

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
FİZYOLOJİ DOKTORA PROGRAMI**

**DİYABETİK NÖROPATİLİ HASTALARDA PLAZMA SPEKSİN,
VİSFATİN VE LEPTİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

HAZIRLAYAN

ADEVİYE ÖZKAN İBİŞ

DOKTORA TEZİ

ANKARA - 2025

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
FİZYOLOJİ DOKTORA PROGRAMI**

**DİYABETİK NÖROPATİLİ HASTALARDA PLAZMA SPEKSİN,
VİSFATİN VE LEPTİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

HAZIRLAYAN

ADEVİYE ÖZKAN İBİŞ

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. AHMET ERGÜN

ANKARA - 2025

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fizyoloji Anabilim Dalı Fizyoloji Doktora Programı çerçevesinde Adeviye Özkan İbiş tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 7/07/2025

Tez Adı: Diyabetik Nöropatili Hastalarda Plazma Speksin, Visfatin ve Leptin Düzeylerinin İncelenmesi

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu)

İmza

.....	
.....	
.....	
.....	
.....	

ONAY

Enstitü Müdürü

Tarih: ... / ... /

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 10 / 07 / 2025

Öğrencinin Adı, Soyadı: Adeviye ÖZKAN İBİŞ

Öğrencinin Numarası: 21910408

Anabilim Dalı: Fizyoloji Anabilim Dalı

Programı: Fizyoloji Doktora Programı

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı:

Tez Başlığı: Diyabetik Nöropatili Hastalarda Plazma Speksin, Visfatin ve Leptin Düzeylerinin İncelenmesi

Yukarıda başlığı belirtilen Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 56 sayfalık kısmına ilişkin, 10 / 07 / 2025 tarihinde tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %18'dir. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:

ONAY

Tarih: 10 / 07 / 2025

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad

Sevgili kızlarım Alya ve Lina'ya



TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince engin bilgi birikimlerinden ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında bana her türlü yardım ve destekte bulunan, başta danışmanım Prof. Dr. Ahmet ERGÜN hocam olmak üzere; tez savunma jürimde yapıcı önerileri ile tezime destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. A. Arzu YİĞİT, Prof. Dr. M. Kemal GÜNDÜZ, Doç. Dr. Ali Doğan DURSUN ve Dr. Öğr. Üyesi Gülbahar BÖYÜK ÖZCAN hocalarıma tüm emek ve özverileri için en içten teşekkürlerimi sunarım.

Klinik çalışmalarım süresince bilgilerini ve yardımlarını esirgemeyen, Ankara Pirsaklar Devlet Hastanesinin değerli doktorlarından Nöroloji Uzmanı Dr. Gülhan SARIÇAM ve Dahiliye Uzmanı Dr. Orkun SARIÇAM hocalarıma, laboratuvar çalışmaları esnasında yardımlarını hiç esirgemeyen Pirsaklar Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarının emektar çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Doktora eğitimine başladığım günden bugüne kadar bana her türlü desteği veren, cesaretlendiren, gece gündüz yardımlarını esirgemeyen, dışarda ise bana bir kız kardeş gibi olan Fizyoloji Anabilim Dalının iyi kalpli Biyoloğu Büşra AKSOY'a ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımda her zaman olduğu gibi doktora eğitimim süresince de hem maddi hem de manevi desteğini hissettiğim, her zaman yanımda olduğunu ve de olacağını bildiğim sevgili ablam Gülcan YILMAZ ve ailesine, beni destekleyen iş arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak teşekkürümü ikiz kızlarım Alya ve Lina'ya yapmak istiyorum. Yeri geldiğinde onlara annelik yapmam gereken zamandan çalmış olsam da yine de annelerini hep cesaretlendiren, bir gün sitem etmeyen, o minik kalpleri ile benimle hep gururlanan canım kızlarım. Sizleri çok seviyorum.

Adeviye ÖZKAN İBİŞ

ÖZET

Özkan İbiş Adeviye. Diyabetik Nöropatili Hastalarda Plazma Speksin, Visfatin ve Leptin Düzeylerinin İncelenmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Fizyoloji Doktora Programı, Doktora Tezi, 2025.

Bu çalışmanın amacı, Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tanısı almış ve komplikasyon olarak Diyabetik Nöropati (DN) gelişmiş hastalar ile komplikasyon gelişmemiş hastaların plazma speksin, visfatin ve leptin değerlerinin incelenip, gruplar arası farklılık olup olmadığının araştırılmasıdır.

Bu amaçla, çalışmaya Tip 2 DM tanısı almış, oral antidiyabetik ilaç ve/veya insülin tedavisi alan 93 yetişkin hasta dahil edildi. Elektrofizyolojik sinir ileti çalışması olarak hastalara Elektromiyografi (EMG) yapıldı. EMG bulgularına göre hastalar DN olan ($n = 55$) ve DN olmayanlar ($n = 38$) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm hastalardan 5'er mL olmak üzere ikişer tüp venöz kan alındı. İlk tüp kan örneğinde hastaların HbA1c düzeylerine bakıldı. HbA1c düzeylerine göre gruplar kendi aralarında, HbA1c %6,5-8,4 arası ve $\geq\%8,5$ olmak üzere ikişer gruba ayrılarak toplam dört çalışma grubu oluşturuldu. Diğer kan örneği plazmasına ayrıldıktan sonra speksin, visfatin ve leptin düzeyleri ELİSA yöntemi ile belirlendi. Bulgular gruplar arasında karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılan ve DN olan hastaların 31'i kadın, 24'ü erkekti. DN olmayan hastaların ise 29 kadın, 9'u erkekti. DN olan hastaların, olmayan hastalara göre glikoz ve HbA1C değerlerinin anlamlı derecede daha yüksek değerlere sahip olduğu görüldü ($p<0,05$). Lipid profilleri karşılaştırıldığında hem DN olan hem de olmayan hastaların total kolesterol ve trigliserit seviyeleri benzer şekilde yüksek bulunmasına rağmen anlamlı değildi ($p>0,05$). HDL düzeyleri açısından gruplar arasında net bir farklılık tespit edilemedi. LDL seviyeleri genel olarak DN olmayan grupta daha yüksek bulundu ancak anlamlı değildi ($p>0,05$). HbA1C düzeyleri %6,5-8,4 arasında yer alan DN olan ve olmayan hastaların beden kitle indeksi (BKİ), glikoz, total kolesterol, trigliserit, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), speksin, visfatin ve leptin değerleri, nöropati tanısı alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0,05$). HbA1c düzeyi $\geq\%8,5$ olan hastaların DN tanısı alma durumlarına göre yapılan karşılaştırmada, hastaların BKİ, glikoz, trigliserit, HDL, speksin, visfatin ve leptin düzeyleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken ($p>0,05$), total kolesterol ve LDL düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). LDL düzeyleri DN olan hastalarda daha yüksekti. Çalışmaya katılan hastaların plazma speksin, visfatin ve leptin düzeyleri arasındaki korelasyon incelendi ve bu üç parametre arasında yüksek pozitif ve anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,01$).

Sonuç olarak Tip2 DM olup, DN olan ve olmayan hastaların HbA1c düzeylerine göre yaptığımız gruplandırma sonucu, hastaların plazma speksin, visfatin ve leptin düzeylerinin gruplar arası ve grup içinde anlamlı bir farklılık göstermediği sonucuna varıldı. DN olan ve olmayan hastaların speksin, visfatin ve leptin düzeylerinin korelasyon analizinde pozitif yönde anlamlı bir ilişki göstermesi, plazma değerlerinin birlikte hareket ettiğini ve klinik açıdan önemli olabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Diyabetik Nöropati, Speksin, Visfatin, Leptin

Bu çalışma için, Başkent Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.04.2022 tarihli 22/90 sayılı kararı ile Etik kurul Onayı alınmış ve çalışma KA22/202 numaralı araştırma projesi olarak Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

ABSTRACT

Özkan İbiş Adeviye. Investigation of Plasma Spexin, Visfatin and Leptin Levels in Patients with Diabetic Neuropathy. Başkent University Institute of Health Sciences Department of Physiology, Physiology Doctoral Program, Doctoral Thesis, 2025.

The aim of this study was to investigate the plasma spexin, visfatin and leptin values of patients diagnosed with Type 2 Diabetes Mellitus (DM) who developed Diabetic Neuropathy (DN) as a complication and patients who did not develop complications and to investigate whether there is a difference between the groups.

For this purpose, 93 adult patients diagnosed with Type 2 DM and receiving oral antidiabetic drugs and/or insulin treatment were included in the study. Electromyography (EMG) was performed as an electrophysiologic nerve conduction study. According to EMG findings, patients were divided into two groups as those with DN (n = 55) and those without DN (n = 38). Two tubes of venous blood, 5 mL each, were collected from all patients. HbA1c levels of the patients were analyzed in the first tube blood sample. According to HbA1c levels, the groups were divided into two groups as HbA1c between 6.5-8.4% and $\geq 8.5\%$, and a total of four study groups were formed. After the other blood sample was separated into plasma, spexin, visfatin and leptin levels were determined by ELISA method. The findings were compared between the groups.

Among the patients with DN, 31 were female and 24 were male. In patients without DN, 29 were female and 9 were male. Patients with DN had significantly higher glucose and HbA1C values than patients without DN ($p < 0.05$). When lipid profiles were compared, total cholesterol and triglyceride levels were similarly higher in both DN and non-DN patients, but not significantly so ($p > 0.05$). There was no clear difference between the groups in terms of HDL levels. LDL levels were generally higher in the non-DN group, but not significantly ($p > 0.05$). Body mass index (BMI), glucose, total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL), spexin, visfatin and leptin levels of patients with and without DN with HbA1C levels between 6.5-8.4% did not show a statistically significant difference according to the diagnosis of neuropathy ($p > 0.05$). In the comparison of patients with HbA1c level $\geq 8.5\%$ according to the diagnosis of DN, no statistically significant difference was found between BMI, glucose, triglyceride, HDL,

spexin, visfatin and leptin levels ($p>0.05$), whereas a significant difference was found between total cholesterol and LDL levels ($p<0.05$). LDL levels were higher in patients with DN. The correlation between plasma spexin, visfatin and leptin levels of the patients who participated in the study was analyzed and a high positive and significant correlation was found between these three parameters ($p<0.01$).

Translated with DeepL.com (free version)In conclusion, as a result of the grouping of patients with type 2 DM with and without DN according to HbA1c levels, it was concluded that plasma spexin, visfatin and leptin levels of the patients did not show a significant difference between and within the groups. The fact that spexin, visfatin and leptin levels of patients with and without DN showed a significant positive correlation in the correlation analysis suggested that plasma values moved together and may be clinically important.

Key Words: Diabetes Mellitus, Diabetic Neuropathy, Spexin, Visfatin, Leptin

For this study, the Ethics Committee Approval was obtained by Başkent University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee with the decision numbered 22/90 dated 20.04.2022 and the study was supported by Başkent University Research Fund as a research project numbered KA22/202.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Diabetes Mellitus	5
2.1.1. Tanımı.....	5
2.1.2. Epidemiyolojisi	5
2.1.3. Sınıflandırması	6
2.1.3.1. Tip 1 DM	7
2.1.3.2. Tip 2 DM	8
2.1.3.3. Gestasyonel DM	10
2.1.3.4. Spesifik nedenlere bağlı DM	10
2.1.4. Tanı Kriterleri	10
2.1.5. Komplikasyonları	13
2.1.5.1. Akut komplikasyonlar	13
2.1.5.2. Kronik komplikasyonlar	14
2.1.5.2.1. Makrovasküler komplikasyonlar	15
2.1.5.2.2. Mikrovasküler komplikasyonlar	16
2.2. Diyabetik Nöropati	16
2.2.1. Epidemiyolojisi	17
2.2.2. Risk faktörleri	17
2.2.3. Patogenezi	18
2.2.4. Sınıflandırması	21
2.2.4.1. Distal simetrik sensoriyel polinöropatiler	22
2.2.4.2. Otonom nöropatiler	23
2.2.4.3. Mononöropati (fokal nöropati)	24

2.2.4.4. Radikülopati veya poliradikülopati	24
2.2.5. Tanı	24
2.3. Speksin	25
2.4. Visfatin	28
2.5. Leptin	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Gönüllü Onam Formu Hazırlanması	33
3.2. Dahil Edilme Kriterleri	33
3.3. Çalışma Grubunun Belirlenmesi ve Örnek Alma	33
3.4. Elektrofizyolojik Ölçümler	34
3.5. Plazma Speksin, Visfatin ve Leptin Düzeylerinin Belirlenmesi	35
3.6. İstatiksel Değerlendirme	36
3.7. Çalışmanın Sınırlılıkları	37
4. BULGULAR	38
4.1. Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular	38
4.2. Bağımsız Değişkenlerin Karşılaştırılması	42
4.2.1. Hastalara ait bazı değişkenlerin DN tanısı alma durumlarına göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgular	42
4.2.2. HbA1c düzeyi %6,5-8,4 arasında olan hastalara ait bazı değişkenlerin DN tanısı alma durumlarına göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgular	43
4.2.3. HbA1C düzeyi $\geq$ %8,5 olan hastalara ait bazı değişkenlerin DN tanısı alma durumlarına göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgular.....	44
4.2.4. DN tanısı alan ve HbA1c düzeylerine göre gruplandırılan hastalara ait bazı değişkenlerin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular.....	45
4.2.5. DN tanısı almayan ve HbA1C düzeylerine göre gruplandırılan hastalara ait bazı değişkenlerin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular	45
4.2.6. Değerler arasındaki ilişkiye yönelik korelasyon analizi	46
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	54
KAYNAKLAR.....	55
EKLER	

EK 1: Başkent Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı

EK 2: Bilimsel Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

EK 3: Diyabetik Nöropatisi Olan Hastaya Ait EMG Raporu

EK 4: Diyabetik Nöropatisi Olmayan Hastaya Ait EMG Raporu



TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Diabetes Mellitusun etiyolojik sınıflaması	7
Tablo 2.2. ADA'ya göre Diabetes Mellitus tanı kriterleri	11
Tablo 2.3. Diyabetik Nöropatilerin sınıflandırması	21
Tablo 4.1. Tip 2 DM Hastalarının Diyabetik Nöropati Tanısı Alma Durumlarına Göre Bazı Kategorik Özelliklere İlişkin Bulgular	39
Tablo 4.2. Diyabetik Nöropati Tanı Durumuna Göre BKİ, HbA1c, Glikoz, Triglicerit, HDL, LDL, Speksin, Visfatin ve Leptin Değişkenlerinin Karşılaştırılması	42
Tablo 4.3. HbA1c Düzeyleri %6,5-8,4 Arasında Olan Hastaların Diyabetik Nöropati Tanı Durumuna Göre BKİ, Glikoz, Total Kolesterol, Triglicerit, HDL, LDL, Speksin, Visfatin ve Leptin Değerlerinin Karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.4. HbA1c Düzeyi $\geq$ 8,5 Olan Hastaların Diyabetik Nöropati Tanı Durumuna Göre BKİ, Glikoz, Total Kolesterol, Triglicerit, HDL, LDL, Speksin, Visfatin ve Leptin Değişkenlerinin Karşılaştırılması	44
Tablo 4.5. Diyabetik Nöropati Tanısı Alan Hastaların Plazma Speksin, Visfatin ve Leptin Değişkenlerinin HbA1c Düzeylerine Göre Karşılaştırılması	45
Tablo 4.6. Diyabetik Nöropati Tanısı Almayan Hastaların Plazma Speksin, Visfatin ve Leptin Değişkenlerinin HbA1c Düzeylerine Göre Karşılaştırılması	46
Tablo 4.7. HbA1C Düzeyi %6,5-8,4 Arasında Olan Tip 2 DM Hastalarının Bazı Plazma Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	47
Tablo 4.8. Tip 2 DM dan HbA1C Düzeyi 8,5 ve Üzerinde Olan Bazı Plazma Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 2.1. 2021-2045 yılları arasında dünya çapında, 20-79 yaş aralığındaki insanlarda tahmin edilen diyabetli hasta sayısı	6
Şekil 2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı alan hastalarda tedavi algoritması	13
Şekil 2.3. DM’da β hücre tahribatı/disfonksiyonu sonucu oluşan komplikasyonlar	15
Şekil 2.4. Diyabetik nöropatinin başlıca patofizyolojik mekanizmaları	18
Şekil 2.5. Uzun süreli hiperglisemi nedeniyle oluşan komplikasyonların mekanizması	19
Şekil 2.6. Diyabetik nöropatinin anatomik modelleri	22
Şekil 2.7: Speksin ve Galanin reseptörünün (GALR) farklı alt tipleri arasındaki ligand reseptör etkileşimi	26
Şekil 2.8. Speksinin etkileri	27
Şekil 2.9. Visfatinin insülin reseptörüne farklı yoldan bağlanması	29
Şekil 2.10. Leptinin iştah düzenleme mekanizması	32
Şekil 3.1. Hastalara ait plazma örneklerinin alınması	34
Şekil 3.2. Hastalara ait elektrofizyolojik ölçümler	35
Şekil 3.3. Plazma speksin, visfatin ve leptin düzeylerinin belirlenmesi	36
Şekil 4.1. Hastaların diğer parametre değerlerine ait dağılım eğrili histogram grafikleri	40

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	Amerikan Diyabet Derneği
AGE	ileri glikasyon son ürünleri
AgRP	Agouti ile ilişkili protein
APG	açlık plazma glikozu
BAG	bozulmuş açlık glikozu
BGT	bozulmuş glikoz toleransı
BKİ	beden kitle indeksi
DKA	diyabetik ketoasidoz
DM	diabetes mellitus
DN	diyabetik nöropati
DPN	diyabetik periferik nöropati
EMG	elektromiyografi
GAL	galanin
GDM	gestasyonel diabetes mellitus
HbA1c	glikozillenmiş hemoglobin A1c
HDL	yüksek yoğunluklu lipoprotein
HHD	hiperosmolar hiperglisemik durum
KAH	koroner arter hastalığı
KISS	kisspeptin
LA	laktik asidoz
LDL	düşük yoğunluklu lipoprotein
NAD	nikotinamid adenin dinükleotid
NPQ	nöropeptid Q
NPY	nöropeptid Y
OGTT	oral glikoz tolerans testi
PG	plazma glikozu
POMC	proopiomelanokortin
SDBY	son dönem böbrek yetmezliği
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
α -MSH	α -melanosit uyarıcı hormon
β	beta

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), pankreas Langerhans adacıklarındaki β (Beta) hücrelerinden salınan ve glikoz metabolizması üzerine etkili olan insülin hormonunun rölatif ya da mutlak eksikliği, insülin molekülündeki yapısal bozukluklar veya salınan insülinin periferik dokularda etki edememesi sonucu gelişen, hiperglisemi ile karakterize bir endokrin hastalığıdır (1). DM'de ortaya çıkan hiperglisemi sonucu protein, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında kusurlar meydana gelmektedir.

DM'de, hiperglisemik tablo oluşmasına neden olan patolojik süreçler esas alınarak sınıflandırma yapılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre; Tip 1 DM, Tip 2 DM, Gestasyonel DM ve spesifik nedenlere bağlı DM olmak üzere dört klinik tip olduğu bilinmektedir. Tip 1 DM'de otoimmün β hücre hasarlanması sonucu mutlak insülin eksikliği vardır. Genellikle 30 yaşından önce ortaya çıktığı görülmekle birlikte daha geç yaşlarda da gelişebilir. Tip 2 DM ise genellikle daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Ancak son yıllarda çocuklar, genç erişkinler ve özellikle de obez adolesanlarda da prevalansın arttığı bildirilmektedir (2).

Tip 1 DM, pankreas β hücre yıkımı sonucu, insülinin plazma düzeyindeki azalma veya plazmada insülinin olmaması ile karakterizedir. Pankreas β hücre yıkımı genetik, çevresel ve immünolojik faktörlere bağlı gelişebilir. Tip 2 DM ise glikoz düzeyi artışı (hiperglisemi), insülin sekresyonunda defekt ve insülin direnci ile karakterize bir tablodur. Bozulmuş kan glikoz düzeyi veya bozulmuş glikoz toleransı, glikoz hemostazının bozulduğunu gösterir ve prediyabetik periyodu tanımlar. Bu durum ise Tip 2 DM oluşumunu başlatır (3).

