



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**DİYABETİN NEDEN OLDUĞU NÖROPATİ
ÜZERİNE DAPAGLİFLOZİN (DAPA) VE
BORİK ASİTİN SEMAFORİN SİNYAL
YOLAĞI ÜZERİNDEN ARAŞTIRILMASI**

Shno Abbas Hameed HAMAWANDI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

**Kasım-2025
KONYA
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL VE ONAYI

Shno Abbas Hameed HAMAWANDI tarafından hazırlanan “Diyabetin Neden Olduğu Nöropati Üzerine Dapagliflozin (Dapa) Ve Borik Asitin Semaforin Sinyal Yolağı Üzerinden Araştırılması” adlı tez çalışması 31/10/2025 tarihinde aşığıdaki jüri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Doç. Dr. Fatih KAR

Danışman

Prof. Dr. Mehmet KARATAŞ

Üye

Prof. Dr. Esra MARTİN

İmza

.....

.....

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun .../11/2025 gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr .Havvanur UÇBEYİAY
FBE Müdürü

Bu tez çalışması Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TICAM), Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Klinik Biyokimya laboratuvarlarında 1017/18.09.2024 nolu proje ile desteklenmiştir.

Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK bu tez çalışmasının ikinci danışmanıdır.

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Shno Abbas Hameed HAMAWANDI

Tarih: 25/11/2025

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ DİYABETİN NEDEN OLDUĞU NÖROPATİ ÜZERİNE DAPAGLİFLOZİN (DAPA) VE BORİK ASİTİN SEMAFORİN SİNYAL YOLAĞI ÜZERİNDEN ARAŞTIRILMASI

Shno Abbas Hameed HAMAWANDI

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI**

Danışman: Prof. Dr. Mehmet KARATAŞ

2025, 62 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Mehmet KARATAŞ

Prof. Dr. Esra MARTİN

Doç. Dr. Fatih KAR

Diyabetik nöropati (DN), Diyabetes Mellitus'un en ciddi mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve periferik sinirlerde ağrı, uyuşukluk ve motor fonksiyon kaybına neden olur. İnflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, DN patofizyolojisinde önemli rol oynar. Son yıllarda, semaforinlerin, özellikle SEMA3A'nın, aksonal dejenerasyonu ve sinir rejenerasyonunu düzenleyen kritik moleküller olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde dapagliflozin (DAPA; SGLT2 inhibitörü) ve borik asidin (BA) tek başına ve kombinasyon halinde potansiyel nöroprotektif etkileri araştırıldı. Serum oksidatif stres belirteçleri (TAS, TOS, OSI) ve SEMA3A düzeyleri ölçülerek istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Sonuçlar diyabet grubunda antioksidan kapasitede azalma (TAS), oksidan yükte artış (TOS ve OSI) ve SEMA3A seviyelerinde yükselme olduğunu göstermiştir. Hem DAPA hem de BA tedavileri bu parametreleri önemli ölçüde iyileştirmiş, özellikle kombinasyon grubundaki değerler kontrol grubundaki değerlere yakın olmuştur. Bu bulgular, DAPA ve BA'nın oksidatif stresi baskılamak ve semaforin aracılı nöronal dejenerasyonu azaltmak için sinerjik olarak etki ettiğini göstermektedir. Çalışma, DAPA+BA kombinasyonunun diyabetik nöropati tedavisi için güçlü bir aday olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Borik asit, Dapagliflozin, diyabetik nöropati, İnflamasyon, Oksidatif stres, Semaforin, Sinir rejenerasyonu.

ABSTRACT

MS THESIS

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF DAPAGLIFLOZIN (DAPA) AND BORIC ACID ON DIABETES-INDUCED NEUROPATHY THROUGH THE SEMAPHORIN SIGNALING PATHWAY

Shno Abbas Hameed HAMAWANDI

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE IN BIOTECHNOLOGY**

Advisor: Prof. Dr. Mehmet KARATAŞ

2025, 62 Pages

Jury

Prof. Dr. Mehmet KARATAŞ

Prof. Dr. Esra MARTİN

Assoc. Prof. Dr. Fatih KAR

Diabetic neuropathy (DN) is one of the most serious microvascular complications of diabetes mellitus, causing pain, numbness, and loss of motor function in peripheral nerves. Inflammation, oxidative stress and mitochondrial dysfunction play important roles in the pathophysiology of DN. In recent years, semaphorins, particularly SEMA3A, have been shown to be critical molecules regulating axonal degeneration and nerve regeneration. In this study, the potential neuroprotective effects of dapagliflozin (DAPA; SGLT2 inhibitor) and boric acid (BA), alone and in combination, were investigated in a streptozotocin-induced experimental diabetes model. Serum oxidative stress markers (TAS, TOS, OSI) and SEMA3A levels were measured and compared statistically. The results showed a decrease in antioxidant capacity (TAS), an increase in oxidant load (TOS and OSI) and an increase in SEMA3A levels in the diabetes group. Both DAPA and BA treatments significantly improved these parameters, especially the values in the combination group were close to the values in the control group. These findings suggest that DAPA and BA act synergistically to suppress oxidative stress and attenuate semaphorin-mediated neuronal degeneration. The study suggests that the DAPA+BA combination may be a strong candidate for the treatment of diabetic neuropathy.

Keywords: Boric acid, Dapagliflozin, Diabetic neuropathy, Inflammation, Oxidative stress, Semaphorin, Nerve regeneration.

ÖNSÖZ

Bu tez çalışması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi'nde, Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TICAM), bünyesinde yürütülmüş olup, tez sürecimde bana rehberlik eden ve katkı sağlayan tüm hocalarım ve çalışma arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Öncelikle, bu çalışmanın planlanmasında, yürütülmesi ve tamamlanmasında kıymetli katkılarını esirgemeyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Mehmet KARATAŞ'a bilimsel yolculuğum boyunca gösterdiği rehberlik için şükranlarımı sunarım. Aynı zamanda tezimin ikinci danışmanı olarak bilgi ve tecrübesiyle sürecin her aşamasında bana yol gösteren Prof. Dr. Hakan ŞENTÜRK'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında bilimsel desteğini ve yönlendirmelerini esirgemeyen Doç. Dr. Fatih KAR'a minnettarlığımı ifade etmek isterim. Ayrıca deneysel süreçlerde birlikte çalıştığımız değerli arkadaşlarım Cansu ARSLAN, Mahym NOBATOVA ve Öznur TILKIOĞLU'na her aşamada gösterdikleri destek ve iş birliği için teşekkür ederim.

Tez sürecinde katkı sunan, bana zaman ayıran, desteklerini esirgemeyen tüm akademisyenlere, çalışma arkadaşlarıma aileme ve eşim Dr. Öğr. Üyesi. Goran AL-MUSTAFA'ya da minnettarlığımı belirtmek isterim.

Bu çalışmanın literatüre katkı sağlayacağını ve ileride yapılacak araştırmalara ışık tutacağını umuyorum.

Shno Abbas Hameed HAMAWANDI
KONYA, 2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ÖNSÖZ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Diabetes Mellitus Nedir?	1
1.2. Diabetes Mellitusun Tarihçesi	2
1.3. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi	3
1.4. Diabetes Mellitusun Yaygın Semptomları.....	4
1.4.1. Diyabetik retinopati	5
1.4.2. Diyabetik nefropati	6
1.5. Diabetes Mellitus'un Tedavi Olanakları.....	7
1.5.1. Diyabetik nefropatinin tedavi olanakları	8
1.5.2. Diyabetik retinopatinin tedavi olanakları	9
1.6. Nöropatinin Tanım ve Klinik Önemi.....	9
1.6.1. Nöropatinin sınıflandırılması.....	9
1.6.2. DN'nin patofizyolojisi	10
1.6.3. Diyabetik nöropatinin epidemiyolojisi	10
1.6.4. Semptomlar ve klinik bulgular	11
1.6.5. DN'nin tedavi yöntemleri	11
1.7. Oksidatif Stres ve Semaforinlerin Rolü.....	13
1.8. Borik Asidin Özellikleri	14
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	16
2.1. Diyabet İle İlgili Çalışmalar	16
3. MATERYAL VE YÖNTEM	23
3.1. Deney Hayvanları	23
3.1.1. Deney ortamı ve cerrahi hazırlık	24
3.2. Deney Hayvanlarında Diyabet İndüksiyonu.....	25
3.3. Kimyasal Madde ve Dozajlamaları.....	25
3.4. Deney Grupları	25
3.5. Deney Sonunda Örnek Toplanması	26
3.6. Biyokimyasal Analizler	28
3.7. Histopatolojik Analizler.....	28
3.8. Gen Ekspresyon Analizleri	28
3.9. İstatiksel Analiz	29

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA	30
4.1. Oksidatif Stres Parametreleri	30
4.1.1. TAS (total antioksidan seviyesi) sonuçları	30
4.1.2. TOS (total oksidan seviyesi) sonuçları	32
4.1.3. Osı (oksidatif stres indeksi) sonuçları.....	34
4.2. Semaforin (SEMA3A) Sonuçları.....	36
4.3. Tartışma	36
4.4. Diyabetik Nöropati İle İlişki	40
4.5. Literatür ile Karşılaştırma.....	40
4.6. Genel Değerlendirme	41
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER ..	42
5.1. Sonuçlar	42
5.2. Öneriler	45
6. KAYNAKLAR	47



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Ebers Papirüsü M.Ö. 1550.....	2
Şekil 1.2. Diyabetik retinopatinin	6
Şekil 3.1. Cerrahi hazırlık masası ve steril alet seti	24
Şekil 3.2. Deney hayvanlarının masaya fiksasyonu	24
Şekil 3.3. Orta hat laparotomi ve abdominal organların ekspozisyonu	27
Şekil 3.4. Deney hayvanlarından kan ve dokuların elde edilmesi	27
Şekil 3.5. Histopatoloji için numune hazırlama ve fiksasyon istasyonu	28
Şekil 4.1. Deney gruplarına ait serum TAS düzeyleri (mmol Trolox eq/L).....	31
Şekil 4.2. Kontrol, STZ, STZ+BA, STZ+DAPA ve STZ+DAPA+BA gruplarının serum TOS düzeyleri (µmol HO eq/L)	33
Şekil 4.3. Kontrol, STZ, STZ+BA, STZ+DAPA ve STZ+DAPA+BA gruplarının serum OSI düzeyleri (arbitrary units)	35
Şekil 4.4. Kontrol, STZ, STZ+BA, STZ+DAPA ve STZ+DAPA+BA gruplarının serum SEMA3A düzeyleri (ng/mL) sonuçları	37

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Deney gruplarına göre TAS (Total Antioksidan Seviyesi) değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri	30
Çizelge 4.2. Deney gruplarına ait TAS düzeylerinin Tukey çoklu karşılaştırma testi sonuçları	31
Çizelge 4.3. Deney gruplarına göre TOS (Total Oksidan Seviyesi) değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri	32
Çizelge 4.4. Deney gruplarına ait TOS düzeylerinin Tukey çoklu karşılaştırma testi sonuçları	33
Çizelge 4.5. Deney gruplarına göre OSI (Oksidatif Stres İndeksi) değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri	34
Çizelge 4.6. Deney gruplarına ait OSI düzeylerinin Tukey çoklu karşılaştırma testi sonuçları	35
Çizelge 4.7. Deney gruplarına göre SEMA3A düzeylerinin tanımlayıcı istatistikleri ..	36
Çizelge 4.8. Deney gruplarına ait SEMA3A düzeylerinin Tukey çoklu karşılaştırma testi sonuçları	37

SİMGELER VE KISALTMALAR

Sembol	Açıklama
p	Anlamlılık düzeyi
%	Yüzde
°C	Santigrat derece
µm	Mikrometre
g	Gram
kg	Kilogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
µl	Mikrolitre

Kısaltma	Açıklama
DM	Diabetes Mellitus
DN	Diyabetik Nöropati
SEMA	Semaforin
SEMA3A	Semaforin 3A
SEMA4D	Semaforin 4D
SGLT2	Sodium-Glucose Co-Transporter 2
DAPA	Dapagliflozin
BA	Borik Asit
STZ	Streptozotosin
IL-6	Interlökin 6
IL-10	Interlökin 10
TNF-α	Tümör Nekroz Faktörü Alfa
TAS	Total Antioksidan Seviyesi
TOS	Total Oksidan Seviyesi
MDA	Malondialdehit
SOD	Süperoksit Dismutaz
CAT	Katalaz
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
CRP	C-Reaktif Protein
RT-qPCR	Real Time Quantitative Polymerase Chain Reaction
GGT	Gamma-Glutamil Transferaz
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
LDH	Laktat Dehidrogenaz
ALP	Alkalin Fosfataz
D-BIL	Direkt Bilirubin
T-BIL	Total Bilirubin
SPSS	Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı
BA	Borik Asit
CAT	Katalaz
DAPA	Dapagliflozin

DN	Diyabetik Nöropati
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GSH	Glutasyon
HO	Hidrojen Peroksit
MDA	Malondialdehit
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	Nitrik Oksit
OSI	Oksidatif Stres İndeksi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SEMA3A	Semaforin 3A
SOD	Süperoksit Dismutaz
STZ	Streptozotosin
TAS	Toplam Antioksidan Seviyesi
TOS	Toplam Oksidan Seviyesi



1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus (DM), hızla artan yaygınlığıyla önemli bir küresel halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, diyabet hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde giderek yaygınlaşmakta ve ölüm ve hastalık oranlarını önemli ölçüde artırmaktadır. Diyabet, bireylerin yaşam kalitesini düşürmenin yanı sıra sağlık sistemleri üzerinde önemli bir ekonomik yük de oluşturmaktadır.

Uzun vadeli mikro ve makrovasküler komplikasyonlar, diyabetin en önemli sonuçları arasındadır. Nöropati, nefropati ve retinopati gibi komplikasyonlar ise hastalığın en ciddi sonuçları arasında yer almakta ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini gerektirmektedir. Bu bağlamda diyabetin tanımı, tarihçesi, epidemiyolojisi, semptomları ve komplikasyonları hakkında bilgi vermek, bu çalışmanın bilimsel temelini oluşturulması açısından büyük önem taşımaktadır.

1.1. Diabetes Mellitus Nedir?

Diabetes Mellitus (DM), pankreasın salgıladığı insülin hormonunun eksikliği veya etkisizliği sonucu oluşan kronik hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır. American Diabetes Association hastalığıdır (ADA, 2022). Bu hastalık, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını etkileyerek uzun vadede ciddi mikro ve makro vasküler komplikasyonlara yol açabilir.

Etiyolojisine göre Diabetes Mellitus; Tip 1, Tip 2, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik diyabet türleri olarak sınıflandırılmaktadır, Tip 1 Diyabetes Mellitus, otoimmün bir sonuç sonucu pankreastaki beta hücrenin kaybı ile ortaya çıkar ve genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde teşhis edilir (Atkinson ve ark., 2014). Tip 2 Diyabetes Mellitus ise insülin direnci ve kapasitesinin insülin sekresyon bozukluğu ile değişkenliğidir ve daha çok yetişkinlerin yaş aralıkları görülür (DeFronzo ve ark., 2019).

