri altında önemli ölçüde küçük bir alan oluştuğu görülmüştür. Uygun dozda uygulanan noninvazif ultrases uyarımı, hipoglisemik bir etki oluşturabilir ve glukoz homeostazisi için glukoz toleransını geliştirebilir ve gelecekte diyabetik ilaçlarla adjuvan tedavi olarak rol oynayabileceğini göstermişlerdir. Ultrases tedavisi, dokuya derinlemesine nüfuz eden ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon içeren, invaziv olmayan bir prosedürü olduğu görülmüştür. Terapötik uygulamalar için çalışma frekansı tipik olarak 0,5 ile 7 MHz arasında değiştiği görülmüştür. Ultrasese maruz kalma, hedef doku üzerinde termal-mekanik bir etki mekanizması oluşturabileceği görülmektedir. Diyabet için ultrases tedavisini araştıran çalışmada, in vitro pankreatik beta hücreleri, 1 W/cm^2 uzaysal tepe zamansal ortalama yoğunlukta 5 dakikalık 0,8 MHz sürekli odaklanmamış ultrases

ile tedaviden sonra ekstra insülin salgılandığını göstermişlerdir. Pankreas aynı yoğunlukta 1,0 MHz'de 5 dakikalık ultrases ile tedavi edildikten sonra in vivo fare modelinde kan insülin konsantrasyonlarında da önemli bir artış görüldüğünü belirtmişlerdir. Ancak tedavi edilen farelerde kan şekeri seviyesi kayda değer ölçüde değişmediğini de göstermişlerdir. Hücre terapisi için, darbeli odaklanmış ultrases, diyabetik farelerde nakledilen pankreas adacıklarının engraftrasyonunu ve fonksiyonunu iyileştirmek için kullanıldığı çalışmada, pankreas adacıklarının ultrasonik uyarılması ve bölge seçici ultrasonik nöromodülasyon, glikoz seviyelerinin kontrolünü güçlendirdiğini göstermişlerdir. Bununla birlikte, organın doğrudan ultrasese maruz kalması, güvenlik sorunları, bilinmeyen yan etkiler ve pankreasın önündeki mide ve karaciğerin etrafındaki göğüs kafesi gibi teknik zorluklara neden olmakta ve insan uygulamaları için dalga yayılımını engellemekte olduğunu belirtmişlerdir. Düşük frekanslı, düşük yoğunluklu terapötik ultrasesle indüklenen insülin salınımının tolere edilebilirliği ve etkinliği, klinik öncesi bir in vivo fare modelinde araştırıldığı çalışmada tedavi gruplarına 1 MHz ve 1,0 W/cm^{2}'de 5 dakikalık tek bir sürekli ultrases uygulaması yaptıklarını belirtmişlerdir. Serumdaki insülin ve glukagon seviyeleri, enzim bağlantılı immünosorbent tahlili ile belirlemişlerdir. Ultrases uygulanmasından hemen sonra in vivo olarak kan insülin konsantrasyonunda orta derecede ancak anlamlı bir artış gözlemlendiğini göstermişlerdir. Glukoz ve glukagon konsantrasyonlarındaki değişimde fark gözlenmediğini göstermişlerdir (Singh ve diğerleri, 2020).

Bilir- Yıldız ve diğerleri 2022 yılında yaptıkları çalışmada; düşük yoğunluklu, düşük frekanslı darbeli ultrases (1 MHz frekanslı 0,5 W/cm^2 darbeli ultrases tedavisi ve 1 MHz frekanslı 1,5 W/cm^2 darbeli ultrases tedavisi), iki farklı güçte, sisplatin kaynaklı periferik nöropatinin sıçan modelinde siyatik sinir fonksiyon bozukluğunu iyileştirmekte etkili olduğu ancak en büyük etkinin, 1 MHz frekanslı 1,5 W/cm^2 darbeli ultrases tedavisinde görüldüğünü göstermişlerdir. Sisplatin uygulamasının nöropati oluşumunu tetiklediği ve sonucunda da nosiseptif ağrının algısı ve sinir iletim hızlarında düşme ile beraber miyelin kalınlıklarında, akson ve miyelinli liflerin çaplarında azalmalara sebep olarak siyatik sinirlerin harabiyetinin gözlendiği görülmüştür. Bilir- Yıldız ve diğerleri (2022) yılında yaptıkları çalışmada; sisplatin uygulaması ile nöropati oluşarak; süperoksit dismutaz (SOD) değerlerinde düşmeye, malondialdehit (MDA) değerlerinde yükselme ile oksidatif stresi göstermişlerdir. İnflamasyon biyomarkerlerinden IL-1β seviyelerinde değerlerinin yükselişine, kaspaz-3 protein ekspresyon seviyeleri değerlerinde yükselişe, Bcl-2 ve Parkin düzeyleri seviyelerinde ise düşüşlere neden olduğunu göstermişlerdir. Ultrases tedavileri iki farklı (1 MHz frekanslı 0,5 W/cm^2 darbeli

ultrases tedavisi ve 1 MHz frekans 1,5 W/cm^2 darbeli ultrases tedavisi) on beş gün uygulanması sonucunda; nosiseptif ağrı algısını artırdığı, sinir ileti hızının yükseldiğini göstermişlerdir. Bununla birlikte oksidatif stres ve inflamasyon değerlerinde, düşmeler görülmüştür ve de tedavinin olumlu sonuçlar verdiğini göstermişlerdir. Sinir hasarının onarılmasında, sinir iletimi artışına ve apoptoz ve mitofajinin düzenlenmesinde düşük yoğunluklu darbeli düşük frekanslı ultrases tedavilerinin etkili olduğunu göstermişlerdir. Literatür taramaları ve araştırmaların değerlendirilmesi sonucunda biz de tez çalışmasında Ficus Carica Çekirdek yağı ve Düşük yoğunluklu ultrasesin tek tek ve kombine olası nöroprotektif etkinliği üzerine çalışmaya karar vererek bu konuda diyabetik nöropatiye karşı nöroprotektif etkinliğini belirlemek için gerekli araştırmaları ve deneyleri planladığımız şekilde gerçekleştirdik.

Tez çalışmasında başlangıçta sıçanlara diyabeti indükleyerek oluşturmak için literatür taramaları sonucunda yapılan çalışmalar değerlendirilerek belirlenen yöntem ve dozda, Oktay ve diğerleri (2023) yaptıkları yöntemle; beta hücre harabiyetine sebeb olan streptozotosin (STZ) enjeksiyonu (tek doz 50 mg/kg) sıçanlara intraperitonel uygulanması sonrası, kan şekeri seviyelerinde önemli bir artış ve sonucunda da diyabetin indüklenmesiyle sonuçlanmıştır. Önceleri, diyabet ve de tedavi gruplarının (FCÇY, US, Kombine grup) kan şekeri seviyeleri, sağlıklı kontrol gruplarından büyük ölçüde yüksek olduğu görülmüştür. Daha sonra yapılan tedaviler sonucunda *Ficus carica* çekirdek yağının (FCÇY) 4 ml/kg/günde ve 1MHz frekansında 1,5 W/cm^2 günde 3 dakika her iki siyatik sinir üzerine ultrases uygulaması ve kombine uygulamaların 5 hafta sonunda yapılan ölçümlerde tedavi gruplarının kan şekeri değerlerinin sağlıklı grup değerlerine yaklaştığı görülmüştür. Tedavi uygulamaları sonunda, kan glukoz seviyeleri diyabetik sıçanlarda yüksek değerde kaldığı, ancak tedavi gruplarındaki sıçanlarda, daha düşük değerde olduğu sağlıklı kontrol değerlerine yaklaştığı görülmüştür ve de en büyük kan şekeri değerinde azalmanın FCÇY grubunda olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, Ficus Carica Çekirdeği Yağının (FCÇY), diyabette artan kan şekeri (glukoz) seviyelerini sağlıklı kontrol grubu değerlerine anlamlı olarak yaklaştırdığını göstermektedir. Diyabetik sıçanlarda; kan şekerinin yükseldiği ve FCÇY tedavisi ile düştüğü US tedavisi ile düştüğü Kombine tedavi düştüğü görülmüştür ($p<0,001$). Bu da bize uyguladığımız tedavilerin kan şekerinin düşmesinde etkili olduğunuve diyabetik nöropatide hiperglisemiyi engelleyerek, düzenli kan glikoz düzeyini sağlayarak, nöroprotektif etki gösterdiği en büyük etkiyi de FCÇY tedavisinin gösterdiği görülmüştür (Tablo 6), (Şekil 3).

Ficus carica çekirdek yağının (FCÇY) 4 ml/kg/günde ve 1 MHz frekansında 1,5 W/ cm^2 günde 3 dakika her iki siyatik sinir üzerine ultrases uygulaması ve kombine tedavilerin 5

haftalık tedaviler sonunda, günlük yapılan canlı ağırlık ölçümlerinin, haftalık karşılaştırılmasında, canlı ağırlık düzeylerinde diyabetin indüklenmesi sonucu diyabette oluşan canlı ağırlık azalmalarını tersine çevirerek tedavi gruplarında FCÇY, US ve kombine tedavi gruplarında sağlıklı kontrol düzeylerine getirdiği ve diyabetik nöropatinin, canlı ağırlık üzerine olan olumsuz etkisini önlediği engellediği görülmüştür (Tablo 5).

Ficus carica çekirdek yağının (FCÇY) 4 ml/kg/günde ve 1MHz frekansında 1,5 W/ cm^2 günde 3 dakika her iki siyatik sinir üzerine ultrases uygulaması ve kombine tedavilerin 5 haftalık tedaviler sonunda, sıçan kan serumlarından bakılan ölçümlerinde; HgA1C değerlerinin diyabetik gruplarda artması gözlenmiş olup, tedavi gruplarında ise değerlerin düşerek sağlıklı kontrol değerlerine yaklaştığı bu durumun da düzenli kan glikoz değerini sağlaması açısından yapılan tedavilerin diyabetik nöropatiye karşı önleyici koruyucu etki gösterdikleri HgA1C değerinde en büyük düşüşün de FCÇY grubunda olduğu görülmektedir (Tablo 7), (Şekil 4).

Ficus carica çekirdek yağının (FCÇY) 4 ml/kg/günde ve 1 MHz frekansında 1,5 W/cm^2 günde 3 dakika her iki siyatik sinir üzerine ultrases uygulaması ve kombine tedavilerin 5 haftalık tedaviler sonunda, kan serumundan bakılan değerlerde diyabetik gruplarda sağlıklı kontrol gruplarına göre diyabette insülin seviyesinin azaldığı yapılan tedavilerle FCÇY, US, Kombine tedavilerin en çok FCÇY ile tedavi edilen grupta insulin seviyelerinin artarak sağlıklı kontrol değerlerine yaklaştığı ve bu da yaptığımız tedavilerin nöropatinin olumsuz etkilerine karşı nöroprotektif etki gösterdiği görülmektedir (Tablo 8), (Şekil 5).

Ficus carica çekirdek yağının (FCÇY) 4 ml/kg/günde ve 1 MHz frekansında 1,5 W/cm^2 günde 3 dakika her iki siyatik sinir üzerine ultrases uygulaması ve kombine tedavi uygulamalarının, nöropati başlangıcı ve 5 haftalık tedaviler sonunda yapılan nosiseptif hot plate test latans değerlerinin değerlendirilmesi ile diyabette artan latans değerlerinin oluşan nöropatiyi gösterdiği ve yapılan tedavi uygulamaları ile nosisetif yanıtların düzelerek latans değerlerinde azalmaya ve sağlıklı kontrol değerlerine yaklaşması nosiseptif davranışa karşı da tedavilerin koruyucu önleyici ve nöroprotektif etkili olduğu görülmektedir (Tablo 9), (Şekil 6).

Ficus carica çekirdek yağının (FCÇY) 4 ml/kg/günde ve 1 MHz frekansında 1,5 W/cm^2 günde 3 dakika her iki siyatik sinir üzerine ultrases uygulaması ve kombine tedavilerin 5 haftalık tedaviler sonunda, sıçanlar sakrifiye edilmeden önce yapılan elektrofizyolojik ölçümlerde in vivo EMG ölçümlerinde, diyabette sinir hasarı oluşması sonucuyla oluşan nöropatiyi ve nöropati nedeni ile, diyabetik gruplarda sinir ileti hızlarında azalmalar görülmüştür bu bize periferik sinirlerde oluşan denenerasyonu ve oluşan nöropatiyi göstermekte ve de diyabetik gruplarda görülen amplitüt düşmesi diyabette oluşan aksonal hasar

nedeni ile nöropatiyi göstermektedir. Yapılan tedavi uygulamaları ile FCÇY, US, Kombine tedavi uygulamalarında sinir ileti hızları artarak sağlıklı kontrol guplarına yaklaşmıştır. Aynı zamanda diyabette düşen amplitüt değerleri; FCÇY, US, Kombine tedavilerle yükselerek sağlıklı kontrol değerlerinin de üstü değerlere yükselmiştir. Ancak amplitüt değerlerinde istatistiksel anlamda anlamlı fark görülmemiştir. FCÇY, US, Kombine tedavilerde en fazla sinir iletiminde artış ve amplitüt yükselmesi FCÇY grubunda görülmüştür bu da uyguladığımız tedavilerin ve özellikle de Ficus carica çekirdek yağının diyabetik nöropatide oluşan sinir hasarı ve aksonal kayıplara karşı nöroprotektif etkili olduğunu göstermektedir (Tablo 10), (Şekil 7),(Şekil 8), (Şekil 9).

Ficus carica çekirdek yağının (FCÇY) 4 ml/kg/günde ve 1 MHz frekansında 1,5 W/cm^2 günde 3 dakika her iki siyatik sinir üzerine ultrases uygulaması ve kombine tedavi uygulamalarının 5 haftalık tedaviler sonunda, sıçan kan serumlarında biyokimyasal analizlerle ELİSA kitleri ile oksidatif stres parametlerelerine bakılmış Malondialdehit (MDA) değerlerinin diyabette arttığı bu bize oksidatif stresi ve oksidatif stres sonucu oluşan nöropatiyi göstermektedir. Yine diyabet gruplarında süperoksitdismutaz (SOD) değerlerinde düşme görülmüş bu bize oluşan oksidatif stresi ve onun sonucunda oluşan nöropatiyi, katalaz (CAT) değerlerinde diyabet gruplarında düşme görülmüş bu da oksidatif stres oluşumunu ve sonucunda da oluşan nöropatiyi göstermektedir. Yapılan tedavi uygulamaları ile FCÇY, US, kombine tedaviler sonucunda değerler sağlıklı kontrol değerlerine yaklaşarak oksidatif strese karşı tedavilerin, oksidatif stresi engellediği ve nöroprotektif etkili olduğu görülmüştür (Tablo 11), (Şekil 10), (Şekil 11), (Şekil 12).