Tip 2 DM, insülin salgılanmasında bozulma, insülin direnci, hepatik glikoz üretiminde artış ve yağ metabolizmasında bozulma ile karakterize bir hastalıktır. İnsülinin hedef dokularında biyolojik yanıtın bozulmasına insülin direnci denir. İnsülin, karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenezi baskılayarak hepatik glikoz üretimini azaltmakla birlikte yağ ve kas dokusuna glikoz alımından ve alınan glikozun depolanmasından sorumludur. İnsüline karşı direnç oluşumu, karaciğerden glikoz üretiminde artışa, glikozun yağ ve kas dokusuna alınamamasına ve hiperglisemiye neden olur. Hastalığın erken dönemlerinde oluşan hiperglisemi pankreas β hücrelerinden insülin salgılanması artırılarak kompanse edilir. Fakat, pankreas β hücrelerinin yeterli insülin üretememesi diyabetin ortaya çıkmasına sebep olur. (3)

DM'ye bağlı olarak ortaya çıkan hiperglisemi tedavi edilemeyip, kan glikoz düzeyi uzun süre kontrol altına alınamazsa, çeşitli komplikasyonlar gelişir. DM'ye bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Akut komplikasyonlar arasında hipoglisemi, laktik asidoz, ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma sayılabilir. Kronik komplikasyonlar ise kendi içerisinde mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Mikrovasküler komplikasyonlar: nefropati, retinopati, nöropati (periferik ve otonomik), makrovasküler komplikasyonlar ise aterosklerotik kalp hastalıkları, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklardır (4). Diyabetli 5102 hastanın dahil edildiği Birleşik Krallık Prospektif Diyabet çalışmasından elde edilen sonuçlara göre; glisemik kontrolü iyi sağlayan diyabetli hastalarda hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların daha az görüldüğü bildirilmiştir (5).

DN hem otonom hem de somatik sinir sistemini etkileyen bir hastalıktır. Oldukça karmaşık bir patofizyolojiye sahip olan DN, periferik sinirlerde ciddi hasarlar oluşturur. Sinir ileti testlerinde artmış anormal yanıt alınması hastalığın ilk ölçülebilir belirtisi arasındadır. Hiperglisemi başladığında hastalarda ilk olarak duyusal sinir ileti hızı ve motor sinir ileti hızında azalma görülür. Ayrıca hiperaljezi ve normal uyarana ağrılı yanıt verilmesi (allodini) gibi bozukluklar da görülmektedir. DN'de sinir hasarı ile birlikte aksonopatinin arttığı, miyelinizasyonun azaldığı, sinir dejenerasyonu ve ağrıya duyarsızlığın arttığı bilinmektedir (6).

Dünya nüfusuna göre yaklaşık 246 milyon insanın DM olduğu ve bu hastalardan 20-30 milyonunda semptomatik DN olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde obezite oranlarındaki artış ve obeziteyle bağlantılı Tip 2 DM prevalansındaki artış göz önüne alındığında, bu sayının 2030'lu yıllarda ikiye katlanacağı beklenmektedir (7). Yapılan alışmalar diyabet kontrolünün iyi sağlanması halinde DN prevalansının %60-69 oranında azaltılabileceğini göstermektedir (8).

Speksin, 14 amino asit uzunluğunda peptit yapıda bir hormondur. Speksin, ilk olarak farelerin yemek borusu ve midesinde tespit edilmiştir (9). Speksin'in etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda adrenokortikal hücre çoğalmasına doğrudan dahil olduğu ve ayrıca pankreastan da salgılandığı ispatlanmıştır (10). İnsan speksini, C12ORF39 geni tarafından kodlanmaktadır (11).

Speksin'in şimdiye kadar belirlenmiş özel bir reseptörü bulunamamış olmakla birlikte, galanin reseptörü 2/3 (GALR2/3) için doğal bir ligand olduğu kanıtlanmıştır (12). Klasik bir nöropeptid olan galanin, çeşitli insüline duyarlı hücrelerin plazma membranına GLUT4'ün translokasyonunu hızlandırma, glikoz homeostazını düzenleme ve periferik dokularda insülin direncini azaltma gibi etkilere sahiptir. Ayrıca beslenme ve enerji homeostazı, ozmotik düzenleme ve su alımı, ağrı, rejenerasyon ve nöron yenilenmesi fizyolojik süreçler üzerinde de etkili olduğu ileri sürülmektedir (13).

Speksin'in glikoz seviyesi ile yakın ilişkili olarak insülin salgılanmasını düzenleyebildiği gösterilmiştir (13). Gu L ve arkadaşlarının Tip 2 DM hastaları ile yaptığı bir çalışmada, speksinin glikoz ve lipid metabolizmasında önemli bir role sahip olabileceği ileri sürülmüştür. Tip 2 DM'de serum speksin düzeyleri, sağlıklı bireylerden daha düşük bulunmuştur. Ayrıca speksinin, açlık kan glikozu, trigliserid, HbA1c ve LDL ile negatif korelasyon gösterdiği de bulgular arasındadır (14). Tip 1 DM'li hastalarla yapılan bir başka çalışmada ise, hastaların speksin düzeyleri düşük bulunmuş ve bu durumun glikoz, lipid profilleri ve BKİ'den bağımsız olduğu görülmüştür (15). Obez hastalarla yapılan başka bir çalışmada ise speksinin besin alımını inhibe ettiği, vücut ağırlığını azalttığı, gastrointestinal motiliteyi arttırdığı ileri sürülmüş olup, obez hastalarda leptin düzeyleri ile speksin düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir (16).

Leptin, ilk olarak 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından tanımlanmış bir adipokindir (17). Leptin primer olarak adipoz doku tarafından sentezlenir ve enerji rezervi için bir endokrin sinyal olarak görev yapar (18). Visseral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazla olduğu görülmektedir. Plazma düzeyleri BKİ ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon göstermektedir. Kısa süreli açlık, enerji alımının kısıtlanması ve kilo kaybı gibi durumlarda ise plazma düzeylerinde düşüş görülür.

Mantzoros ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, Tip 2 DM hastalarındaki plazma leptin düzeyleri ile diyabetik olmayan hastaların leptin düzeyleri arasında fark olmadığını göstermişlerdir (19). Seufert J.'nin yapmış olduğu bir çalışmada ise Tip 2 DM'li hastalarda, pankreas β hücrelerinden insülin salınımını baskılanmasına bağlı olarak leptin düzeyi artmıştır (20). Yapılan başka bir çalışmada da Tip 1 DM'li aşırı kilolu hastalarda leptin düzeyleri düşük bulunmuş, BKİ ve kalça çevresi ile pozitif korelasyon göstermiştir (21).

Visfatin 2005 yılında Fukuhara ve arkadaşları tarafından tanımlanmış bir sitokindir (22). İnsanların visseral yağ dokusunda yüksek oranda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda visfatinin düşük plazma glikoz seviyeli ratlarda ve hücre kültürlerinde insülin benzeri etkiler gösterdiği görülmüştür (23). Başka bir çalışmada ise visfatinin hiperglisemi ile pozitif korelasyon gösterdiği, insülin seviyesi ile ise negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (24).

Visfatinin hücresel etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Bazı çalışma sonuçlarına göre insülinin periferik dokudaki etkisini düzenleyen endokrin fonksiyon gösterebileceği ileri sürülmüştür (25). İnsülinomimetik etki gösteren visfatinin insülininden farkı, insülin reseptörlerinin farklı alanlarını farklı yoldan aktive etmesidir. Visfatin, insülin reseptörlerine insülinle yarışmadan, farklı bölgelerden bağlanmaktadır. Visfatin, plazmada düşük konsantrasyonlarda bulunmakla birlikte plazma glikozunu düşürmede fizyolojik rol almaktadır (26).

Arner 2006'da yaptığı bir çalışma sonucunda visfatinin obezite ve Tip 2 DM ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (27). Tip 2 DM olan ve olmayan obez hastalarla yapılan başka bir çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda yüksek visfatin düzeyleri saptanmıştır. Bu sonuca göre visfatinin obeziteden ziyade Tip 2 DM ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (28). Haider ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da Tip1 ve Tip 2 DM hastalarında, plazma visfatin seviyeleri pankreas β hücre fonksiyon bozukluğu ile ters orantılı bulunmuştur (29).

Literatür incelendiğinde speksin, visfatin ve leptinin her iki diyabet tipinde (Tip 1 DM ve Tip 2 DM) ve çeşitli komplikasyonlarda ayrı ayrı incelendiği çalışmalara rastlamak mümkünken bu parametrelerin birlikte araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada, DN'li ve DN'siz hastalarda speksin, leptin ve visfatinin plazma düzeylerini incelemek ve HbA1C düzeylerindeki değişikliklerin bu parametrelerin plazma değerlerinde nasıl farklılıklara neden olduğunu araştırmak temel amaç olmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanımı

DM, pankreastan insülin hormonunun hiç salgılanmaması ya da yetersiz salgılanması, insülin molekülündeki yapısal bozukluklar veya salınan insülinin vücut tarafından etkili bir şekilde kullanılamaması sonucunda ortaya çıkan, hiperglisemi ile karakterize, kronik ve geniş spektrumlu bir metabolizma bozukluğudur (30).

Anabolik bir hormon olan insülinin eksikliği veya yetersizliği nedeniyle kan glikoz düzeyinin yükselmesi, protein, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında anormalliklere sebep olup diyabetik tablonun oluşmasını sağlar (31).

Kan glikoz düzeyinin yüksek seyretmesi poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, yorgunluk, açıklanamayan kilo kaybı, görme sorunları, ketoasidoz, enfeksiyonlara yatkınlık gibi semptomlara sebep olabilir (32). Semptomların şiddeti, diyabetin tipine ve süresine göre değişkenlik gösterir (31).

Bazı diyabet hastaları asemptomatiktir (31). Ancak uzun vadede böbrek, sinir, kalp ve kan damarları gibi doku ve organlarda hasar ve işlev bozukluğuna neden olabilir (32).

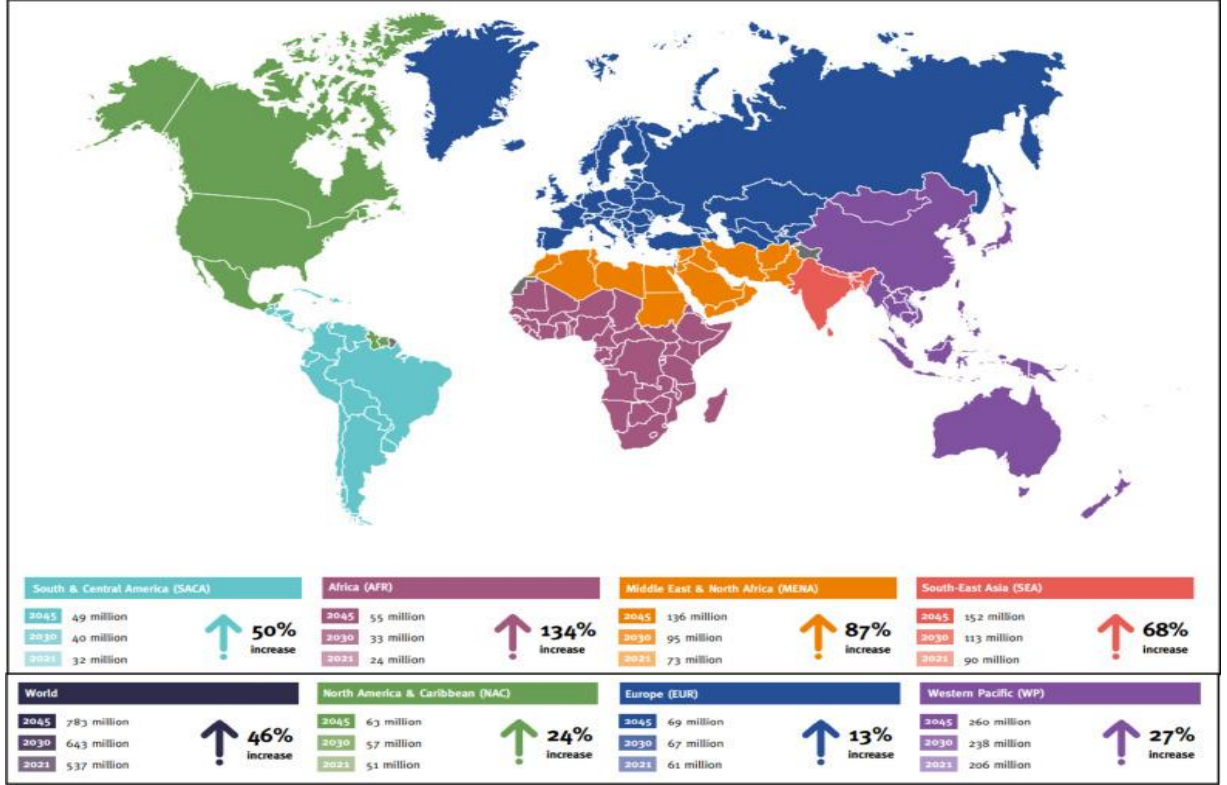
2.1.2. Epidemiyolojisi

DM, dünyada yaygınlığı her geçen yıl artan ve ciddi sosyoekonomik yük oluşturan en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir.

Son 10 yılda dünya genelinde DM hasta sayısının önemli ölçüde arttığı ve diyabetin hızla büyüyen bir salgın olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir. Gerekli tedbirler alınmadığı takdirde 2040 yılına kadar dünya nüfusunun yaklaşık %9,9'luk kısmını oluşturan 18-99 yaş aralığındaki 693 milyon kişinin DM olacağı ifade edilmektedir (33).

Uluslararası diyabet federasyonunun 2021 yılında yayınladığı kılavuza göre dünya genelinde 20-79 yaş aralığında 537 milyon kişinin DM hastası olduğu bildirilmektedir. Bu sayının 2030 yılında 643 milyona, 2045 yılında ise 783 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (Şekil 2.1). Aynı kılavuza göre Türkiye’de 2011 yılında DM görülme sıklığının yaklaşık

%7,9 olduğu bildirilirken, 2021 yılında DM prevalansının %14,5'e kadar yükseldiği rapor edilmiştir (34).



Şekil 2.1. 2021-2045 yılları arasında dünya çapında, 20-79 yaş aralığındaki insanlarda tahmin edilen diyabetli hasta sayısı (35)

2.1.3. Sınıflandırması

Amerikan Diyabet Derneği (ADA)'nın genel kabul gören sınıflamasına göre DM'de dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan Tip 1 DM, Tip 2 DM ve Gestasyonel DM olarak adlandırılanları primer, diğerleri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder DM formları olarak bilinmektedir (30) (Tablo 2.1).

Tablo 2. 1. Diabetes Mellitusun etiyolojik sınıflaması (30)

I. Tip 1 diyabet [Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır]	
II. Tip 2 diyabet [İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir]	
III. Gestasyonel diabetes mellitus [GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur]	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) 20. Kromozom, HNF-4α [MODY1] 7. Kromozom, Glukokinaz [MODY2] 12. Kromozom, HNF-1α [MODY3] 13. Kromozom, IPF-1 [MODY4] 17. Kromozom, HNF-1β [MODY5] 2. Kromozom, NeuroD1 [MODY6] 2. Kromozom, KLF11 [MODY7] 9. Kromozom, CEL [MODY8] 7. Kromozom, PAX4 [MODY9] 11. Kromozom, INS [MODY10] 8. Kromozom, BLK [MODY11] - Mitokondriyal DNA 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) 11. Kromozom, KJN11 [MODY13] 3. Kromozom, APL1 [MODY14] - Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler - Leprechaunism - Lipoatrofik diyabet - Rabson-Mendenhall sendromu - Tip A insülin direnci - Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları - Fibrokalkülöz pankreatopati - Hemokromatoz - Kistik fibroz - Neoplazi - Pankreatit - Travma/pankreatektomi - Diğerleri D. Endokrinopatiler - Akromegali - Aldosteronoma - Cushing sendromu - Feokromositoma - Glukagonoma - Hipertiroidi - Somatostatinoma - Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar - Atipik anti-psikotikler - Anti-viral ilaçlar β-adrenerjik agonistler - Diazoksid - Fenitoin - Glukokortikoidler α-İnterferon - Nikotinik asit - Pentamidin - Proteaz inhibitörleri - Tiyazid grubu diüretikler - Tiroid hormonu - Vacor - Statinler - Diğerleri [Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar] F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları - Anti insülin-reseptör antikorları - Stiff-man sendromu - Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar - Alström sendromu - Down sendromu - Friedreich tipi ataksi - Huntington korea - Klinefelter sendromu - Laurence-Moon-Biedl sendromu - Miyotonik distrofi - Porfiriya - Prader-Willi sendromu - Turner sendromu - Wolfram (DIDMOAD) sendromu - Diğerleri H. Enfeksiyonlar - Konjenital rubella - Sitomegalovirus - Koksaki B - Diğerleri [adenovirus, kabakulak]

2.1.3.1. Tip 1 DM

Mutlak insülin eksikliğinin olduğu ve çok eskilerde insüline bağımlı DM olarak da bilinen Tip 1 DM, tüm diyabet olgularının yaklaşık %5-10 kadarını oluşturmaktadır.

Tip 1 DM, organizmanın bağışıklık sisteminin pankreasta insülin üretimi yapan β hücrelerini harap etmesi sonucunda insülin eksikliği nedeniyle ortaya çıkan, hiperglisemiye yol açan kronik otoimmün bir hastalıktır (36).

Tip 1 DM, hastalarda otoimmünite durumuna göre Tip 1A ve Tip 1B olarak iki sınıfa ayrılır. Hastaların yaklaşık %90'ında otoimmün (immun aracılı) β -hücre yıkımı söz konusu iken (Tip 1A), geri kalanında ise non-otoimmün (idiyopatik) β -hücre yıkımı (Tip 1B) vardır (30).

Tip 1 DM nedenleri arasında genetik yatkınlık önemli yer tutmakla birlikte, bireylerde virüsler, toksinler, emosyonel stres, diyet gibi çevresel faktörlerin de etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β -hücre yıkımı başlar (30).

Tip 1 DM olgularına bakıldığında, pankreasın ya çok az insülin üretimi yaptığı ya da hiç yapamadığı bir tablo görülür. Bu nedenle hastaların ömür boyu insülin tedavisi almaları gerekmektedir. Tip 1 DM genellikle çocukluk çağında başlamakla birlikte, puberte ve geç adolesan dönemlerinde de gelişebilir. Son 20 yıldır daha ileri yaşlarda da ortaya çıkan formunun (Latent Otoimmün Diyabet) olduğu bildirilmektedir (30).

2.1.3.2. Tip 2 DM

Tip 2 DM, en yaygın görülen diyabet tipidir ve dünya genelindeki tüm DM vakalarının %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Tip 2 DM, obezite salgınıyla yakından bağlantılı, genişleyen bir küresel sağlık sorunu haline gelmiştir. Yetişkin nüfusta en yaygın görülen metabolik bir hastalık olmakla birlikte, obezite artışıyla birlikte özellikle son 10-15 yıl içerisinde çocukluk veya adolesan çağlarında da ortaya çıkan Tip 2 DM vakalarının sayısı artmaya başlamıştır (30).

Tip 2 DM, periferik insülin direnci, insülin sekresyonunda azalma veya inkretin hormon yetersizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik bir bozukluktur. İnsülin, pankreastaki Langerhans adacıklarının β hücrelerinde sentezlenen polipeptit yapıda bir hormon olup, karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusuna etki ederek, glikozun glikojen veya lipidler şeklinde depolanmasını sağlar. Periferik dokuların insulinin bu etkilerine karşı dirençli hale gelip, insüline yanıtın azalması duruma insülin direnci denmektedir. İnsülin direncinde hücre-reseptör kusuruna bağlı olarak pankreastan salınan insülinin kullanımında sorun ortaya çıkar

ve bu sebeple glikoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Bu durum hiperglisemiye neden olurken hücre içinde ise hipoglisemi oluşur. İnsülin direncinin ortaya çıkması ve hiperglisemi oluşması zamanla pankreatik β -hücre fonksiyonunun bozulmasıyla metabolik durumun kötüleşmesine neden olmaktadır (37).