Diyabetin klinik semptomları arasında poliüri, polidipsi, kilo kaybı, yorgunluk ve bulanık görme gibi semptomlar bulunur (ADA, 2022). Uzun vadede diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati gibi komplikasyonlar gelişebilir (Zimmet ve ark., 2021). Diyabetin neden olduğu komplikasyonlar hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiler ve mortalite ve morbidite oranlarını artırır (Nathan, 2020).

Diyabetin patofizyolojisi, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle açıklanmaktadır ve insülin eksikliği veya insülin direnci önemli bir rol oynamaktadır (Saltiel ve Kahn, 2020). Bu bağlamda, insülin sinyal yollarındaki bozukluklar ve proinflamatuvar süreçler diyabetin ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (Hotamisligil, 2022). Son yıllarda diyabet tedavisinde yeni farmakolojik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin gibi) ve çeşitli anti-inflamatuvar ajanlar (borik asit gibi) öne çıkmaktadır (Perkovic ve ark., 2019). Bu tedavi yaklaşımlarının özellikle diyabetik nöropati ve diğer komplikasyonlar üzerindeki etkilerini araştırmak büyük önem taşımaktadır.

1.2. Diabetes Mellitusun Tarihçesi

Diyabet, antik çağlardan beri ciddi bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Hastalık hakkındaki en eski yazılı kayıtlar M.Ö. 1550'lere ait olup Mısır'da yazılmış olan Ebers Papirüsü'nde bulunmuştur. Bu papirüs, sık idrara çıkma ile diyabet benzeri bir durumdan bahseder.



Şekil 1.1. Ebers Papirüsü M.Ö. 1550

Hindular ayrıca Ayur Veda'da bazı insanların idrar yaptığı yerde böceklerin, sineklerin ve karıncaların toplandığını kaydetmişlerdir. MS 5.-6. yüzyıllarda, Hintli doktorlar diyabet hastalarının idrarının tatlı ve bal gibi olduğunu ve karıncaların, sineklerin ve diğer böceklerin bu idrara akın ettiğini fark ettiler. Bu durumu şu şekilde açıklanmıştır.

Bu hastalığın iki formu olduğu belirtilmiştir, bir formda hastalar zayıftır ve çok uzun yaşamadan çabuk ölürlere, diğer formda ise hastalar şişman ve yaşlıdır. Bu tarihsel gözlemler, günümüzdeki modern sınıflandırmada yer alan tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus ayırımına büyük ölçüde benzemektedir.

MS 2. yüzyılda Kapadokyalı Aretaeus, hastalığın et, kol ve bacakların erimesine ve kana geçmesine neden olduğunu belirtmiş ve akma ve boşalma anlamına gelen "diyabet" kelimesini kullanmıştır. İbn-i Sina (980-1037) ilk olarak diyabetik kangreni tanımlamış ve hastalığın nörolojik olabileceğini açıklamıştır. Paracellus (1493-1541) diyabet hastalarına oruç kürleri uygulamış ve sonraki yıllarda diyabet ve tedavisi üzerine çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Thomas Willis, 1675 yılında hastalarının idrarında ve kanında tatlılığı yeniden keşfettiğinde "mellitus" (tatlı) kelimesini ekledi (ilk olarak antik Kızılderililer tarafından keşfedildi). Dobson, kan ve idrarın tatlı tadının nedeninin kanda ve idrarda aşırı şeker bulunması olduğunu ilk kez 1776 yılında doğruladı.

Claude Bernard 1813 ile 1878 yılları arasında bu hastalarda şeker üretiminin arttığını ve merkezi sinir sisteminin bozulduğunu gösterdi. Frederick Banting ve Charles Best tarafından keşfedilen insülin 1921 yılında diyabet tedavisinde kullanılmaya başlandı. Daha sonra oral şeker düzenleyici ilaçlar keşfedildi ve sonraki yıllarda çok faydalı katkılar sağlanmıştır. Diyabetin oluşumu ve hastalık ilerledikçe yarattığı yan etkiler konusunda ışık tutmayı amaçlayan araştırmalar ve tedavisi üzerine çalışmalar devam etmektedir.

1.3. Diabetes Mellitus'un Epidemiyolojisi

Diyabet, hemen hemen tüm ülkelerde en yaygın kronik hastalıklardan biridir ve yaşam tarzı değişiklikleriyle birlikte fiziksel aktivitenin azalması ve obezitenin artmasıyla sayı ve önem kazanmaya devam etmektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun raporuna göre dünya genelinde 463 milyon kişi diyabetle yaşıyor ve bu sayının 2045 yılına kadar 700 milyona ulaşacağı öngörülüyor (IDF, 2021).

Altıncı Diyabet Atlas'ına göre diyabetli yetişkinlerin yaklaşık yarısı (184 milyon) 40 ila 59 yaş arasındadır. Bu yaş grubunun önümüzdeki yıllarda artması bekleniyor. Ayrıca diyabetin %80'den fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir.

Bu yaş grubundaki bireylerin sayısının 2035 yılına kadar 264 milyona çıkması bekleniyor ayrıca 2013-2035 yılları arasında cinsiyetler arası sıklığın önemli ölçüde farklılaşmayacağı tahmin edilmektedir. 2013 yılında erkeklerin sayısı kadınlardan 14 milyon daha fazlaydı (198 milyon erkek, 184 milyon kadın), bu farkın 2035 yılında 15 milyona (303 milyon erkek, 288 milyon kadın) çıkması beklenmektedir Kırsal alanlarda diyabet yaygınlığındaki artış kentsel alanlara göre daha yavaştır. Kentsel alanlarda 246 milyon, kırsal alanlarda ise 136 milyon diyabet hastası yaşamaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde, kentsel alanlarda yaşayan diyabet hastası sayısı 181 milyon, kırsal alanlarda ise 122 milyondur. Bu farkın 2035 yılına kadar daha da artması beklenmektedir.

1.4. Diabetes Mellitusun Yaygın Semptomları

Diabetes mellitus, insülin salgılanmasındaki, insülin etkisindeki veya her ikisindeki kusurlardan kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize bir metabolik hastalıktır American Diabetes Association (ADA, 2022). Bu hastalık ciddi uzun vadeli komplikasyonlara yol açabilir ve erken teşhis tedavi stratejilerinin etkinliğini artırabilir (WHO, 2023). Bu nedenle diyabetin yaygın semptomlarının bilinmesi ve tanınması hem bireyler hem de sağlık profesyonelleri için hastalığın yönetiminde kritik bir rol oynar.

poliüri veya sık idrara çıkmadır. Hiperglisemi nedeniyle böbreklerin glikoz filtrasyon eşiği aşılır ve idrarda fazla glikoz atılır (Zhang ve ark., 2021). Bu vücudun ozmotik diürez yoluyla daha fazla su kaybetmesine ve hastaların sık idrara çıkmasına neden olur.

2. Polidipsi (Aşırı Susama), poliüri sonucu oluşan aşırı sıvı kaybı, hastaların artan susama (polidipsi) hissetmesine neden olur (ADA, 2022). Yüksek glikoz seviyeleri vücuttaki homeostatik dengeyi bozar ve susama hissini artırır.

3. Polifaji (Aşırı Yeme İhtiyacı), diyabetli bireylerde, hücreler glikozu etkili bir şekilde kullanamadığı için enerji ihtiyacı artar ve bu da hastaların sürekli aç hissetmesine neden olur (Chaudhury ve ark., 2017). Polifaji insülin direnci veya insülin eksikliği sonucu ortaya çıkan yaygın semptomlardan biridir.

4. Ani Kilo Kaybı Diyabet, hastalığının erken evrelerinde vücut enerji ihtiyacını kas ve yağ dokularından karşılamaya başlar ve bu da ani kilo kaybına neden olur (WHO, 2023). Bu belirti özellikle tip 1 diyabet hastalarında belirgindir.

5. Kronik Yorgunluk ve Halsizlik, glikoz metabolizmasındaki bozukluk nedeniyle vücudun enerji seviyesi düşer ve hastalar kronik yorgunluk hissederler (Forbes ve Cooper, 2019). Bu durum hem tip 1 hem de tip 2 diyabet hastalarında yaygındır.

6. Bulanık Görme, yüksek kan şekeri seviyeleri göz merceğinde şişmeye neden olabilir ve net görmeyi bozabilir (Zhang ve ark., 2021). Tedavi edilmezse diyabetik retinopati gibi ciddi göz hastalıkları gelişebilir.

7. Gecikmiş Yara İyileşmesi ve Enfeksiyonlara Yatkınlık, diyabetik hastalarda, zayıf kan dolaşımı ve bağışıklık sisteminin baskılanması nedeniyle yara iyileşmesi yavaşlar ve enfeksiyon riski artar (Forbes ve Cooper, 2019). Diyabetik ayak gibi komplikasyonlar bu durumun önemli bir sonucudur.

1.4.1. Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati çocuklarda görme kaybının en yaygın nedenlerinden biridir. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabetik retinopati hastalarının sayısının ilk üç on yılda 15 milyonu aşması beklenmektedir. Başlangıçta, hiperglisemi nedeniyle bazal membran kalınlaşması ve perisit kaybı meydana gelir. Daha ileri evrelerde kılcak mikroanevrizmalar, yeni damar oluşumları (neovaskülarizasyon) ve maküla ödemi gelişir ve ilerlemeye neden olur (Brown ve Jones, 2019). Erken evrelerde belirgin klinik boşluklar görülür, ancak daha sonraki evrelerde hemoraji, vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı gibi kompresyona bağlı olarak kısmi veya tam görme kaybı a gelebilir.

Diyabetik retinopatinin gelişimi için başlıca risk faktörleri arasında düzensiz glisemik kontrol, hipertansiyon, dislipidemi, diyabetik nefropati, erkek cinsiyet, gebelik ve obezite yer alır (Taylor ve ark., 2021).

Diyabetik retinopatiyi önlemek ve ilerlemesini durdurmak için en etkili stratejilerden biri kan şekeri ve kan basıncını düzenli olarak izlemektir. Tedavi seçenekleri arasında retinal lazer fotokoagülasyonu, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri ve aflibercept, bevacizumab ve ranibizumab gibi ajanlar bulunur (Miller ve ark., 2022). Erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları görme kaybını önlemede önemli rol oynar.



Şekil 1.2. Diyabetik retinopatinin (Andaloussi ve Ouchetto, 2022).

1.4.2. Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati, kronik böbrek hastalığı en yaygın görülen biri olarak kabul edilir. Glomerüller bazal membranın kalınlaşması, mezanjiyal genişleme ve glomerülosklerozun ilerleyişidir. Bu değişiklikler glomerüller hipertansiyon ve glomerüller depolama (GFR) yolunu değiştirebilir. diyabetik nefropati genellikle asemptomatiktir ve hastada özdeş nefrotik sendrom gelişebilir (Jones ve ark., 2021). Tip 2 diyabetli tanı anında nefropati mevcut olabilirken, tip 1 diyabette nefropati genellikle tanıdan 15-20 yıl sonra gelişir.

Diyabetin neden olduğu kronik hiperglisemi, protein kinaz C ve poliol yollarını aktive ederek inflamasyona, fibroza ve artmış kılcal geçirgenliğe yol açar (Taylor ve ark., 2021). Bu süreç albüminüriye yol açar. Hafif albüminüri 24 saatlik idrarda ≥ 30 mg/gün, orta albüminüri 30-299 mg/gün ve şiddetli albüminüri ≥ 300 mg/gün olarak sınıflandırılır. Diyabetik nefropatiyi önlemek ve ilerlemesini geciktirmek için kan basıncını ve glisemik kontrolü korumak kritik öneme sahiptir. Mikroalbüminüri mevcutsa, birincil tedavi olarak ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler) önerilir. Ek olarak, SGLT-2 inhibitörleri GFR ≥ 20 ml/dk ve idrar albümin/kreatinin oranı ≥ 200 mg/gün olan hastalarda böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatır (Miller ve ark., 2022). Fineronon gibi mineralokortikoid reseptör antagonistleri de nefropati ve kardiyovasküler olaylara ilerleme riskini azaltmada etkili olabilir.

Diyabet, yetersiz insülin üretimi veya insülinin vücutta etkisiz hale gelmesi ve metabolizmayı bozması sonucu gelişen bir hastalıktır. Diyabet dünyada hızla yayılıyor ve özellikle gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre diyabet dünya çapında 463 milyon kişiyi etkiliyor ve bu sayının 2045 yılına kadar 700 milyona çıkması bekleniyor. Tedavi edilmezse diyabet böbrek yetmezliği, körlük,

kalp hastalığı ve felç gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (ADA, 2022). Bu komplikasyonların en yaygın olanlarından biri diyabetik nöropatidir.

1.5. Diabetes Mellitus'un Tedavi Olanakları

Diyabetes mellitus tedavisinin temel amacı, kan şekeri düzeylerini normal sınırlar içinde tutarak akut komplikasyonları önlemek ve uzun vadeli mikro ve makrovasküler komplikasyon riskini azaltmaktır (ADA, 2022). Tedavi yaklaşımları, yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedavi ve gerektiğinde insülin uygulamasına dayanmaktadır.

Yaşam tarzı değişiklikleri özellikle tip 2 diyabetin yönetilmesinde ilk adım olarak kabul ediliyor. Düzenli fiziksel aktivite, sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve kilo kontrolü, insülin duyarlılığını artırarak glisemik kontrolün sağlanmasında kritik rol oynamaktadır. Sigarayı bırakmak ve alkol tüketimini sınırlamak da diyabet komplikasyonlarının önlenmesine önemli ölçüde katkıda bulunur.

Hastalığın türüne ve seyrine bağlı olarak farmakolojik tedavide çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Oral antidiyabetik ajanlar arasında metformin, insülin duyarlılığını artırması ve kardiyovasküler koruyucu etkileri nedeniyle ilk tercih edilen ilaçtır. Ayrıca, SGLT2 inhibitörleri (örneğin; dapagliflozin, empagliflozin), ve GLP-1 reseptör agonistleri son yıllarda diyabet tedavisinde giderek daha önemli hale gelmiş olup, sadece glisemik kontrolü iyileştirmeyi değil, aynı zamanda kardiyovasküler ve renal komplikasyonları azaltmayı da amaçlamaktadır (Zinman ve ark., 2015; Perkovic ve ark., 2019).

İnsülin, tip 1 diyabet tedavisinin temel bir bileşenidir. Modern insülin analogları ve insülin pompaları, daha fizyolojik insülin taklitleri sağlayarak yaşam kalitesini artırır (Atkinson ve ark., 2014). Tip 2 diyabette hastalığın ilerlemesiyle birlikte insülin tedavisine ihtiyaç duyulabilir.

Sonuç olarak, diyabet tedavisi kişiye özel bir yaklaşım gerektirir. Yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedavi seçenekleri ve insülin uygulamasının uygun bir kombinasyonu, hem glisemik kontrolü sağlayabilir hem de uzun vadeli komplikasyonların gelişimini önemli ölçüde azaltabilir (ADA, 2022).

1.5.1. Diyabetik nefropatinin tedavi olanakları

Diyabetik nefropati, diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biri ve son dönem böbrek yetmezliğinin önde gelen nedenidir. Tedavinin temel hedefleri hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, proteinüriyi azaltmak ve böbrek fonksiyonunu korumaktır (Tuttle ve ark., 2014).