Ficus carica çekirdek yağının (FCÇY) 4 ml/kg/günde ve 1 MHz frekansında 1,5 W/cm^2 günde 3 dakika her iki siyatik sinir üzerine ultrases uygulaması ve kombine tedavi uygulamalarının 5 haftalık tedaviler sonunda, sıçan kan serumlarında biyokimyasal analizlerle ELİSA kitleri ile nöroinflamasyon biyobelirteçleri değerlerine bakıldığında diyabet gruplarında Tümor Nekrozis faktör alfa (TNF alfa) değerlerinin arttığı bu bize inflamasyonu ve sonucunda oluşan nöropatiyi göstermektedir. Diyabette İnterlökin-1 Beta (IL-1-Beta) değerleri artmış bu oluşan inflamasyonu ve sonucunda oluşan nöropatiyi göstermektedir. Diyabet gruplarında İnterlökin-6 (IL-6) değerleri artmış bu inflamasyon oluşumunu göstermekte ve de oluşan nöropatiyi göstermektedir. Tedavi uygulamaları ile (FCÇY, US, Kombine) tedaviler sonucunda değerler sağlıklı kontrol değerlerine yaklaştığı görülmüştür. Bu yapılan tedavilerin düşük yoğunluklu ultrasesin ve özellikle de Ficus carica çekirdek yağının içeriğindeki bileşenler nedeni ile, diyabette oluşan inflamasyonu azaltıcı ve engelleyici ve de diyabetik nöropatiye

karşı nöroprotektif etkiler gösterdiği görülmektedir (Tablo 12), (Şekil 13), (Şekil 14), (Şekil 15).

Rasoulian ve diğerleri (2019) yılında yaptıkları çalışmada; STZ enjeksiyonundan bir hafta sonra diyabetik sıçanlarda hiperglisemi geliştiği ve kan glukoz değerleri, tedavi edilmeyen diyabetik hayvanlarda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. STZ enjeksiyonundan 4 hafta sonra diyabetik sıçanlarda kan şekeri (glukoz), seviyeleri de rosemary (Rosmarinus officinalis L.) biberiye uygulaması ile kan glikoz (kan şekeri seviyesinin değerini önemli ölçüde azalttığı sağlıklı kontrollere yaklaştırdığı görülmüştür (P<0,01) .Bunu yapma nedeni de içeriğindeki bileşenlerden kaynaklanmaktadır. STZ kullanılması ile diyabet modeli oluşturulmuş ve biberiye içeriğindeki bileşenler yardımı ile kan şekerini düşürmede etkili olmuştur.

Berraaouan ve diğerleri (2015) yılında yaptıkları çalışmada; Kaktüs armut tohumu yağının (CPSO); in vitro antioksidan gücünü değerlendirmek üzere deneklerde kimyasal olarak indüklenen diyabete karşı CPSO'nun (2 ml/kg) oral gavajla uygulanması, alloksanın neden olduğu diyabet sonucu oluşan hiperglisemiyi önemli ölçüde azalttığı ve tedavi edilen deneklerde pankreasın langerhans adacıklarını alloksanın neden olduğu doku değişikliklerine karşı önemli ölçüde koruduğunu ortaya çıkarmışlardır. Kaktüs armut tohumu yağının CPSO'nun lipofilik fraksiyonu, %56 linoleik asit ve %20 oleik asit ile temsil edilen doymamış yağ asitlerini içermesi ve Linoleik asit bakımından zengin yağın , pankreas beta hücrelerinde redoks homeostazisini koruyarak ve E vitamini, süperoksit dismutaz ve glutatyon redüktaz gibi sitoprotektif antioksidan bileşikleri artırarak sıçanlarda Alloksan kaynaklı diyabeti önlediğini ve gama linolenik asit ve linoleik asidin bir metaboliti olan araşidonik asit ile ön tedavi uygulamasının sıçanlarda Alloksan kaynaklı diyabet insidansını %100 lük bir oranda önlediğini göstermişlerdir. Kaktüs armut tohumu yağının (CPSO); bu tezde kullanılan Ficus Carica çekirdek yağı (FCÇY) ile benzer içerik bileşenlerine sahip olması kan şekerini düşürmede ve de diyabetin ve diyabetik nöropatinin olumsuz etkilerini önlemede nöroprotektif etkinliğini belirlemede bulguları bulgularımız ile örtüşmektedir.

Irudayaraj ve diğerleri, (2017) yılında yaptıkları çalışmada; Ficus carica yapraklarının etil asetat ekstraktı tedavisinin, pankreasın yenilenen beta hücrelerinden insülin üretimini uyararak antidiyabetik aktiviteye sahip olduğunu ve Ficus carica yapraklarının etil asetat ekstraktı tedavisinden sonra artan insülin sekresyonu, glukoneogenezi azaltarak ve glikolizi artırarak, bunların sonucunda da hiperglisemiyi azaltarak diyabetik sıçanlarda bozulmuş karbonhidrat metabolizmasını olumlu yönde değiştirdiğini göstermişlerdir.

Aslam ve diğerleri (2017) yılında yaptıkları çalışmada; diyabetik erkek Sprague-Dawley sıçanlarda susam yağının kan glukoz (şekeri) düzeyleri ve insülin düzeyleri üzerindeki etkilerini incelenmişlerdir. Susam Yağının (WSSO) kalp ve böbrek sağlığının yanı sıra kan glukoz kontrolünü ve insülin seviyelerini hepatik stresin diğer biyobelirteçlerini önemli ölçüde iyileştirdiğini ve diyabetin zararlı etkilerini azaltmaya yardımcı olduğunu göstermişlerdir. Beyaz susam tohumları (Sesamum indicum), Susam Yağının (WSSO) yüksek yağ içeriğinde; %37'si oleik ve %46'sı linoleik yağ asitlerinden oluşan mükemmel bir doymamış yağ asitleri kaynağı olması nedeniyle bunların, doymamış yağ asitlerinin varlığını artırarak insülin duyarlılığını ve dolayısıyla glikoz regülasyonunu iyileştirdiği göstermişlerdir. Tez çalışmasında kullanılan Ficus Carica çekirdek yağı (FCÇY) ile susam yağının benzer ve aynı içeriklere sahip olması kan şekerini düşürmede ve de diyabetin ve diyabetik nöropatinin olumsuz etkilerini önlemede, aynı etkileri göstererek insülin duyarlılığını ve dolayısıyla glikoz regülasyonunu iyileştirdiğini tez çalışmasında araştırılarak FCÇY tedavisi için de gösterilmiştir. Nöroprotektif etkinliğini belirlemede susam yağı bulguları *Ficus carica* çekirdeği yağı bulgularımız ile örtüşmektedir. Tez çalışmasında; diyabetik gruplarda sağlıklı kontrol gruplarına kıyasla anlamlı oranda insulin seviyesi düşmüş ($p<0,001$). Diyabet oluşumu sonucu insulin seviyeleri 1463,80±33,40 pg/ml den 322,40±17,90 pg/ml düşerken, FCÇY tedavisiyle 735,60±42,50 pg/ml, US tedavisi ile 344,9±15,90 pg/ml, (FCÇY ve US) kombine grup tedavi ile 740,4±24,10 pg/ml yükselmiştir. Diyabetik tedavi gruplarına yapılan uygulamalarda en fazla FCÇY tedavisi ile anlamlı olarak insülin seviyesinin arttığı ve sağlıklı kontrol gruplarına yaklaştığı görülmüştür ($p<0,001$).

Oktay ve diğerleri, (2023) yılında yaptıkları çalışmada; wistar albino yetişkin sıçanlarda oluşturulan, STZ ile indüklenen diyabette, diyabet, vücut ağırlığında önemli bir düşüşe neden olurken, kan şekeri seviyelerinde sağlıklı kontrole göre, artış görüldüğü ve 20(S)-ginsenozit Rg3 tedavisi ile bu olumsuz etkileri olumlu şekilde düzelterek, 20(S)-ginsenosid Rg3 tedavisi nöroprotektif etki göstererek kan şekeri değerleri ve ağırlık değerlerinin sağlıklı kontrol değerlerine yaklaştırdığını göstermişlerdir.(Berraaouan ve diğerleri, 2015; Oktay S. 2015; Irudayaraj ve diğerleri, 2017; Aslam ve diğerleri, 2017; Oktay ve diğerleri, 2023); Literatür bulguları ile bulgularımız örtüşmektedir.

Deneysel diyabet çalışmalarında, insülin salınımını engelleyen veya insülin duyarlılığını azaltan yöntemler kullanılarak diyabet modeli oluşturulduğu görülmüştür. Streptozotosin (STZ) pankreas beta hücrelerinde hasar oluşturur ve insülin salınımı yapamaz hale getirdiği görülmüştür (Oktay ve diğerleri, 2023).

Wang ve diğerleri, 2019 yaptıkları çalışmada; Sanbai kavun çekirdeği yağının (SMSO) diyabetik deneklerde koruyucu etkiler gösterdiği görülmüştür. Tip 1 Diyabet modelinde mükemmel antioksidan ve antidiyabetik aktivite sergileyen flavonoidler ve tokoferoller içerdiği ve diyabetik sıçanlarda kan şekeri seviyelerini ciddi derecede azalttığını, plazma insülinini arttırdığını, adacık dokusu hasarını onardığını ve antioksidan aktiviteleri arttırdığını ve sonuçta mükemmel antidiyabetik etkisini doğruladığını göstermişlerdir. Ficus carica çekirdek yağı da içeriğindeki aynı ve benzer bileşenler nedeni ile aynı etkileri gösterdiği tez çalışmasında gösterilmiştir.

Aslam ve diğerleri (2017) yılında yaptıkları çalışmada; Beyaz susam tohumu yağı (WSSO), %37'si oleik ve %46'sı linoleik yağ asitlerinden oluşan mükemmel bir doymamış yağ asitleri kaynağı olması nedeniyle doymamış yağ asitlerinin varlığını artırarak insülin duyarlılığını ve dolayısıyla glikoz regülasyonunu iyileştirdiği göstermişlerdir. Diyabet indüklenmiş Sprague-Dawley sıçanlarında beyaz susam yağının açlık kan glukozu ve insulin seviyelerine etkilerinin incelendiği çalışmada beyaz susam yağı ile desteklenmiş diyabetik sıçanların, normal diyetle beslenen diyabetik sıçanlara göre diyabetle artan kan şekerinin daha düşük kan şekerine ve daha iyi glukoz regülasyonuna sahip olacağını göstermişlerdir.

Asbaghi ve diğerleri (2023) yılında yaptıkları çalışmada; E vitamininin HbA1C, açlık insülini üzerinde anlamlı bir düşürücü etkisine işaret ederken E vitamini alımının diyabetli bir popülasyonda HbA1C ve insülin direncini iyileştirmede yararlı bir rolü olduğunu göstermişlerdir. Tez çalışmamızda FCÇY içeriğindeki E vitamini ve yoğun tokoferol içeriğinden dolayı HbA1C seviyesinde düşmeye ve insulin direncini azaltmada ve insülin seviyesinde artışa sebeb olduğunu bulgularımız ile diğer bulguların örtüşmesi ile kanıtlanmaktadır.

HbA1C (glikozile hemoglobin) seviyeleri diyabetiklerde sıklıkla kullanılan bir ölçüt olarak kabul edilir. HbA1C, kan glukozu (şekeri) seviyelerinin uzun bir sürede ortalama olarak ne kadar yüksek olduğunu yansıtan bir göstergedir. Tez çalışmasında, HgA1C seviyeleri kan plazmada elisa kitleri ile bakılmıştır. Diyabetik sıçanlarda HgA1C değeri 3,93±0,15 ng/ml dan 7,19±0,32ng/ml ye yükselirken FCÇY tedavisi ile 5,97±0,24 ng/ml, US tedavisi ile 6,68±0,25 ng/ml, Kombine tedavi ile 6,11±0,18 gerilemiştir. Diyabetik gruplarda sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı oranlarda HgA1C değeri yükselmiş olduğu ($p<0,001$), (FCÇY, US, Kombine grup) tedavi uygulamalarında, FCÇY ile tedavi edilen gruplarda HgA1C seviyesi sağlıklı kontrol gruplarına daha fazla yaklaşarak anlamlı derecede $p<0,001$ düştüğü görülmüştür.

Asbaghi ve diğerleri, (2023) yılında yaptıkları çalışmada; E vitamini alımının diyabetli bir popülasyonda HbA1C ve insülin direncini iyileştirmedeki önemli rolünü göstermişlerdir. Ayrıca, E vitamini ile yapılan kısa süreli müdahaleler bu hastalarda açlık kan şekerinin düşmesine neden olmuştur. FCÇY içeriğinde de bulunan E vitamini ve tokoferollerin bu nöroprotektif etkiyi oluşturduğunu kanıtlamaktadır (Berraaouan ve diğerleri, 2015; Germono ve diğerleri 2023; Asbaghi ve diğerleri, 2023). Literatür bulguları ile tez bulgularının örtüşmekte olduğu görülmektedir.

Tez çalışmasında; sağlıklı kontrol fareleri istikrarlı bir şekilde kilo almış, ancak diyabetik fareler, çalışma süresince prediyabetik değerlerine kıyasla kilo kaybetmişlerdir. FCÇY, US, (FCÇY, US, Kombine grup) uygulamalarda, diyabetik sıçanlardan farklı olarak, diyabet öncesi durumlarına kıyasla kilo artışı sergilediler, ancak kazanç, kontroller kadar değildi. FCÇY ve US ve kombine tedavilerin uygulamasının diyabette kilo artışını destekleyebildiğini göstermiştir ($p<0,001$) (Berraaouan ve diğerleri 2015; Oktay ve diğerleri, 2023). Literatür bulguları ile tez bulguları örtüşmektedir.