Kan glikoz düzeyinin yükselmesine yanıt olarak pankreasın vücudun ihtiyacını karşılayacak kadar insülin üretememesi de Tip 2 DM'nin başlıca nedenleri arasındadır. İnsülin sekresyonunda bu azalma, hastalığın erken evrelerinde, kan glikoz seviyesini normal sınırlarda tutmak ve insülin salınımını dengelemek için β hücrelerinin fazla çalışmasına neden olmaktadır. Hastalığın ilerleyen evrelerinde ise β hücrelerinin fonksiyonu azalmaya başlar ancak Tip 1 DM'de olduğu gibi β hücre yıkımı yoktur. β hücrelerinin disfonksiyonu sonucunda insülin eksikliğinin neden olduğu hiperglisemi oluşur (38). İnsülin sekresyonundaki bu ciddi azalma diyabetin ileri evrelerinde ön plana geçmektedir.

Gıda alımına yanıt olarak gastrointestinal sistemde özel hücrelerden salgılanan İncretin, insülin sekresyonunu uyaran bir hormondur. Gıda alımından sonra salınan insülinin yaklaşık %60'ından sorumlu olduğu düşünülen İncretin hormonunun yetersizliğinin, Tip 2 DM oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bunların dışında; glukagon salınımının artması, lipolizin artması, glikoz geri emiliminin artması gibi nedenlerinde Tip 2 DM patofizyolojisinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (30).

Tip 2 DM 'de genetik yatkınlık ön planda olmakla birlikte, çevresel faktörlerde oldukça önemlidir. Risk faktörleri arasında ileri yaş, ailede diyabet öyküsü, obez veya kilolu olmak, sağlıksız beslenme, sigara kullanımı, hareketsiz yaşam biçimi, gestasyonel diyabet öyküsünün olması, psikososyal ve ekonomik nedenler gibi birçok etken sayılabilir (39).

Hastalar genellikle obez ya da kiloludur. İnsülin direncinin oluşmasıyla obezite artar. Hastalık pek çok hastada asemptomatik olarak sinsice ilerlediğinden teşhis edilmesi de güç olmaktadır. Tanı konulduktan sonra hastaların glisemik kontrolleri düzenli olarak yapılmalıdır. En sık görülen klinik semptomlar yorgunluk, poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, noktüri, bulanık görme, tekrarlayan deri enfeksiyonudur.

2.1.3.3. Gestasyonel DM

Gestasyonel Diyabet (GDM), gebelik döneminde görülen, hızlı glikoz intoleransının ve insülin direncinin olduğu bir hastalıktır. Genellikle gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde gelişir. Doğumla birlikte sıklıkla düzelen bir hastalık olmasına rağmen sonraki gebeliklerde tekrarlama riski oldukça yüksektir (40). Tüm gebeliklerin yaklaşık %3-4'ünde görülür. Genellikle asemptomatik bir durumdur ve gebelikte yapılan tarama testleriyle tanı konur (30). 75 veya 100 gramlık Oral Glikoz Tolerans Testi (OGTT) GDM'nin tanısal testidir.

Gebenin fazla kilolu veya obez olması, ileri yaşta doğum yapması, daha önceki gebeliklerde GDM öyküsü, ailede var olan Tip 2 DM öyküsü başlıca GDM risk faktörleridir.

Gebelerin diyet ve egzersiz programlarıyla glisemik kontrolü sağlanamazsa insülin tedavisine başlamak gerekir (30).

Gebeliğin sık görülen komplikasyonlarından biri olmasının yanında anne ve fetusta da birçok komplikasyona neden olabilmektedir. Gestasyonel diyabeti olan gebelerde ilerleyen süreçlerde Tip 2 DM görülme riski oldukça yüksektir (41).

2.1.3.4. Spesifik Nedenlere Bağlı DM

Teşhis edilen tüm diyabet olgularının yaklaşık %1-5'ini oluşturan DM türüdür. Bu DM türünün nedenleri arasında, β hücre fonksiyonundaki genetik kusurlar, insülin etkisindeki genetik kusurlar, pankreasın ekzokrin doku hastalıkları, endokrinopatiler, ilaçlar veya kimyasal ajanlar, diyabetle ilişkili genetik sendromlar ve çeşitli enfeksiyonlar sayılabilir (30,42) (Tablo 2. 1).

2.1.4. Tanı Kriterleri

Diyabet ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri yıllar içinde değişikliklere uğramıştır. 1997 yılında, ADA'nın tanı kriterlerini yayımlanmış ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1999 yılında, küçük değişiklikler yaparak bu kriterleri kabul etmiştir. 2010 yılından itibaren ise WHO ve ADA tarafından HbA1c'nin DM tanısında bir tanı kriteri

olarak kullanılması kabul edilmiştir (43). DM tanısı, Tablo 2.2'deki ADA'nın belirlediği dört yöntemden herhangi bir tanesi ile konulabilir.

Tablo 2.2. ADA'ya göre Diabetes Mellitus tanı kriterleri (43)

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşık DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glisillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

Bireylerde DM ile ilişkili semptomların varlığında; açlık plazma glikozu (APG), rastgele plazma glikozu (PG), 75 gr OGTT sırasındaki 2. saat plazma glikoz (2. st PG) düzeyi ve/veya HbA1c tetkiki yapılarak tanı konulabilir. Yapılan tetkik sonuçlarına göre normalden yüksek olan ancak DM tanısı konulacak kadar yüksek olmayan düzeylerin varlığında ise bozulmuş açlık glikozu (BAG), bozulmuş glikoz toleransı (BGT) gibi glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarının saptanması ve prediyabetik bireylerin belirlenmesi mümkün olmaktadır (2).

En az 8 saatlik açlık sonrası sabah venöz kandan yapılan APG ölçümü, daha kolay uygulanabildiği ve maliyetinin düşük olması sebebiyle daha çok tercih edilmektedir. Diğer yöntemler kullanıldığı halde tam anlamıyla DM tanısı konulamamış, ancak glikoz metabolizma bozukluğu şüphesi devam eden hastalarda OGTT yapılır. Tanı için 75 gr glikoz ile standart OGTT yapıp, 2. Saatte plazma glikoz seviyesine bakılır. APG'ye göre daha hassas sonuçlar vermesine rağmen, test sonuçları aynı kişide günden güne değişkenlik

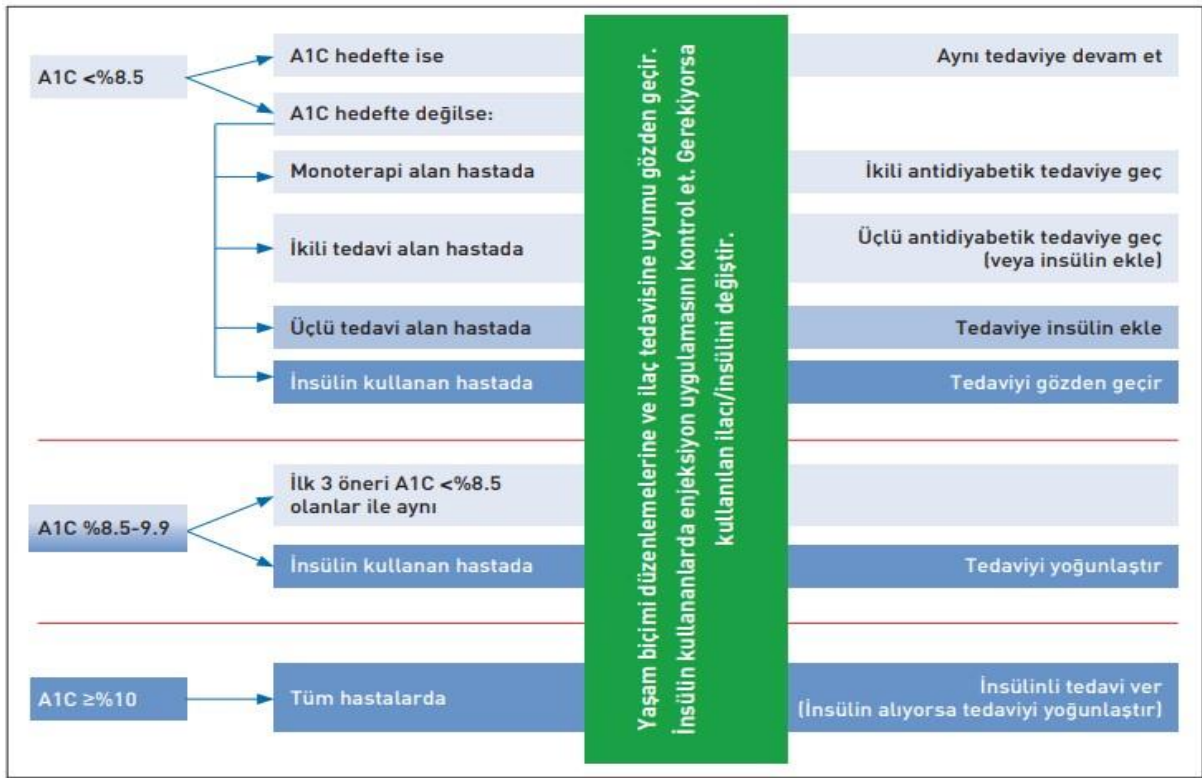
gösterebildiği, uygulanmasının diğer yöntemlere göre daha zor ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Rastgele PG ölçümü, açlık veya tokluk durumu gözetilmeksizin günün herhangi bir saatinde yapılabilir. Rastgele yapılan bu ölçümde glikoz değeri 200 mg/dl ve üzerinde ise ve bu değerlere diyabet semptomları da eşlik ediyorsa DM tanısı konulabilir.

Glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c: A1C)'nin diyabet tanı kriteri olarak kullanılması uzun yıllar boyunca önerilmemiş olmasına rağmen, son yıllarda tüm dünyada standardizasyonu sağlama yönündeki çabalar ve tanı koymadaki önemine dair kanıtların artması sonucunda, HbA1c'nin de DM tanı testi olarak kullanılması kabul edilmiştir. 2011 yılında WHO tarafından yayımlanan Konsültasyon Raporu'nda, uluslararası referans değerleri çerçevesinde düzenli olarak standardize edilmesi şartıyla, HbA1c'nin tanı testi olarak kullanılmasını önermiştir (43).

Uluslararası Klinik Kimyacılar ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), ADA, Avrupa Diyabet Çalışmaları Derneği (European Association for the Study of Diabetes: EASD) ve Uluslararası Diyabet Federasyonunun oluşturduğu Uluslararası Diyabet Uzmanlar Komitesi, DM tanısı için HbA1c kesim noktasını %6,5 (48 mmol/mol) olarak belirlemiştir (2).

HbA1c, ölçüm öncesinde açlık durumunu gerektirmemesi, stres, hastalık ya da diyetteki değişikliklerle bağlı olarak günden güne daha az değişkenlik göstermesi, uzun vadeli glisemi tahmininde bulunabilmesi gibi avantajlara sahip olduğundan sağlık profesyonelleri tarafından yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (44).

HbA1c tanı kriteri olmakla birlikte, tanı konulan hastaların tedavi planlamasında da önemi bulunan bir testtir. Hastaların oral ya da insülin tedavisi alıp almayacakları planlanırken HbA1c değerleri sağlık profesyonellerine yol gösterir (Şekil 2.2). Tip 2 DM'li hastalarda glisemik hedefler belirlenirken ve de mikrovasküler komplikasyonların azaltılması için HbA1c hedefinin ≤ 7 (53 mmol/mol) olarak belirlenmesi tercih edilmelidir (2).



Şekil 2.2. Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı alan hastalarda tedavi algoritması (30)

2.1.5. Komplikasyonları

DM, iyi takip ve tedavi edilmediği müddetçe birçok akut veya kronik komplikasyona sebep olabilir. Bu sebeple, hastalığın erken teşhisi ve etkili tedavisi hayati önem taşımaktadır. Tip 1 DM ve Tip 2 DM'nin patofizyolojisi farklı olmasına rağmen çoğu komplikasyonlar her iki DM tipinde de ortaktır (45).

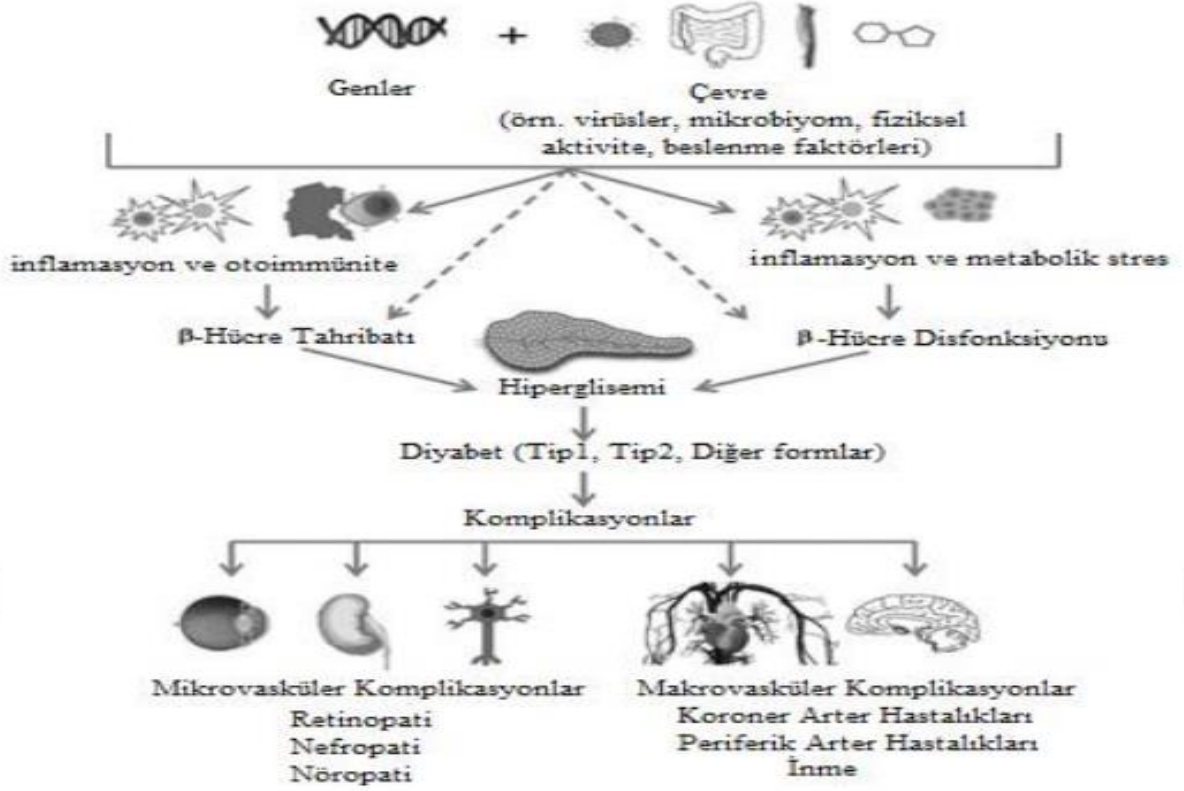
2.1.5.1. Akut komplikasyonlar

DM'de oluşan akut komplikasyonlar ciddi mortalite ve morbiditeye sahip olmalarına rağmen genel anlamda önlenabilir durumlardır. DM'nin akut komplikasyonları olarak Diyabetik Ketoasidoz (DKA), Hiperosmolar hiperglisemik durum (HHD), Laktik Asidoz (LA) ve hipoglisemi sayılmaktadır (46).

İnsülin eksikliği ve ağır hiperglisemi sonucu ortaya çıkan DKA ve HHD iki önemli metabolik bozukluktur. DKA, çoğunlukla Tip 1 DM'li hastalarda görülse de Tip 2 DM'li hastalarda veya GDM olanlarda da görülebilir. DM nedeniyle hastaneye yatışı yapılan hastaların yaklaşık olarak %1'inde HHD mevcuttur. Genel olarak 50 yaşın üzerindeki kişilerde görülür. Olguların %25-35'i daha önceden tanı almamış olan Tip 2 DM'li hastalardır. LA ise daha nadir görülmesine rağmen, özellikle DM'ye eşlik eden diğer ciddi sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur. DM' de en yaygın görülen akut komplikasyonun hipoglisemi olduğu düşünülmektedir. Hızla müdahale edilmesi gereken ve hayati önem taşıyan hipoglisemi tablosu, uygulanan insülin dozunun fazlalığı, insülin uygulama hataları, oral antidiyabetik ilaç dozunun fazla alınması, aşırı ve ağır yapılan egzersiz, yetersiz karbonhidrat alımı gibi birçok faktör sonucu olarak karşımıza çıkar (30,47).

2.1.5.2. Kronik komplikasyonlar

DM, birçok makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlara sebep olabildiğinden, tedavisi ve takibi oldukça önem taşımaktadır (Şekil 2.3). Tip 1 DM'de tanı konulduktan 5 yıl sonra, Tip 2 DM'de ise tanı konulduktan itibaren komplikasyon taraması yapılmalıdır (2,30).



Şekil 2.3. DM’da β hücre tahribatı/disfonksiyonu sonucu oluşan komplikasyonlar (48)

2.1.5.2.1. Makrovasküler komplikasyonlar

DM’li hastalarda kardiyovasküler hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalıklar, inme DM’nin makrovasküler komplikasyonları olarak sayılabilir (49) (Şekil 2.3). Tip 2 DM’li hastalarda, özellikle KAH riski, diyabetik olmayan bireylere göre 2-4 kat daha yüksektir. Tip 2 DM tanısı alan hastaların yaklaşık yarısında kalp yetmezliği gelişebilir. DM’li kişilerde glikoz durumunun kötüleşmesiyle bu komplikasyonların görülme sıklığı artar. Obezite, dislipidemi, sigara kullanımı, arteriyel hipertansiyon gibi risk faktörleri bu komplikasyonların olasılığını artırır (50).

2.1.5.2.2. Mikrovasküler komplikasyonlar

DM'nin başlıca mikrovasküler komplikasyonları; retinopati, nefropati ve nöropati olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 2.3). DM hastalığında, mikrovasküler komplikasyonlar ile hiperglisemi yakından ilişkili bulunmuştur.

Diyabetik retinopati, uzun süreli hiperglisemi sonucu retinadaki küçük damarların ciddi hasar görmesi sonucu gelişir. Kronik hiperglisemi durumu, diyabetik retinopati görülme sıklığını yaklaşık 11 kat artırmaktadır (51). Hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM'nin oldukça spesifik bir nörovasküler komplikasyonu olmakla birlikte, dünya genelinde körlüğün en yaygın nedenidir. Genellikle görme kaybı olana kadar fark edilmez. Bu sebeple, Tip 1 DM'li hastalarda tanıyı izleyen beşinci yıldan itibaren, Tip 2 DM'li hastalarda ise tanı anında göz dibi değerlendirmesi yapılmalı ve her yıl retinopati taraması yapılmalıdır (52). Diyabetik retinopati görülme olasılığı, diyabetin süresine ek olarak glisemik kontrol düzeyi, hipertansiyon, dislipidemi ve nefropati ile yakından ilişkilidir (53,54).

Diyabetik nefropati, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) geliştirmesinden dolayı önemli bir sağlık sorunudur. Türk Nefroloji Derneğinin 2001 yılı registry raporuna göre ülkemizde yeni tanı konulan SDBY'li hastaların %25,3' ünün etyolojisinde DM yer almaktadır (55). Nefropatinin gelişmesinde ve ilerlemesinde hipergliseminin payı oldukça büyüktür. Diyabet süresi, sistolik kan basıncı, plazma lipid seviyeleri, glisemik kontrolün olmaması, obezite ve sigara kullanımı diğer önemli risk faktörleridir (56). Tip 2 DM'li hastalar tanı aldıklarında yaklaşık %15-20 vakada nefropati gelişmiştir.