Glisemik kontrol: Kan şekeri seviyelerinin iyi kontrolü, diyabetik nefropatinin hem başlangıcını geciktirebilir hem de ilerlemesini yavaşlatabilir. Çalışmalar, HbA1c seviyelerini düşürmenin mikroalbuminüri riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.

Kan basıncı kontrolü: Hipertansiyonun kontrolü, diyabetik nefropatinin ilerlemesini önlemede kritik bir faktördür. Özellikle, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) inhibitörleri; ACE inhibitörleri (örn. enalapril) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB'ler; örn. losartan), proteinüri azaltıcı ve nefroprotektif etkileri nedeniyle tercih edilir.

Lipid düzeylerinin düzenlenmesi: Dislipidemi nefropatinin ilerlemesinde rol oynar. Statin tedavisi böbrek fonksiyonunu korurken kardiyovasküler riski azaltabilir (Colhoun ve ark., 2004).

Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri: Özellikle ileri evrelerde böbrek yükünü azaltmak için protein kısıtlaması önerilir. Ayrıca, sodyum alımını azaltmak kan basıncını düzenlemeye yardımcı olur. Egzersiz ve kilo kontrolü de genel metabolik dengeyi destekler.

Yeni tedavi yaklaşımları: SGLT2 inhibitörleri (örn. dapagliflozin, empagliflozin). Glikoz atılımını artırarak glisemik kontrol sağlarlar ve böbrek üzerindeki hemodinamik basıncı azaltarak nefroprotektif etkiler gösterirler (Heerspink ve ark., 2020). GLP-1 reseptör agonistleri Glisemik kontrolün ötesinde böbrek üzerinde anti-inflamatuar ve anti-fibrotik etkiler gösterirler Anti-fibrotik ve anti-inflamatuar ajanlar, araştırma aşamasında olan bu ilaçlar, özellikle ileri nefropatide fibroz sürecini durdurmak için umut vericidir.

1.5.2. Diyabetik retinopatinin tedavi olanakları

Diyabetik retinopati, diyabetle ilişkili retina kan damarı hasarının bir komplikasyonudur ve görme kaybının önde gelen nedenlerinden biridir. Tedavi yaklaşımları hastalığın evresine ve retina üzerindeki etkilerine bağlı olarak değişir.

Lazer fotokoagülasyon tedavisi: Proliferatif retinopati ve maküla ödemi için yaygın olarak kullanılan bir tedavi. Lazer kanamayı ve retina dekolmanını önlemek için retinadaki anormal kan damarlarını hedef alır.

Anti-vegf terapisi: Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) inhibitörleri (örneğin, ranibizumab, aflibercept) maküla ödemi ve proliferatif retinopati tedavisinde etkilidir. Göz içi enjeksiyonla uygulanırlar ve görme keskinliğini artırabilirler.

Vitrektomi: İleri retinopati vakalarında, özellikle vitreus hemorajisi veya traksiyonel retina dekolmanı gibi komplikasyonların varlığında, vitreusun cerrahi olarak çıkarılması önerilir.

Yaşam tarzı değişiklikleri ve izleme: Diyabetik retinopati sinsice ilerlediğinden, düzenli fundus muayeneleri yapılmalıdır. Ayrıca sigarayı bırakmak, sağlıklı beslenme ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir.

1.6. Nöropatinin Tanım ve Klinik Önemi

Diyabetik nöropati (DN), diyabetin sinir sistemi üzerindeki etkileri sonucu gelişen ilerleyici ve heterojen bir sinir hasarı durumları grubudur. En yaygın diyabetik komplikasyonlardan biridir ve hem tip 1 hem de tip 2 diyabetli hastalarda görülür. Nöropati genellikle distal simetrik polinöropati olarak başlar ve özellikle alt ekstremitelerde duyuşsal kayıp, yanma, karıncalanma ve ağrı ile kendini gösterir.

1.6.1. Nöropatinin sınıflandırılması

Diyabetik nöropati çok çeşitli klinik sunumlarla ortaya çıkabilir. Nöropatinin başlıca tipleri şunlardır:

Distal simetrik polinöropati (DSPN): Bu en yaygın formdur. Genellikle "çorap ve eldiven" dağılımında uyuşma ve yanma ile ortaya çıkar.

Otonomik nöropati: Kardiyovasküler sistem, sindirim sistemi, mesane ve cinsel fonksiyonları etkileyebilir. Sessiz miyokard enfarktüsü riski taşır.

Fokal ve multifokal nöropatiler: Kranial sinir tutulumları femoral nöropati gibi lokalize sinir hasarı şeklinde ortaya çıkar.

1.6.2. DN'nin patofizyolojisi

Diyabetik nöropatide sinir hasarı birçok metabolik ve vasküler mekanizmanın etkisi altında gelişir:

Hiperglisemiye bağlı oksidatif stres: Artan serbest radikal üretimi nöronlarda hasara yol açar (Brownlee, 2005).

Poliol yolunun aktivasyonu: Glikoz, sinir hücrelerinde ozmotik stres yaratarak sorbitole dönüştürülür.

Protein glikasyon ürünleri (AGE'ler): Bu bileşikler nöronların yapısal ve işlevsel bütünlüğünü bozar.

Sinirsel iskemi: Kılcal bazal membran kalınlaşması ve endotel hasarı sinirlere yeterli oksijen iletimini engeller (Pop-Busui ve ark., 2017).

1.6.3 Diyabetik nöropatinin epidemiyolojisi

Diyabetik nöropati (DN), diyabetin en yaygın ve ciddi mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Tip 1 ve tip 2 diyabetli bireylerde periferik sinir sistemini etkiler ve yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltır. Epidemiyolojik çalışmalar, diyabet hastalarının yaklaşık %50'sinin yaşamları boyunca bir tür nöropatik komplikasyon geliştirdiğini göstermektedir

DN prevalansı tanı zamanına, hastanın yaşına glisemik kontrol düzeyine, hipertansiyona ve hiperlipidemi gibi ek risk faktörlerine bağlı olarak değişir. Nöropati, tip 2 diyabetli bireylerde diyabet tanısı konulmadan önce bile başlayabilir. Bunun başlıca nedeni, tip 2 diyabetin sinsi bir seyir izlemesi ve hastaların tanı konulmadan önce uzun süre hiperglisemik kalabilmesidir (Tesfaye ve Selvarajah, 2012).

Çalışmalar, DN'nin en sık görülen alt tipi olan distal simetrik polinöropatinin diyabetik hastaların %30-50'sinde geliştiğini göstermektedir, özellikle ayaklarda uyuşma, yanma ve batma gibi semptomlarla kendini gösterir ve ciddi morbiditeye neden olabilir. Ayrıca, diyabetik kardiyovasküler otonomik nöropati mortalite riskini artıran ciddi bir hastalıktır.

Diyabetik nöropatinin prevalansı coğrafi bölgelere göre de değişmektedir. Gerçek prevalans, sınırlı tanı ve izleme olanakları nedeniyle gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olabilir. Ayrıca nöropati yaşlı bireylerde ve uzun süredir diyabeti olanlarda daha yaygındır.

Erkek cinsiyeti zayıf metabolik kontrol sigara kullanımı ve obezite gibi faktörler de nöropati geliştirme riskini artırır. Bu nedenle risk faktörlerini epidemiyolojik bir bakış açısıyla belirlemek erken tanı ve önleyici stratejilerin geliştirilmesi için kritik öneme sahiptir (Feldman ve ark., 2019).

1.6.4. Semptomlar ve klinik bulgular

Diyabetik nöropatinin belirtileri nöropati türüne göre değişir, ancak genel olarak aşağıdaki gibidir:

Duyusal bozukluklar: Uyuşma, yanma, karıncalanma, "iğne batması" hissi.

Ağrı: Keskin veya batıcı nöropatik ağrı, genellikle geceleri daha kötü.

Motor fonksiyon kaybı: Kas zayıflığı, düşme riski.

Refleks bozukluğu: Özellikle Aşil refleksi.

Otonomik bulgular: Ortostatik hipotansiyon, gastroparezi, terleme bozuklukları, erektil disfonksiyon.

1.6.5. DN'nin tedavi yöntemleri

Diyabetik nöropatinin tedavisindeki temel amaç hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, semptomları hafifletmek ve yaşam kalitesini iyileştirmektir. Tam bir

iyileşme sağlayan bir tedavi yöntemi olmasa da, multidisipliner yaklaşımlar sayesinde hastalık yönetimi mümkün hale gelmiştir (Pop-Busui ve ark., 2017).

Farmakolojik tedavi: Diyabetik nöropatiden kaynaklanan ağrı, yaşam kalitesini ciddi şekilde bozabilir. Bu nedenle semptomatik tedavi büyük önem taşır. En sık kullanılan ilaçlar şunlardır:

- Antidepresanlar: Trisiklik antidepresanlar (örn. amitriptilin) ve serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'ler; duloksetin gibi) nöropatik ağrıyı tedavi etmede etkilidir.
- Antikonvülzanlar: Pregabalin ve gabapentin gibi antiepileptik ilaçlar sinir ağrısını kontrol etmek için yaygın olarak kullanılır.
- Topikal ajanlar: Kapsaisin kremi ve lidokain bantları lokalize ağrı için etkilidir.
- Opioidler: Tramadol gibi zayıf opioidler dirençli vakalarda kullanılabilir, ancak bağımlılık riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Farmakolojik olmayan tedaviler

- Fizik tedavi ve egzersiz: Özellikle kas zayıflığı olan bireylerde hareket kabiliyetini ve dengeyi iyileştirebilir.
- Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS): Bazı çalışmalarda ağrı kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir.
- Psikolojik destek ve bilişsel davranışçı terapi: Psikolojik destek, kronik ağrı yaşayan bireyler için tedavinin önemli bir parçasıdır.

Yeni yaklaşımlar ve araştırmalar: Son yıllarda antioksidanlar (örn. alfa-lipoik asit), benfotiamin, SGLT2 inhibitörleri (örn. dapagliflozin) ve borik asit gibi moleküller nöropatiye karşı potansiyel tedavi ajanları olarak araştırılmıştır. Bu ajanların oksidatif stresi azaltarak ve nörotrofik destek sağlayarak sinir hasarını önleyebileceği düşünülmektedir (Callaghan ve ark., 2012).

1.7. Oksidatif Stres ve Semaforinlerin Rolü

Oksidatif stres hücrel homeostaz bozulduğunda ve reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ile antioksidan savunma kapasitesi arasındaki denge bozulduğunda ortaya çıkar. ROS, süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (HO) ve hidroksil radikali (OH) gibi oldukça reaktif molekülleri içerir. Bu türler normal metabolik süreçler sırasında mitokondriyal elektron taşıma zincirinde düşük seviyelerde üretilir ve hücre içi sinyal yollarında düzenleyici bir rol oynar. Ancak diyabet gibi patolojik durumlarda, aşırı glikoz metabolizması ve mitokondriyal aşırı yüklenme, ROS üretimini kontrolsüz bir şekilde artırır.

Hücreler bu zararlı etkileri sınırlamak için enzimatik antioksidan savunma sistemlerine sahiptir. Süperoksit Dismutaz (SOD), süperoksit radikalini HO ye dönüştürerek ilk detoksifikasyon adımını gerçekleştirir. Katalaz (CAT) daha sonra HO yi su ve oksijene parçalar. Glutasyon Peroksidaz (GP), özellikle lipit peroksidasyonunu önleyerek membran bütünlüğünü korur. Ayrıca, glutasyon (GSH), tiyoredoksin sistemi ve peroksiredoksinler, ROS tamponlamasında kritik roller oynar (Forbes ve Cooper 2019).

Oksidatif stres, diyabetik nöropatinin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Kronik hiperglisemi, hücre içinde reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırarak lipit peroksidasyonuna, DNA hasarına ve protein yapısal bozulmasına yol açar (Brownlee, 2005). Sinir hücreleri, yüksek metabolik aktiviteleri nedeniyle oksidatif hasara karşı daha savunmasızdır. Artan oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyona, apoptoza ve sinir hücrelerinde artan inflamatuvar yanıtlara yol açar (Forbes ve Cooper, 2019). Bu süreçler, diyabetik nöropatinin ilerlemesindeki temel mekanizmalar arasındadır.

Son yıllarda, semaforin ailesinin üyelerinin nöronal gelişim ve yaralanma sonrası rejenerasyonda önemli düzenleyici roller oynadığı kabul edilmiştir. Semaforinler, özellikle SEMA3A, SEMA4D ve SEMA7A, nöronal hücrelerde akson rehberliği, sinaptik plastisite ve bağışıklık tepkisi düzenlemesinde rol oynar (Wang ve ark., 2021). Diyabetik ortamda, semaforinlerin anormal ekspresyonu nöronal rejenerasyonu baskılar ve nöropatik semptomları şiddetlendirir (Zhang ve ark., 2018).

Oksidatif stresin semaforin ekspresyonunu artırarak sinir hasarını şiddetlendirebileceği de öne sürülmüştür. Bu nedenle hem oksidatif stresi azaltan hem de

semaforin sinyal yollarını düzenleyen terapötik ajanlar, diyabetik nöropatinin tedavisi için potansiyel hedefler olabilir (Forbes ve Cooper, 2019; Wang ve ark., 2021).

1. 8. Borik Asidin Özellikleri

Borik asit (H_3BO_3), düşük çözünürlüğe sahip, tatsız ve kokusuz, zayıf bir inorganik asittir. Doğada beyaz kristaller veya toz halinde bulunur doğada yaygın olarak bulunur, Türkiye, ABD ve Arjantin gibi ülkelerde zengin rezervlere sahiptir ve cam, seramik ve dezenfektan gibi alanlarda endüstriyel öneme sahiptir. Kimyasal olarak klasik bir Bronsted asidi olmayıp, su moleküllerinden OH^- iyonlarını soyutlayarak bir Lewis asidi gibi davranır ve poliollerle kompleks oluşturma yeteneği ile bilinir ısıtıldığında metabolik aside ve daha sonra bor oksit türevlerine dönüşür. Biyolojik olarak bor ve borik asit oksidatif stresi azaltmada, antioksidan savunma (SOD, CAT, GP) sistemlerini güçlendirmede ve sinir hücrelerini serbest radikal hasarına karşı korumada rol oynar Sinir iletim hızını artırarak ve inflamasyonu baskılayarak deneysel modellerde nöroprotektif etkileri gösterilmiş olup, bu sayede diyabetik nöropati gibi oksidatif stresle ilişkili bozukluklarda tedavi edici potansiyeli ön plana çıkarılmıştır (Yıldırım ve ark., 2022; Sohail ve ark., 2022; Hunt, 2012). Borik asit özellikle oksidatif stresle ilişkili hastalıklarda belirgin biyolojik koruyucu özelliklere sahiptir. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GP) aktivitelerini artırarak antioksidan savunma mekanizmaları üzerinde olumlu etkiler gösterirken, lipid peroksidasyonunun bir belirteci olan malondialdehit (MDA) seviyesini düşürerek hücre zarı bütünlüğünü korur ve serbest radikal kaynaklı DNA ve protein hasarını önler. Deneysel nöropati modellerinde borik asit uygulaması sinir iletim hızını artırmış, ağrı eşiğini yükseltmiş ve yapısal dejenerasyonu hafifletmiştir. Bu özellikler onu diyabetik nöropati gibi kronik hiperglisemi kaynaklı oksidatif stres bozukluklarında önemli bir nöroprotektif ajan haline getirir. Ayrıca bor inflamatuvar yanıtları düzenleyerek bağışıklık modülasyonu sağlar ve proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak sinir hücrelerine verilen hasarı sınırlayabilir. Düşük toksisitesi çevresel biyoyumluluğu ve vücutta güvenli sınırlar içinde yararlı etkilerinin bulunması, borik asidi gelecekte hem tamamlayıcı bir tedavi ajanı hem de potansiyel bir farmakolojik molekül adayı haline getirmiştir (Yıldırım ve ark., 2022; Sohail ve ark., 2022; Hunt, 2012).