Diyabetik nöropati, diyabet hastalarında sinir hasarına bağlı olarak gelişen bir durumdur. Tanı sürecinde elektromiyografi (EMG) ölçümü, diyabetik nöropatinin varlığını tespit etmek ve sinir hasarının şiddetini değerlendirmede yaygın kullanımı olan bir metottur. Diyabetik nöropati, diyabet hastalarında sinir hasarına bağlı olarak gelişen bir durumdur. Tanı sürecinde elektromiyografi (EMG) ölçümü, diyabetik nöropatinin varlığını tespit etmek ve sinir hasarının şiddetini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Sinir İletim Hızı (Nerve Conduction Velocity, NCV): Bu test, sinirlerin ne kadar hızlı iletişim sağladığını ölçmektedir. Diyabetik nöropatide, sinir iletim hızı yavaşlamaktadır.

Lei ve diğerleri (2015), sinir hasarının düzelmesine (1.5 W/cm^2) düşük yoğunluklu ultrases uygulamasının etkisi olduğu gibi Tip 1 diyabetiklerde gözlenen carpal tunnel sendromunun tedavisinde de düşük yoğunluklu ultrases tedavisinin etkili olduğunu göstermişlerdir Bilekte oluşan ulnar nöropatiye uygulanan 1.5 W/cm^2 düşük yoğunluklu ve sürekli ultrasesin tedavisinin etkili olduğunu ve başarı elde edildiğini göstermişlerdir (Ozkan ve diğerleri, 2015).

Bu tez çalışmasında da; beş haftalık tedavi süresi bitiminde denek sıçanların sakrifiyesinden önce elektrofizyolojik ölçüm yapılmıştır. Diyabetik nöropatide oluşan hasarın seviyesi ve bu hasarı ortadan kaldırmak için uygulanan (FCÇY, US, Kombine grup) tedavilerinin ne kadar etkin olduğunu anlamak için alınan kayıtlar incelenerek sinir ileti hızı ölçümü, amplitüt, hesaplanmıştır. Diyabet ile, sinir iletim hızının düştüğü FCÇY tedavisi ile

US tedavisi ile kombine tedavi ile değerlerin yükseldiği belirlenmiştir Diyabet ile sinir iletim hızında düşüş olduğu ve uygulanan tedavilerle sinir iletim hızları değerlerinin sağlıklı kontrol değerlerine yaklaştığı ama en fazla sinir ileti hızı artışının FCÇY tedavi gruplarında görüldüğü anlaşılmıştır. Amplitüd (peak to peak distal) ve amplitüd (peak to peak) proximal sonuçlarına göre FCÇY tedavi gruplarında en yüksek amplitüt değerleri gözlenmiştir. Diyabet grubunda amplitütün düştüğü görülmüştür. Bu sonuç, aksonal kaybı, sinir hasarını belirtmekte bu durum amplitüd düşmesine neden olmaktadır. FCÇY, US, Kombine grup tedavilerinde amplitüt yükselmeleri olduğu sağlıklı kontrol değerlerine yaklaştığı ve de FCÇY ile tedavi edilen gruplarda amplitüd seviyesinin en fazla yükselmesi uygulanan tedavinin sinir hasarını iyileştirerek nöropatiye yönelik etkili koruyucu bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Sinir ileti hızlarının ölçülen değerlerinin incelenmesiyle STZ ile diyabet oluşturulan diyabetik grubun oldukça düşük sinir ileti hızlarına sahip olduğunun görülmesi nöropati oluştuğunu göstermektedir. Tedavi gruplarına uygulanan tedavilerin sonunda sinir iletim hızlarının anlamlı olarak artış gözlenmiştir. Beş haftalık tedavi uygulaması sonucunda anlamlı olarak sinir ileti hızlarının artışı gözlenmiştir. 1.5 W/cm^2 düşük yoğunluklu ultrases ve FCÇY tedavisinin uygulandığı grupta ve de kombine tedavi gruplarında, diyabetik gruba göre siyatik motor sinir iletim hızında büyük oranda artışlar görülmüştür. En büyük oranda anlamlı artışın FCÇY grubunda olduğu görülmektedir ($p<0,001$). Literatür bulguları ile bulgularımız örtüşmektedir (Park ve diğerleri, 2010; Chen ve diğerleri, 2010; Oktay S, 2015; Ozkan ve diğerleri, 2015; Arriero ve diğerleri, 2017; Tan ve diğerleri, 2020; Peng ve diğerleri, 2020; Bilir-Yıldız ve diğerleri, 2022; Oktay ve diğerleri, 2023)

Diyabetik nöropatinin termal ısı uyarana nöronal tepkiyi geciktirdiği ve Isıya maruz kaldıktan sonra hem arka uzuvları yalama sıçrama, idrar yapma gibi tepkisel davranışlar hot plate testi ile değerlendirilmiştir Diyabetik sıçanlarda duyusal nöronlarının işlevini etkileyen nöropati oluşması nedeniyle yanıt süresinin uzadığı görülmüştür. Tez çalışmasında diyabetin; nosiseptif yanıt sürelerini uzattığı, FCÇY tedavisi ile US tedavisi ile Kombine tedavi ile yanıt sürelerinin gerilediği görülmüştür. (FCÇY, US, Kombine grup) uygulamaları ile tedavilerinin yanıt süresini kısaltabildiği ve nosiseptif ağrı algısında bir artışla sonuçlandığı görülmüştür. Bu durum Ficus Carica Çekirdeği Yağının ve düşük yoğunluklu ultrasesin nöropatiye karşı nöronal koruma aktivitesini gösterdiğinin kanıtıdır. Hot plate Testi latans sürelerinde; sağlıklı kontrol grubunda önce ve sonra ölçülen hot plate latans değerleri bakımından anlamlı bir latans süresi değişimi olmamıştır. DK gruplarında anlamlı seviyede latans sürelerinde artış ($p<0,001$) gözlenirken (FCÇY, US, Kombine grup) gruplarında anlamlı düzeyde tedavilerle latanslar

azalmıştır (p<0,001). Bu tedavi uygulamalarının nöroprotektif etkili olduğu literatür bulguları ile tez bulguları karşılaştırılarak gösterilmiştir (Chen ve diğerleri, 2010; Kaeidi ve diğerleri, 2011; Ozkan ve diğerleri 2015; Lei ve diğerleri, 2015; Pollari ve diğerleri, 2018; Alharthy ve Bawazir, 2019; Bilir Yıldız ve diğerleri, 2022; Jesus Alarcon-Gil ve diğerleri, 2022; Germono ve diğerleri, 2023; Oktay ve diğerleri, 2023). Literatür bulguları ile tez bulgularının örtüşmekte olduğu görülmektedir (Bilir Yıldız ve diğerleri, 2022; Oktay ve diğerleri, 2023).

Bu tez çalışmasında karşılaştırdığımızda, nosiseptif test sonuçlarının ve sinir iletim hızı sonuçlarının uyumlu oldukları görülmüştür. Çalışmada diyabet gruplarında gözlemlediğimiz sinir ileti hızlarındaki düşüşler motor sinir fonksiyonunun azaldığının göstergesi olmaktadır. Hot plate testleri ile diyabet gruplarındaki sıçanlarda termal uyarana geçiken cevaplar vermeleri nosiseptif ağrı algılarında düşüş olduğunun göstergesi olmaktadır. Düşük yoğunluklu ultrases uygulaması yapılan ve FCÇY, US ve Kombine gruplarda tedavi ettiğimiz grupların sinir ileti hızlarında artış olması motor sinir fonksiyonunun iyileştiğini, termal uyarana daha çabuk cevap vermeleri dolayısıyla nosiseptif ağrı algı düzeyinin artarak düzelme gösterdiği ve demiyelinizasyon ve sinirlerde hasarlanma durumlarında düzelme olduğunu göstermektedir. Uyguladığımız tedavilerin sinir hasarını engellemede ve nosiseptif davranışa cevaplarda nöroprotektif etkisi kanıtlanmaktadır. Sıçan diyabet modelinde deneylerle tezde yapılan tedavilerin doğrulandığı gibi nöroprotektif etkilere sahip olduğunu ve termal hiperaljezinin azalmasını sağlayarak da nöroprotektif etkili olduğu gösterilmiştir.

Tseng ve diğerleri (2023) yılında yaptıkları çalışmada; diyabetik sıçanlarının arka pençe epidermisinde duyu sinirlerinin denervasyonunu göstermişlerdir. Silostazol uygulaması ayrıca mikroglial hiperaktivasyonu baskıladığı ve spinal sırt boynuzlarında astrosit ekspresyonlarını arttırdığını Oral silostazol, diyabetik sıçanların periferinde hipergliseminin neden olduğu periferik küçük sinir lifi hasarını iyileştirdiğini ve merkezi bir duyarlılaştırma mekanizması yoluyla diyabetik nöropatik ağrıyı etkili bir şekilde hafiflettiği göstermişlerdir. Silostazolü ajan maddesi nöropati semptomlarını yönetmek ve aynı zamanda tip I diyabetin erken evresinde diyabetik nöropati gelişimini önleyici etkili bir seçenek olarak sunulmuştur. Tez çalışmasında da benzer etkileri göstererek nöroprotektif etkisinin olduğu kanıtlanmıştır.

Oksidatif stresin azaltılması veya kontrol altına alınması, diyabetik nöropatinin ilerlemesini önlemede veya semptomların azaltılmasında potansiyel bir strateji olarak deneysel diyabetik nöropatide oksidatif stres parametrelerindeki değişiklikler, nöropati oluştuğunu göstermektedir. Diyabetik nöropati, diyabetin uzun süreli etkileriyle ortaya çıkan sinir hasarı durumudur. Oksidatif stres ise hücrelerdeki oksidatif dengenin bozulması ve hücrelerin serbest

radikallerle maruziyeti sonucunda oluştuğu görülmektedir. Oksidatif stres diyabetik nöropati gelişiminde önemli bir faktördür. Oksidatif stresin azaltılması veya kontrol altına alınması, diyabetik nöropatinin ilerlemesini önlemede veya semptomların azaltılmasında önemli olduğu görülmüştür. Deneysel diyabetik nöropatide oksidatif stres parametrelerindeki değişiklikler, nöropati oluştuğunu göstergelerinden biri olduğu görülmektedir. Diyabetik nöropati, diyabetin uzun süreli etkileriyle ortaya çıkan sinir hasarı durumudur. Oksidatif stresin ise hücrelerdeki oksidatif dengenin bozulması ve hücrelerin serbest radikallere maruziyeti sonucunda oluştuğu görülmektedir.

Tez çalışmasında; denek sıçanların kan serumlarında MDA, SOD, CAT oksidatif stres parametre değerlerine bakılmıştır. Malondialdehit (MDA) değerlerinin sağlıklı kontrol grubu değerlerine göre diyabetik kontrol grubunda artmış olduğunun görülmesi oksidatif stres sonucu oluşan nöropati oluşumunu göstermektedir. (FCÇY, US, Kombine grup) tedavisi ile MDA değerleri en yüksek oranda FCÇY uygulamasında anlamlı olarak düşmüş olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Değerler sağlıklı kontrol grubu değerlerine yaklaşmıştır. Süperoksit dismutaz (SOD), hidrojen peraoksit, süperoksit anyonu ve hidroksil radikaller karşısında koruyucu etkiler göstermekte olduğu görülmüştür. STZ ile oluşturulan diyabette SOD değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre diyabetik konrol grubunda anlamlı olarak düştüğü görülmüş, yapılan FCÇY tedavisi ile kontrol grubuyla karşılaştırıldığında diyabetik gruplarda SOD miktarı değerlerinin azaldığı görülmüştür, (FCÇY, US, Kombine grup) uygulamaları tedavileri ile diyabetik ve FCÇY uygulanmış tedavi gruplarında SOD seviyelerinde istatistiksel anlamlı bir yükseliş görülmüştür, sağlıklı kontrol gruplarına yaklaştığı gözlenmiştir ($p<0,001$). CAT (Katalaz), oksidatif stresin bir göstergesi olan bir enzimdir. Katalaz, hücrelerde doğal olarak bulunan bir enzim olup, hidrojen peroksit ($H2O2$), reaktif oksijen türlerinin parçalanmasını sağlayarak hücrelerin oksidatif hasara uğramasını engellediği bilinmektedir. Bu nedenle diyabetik grupta CAT miktarı sağlıklı kontrol grubuna göre düşmüş ve yapılan (FCÇY, US, Kombine grup) uygulamaları ile en büyük oranda FCÇY tedavisi ile değerler anlamlı olarak sağlıklı kontrol grubu değerlerine yaklaşarak, yükseldiği görülmüştür ($p<0,001$). Oksidatif strese karşı FCÇY, US ve kombine tedavilerin koruyucu etki sağladığı görülmektedir.

Wang ve diğerleri (2019) yaptıkları çalışmada; Sanbai kavun çekirdeği yağı (SMSO) zengin yağ asidi ve tokoferol (E vitamini) kaynağı olması nedeniyle, Sanbai kavun çekirdeği yağı (SMSO), STZ ile diyabetik olan sıçanlarda MDA düzeyleri önemli ölçüde artarken SOD, GSH-Px ve CAT düzeyleri önemli ölçüde azaldığı görüldü ve sanbai kavun çekirdeği yağı uygulaması ile bu değişiklikler değiştirildiği ve değerler normale yakın seviyelere yaklaştırdığı,

hipergliseminin neden olduğu oksidatif strese karşı Sanbai kavun çekirdeği yağının koruma sağladığını göstermişlerdir. *Ficus carica* çekirdek yağında da aynı ve benzer bileşenler olması nedeni ile oksidatif strese karşı nöroprotektif etki gösterdiği kanıtlanmaktadır.