2.2. Diyabetik Nöropati

DN, sinir hasarı ile karakterize, DM'nin en yaygın ve ilerleyici mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Motor, duyuşal veya otonom sinirlerin etkilendiği, sinir sisteminin farklı bölümlerini etkileyen bir tablo olmakla birlikte gastrointestinal, kardiyovasküler, ürogenital sistemler gibi vücutta birçok sistemi de etkileyebilir (57).

DN çoğunlukla miyelinsiz ve ince miyelinli sinir liflerini hedef alır. DM tanısı alan bireylerde yaygınlığın yaklaşık %50 olduğu söylenmektedir (58). DM'nin her iki tipinde de hastalığın seyri sırasında ortaya çıktığı için, Tip 1 DM'li bireylerde tanıdan 5 yıl sonra, Tip

2 DM’li hastalarda ise tanı konduktan itibaren başlayarak her yıl DN taraması yapılması önerilmektedir (30).

2.2.1. Epidemiyolojisi

DN, dünya çapındaki DM’li bireyler arasında yaygın şekilde görülen bir komplikasyondur. DN görülme sıklığı, diyabetin tipine, diyabetin süresine, glisemik kontrole ve de genetik faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir (59).

DN, her iki diyabet tipinde de görülen ciddi bir komplikasyon olmakla birlikte, Tip 2 DM’li bireylerde görülme olasılığı, Tip 1 DM olan bireylere göre daha yüksektir. Tip 2 DM’li bireylerin pek çoğunda hastalık asemptomatik olarak sinsice ilerlediğinden, DN gelişme olasılığı da artmaktadır. Diyabetin süresi arttıkça DN görülme olasılığı da artmaktadır. DM’li bireylerin yaklaşık yarısında DN görülür. Diyabetik nöropati, genç bireylere göre yaşlı diyabetli bireyler arasında daha yaygındır (60).

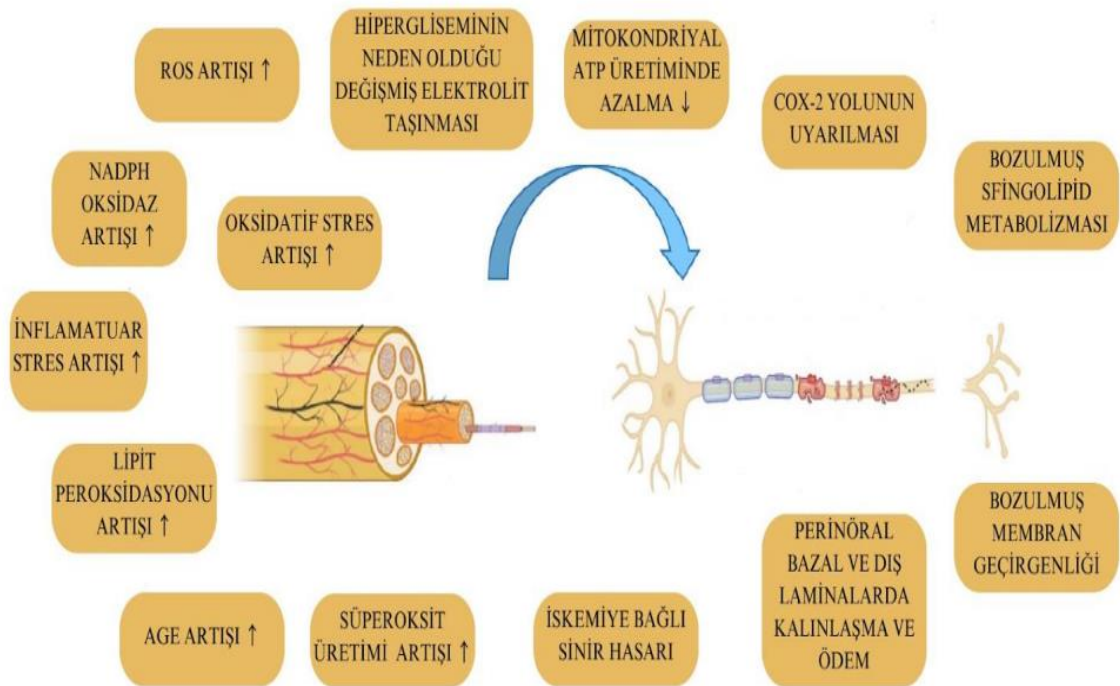
DN insidansı, diyabetin diğer komplikasyonlarında olduğu gibi dünya çapında giderek artmaktadır. Bu sebeple, DN’yi önlemek veya etkili bir şekilde yönetmek için, erken tanı ve etkili bir tedavi ile glisemik kontrolü sağlamak büyük önem taşır.

2.2.2. Risk faktörleri

DN gelişiminde en önemli risk faktörü kronik hiperglisemidir. Uzun süre yüksek kan glikozuna maruz kalmak bireylerde DN oluşumuna zemin hazırlar. İyi bir glisemik ve metabolik kontrolle bu risk en aza indirilebilir. Bununla birlikte diyabet süresi, yaş, BKİ artması, hipertansiyon, dislipidemi ve diyabetik retinopati durumlarının da DN gelişme riskini artırdığı söylenmiştir (61). DM’li bireylerin sigara, alkol kullanım durumları ve de boy uzunluğunun da DN oluşma riskini artırdığı görülmektedir (62).

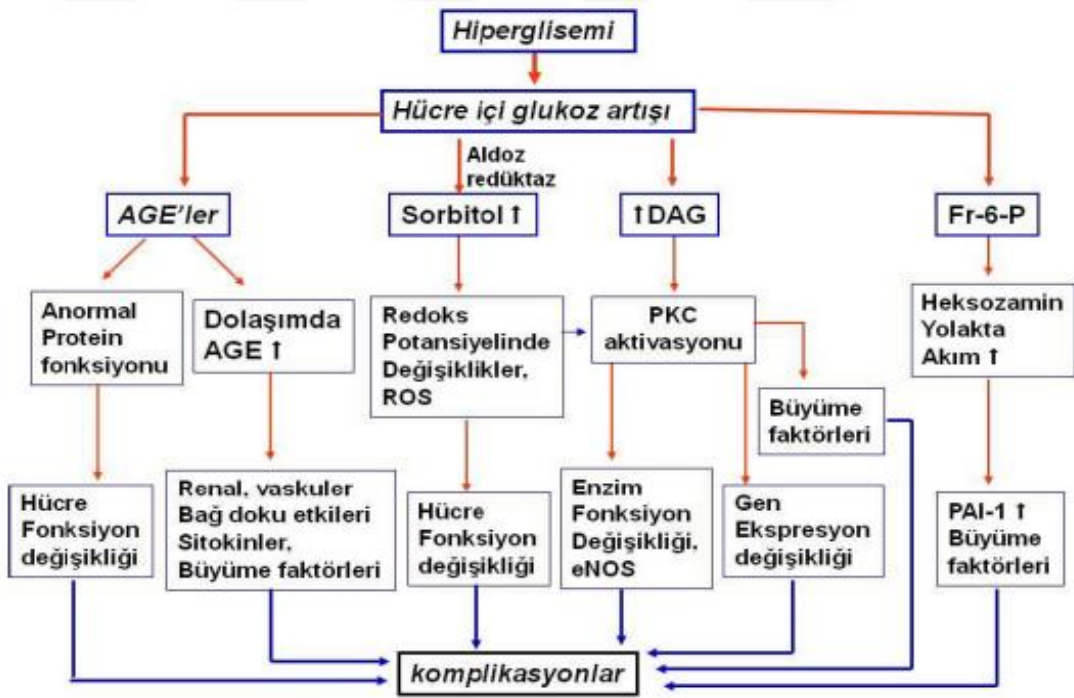
2.2.3. Patogenezi

DN, çeşitli biyokimyasal bozulmalar nedeniyle, yaşam kalitesinin düşmesine ve önemli morbiditeye yol açan DM'nin yaygın ve ciddi komplikasyonlarından birisidir. DN'nin patogenezi oldukça karmaşıktır. Diyabetin nöropatik hasara neden olduğu patofizyolojik mekanizmalar çok sayıdadır ve günümüzde hala tam olarak anlaşılamamış olan çeşitli metabolik ve hücre içi sinyal süreçlerini içerir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Diyabetik nöropatinin başlıca patofizyolojik mekanizmaları (63)

DN patogenezinin arkasındaki mekanizmalar, kesin olarak bilinmemesine rağmen, insülin mekanizmasındaki bozulma ve uzun süreli hiperglisemi varlığı DN'nin yaygın nedenleri arasında gösterilir (64) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Uzun süreli hiperglisemi nedeniyle oluşan komplikasyonların mekanizması
(65)

Uzun dönem sürekli hipergliseminin, kan-beyin bariyerinin ve periferik sinirdeki kan-sinir bariyerinin bozulmasına neden olduğu, Schwann hücrelerinde ve nosiseptörlerde hasar meydana getirdiği belirtilmektedir (66). DN, duysal, motor ve otonom sinirlerin aksonlarını hedef almaktadır. Duyusal nöronların nasıl etkilendiği hala tam olarak anlaşılamamıştır. İlerleyici DN’de, sinir hücre gövdelerinin göreceli olarak korunduğu ancak periferdeki duysal sinir aksonlarının zarar gördüğü belirtilmektedir (67). DN’li bireylerden sinir biyopsisi alıp incelendiğinde, demiyelinizasyonla birlikte aksonal dejenerasyon olduğu belgelenmiştir. Özellikle de miyelin kılıf ve Schwann hücrelerinde hasar olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucunda aksonal iletim ve sinyalizasyonun bozulmasıyla, ilerleyici distal aksonal kayıp kendini gösterir. Bu durumdan, vücuttaki en uzun sinir liflerinin etkilenme riski en yüksektir (63).

DN patogenezinde rol aldığı düşünülen diğer mekanizmalar arasında poliol ve protein kinaz C (PKC) yolağının aktivasyonu, Aldoz redüktaz aktivasyonu artması ve bunun sonucunda Na(+)/K(+)-ATPaz pompasının fonksiyonun değişmesi, reaktif oksijen türlerinin üretiminin artması, heksozamin yolağında akım artışı, sinir büyüme faktörü düzeyinin azalması, vasküler ve immünolojik mekanizmalar, artmış oksidatif/nitrozatif stres, ve

poliADP ribozilasyonunun aktivasyonu ve nöronal hasarda yer alan genlerin aktivasyonu, siklooksijenaz-2 aktivasyonu, endotel disfonksiyonu, bozulmuş C-peptit ile ilgili sinyal yolları, endoplazmik retikulum stresi sayılabilir (68).

DN patogenezinde rol oynayan hiperglisemi nedeniyle polyol yolağının aktivasyonunda, glikoz, aldoz redüktaz enzimi aracılığı ile sorbitole dönüşür. Sorbitolün artması hücre içinde miyoinozitol ve taurinin azalmasına sebep olur. Bu olay sonucunda hücredeki Na/K ATPaz aktivitesinin azalması sonucu sinir iletim hızı düşer (69).

DN patogenezinde rol oynayan sebeplerden biri de 'İleri Glikasyon Son Ürünlerinin' (AGE) artmasıdır. Hiperglisemik bireylerde, nöronal hasar gelişiminin AGE' lerin artan miktarı ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. AGE' ler, glikozun proteinlere, lipitlere ve nükleotitlere enzimatik olmayan yollardan bağlanması ile oluşur. Proteinlere bağlanan glikoz, yapısal proteinlerde fonksiyonel olarak hasar oluşturur ve oluşan hasarlanmış proteinler AGE olarak adlandırılır. DM tanı kriterleri arasında önemli bir yeri olan HbA1c bu proteinlere verilebilecek en iyi örnektir. Artan AGE' ler perinöriyumda, endotel hücrelerinde, endonöriyal mikro damarların perisitlerinde birikerek endonöral hipoksi oluşmasına sebep olmaktadır (70). Bazı deneysel çalışmalar, özellikle de dorsal kök gangliyonlarının, AGE'lere maruz kaldığını, bu durumun nöronal hasarı ve apoptozu indüklediğini göstermektedir (71).

Oksidatif stres, DN oluşumunda önemli bir faktördür. Hücrelerde, serbest radikaller artış gösterip, antioksidan savunma mekanizmaları yetersiz kaldığında oksidatif stres oluşur. Oksidatif stres de sinir hücrelerine zarar vererek, sinir iletiminde bozulmaya neden olabilir (72).

DM, inflamasyon oluşumunu tetikleyebilir. Oluşan inflamasyon sinir dokusunun hasara uğramasına ve sinir liflerinin dejenere olmasına yol açabilir. İnflamasyon sürecinde inflamatuvar hücreler, büyüme faktörleri ve özellikle de sitokinlerin rolü büyüktür. DN'de TNF-alfa, IL-1 β , IL-6 sitokinlerin düzeyleri artmaktadır. Bu artışın sinir hücrelerine ve sinir liflerine zarar verdiği ileri sürülmüştür (68). Hipergliseminin, mikro damarlarda siklooksijenaz-2 (COX-2) yolunu uyarması sonucu periferik sinirlerde oksidatif ve inflamatuvar stresin gelişmesine katkı sağladığı ileri sürülmüştür (63).

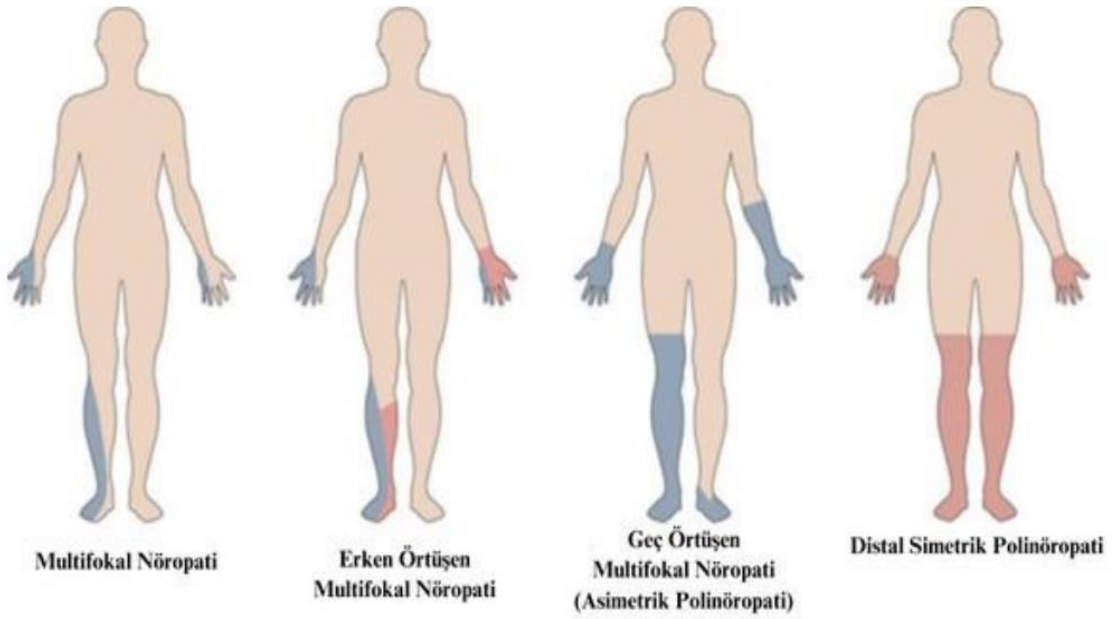
2.2.4. Sınıflandırması

DN, farklı klinik belirtilere ve altta yatan patofizyolojik mekanizmalarla ayırt edilen geniş bir yelpazeye sahiptir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin 2024 yılında yayınladığı, DM ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzuna göre DN'ler 3 ana gruba ayrılmıştır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Diyabetik Nöropatilerin sınıflandırması (73)

1. Diffüz Nöropatiler
A. Distal simetrik sensoriyel polinöropatiler
B. Otonom nöropatiler
a. Kardiyovasküler
b. Gastrointestinal
c. Ürogenital
d. Sudomotor disfonksiyon
e. Hipogliseminin farkına varamama
f. Pupiller disfonksiyon
2. Mononöropatiler (fokal nöropatiler)
A. İzole kraniyal veya periferik mononöropatiler
B. Mononeuritis múltipleks
3. Radikülopati veya poliradikülopatiler

DN'de, sinir hasarının ekstremiteleri nasıl etkilediğini gösteren çeşitli nöropati modelleri mevcuttur. Her bir modelde, hangi ekstremitelerin ve hangi sinirlerin etkilendiği gösterilmiştir. Erken multifokal nöropatide, farklı sinirlerin dağılımlarını göstermek için iki farklı renk kullanılmış olup, geç multifokal nöropati ve distal simetrik polinöropati durumları için, birden çok sinirin etkilendiği alanları vurgulamak için tek bir renk kullanılmıştır. Bu modeller, tanı koyma konusunda fikir vermektedir (74) (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Diyabetik nöropatinin anatomik modelleri (74)

2.2.4.1. Distal simetrik sensoriyel polinöropatiler

DM’li bireylerde en sık rastlanan DN tipi olmakla birlikte, ilerleyici bir tablodur. Uzun süre asemptomatik ve sinsi seyir eden bir nöropati çeşidi olduğundan iyi bir sinir iletim araştırması ve ölçümleri neticesinde tespit edilebilir.

Tip 2 DM’li bireylerde çok sık gözlenen DN tablosudur. Hipergliseminin süresi ile orantılı olarak, genellikle bilateral ve simetriktir. Bu nöropati çeşidinin ilk olarak miyelinsiz veya ince miyelinli sinir liflerini etkisi altına aldığı görülmektedir. Kalın sinir lifi tutulumlarında basınç ve dengede, ince sinir lifi tutulumlarında ise nosisepsiyon ve koruyucu duylarda etkilenme gözlenir. İnce ve kalın sinir lif tutulumlarının birlikte görülmesi en yaygın şekildir (73).

Sıklıkla gözlenen belirtilerine bakıldığında alt ekstremitelerde belirgin şekilde uyuşukluk ve karıncalanma hissiyle birlikte, ağrı ve ısı duylarının azaldığı görülmektedir. Pozisyon ve hafif dokunma duyları azalır (75). Dokunma duylarındaki bu değişiklikler zamanla duyu kaybına neden olur. Özellikle geceleri hafif dokunma ile aşırı hassasiyet, yüzeysel olarak yanma, zonklayıcı ağrı, kemiklerde derin ağrı oldukça yaygın belirtilerdendir. El ve ayaklarda distalden proksimale doğru “eldiven-çorap” tarzı tutulum tipik belirtiler arasındadır (76). Hastalığın ilerlemesi sonucu, alt ekstremitelerdeki motor

sinir uçlarının zarar görmesiyle bireylerde dengesiz ve ataksik yürüme, el ve ayak kaslarında güçsüzlük görülür (77).

2.2.4.2. Otonom nöropatiler

DN hastalarının yaklaşık yarısında otonom nöropati görülmekte olup, ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Otonom nöropati, birçok organ ve sistemdeki otonom liflerde tutulum yaptığı için belirtiler tutulum yaptığı yere göre değişiklik gösterir (Tablo 2.3). Hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM olan hastalarda görülme sıklığının aynı oranlarda olduğu belirtilmektedir. Tip 1 DM olan bireyler tanı konduktan 5 yıl sonra başlamak üzere ve Tip 2 DM olan tüm bireyler tanı konulduktan itibaren otonom nöropati açısından değerlendirilmeli ve bu her yıl tekrarlanmalıdır (78).

Kardiyovasküler otonom nöropati, kardiyovasküler sistemin otonom lifler tarafından kontrolünün bozulması sonucu ortaya çıkar. Erken dönemde asemptomatik seyreden, ilerleyen dönemlerde ise disritmiler, ortostatik hipotansiyon, egzersiz toleransında azalma gibi semptomlarla kendini gösteren nöropati tipidir. Hastalarda miyokard infarktüsü ve ani ölüm görülebilir (79).