Dapagliflozin, tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan oral bir antidiyabetiktir. Böbreklerdeki sodyum-glikoz kotransporter-2 (SGLT2) proteinlerini inhibe ederek proksimal tübüllerde glikoz geri emilimini önler ve böylece idrarla glikoz atılımını artırır. Antihiperglisemik etkisinin yanı sıra, glisemik kontrolden bağımsız kardiyovasküler ve böbrek koruyucu özellikleri nedeniyle modern diyabet yönetiminde önemli bir yere sahiptir. Klinik çalışmalar, dapagliflozinin HbA1c düzeylerini düşürdüğünü, insülin direncini azalttığını, hafif kilo kaybına neden olduğunu ve sodyum-glikoz koekskresyonu nedeniyle kan basıncını düşürdüğünü göstermiştir. Ayrıca, DAPA-HF çalışması, dapagliflozinin ejeksiyon fraksiyonu düşük kalp yetmezliği hastalarında mortalite ve hastaneye yatış riskini azalttığını, DAPA-CKD çalışması ise kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlattığını ve böbrek fonksiyonunu koruduğunu göstermiştir. Bu çok yönlü etkiler, dapagliflozini sadece tip 2 diyabetin yönetiminde değil aynı zamanda kardiyorenal koruma stratejilerinde de vazgeçilmez bir tedavi seçeneği haline getirmiştir (Heerspink ve ark., 2020).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Diyabet İle İlgili Çalışmalar

Brownlee (2005)'nin hiperglisemi ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanistik modelinde, yüksek glukoz düzeylerinin hücresele düzeyde oksidatif stres ve DNA hasarına yol açtığını ortaya koymuştur. Bu çalışmada artan NADPH oksidaz aktivasyonu ve buna bağılı olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretiminin, hücrelerde apoptoz ve nörodejenerasyon süreçlerini tetiklediği belirtilmiştir. Brownlee, bu mekanizmanın diyabetik komplikasyonların temelinde yer alan ortak patofizyolojik yolak olduğunu vurgulamıştır. Söz konusu model literatürde "Brownlee Modeli" olarak tanımlanmış olup, diyabetik nöropati ve nefropati tedavilerinde oksidatif stresin azaltılmasına yönelik terapötik stratejilerin gelişmesinde önemli bir teorik temel oluşturmuştur.

Pasterkamp ve Giger (2009), nöronal rehberlik süreçlerinde görev alan Sınıf 3 Semaforinlerin, özellikle Semaforin-3A (SEMA3A)'nın sinir rejenerasyonu üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Bu araştırmada, SEMA3A'nın Plexin-Neuropilin-1 (Nrp1) reseptör kompleksine bağlanarak akson büyüme konilerinin çökmesine neden olduğu ve bu yolla akson uzamasını baskıladığı ortaya konmuştur. Çalışma, bu mekanizmanın sinir sistemi hasarlarında rejeneratif süreci sınırladığını ve özellikle diyabetik nöropati olgularında akson onarımının yetersizliğini açıklayan temel bir biyolojik model sunduğunu göstermektedir.

Cerani ve ark. (2013), diyabetik fare modelleri üzerinde yürüttükleri deneysel çalışmada Semaforin-3A (SEMA3A)'nın retinal vasküler geçirgenlik ve nöroprotektif bariyer üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmada, SEMA3A'nın aşırı ekspresyonunun damar geçirgenliğini artırarak hem vasküler hem de nöral bütünlüğü bozduğu belirlenmiştir. Buna karşılık anti-SEMA3A tedavisi uygulanan gruplarda damar sızıntısının azaldığı ve nöral yapıların korunduğu gözlenmiştir. Elde edilen bulgular, SEMA3A'nın yalnızca bir nöronal yönlendirme molekülü değil, aynı zamanda mikrovasküler homeostazın temel düzenleyicilerinden biri olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmanın sonuçları, SEMA3A inhibitörlerinin diyabetik retinopati ve nöropati tedavisinde yeni ve umut vadeden terapötik stratejiler olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Aggarwal ve ark. (2015), semaforin-3A (SEMA3A) ekspresyonunun diyabetik nefropati patogenezindeki rolünü değerlendirmek amacıyla insan böbrek biyopsileri ve diyabetik hayvan modelleri üzerinde kapsamlı bir çalışma gerçekleştirmiştir. Bulgular podositlerde artan SEMA3A ekspresyonunun glomerüler filtrasyon bariyerinin bozulması, glomerüler skleroz ve proteinüri gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca SEMA3A sinyallesinin modülasyonunun dokusal hasarın şiddetini etkilediği belirlenmiştir. Çalışmanın sonucu, SEMA3A sinyal yolunun ileri evre diyabetik nefropatide terapötik bir hedef olabileceğini ortaya koymakta ve anti-SEMA3A temelli stratejilerin tedavi alanında umut verici olabileceğini göstermektedir.

Kwon ve ark. (2016)'nın semaforin-3A (SEMA3A) düzeylerinin diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarla ilişkisini belirlemek amacıyla tip 2 diyabetli (T2DM) bireylerde yürüttükleri klinik kesitsel çalışmada, plazma SEMA3A konsantrasyonlarını ölçmüşlerdir. Çalışma, 100'ün üzerinde katılımcıdan oluşan bir klinik kohort üzerinde gerçekleştirilmiş ve farklı alt gruplar arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Elde edilen bulgular, SEMA3A düzeylerinin proliferatif diyabetik retinopati (DR) ve diyabetik nefropati (albüminüri) fenotipleriyle anlamlı biçimde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmanın sonuçları, plazma SEMA3A'nın diyabetik komplikasyonların değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermekte ve bu ilişkinin doğrulanması için prospektif öngörü çalışmaları yapılmasını önermektedir.

Wu ve ark. (2018), yüksek glikoz düzeylerinin mTOR-SEMA3A sinyal yolları üzerinden küçük lif nöropatisine etkisini araştırmak amacıyla insan deri biyopsileri, streptozotosin (STZ) ile diyabet oluşturulmuş fare modelleri ve HaCaT keratinosit hücre hattı kullanılarak çok kollu deneysel bir çalışma yürütmüşlerdir. Bulgular yüksek glikoz koşullarının mTOR aktivasyonunu artırarak SEMA3A ekspresyonunu uyardığını ve bunun sonucunda diyabetik bireylerin derisinde intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun (IENFD) azaldığını göstermiştir. Ayrıca, rapamisin (mTOR inhibitörü) uygulamasının SEMA3A ekspresyonunu baskılayarak küçük lif nöropatisini hafiflettiği belirlenmiştir. Araştırmanın sonuçları, mTOR-SEMA3A ekseninin diyabetik nöropati patogenezinde önemli bir terapötik hedef olabileceğini ve mTOR inhibitörleri ile SEMA3A modülasyonunun gelecekteki klinik araştırmalarda umut vadeden stratejiler olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymuştur.

Rojas ve ark. (2018), hipoksiyle indüklenebilir faktör-1 alfa (HIF-1 α) aktivitesinin diyabetik periferik nöropati (DPN) üzerindeki koruyucu etkilerini araştırmak amacıyla kemirgen ve genetik modeller kullanarak deneysel bir çalışma yürütmüşlerdir. Araştırma bulguları HIF-1 α aktivasyonunun reaktif oksijen türleri (ROS) birikimini baskıladığını ve bu mekanizma aracılığıyla duyuşsal nöronları oksidatif strese bağlı hasara karşı koruduğunu göstermiştir. Buna karşılık, HIF-1 α aktivitesinin azalmasının oksidatif stres aracılı nöronal hasarı artırarak diyabetik nöropati gelişimini hızlandırdığı saptanmıştır. Elde edilen sonuçlar HIF-1 α sinyal yolunun düzenlenmesinin DPN tedavisinde önemli bir hedef olabileceğini ve antioksidan temelli yaklaşımların nöroprotektif potansiyelinin değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.

Feldman ve ark. (2019), diyabetik nöropatinin patofizyolojisini açıklamak amacıyla insan ve hayvan modellerinden elde edilen verilerin değerlendirildiği kapsamlı bir meta-analiz çalışması yürütmüşlerdir. Bulgular oksidatif stres inflamatuvar sinyal yolları mitokondriyal disfonksiyon ve ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) birikiminin diyabetik nöropatinin gelişiminde temel patojenetik mekanizmalar olduğunu ortaya koymuştur. Bu süreçlerin sonucunda sinir iletim hızında azalma ve aksonal bütünlükte bozulma gözlenmiştir. Ayrıca oksidatif stres ile SEMA3A sinyal iletimi arasındaki karşılıklı etkileşimin akson onarımını engelleyen bir geri bildirim döngüsü oluşturabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmanın antioksidan, anti-inflamatuvar ve SEMA3A modülatörlerinin birlikte kullanıldığı yeni nesil terapötik yaklaşımların diyabetik nöropati tedavisinde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Forbes ve Cooper (2019), oksidatif stres ve inflamasyonun diyabetik komplikasyonların oluşumundaki rolünü açıklamak amacıyla serbest radikallerin biyolojik etkilerini değerlendiren kapsamlı bir inceleme çalışması yürütmüşlerdir. Araştırmada, kronik hipergliseminin nükleer faktör kappa-B (NF- κ B) ve interlökin-6 (IL-6) aktivasyonunu artırarak sinir hücrelerinde apoptozu tetiklediği belirlenmiştir. Çalışma bu süreçlerin oksidatif stres aracılığıyla nöronal hasarı güçlendirdiğini ve diyabetik nöropati gelişiminde temel patojenetik mekanizmalar arasında yer aldığını göstermiştir. Ayrıca antioksidan tedavi yaklaşımlarının bu mekanizmaları baskılayarak hücrel hasarı azalttığı saptanmıştır. Elde edilen veriler oksidatif stresin semaforin sinyal yollarını dolaylı biçimde aktive edebileceğini ve bu etkileşimin sinir rejenerasyon süreçlerini olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Cherney ve Perkins (2020), klinik derlemesinde, çok merkezli randomize kontrollü çalışmaların verileri birleştirilerek SGLT2 inhibitörlerinin –özellikle dapagliflozin ve empagliflozin– böbrek, kalp ve sinir sistemi üzerindeki koruyucu etkileri irdelenmiştir, bu analizde inflamasyon oksidatif stres ile endotel disfonksiyonunun azaltılmasının glisemik kontrolden bağımsız bir organ koruma mekanizması sunduğu ortaya konmuştur, hastalar arasında eGFR düşüş hızının yavaşladığı ve oksidatif stres belirteçleri olan MDA ile NOX4 düzeylerinde azalma saptandığı belirtilmiştir, söz konusu etkilerin yalnızca glisemik düzenlemeden değil, aynı zamanda hücrel enerji metabolizması ile mitokondriyal fonksiyonda gözlenen iyileşmelerden de kaynaklandığı ileri sürülmüştür; dapagliflozinin diyabetik nöropati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonlara yönelik potansiyel koruyucu rolleri ise gelecekteki araştırmalarda detaylı olarak değerlendirilmelidir.

Lu ve ark. (2020)'nın semaforinler ve metabolik hastalıklar üzerine kapsamlı bir inceleme sunmakta olup, bu çalışmada tasarım ve model olarak inceleme yaklaşımı benimsenmiştir. Temel bulgular, SEMA3A/Nrp1 dahil olmak üzere semaforin yollarının oksidatif stres, inflamasyon ve mikrovasküler disfonksiyon ile güçlü bir ilişki içinde olduğunu ortaya koymakta bu ilişki özellikle diyabetik nefropati (DN), diyabetik retinopati (DR) ve diyabetik nöropati (DNef) gibi komplikasyonlarda belirginleşmektedir. Bu bağlamda, semaforin hedefli tedavilerin potansiyelini değerlendirmek üzere mekanik ve klinik köprüleme çalışmalarına acil ihtiyaç duyulduğu önerilmektedir.

Wang ve ark. (2021), SEMA3A ile hücrel stres tepkisi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu kapsamda diyabetik böbrek hastalığında SEMA3A sinyal yolunun rolünü ve dapagliflozinin bu yol üzerindeki etkilerini değerlendiren bir deneysel çalışma tasarlanmıştır. Elde edilen temel bulgulara göre, dapagliflozin SEMA3A ekspresyonunu anlamlı ölçüde azaltmış, oksidatif stres belirteçleri olan reaktif oksijen türleri (ROS) ile malondialdehit (MDA) seviyelerini düşürmüş ve hücrel otofajiyi artırmıştır, bu sonuçlar dapagliflozinin antioksidan ve nöroprotektif özelliklerinin glisemik kontrolden bağımsız olarak işlev gördüğünü ortaya koymaktadır.

Carulli ve ark. (2021), yetişkin sinir sisteminde semaforinlerin işlevlerini incelemiştir; bu bağlamda SEMA3A'nın sinaptik plastisite ile onarım süreçlerindeki rolü deneysel bir modelle araştırılmıştır. Çalışmada, SEMA3A aktivitesindeki artışın akson

büyümesini baskıladığı gözlemlenirken, inhibitör blokajın uygulanmasıyla sinir rejenerasyonunun belirgin şekilde kolaylaştığı tespit edilmiştir. Bu bulgular doğrultusunda, SEMA3A'nın nöroinflamatuvar hastalıklarda potansiyel bir terapötik hedef olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.

Poitras ve ark. (2021), bu çalışma kapsamında araştırmacılar, diyabetik nöropati (DN) tedavisinde yeni nöroprotektif yaklaşımları ele almışlardır. Bu derleme son on yıldaki klinik ve deneysel nöroprotektif tedavi stratejilerini kapsamlı bir şekilde analiz etmekte olup, SGLT2 inhibitörleri, GLP-1 agonistleri ve antioksidan ajanların sinir onarım süreçlerinde birbirini tamamlayan etkiler sergilediğini ortaya koymaktadır. Bunun yanı sıra, bu ajanların hücre içi kalsiyum homeostazını mitokondriyal biyogenezi ve enerji metabolizmasını olumlu yönde düzenlediği bildirilmiştir.