Arisha (2022); yapılan çalışmada; altı haftalık sürede, keten tohumu yağı (FXO) (1 ml/kg vücut ağırlığı/gün) oral gavaj ile ve pregabalin (30 mg/kg vücut ağırlığı/gün) eklenerek uygulandığı görülmüştür. Keten tohumu yağı (FXO) alfa linolenik asit dahil olmak üzere omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin olması nedeniyle keten tohumu yağı önem kazanmaktadır. Diyabetin oluşması için, tek doz intraperitoneal alloksan (150 mg/kg canlı ağırlık) kullanılarak diyabetin oluşturulduğu görülmüştür. Diyabetin vücut ağırlığını, süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktivite değerlerini ciddi oranlarda azalttığı ve malondialdehit düzeylerini artırdığı görülmüştür. Sıçanların siyatik sinirinin pregabalin ve de keten tohum yağı ile tedavisi yapılan diyabetik hayvanların siyatik sinir muayenesi, normal histolojik ve ultrastrüktürel tabloları düzelttiği ve biyokimyasal parametrelerde belirgin bir iyileşme kaydettiği ve de keten tohumu yağı, anti-hiperglisemik, antioksidan ve antiinflamatuar özelliklerinden dolayı pregabalinin diyabetik periferik nöropatiye karşı nöroprotektif etkisini artırarak iyileştirdiğini göstermişlerdir. Ficus carica çekirdek yağı ve keten tohumu yağı benzer ve aynı içerik bileşenleri nedeniyle oksidatif stresi engelleyici ve siyatik sinir hasarını iyileştirici ve anti hiperglisemik etkileri nedeniyle Ficus carica çekirdeği yağının nöroprotektif etkili olduğunu kanıtlanarak gösterilmiştir.

Ghouizi ve diğerleri (2023) yaptıkları çalışmada; diyabetik sıçanlarda kan şekerinde önemli bir azalma olduğunu gösterdi. Biyokimyasal parametrelerin sonuçları, Ficus carica tomurcuğu ve yaprak ekstraktlarının karaciğer enzimlerinin kan serum glukoz seviyesini düşürerek antidiyabetik etkisini desteklediği; böbrek fonksiyonunda da iyileşme gösterdiğini ve Ficus carica tomurcuğu ve yaprak ekstraktları, antioksidan aktiviteye ve önemli miktardaki fenolik ve flavonoid içeriğine göre, pankreas, böbrek ve karaciğer dokularında endojen antioksidan enzim aktivitelerini artırarak ve lipit peroksidasyon düzeylerini azaltarak oksidatif stres parametrelerini sağlıklı kontrol değerlerine yaklaştırararak diyabetin olumsuz etkilerini hafiflettiği görülmüştür (Arriero ve diğerleri, 2017; Granado ve Casas, 2019; Hosseinzadeh ve diğerleri, 2021; Bilir Yıldız ve diğerleri, 2022; Muacevic ve Adler, 2022; Germono ve diğerleri, 2023; Ghouizi ve diğerleri, 2023), gibi literatür bulguları ile bulgularımızın örtüştüğü görülmektedir.

Diyabetik nöropati, diyabetin bir komplikasyonu olarak sinir sisteminde hasara neden olur. İnflamasyon ise vücudun yanıt verdiği bir savunma mekanizmasıdır ve hasarlı dokuyu

iyileştirmek için başlatıldığı bilinmektedir. Diyabet, yüksek kan glukoz (şekeri) seviyeleri ve oksidatif stresin artmasına sebep olarak inflamasyonu tetikleyebildiği görülmüştür. Bu inflamasyon süreci, sinir dokusunda hasara ve sinir liflerinde dejenerasyona yol açabilmektedir. İnflamasyonun diyabet gelişiminin erken döneminde oluşup yükselmiş adipozite ve insulin direnci gibi ek risk faktörleri ile daha fazla metabolik bozulmaya ve dengesizliğe ve hem küçük hem de küçükleri hedef alan karmaşık bir inflamatuar/endotel disfonksiyonuna oluşmasını sağlayacağı belirtilmiştir. Büyük sinir lifleri, diyabetik nöropatinin komplikasyonu olan periferik sinir disfonksiyonuna sebeb olduğu görülmüştür. Deneysel diyabetten ve diyabetik nöropatili hastaların hem kan serum hem de nöral gen ekspresyon çalışmalarından elde edilen bulgular, diyabetik nöropatinin başlangıcında ve ilerlemesinde inflamasyonun rolünü şiddetli bir şekilde desteklemektedir. İnflamasyonu hedeflemenin, ihtiyaç duyulan mekanizma temelli bir strateji olduğunu diyabetik nöropati için yeni bir uygun tedavi olabileceği göstermişlerdir (Pop- Busui ve diğerleri, 2016). İnflamasyon sürecinde, sitokinler adı verilen moleküllerin rolü önemlidir. Diyabetik nöropatide, proinflamatuar sitokinler (örneğin, TNF-α, IL-1β, IL-6) seviyeleri arttığı görülmüştür. Bu sitokinler, sinir hücrelerine ve sinir liflerine zarar verebilir ve inflamasyonu artırabilir.

TNF-α, inflamasyonun anahtar mediatörlerinden biridir. Diyabetik nöropati modellerinde, kan dolaşımında TNF alfa seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. İnflamasyon, sinir hasarı sürecini hızlandırarak diyabetik nöropatinin ilerlemesine neden olduğu bilinmektedir. Tez çalışmasında; Diyabetik nöropatide, proinflamatuar sitokinlerden olan, TNF alfa seviyesi STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçan serumlarında TNF alfa seviyesi değerlerine bakıldığında, diyabetik grubun değerleri sağlıklı kontrol grubu değerlerinden oldukça yüksek olduğu görülmüştür bu bize nöropatiyi ve sonunda oluşan sinir hasarını göstermektedir. (FCÇY, US, Kombine grup) tedavilerinde sağlıklı kontrol değerlerine değerlerin yaklaştığı görülmüştür. En fazla düşüş FCÇY ile tedavi edilen grupta olmuş ve TNF alfa seviyesi azalarak anlamlı olarak değerleri sağlıklı kontrol grubu değerlerine yaklaştığı görülmüştür ($p<0,001$).

IL-6, inflamasyonun bir diğer önemli sitokinidir. Diyabetik nöropati modellerinde; IL-6 seviyelerinin arttığı ve sinir hasarı ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Tez çalışmasında; STZ ile diyabet oluşturulmuş sıçan kan serumlarında, IL-6 seviyelerine bakıldığında, diyabetik grubun değerleri sağlıklı kontrol grubu değerlerinden oldukça yüksek bulunmuştur bu durum bize nöropatiyi ve sonunda oluşan inflamasyonu göstermektedir. (FCÇY, US, Kombine grup) tedavi uygulamalarında pozitif etkiler görülmüş en çok da, FCÇY ile tedavi edilen diyabetik grupta IL-6 seviyesi değerleri anlamlı olarak azalarak değerlerinin sağlıklı kontrol grubu değerlerine

yaklaştığı görülmüştür (p<0,001).

IL-1β, proinflamatuar bir sitokin olarak, inflamasyon sürecinde önemli bir rol oynar. Diyabetik nöropati modellerinde, IL-1 beta seviyelerinde artış gözlenmiştir. Tez çalışmasında; STZ ile diyabet oluşturulmuştur Sıçan kan serumlarında IL-1β seviyelerine bakıldığında, diyabetik grubun değerleri sağlıklı kontrol grubu değerlerinden oldukça yüksek bulunmuştur bu bize nöropatiyi ve sonunda oluşan inflamasyonu göstermektedir. (FCÇY, US, Kombine grup) tedavi uygulamalarında pozitif etkiler görülmüş ve sağlıklı kontrol değerlerine değerler yaklaşmış en fazla FCÇY ile tedavi edilen diyabetik grupta IL-1 beta seviyesi değerleri anlamlı olarak azalarak değerlerinin sağlıklı kontrol grubu değerlerine en fazla yaklaştığı görülmüştür (p<0,001). (Vallianou ve diğerleri, 2009; Desai ve diğerleri, 2016; Ricordi ve diğerleri, 2019; Alharthy ve Bawazir, 2019; Bilir Yıldız ve diğerleri, 2022) Literatür bulguları ile tez çalışması bulgularının örtüştüğü görülmektedir.

Diyabetin; kan şekeri değerlerini yükselttiği, HgA1C değerlerini yükselttiği, insülin seviyeleri düşürürken, nosiseptif yanıt sürelerini uzattığı, sinir iletim hızının düştüğü, oksidatif stres parametrelerinden Malondialdehit (MDA) seviyeleri yükselttiği, katalaz (CAT) değerlerini düşürdüğü, süperoksitdismutaz (SOD) değerlerini düşürdüğü, inflamasyon biyobelirteç değerlerinden TNF-α (Tümör Nekrozis Faktör alfa) seviyelerini yükselttiği, IL-6 seviyesini yükselttiği, IL-1-Beta seviyesini yükselttiği, bu değerlerin, Ficus carica çekirdeği yağı ve düşük yoğunluklu ultrases (1 MHz 1,5 W/ cm^2) ve kombine tedavileri ile diyabetin ve diyabetik nöropatinin olumsuz etkilerine karşı koruyucu ve önleyici nöroprotektif etki göstererek değerleri sağlıklı kontrol değerlerine yaklaştırmış olduğu yapılan tez çalışması ile ilk defa, literatür bilgilerinin tartışılması ile kanıtlanmıştır.

Aydın ilinin en önemli endemik bitkisi olan *Ficus carica* çekirdeği yağının (FCÇY) ve düşük yoğunluklu ultrasesin (US) (1 MHz 1,5 W/cm^2) diyabetik nöropati oluşumunu önlemede koruyucu etkisi, streptozosin ile diyabetize edilmiş sıçanlarda elektrofizyolojik, nosiseptif ve biyokimyasal yöntemlerin kullanılmasıyla araştırılmıştır. Bu çalışmada Aydın ilinin en önemli endemik bitkisi olan *Ficus carica* çekirdeği yağının (FCÇY) ve düşük yoğunluklu ultrases (US) tedavisinin ve kombine tedavilerin diyabetik nöropatinin oluşumuna karşı nöroprotektif etkisi olduğu, yapılan tez çalışmasında literatür bulguları ile de desteklenerek ispatlanmıştır.

Diyabetik nöropatinin olumsuz etkilerine karşı *Ficus carica* çekirdek yağı ve düşük yoğunluklu darbeli ultrases (1 MHz 1,5 W/cm^2) ve kombine tedavileri nöroprotektif etkilidir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasını araştırmada, STZ ile oluşturulan deneysel diyabetik nöropatide Ficus Carica Çekirdek Yağı(FCÇY) ve düşük yoğunluklu ultrasesin(US) ve kombine tedavinin olası koruyucu nöroprotektif etkisi elektrofizyolojik, nosiseptif, biyokimyasal yöntemler ile araştırılmıştır ve sonuçta;

- Nosiseptif incelemeler sonucunda STZ uygulanan diyabetik grupların hot plate testleri ile, termal uyarıya çok geç cevap verdiği tedavi uygulanan gruplarda da anlamlı olarak çabuklaşan hızlanan cevaplar verildiği görülmüştür.

- Elektrofizyolojik sonuçlar bize sinir iletim hızının STZ ile diyabet oluşturulan, nöropati gelişen diyabet grubunda oldukça düşük değerlerde olduğu belirlenmiş, Tedavi uygulanan gruplarda sinir iletim hızının yükseldiği görülmüştür. En çok FCÇY grubunda sağlıklı kontrol grubuna çok yaklaşmış bir sinir ileti hızı gözlenmiştir. Amplitüt (Peak to Peak) distal sonuçlarına ve Amplitüt (Peak to Peak) proximal sonuçlarına göre FCÇY tedavi grubunda en uzun amplitüt, 1,5 W/cm^2 US grubunda da amplitüt yükselmesi görülmüş kombine tedavide daha düşük amplitüt yükselmesi görülmüştür. Diyabetik grupta amplitütte düşme gözlenmiştir. Bu bize aksonal kayıp ve sinir hasarı oluşumunun sonucunda amplitüt değerlerinde düşme olduğunu göstermektedir. Tedavi uygulanan gruplarında amplitüd seviyesinin yükselerek artması uygulanan tedavilerin sinir hasarını iyileştirdiğini ve nöronal koruma sağladığını tedavinin sinir hasarının önlenmesi ve tedavisinde etkin bir yöntem olduğunu ve alternatif tedavi olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

- Sıçanların kan serumlarında oksidatif stres düzeyleri MDA SOD ve CAT değerleri, nöroinflamasyon biyoişaretçileri ise TNF alfa, IL-1β ve IL-6 seviyesi değerleri ile ölçülmüştür. Diyabet grubunda MDA düzeyi oldukça artmış seviyede iken SOD düzeyi ve CATdüzeyi diyabetik grupta grupta düşük düzeydedir. Tedavi grupları ise MDA seviyelerinin düşmesine, SOD ve CAT seviyelerinin artmasına sebep olmuştur. Bu durum diyabet gruplarında oksidatif stres oluşumunun göstergesi ve de tedavi gruplarında oluşan değişimler de oksidatif stresin azaldığının göstergesi olmaktadır. FCÇY grubunda oksidatif stres değerinin daha düşük olduğu ve diğer tedavilerin yanında en etkin tedavinin FCÇY grubuyla ulaşılabildiğini göstermişlerdir. Oksidatif stres parametre değerlerini destekler şekilde nöroinflamasyon parametrelerinin de

diyabet gruplarında artmış olması inflamasyon oluşumunu göstermektedir. Tedavi uygulanan gruplarda inflamasyon değerlerinin düştüğü ve en büyük düşüşün FCÇY tedavi grubunda olduğu görülmüştür.

- Diyabet grubunda Kan şekeri değeri ve HgA1C düzeyi değerleri yüksek seviye değerlerde iken, İnsulin seviyesi değeri düşük özellikle diğer tedavi gruplarına göre FCÇY ile tedavi edilen grupta kan şekeri değerleri ve HgA1C seviyesi düşmüş İnsulin seviyesi yükselmiş sağlıklı kontrol grubu değerlere yaklaşmıştır.