Gastrointestinal otonom nöropatide en sık rastlanan sorunlar arasında yutma güçlüğü, gastroparezi, motilitede azalma, besinlerin absorpsiyonunda gecikme, kabızlık, fekal inkontinans, gece diyareleri sayılabilir (73).

Ürogenital otonom nöropatide ise mesane disfonksiyonu, kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü veya ağrılı cinsel temas görülebildiği gibi, erkeklerde erektil disfonksiyon ve infertilite gibi sorunlar görülebilir (80).

Ter bezlerinin sempatik aktivitesinin azalması sonucu ortaya çıkan sudomotor disfonksiyonda ise, ekstremitelerde terleme azlığı, sıcağa tahammülsüzlük, cilt kuruluğu gibi semptomlar görülür. Hipogliseminin farkına varamama ve pupillomotor fonksiyonun bozulması da otonom nöropatilerde görülen diğer semptomlar arasındadır (75).

2.2.4.3. Mononöropati (fokal nöropati)

Hızlı ve ani bir şekilde başlayan mononöropatilerin, genellikle de birkaç ay içinde kendiliğinden gerileyebilme özelliğine sahip olduğu belirtilmektedir (73). Fokal nöropatide, vücudun sadece belirli bir bölgesindeki sinirler hasar görür. Semptomlar hasar gören sinirin bulunduğu bölgeye göre değişiklik gösterir. Fokal nöropatiler genelde sinir sıkışması şeklinde belirti vermekle birlikte, ekstremitelerde güçsüzlük, ağrı gibi semptomlarla karakterizedir (81). Üst ekstremitelerde median, ulnar veya radial sinirlerde hasar görülürken, alt ekstremitelerde ise femoral veya peroneal sinirde tutulum yaygındır (73).

2.2.4.4. Radikülopati veya poliradikülopati

Radikülopati, omurilikten çıkan sinir köklerinin işlev bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan ve torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olan bir tablodur. Etkilenen sinir kökünün inerve ettiği yol boyunca duyu ve motor sinirlerde kayıplar görülebildiği gibi refleks arkını da bozabilir (82). Pleksopati ise ekstremitelerde ciddi ağrılara neden olan, brakial ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkan bir tablodur (83).

2.2.5. Tanı

DN'nin tanısı için öncelikle nöropatiye yönelik iyi bir tıbbi öykü alınmalıdır. Daha sonra kişinin ifade ettiği şikayetler üzerine duyu ve motor sinirlere ait bulgular nörolojik muayene ile incelenerek tanı konur. Küçük sinir liflerinin fonksiyonu için sıcak-soğuk veya iğne batma hissi değerlendirilmelidir. Geniş sinir liflerinin fonksiyonu için ise ayak bileği refleksi, diyapazon ile titreşim algısı, Semmes-Weinstein monofilaman testi ve propriyosepsiyon değerlendirmesi yapılmalıdır. Nöropatinin diyabet dışı nedenleri, ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (73).

Tanın belirsiz olduğu veya atipik klinik bulguların varlığı gibi durumlarda, hekimin de gerekli görmesi halinde elektrofizyolojik çalışma yapılmalıdır. Elektrofizyolojik çalışma olarak genellikle EMG yapılmaktadır. EMG ile motor ünitelerin ve kas liflerinin elektriksel aktivitesi klinik olarak incelenebilir.

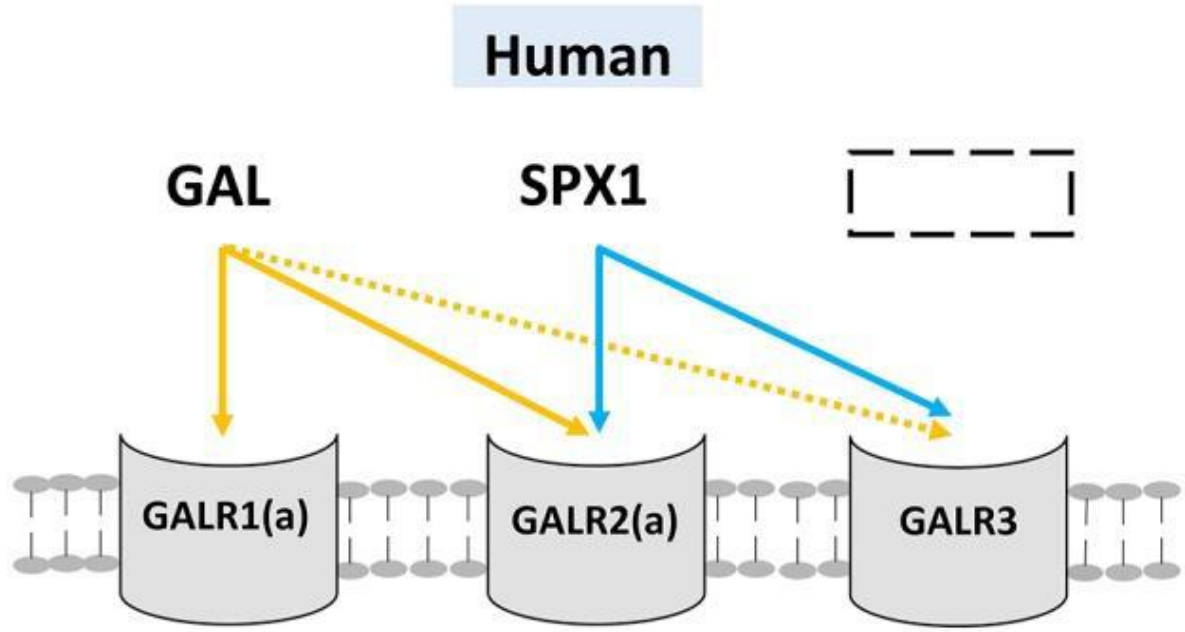
2.3. Speksin

Speksin, diğ er bir adıyla Nöropeptid Q (NPQ), 2007’de Markov modelleme yöntemi ile tanımlanmış yeni bir nöropeptid hormondur (84). Hayvanlarda yapılan bir takım mikrodizi çalışmalar sonucu ilk olarak farelerin mide ve özofagusunda varlığı doğrulanmıştır (85). Balık ve memeli türlerinde yapılan çalışmalarda speksinin beyin, kalp, akciğer, karaciğer, kas, adrenal bez, yağ doku, böbrek, over, testis, pankreas, mide ve gastrointestinal sisteminin değişik kısımlarından eksprese edildiği görülmüştür. İnsanlarda yapılan doku çalışmalarında ise speksinin insan endokrin ve epitel dokularında yoğun olarak eksprese edildiğini gösterilmiştir (86). Speksin mRNA ve proteini, farklı türlerde merkezi sinir sistemi ve periferik dokularında yaygın olarak dağılmıştır.

Speksin’i kodlayan gen insanlarda, 12. Kromozom (C12orf39)  zerinde bulunur (87). Preprospeksin 116 aminoasitden oluşmaktayken, olgun speksin 14 aminoasitden oluşan daha k      bir peptiddir (88). İnsanlarda speksinin öncülleri, bir sinyal peptidi, iki prohormon bölünme bölgesi ve bir işlenmiş peptit içerir.

Speksin-1 ve Speksin-2 olarak iki tipi tanımlanmıştır. İnsanlarda Speksin-1 olduğu ancak Speksin 2’ye rastlanmadığı gösterilmiştir.

Speksinin bugüne kadar belirlenmiş kendine ait özel bir reseptörü bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda speksinin, kisspeptin (KISS) ve galanin (GAL) n ropeptitleri ile birlikte aynı grupta olduğu ileri sürülmüştür. Bu üç peptit grubunun gen diziliminin belli bir dereceye kadar benzerlik gösterdiği ve speksin geninin KISS ve GAL gen ailesi yakınına yerleşik olduğu gösterilmiştir. Gen yapısı analiz edildiğinde ise speksinin KISS’den ziyade GAL ile daha yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Omurgalı türler üzerinde yapılan bir ligand reseptör çalışmasında, Speksin-1 ve Speksin-2’nin GALR 2 (2a ve 2b) ve GALR 3 reseptörlerini aktive edebildiğini, ancak GALR 1’i (1a ve 1b) aktive edemediğini gösterilmiştir. GAL2 ve GAL3 reseptörlerinin speksin için doğal bir ligand olduğu kabul edilmiştir (89) (şekil 2.7).

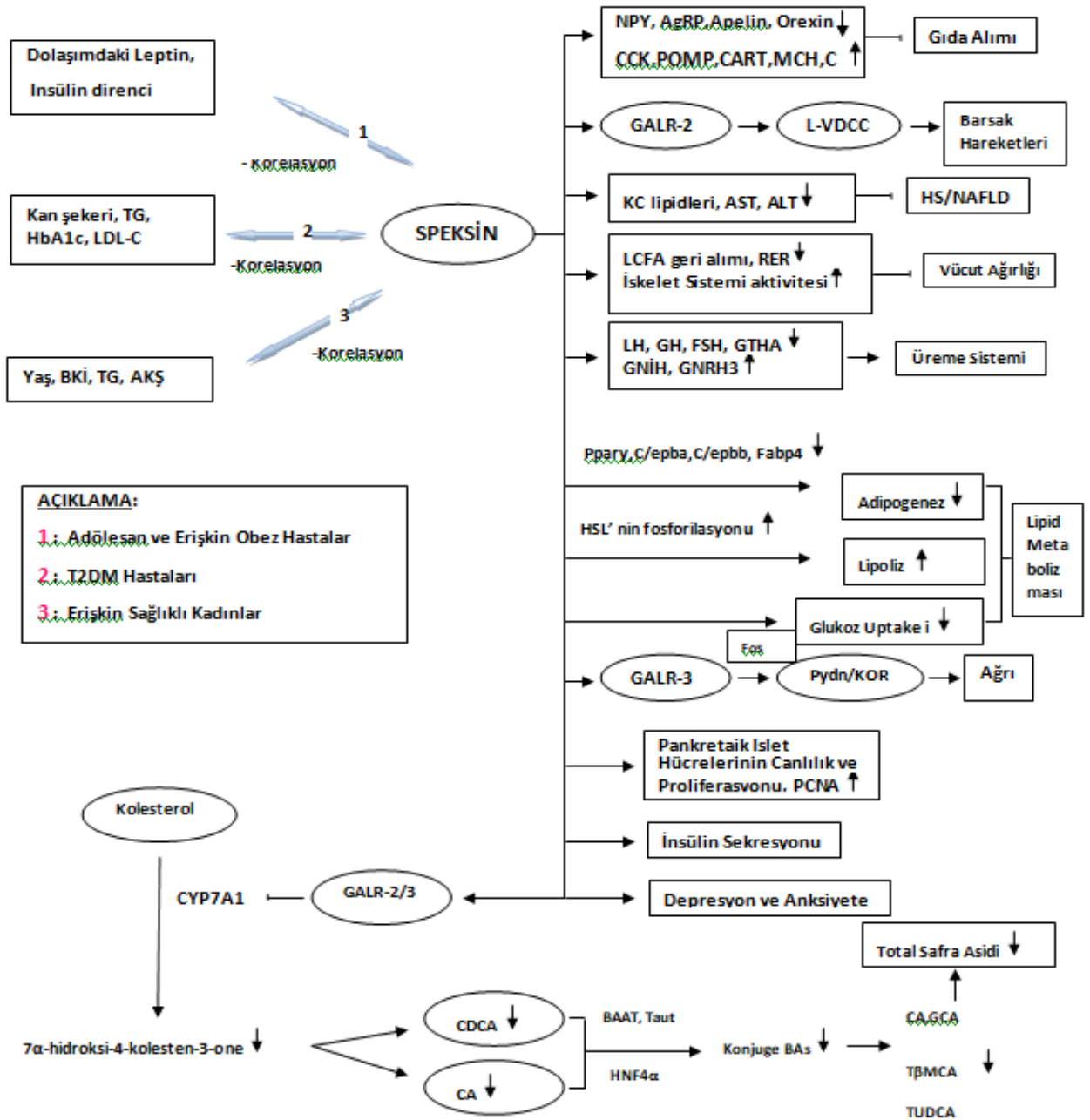


Şekil 2.7. Speksin ve Galanin reseptörünün (GALR) farklı alt tipleri arasındaki ligand reseptör etkileşimi (89)

Klasik peptit yapılı hormonlar granüllü endoplazmik retikulumda sentez edilip golgi aparayına transfer edilirler. Orada paketlenip, hücre uyarıldığı zaman salgılanırlar. Anti-Myc yöntemi ile yapılan bir çalışmada speksinin sentez ve salınım mekanizmasının da diğer tipik peptit hormonlarına benzer olduğu gösterilmiştir (87).

Speksinin insan vücudundaki birçok doku ve organdan eksprese edilmesi, birçok fizyolojik ve patolojik fonksiyonlarda rol oynadığını düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda speksinin glikoz ve lipid metabolizması, obezite, enerji homeostazı ve iştah kontrolü, yağ asitleri alımı, kardiyovasküler ve böbrek fonksiyonları, endokrin homeostazı, gastrointestinal sistem ve üreme fonksiyonları ile ilgili rolü olduğu bulunmuştur (90). Araştırmalar, speksinin beslenme davranışının düzenlenmesinde tokluk faktörü gibi rol oynadığını göstermektedir. Bu sebeple metabolik sendrom ve DM gibi hastalıklardaki rolü daha çok araştırılmıştır (90). Obez farelere speksin enjekte edilerek yapılan bir çalışmada, speksinin farelerde kalori alımını azaltmakla birlikte kilo kaybına sebep olduğu gösterilmiştir. Ayrıca adipositlerde yağ asidi alımını engellediği, lipazın fosforilasyonunu uyararak lipolizi artırdığı görülmüştür (85).

Speksinin bunların dışında anksiyete, depresyon ve ağrı süreçlerinde de görev aldığı, üreme fonksiyonlarını düzenlediği, özellikle luteinize edici hormon (LH) salgısını önlediği de bildirilmiştir (91). Şekil 2.8’de speksinin genel etkileri gösterilmiştir.



Şekil 2.8. Speksinin etkileri (16)

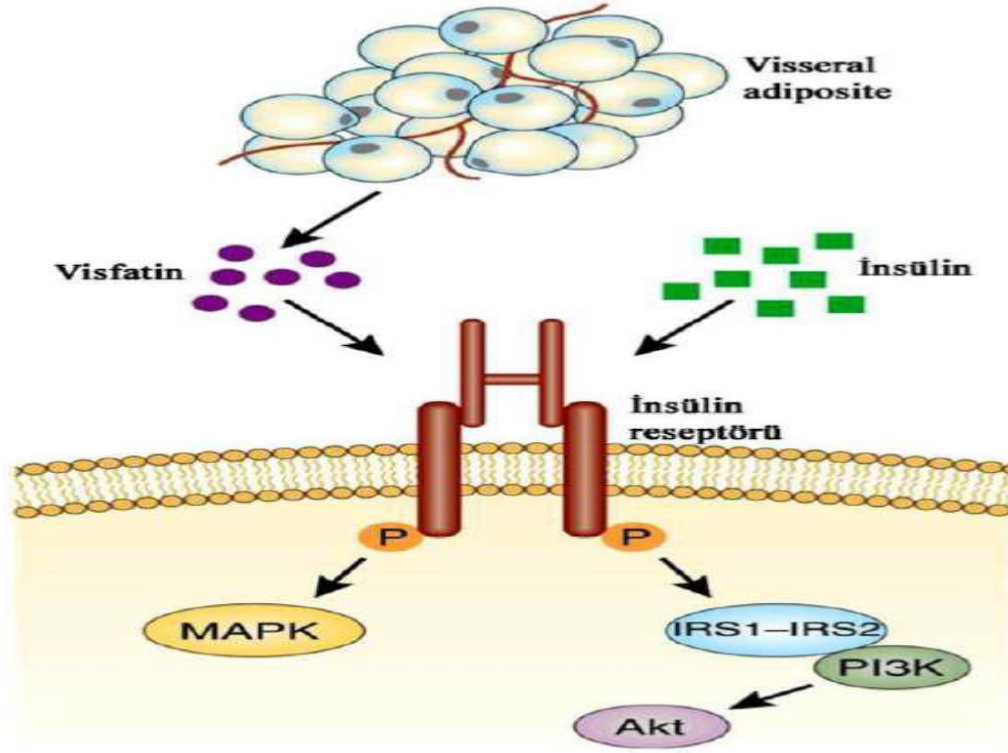
2.4. Visfatin

Visfatin, 2005 yılında tanımlanmış olan ve visseral yağ dokudan izole edilen bir sitokindir. Fukuhara ve arkadaşlarının visseral ve subkutan yağ doku üzerinde yaptıkları bir çalışmada yeni bir molekül elde edilmiş ve bu molekülün visseral yağ dokusunda daha fazla bulunduğu belirtilmiştir. Visseral, yağ (fat) ve insülin kelimelerinden esinlenerek “vis-fat-in” ismi verilmiştir. Bu molekülün aslında daha önceleri B lenfositler için büyüme faktörü olarak tanımlanmış olan ve Pre B hücreleri koloni çoğaltıcı faktörünün (pre B cell colony enhancing factor (PBEF) aynısı olduğu görülmüştür (22).

Visfatin, insanlarda visseral yağ dokuda yüksek oranda bulunan, 52 kDA ağırlığında ve 491 aminoasitten oluşan bir adipositokindir. İnsanda visfatin geninin 7. Kromozom üzerinde bulunduğu belirtilmiştir (92). Visseral doku ve plazma visfatin düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon bulunurken, subkutan dokuda bu korelasyon bulunmamaktadır.

Visfatinin intrasellüler ve ekstrasellüler olmak üzere iki formu bulunmaktadır. İntrasellüler formu, Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) bağımlı enzimlerin aktivitesinde temel rol oynar. Besin alımına cevap ve maturasyon gibi metabolik faaliyetlerin düzenlenmesinde görev yapar. Ekstrasellüler formu ise hem visseral dokuda hem de farklı hücre tiplerinden sentezlenerek ekstrasellüler ortama salınır ve böylece endokrin/ parakrin/ otokrin etkiler göstermektedir (93).

Visfatinin, dokulardaki glikoz transportu üzerine insülin benzeri etki ettiği ve plazma glikoz seviyesini düşürdüğü görülmüştür. Visfatini insülininden ayıran fark ise, insülin reseptörlerinin farklı alanlarına bağlanması ve farklı bir yoldan aktive etmesidir (Şekil 2.9). Visfatin, insülin reseptörüne insülinle yarışmadan bağlanmakta olup, plazma insülin seviyelerinden etkilenmemektedir. Yapılan çalışmalarda, visfatinin, hepatositlerden glikoz salınımını inhibe ettiği, adipositlerde ve miyositlerde glikoz alımını artırdığı ve trigliserit sentezinde artış sağladığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda da Tip 2 DM, obezite, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarda plazma visfatin değerinde artış olduğu gösterilmiştir (22).



Şekil 2.9. Visfatinin insülin reseptörüne farklı yoldan bağlanması (94)

Diyabetli fareler üzerinde yapılan çalışmada visfatinin hiperglisemiye azalttığı görülmüştür. Visfatinin, bağlandığı insülin reseptörünün fosforilasyonuna neden olduğu ve sinyalin iletilmesine aracılık ettiği bulunmuştur (22). Yapılan başka bir çalışmada ise plazma visfatin düzeyinin, insülin ve serbest yağ asitleri seviyesi tarafından düzenlendiği ve hiperinsülineminin plazma visfatin konsantrasyonunda düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (95).

Visfatin, B hücre olgunlaşmasını uyarması ve nötrofil apoptozisini engellemesi sebebiyle sitokin olarak kabul edilmiştir. Ayrıca visfatinin lökosit aktivasyonunu artırdığı, adezyon molekülü sentezlediği ve proinflamatuvar sitokin üretimini arttırdığı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (96). Visfatin ayrıca NAD biyosentezinde hız sınırlayıcı olarak görev yapan nikotinamidten, nikotinamid mononükleotid (NMN) sentezini sağlayan enzim olan nikotinamid fosforibozil transferaz (NAMPT) olarak da bilinmektedir (92).