Xie ve ark. (2022), SGLT2 inhibitörlerinin diyabetik periferik nöropati (DPN) üzerindeki etkilerini sistematik inceleme ve meta-analizle klinik çalışmalar temelinde değerlendirmiş; inhibitörlerin sinir iletim hızı ile klinik nöropati skorlarında iyileşme sağladığı ve kabul edilebilir güvenlik profili sergilediği saptanmış, ancak daha uzun takip süreli ve standart sonuçlu randomize kontrollü çalışmalara (RCT) gereksinim duyulduğu vurgulanmıştır. Bu bağlamda çok merkezli randomize plasebo kontrollü bir RCT'de kronik böbrek hastalığı olan yaklaşık 4.300 hasta ortalama 2,4 yıl izlenmiş dapagliflozin glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) düşüşünü ve renal/kardiyovasküler bileşik sonuçları glisemiden bağımsız olarak önemli ölçüde azaltmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar ise, SGLT2 inhibitörlerinin organ koruyucu etkileri bulunduğu ve diyabetik nefropatide oksidatif stres-inflamasyon eksenine dolaylı katkı potansiyeli taşıdığı önerilmektedir.

Yıldırım ve ark. (2022), borik asidin sıçanlarda cisplatin kaynaklı periferik nöropati üzerindeki nöroprotektif potansiyelini değerlendirmişlerdir. Çok kollu deneysel desende gerçekleştirilen bu çalışmada, davranışsal testler, elektrofizyolojik ölçümler ve histolojik analizler yürütülmüştür. Araştırma sonuçları borik asit uygulamasını takiben motor ileti hızında iyileşme allodini şiddetinde azalma malondialdehit (MDA) düzeylerinde düşüş ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinde artış gözlemlendiğini ortaya koymuştur. Ayrıca histopatolojik incelemelerde sinir dokusundaki hasarın borik asit ile belirgin şekilde hafiflediği tespit edilmiştir. Bu bulgular ışığında, borik asidin oksidatif stresi baskılama mekanizması üzerinden nöroprotektif etki gösterdiği ve

diyabetik nöropati gibi patolojilerde tamamlayıcı bir ajan olarak kullanılabilmesi için klinik öncesi ve klinik çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Donoiu ve ark. (2023), STZ kaynaklı diyabetli fareler üzerinde yürüttükleri çok kollu bir hayvan çalışmasında, Dapagliflozin (DAPA) tedavisinin kalp ve böbrek sinirleri üzerindeki etkilerini incelemiştir. Bu çalışmanın temel bulguları ise, DAPA'nın kalp ve böbrekteki sinir lifi yoğunluğunu koruduğunu ve sinir hasarını hiperglisemiden bağımsız olarak azalttığını göstermiştir. Bu nöroprotektif etkilerin, insan diyabetik nöropati (DN) çalışmalarında translasyonel olarak test edilmesi önerilmektedir.

Uçar ve ark. (2023), tip 2 diyabetli bireyler üzerine kurguladığı klinik çalışmanın anlatısı, 4 haftalık bir SGLT2 inhalasyon tedavisinin serbest radikal belirteçleri üzerindeki etkilerini inceleme süreciyle başlar. Bu müdahale sonucunda elde edilen bulgular, özellikle hidroksil radikali (OH) ile ilişkili oksidatif stres belirteçlerinde dikkate değer bir azalma yaşandığını ortaya koymuştur. Buna paralel olarak, nöropati ve nefropatiyle bağlantılı spesifik biyobelirteçlerde de bir iyileşme profili gözlemlenmiştir. Ancak bu anlatı, kısa dönemli bulguların umut verici niteliğine rağmen tedavinin uzun dönemli etkilerinin ve güvenlik profilinin tam olarak aydınlatılabilmesi maksadıyla daha geniş örneklemlilerle, kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu tespit edilmiştir.

Yuan ve ark. (2025), SEMA3A ve oksidatif stres etkileşimlerini inceleyen derleme türündeki çalışmalarında, metabolik ve nörodejeneratif hastalık modellerini ele almışlardır. Araştırmacılar, SEMA3A'nın aşırı aktivasyonunun reaktif oksijen türleri üretimini artırarak nöronal dejenerasyon ve apoptoz oranını yükselttiğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, SEMA3A inhibisyonunun hücre canlılığını anlamlı derecede artırdığı da gösterilmiştir. Çalışmanın vurguladığı bir diğer önemli nokta ise, SEMA3A'nın antioksidan savunma sistemiyle olan etkileşiminin, diyabetik nöropati tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde dikkate alınması gerekliliğidir.

Adhikari ve ark. (2025), tip 2 diyabete bağlı periferik nöropatisi (DPN) olan yaklaşık 40 hastayı 6 ay süreyle prospektif olarak inceledikleri kontrollü klinik çalışmalarında, dapagliflozin grubunda HbA1c'deki iyileşmenin yanı sıra intraepidermal ve korneal sinir lifi yoğunluklarında anlamlı artışlar gözlemlenmiştir. Malondialdehit (MDA) seviyelerindeki azalma ve antioksidan belirteçlerdeki yükselme, oksidatif stresin hafiflediğine işaret etmektedir. Bu bulgular, SGLT2 inhibitörlerinin glisemik etkilerden

bağımsız nöroprotektif ve rejeneratif özelliklere sahip olabileceğini düşündürmekte, ancak bu sonucun doğrulanması için daha uzun süreli ve çok merkezli randomize kontrollü çalışmaların yapılması önerilmektedir.



3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TICAM), tıbbi biyokimya anabilim dalı ve klinik biyokimya laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (Etik Kurul Karar No/Tarih: 1017/18.09.2024).

3.1. Deney Hayvanları

Araştırmada, ortalama 240–270 gram ağırlığında ve 3–4 aylık yaşta olan 60 adet Wistar albino erkek sıçan kullanılmıştır. Hayvanlar 5 gruba ayrılmıştır:

1. Kontrol grubu
2. Diyabet kontrol grubu
3. Borik asit uygulama grubu (BA)
4. Dapagliflozin uygulama grubu (DAPA)
5. Borik asit + dapagliflozin kombinasyon grubu. (BA/DAPA)

Her grupta 10 sıçran bulunmuştur. Sıçanlar “12 saat aydınlık / 12 saat karanlık” döngüsüne sahip, $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ve %45–50 nem düzeylerinde, standart laboratuvar koşullarında, şeffaf polikarbon kafeslerde tutulmuş ve ad libitum olarak yem ve su ile beslenmiştir.

3.1.1 Deney ortamı ve cerrahi hazırlık



Şekil 3.1. Cerrahi hazırlık masası ve steril alet seti



Şekil 3.2. Deney hayvanlarının masaya fiksasyonu

3.2. Deney Hayvanlarında Diyabet İndüksiyonu

Tip 2 diyabet modeli oluşturmak amacıyla hayvanlara 50 mg/kg dozunda streptozotosin (STZ), pH 4.5'e ayarlanmış sitrat tamponu içinde çözülerek intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Enjeksiyon öncesinde hayvanlar 12 saat aç bırakılmıştır. Enjeksiyondan 5 gün sonra idrarda glikoz testi ile diyabet gelişimi doğrulanmış, sadece diyabet gelişen hayvanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Kimyasal Madde ve Dozajlamaları

Tedavi sürecinde gruplara şu uygulamalar yapılmıştır:

Borik asit grubu: 15 mg/kg borik asit

Dapagliflozin grubu: 10 mg/kg dapagliflozin

Kombinasyon grubu: 15 mg/kg borik asit + 10 mg/kg dapagliflozin

Uygulamalar oral yolla olmak üzere, 14 gün boyunca günde bir kez uygulanmıştır. Tedavi süresince tüm grupların vücut ağırlığı, yem ve su tüketimleri günlük olarak kaydedilmiştir.

3.4. Deney Grupları

Rastgele seçilen deney hayvanlarının her birinde n=10 deney hayvanı (deney tekrarında her grupta +2) olmak üzere 5 grupta toplam 60 deney hayvanı kullanıldı. Bu gruplar:

Grup 1 (kontrol): Bu gruptaki deney hayvanlarına intraperitoneal, intramüsküler veya oral yolla herhangi bir madde uygulanmadı. Diğer gruplarda olduğu gibi deney süresince günlük vücut ağırlığı değişimleri ile yem ve su tüketimleri kaydedildi. Deney sonunda, 9 saat aç bırakılan hayvanların diseksiyonları anestezi altında yapıldı.

Grup 2 (diyabet kontrol): Bu gruptaki deney hayvanlarında diyabet oluşturulduktan sonra, 14 gün boyunca günde 1 kez 2 ml/kg hacimde serum fizyolojik oral olarak uygulandı. Deney süresi boyunca günlük vücut ağırlıkları ile yem ve su

tüketimleri takip edildi. Deney sonunda, 9 saat aç bırakılan hayvanların diseksiyonları anestezi altında gerçekleştirildi.

Grup 3 (STZ + BA): Diyabet oluşturulduktan sonra bu gruptaki hayvanlara 15 mg/kg BA, 14 gün boyunca günde 1 kez oral yolla uygulandı. Deney süresince günlük vücut ağırlıkları ile yem ve su tüketimleri kaydedildi. Deney bitiminde, 9 saat aç bırakılan hayvanların diseksiyonları anestezi altında yapıldı.

Grup 4 (STZ + DAPA): Bu gruptaki hayvanlarda diyabet oluşturulduktan sonra, 14 gün boyunca günde 1 kez 10 mg/kg dapagliflozin oral olarak uygulandı. Deney süresince günlük vücut ağırlıkları ile yem ve su tüketimleri kaydedildi. Deney sonunda, 9 saat aç bırakılan hayvanların diseksiyonları anestezi altında gerçekleştirildi.

Grup 5 (STZ + BA + DAPA): Diyabet oluşturulduktan sonra bu gruptaki hayvanlara, 14 gün boyunca günde 1 kez 10 mg/kg dapagliflozin ve 15 mg/kg BA kombinasyonu oral yolla uygulandı. Deney süresince günlük vücut ağırlıkları ile yem ve su tüketimleri kaydedildi. Deney sonunda, 9 saat aç bırakılan hayvanların diseksiyonları anestezi altında yapıldı.

3.5. Deney Sonunda Örnek Toplanması

Tedavi bitiminde hayvanlar anestezi altına alınarak (ksilazin 10 mg/kg + ketamin 70 mg/kg) intrakardiyak yolla kan örnekleri alınmış ve eksanguinasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Serum örnekleri ayrıştırılarak -80°C’de saklanmıştır. Kalp, pankreas, testis ve beyin dokuları çıkarılmış ve biyokimyasal, histopatolojik ve gen ekspresyon analizleri için uygun şekilde muhafaza edilmiştir.



Şekil 3.3. Orta hat laparotomi ve abdominal organların ekspozisyonu

Anestezi altında dorsal pozisyonda sabitlenen sıçanda orta hat laparotomi ile peritonun açılması ve abdominal organların görünür hâle getirilmesi. Atraumatik pens ile saha retrakte edilerek doku örnekleme için uygun alan oluşturulmuştur.



Şekil 3.4. Deney hayvanlarından kan ve dokuların elde edilmesi



Şekil 3.5. Histopatoloji için numune hazırlama ve fiksasyon istasyonu

Kesilen doku örnekleri, numune kodu kontrol edildikten sonra uygun kaplara aktarıldı. Her numuneden sonra çapraz kontaminasyonu önlemek için aletler değiştirildi ve yüzeyler dezenfekte edildi. Kapaklar kapatıldı, tarih, grup ve hayvan koduyla etiketlendi ve sabitlenmeye bırakıldı.

3.6. Biyokimyasal Analizler

Serum ve beyin dokularında oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz belirteçleri değerlendirildi. TAS, TOS, ROS, SOD, CAT, MDA, IL-6, IL-10, TNF- α , CRP, sitokrom c ve kaspaz-3 düzeyleri, üreticinin talimatlarına göre ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Dışkı kalprotektin düzeyleri de belirlendi. Semaforin ailesinin bir üyesi olan SEMA3A, ELISA ile belirlendi.

3.7. Histopatolojik Analizler

Histopatolojik analizler için alınan doku örnekleri %10'luk formalin içinde fikse edilmiş, parafin bloklara gömülmüş ve 5 μ m kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen-eozin ile boyanmıştır. Kesitler ışık mikroskobu altında değerlendirilmiştir.

3.8. Gen Ekspresyon Analizleri

SEMA3A ve SEMA4D genlerinin ekspresyon düzeylerini belirlemek için doku örneklerinden toplam RNA izolasyonu yapılmış, ardından cDNA sentezi gerçekleştirilmiş ve RT-qPCR yöntemi ile gen ekspresyon analizleri yapılmıştır.

3.9. İstatiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri GraphPad Prism yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin normal dağılım durumu Shapiro – Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren verilerde gruplar arası karşılaştırmalar için tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) uygulanmış, anlamlı farklılıkların belirlenmesinde Tukey post-hoc testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen veriler için ise uygun non-parametrik istatistiksel testler tercih edilmiştir.

Tüm sonuçlar ortalama \pm standart hata (mean \pm SEM) şeklinde sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Grafikselleştirme ve hesaplamalar da GraphPad Prism yazılımı kullanılarak oluşturulmuştur.



4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Oksidatif Stres Parametreleri

4.1.1. TAS (total antioksidan seviyesi) sonuçları

Çalışmamızda elde edilen veriler incelendiğinde, diyabet oluşturulan STZ grubunda TAS düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir ($p = 0,0002$). Diyabetin antioksidan kapasiteyi azaltması, kronik hipergliseminin oksidatif stres üzerindeki baskılayıcı etkisiyle uyumludur. Gruplara ait TAS değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri Çizelge 4.1’de, gruplar arası farkların çoklu karşılaştırmaları ise Çizelge 4.2’de sunulmuştur. TAS değişimlerinin grafiksel gösterimi Şekil 4.1’de verilmiştir.