- STZ indüklemesi ile oluşan deneysel diyabette FCÇY ve 1 MHz 1,5 W/ cm^2 US tedavisi ile FCÇY+US (kombine) tedavilerin sinir iletim hızı değerini arttırdığı, amplitüd seviyelerini arttırdığı, hot plate testlerinde termal ısısal uyarıya daha çabuk tepkisel cevap verilmesi, siyatik sinirde nöropati nedeniyle oluşmuş hasarın iyileşmesinin belirteci olduğu görülmektedir. Biyokimyasal inceleme sonuçlarının analizine göre de özellikle FCÇY tedavisinin oksidatif stresin azaltarak anti-inflamatuvar etkisi oluşturarak canlı ağırlık ve kan şekeri değeri ve HgA1C değeri, İnsulin Seviyesi değerleri FCÇY, US ve kombine tedavilerle ile en büyük oranda da FCÇY tedavi uygulamasıyla sağlıklı kontrol değerlerine yaklaşmış olduğu görülmüştür.

- Tez Bulguları ve literatür taramaları sonucu oluşan literatür bulguları karşılaştırılmış bu doğrultuda, STZ ile indüklenen Diyabet sonucu oluşan diyabetik nöropatide; FCÇY ve US (1 MHz 1,5 W/ cm^2) ve de kombine tedavilerinin insülin duyarlılığını artırabileceği ve sinir hasarının önlenmesinde ve oksidatif stresi engellediği ve nöroinflamasyonu gerilettiği ve alternatif nöroprotektif ajanlar olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Ultrases tedavisinin in vitro ve de in vivo ortamda farklı yoğunlukta ve farklı frekans değerlerinde etkinliği incelenebilir. FCÇY uygulamasının farklı doz miktarlarında nöropatiye karşı etkileri incelenebilir Moleküler ve Histolojik açıdan da incelemeler gelecekte planlanarak yapılmalıdır. Pilot çalışmamızın limitasyonları bunlardır.

STZ ile oluşturulan Deneysel Diyabetik Nöropatide; FCÇY ve US (1 MHz 1,5 W/ cm^2) ve kombine tedavi uygulamalarında bu tedaviler ve özellikle de FCÇY nöroprotektif etki göstermiştir. Diyabetik nöropati gelişimini engellemiştir ve alternatif bir tedavi olarak kullanılabileceği nöropatiye karşı nöroprotektif etkili olduğu ispatlanarak gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

Abubaker, S.A., Alonazy, A.M., Abdulrahman, A. (2022) Effect of Alpha-Lipoic Acid in the Treatment of Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *Cureus*, 14(6):e25750. doi: 10.7759/cureus.25750.

Abusufyan, S., Ibrahim, M., Mohib, K. (2018). Comparative in vitro Antidiabetic and Antioxidant Activity of Various Extracts of Ficus Species. *Pharmacog J*, 10(2):349-54.DOI : 10.5530/pj.2018.2.59

Albers, J.W. and Pop-Busui, R. (2014). Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Emerging Treatments, and Subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 14(8): 473. doi: 10.1007/s11910-014-0473-5

Albrahim, T., Robert, A.A. (2022). Lycopene Effects on Metabolic Syndrome and Kidney Injury in Rats Fed a High-Fat Diet: An Experimental Study. *ACS Omega*, 7(35): 30930–30938. doi.org/10.1021/acsomega.2c0279630930–30938.

Alharthy, N.A., Bawazir, A.E. (2019). Effects Of The Mıxture Dried Figs (Ficus Carıca) And Olive Oil On Amnesia Model Of Alzhmier's Induced By Scopolamine In Male Albino Rats. *Pharmacophore*, 10(4): 62-71.

American Diabetes Association. ADA (2021). 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care*, 44(1):S15–S33. doi:10.2337/dc21-S002

American Diabetes Association. ADA (2022). Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis of diabetes-2022 *Diabetes Care*,45(1):S17-S38. doi.org/10.2337/dc22-S002

American Diabetes Association. ADA (2023). Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*, 46 (1):S5–S9. doi.org/10.2337/dc23-SREV

Arisha, S.M. (2022). Sciatic Histological, Ultrastructural and Biochemical Investigations on Improving the Effect of Pregabalin by Flaxseed Oil on Diabetic Peripheral Neuropathy Induced in Albino Rats. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences D Histology & Histochemistry*,14(2):85-103. DOI:10.21608/eajbsd.2022.267166.

Asbaghi, O., Nazarian, B., Yousefi, M., Anjom-Shoae, J., Rasekhi, H., Sadeghi, O. (2023). Effect of vitamin E intake on glycemic control and insulin resistance in diabetic patients: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Journal,* 22(10): 2-22. doi.org/10.1186/s12937-023-00840-1

Aslam, F., Iqbal, S., Nasir, M., Anjum,A.A., Swan, P., and Sweazea, K. (2017). Evaluation of White Sesame Seed Oil on Glucose Control and Biomarkers of Hepatic, Cardiac, and Renal Functions in Male Sprague-Dawley Rats with Chemically Induced Diabetes. *Journal of Medicinal Food*, 20(5): 448–457. doi.org/10.1089/jmf.2016.0065

Aziz, N., Dash, B., Wal, P., Kumari, P., Joshi, P. And Wal, A. (2023). New Horizons in Diabetic Neuropa thies: An Updated Review on their Pathology, Diagnosis, Mechanism, Screening Techniques, Pharmacological, and Future Approaches. *Current Diabetes Reviews,* 20(6):19. DOI:10.2174/0115733998242299231011181615

Baka, P., Escolano-Lozano, F., Birklein, F. (2021). Systemic inflammatory biomarkers in painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications,* 35(10):108017. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2021.108017. Epub 2021 Aug 8.

Balaji, R., Revathi, D., Kumar, M. P. (2019). Complications of diabetes mellitus: A review. *Drug Invention Today,* 12(1): 98-103.

Barajı, P.S.V. (2002). Oxidative stress and diabetic neuropathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Review Diabetes Metab Res Rev,*18(3):176-84. doi: 10.1002/dmrr.287.

Baslo, B.M. (2009). *Sinir İleti İncelemeleri ve Elektromiyografi.* İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ders Notları.

Baum, P., Toyka, K.V., Blüher, M., Kosacka, J., Nowicki, M. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)-New Aspects. *International Journal of Molecular Sciences,* 22(19): 10835. doi: 10.3390/ijms221910835.

Baygeldi, N., Küçükerdönmez, Ö., Akder, R.N., Çağındı, Ö. (2021). Medicinal and nutritional analysis of fig (ficus carica) seed oil; a new gamma tocopherol and omega-3 source. *Progress in Nutrition,* 23(2): e2021052. doi: 10.23751/pn.v23i2.9980

Bayram, E.H., Elçioğlu, H.K. (2016) Diyabetik Nöropatiye Güncel Tedavi Yaklaşımları. *Marmara Pharmaceutical Journal,* 20: 252-262. DOI: 10.12991/mpj.20162041551.

Berraaouan, A., Abderrahim, Z., Hassane, M., Abdelkhaleq, L., Mohammed, A., Mohamed B.

(2015). Evaluation of protective effect of cactus pear seed oil (Opuntia ficus-indica L. MILL.) against alloxaninduced diabetes in mice. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 2015; 8(7): 532–537. doi.org/10.1016/j.apjtm.2015.06.013

Bhatt, N.M., Barua, S., Gupta, S. (2009). Protective Effect of Enicostemma littorale Blume on Rat Model of Diabetic Neuropathy. *American Journal of Infectious Diseases*, 5 (2): 99-105. ISSN 1553-6203.

Bilgin, M.D. (2012). Çeşitli Ajanların Diyabetik Nöropati Tedavisinde Olası Etkileri, 24. Biyofizik Kongresi Özet Kitabı,18.

Bilir-Yildiz, B., Sunay, F.B., Yılmaz, H.F., Bozkurt-Girit, O. (2022). Low-intensity low-frequency pulsed ultrasound ameliorates sciatic nerve dysfunction in a rat model of cisplatin-induced peripheral neuropathy. *Scientific Reports,* 12(1):8125. doi:10.1038/s41598-022-11978-z

Bondar, A., Popa, A.R., Papanas, N., Popoviciu,M., Vesa, C.M., Sabau, M., Daina,C., Stoica,R.A., Katsiki,N., Stoian, A.P. (2021).Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options (Review).July-2021. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22: 690.1.Print ISSN: 1792-0981.Online ISSN:1792-1015. doi.org/10.3892/etm.2021.10122

Bozkurt-Girit, O., Yılmaz, H.F., Yalçın-Dönmez, G., Bilgin, M.D. (2022). Therapeutic efficacy of low-intensity pulsed ultrasound and withaferin A on diabetic neuropathy. *Anatomy: International Journal of Experimental & Clinical Anatomy,* (16):228-229. Doi:10.2399/ana.22.003s.

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

Brussee, V., Cunningham, F.A., Zochodne, D.W. (2004). Direct insulin signaling of neurons reverses diabetic neuropathy. *Diabetes,*53(7):1824-30. doi: 10.2337/diabetes.53.7.1824.

Bulut, U., Develioglu, H., Taner, I.L. ve Safakoglu, E. (2001). Interleukin I beta levels in ginvigal crevicular fluidin type II diabetes mellitus and adult periodontitis. *Journal of Oral Science,* Vol. 43, No. 3, 171-177.

Burg, A.R., Tse, H.M. (2018). Redox-Sensitive Innate Immune Pathways During Macrophage Activation in Type 1 Diabetes. *Antioxid Redox Signal,* 10;29(14):1373-1398. doi: 10.1089/ars.2017.7243.

Büyükakıllı, B., Atıcı, A., Büyükdereli, Z., Taşdelen, B., Güneş, S., Turhan, A.H. (2011). Protective Effects of Platelet-Activating Factor Antagonist ABT-491 on the Peripheral Nerves in Hypoxic Ischemia-Induced Neonatal Rat Model. *Turkiye Klinikleri J Med Science,*31(5):1179-85. doi:10.5336/medsci.2010-21244

Calimag, A.P.P., Chlebek, S., Lerma, E.V., Chaiban, J.T. (2023) Diabetic ketoacidosis. *Disease-a-Month,* 69(3):101418. doi: 10.1016/j.disamonth.2022.101418

Cameron, N.E., Cotter, M.A., Robertson, S. (1991). Essential fatty acid diet supplementation. Effects on peripheral nerve and skeletal muscle function and capillarization in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes,* 40:532–9.

Ceriello, A. (2003). The possible role of postprandial hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia,* 46(11):9-16. doi: 10.1007/s00125-002-0931-5

Cernea, S., Raz. I. (2021). Management of diabetic neuropathy. *Metabolism,* 123:154867. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154867. Epub 2021 Aug 17.

Chang, C-H., Fan, K-C., Cheng, Y-P., Chen, J-C., Chen, G-S. (2023). Ultrasound Stimulation Potentiates Management of Diabetic Hyperglycemia. *Ultrasound in Medicine & Biology,* 49(5): 1259-1267. doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2023.01.012

Chang, M.C. and Yang, S. (2023). Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review. *Ann Palliat Med,* 12(2):390-398. doi: 10.21037/apm-22-693. Epub 2023 Feb 8.

Chen, L., Li, B., Chen, B., Shao,Y., Luo, Q., Xiaohong, Shi, X., Chen, Y. (2016). Thymoquinone Alleviates the Experimental Diabetic Peripheral Neuropathy by Modulation of Inflammation. *Scientific Reports, 6*:31656. DOI: 10.1038/srep31656.

Chen, W.Z., Qiao, H., Zhou, W., Wu, J., Wang, Z.B. (2010). Upgraded nerve growth factor expression induced by low-intensity continuous-wave ultrasound accelerates regeneration of neurotometicly injured sciatic nerve in rats. *Ultrasound in Med&Biol,* 36 (7):1109-1117. doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.04.014

Chuar, P.F., Ng, Y.T., Phang, S.C.W., Koay,Y.Y., Ho,J.I., Ho,L.S. Henien,N.P.B., Ahmad,B., Kadir, H.A. (2021). Tocotrienol-Rich Vitamin E (Tocovid) Improved Nerve Conduction Velocity in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in a Phase II Double-Blind, Randomized Controlled Clinical Trial. *Nutrients,*13(11): 3770. doi: 10.3390/nu13113770

Collados, M.D., Marín, F., Rivera-Caravaca,J.M. (2023). Peripheral artery disease: Update on etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Medicina Clínica,* 161 (8):344-350.

doi.org/10.1016/j.medcli.2023.06.005

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

Coppey, L., Davidson, E., Obrosov, A., Yorek, M. (2015). Enriching the diet with menhaden oil improves peripheral neuropathy in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *J Neurophysiol,* 113:701–708. https://doi.org/10.1152/jn.00718.2014.

Coppey, L.J., Davidson, E.P., Dunlap, J.A., Lund, D.D., Yörek, M.A. (2000). Slowing of Motor Nerve Conduction Velocity in Streptozotocin-induced Diabetic Rats is Preceded by Impaired Vasodilation in Arterioles that Overlie the Sciatic Nerve. *Int. Jnl. Experimental Diab. Res.,* (1):131-143.

Dance, D.R., Christofides, S., Maidment, A.D.A., McLean, I.D., Ng, K.H. (2014). "12: Physics of Ultrasound". Diagnostic Radiology Physics: A Handbook for Teachers and Students. Vienna, Austria: *International Atomic Energy Agency,* p. 291. ISBN 978-92-0-131010-1.

Decroli E., Manaf A., Syahbuddin S., Syafrita, Y., Dillasamola, D. (2019). The Correlation between Malondialdehyde and Nerve Growth Factor Serum Level with Diabetic Peripheral Neuropathy Score. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 7(1):103-106.* doi:10.3889/oamjms.2019.029. eCollection

Deepa, P., Sowndhararajan, K., Kim, S., Parkı, S.J. (2018). A role of Ficus species in the management of diabetes mellitus: A review. *Journal of Ethnopharmacology,* (215): 210–232. doi.org/10.1016/j.jep.2017.12.045

Desai, A., Park, T., Barnes, J., Kevala, K., Chen, H., Hee-Yong, K. (2016). Reduced acute neuroinflammation and improved functional recovery after traumatic brain injury by α-linolenic acid supplementation in mice. *J Neuroinflammation,* 23;13(1):253. doi: 10.1186/s12974-016-0714-4.