Visfatin birden çok işleve sahip olan bir polipeptittir. Fonksiyonları arasında; nikotinamid mono ve dinükleotid biyosentezi, hipoglisemik etki ve hücre proliferasyonunun

hızlandırılması sayılabilir. Ayrıca yağ hücresi differansiasyonu üzerine otokrin ve parakrin olarak etki ettiği ve endokrin fonksiyon olarak da insülinin periferik dokulardaki etkisini düzenlediği ileri sürülmüştür (97).

2.5. Leptin

Leptin, 1994 yılında, obez (ob) geninin bir ürünü olarak tanımlanmış, 160 kDa ağırlığında ve vücuttaki enerji dengesini düzenleyen polipeptid yapıda bir hormondur (98). Leptin ismini Yunancada ‘‘ince’’ anlamına gelen leptos kelimesinden almaktadır (99).

Esas olarak adipoz dokudan sentezlenip dolaşıma salınan leptinin, büyük bir kısmı beyaz adipoz dokudan sentezlenirken, çok az bir kısmı ise kahverengi adipoz dokudan sentezlenir. Adipoz doku dışında karaciğer, kemik iliği, bağırsak, ovaryum, testisler, iskelet kası, midenin fundus bölgesi ve gastrik epitelyum, plasenta, hipofiz ve meme tarafından da leptin salgılandığı, ancak etkilerinin daha çok lokal olduğu görülmüştür (100). Adipoz dokudan sentezlenen bu hormonun vücut yağ kütlelerinin kontrolü, gıda alımının kontrolü ve enerji metabolizması üzerine önemli etkileri olduğu bilinmektedir (101).

Leptinin kan plazmasında serbest veya proteine bağlı bir şekilde dolaşan iki formu bulunmaktadır. Serbest formunun vücuttaki leptin aktivitesinden sorumlu olduğu söylenmektedir (102). Obez bireylerle yapılan çalışmalarda serumdaki leptinin büyük bir kısmının serbest formda olduğu görülmüştür (103). İnsanlarda leptinin yarılanma ömrü ortalama 25 dakika olup, vücuttan atılımı böbrekler ve karaciğer tarafından sağlanır (104).

Leptinin plazma konsantrasyonu sabit olmayıp günün farklı zamanlarında değişkenlik gösterir. Yapılan çalışmalarda leptin seviyesinin geceleri en yüksek değerde olduğu, gece yarısından başlayarak sabahın erken saatlerine kadar pik yaptığı, öğle saatlerinden sonra ise en düşük seviyede olup pulsatil şekilde salındığı bildirilmiştir (105). İştah azaltmada etkili olduğu bilinen leptinin, gece saatlerinde seviyesinin yükselmesinin sebebi olarak, gün içerisinde gıda alımının devam etmesi ve hiperinsülinemi olduğu ileri sürülmüştür (106).

Kan dolaşımındaki leptin seviyesi vücuttaki yağ dokusu miktarıyla doğru orantılıdır. Vücutta kilo kaybının artması leptin seviyesini düşürürken, kilo kaybının durmasının leptin seviyesini artırdığı yapılan bazı çalışmalarda tespit edilmiştir (107). Yapılan çalışmalarda enerji kısıtlaması ve açlık sonrası yapılan ölçümlerde leptin seviyesinin düşük olduğu,

yeniden beslenme sonrası ölçümlerde ise leptin seviyesinin tekrar yükseldiği gösterilmiştir (108). Ayrıca cinsiyetler arası farka bakıldığında ise, kadınlarda yağ dokusunun yüksek oranda olması sebebiyle leptin hormonunun erkeklere göre daha fazla salındığı görülmüştür (107).

Leptin sentezini artıran faktörler arasında insülin, glukokortikoidler, prolaktin ve inflamasyon yer almaktadır. Leptin sentezi üzerine olumsuz etki gösteren faktörler olarak ise tiroid hormonları, büyüme hormonu, testosteron hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, katekolaminler ve egzersiz sayılabilir (109).

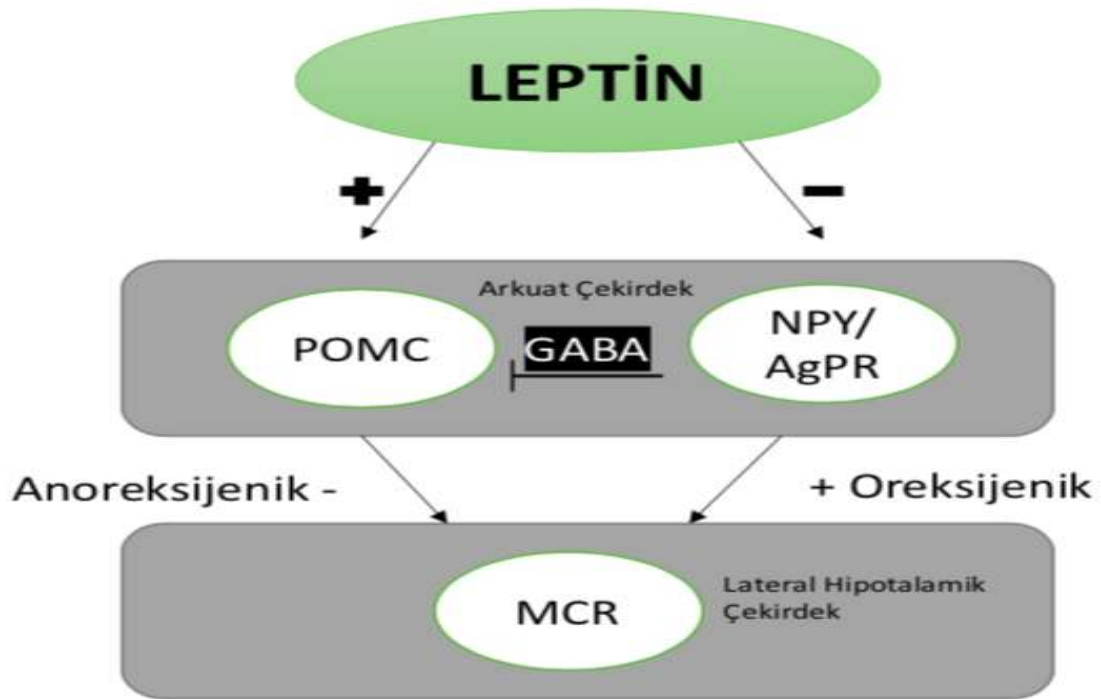
Leptin, metabolik etkilerini, merkezi sinir sistemi ve periferdeki organlarda geniş bir şekilde yerleşmiş olan kendine ait özel reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir (110). Leptinin tüm reseptör tipleri, Tip1 sitokin reseptör ailesine ait LepR geni tarafından kodlanmaktadır. Farklı görevlere sahip, kısa ve uzun formlardan oluşan, LEPRa, LEPRb, LEPRc, LEPRd, LEPRE ve LEPRf olmak üzere 6 farklı reseptör tipi bulunur. Uzun formda olan LEPRb reseptörü, hipotalamusta hücre içi sinyal iletiminde görev alırken, kısa formda olan LEPRa reseptörü ise, leptinin merkezi sinir sistemine geçişinden sorumludur (108).

Leptin, vücut ağırlığı kontrolünün yanı sıra, merkezi ve periferik etki göstererek besin alımını, enerji harcamasını, glikoz homeostazisi, termogenezisi, kardiyovasküler ve nöroendokrin sistemleri, büyüme hormonunu, tiroid ve adrenal sistemleri, aynı zamanda immün fonksiyonları düzenleyen bir hormondur (111). Ayrıca, üreme sistemi, hematopoez, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, sindirim fonksiyonlarının düzenlenmesi, angiogenez ve osteogenezis, karbonhidrat-yağ depolanması ve metabolizmasında önemli metabolik görevleri vardır (107).

Leptin, özellikle hipotalamus bölgesinde, gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyerek obezite oluşumunu engellemektedir. Leptinin iştah azaltıcı etkisi, özellikle Leptin reseptöründen zengin nöronları içeren, mediobazal hipotalamusta bulunan arkuat çekirdekteki reseptörlerin aktivasyonu sonucu ortaya çıkar. Arkuat çekirdeğinde bulunan ve birbirlerine zıt etki yapan iki tip nöron grubu üzerine etkilerini gösterir.

Leptin, iştah artırıcılar (oreksijenik) tarafından aktive edilen nöronal yolları baskılar ve iştah azaltıcılar (anoreksijenik) tarafından hedeflenen nöronal yolları ise aktif eder. Böylelikle enerji alımını en aza indirir. Nöropeptid Y (NPY) ve agouti ile ilişkili protein (AgRP) oreksijenik etkiye sahipken, proopiomelanokortin (POMC) ürünü olan α -melanosit

uyarıcı hormon (α -MSH) ise anoreksijenik etkiye sahip moleküllerdir (112). Arkuat çekirdekte aktive olan LEPRb reseptörü, yine bu bölgedeki POMC nöronlarını stimüle ederek α -MSH seviyesini yükseltir. Yükselen α -MSH seviyesi güçlü bir anoreksi sinyali göndermektedir. Aynı zamanda NPY ve AgRP salgılayan nöronları da baskılayarak bu nöronlardan oreksijenik nöropeptidlerin salınımını engel olur. Leptin eksikliğinde ise tam ters etkiler görülür. NPY ve AgRP gibi oreksijenik hormonların seviyeleri artarken, POMC kaynaklı α -MSH seviyesi düşer ve bu durumda da gıda alımında artış ortaya çıkar (102) (Şekil 2.10)



Şekil 2.10. Leptinin iştah düzenleme mekanizması (113)

Uzun süreli açlık durumlarında ve vücuttaki yağ seviyesi azaldığında leptin seviyesinde azalma görülür. Bunun sonucunda POMC nöronlarının aktivasyonu azalırken, NPY ve AgRP nöronlarının aktivitesinde artma meydana gelir. Bu da iştahın ve aynı zamanda gıda alımının da artmasına sebep olur. Vücut yağ seviyelerinin yüksek olduğu zamanlarda ise, leptinin POMC nöronlarını uyarması sonucu, oreksijenik AgRP ve NPY seviyelerinin düşmesine neden olup, iştahın baskılanmasını sağlar (113).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gönüllü Onam Formu Hazırlanması

Çalışma amaçlarını ve protokolünü içeren bilgilendirilmiş gönüllü onam formu hazırlandı ve Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulundan 20/04/2022 tarih ve 22/90 sayılı kararı ile onay alındı (Ek:1, Ek: 2).

3.2. Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmamızın dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek, bilgilendirilmiş gönüllü onam formları imzalatıldı. Bu esnada hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo bilgileri ile kaç yıldır diyabet öyküsü olduğu, oral ya da insülin tedavisinden hangisini aldıkları gibi bilgileri kayıt altına alındı.

Dahil edilme kriterleri

1. Tip 2 DM tanısı almış olmak
2. HbA1c değerinin %6,5 ve üzerinde olması
3. DN tanısı alalı en az 2 yıl geçmiş olmak
4. Tip 2 DM sebebi ile Ankara Pursaklar Devlet Hastanesi Dahiliye Kliniğine başvurmuş olmak
5. DN sebebi ile Ankara Pursaklar Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniğine başvurmuş olmak

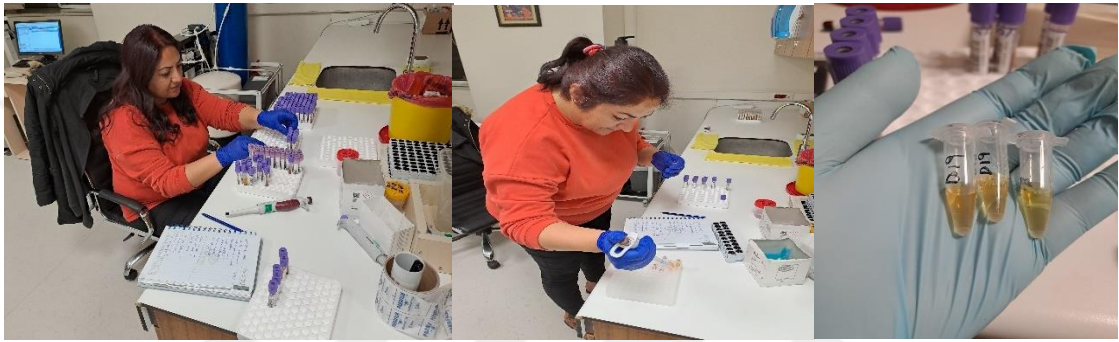
3.3. Çalışma Grubunun Belirlenmesi ve Örnek Alma

Çalışmaya, Mart 2022- Temmuz 2023 tarihleri arasında, Ankara Pursaklar Devlet Hastanesi Dahiliye kliniğine başvuran Tip 2 DM hastalarından, HbA1C değeri %6,5 ve üzeri olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi.

Çalışmaya katılmayı kabul eden 33 erkek ve 60 kadın olmak üzere toplam 93 hastadan sabah aç karnına her biri 5'er mL olmak üzere ikişer tüp venöz kan alındı. Alınan kan örneklerinden ilki Pursaklar Devlet Hastanesi Biyokimya laboratuvarında Tosoh/G8 marka

cihazda çalışılarak hastaların HbA1c değerleri belirlendi. HbA1C değerlerine göre, %6,5-8,4 arası ve $\geq$ %8,5 olmak üzere hastalar iki gruba ayrıldı.

İkinci tüpteki kan örnekleri Nuve marka santrifüj cihazında 4000 devirde 10 dk santrifüj edilerek plazmalarına ayrıldı. Elde edilen plazma örnekleri 1,5 ml'lik eppendorf tüplerine 0,5'er mL alınarak (her bir parametre için 1 tüp, toplam 3 tüp) analizler yapılncaya kadar Arçelik marka dondurucuda -20 0C'de muhafaza edildi (Şekil 3.1). Hastalara ait olan diğer laboratuvar bulguları (Glikoz, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL,) hasta dosyasından alındı.



Şekil 3.1. Hastalara ait plazma örneklerinin alınması

3.4. Elektrofizyolojik Ölçümler

Hastaların DN tanısı alıp almadığını elektrofizyolojik olarak belirleyebilmek için, Pursaklar Devlet Hastanesi Nöroloji kliniğine hastalar davet edildi. Hastaların EMG tetkikleri yapılarak nöropati varlığı ya da yokluğu belirlendi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. Hastalara ait elektrofizyolojik ölçümler

Elektrofizyolojik değerlendirme için Nicolet EDX cihazı kullanıldı. Çalışma için ekstremitte ısı 31 °C'nin üzerinde tutuldu. Çalışma yüzeysel elektrotlarla, standart sinir iletim teknikleri kullanılarak, Amerikan Elektrodiagnostik Tıp Birliğinin önerdiği protokole göre yapıldı.

Çalışmada hem motor hem de duysal sinirler incelendi. Duyusal sinir incelemesinde üst ekstremitede median sinir ve alt ekstremitede sural sinir ileti hızı değerlendirildi. Motor sinir incelemesinde ise üst ekstremitede median sinir, alt ekstremitede ise tibial sinir ileti hızı değerlendirildi (Ek:3, Ek:4).

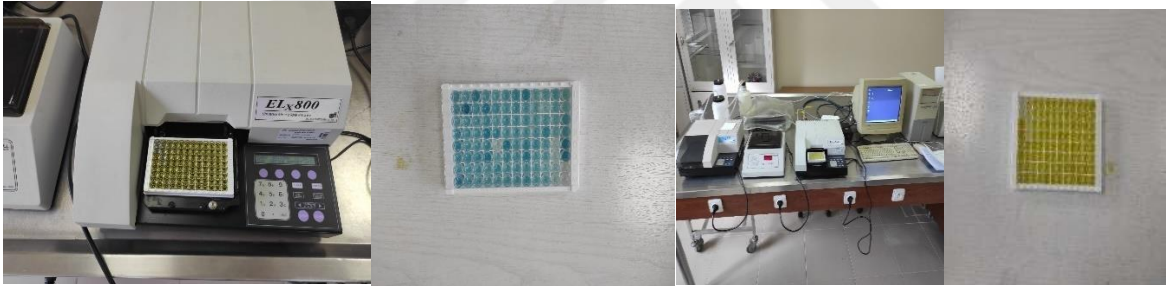
Hastaların EMG sonuçlarına ait dokümanlar alınarak dosyalandı. Elektrofizyolojik değerlendirme sonrası DN'li hastalar HbA1C değerlerine göre (%6,5-8,5 arası ve $\geq$ %8,5) iki gruba ayrıldı. DN olmayan hastalar da aynı şekilde gruplandırılıp, toplam 4 çalışma grubu oluşturuldu.

3.5. Plazma Speksin, Visfatin ve Leptin Düzeylerinin Belirlenmesi

Çalışmaya dahil olan tüm hastalarla ilgili hastanede veri toplama süreçleri tamamlandıktan sonra, daha önceden -20 °C'de muhafaza edilmiş olan plazma örnekleri, soğuk zincir koşullarına uygun olarak Başkent Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarına nakledildi. Plazma örneklerinde speksin, visfatin ve leptin analizleri Sun-

Red Bio (China) marka ticari kitler (Sırasıyla Katalog no: 201-12-7257, 201-12-0026, 201-12-1560) kullanılarak ELISA yöntemiyle belirlendi.

Analizler “sandwich ELISA” yöntemi prensibine göre yapıldı. İlgili parametreye özgü monoklonal antikor kaplı kuyucuklara belirtilen hacimlerde örnek/standart/, biotinlemiş antikor ve streptavidin-HRP konjugatı eklenerek 37 °C’de bir saat inkübe edildi. Süre sonunda kuyucuklara ticari kitte belirtilen yıkama prosedürü uygulanarak bağlanmayan kısımların uzaklaştırılması sağlandı ve ardından tüm kuyucuklara kromojen substrat çözeltileri eklenerek yeniden 37 °C’de on dakika inkübasyon işlemi gerçekleştirildi. İnkübasyon sonrası oluşan mavi renk stop çözeltisinin eklenmesiyle sarıya dönüştü ve tepkime durduruldu. Oluşan rengin absorbansı ELISA okuyucusunda 450 nm’de ölçüldü ve standart eğri kullanılarak örnek derişimleri hesaplandı. Sonuçlar speksin için pg/ml, diğer parametreler için ise ng/mL olarak ifade edildi. (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Plazma speksin, visfatin ve leptin düzeylerinin belirlenmesi

3.6. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada ilk olarak, Tip 2 DM olan hastaların DN tanısı alma durumlarına göre bazı özellikleri değerlendirilerek betimsel istatistiksel değerlerine yer verildi. İkinci adımda ise verilerin analizinde hangi testlerin (parametrik/nonparametrik testler) uygulanacağına karar vermek için Kolmogorov-Smirnov testinden yararlanılarak değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği tespit edildi. Çalışmanın üçüncü aşamasında ise normal dağılım gösteren gruplar için bağımsız iki grup karşılaştırmasında, bağımsız iki örneklem t-testi (independent sample t-testi), bağımsız ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında ise tek

yönlü varyans (one-way ANOVA) analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen gruplarda ise, bağımsız iki grup karşılaştırmasında, Mann Whitney U testi, ilişkisiz iki ya da daha fazla grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Ölçek/Alt boyut puanları arasındaki ilişkiye Spearman korelasyon katsayısı ile bakıldı.

Tüm veriler SPSS (statistical package for social sciences) 29 programına kaydedilerek analiz edildi. Elde edilen sonuçların anlamlı olup olmadığının yorumlanmasında ise ölçüt olarak 0,05 anlamlılık düzeyi kullanıldı.

3.7. Çalışmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün küçük olmasıydı. İkinci önemli kısıtlılık ise çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun bulunmamasıydı. Daha fazla hasta ve bir grup sağlıklı bireyin dahil edildiği üçlü bir karşılaştırma, tip 1 alfa hatasını en aza indirecektir. Ayrıca çalışmaya katılan hastaların büyük bir çoğunluğu kadın hastalardan oluşuyordu. Mevcut analiz için hastalardan örnek alma işlemi Dahiliye polikliniğine başvuru sırasında yapıldı ve plazma speksin, visfatin ve leptin düzeyleri uzun dönemde takip edilmedi. Çalışmaya hem oral antidiyabetik ilaç hem de insülin kullanan hastaların dahil edilmesi diğer bir sınırlılıktır.