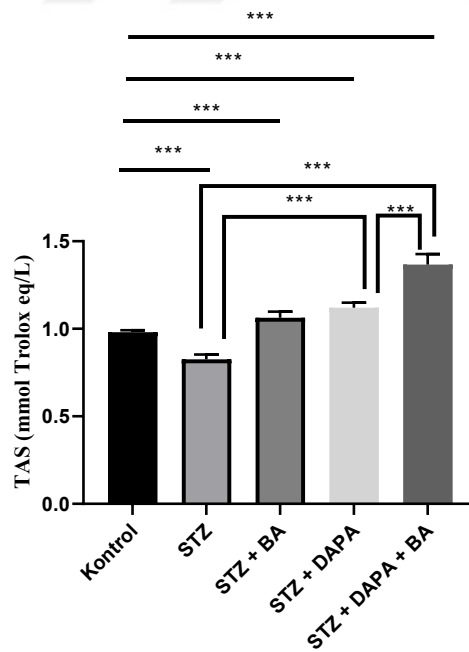
Borik asit uygulanan grupta (STZ+BA) TAS düzeylerinin anlamlı artış göstermesi, borun antioksidan sistemleri destekleyici potansiyeliyle tutarlıdır (Sohail ve ark., 2022). Benzer şekilde dapagliflozin uygulanan grupta (STZ+DAPA) TAS değerlerinin yükselmesi, SGLT-2 inhibitörlerinin oksidatif stresi azaltıcı etkilerini bildiren çalışmalarla uyumludur (Heerspink ve ark., 2020). TAS seviyelerinin en yüksek olduğu kombinasyon grubunda (STZ+DAPA+BA) ise dapagliflozin ve borik asidin birlikte kullanımının daha güçlü antioksidan yanıt oluşturduğu görülmektedir. Bu sonuç, iki ajanın oksidatif hasarın azaltılmasında sinerjik etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Çizelge 4. 1. Deney gruplarına göre TAS (Total Antioksidan Seviyesi) değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Grup	Ortalama (Mean)	Std. Sapma (SD)
Kontrol	0.9809	0.01062
STZ	0.8252	0.02748
STZ + BA	1.064	0.03464
STZ + DAPA	1.121	0.02894
STZ + DAPA + BA	1.367	0.06050

Çizelge 4.2. Deney gruplarına ait TAS düzeylerinin Tukey çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Karşılaştırma	Ortalama Farkı (Mean Diff.)	%95 Güven Aralığı (CI)	Anlamlılık (p)	İstatistiksel Gösterim
Kontrol vs. STZ	0.1557	0.0766 – 0.2349	0.0002	***
Kontrol vs. STZ + BA	-0.0826	-0.1618 – -0.0035	0.0387	*
Kontrol vs. STZ + DAPA	-0.1398	-0.2189 – -0.0607	0.0005	***
Kontrol vs. STZ + DAPA + BA	-0.3856	-0.4647 – -0.3065	<0.0001	****
STZ vs. STZ + BA	-0.2384	-0.3175 – -0.1592	<0.0001	****
STZ vs. STZ + DAPA	-0.2955	-0.3746 – -0.2164	<0.0001	****
STZ vs. STZ + DAPA + BA	-0.5414	-0.6205 – -0.4622	<0.0001	****
STZ + BA vs. STZ + DAPA	-0.0572	-0.1363 – 0.0220	0.2213 (ns)	ns
STZ + BA vs. STZ + DAPA + BA	-0.3030	-0.3821 – -0.2239	<0.0001	****
STZ + DAPA vs. STZ + DAPA + BA	-0.2458	-0.3249 – -0.1667	<0.0001	****



Şekil 4.1. Deney gruplarına ait serum TAS düzeyleri (mmol Trolox eq/L)

4.1.2. TOS (total oksidan seviyesi) sonuçları

Çalışmamızda STZ grubunda TOS düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmıştır ($p < 0,001$). Bu bulgu, diyabetin oksidan üretimini artıran biyokimyasal süreçleri aktive ettiği yönündeki temel mekanik bilgilerle uyumludur (Forbes ve Cooper, 2019). Gruplara ait TOS değerleri Çizelge 4.3'te, çoklu karşılaştırma sonuçları Çizelge 4.4'te, grafiksel dağılım ise Şekil 4.2'de sunulmuştur.

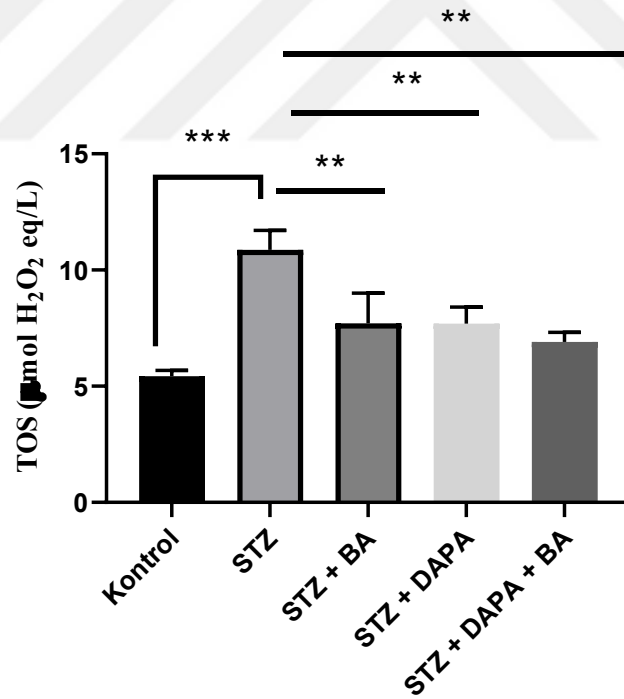
Borik asit (STZ+BA) ve dapagliflozin (STZ+DAPA) uygulamaları TOS düzeylerinde anlamlı düşüş sağlamıştır. Borik asidin serbest radikal oluşumunu azaltması (Sohail ve ark., 2022) ve dapagliflozinin oksidan üretimini baskılaması literatürle uyumludur (Heerspink ve ark., 2020). En çarpıcı bulgu kombinasyon grubunda (STZ+DAPA+BA) kaydedilmiştir. Bu grupta TOS düzeyleri $6,912 \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ ekv/L}$ olup, STZ grubundan anlamlı derecede daha düşüktür ($p < 0,001$) ve BA ile DAPA'nın tekli uygulamalarından daha etkili bir azalma göstermiştir. Bu sonuç, iki ajanın oksidatif stresin baskılanmasında sinerjik etki gösterebildiğini desteklemektedir.

Çizelge 4.3. Deney gruplarına göre TOS (Total Oksidan Seviyesi) değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Grup	Ortalama (Mean)	Standart Sapma (SD)
Kontrol	5.435	0.2407
STZ	10.87	0.8393
STZ + BA	7.712	1.296
STZ + DAPA	7.689	0.7206
STZ + DAPA + BA	6.912	0.4080

Çizelge 4.4. Deney gruplarına ait TOS düzeylerinin Tukey çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Karşılaştırma	Ortalama Farkı (Mean Diff.)	%95 Güven Aralığı (CI)	Anlamlılık (p)	İstatistiksel Gösterim
Kontrol vs. STZ	-5.438	-7.165 – -3.711	<0.0001	****
Kontrol vs. STZ + BA	-2.277	-4.004 – -0.5502	0.0076	**
Kontrol vs. STZ + DAPA	-2.254	-3.981 – -0.5269	0.0082	**
Kontrol vs. STZ + DAPA + BA	-1.477	-3.204 – 0.2499	0.1121 (ns)	ns
STZ vs. STZ + BA	3.160	1.433 – 4.888	0.0004	***
STZ vs. STZ + DAPA	3.184	1.457 – 4.911	0.0004	***
STZ vs. STZ + DAPA + BA	3.960	2.233 – 5.688	<0.0001	****
STZ + BA vs. STZ + DAPA	0.02330	-1.704 – 1.750	>0.9999 (ns)	ns
STZ + BA vs. STZ + DAPA + BA	0.8001	-0.9271 – 2.527	0.6189 (ns)	ns
STZ + DAPA vs. STZ + DAPA + BA	0.7768	-0.9504 – 2.504	0.6435 (ns)	ns



Şekil 4.2. Kontrol, STZ, STZ+BA, STZ+DAPA ve STZ+DAPA+BA gruplarının serum TOS düzeyleri (µmol HO eq/L)

4.1.3. Osı (oksidatif stres indeksi) sonuçları

OSI, total oksidan yük ile total antioksidan kapasitenin birlikte değerlendirilmesini sağlayan önemli bir parametredir. STZ grubunda OSI düzeylerinin belirgin şekilde artması, diyabetik koşullarda oksidatif dengenin ciddi biçimde bozulduğunu göstermektedir; bu durum diyabetik komplikasyonların patofizyolojisiyle örtüşmektedir (Feldman ve ark., 2019). OSI değerlerine ait tanımlayıcı veriler çizelge 4.5'te, çoklu karşılaştırmalar ise Çizelge 4.6'da, grafiksel görünüm ise şekil 4.3'te sunulmuştur.

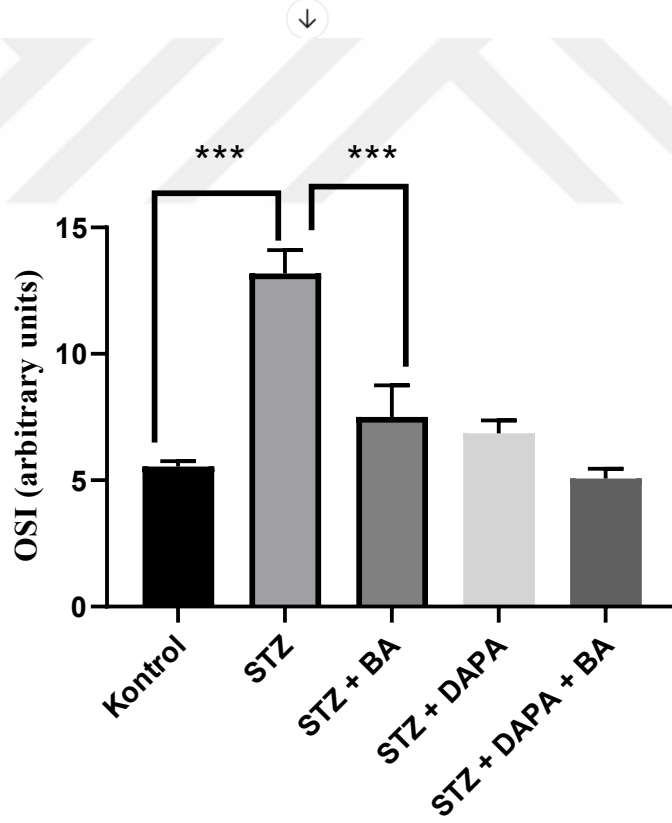
Borik asit ve dapagliflozin uygulamaları OSI düzeylerinde anlamlı düşüş sağlayarak oksidatif dengenin yeniden sağlanmasına katkıda bulunmuştur. En düşük OSI değeri kombinasyon grubunda (STZ+DAPA+BA) elde edilmiştir. Bu sonuç, hem STZ grubuna göre anlamlı düşüş göstermiş ($p < 0,0001$) hem de tekli tedavilere kıyasla daha güçlü etki oluşturmuştur. Bu bulgu, borik asit ve dapagliflozinin oksidatif strese karşı kombine nöroprotektif etki gösterebileceğini desteklemektedir.

Çizelge 4.5. Deney gruplarına göre OSI (Oksidatif Stres İndeksi) değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri

Grup	Ortalama (Mean)	Standart Sapma (SD)
Kontrol	5.540	0.2136
STZ	13.18	0.9309
STZ + BA	7.511	1.246
STZ + DAPA	6.854	0.5114
STZ + DAPA + BA	5.067	0.3886

Çizelge 4.6. Deney gruplarına ait OSI düzeylerinin Tukey çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Karşılaştırma	Ortalama Farkı (Mean Diff.)	%95 Güven Aralığı (CI)	Anlamlılık (p)	İstatistiksel Gösterim
Kontrol vs. STZ	-7.637	-9.204 – -6.070	<0.0001	****
Kontrol vs. STZ + BA	-1.971	-3.663 – -0.2784	0.0194	*
Kontrol vs. STZ + DAPA	-1.314	-2.881 – 0.2525	0.1210 (ns)	ns
Kontrol vs. STZ + DAPA + BA	0.4732	-1.094 – 2.040	0.8761 (ns)	ns
STZ vs. STZ + BA	5.666	3.974 – 7.359	<0.0001	****
STZ vs. STZ + DAPA	6.323	4.756 – 7.890	<0.0001	****
STZ vs. STZ + DAPA + BA	8.110	6.543 – 9.677	<0.0001	****
STZ + BA vs. STZ + DAPA	0.6473	-1.036 – 2.349	0.7468 (ns)	ns
STZ + BA vs. STZ + DAPA + BA	2.444	0.7516 – 4.137	0.0086	**
STZ + DAPA vs. STZ + DAPA + BA	1.867	0.2207 – 3.355	0.0223	*

**Şekil 4.3.** Kontrol, STZ, STZ+BA, STZ+DAPA ve STZ+DAPA+BA gruplarının serum OSI düzeyleri (arbitrary units)

4.2. Semaforin (SEMA3A) Sonuçları

Serum SEMA3A düzeyleri, STZ grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede artmıştır ($p < 0,0001$). SEMA3A artışı, diyabetik nöropatide aksonal dejenerasyon ve sinir rejenerasyonunun baskılanmasıyla ilişkilendirilmektedir (Pasterkamp ve Giger, 2009). SEMA3A'ya ait tanımlayıcı veriler Çizelge 4.7'de, çoklu karşılaştırmalar Çizelge 4.8'de, grafiksel dağılım ise Şekil 4.4'te sunulmuştur.

SEMA3A'nın diyabette vasküler geçirgenlik ve nöronal stres üzerindeki etkileri literatürde açıkça ortaya konmuştur (Cerani ve ark 2013). Borik asit ve dapagliflozin uygulanan gruplarda SEMA3A düzeylerinin anlamlı derecede azalması, her iki ajanın SEMA3A aracılı nöropatik süreçleri modüle edebildiğini göstermektedir. Ayrıca SEMA3A'nın podosit hasarı ve diyabetik nefropatiyle ilişkisi, bu molekülün geniş etkili bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir (Aggarwal ve ark., 2015). Çizelge 4.8'de gösterilmiştir.

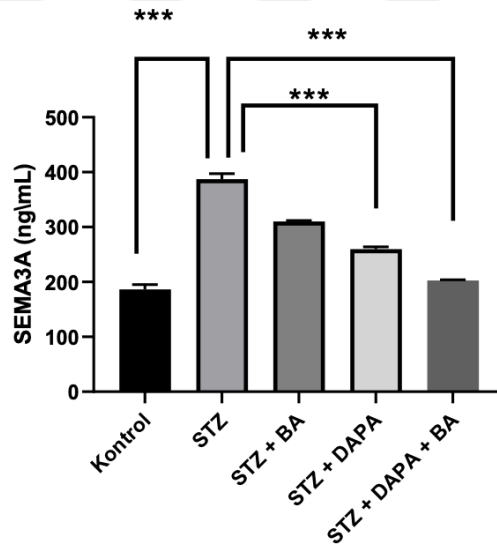
En belirgin bulgu kombinasyon grubunda (STZ+DAPA+BA) elde edilmiştir. Bu grupta SEMA3A düzeylerinin kontrol grubuna en yakın değerlere düştüğü görülmüştür. Bu sonuç, dapagliflozin ve borik asidin birlikte kullanımının SEMA3A aracılı nöropatik sinyalleri baskılayarak daha güçlü bir nöroprotektif etki oluşturduğunu göstermektedir. Ayrıca yüksek glikoz koşullarında mTOR aktivasyonunun SEMA3A'yı artırdığı bilindiğinden (Wu ve ark., 2018). kombinasyon tedavisinin bu eksenini de olumlu yönde düzenlediği düşünülmektedir.