Dewanjee, S., Das, S., Anup Kumar Das, A.K Bhattacharjee, N., Dihingia, A., Dua, T.K., Kalita, J., Manna, P. (2018). Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. Affiliations expand. *European Journal of Pharmacology,* 15:833:472-523. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.06.034

Dyck, P.J., Kratz, K.M., Karnes, J.L., Litchy, W.J., Klein, R., Pach, J.M, Wilson, D.M., O'Brien, P.C., Melton, L.J., Service, F.J. (1993). The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based

cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology,* 43(4):817-24. doi: 10.1212/wnl.43.4.817.

Eftekharpour, E. and Fernyhough, P. (2022). Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction Associated with Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes. *Antioxidants & Redox Signaling,* 578-596. doi.org/10.1089/ars.2021.0152

ElSayed, N.A., Aleppo, G., Aroda, V.R.,Bannuru, R.R,Brown, F.M.,Bruemmer, D., Collins, B.S., Das,S.R.,. Hilliard,M.R, Isaacs, D.,Johnson,E.L., Kahan,S., Khunti, K., Kosiborod M., Leon, J.,. Lyons, S.K., Perry,M.L., Prahalad,P., Pratley, R.E., Seley,J.J, Stanton,R.C., Gabbay,R.A. (2023a). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes Care, 46(1):S19-S40. doi: 10.2337/dc23-S002.

ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA. (2023b). 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care,* 46(1): S97-S110. doi: 10.2337/dc23-S006.

ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., . . . Johnson, E. L. (2023c). 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care,* 46(1): S140-S157. doi: 10.2337/dc23-S009.

ElSayed, N.A., Aleppo, G., Aroda, V.R.,Bannuru, R.R,Brown, F.M.,Bruemmer, D., Collins, B.S., Das,S.R.,. Hilliard,M.R, Isaacs, D.,Johnson,E.L., Kahan,S., Khunti, K., Kosiborod M., Leon, J.,. Lyons, S.K., Perry,M.L., Prahalad,P., Pratley, R.E., Seley,J.J, Stanton,R.C., Gabbay,R.A.(2023d). 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care,* 46(1):S158–S190. doi.org/10.2337/dc23-S010

El-Suudi, E., Christensen, M.M.B., Nawroth, P., Fleming, T., Hommel, E.E., Jørgensen, M.E., Fleischer, J., Hansen, C.S. (2022). Advanced glycation end-products are associated with diabetic neuropathy in young adults with type 1 diabetes. *Frontiers Endocrinol., Clinical Diabetes,* (13). doi:10.3389/fendo.2022.891442

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

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

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

Ergün, Z. and Bozkurt, T. (2020). Determination of fatty acid composition and antioxidant activity of fig seed oil. *International Journal of Agricultural and Natural Sciences,* 13(2): 101-107. E-ISSN: 2651-3617.

Feldman, E.L., Callaghan, B.C., Pop-Busui, R., Zochodne, D.W., Wright, D.E., Bennett, D.L., Bril, V., Russell, J.W., Viswanathan, V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers,* 13;5(1):41. doi: 10.1038/s41572-019-0092-1.PMID: 31197153

Feldman,E.L., Bennett, D.L.H., Nave, K.A. and Jensen, T.S. (2017).New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron,* 22; 93(6): 1296–1313. doi:10.1016/j.neuron.2017.02.005.

Fontana, F., Iacoponi, F., Orlando,F., Pratellesi,T.,Cafarelli, A. and Ricotti, L. (2023). Low-intensity pulsed ultrasound increases neurotrophic factors secretion and suppresses inflammation in in vitro models of peripheral neuropathies. *Journal of Neural Engineering,* 20:2. Doi:10.1088/1741-2552/acc54e

Forbes, J.M, Cooper, M.E. (2013). Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiol Rev,* 93:137–88. DOI: 10.1152/physrev.00045.2011

Galán-Arriero, I., Serrano-Muñoz, D., Gómez-Soriano, J., Goicoechea, C., Taylor, J., Velasco A., Ávila-Martín, G. (2017).The role of Omega-3 and Omega-9 fatty acids for the treatment of neuropathic pain after neurotrauma. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes,* 1859 (9):1629-1635.

Germano, C. and Caroline, B., Morais, L.C.C., Neta, F.I., Fernandes, A.C.L., Pinheiro, F.I., Rego, A.C.M., Filho, I.A., Azevedo, E.P.A, Cavalcanti, P. and Lopes, J.R., Guzel, F.P., Cobucci, R.N. (2023)Vitamin E and Its Molecular Effects in Experimental Models of Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci;* 24(13):11191. doi: 10.3390/ijms241311191.

Ghouizi, A.E., Ousaaid, D., Laaroussi, H., Bakour, M., Aboulghazi, A., Soutien, R.S., Hano, C., Lyoussi,B. (2023). Ficus carica (Linn.) Leaf and Bud Extracts and Their Combination

Attenuates Type-1 Diabetes and Its Complications via the Inhibition of Oxidative Stress. *Foods*, 12(4): 759. doi: 10.3390/foods12040759

Gong, Y.H, Yu, X.R., Liu, H.L., Yang, N, Zuo, P.P., Huang, Y.G. (2011). Antinociceptive effects of combination of tramadol and acetaminophen on painful diabetic neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 49(1):16-20.

Granado-Casas, M. and Mauricio, D.(2019). Oleic Acid in the Diet and What It Does: Implications for Diabetes and Its Complications. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes, (Second Edition)*, 211-229. DOI:10.1016/B978-0-12-813822-9.00014-XCorpus ID: 86422818

Gupta, SC., Hevia, D., Patchva, S., Park, B., Koh, W., Aggarwal, BB. (2012). Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer: the roles of reactive oxygen species in tumorigenesis, prevention, and therapy. *Antioxidan Redox Signal*, 16:1295–1322. doi: 10.1089/ars.2011.4414

Güven, N., Gökyer, A., Koç, A., Temiz, N.N., Selvi, S., Koparal, B., Dedeoğlu, B.D., Büyükhelvacigil Öztürk, S., Büyükhelvacigil, H.F., Büyükhelvacigil, R., Erman, C. (2019). Physiochemical Composition of Fig Seed Oil from Turkey. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, (7): 541-545.

Han, T., Bai, J., Liu, W., Hu, Y.(2012). A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol.*, 167 :465–471. Doi:eje-online.org/content/167/4/465.abstract

Hayashi, D., and Shirai, Y.(2018). Protective Role of Alpha-Tocopherol in Diabetic Nephropathy. *Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome (Second Edition)*, 30: 375-383. doi.org/10.1016/B978-0-12-812019-4.00030-1

Heaji Lee and Yunsook Lim. (2019) Gamma-tocopherol ameliorates hyperglycemia-induced hepatic inflammation associated with NLRP3 inflammasome in alloxan-induced diabetic mice. *Nutr Res Pract.*, 13(5): 377–383. doi: 10.4162/nrp.2019.13.5.377.

Herder, C., Lankisch,M., Ziegler,D., Rathmann, W., Koenig, W., Illig,T., Döring, A., Thorand, B., Holle,R., Giani,G., Martin,S., Meisinger, C. (2009). Subclinical inflammation and diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*,32(4):680-2. doi: 10.2337/dc08-2011.

Hopek, S. and Siniak, G. (2020). Diabetic neuropathy: new perspectives on early diagnosis and treatments. *Journal of Current Diabetes Reports Received, JCDR,* 01 (01), 12−14.

Hosseinzadeh, A., Jani, A.M., Karimi, M.Y., Siahpoosh, A., Goudarzi, M. & Malayeri, A.(2021) Evaluating the effect of hydro-alcoholic extract of Phoenix dactylifera L. spathe on streptozotocin-induced diabetic rats. *Comparative Clinical Pathology*, 30:163–171.

Hsieh, Y.L., Chen, H.Y., Yang, C.H., Yang, C.C.(2017). Analgesic Effects of Transcutaneous Ultrasound Nerve Stimulation In A Rat Model of Oxaliplatin-Induced Mechanical Hyperalgesia and Cold Allodynia. *Ultrasound in Medicine and Biology,* 43(7): 1466-1475. Doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2017.03.002

Huang, Y., Cai, X., Mai, W., Li, M., Hu, Y.(2016). Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 355:i5953 doi: 10.1136/bmj.i5953

Huang, Y., Hu, B., Zhu, J. (2016). Study on the use of quantitative ultrasound evaluation ofdiabetic neuropathy in the rat sciatic nerve. *Australas Phys Eng Sci Med*, 39, 997–1005.

Inoguchi, T., Sonta, T., Tsubouchi, H., Etoh, T., Kakimoto, M., Sonoda, N., Sato, N., Sekiguchi, N., Kobayashi, K., Sumimoto, H., Utsumi, H., Nawata, H.(2002). Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species (ROS) production in vascular tissues of diabetes: role of vascular NAD(P)H oxidase. *Journal of the American Society of Nephrology,*14(3): 227-259. doi: 10.1097/01.asn.0000077407.90309.65

Iqbal, Z., Azmi, S., Yadav, R., Ferdousi, M., Kumar, M., Cuthbertson, D. J., Lim, J., Malik, R.A., Alam, U. (2018). Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy.*ClinicalTherapeutics,* 40(6),828–849. doi:10.1016/j.clinthera.2018.04.

Irudayaraj, S.S., Christudas, S., Antony, S., Duraipandiyan,V.,Abdullah,Al-D.N., Ignacimuthu, S.(2017). Protective effects of Ficus carica leaves on glucose and lipids levels, carbohydrate metabolism enzymes and β-cells in type 2 diabetic rats. *Pharm Biol., 55(*1):1074-1081. doi: 10.1080/13880209.2017.1279671.

İşler, D., Şirinyıldız, F., Ek, R. O. (2022). Effect of Ficus carica (fig) seed oil administration on GSH levels, necrosis and cast formation in myoglobinuric acute kidney injury. *Cukurova Medical Journal.* 47 (1):152 – 160. https://doi.org/10.17826/cumj.1002023

Jesus Alarcon-Gil, Ana Sierra-Magro, Jose A Morales-Garcia, Marina Sanz-SanCristobal, Sandra Alonso-Gil, Marta Cortes-Canteli, Mireia Niso-Santano, Guadalupe Martínez-

Chacón, Jose M Fuentes, Angel Santos, Ana Perez-Castillo.(2022). Neuroprotective and Anti-Inflammatory Effects of Linoleic Acid in Models of Parkinson's Disease: The Implication of Lipid Droplets and Lipophagy. *Cells,* 26;11(15):2297. doi: 10.3390/cells11152297.

Jiang, Q.(2014) Natural forms of vitamin E: Metabolism, antioxidant, and anti-inflammatory activities and their role in disease prevention and therapy. *Free Radical Biology and Medicine,* 72: 76-90. https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.03.035

Jiang, W., Wang, Y., Tang, J., Peng, J., Wang, Y., Guo, O, Guo, Z., Li, P., Xiao, B., Zhang, J. (2016). Low-intensity pulsed ultrasound treatment improved the rate of autograft peripheral nerve regeneration in rat. *Scientific Reports,* 6:22773 DOI: 10.1038/srep22773

Jiang, X., Savchenko,O., Li, Y., Qi, S., Yang, T., Zhang, W., Chen, J. (2018). A Review of Low-Intensity Pulsed Ultrasound for Therapeutic Applications. *IEEE Trans Biomed Eng.,* 66(10):2704-2718. doi: 10.1109/TBME.2018.2889669.

Jud, P., and Sourij, H. (2019). Therapeutic options to reduce advanced glycation end products in patients with diabetes mellitus: A review. *Diabetes Research and Clinical Practice,* 148, 54-63. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.11.016

Kaeidi, A., Esmaeili-Mahani, S,. Sheibani, V., Abbasnejad, M., Rasoulian, B., Hajializadeh, Z., Afrazi, S. (2011) Olive (Olea europaea L.) leaf extract attenuates early diabetic neuropathic pain through prevention of high glucose-induced apoptosis: in vitro and in vivo studies. *J Ethnopharmacol,* 136(1):188-196. doi:10.1016/j.jep.2011.04.038

Kalaivani, K., Anandhan, A., Mohankumar, K., Preetham, E., Tamilarasan, M.(2011).1-methyl 4 -phenyl 1,2,3,6-tetrahydropyridine is a potent neurotoxin Gamma-tocopherol recuperate behavior, dopamine, and oxidative stress on Parkinsonic mice. *International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases,*1(2): 139-145. DOI:10.4103/2231-0738.84204

Karslioglu French, E., Donihi, E.C., Korytkowski, M.T. (2019). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ,* 365: l1114. doi: 10.1136/bmj.l1114

Kennedy, J.M. and Zochodne, D.W. (2005). Impaired peripheral nerve regeneration in diabetes mellitus.*Journal of the Peripheral Nervous System,*10(2):144-157. Doi:10.1111/j.1085-9489.2005.0010205.x

Khdour, M.R. (2020).Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology,* 72(7): 863–872, https://doi.org/10.1111/jphp.13241

Kobayashi, M., and Zochodne, D.W. (2018). Diabetic neuropathy and the sensory neuron: New aspects of pathogenesis and their treatment implications. *J Diabetes Investig.,*9(6): 1239–1254. doi: 10.1111/jdi.12833

Kumar, R., Mooventhan, A., Manjunath, N.K. (2017). Immediate Effect of Needling at CV-12 (Zhongwan) Acupuncture Point on Blood Glucose Level in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Pilot Randomized Placebo-Controlled Trial. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies.*, 10(4): 240-244. Doi: 10.1016/j.jams.2017.06.003

Lei, H., Xin, H., Guan, R., Xu, Y., Li, H. (2015). Low-intensity pulsed ultrasound improves erectile function in streptozotocin-induced type I diabetic rats. *Urology,* 86(6):1241, e11–8 doi:10.1016/j.urology.2015.07.026

Leinninger, G.M., Vincent, A.M., Feldman, E.L. (2004). The role of growth factors in diabetic peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.,* 9:26.