4. BULGULAR

4.1 Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular

Çalışmaya katılan Tip 2 DM hastalarının DN tanısı alma durumlarına göre bazı özellikleri değerlendirilerek yüzde ve frekans olarak Tablo 4.1’de verilmiştir.

Tip 2 DM’li hastalar ile yapılan çalışmaya 93 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların 55’inde (%59,1) DN bulunurken, 38’inde (%40,9) komplikasyon olarak DN gelişmemiştir. DN olan hastaların 31’i kadın (56,36), 24’ü erkektir (43,64). DN olmayan hastaların ise 29 kadın (76,32), 9’u erkektir (23,68). DN olan hastaların %41,82’si oral antidiyabetik ilaç tedavisi almakta iken, %58,18’i insülin tedavisi almaktadır. DN olmayan hastalarda ise %68,42’si oral antidiyabetik ilaç tedavisi, %31,58’i insülin tedavisi almaktadır.

Hastaların BKİ bulgularına bakıldığında, DN olan hastaların %7,27’sinin normal kiloda olduğu, %36,36’sının kilolu, %30,19’unun obez, %25,45’inin morbid obez olduğu görüldü. DN olmayan hasta grubunun ise %2,63’ünün normal kiloya sahip olduğu, %34,21’inin kilolu, %28,95’inin obez, %34,21’inin morbid obez olduğu görüldü. Bu sonuçlara göre hem DN olan hem de olmayan gruplarda kilolu ve obez bireylerin oranının dikkat çektiği görüldü.

Hastaların total kolesterol seviyelerine bakıldığında hem DN olan hem de olmayan hastalarda yüksek bulundu. Benzer şekilde, her iki grupta da Trigliserid seviyelerinin yüksek olduğu görüldü. HDL düzeyleri açısından gruplar arasında net bir farklılık tespit edilemedi. Ancak LDL seviyeleri genel olarak DN olmayan grupta daha yüksek bulundu. Hastaların plazma glikoz seviyelerinin ise, oral antidiyabetik ilaç ve/veya insülin tedavisi almalarına rağmen her iki grup içinde yüksek olduğu göze çarpmaktadır.

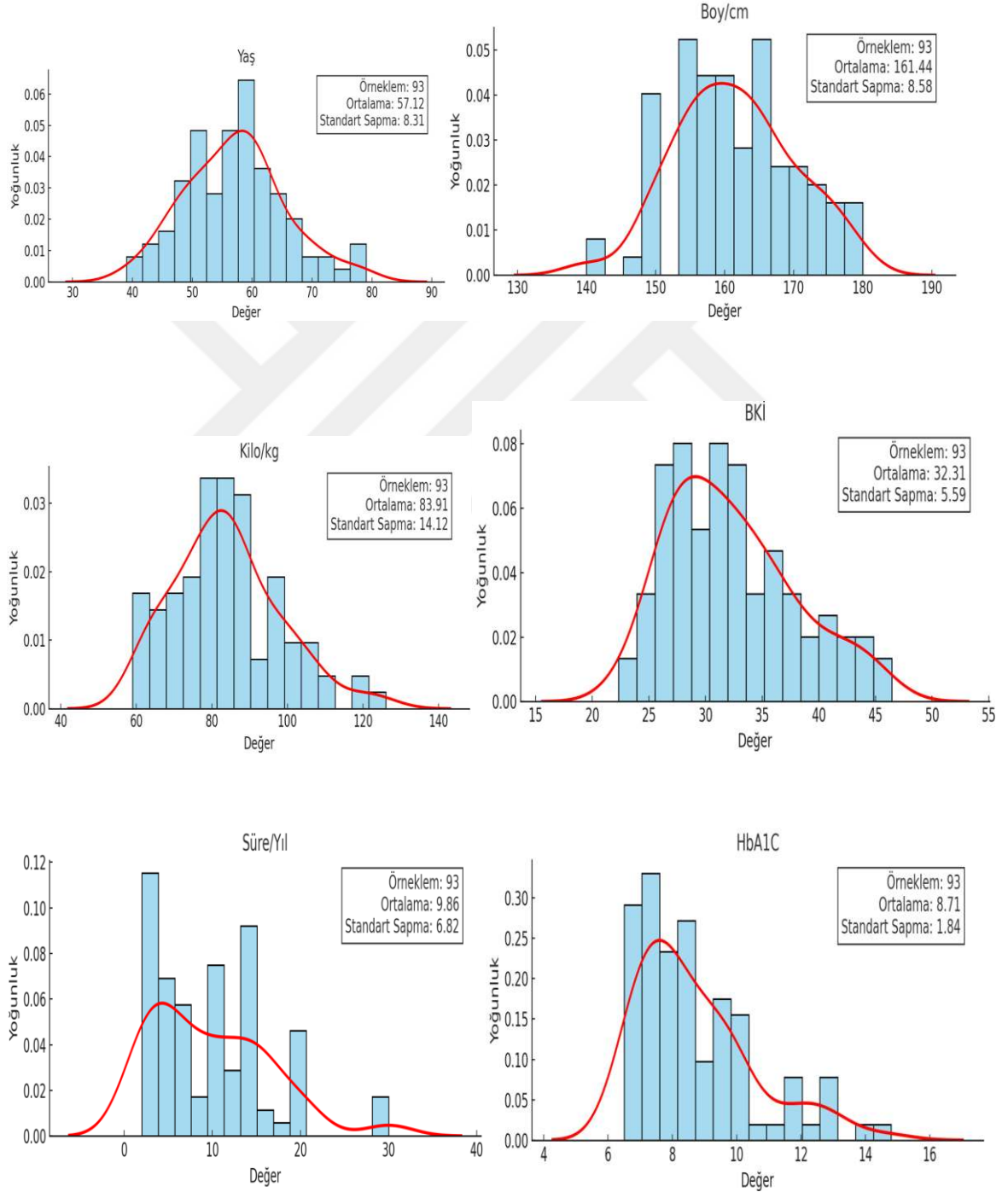
Tablo.4.1. Tip 2 DM Hastalarının Diyabetik Nöropati Tanısı Alma Durumlarına Göre Bazı Kategorik Özelliklere İlişkin Bulgular

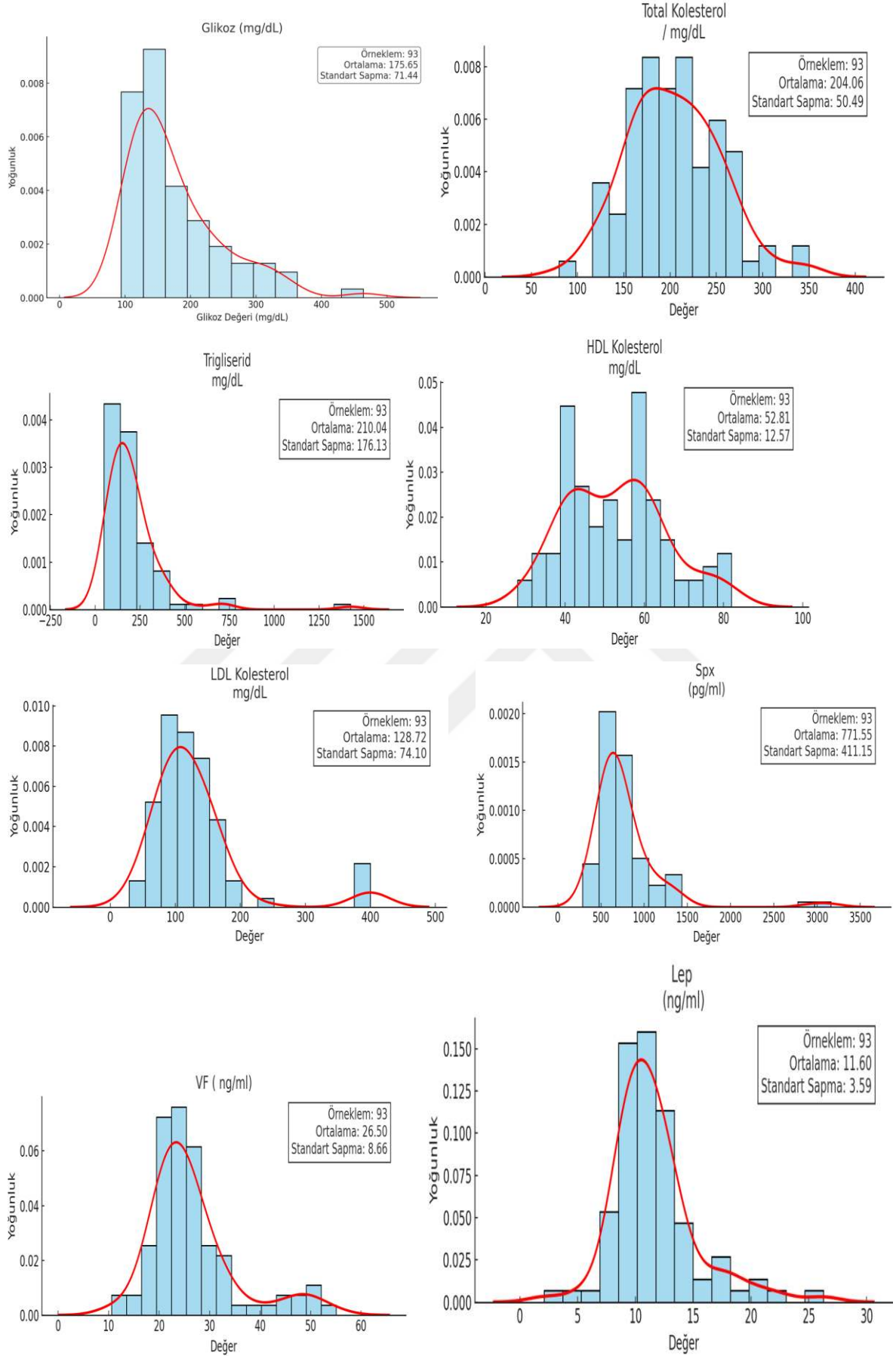
Değişkenler		Diyabetik Nöropati			
		Var (n:55)		Yok (n:38)	
		n	%	n	%
Cinsiyet	Kadın	31	56,36	29	76,32
	Erkek	24	43,64	9	23,68
Oral Antidiyabetik / İnsülin durumu	Oral Antidiyabetik	23	41,82	26	68,42
	İnsülin	32	58,18	12	31,58
BKİ	Normal	4	7,27	1	2,63
	Kilolu	20	36,36	13	34,21
	Obez	17	30,91	11	28,95
	Morbid	14	25,45	13	34,21
	obez				
Total kolesterol (0-200 mg/dL)	0-200	26	47,27	19	50,00
	200 üzeri	29	52,73	19	50,00
Trigliserid (0-150 mg/dL),	0-150 arası	23	41,82	16	42,11
	150 üzeri	32	58,18	22	57,89
HDL (40-60 mg/dL),	Düşük	9	16,36	4	10,53
	Normal	33	60,00	23	60,53
	Yüksek	13	23,64	11	28,95
LDL (100-129 mg/dL),	Düşük	16	29,09	15	39,47
	Normal	22	40,00	7	18,42
	Yüksek	17	30,91	16	42,11
Glikoz (70-100 mg/dL)	Normal	3	5,45	1	2,63
	Yüksek	52	94,55	37	97,37

Şekil 4.1’de ise çalışmaya katılan hastaların diğer parametrelerine ait dağılım eğrili histogram grafiklerine yer verilmektedir. Histogram grafiklerine göre çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamasının 57,12 yıl olduğu görüldü. Boy ortalaması 161,44 cm, kilo

ortalaması ise 83,91 kg idi. BKİ ortalama değerinin (32,31) yüksek olması bireylerin genel olarak obezite sınırlarında olduğuna işaret etmektedir.

Ortalama HbA1c değeri %8,71 olup, bu değer diyabetli bireylerdeki kontrol seviyelerinin üzerinde olduğuna işaret etmektedir. Diyabeti ne kadar süredir yaşadıklarını gösteren histogram grafiğine göre ortalama süre 9,86 yıl olarak tespit edildi.





Şekil 4.1. Hastaların diğer parametre değerlerine ait dağılım eğrili histogram grafikleri

4.2. Bağımsız Değişkenlerin Karşılaştırılması

4.2.1. Hastalara ait bazı değişkenlerin DN tanısı alma durumlarına göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgular

Tablo 4.2’de hastaların, DN tanısı alma durumlarına göre bazı değişkenlerinin karşılaştırılması yer almaktadır.

HbA1c ve glikoz değişkenleri için DN olan hastaların, olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek değerlere sahip olduğu görüldü ($p<0,05$). DN tanısı alma durumu ile BKİ, Trigliserid, HDL, LDL, Speksin, Visfatin ve Leptin değişkenlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($P> 0,05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Diyabetik Nöropati Tanı Durumuna Göre BKİ, HbA1c, Glikoz, Trigliserit, HDL, LDL, Speksin, Visfatin ve Leptin Değişkenlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	DN (+) (n=55) Ortalama $\pm$ S.S	DN (-) (n=38) Ortalama $\pm$ S.S	Z İstatistikleri	p değeri
BKİ	32,34 $\pm$ 5,86	32,25 $\pm$ 5,23	-0,078	0,938
HbA1c	9,21 $\pm$ 2,08	7,98 $\pm$ 1,06	-2,780	0,005*
Glikoz (mg/dL)	192,13 $\pm$ 81,97	151,79 $\pm$ 43,53	-2,290	0,022*
Trigliserit (mg/dL)	229 $\pm$ 215,17	182,61 $\pm$ 90,87	-0,274	0,784
HDL (mg/dL)	52,07 $\pm$ 12,21	53,87 $\pm$ 13,16	-0,618	0,537
LDL (mg/dL)	132,22 $\pm$ 83,83	123,66 $\pm$ 57,88	-0,043	0,966
Speksin (pg/ml)	799,97 $\pm$ 503,57	730,41 $\pm$ 217,43	-0,461	0,645
Visfatin (ng/ml)	27,11 $\pm$ 9,83	25,61 $\pm$ 6,63	-0,063	0,950
Leptin (ng/ml)	11,84 $\pm$ 4,24	11,24 $\pm$ 2,34	-0,332	0,740

DN: Diyabetik Nöropati, BKİ: Beden Kitle İndeksi, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

Mann-Whitney U test: *0,05 düzeyinde anlamlıdır;

4.2.2. HbA1c düzeyi %6,5-8,4 arasında olan hastalara ait bazı değişkenlerin DN tanısı alma durumlarına göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgular

Çalışmaya katılan hem DN olan hem de olmayan hastalar HbA1c düzeylerine göre (HbA1C %6,5-8,4 arası olanlar ve $\geq$ %8,5 olanlar olarak) ikiye gruba ayrıldı. HbA1c düzeyleri %6,5-8,4 arası olan hastaların DN tanısı alma durumlarına göre BKİ, plazma glikoz, total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, speksin, visfatin ve leptin değerleri karşılaştırıldı. Bu değişkenler ile DN tanısı alma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna varıldı ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. HbA1c Düzeyleri %6,5-8,4 Arasında Olan Hastaların Diyabetik Nöropati Tanı Durumuna Göre BKİ, Glikoz, Total Kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL, Speksin, Visfatin ve Leptin Değerlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	DN (+) (n=23) Ort.±S.S	DN (-) (n=26) Ort.±S.S	Test İstatistiği	p değeri
BKİ	30.83 ±6,11	32.10 ±5,23	-0,778	0,445 ^b
Glikoz (mg/dL)	135,61 ±41,97	129,19±19,76	-0,291	0,771 ^a
Total Kolesterol (mg/dL)	191.83 ±51,35	218.92 ±44,94	-1,970	0,057 ^b
Trigliserit (mg/dL)	160.52 ±88,63	177.85 ±64,15	-0,790	0,433 ^b
HDL (mg/dL)	52.17 ±11,82	57.19 ±11,70	-1,490	0,143 ^b
LDL (mg/dL)	108.13 ±39,27	126.73±34,5	-1,764	0,087 ^b
Speksin (pg/ml)	934,07 ±719,37	746,35 ±198,63	-0,511	0,609 ^a
Visfatin (ng/ml)	28,16 ±12,12	26,73 ±6,74	-0,461	0,645 ^a
Leptin (ng/ml)	12,96 ±5,26	11,83 ±2,49	-0,220	0,826 ^a

DN: Diyabetik Nöropati, BKİ: Beden Kitle İndeksi, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

^a: Mann-Whitney U test; *0,05 düzeyinde anlamlıdır;

^b: Ortalamaların eşitliği için T-testi; *0,05 düzeyinde anlamlıdır.

4.2.3. HbA1C düzeyi $\geq 8,5$ olan hastalara ait bazı değişkenlerin DN tanısı alma durumlarına göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgular

HbA1C düzeyleri $\geq 8,5$ olan hastaların DN tanısı alma durumlarına göre BKİ, glikoz ve total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, speksin, visfatin ve leptin değerleri karşılaştırıldı (Tablo 4.4).

Total kolesterol ve LDL düzeyi, DN olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,05$). Total kolesterol ve LDL düzeyleri DN olan hastalarda DN olmayan hastalara göre daha yüksek bulundu. DN olan hastalarla DN olmayan hastaların BKİ, glikoz, trigliserid, HDL, speksin, visfatin ve leptin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.4. HbA1c Düzeyi $\geq 8,5$ Olan Hastaların Diyabetik Nöropati Tanı Durumuna Göre BKİ, Glikoz, Total Kolesterol, Trigliserit, HDL, LDL, Speksin, Visfatin ve Leptin Değişkenlerinin Karşılaştırılması

Değişkenler	DN (+) (n=32) Ort. $\pm$ S.S	DN (-) (n=12) Ort. $\pm$ S.S	Test İstatistiği	p değeri
BKİ	33,42 $\pm$ 5,51	32,60 $\pm$ 5,45	0,443	0,661 ^b
Glikoz (mg/dL)	232,75 $\pm$ 79,89	200,75 $\pm$ 40,79	1,740	0,090 ^b
Total Kolesterol (mg/dL)	212,75 $\pm$ 53,56	172,17 $\pm$ 34,71	2,430	0,019^{b*}
Trigliserit (mg/dL)	278,22 $\pm$ 262,85	192,92 $\pm$ 135,10	-1,146	0,252 ^a
HDL (mg/dL)	52,00 $\pm$ 12,67	46,67 $\pm$ 13,74	-1,425	0,154 ^a
LDL (mg/dL)	149,53 $\pm$ 102,01	117,00 $\pm$ 92,15	-2,150	0,032^{a*}
Speksin (pg/ml)	703,58 $\pm$ 227,01	695,87 $\pm$ 259,72	-0,105	0,916 ^a
Visfatin (ng/ml)	26,36 $\pm$ 7,93	23,18 $\pm$ 5,92	-1,199	0,230 ^a
Leptin (ng/ml)	11,04 $\pm$ 3,18	9,96 $\pm$ 1,34	-1,212	0,225 ^a

DN: Diyabetik Nöropati, BKİ: Beden Kitle İndeksi, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

^a: Mann-Whitney U test; *0,05 düzeyinde anlamlıdır;

^b: Ortalamaların eşitliği için T-testi; *0,05 düzeyinde anlamlıdır

4.2.4. DN tanısı alan ve HbA1c düzeylerine göre gruplandırılan hastalara ait bazı değişkenlerin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular

DN tanısı alan hastaların plazma speksin, visfatin ve leptin değişkenlerinin HbA1c düzeylerine göre karşılaştırması Tablo 4.5’de yer almaktadır.

Hastaların HbA1c düzeylerine göre yapılan bu karşılaştırmada plazma speksin, visfatin ve leptin değerleri için istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Bu sonuçlara göre DN tanısı alan hastaların speksin, visfatin ve leptin değerlerinin HbA1c düzeyinden etkilenmediği görüldü.