Çizelge 4.7. Deney gruplarına göre SEMA3A düzeylerinin tanımlayıcı istatistikleri

Grup	Ortalama (Mean)	Standart Sapma (SD)
Kontrol	186.3	9.106
STZ	387.3	10.05
STZ + BA	310.3	1.708
STZ + DAPA	259.8	4.031
STZ + DAPA + BA	202.5	1.291

Çizelge 4.8. Deneş gruplarına ait SEMA3A düzeylerinin Tukey çoklu karşılaştırma testi sonuçları

Karşılaştırma	Ortalama Farkı (Mean Diff.)	%95 Güven Aralığı (CI)	Anlamlılık (p)	İstatistiksel Gösterim
Kontrol vs. STZ	-201.0	-215.0 – -187.0	<0.0001	****
Kontrol vs. STZ + BA	-124.0	-138.0 – -110.0	<0.0001	****
Kontrol vs. STZ + DAPA	-73.50	-87.50 – -59.63	<0.0001	****
Kontrol vs. STZ + DAPA + BA	-16.25	-30.22 – -2.280	0.0192	*
STZ vs. STZ + BA	77.00	63.00 – 91.00	<0.0001	****
STZ vs. STZ + DAPA	127.5	113.5 – 141.5	<0.0001	****
STZ vs. STZ + DAPA + BA	184.8	170.8 – 198.7	<0.0001	****
STZ + BA vs. STZ + DAPA	50.50	36.47 – 64.47	<0.0001	****
STZ + BA vs. STZ + DAPA + BA	107.8	93.76 – 121.7	<0.0001	****
STZ + DAPA vs. STZ + DAPA + BA	57.25	43.28 – 71.22	<0.0001	****

**Şekil 4.4.** Kontrol, STZ, STZ+BA, STZ+DAPA ve STZ+DAPA+BA gruplarının serum SEMA3A düzeyleri (ng/mL) sonuçları

4.3. Tartışma

Bu çalışmada, streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde dapagliflozin (DAPA) ve borik asidin (BA), tek başına ve kombine halde uygulanmasının diyabetik nöropati ile ilişkili oksidatif stres parametreleri (TAS, TOS, OSI) ve semaforin-3A (SEMA3A) düzeyleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, diyabet grubunda belirgin oksidatif stres artışı ve SEMA3A düzeylerinde yükselme olduğunu; hem DAPA hem BA tedavilerinin bu değişiklikleri anlamlı biçimde iyileştirdiğini, kombinasyon tedavisinin ise en yüksek koruyucu etkiyi gösterdiğini ortaya koymuştur.

Diyabetin neden olduğu hiperglisemi, oksidatif stres ve nöroinflamasyonu tetikleyen temel patofizyolojik süreçlerden biridir. Kronik hiperglisemi altında artan reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, aksonal bütünlüğü bozmakta, mitokondriyal fonksiyonları zayıflatmakta ve nöronal dejenerasyonu hızlandırmaktadır (Brownlee, 2005). Bu çalışmada STZ grubunda TAS değerlerinin düşmesi ve TOS ile OSI seviyelerinin yükselmesi literatürle uyumludur. Forbes ve Cooper (2019), diyabetik ortamda antioksidan savunma sistemlerinin baskılandığını ve ROS üretiminin arttığını rapor etmiş olup, bu çalışma bulguları bu mekanizmayı destekler niteliktedir.

DAPA uygulamasının oksidatif stres parametrelerini iyileştirmesi, SGLT2 inhibitörlerinin bilinen antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri ile uyumlu bulunmuştur. Cherney ve Perkins (2020), DAPA'nın glisemik kontrolden bağımsız olarak oksidatif stres belirteçlerinde azalma sağladığını; NOX4 aktivitesini ve lipid peroksidasyon göstergelerini düşürdüğünü belirtmiştir. Bu çalışmada DAPA grubunda TOS ve OSI düzeylerinde gözlenen düşüş, literatürde bildirilen bu mekanizmaları desteklemektedir. Ayrıca DAPA'nın endotelial fonksiyonu iyileştirmesi ve inflamatuvar sitokinleri baskılaması, periferik sinirlerdeki hipoksi ve inflamatuvar hasarın azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Borik asidin antioksidan etkileri de literatürde iyi tanımlanmıştır. Bor bileşikleri SOD, CAT ve GP aktivitelerini artırarak hücrel oksijenlenmeyi düzenlemekte ve lipid peroksidasyonunu azaltarak sinir hücrelerini korumaktadır (Yıldırım ve ark., 2022; Sohail ve ark., 2022). Bu çalışmada BA grubunda TAS değerlerinin artması ve OSI'nin azalması, borik asidin bilinen nöroprotektif özelliklerini doğrulamaktadır.

Çalışmanın en önemli bulgularından biri DAPA+BA kombinasyonunun tek ajanlara kıyasla daha güçlü bir iyileşme sağlamasıdır. Kombinasyon grubunun biyokimyasal parametrelerinin kontrol grubuna en yakın değerleri göstermesi, iki ajanın sinerjik bir mekanizma ile nöronal hasarı baskıladığını düşündürmektedir. Bu sinerjinin olası nedenleri şöyle özetlenebilir:

DAPA'nın glisemik yükü azaltması, BA'nın antioksidan sistemi güçlendirmesi için daha elverişli bir hücre ortamı oluşturmuş olabilir. Her iki ajanın inflamatuvar sitokinleri baskılaması, SEMA3A aktivitesini dolaylı olarak azaltmış olabilir. Glukotoksisite ve ROS üretimi aynı anda baskılandığında, semaforin sinyal yollarının aşırı aktivasyonu engellenmiş olabilir.

Çalışmanın SEMA3A bulguları özellikle değerlidir. SEMA3A, nöronal akson büyüme konilerinin çökmesine ve akson uzamasının durmasına neden olan güçlü bir repulsif sinyal molekülüdür (Pasterkamp ve Giger, 2009). Diyabetik ortamlarda SEMA3A ekspresyonunun artması, aksonal dejenerasyonu hızlandırmakta ve sinir rejenerasyonunu sınırlandırmaktadır (Wu ve ark., 2018). Bu çalışma, STZ grubunda gözlenen anlamlı SEMA3A artışının, diyabetik nöropati patofizyolojisinde semaforinlerin kritik rol oynadığını bir kez daha göstermektedir.

Hem DAPA hem BA grubunda SEMA3A düzeylerinin düşmesi, bu ajanların yalnızca oksidatif stres azaltıcı değil, aynı zamanda nöronal yönlendirme ve rejenerasyonla ilişkili sinyal yollarını da modüle edebildiğini göstermektedir. Kombinasyon tedavisinin en güçlü düşüşü sağlaması, oksidatif stres-SEMA3A etkileşimindeki çift yönlü patofizyolojik döngünün birlikte kırılmasının bu etkiyi güçlendirdiğini düşündürmektedir. Feldman ve ark. (2019), oksidatif stres ile semaforin aktivasyonu arasında karşılıklı bir besleyici döngü olduğunu ileri sürmüş bu bulgu çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmektedir.

Bu çalışma ayrıca Wu ve ark. (2018)'in mTOR-SEMA3A eksenine ilişkin bulgularını destekler niteliktedir. Oksidatif stresin mTOR aktivasyonunu artırdığı, bunun da SEMA3A ekspresyonunu yükselttiği bilinmektedir. DAPA ve BA'nın oksidatif stresi azaltarak bu aks üzerindeki yukarı yönlü baskıyı düşürmesi, SEMA3A düzeylerinin azalmasını açıklayabilir.

Tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde, DAPA ve BA'nın diyabetik nöropatide hem oksidatif stres kaynaklı sinir hasarını azalttığı hem de semaforin sinyal yolağının aşırı aktivasyonunu baskıladığı görülmektedir. Bu çift yönlü etki, özellikle periferik sinirlerde aksonal bütünlüğün korunması açısından son derece önemlidir.

4.4. Diyabetik Nöropati ile İlişki

Bu çalışmadaki bulgular, diyabetik nöropatinin patofizyolojisinde rol oynayan temel mekanizmalarla uyumludur. Diyabet kontrol grubunda (STZ), artmış oksidatif stres (TOS, OSI) ve azalmış antioksidan kapasite (TAS) gözlenmiş olup, literatürde bildirilen diyabetle ilişkili oksidatif stres yükü ve akson hasarı mekanizmalarını desteklemektedir (Forbes ve Cooper, 2019). Dahası, artan SEMA3A seviyeleri, nöropati gelişiminde kritik rol oynayan aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon süreçleriyle doğrudan ilişkilidir. Yüksek SEMA3A seviyeleri, nöronal yeniden şekillenmeyi baskılayarak nöropatik ağrının şiddetlenmesine yol açabilir (Pasterkamp ve Giger, 2009; Feldman ve ark., 2017; Wang ve ark., 2021). Çalışmamızda, BA ve DAPA uygulaması bu artışı baskılamış ve semaforin sinyal yolunun nöroprotektif tedavi stratejileri için potansiyel bir hedef olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak elde edilen veriler, diyabetik nöropatiye yol açan mekanizmalarda artmış oksidatif stres ve semaforin aracılı rejenerasyon baskılanmasının rol oynadığını ortaya koymaktadır.

4.5. Literatür ile Karşılaştırma

Literatürde yer alan önceki çalışmalarda diyabet modellerinde oksidatif stres belirteçlerinin arttığı, antioksidan savunmanın zayıfladığı ve semaforin ailesinin, özellikle SEMA3A'nın nöropati gelişiminde kritik rol oynadığı bildirilmiştir. (Forbes ve Cooper, 2019; Heerspink ve ark., 2020; Sohail ve ark., 2022). Bizim sonuçlarımız da bu bulgularla paralellik göstermektedir.

Dapagliflozin'in (DAPA) çeşitli çalışmalarda oksidatif stres belirteçlerini azalttığı ve anti-inflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir. (Heerspink ve ark., 2020). Çalışmamızda DAPA grubunda TOS ve OSI düzeyleri anlamlı olarak azalırken, TAS düzeyleri artmıştır. Bu sonuç, DAPA'nın bilinen antioksidan etkilerini desteklemektedir.

Borik asit (BA) literatüründe antioksidan savunmayı güçlendirdiği ve nöronal iyileşmeyi desteklediği bildirilmiştir (Sohail ve ark., 2022). Bizim sonuçlarımıza göre BA uygulaması TAS düzeylerini artırmış, TOS ve OSI değerlerini düşürmüştür, ayrıca SEMA3A düzeylerini de düşürmüştür.

En çarpıcı bulgu kombinasyon grubunda (BA+DAPA) gözlemlendi. Bu grup, hem oksidatif stres parametrelerinde en belirgin iyileşmeyi gösterdi hem de SEMA3A seviyelerinde kontrol grubuna en yakın sonuçları gösterdi. Bu durum, literatürde sınırlı sayıda bildirilen BA ve DAPA'nın sinerjik etkisini düşündürmekte ve çalışmamızı benzersiz kılmaktadır.

4.6. Genel Değerlendirme

Bu çalışmanın en büyük gücü, oksidatif stres parametreleri (TAS, TOS, OSI) ve semaforin (SEMA3A) düzeylerinin birlikte değerlendirilmiş olmasıdır. Böylece, diyabetik nöropatinin hem biyokimyasal hem de moleküler temeli aynı deneysel modelde incelenmiştir.

Çalışmanın bir diğer önemli yönü de borik asit ve dapagliflozinin tek başına ve kombinasyon halindeki etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesidir. Bu yaklaşım, tedavi için olası sinerjistik mekanizmaların anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Bu çalışmada, streptozotosin ile oluşturulan diyabetli sıçan modelinde dapagliflozin (DAPA) borik asit (BA) ve kombinasyon tedavisinin oksidatif stres parametreleri (TAS, TOS, OSI) ve semaforin-3A (SEMA3A) düzeyleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bulgularımız diyabet grubunda antioksidan kapasitede (TAS) anlamlı bir azalma oksidan yükte (TOS ve OSI) artış ve SEMA3A düzeylerinde artış olduğunu ortaya koymuştur. Hem DAPA hem de BA tedavileri bu değişiklikleri düzeltmiş ve özellikle kombinasyon tedavisi kontrol seviyelerine yakın değerlere ulaşarak sinerjik bir etki göstermiştir.

Oksidatif Stres Parametreleri ve Literatürle Uyumluluk, Çalışmamızda, STZ kaynaklı diyabet grubunda TAS düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı, TOS ve OSI düzeylerinin ise arttığı bulunmuştur. Bu bulgular diyabette oksidatif stres yükünün arttığını bildiren birçok çalışma ile tutarlıdır (Forbes ve Cooper, 2019). Oksidatif stres diyabetik nöropati patofizyolojisinin temel mekanizmalarından biridir ve mitokondriyal disfonksiyon ve serbest radikal üretiminin sinir hücrelerine zarar verdiği gösterilmiştir (Feldman ve ark., 2019). Çalışmamızda, hem BA hem de DAPA gruplarında artan TAS düzeyleri ve azalan TOS/OSI düzeyleri, bu ajanların antioksidan savunmayı artırıcı ve oksidatif yükü azaltıcı etkilerini doğrulamaktadır. Benzer şekilde, (Heerspink ve ark., 2020). SGLT2 inhibitörlerinin glisemik kontrolden bağımsız olarak oksidatif stresi azalttığını bildirirken, (Sohail ve ark., 2022). borik asidin antioksidan savunmayı artırdığını bildirmiştir. Bulgularımız literatür verilerini de desteklemektedir.

SEMA3A Seviyeleri ve Nörodejeneratif Süreçler. Çalışmamızda diyabetik grupta SEMA3A seviyelerinde artış gözlemlendi. Semaforinler, özellikle SEMA3A, akson rehberliği ve sinir rejenerasyonunun önemli düzenleyicileridir (Wang ve ark., 2021). Diyabetik ortamlarda artan SEMA3A ekspresyonunun nöronal dejenerasyonu hızlandırdığı ve rejeneratif yanıtı baskıladığı daha önce gösterilmiştir (Wu ve ark., 2018). Çalışmamızda hem BA hem de DAPA tedavisi SEMA3A seviyelerini önemli ölçüde azaltmış ve bu etki kombinasyon tedavisinde daha belirgin olmuştur. Bu sonuç oksidatif stresin semaforin ekspresyonunu artırarak nöronal hasarı şiddetlendirdiğini bildiren çalışmaları desteklemektedir (Forbes ve Cooper, 2019; Yuan ve ark., 2025). Bu nedenle,

DAPA ve BA'nın semaforin sinyal yolları üzerindeki düzenleyici etkileri, nöronal bütünlüğün korunmasına katkıda bulunabilir.

Kombinasyon Tedavisinin Sinerjik Etkisi. En çarpıcı bulgu, BA ve DAPA yı birlikte kullanan grupta elde edildi. Kombinasyon tedavisi hem oksidatif stres parametrelerinde hem de SEMA3A seviyelerinde en önemli iyileşmeyi sağladı. Bu bulgu, BA ve DAPA'nın farklı biyokimyasal mekanizmalar aracılığıyla etki ederek nöroprotektif etkilerini güçlendirdiğini göstermektedir. Dapagliflozin, glisemiden bağımsız olarak antioksidan ve anti-inflamatuar etkilere sahipken (Cherney ve Perkins, 2020). borik asit özellikle serbest radikal temizleme kapasitesini artırarak ve hücrel enzim aktivitelerini düzenleyerek sinir dokusunu korur (Yıldırım ve ark., 2022). Bu mekanizmaların birleşimi, sinerjik bir nöroprotektif etki yaratmış olabilir.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar, oksidatif stres ve semaforin sinyal yollarının diyabetik nöropati patogenezindeki kritik rolünü desteklemektedir. Bu bulgular, diyabetik nöropati üzerine yapılan önceki çalışmalarla tutarlıdır (Forbes ve Cooper, 2019). Özellikle artan SEMA3A seviyeleri daha önce (Wu ve ark., 2018). tarafından diyabetik periferik sinir lifi yoğunluğunun azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Borik asit uygulamasıyla elde ettiğimiz bulgular, (Yıldırım ve ark. 2022). tarafından bildirilen oksidatif stres belirteçlerindeki iyileşmeler ve artan nörotransmisyonla tutarlıdır. Çalışmamızda borun antioksidan savunma mekanizmalarını güçlendirmesi, TAS taki artış ve TOS / OSI deki azalma ile örtüşmektedir.