Lende, M. and Rijhsinghani, A. (2020) Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health.,* 17(24): 9573. doi: 10.3390/ijerph17249573

Li, J., Zhang, Q ., Ren, K., Wu, X., Zhang, Y., Bai, X., Lin, Y., Li, M., Fu, J., Kopylov, P., Wang, S., Yu, T., Wang, N., Xu, C., Zhang, Y., Yang, B. (2018). Low-Intensity Pulsed Ultrasound Prevents the Oxidative Stress Induced Endothelial-Mesenchymal Transition in Human Aortic Endothelial Cells. *Cell Physiol Biochem*, 45:1350-1365. Doi:10.1159/000487561

Lim, KH. (2014). Diabetic nephropathy complications and treatment. *International Journal of Nephrology Renovascular Disease,* 7:361–381. DOI: 10.2147/ IJNRD.S40172

Ling, L., Feng, X., Wei, T., Wang, Y., Zhang, W., He, L. (2017). Effects of low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS)-pretreated human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation on primary ovarian insufficiency in rats. *Stem Cell Research & Therapy,* 8:283, 3-16. DOI 10.1186/s13287-017-0739-3

Mali, A.V.,Bhise,S.S.,and Katyare,S.S.(2016).Omega3 FattyAcids and DiabeticComplications. *Omega-3 Fatty Acids*, pp 221–227. DOI 10.1007/978-3-319-40458-5

Malik RA. (2014) Chapter 18 - Pathology of human diabetic neuropathy Handbook of Clinical Neurology. (126):249-259.

Mallet, M-L., Hadjivassiliou, M., Sarrigiannis, P.G., Zis, P. (2020).The Role of Oxidative Stress in Peripheral Neuropathy. *Journal of Molecular Neuroscience,* 70:1009–1017. doi: 10.1007/s12031-020-01495-x.

Mandaglio-Collados, D., Marín, F., Rivera-Caravaca, J.M. (2023). Peripheral artery disease: Update on etiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *Medicina Clínica,*161:(8) 344-350

Mason, T.J.(2011) Therapeutic ultrasound an overview. *Ultrasonics Sonochemistry*, 18(4):847-852.

Menon, D., Lewis, E., Perkins, B.A., Bril, V. (2022).Omega-3 Nutrition Therapy for the Treatment of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy.*Current Diabetes Reviews,* 18(5): 113-122. DOI: https://doi.org/10.2174/1573399817666210901121111

Mizisin, A.P. (2014). Chapter 27 - Mechanisms of diabetic neuropathy: Schwann cells.. Handbook of Clinical Neurology.126, 401-428. doi:10.1016/B978-0-444-53480-4.00029-1

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

Mopuri, R., Ganjayi, M., Meriga, B., Koorbanally, N. A., Islam, M. S. (2018). The effects of Ficus carica on the activity of enzymes related to metabolic syndrome. *Journal of Food and Drug Analysis,* 26(1), 201-210.

Morani, A.S. (2012) Early c0-administration of vitamin E acetate and methylcobalamin prevent progression of neuropathic complication in diabetic rats. *IJPSR,* 3(9) 3277-3282.

Nakhleh, A. and Shehadeh, N. (2021). Hypoglycemia in diabetes: An update on pathophysiology, treatment, and prevention. *World J Diabetes,* 15; 12(12): 2036–2049. doi: 10.4239/wjd.v12.i12.2036

Ng, Y.T., Phang, S.C.W., Tan, G.C.J, Ng E.Y., Henien N.P.B., Palanisamy,U.D.M., Ahmad B. and Abdul Kadir K. (2020). The Effects of Tocotrienol-Rich Vitamin E (Tocovid) on Diabetic Neuropathy: A Phase II Randomized Controlled Trial. *Nutrients,* 12(5): 1522. doi: 10.3390/nu12051522

Norhamidar, A.H., Norsuhana, O., Che Aishah Nazariah I., Idris L. (2021). Insight of Mechanism and Signaling Pathway in Pathogenesis of Diabetic Neuropathy: A Review: Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *IMJM Medical Journal Malaysia,* 20(4):95-103. doi:10.31436/imjm.v20i4.1947

Oh, Y.S. (2016). Bioactive Compounds and Their Neuroprotective Effects in Diabetic Complications. *Nutrients,* 8(8):472. https://doi.org/10.3390/nu8080472

Ojo,O.A., Okesola,M.A., Ekakitie, L.I., Ajiboye,B.O., Oyinloye,B.E., Agboinghale, P.E., Onikanni,A.S. (2020). Gongronema latifolium Benth. leaf extract attenuates diabetes-induced neuropathy via inhibition of cognitive, oxidative stress and inflammatory response. *J Sci Food Agric.*,100(12):4504-4511. doi: 10.1002/jsfa.10491

Oktay, S. (2015). *Sıçan Deneysel Diyabet Modelinde 20 (S) ginsenozit Rg3'ün Olası Nöroprotektif Etkisi.* Yüksek Lisans Tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Oktay, S., Bilgen, M., Bozkurt Girit, O., Bilgin, M.D. (2023). Neuroprotective Potential of 20(S)-Ginsenoside Rg3 Against the Progression of Diabetic Neuropathy: Experiments on Rat Sciatic Nerve. *J Clin Pract Res,* 45(5):480–486. DOI: 10.14744/cpr.2023.35229

Orak, C., Şirinyıldız,F., Yılmaz,E.G., Cesur,G., Ek, R.O.(2021). Protective effects of Ficus carica seed oil on ischemia and reperfusion injury in a rat model of acute mesenteric ischemia. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi,* 27(4):402-409. doi: 10.14744/tjtes.2020.76767.

Othman, M.S., Khaled, A.M., Al-Bagawi, A.H., Fareid, M.A., Hameed, R.A., Zahra, F.A.A., Moneim, A.E.A. (2022). Echinops spinosus effect against diabetes and its hepatorenal complications: Total extract and flavonoids fraction. *Environmental Science and Pollution Research,* (29): 38606–38617. Doi:10.1007/s11356-022-18824-9

Ozkan Unlu, F., Saygı Karadag, E., Senol, S., Kapcı, S., Aydeniz, B., Aktas, l., Gozke, E. (2015). New treatment alternatives in the ulnar neuropathy at the elbow: ultrasound and low-level laser therapy. *Acta Neurol Belgica,* 115:355–360.

Oliveira, M.R., Nabavi,S.F.,Nabavi, S.M., Jardim, F.R. (2017). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and mitochondria, back to the future. *Trends in Food Science & Technology,* (67): 76-92. https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.06.019.

Pang, L., Lian, X., Liu,H., Zhang,Y., Li, Q., Cai, Y., Ma, H. and Yu, X. (2020). Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. Cellular and Molecular Mechanisms of Oxidative Stress in Nerve Injury. *Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity,* (2020),1-13. doi:10.1155/2020/9524635

Papanas, N., Ziegler, D. Efficacy of α-lipoic acid in diabetic neuropathy.*Expert Opin Pharmacother,*15(18):2721-31. doi: 10.1517/14656566.2014.972935. Epub 2014 Nov 10.

Patel, K., Horak, H., Tiryaki, E. (2021). Diabetic neuropathies. *Muscle & Nerve.,*63(1):22-30. doi: 10.1002/mus.27014

Pathak, R., Sachan, N., Chandra, P. (2022). Mechanistic approach towards diabetic neuropathy screening techniques and future challenges. *Biomed Pharmacother,* 150:113025. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113025

Pazdro, R. and Burgess, J.R. (2010).The role of vitamin E and oxidative stress in diabetes complications. *Mechanisms of Ageing and Development,* 131(4):276-286. doi: 10.1016/j.mad.2010.03.005

Peng, D.Y., Maldonado-Reed, A.B., Lin, G-T., Xia, S-J., Lue, T.F. (2020) Low-intensity pulsed ultrasound for regenerating peripheral nerves: potential for penile nerve. *Asian Journal of Andrology,(*22):335–341. doi: 10.4103/aja.aja_95_19

Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U.A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., Schleicher, E. (2019). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes,* 127(S 01): S1-S7. doi: 10.1055/a-1018-9078

Pop-Busui, R., Ang, L., Holmes, C., Gallagher, K., Feldman, E.L. (2016) Inflammation as a Therapeutic Target for Diabetic Neuropathies. *Curr Diab Rep.,* 16(3):29. doi: 10.1007/s11892-016-0727-5

Portegies, M.L.P., Koudstaal, P.J., Ikram, M.A. (2016). Chapter 14 - Cerebrovascular disease. *Handbook of Clinical Neurology,* (138):239-261. doi.org/10.1016/B978-0-12-8029732.00014-8

Price, R., Smith, D., Franklin, G., Gronseth, G., Pignone, M., David, MD, W.S., Armon, C., and Callaghan, B.C.(2022). Oral and Topical Treatment of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary. Report of the AAN Guideline

Subcommittee.*Neurology*,98(1):31-43. Doi:10.1212/WNL.0000000000013038

Rajbhandari, J., Fernandez, C.J., Agarwal, M., Beverly Yeap,X.Y. and Pappachan, J.M. (2021). Diabetic heart disease: A clinical update. *World J Diabetes*, 15; 12(4): 383–406. doi: 10.4239/wjd.v12.i4.383

Rajendran, E.G.M.G. (2023). Fig (Ficus carica) Seed Oil. Fig (Ficus carica): Production, Processing, and Properties. *Springer*, pp 357–368. Doi:10.1007/978-3-031-16493-4_16

Rangel,E.B., Rodrigues,C.O.,and de Sá,J.R.(2019). Micro- and Macrovascular Complications in Diabetes Mellitus: Preclinical and Clinical Studies. Volume 2019 | Article ID 2161085 doi:10.1155/2019/2161085

Rasoulian, B., Hajializadeh, Z., Esmaeili-Mahani, S., Rashidipour, M., Fatemi, I., Kaeidi, A. (2019). Neuroprotective and antinociceptive effects of rosemary (Rosmarinus officinalis L.) extract in rats with painful diabetic neuropathy. *J Physiol Sci.*, 69(1):57-64. doi: 10.1007/s12576-018-0620-x

Regazzi, R. (2018). MicroRNAs as Therapeutic Targets for the Treatment of Diabetes Mellitus and its Complications. *Expert Opin Ther Targets*, 22:153–60. Doi:10.1080/14728222.2018.1420168 6.

Ricordi, C., Clare-Salzler, M., Infante, M., Baggerly, C., Aliano, J., McDonnell, S., Chritton, S.(2019). Vitamin D and Omega 3 Field Study on Progression of Type 1 Diabetes. . *CellR4 Repair Replace Regen Reprogram. Author manuscript; available in PMC*, (7). doi:10.32113/cellr4_20198_2737.

Ristikj-Stomnaroska, D., Risteska-Nejashmikj, V., Papazova, M. (2019).Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Open Access Maced J Med Sci.*, 25;7(14):2267-2270. doi: 10.3889/oamjms.2019.646

Røikjer J, Mørch CD, Ejskjaer N.(2021). Diabetic Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Treatment.*Curr Drug Saf.*,16(1):2-16. doi: 10.2174/1574886315666200731173113.

Roldi, L.P., Pereira, R.VF., Tronchini, E.A., Rizo, G.V., Scoaris, J.C.R., Zanoni, A.N & Natali, M.R.M. (2009). Vitamin E (α-tocopherol) supplementation in diabetic rats: effects on the proximal colon. *BMC Gastroenterology*, 9:88. doi:10.1186/1471-230X-9-88

Rossor, A.M., Reilly, M.M. (2022).Blood biomarkers of peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand.*,146(4):325-331. doi: 10.1111/ane.13650

Rösen, P., and Toeller, M.(1999).Vitamin E in diabetes. Increased oxidative stress and its prevention as a strategy to prevent vascular complications? Review. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research,* 69(3):206-12. doi: 10.1024/0300-9831.69.3.206

Sagoo, M.K. & Gnudi,L. (2020). Diabetic Nephropathy: An Overview. Diabetic Nephropathy: Methods and Protocols, 2020 – Springer. Part of the Methods in Molecular Biology book series (MIMB,volume 2067) pp 3–7.

Sailaja, Y.R., Baskar, V., Saralakumari, D. (2003) The antioxidant status during maturation of reticulocytes to erythrocytes in type II diabetes. Free Radical Biology and Medicine, 35(2), 133-139. doi: 10.1016/s0891-5849(03)00071-6.

Seheult, J., Fitzpatrick, G. and Boran G.(2017). Lactic acidosis: an update. *Clin Chem Lab Med,* 55(3): 322–333. DOI 10.1515/cclm-2016-0438

Sepahvand, R., Esmaeili-Mahani, S., Arzi, A., Rasoulian, B., Abbasnejad, M. (2010) Ginger (Zingiber officinale Roscoe) elicits antinociceptive properties and potentiates morphine-induced analgesia in the rat radiant heat tail-flick test. *J Med Food,* 13(6):1397-401.

Shakeel, M.(2015).Recent advances in understanding the role of oxidative stress in diabetic neuropathy. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews,* 9(4):373-378. doi.org/10.1016/j.dsx.2014.04.029

Shi, X., Chen, Y., Nadeem, L. & Xu, G. (2013). Beneficial effect of TNF-alpha inhibition on diabetic peripheral neuropathy. *J Neuroinflammation,* 10:69. DOI: 10.1186/1742-2094-10-69

Shim, K.H., Sharma,N.,and An, S.S.A.(2022). Mechanistic Insights into the Neuroprotective Potential of Sacred Ficus Trees. *Nutrients,* 14(22): 4731. doi.org/10.3390/nu14224731

Shin, J.,Yang,S.J. and Lim, Y.(2017). Gamma-tocopherol supplementation ameliorated hyper-inflammatory response during the early cutaneous wound healing in alloxan-induced diabetic mice. *Exp Biol Med (Maywood),* 242(5): 505–515. doi: 10.1177/1535370216683836

Shivane, V., Pathak, H., Tamoli, S., Kohli,K.H., Ghungralekar, R., Deshmukh, P., Hartalkar, A., Mahadik, S., Indalkar, P., Mehta, B. (2022). Effect of Airborne Low Intensity Multi frequency ultrasound (ALIMFUS) on glycemic control, lipid profile and markers of inflammation in patients with uncontrolled type 2 diabetes: A multicentre proof of

concept, randomized double blind Placebo controlled study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 16(5): 102483. Doi:10.1016/j.dsx.2022.102483

Silva, R.V., Oliveira, J.T., Santos, B.L.R., Dias, F.C., Martinez, A.M.B., Lima, A.L.P., Miranda, C.K.F. (2017). Long-Chain Omega-3 Fatty Acids Supplementation Accelerates Nerve Regeneration and Prevents Neuropathic Pain Behavior in Mice. *Frontiers in. Pharmacology Integrative and Regenerative Pharmacology,(*8):273. Doi:10.3389/fphar.2017.00723

Sing, R., Kishore, L., Kaur, N. (2014). Diabetic Peripheral Neuropathy:Current Perspective and Future Directions. *Pharmacolog Res.,* 80:21–35. doi:10.1016/j.phrs.2013.12.005

Singh, T., Castellanos, I.S., Bhowmick, D.C., Cohen, J., Jeremic,A., Zderic,V.(2020). Therapeutic Ultrasound-Induced Insulin Release in Vivo. Ultrasound in Medicine & Biology, 46 (3):639-648. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2019.10.022.

Skyler, J.S., Bakris, G.L., Bonifacio, E., Darsow,T.,Eckel R.H., Groop, L., Per-Henrik Groop, P.H.,Handelsman, Y., Insel, R.A., Mathieu, C., Allison T McElvaine,A.T., Palmer, J.P., Pugliese, A., Schatz, D.A., Jay M Sosenko, J.M.,Wilding, J.M.S., Ratner ,R.E.(2017). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66(2):241-255. doi: 10.2337/db16-0806.

Solis-Herrera, C., Triplitt,C., Reasner,C., DeFronzo, R.A., and Cersosimo,E. (2018) PhD. Classification of Diabetes Mellitus. Endotext [Internet].Contentswww.endotext.org

Stratton, I.M., Adler, A.I., Neil, A.W. (2000). Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ,*321:405–412.

Tarlacı, S. (2021). A new source of omega-3 and gamma tocopherol: fig (Ficus carica L.) seed oil. *Harran Tarım ve Gıda Bilimleri Dergisi*, 25(4): 556-560.

Thakral, G., Kim, P.J., LaFontaine, J., Menzies, R., Najafi, B., Lavery, L.B. (2013). Electrical stimulation as an adjunctive treatment of painful and sensory diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes Science and Technology,* 7(5):1202-9.doi: 10.1177/193229681300700510.

Thiruvoipati,T., Kielhorn,C.E. and Armstrong,E.J. (2015).Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes,* 10; 6(7): 961–969. doi: 10.4239/wjd.v6.i7.961

Thomas, N.J., Lynam, A.L, Hill A.V., Weedon, M.N., Shields, B.M., Oram, R.A., McDonald, T. J., Hattersley, A.T., Jones, A.G. (2019). Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia,* 62(7):1167-1172. doi: 10.1007/s00125-019-4863-8.

Tomlinson DR, Robinson JP, Compton AM, Keen P. Essential fatty acid treatment: effects on nerve conduction, polyol pathway and axonal transport in streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia,* 32(9):655-9. doi: 10.1007/BF00274252.

Torres-González, L., Muñoz-Espinosa, L. E., Rivas-Estilla, A. M., Trujillo-Murillo, K., Salazar-Aranda, R., De Torres, N. W., & Cordero-Pérez, P. (2011). Protective effect of four Mexican plants against CCl 4-induced damage on the Huh7 human hepatoma cell line. *Annals of Hepatology,* 10(1), 73-79. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31590-X

TEMD. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2019.

TEMD. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2022: 20-25.

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

Uluocak, N., Atılgan, D., Erdemir, F., Parlaktaş, B.S, Yaşar, A., Erkorkmaz, Ü., Akbaş, A. (2010). An animal model of ischemic priapism and the effects of melatonin on antioxidant enzymes and oxidative injury parameters in rat penis. *Int Urol Nephrol,* 2010; 42: 889-5.

Ünsal, C.,Turan, E., ,Dilek, Ö.G.,Sabancı, S.S., Sarıerler, M. (2017). Evaluation of proximal and distal motor nerve conduction using the electrical root stimulation technique in the femoral and obturator nerves. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology,* 30(2):111-117. doi: 10.3415/VCOT-16-02-0021.

Vallianou, N., Evangelopoulos, A., Koutalas, P. (2009). Alfa-lipoik asit ve diyabetik nöropati. *Rev Diabet Stud,* 6 :230–236.

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

Vinik A. (2016). Clinical practice. Diabetic sensory and motor neuropathy. *The New England Journal of Medicine,* 374:1455–64.

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

Vinik, A., Ullal, J., Parson, H.K., Casellini, C.M. (2006) Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment option. *Nature Clinical Practice*, 2(5):269-81.

Wang, F., Xi, Y., Liu, W., Li, J., Zhang, Y., Jia, M., He, Q., Zhao, H., and Wang, S. (2019). Sanbai Melon Seed Oil Exerts Its Protective Effects in a Diabetes Mellitus Model via the Akt/GSK-3β/Nrf2 Pathway. *Journal of Diabetes Research, Volume 2019, Article* ID 5734723, 11 pages. doi: 10.1155/2019/5734723

Wang, W.and Lo, A.C.Y. (2018).Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int. J. Mol. Sci*, 19(6), 1816. https://doi.org/10.3390/ijms19061816

Wang, X., Lin, Q., Zhang, T., Wang, X., Cheng, K., Gao, M., Xia, P., Li, X. (2019). Low-intensity pulsed ultrasound promotes chondrogenesis of mesenchymal stem cells via regulation of autophagy. *Stem Cell Research & Therapy,*10(1):41.

Xue, T., Zhang, X., Xing, Y., Liu, S., Zhang, L., Wang, X., Yu, M.(2021). Advances About Immunoinflammatory Pathogenesis and Treatment in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Front Pharmacol,*4;12:748193. doi: 10.3389/fphar.2021.748193. eCollection 2021.

Yagihashi, S.(2015). Advances in pathology of diabetes from pancreatic islets to neuropathy. *Pathology International,* 65:157–169. doi.org/10.1111/pin.12263

Yagihashi, S., Yamagishi, S-I., Wada, R. (2007) Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical sings and symptoms. *Diabetes Research and Clinical Practice,* 77(3): S184-S189. doi.org/10.1016/j.diabres.2007.01.054

Yang, Y., Huang, B., Tan, S., Chen, H., Chen, Y., Dang, C., Liu, G., Fan, Y., Yu, J., Zeng, J.(2015). Risk factor differences between type 2 diabetes patients with ischemic cerebrovascular versus coronary heart diseases at admission. *Journal of Diabetes and its Complications,* 29(6): 783-787.

Yorek, M.A. (2017). Is fish oil a potential treatment for diabetic peripheral neuropathy? *Current Diabetes Reviews,*13, 1-11. https://doi.org/10.2174/1573399813666170522155327.

Yorek, M.A.(2018).The Potential Role of Fatty Acids in Treating Diabetic Neuropathy. *Current Diabetic Reports,* 18(10): 86. doi: 10.1007/s11892-018-1046-9

Zakin, E., Abrams, R., Simpson, D.M. (2019). Diabetic Neuropathy. *Semin Neurology,* 39(05):

560-569. doi: 10.1055/s-0039-1688978

Ziegler, D., Ametov,A., Barinov,A., Dyck,P.J., Gurieva, I., Low,P.A., Munzel,U., Yakhno,N., Raz, I., Novosadova, M., Maus,J., Samigullin, R. (2006).Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*, 29(11):2365-70. doi: 10.2337/dc06-1216.

Ziegler,D., Keller, J., Maier C., Pannek, J.(2023). Diabetic Neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 131(01/02): 72-83. DOI: 10.1055/a-1946-3813.

Zochodne, D.W. (2016).Chapter Nine - Sensory Neurodegeneration in Diabetes: Beyond Glucotoxicity. *International Review of Neurobiology*, Volume 127, Pages 151-180.

EKLER

Ek 1

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
(AYDIN ADÜ-HADYEK)

Aydın, 26/08/2021

Oturum	: Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu 2021 Yılı VIII. Oturum
Sayı	: 64583101/2021/116
Proje Başlığı	: Deneysel Diyabetik Nöropatide, Ficus Carica Çekirdeği Yağı ve Düşük Yoğunluklu Ultrasesin Olası Koruyucu Etkileri.
ProjeYürütücüsü	: Mehmet BİLGEN
Proje Ekibi	: Serap OKTAY
Hayvan Çalışması	**Bu çalışmanın hiçbir bölümünde:** İnsan embriyosu ve fötusu kullanılması İnsan embriyosu ve fötusu dokularının kullanılması Diğer insan doku ve hücrelerinin kullanılması İnsanlarda araştırma İnsan olmayan primatların kullanılması Transgenik hayvanların kullanılması Hayvanlarda genetik modifikasyon öngörülmemiştir.

Bu çalışmanın yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmamaktadır.

Prof. Dr. Murat SARIERLER
Başkan

Prof. Dr. M. Dinçer BİLGİN
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Turhan DOST
Üye

Prof. Dr. Işıl SÖNMEZ
Üye

Doç. Dr. Serkan BAKIRCI
Üye

(Yıllık İzinli)
Dr. Öğr. Üyesi Solmaz KARAARSLAN
Üye

(Yıllık İzinli)
Dr. Öğr. Üyesi A. Önder ÜSTÜNDAĞ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Aysun KOÇ
Üye

Vet. Hek. Dr. Serdar AKTAŞ
Sor. Vet. Hek.
Üye

Hidayet YAMAÇ
Serbest Vet. Hek. Üye

Öğr.Gör. Dr. Asude Gülce GÜLER ORYAŞIN Sor. Vet. Hek.
Üye

(Toplantıya katılmadı)
Mustafa ÇOBANOĞLU
Sivil Üye

(Toplantıya katılmadı)
Şenay TEKİNBAŞ
HAYTAP Üye.

Bu rapor, sadece Adnan Menderes Üniversitesi'nde yapılacak çalışmalar için geçerlidir

T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİLİMSEL ETİK BEYANI

"DENEYSEL DİYABETİK NÖROPATİDE FİCUS CARİCA ÇEKİRDEĞİ YAĞI VE DÜŞÜK YOĞUNLUKLU ULTRASESİN OLASI KORUYUCU ETKİLERİ" başlıklı Doktora tezimdeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Serap OKTAY

29/01/2024

ÖZ GEÇMİŞ

Soyadı, Adı : OKTAY Serap

Uyruk : T.C.

Doğum yeri : Aydın

Telefon : 0 505 4424485

E-posta :serapoktay38@gmail.com

Yabancı dil : İngilizce

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Doktora	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Biyofizik AD	2024
Y. Lisans	Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Biyofizik AD	2015
Lisans	Balıkesir Üniversitesi, NEF Fizik Eğitimi Bölümü	1999

AKADEMİK YAYINLAR

1. MAKALELER

1. Özkan R.E., Kurt T., **Oktay S.,** 2020. ‘’İnsan Vücudundan Enerji Üretimi’’ isimli makale FİZİK BİLSEM DERGİSİ, 29 EKİM 2020, sayı 3, sayfa 68. https://online.fliphtml5.com/tlbmb/zlkm/#p=68 E-dergi
2. **Oktay, S.,** Bozkurt, O., Bilgin, M.D., 2016. “Protective effects of 20(S)-Ginsenoside Rg3 in diabetic neuropathy in rat sciatic nevre” 6th Oxidative Stress, Calcium Signaling and TRP Channels World Congress (International) ‘‘Journal of Cellular Neurosceince and Oxidative Stress’’ dergisinde 2016 yılı, volüme 8, number 1, sayfa 514,E-ISSN:2149 473:262- 267.
3. **Oktay, S.,** Bilgen, M., Bozkurt Girit, O., Bilgin, M.D. (2023). Neuroprotective Potential of 20(S)-Ginsenoside Rg3 Against the Progression of Diabetic Neuropathy: Experiments on Rat Sciatic Nerve. J Clin Pract Res 2023;45(5):480–6. DOI: 10.14744/cpr.2023.35229
4. Oktay S., **Oktay S.,** Oktay, S., Aktamış, H. (2023).Examination of Ninth Grade Students' Opinions on Global Warming and Climate Change by Photo Interview Technique. Psycho-Educational Research Reviews. Vol. 12 No. 3 (2023): 12(3), 2023, 585-598. doi.org/10.52963/PERR_Biruni_V12.N3.05

2. PROJELER

1. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi TPF-13043 numaralı Bilimsel Araştırma Projesi, Araştırmacı

2. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi TPF-21056 numaralı Bilimsel Araştırma Projesi, Araştırmacı

3. E-İngilizce Projesi, Muğla İl Milli eğitim Müdürlüğü Koordinesinde, Aydın İl Milli Eğitim Müdürlüğü işbirliği ile,2011,Katılımcı

4. Okul Dışı Öğrenme Ortamları Projesi-2019, OKULUM AYDIN, Ekip Üyesi.

3. BİLDİRİLER

A) Uluslarası Kongrelerde Sunulan Bildiriler

1. **Oktay, S.,** Bozkurt, O., Bilgin, M.D., "Protective effects of 20(S)-Ginsenoside Rg3 in diabetic neuropathy in rat sciatic nevre", World Congress on Oxidative Stress, Calcium Signaling and TRP Channels (International), Isparta, Turkey, (24-27 May, 2016, Poster presentation).
2. Oktay.S., **Oktay S.,** Oktay S., Aktamış H.,"Examination of 9th Grade Students' Views on Global Warming and Climate Change". EDU International Education Congress on Empowering Educators, Strategies, Policies and Practices Antalya, Turkey (17-19 November 2022, Oral Presentation).
3. **Oktay, S**.,Bilgin,M.D.,Bilgen, M."Ficus carica Seed Oil against Diabetic Neuropathy" 5 th International 34th National Biophysics Congress September 6-9, 2023 İzmir Institute of Technology, İzmir, Turkey.(6-9 September 2023, Oral Presentation).

B) Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler

1. **Oktay, S.,** Bozkurt, O., Bilgin, M.D., "Deneysel diyabetik Nöropatide 20 (S) Ginsenozit Rg3 Tedavisinin olası Nöroprotektif etkileri" 27.Ulusal Biyofizik Kongresi Malatya, Türkiye,. (29 Eylül-3 Ekim 2015, Poster sunum).
2. Özkan, R.E.,**Oktay S.,** "İnsan Vücudundan Enerji Üretimi'', Ulusal Fizik BİLSEM E-Kongre (28-29 Mayıs 2020, sözlü sunum).