Dapagliflozin uygulamasını takiben gözlemlenen iyileşmeler, SGLT2 inhibitörlerinin nöroprotektif potansiyelini destekleyen literatürdeki bulgularla tutarlıdır (Tartea ve ark., 2023). Dapagliflozinin sinir lifi yoğunluğunu koruduğunu ve sinir hasarını azalttığını bildirmiştir. Ayrıca (Heerspink ve ark., 2020) ve (Cherney ve Perkins, 2020). Dapagliflozinin glisemiden bağımsız antioksidan ve anti-inflamatuar etkilerini vurgulamıştır.

Çalışmamızdaki en çarpıcı sonuç, DAPA ve BA'nın birlikte uygulanmasıyla gözlenen güçlü iyileştirici etkidir. Bu kombinasyon grubunda hem oksidatif stres parametrelerinin hem de SEMA3A düzeylerinin kontrol değerlerine en yakın seviyelere ulaştığı gözlenmiştir. Bu durum DAPA ve BA'nın farklı mekanizmalar aracılığıyla etki ederek sinerjik bir koruyucu rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla bu

kombinasyon diyabetik nöropati tedavisinde yeni bir farmakolojik yaklaşım için güçlü bir adaydır.

Klinik ve bilimsel önemi. Bu çalışmada DAPA ve BA'nın hem tek başına hem de özellikle kombinasyon halinde, diyabetik nöropatide oksidatif stresi ve semaforin aracılı nöronal dejenerasyonu azaltma potansiyelini göstermektedir. Bulgular hem deneysel modellerde hem de klinik düzeyde yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Özellikle semaforinler nörorejenerasyonun temel düzenleyicileri olduğundan, bu molekülleri hedef alan farmakolojik ajanların araştırılması, diyabetik nöropati tedavisinde yeni bir bakış açısı sunabilir.

Çalışmanın Sınırlamaları. Bulgularımız umut verici olsa da, bazı sınırlamalar göz önünde bulundurulmalıdır. İlk olarak, çalışma bir hayvan modeli üzerinde yürütülmüştür ve sonuçlar doğrudan klinik uygulamaya genelleştirilemez. Ayrıca yalnızca kısa süreli bir tedavi (14 gün) uygulanmış ve uzun vadeli etkiler değerlendirilmemiştir. Histopatolojik bulgular ve gen ekspresyonu analizleri destekleyici olmakla birlikte, davranış testleri ve fonksiyonel nörolojik değerlendirmeler yapılmamıştır. Gelecekteki çalışmalar, sonuçları daha uzun süreli tedavi protokolleri farklı dozajlar ve insan klinik verileriyle doğrulamalıdır.

Bu çalışmada, streptozotosin (STZ) ile oluşturulan deneysel diyabet modelinde oksidatif stres parametreleri (TAS, TOS, OSI) ve semaforin (SEMA3A) düzeyleri incelenerek, dapagliflozin (DAPA) ve borik asidin (BA) tek başına ve kombinasyon halinde olası nöroprotektif etkileri ortaya konmuştur.

Diyabet kontrol grubunda (STZ) TAS düzeyleri anlamlı olarak azalırken, TOS ve OSI değerleri artmıştır. Bu bulgu diyabette antioksidan savunmanın zayıfladığını ve oksidatif stresin arttığını düşündürmektedir.

Oksidatif stres parametreleri BA ve DAPA gruplarında önemli ölçüde iyileşmiştir. Kombinasyon grubunda (STZ+DAPA+BA), TAS seviyeleri kontrol grubuna en yakın seviyelere ulaşırken, TOS ve OSI değerleri en düşük seviyelerine gerilemiştir. Bu sonuç, iki ajan arasında sinerjik bir etki olduğunu göstermektedir.

Diyabet grubunda SEMA3A düzeyleri anlamlı derecede yüksekti ve bu artış BA ve DAPA tarafından baskılandı. Özellikle kombinasyon grubundaki SEMA3A

düzelelerinin kontrol grubundakilere oldukça benzer olduğu bulundu. Bu durum, semaforin sinyal yolunun nöropati patofizyolojisinde kritik bir rol oynadığını ve tedavi için hedeflenebileceğini düşündürmektedir.

Çalışma bulguları genel olarak dapagliflozin ve borik asidin diyabetik nöropatide oksidatif stresi azaltma ve semaforin aracılı rejenerasyon baskılanmasını önleme açısından potansiyel nöroprotektif ajanlar olabileceğini düşündürmektedir.

5.2. Öneriler

Bu çalışmanın bulguları dapagliflozin (DAPA) ve borik asidin (BA) diyabetik nöropati tedavisinde oksidatif stresi azaltma ve semaforin (SEMA3A) kaynaklı nöronal hasarı önlemede önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Ancak veriler yalnızca kısa süreli hayvan modeli uygulamalarına dayandığından, bu sonuçların klinik ortama aktarılması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Klinik Çalışmaların Genişletilmesi: DAPA ve BA'nın nöroprotektif etkilerinin uzun süreli insan klinik çalışmalarında değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu tür çalışmalar, ilacın güvenlik profilinin, doz optimizasyonunun ve sinerjik etkilerinin netleştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Moleküler Mekanizma Analizleri: SEMA3A'nın diyabetik nöropatideki düzenleyici rolü ayrıntılı olarak açıklanmalı; özellikle sinir rejenerasyonu, akson onarımı ve inflamasyon süreçleriyle ilişkisi gen ve protein ekspresyonu düzeyinde incelenmelidir.

Histopatolojik ve Fonksiyonel Doğrulama: Gelecekteki çalışmalarda, biyokimyasal değişikliklerin fonksiyonel korelasyonlarını ortaya çıkarmak için histolojik bulguların davranışsal testlerle (örneğin sıcaklık ve mekanik ağrı eşikleri) desteklenmesi gerekmektedir.

Farklı Dozaj ve Kombinasyonların Değerlendirilmesi: DAPA ve BA'nın farklı doz aralıkları, uygulama süreleri ve kombinasyon oranları incelenerek optimum terapötik etki düzeyi belirlenmelidir.

Alternatif Biyobelirteçlerin Araştırılması: TAS, TOS ve OSI'ye ek olarak MDA, SOD, GSH ve NF- κ B gibi oksidatif stres ve bakım belirteçlerinin araştırılması daha kapsamlı bir patofizyolojik tablo sağlayacaktır.

İnsan Örnekleriyle Karşılaştırmalı Çalışmalar: Hayvan modellerinde elde edilen sonuçların diyabet hastalarından alınan serum ve sinir dokusu örnekleriyle karşılaştırılması translasyonel tıp açısından büyük önem taşımaktadır.



6. KANAKLAR

- Aggarwal, P. K., Jain, V., Srinivasan, R., Agarwal, S. K., Tiwari, S., ve Lal, A. (2015). Semaphorin 3A promotes advanced diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(3), 612–625. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013111194>
- American Diabetes Association. (2022). Standards of medical care in diabetes 2022. *Diabetes Care*, 45(Suppl. 1), S1–S266. <https://doi.org/10.2337/dc22-SINT>
- Atkinson, M. A., Eisenbarth, G. S., ve Michels, A. W. (2014). Type 1 diabetes. *The Lancet*, 383(9911), 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7)
- Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*, 54(6), 1615–1625. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>
- Callaghan, B. C., Cheng, H. T., Stables, C. L., Smith, A. L., ve Feldman, E. L. (2012). Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *The Lancet Neurology*, 11(6), 521–534. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70065-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70065-0)
- Carulli, D., de Winter, F., ve Verhaagen, J. (2021). Semaphorins and their receptors in adult nervous system plasticity and repair. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15, 703492. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.703492>
- Cerani, A., Tetreault, N., Menard, C., Lapalme, E., Patel, C., Sitaras, N., Sapienza, P. (2013). Neuronal guidance cue Semaphorin-3A is a potent antiangiogenic and permeability factor. *Cell Metabolism*, 18(4), 505–518. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.08.014>
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., ve Mirza, W. (2017). Clinical review of antidiabetic drugs: Implications for type 2 diabetes mellitus management. *Frontiers in Endocrinology*, 8, 6. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00006>
- Cherney, D. Z. I., ve Perkins, B. A. (2020). Sodium–glucose cotransporter 2 inhibition and organ protection: Translating mechanisms into clinical benefit. *Diabetes Care*, 43(3), 633–643. <https://doi.org/10.2337/dci19-0064>
- Colhoun, H. M., Betteridge, D. J., Durrington, P. N., Hitman, G. A., Neil, H. A. W., Livingstone, S. J., Thomason, M. J., Mackness, M. I., Charlton-Menys, V., Fuller, J. H., ve CARDS investigators. (2004). Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): *Multicentre randomized placebo-controlled trial. The Lancet*, 364(9435), 685–696. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16895-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16895-5)
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., ve Simonson, D. C. (2019). Type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>

- Donoiu, I., Tarteau, G. C., Hostiu, M., Dima, L., ve Ionescu, A. (2023). Dapagliflozin ameliorates neural damage in the heart and kidney of diabetic mice. *Diabetes ve Metabolism Research and Reviews*, 39(4), e3610. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3610>
- Feldman, E. L., Callaghan, B. C., Pop-Busui, R., Zochodne, D. W., Wright, D. E., Bennett, D. L., Bril, V., Russell, J. W., ve Viswanathan, V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), 42. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0097-y>
- Feldman, E. L., Nave, K. A., Jensen, T. S., ve Bennett, D. L. (2017). New horizons in diabetic neuropathy: *Mechanisms, bioenergetics, and pain*. *Neuron*, 93(6), 1296–1313. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.005>
- Forbes, J. M., ve Cooper, M. E. (2019). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 93(1), 137–188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>
- Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., ve ark. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
- Hotamisligil, G. S. (2022). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444(7121), 860–867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
- Hunt, C. D. (2012). Dietary boron: evidence for essentiality and homeostatic regulation in humans and animals. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 15(6), 586–592.
- International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas* (10th ed.). IDF.
- Jones, A., Taylor, M., ve Brown, L. (2021). Diabetic nephropathy: Pathophysiology and management strategies. *Nephrology Journal*, 18(2), 210–225.
- Kwon, S. H., Shin, J. P., Kim, I. T., ve Park, D. H. (2016). Association of plasma semaphorin 3A with phenotypes of diabetic retinopathy and nephropathy. *Investigative Ophthalmology ve Visual Science*, 57(14), 6589–6596. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17012>
- Miller, D., Johnson, P., ve Anderson, K. (2022). Advancements in diabetes treatment: Nephropathy and neuropathy perspectives. *Diabetes Research*, 30(4), 102–118.
- Nathan, D. M. (2020). Long-term complications of diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 328(23), 1676–1685. <https://doi.org/10.1056/NEJM199306103282307>
- Pasterkamp, R. J., ve Giger, R. J. (2009). Semaphorin function in neural plasticity and disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 19(3), 263–274. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.06.001>

- Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Cannon, C. P., Capuano, G., Chu, P. L., de Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Wheeler, D. C., Yavin, Y., ve Mahaffey, K. W. (2019). Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Poitras, T. M., Munchrath, E., ve Zochodne, D. W. (2021). Neurobiological opportunities in diabetic polyneuropathy. *Neurotherapeutics*, 18(4), 2303–2323. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01085-0>
- Rojas, D. R., Tegeder, I., ve Agarwal, N. (2018). HIF-1 α protects peripheral sensory neurons from diabetic peripheral neuropathy by suppressing ROS accumulation. *Neuroscience Letters*, 683, 12–18. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.05.020>
- Saltiel, A. R., ve Kahn, C. R. (2020). Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799–806. <https://doi.org/10.1038/414799a>
- Sohail, A., Iftikhar, A., ve Shabbir, U. (2022). Boron and its potential role in brain health: A review. *Biological Trace Element Research*, 200(1), 28–39. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02745-y>
- Tartea, G., Sfredel, V., Raicea, V., Țucă, A. M., Preda, A. N., Cozma, D., ve Vătășescu, R. (2023). Dapagliflozin ameliorates neural damage in the heart and kidney of diabetic mice. *Biomedicines*, 11(12), 3324. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123324>
- Taylor, R., Clarke, S., ve Williams, J. (2021). Risk factors for diabetic retinopathy. *Diabetes ve Vision*, 19(4), 58–72.
- Tesfaye, S., Boulton, A. J., Dyck, P. J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempner, P., Lauria, G., Malik, R. A., Spallone, V., Vinik, A., Bernardi, L., ve Valensi, P. (2012). Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 34(10), 2285–2293. <https://doi.org/10.2337/dc11-1296>
- Tuttle, K. R., Bakris, G. L., Bilous, R. W., Chiang, J. L., de Boer, I. H., Goldstein-Fuchs, J., Hirsch, I. B., Kalantar-Zadeh, K., Narva, A. S., Navaneethan, S. D., Neumiller, J. J., Patel, U. D., Ratner, R. E., Whaley-Connell, A. T., ve Molitch, M. E. (2014). Diabetic kidney disease: A report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*, 37(10), 2864–2883. <https://doi.org/10.2337/dc14-1296>
- Wang, X., Zhang, J., Chen, L., Yu, Z., ve Chen, Y. (2021). Dapagliflozin alleviates high glucose-induced injury by regulating autophagy in HK-2 cells. *Cells*, 10(6), 1457. <https://doi.org/10.3390/cells10061457>
- World Health Organization. (2023). *Global report on diabetes 2023*. WHO Press.
- Wu, L.-Y., Li, M., Qu, M.-L., Li, X., Pi, L.-H., Chen, Z., Zhou, S.-L., Yi, X.-Q., Shi, X.-J., Wu, J., ve Wang, S. (2018). High glucose up-regulates Semaphorin 3A

- expression via the mTOR signaling pathway in keratinocytes: A potential mechanism and therapeutic target for diabetic small fiber neuropathy. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 472, 107–116. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.11.025>
- Xie, Y., Liu, Z., Zhao, Y., ve Wang, P. (2022). The outcomes of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s40200-022-01064-4>
- Yıldırım, C., Cevik, S., Yamaner, H., Orkmez, M., Eronat, Ö., Bozdayı, M. A., ve Erdem, M. (2022). Boric acid improves behavioural, electrophysiological and histological parameters of cisplatin-induced peripheral neuropathy in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 70, 126917. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2021.126917>
- Yuan, J., Huang, R., Nao, J., ve Dong, X. (2025). The role of semaphorin 3A in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease and other aging-related diseases: A comprehensive review. *Pharmacological Research*, 215, 107732. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107732>
- Zhang, H., Wu, X., ve Liu, J. (2018). The impact of semaphorin 3F on nerve regeneration in diabetic rats: Effects of dapagliflozin treatment. *Journal of Diabetes Research*, 60(5), 410–422.
- Zhang, Y., Xu, B., ve Sun, X. (2021). Diabetic retinopathy: Pathophysiology and novel therapeutic targets. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 646. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.646>
- Zimmet, P., Alberti, K. G., Magliano, D. J., ve Bennett, P. H. (2021). Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 172, 108642. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108642>
- Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., Mattheus, M., Devins, T., Johansen, O. E., Woerle, H. J., Broedl, U. C., ve Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>