Tablo 4.5. Diyabetik Nöropati Tanısı Alan Hastaların Plazma Speksin, Visfatin ve Leptin Değişkenlerinin HbA1c Düzeylerine Göre Karşılaştırılması

Değişkenler	DN (+) HbA1C %6,5-8,4 (n:23) Ortalama±S.S	DN (+) HbA1C% ≥8,5 (n: 32) Ortalama±S.S	Test İstatistiği	p-değeri
Speksin (pg/ml)	934,07±719,37	703,58±227,01	-0,700	0,484
Visfatin (ng/ml)	28,16±12,12	26,36±7,93	-0,068	0,946
Leptin (ng/ml)	12,96±5,26	11,04±3,18	-1,229	0,219

DN: Diyabetik Nöropati,

^a: Mann-Whitney U test; *0,05 düzeyinde anlamlıdır.

4.2.5. DN tanısı almayan ve HbA1C düzeylerine göre gruplandırılan hastalara ait bazı değişkenlerin karşılaştırılmasına ilişkin bulgular

Tablo 4.6’da DN tanısı almayan hastaların plazma speksin, visfatin ve leptin değişkenlerinin HbA1c düzeylerine göre karşılaştırması yer almaktadır.

DN tanısı almayan hastaların plazma visfatin ve leptin değerleri, HbA1c düzeyine göre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu ($p<0,05$). Genel olarak anlamlı bulunan değişkenler değerlendirilecek olursa visfatin ve leptin düzeyleri, glisemik kontrolü daha iyi sağlayan hastalarda daha yüksek değerde olduğu görüldü. Hastaların speksin değerleri, HbA1c düzeylerine göre karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna varıldı ($p>0,05$).

Tablo 4.6. Diyabetik Nöropati Tanısı Almayan Hastaların Plazma Speksin, Visfatin ve Leptin Değişkenlerinin HbA1c Düzeylerine Göre Karşılaştırılması

Değişkenler	DN (-) HbA1C % 6,5-8,4 (n: 26) Ortalama±S.S	DN (-) HbA1C % ≥8,5 (n: 12) Ortalama±S.S	Test İstatistiği	p değeri
Speksin (pg/ml)	746,35±198,63	695,87±259,72	-1,131	0,258 ^a
Visfatin (ng/ml)	26,73±6,74	23,18±5,92	-2,183	0,029^{a*}
Leptin (ng/ml)	11,83±2,49	9,97±1,34	2,415	0,021^{b*}

DN: Diyabetik Nöropati,

^a: Mann-Whitney U test; *0,05 düzeyinde anlamlıdır;

^b: Ortalamaların eşitliği için T-testi; *0,05 düzeyinde anlamlıdır.

4.2.6. Değerler arasındaki ilişkiye yönelik korelasyon analizi

HbA1C düzeyi %6,5-8,4 arasında olan Tip 2 DM hastalarının bazı plazma değerleri arasındaki ilişki araştırıldı ve sonuçlarına Tablo 4.7' de yer verildi. Bu sonuçlarına göre, hastaların visfatin ile leptin düzeyleri arasında ise yüksek derecede pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,001$). Bu sonuç visfatin düzeyi arttıkça leptin düzeyinin de artış gösterdiğinin bir göstergesidir. Glikoz ile speksin düzeyleri arasında düşük derecede negatif ilişki olmasına rağmen bu ilişki anlamlı değildi ($p>0,001$).

Ayrıca, speksin ile visfatin düzeyleri arasında da oldukça yüksek pozitif bir ilişki bulunmuş olup, bu iki değişkenin birlikte artış gösterdiği tespit edildi ($p<0,001$). Leptin ile speksin düzeyleri arasında ise orta derecede pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki bulundu

($p<0,001$). Bu sonuç leptin seviyelerinin artış göstermesiyle beraber speksin düzeylerinin de artma eğiliminde olduğunu göstermektedir.

Genel olarak bu sonuçlar, bazı plazma değişkenleri arasında anlamlı ilişkilerin bulunduğunu ve bu değişkenlerin birbirleriyle birlikte hareket etme eğiliminde olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Tablo 4.7. HbA1C Düzeyi %6,5-8,4 Arasında Olan Tip 2 DM Hastalarının Bazı Plazma Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Plazma	Değerlerinin	Spearman	Glikoz	Speksin	Visfatin	Leptin
Korelasyon	Katsayıları (r)		(mg/dL)	(pg/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)
Speksin (pg/ml)	r		-0,067	1	0,724	0,520
	p değeri		0,646		<0,001**	<0,001**
Visfatin (ng/ml)	r		0,034	0,724	1	0,699
	p değeri		0,817	<0,001**		<0,001**
Leptin (ng/ml)	r		0,026	0,520	0,699	1
	p değeri		0,859	<0,001**	<0,001**	

**0,001 düzeyinde anlamlı; Spearman ve Pearson korelasyon analizi

Tablo 4.8’de ise, HbA1C düzeyi $\geq 8,5$ olan Tip 2 DM hastalarının bazı plazma değerleri arasındaki ilişkiye ait bulgular yer almaktadır. Bu sonuçlarına göre, speksin, visfatin ile leptin düzeyleri arasında yüksek derecede pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiş olup ($p<0,001$), bu sonuç plazmada speksin düzeyi arttıkça visfatin ve leptin düzeyinde artış gösterdiğini işaret etmektedir.

Genel olarak bu sonuçlar değerlendirilecek olursa, korelasyon katsayıları anlamlı bulunan plazma değerlerinin birlikte hareket ettiğini ve klinik açıdan önemli olabilecek ilişkiler sunduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 4.8. HbA1C Düzeyi $\geq 8,5$ olan Olan Tip 2 DM Hastalarının Bazı Plazma Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Plazma Değerlerinin	Spearman	Glikoz	Speksin	Visfatin	Leptin
Korelasyon Katsayıları (r)		(mg/dL)	(pg/ml)	(ng/ml)	(ng/ml)
Speksin (ng/ml)	r	0,088	1	0,490	0,485
	p değeri	0,570		<0,001**	<0,001**
Visfatin (ng/ml)	r	-0,047	0,490	1	0,610
	p değeri	0,762	<0,001**		<0,001**
Leptin (ng/ml)	r	0,267	0,485	0,610	1
	p değeri	0,080	<0,001**	<0,001**	

**0,01 düzeyinde anlamlı; Spearman ve Pearson korelasyon analizi

5. TARTIŞMA

DN, diyabet hastalarında karşılaşılan en yaygın mikro komplikasyonlardan biridir. DN gelişiminde hipergliseminin önemi oldukça büyüktür. Chang ve ark. yaptıkları bir çalışma sonucuna göre, hipergliseminin DN'ye yol açtığı, DN hastalarında kan glikoz seviyesinin yüksek seyrettiği gösterilmiştir (114).

Yapılan başka bir çalışmada da benzer şekilde kan glikoz seviyesinin önemine değinilmiş olup, iyi bir glisemik kontrol sonucu DN gelişme riskinin önemli derecede azaltılabileceği ileri sürülmüştür. Yine aynı çalışmada, DN gelişen hastalarda kan glikoz kontrolünün, sinir iletim hızında oluşan anormallikleri azalttığını göstermişlerdir (115).

Bu çalışmada ise literatüre benzer şekilde hem DN olan hem de olmayan hasta gruplarında kan glikoz seviyelerinin yüksek olduğu göze çarpmaktadır. Bu durumun Tip 2 DM'nin genel bir özelliği olduğu göz önünde bulunduruldu.

DM tanı kriterleri arasında yerini alan HbA1c, son 3 aylık ortalama plazma glikoz seviyesini göstermekte ve yüzde (%) olarak ifade edilmektedir. Hb1AC değerinin yüksek olması hastalarda glisemik değişkenliğin olduğunu ve glisemik kontrolün yetersiz olduğunu gösterir. HbA1c düzeyleri tarafından izlenen sıkı glisemik kontrolün, DN'yi önleyebileceği veya iyileştirebileceği ileri sürülmektedir.

DN gelişiminde önemli bir risk faktörü olan HbA1c düzeyinin, DM ve DN ile ilişkisini araştıran birçok çalışmaya literatürde rastlamak mümkündür. Nozawa ve ark. Tip 2 DM'li 1.632 hastadan alınan verileri analiz ederek bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışma sonuçlarına göre, üç yıllık bir süre boyunca daha yüksek HbA1C düzeylerine sahip hastalarda diyabetik periferik nöropati (DPN) gelişme olasılığının yüksek olduğunu ve bu durumun HbA1c düzeyi ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermişlerdir (116).

Başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, DPN'ye sahip olan hastaların, DPN'si olmayan hastalara kıyasla daha yüksek HbA1c değerine sahip olduğu görülmüştür. Yapılan bu çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda HbA1c düzeyindeki artışın DPN ile yakından ilişkili olduğu ve bu hastalarda DPN için güçlü bir gösterge olarak düşünülebileceği ileri sürülmüştür (117).

Bu çalışmada literatüre benzer sonuçlara ulaşılmış olup, HbA1c değişkeni için DN tanısı alanların, tanı almayanlara göre anlamlı derecede daha yüksek değerlere sahip olduğu görüldü. Bu sonuç, yüksek HbA1c seviyelerinin DN gelişimiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Çalışmada, hastaların lipid parametrelerinden Total Kolesterol, Trigliserid, LDL ve HDL seviyeleri DN tanısı alma durumuna göre karşılaştırıldı. Total kolesterol düzeyinin hem DN tanısı alan hastalarda hem de tanı almayanlarda yüksek seviyede bulunduğu ancak DN tanısı alma durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığı görüldü. Bu sonuçlar, total kolesterol seviyelerinin DN gelişiminde önemli bir rol oynamadığını ya da bu çalışma örnekleminde fark yaratmadığını gösterdi.

Trigliserid seviyeleri de benzer şekilde her iki hasta grubunda da yüksek bulundu, fakat DN ile doğrudan bir ilişkisi görülemedi. HDL düzeyleri açısından hasta grupları arasında net bir farklılık tespit edilemedi. LDL seviyeleri ise genel olarak DN olmayan grupta daha yüksek değerde bulunmasına rağmen DN gelişimiyle ilişkisi görülemedi.

Su ve ark. yaptığı bir çalışmada da yaptığımız çalışmaya benzer sonuçlar bulunmuş ve plazma lipid profillerinin DN tanısı alma açısından hastalar arasında fark olmadığı ortaya konmuştur (117). Benzer sonuçlara ulaşılan başka bir çalışmada da plazma LDL, HDL, TG gibi lipid profillerinin DPN'li ve DPN'siz hastalar arasında benzer olduğu gösterilmiştir (114).

Speksin, insan endokrin ve epitel dokularında yoğun olarak exprese edilen yeni tanımlanmış nöropeptid bir hormondur (86). Speksine ait spesifik bir reseptör bulunmamakla birlikte etkilerini hedef hücrelerdeki galanin reseptörlerini (GALR2/GALR3) aktive ederek gösterdiği bilinmektedir (89). Galanin ise, insüline duyarlı hücrelerin plazma membranına glikoz taşıyıcı-4'ün taşınmasını hızlandırır. Bu etkisiyle glikoz homeostazını düzenlemekle birlikte, periferik dokularda insülin direncini azaltır (118).

Literatürdeki DM ve speksin ilişkisini inceleyen çalışmalara bakıldığında, plazma speksin seviyelerinin hem Tip 1 DM hem de Tip 2 DM hastalarında düşük seviyede olduğu görülmüştür. Karaca ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada Tip 1 DM hastalarının speksin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük seviyede olduğu görülmüştür (118). Benzer şekilde Gu ve ark., Tip 2 DM hastalarının plazma speksin düzeylerinin sağlıklı

kontrollerden önemli ölçüde daha düşük olduğu ve kan glikoz değerleriyle negatif bir korelasyon gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (14).

Literatüre bakıldığında DM ve speksin ilişkisini inceleyen birçok çalışma olmasına rağmen DM'nin en yaygın komplikasyonu olan DN ve speksin ilişkisini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır. Liu ve arkadaşlarının, Tip 2 DM'li 167 hasta ile yaptıkları çalışmada, DPN hastalarında serum speksin düzeyinin azaldığını göstermişlerdir. Aynı çalışma sonuçlarına göre düşük serum speksin düzeyinin DPN varlığı ve ağırlı DPN ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Yine aynı çalışma sonuçlarına göre speksinin DM'de nöropatoloji ve ağrıyla ilişkili patogeneizde olası koruyucu rolünün olabileceği ileri sürülmüştür (119).

Speksinin dorsal kök gangliyonu üzerindeki etkilerini araştıran in vitro DN modeli ile yapılan başka bir çalışma sonuçlarına göre ise speksinin dorsal kök gangliyonu nöronlarında hücre canlılığını artırıcı etki gösterdiği ve DN'de yeni bir terapötik hedef olma potansiyeli gösterebileceği ileri sürülmüştür (120).

Yapılan bu çalışmada ise literatür bilgilerinin aksine DN tanısı alan hastalar ile tanı almayan hastaların plazma speksin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Yapılan çalışmalarda diyabette speksin düzeylerinin düşük bulunması (119), bu düzeylerin nöropati gelişiminde bir rolünün olmamasına bağlanabilir. HbA1c düzeylerine göre karşılaştırma yapıldığında da aynı sonuçlara ulaşıldı. Hastaların plazma speksin seviyelerinin HbA1c düzeylerinden etkilenmediği görüldü. Bu sonuçlar uzun dönem hiperglisemiye bağlı olarak ortaya çıkan DN'de plazma speksin değerinin doğrudan rolü olmadığına dair öngörümüzü desteklemektedir.

Plazmada düşük konsantrasyonlarda bulunan ve plazma glikozunu düşürmede fizyolojik rol oynayan visfatin ile ilgili literatür incelendiğinde, DN ile visfatin düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli çalışmaların yapıldığı ve aralarındaki olası ilişkiler hakkında fikirler verdiği görüldü. 2020'de yayınlanan bir çalışmada DPN'de serum visfatin ve diğer metabolik parametreler arasındaki ilişki incelenmiş olup, serum visfatin düzeylerinin DPN olan hastalarda olmayanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür. Yapılan bu çalışma sonucuna göre diyabetik hastalarda yüksek visfatin düzeyleri ile DPN varlığı arasında potansiyel bir bağlantının olduğu gösterilmiştir (121).

Yapılan başka bir çalışmada ise, visfatinin DN'de bir öngörücü faktör olarak uygulanıp uygulanamayacağını anlamak için DPN olan veya olmayan diyabetik hasta

gruplarında visfatin düzeyinin sağlıklı deneklerle karşılaştırması yapılmıştır. 120 katılımcı ile yapılan bu çalışmada, DPN'li hastaların HbA1c düzeylerinin kontrollerden önemli ölçüde daha yüksek olduğu, DPN olan erkek ve kadın hastaların visfatin ortalama değerlerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre visfatin düzeylerinin hem erkeklerde hem de kadınlarda DN'nin erken teşhisi için güçlü endikasyon olduğu ileri sürülmüştür (122).

Bu çalışmada ise DN tanısı alan hastaların tanı almayanlara göre plazma visfatin değerleri yüksek bulunmasına rağmen bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı sonucuna varıldı. Bu sonuç insülinomimetik etkisinden dolayı kronik hiperglisemi durumlarında insülin benzeri etki yapan visfatin miktarının artmasıyla açıklanabilir. Hastaların HbA1c düzeylerine göre visfatin değerleri karşılaştırıldığında ise, DN olan hastaların HbA1c düzeyleri ile visfatin değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir fark bulunamadı. Bu sonuçlar literatürün aksine visfatin düzeylerinin DN gelişimine katkısının olmadığını düşündürse de çalışmanın küçük bir grup üzerinde yapıldığı göz önünde bulundurularak daha büyük gruplar üzerinde çalışma yapılması gerektiği kanısına varıldı.

Leptin vücuttaki adipoz dokudan sentezlenip dolaşıma salınan polipeptid yapıda bir hormondur. Leptin ile DN arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında sonuçların birbirinden farklı olduğu görülmektedir. Son yıllarda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, DPN olan ve olmayan 205 diyabetik hastanın dolaşımdaki leptin düzeyleri ölçülmüştür. Yapılan bu çalışma sonuçlarına göre DPN'li hastalarda leptin seviyesinin daha yüksek olduğu ve leptin düzeylerinin DPN gelişme riski ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmacılar DPN'nin belirlenmesi ve önlenmesinde dolaşımdaki leptinin biyobelirteç olarak düşünülebileceğini ileri sürmüşlerdir (123).

Yine benzer sonuçlara ulaşan başka bir çalışmada da leptin düzeyleri ile DM'nin tüm mikrovasküler komplikasyonları (diyabetik nefropati, retinopati, nöropati) değerlendirmeye alınmıştır. Yapılan bu çalışma ile leptin düzeylerinin DN olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (124).

Ancak bazı çalışmalarda ise tam ters sonuçlara ulaşılmış, leptin ve DN arasında bir ilişkiye rastlanmamıştır. Sarı ve ark. 157 Tip2 DM hastaları ile yaptıkları bir çalışmada, diyabetin hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonlarında leptin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, duyuşal veya otonomik nöropatisi olan diyabetik

hastalar ile bu komplikasyonları olmayanlar arasında plazma leptin seviyelerinde anlamlı bir fark bulamadıklarını ileri sürmüşlerdir (125).

Yapılan bu çalışma sonuçlarına göre ise DN'si olan hastalar ile olmayan hastaların plazma leptin düzeyleri arasında farklılık saptanamadı. HbA1c düzeylerine göre gruplar arası farklılığa bakıldığında da DN tanısı alan hastalarda yine benzer sonuca ulaşılmış olup, HbA1c düzeyi değiştikçe DN olan hastaların plazma leptin düzeylerinde farklılık oluşmadığı görüldü. Bu sonuçlar bize DN'li hastalarda plazma leptin düzeylerinin uzun dönemde glikemik kontrolle değişmediğini ve DN gelişme riskinde etkili bir faktör olmadığını düşündürdü.

Literatüre bakıldığında DN hastalarında plazma speksin, visfatin ve leptin düzeylerinin ayrı ayrı incelendiği çalışmalara rastlamak mümkündür. Ancak bu üç parametrenin aynı hasta grubunda birlikte incelendiği ve aralarındaki korelasyonu gösteren çalışmalara rastlanmadı.

Bu çalışmada plazma speksin, visfatin ve leptin arasındaki korelasyona bakıldı. DN tanısı alan ve olmayan hastaların plazma speksin, visfatin ve leptin düzeyleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki tespit edildi. Visfatin ile leptin düzeyleri arasındaki yüksek pozitif ve anlamlı ilişki olması, visfatin arttıkça leptin düzeylerinin arttığını gösterdi. Ayrıca, speksin ile visfatin düzeyleri arasında da oldukça yüksek pozitif bir ilişki bulunmuş olup, bu iki değişkenin birlikte artış gösterdiği kanaatine varıldı. Leptin ile speksin düzeyleri arasında ise orta derecede pozitif ve anlamlı bir ilişki bulundu. Bu sonuç leptin seviyelerinin artış göstermesiyle beraber speksin seviyesinin de artma eğiliminde olduğunu gösterdi. Sonuç olarak, yapılan korelasyon analizi bize, speksin, visfatin ve leptinin plazma değerlerinin birlikte hareket ettiğini ve klinik açıdan önemli olabileceğini düşündürdü.

6. SONUÇ

Çalışmamız sonuçlarına göre Tip 2 DM olup, DN gelişen hastalarla, DN gelişmeyen hastaların plazma speksin, visfatin ve leptin düzeyleri arasında fark yoktu. HbA1c düzeyindeki değişikliklerle bu parametrelerin plazma değerleri anlamlı düzeyde değişmedi. Bu sonuçlar speksin, visfatin ve leptinin DN gelişiminde etkili olmadığını gösterdi.

Plazmada speksin, visfatin ve leptin düzeylerinin birlikte hareket ettiği ve klinik açıdan önemli olabileceği görüldü.

DN'nin gelişiminde speksin, visfatin ve leptinin ilişkisinin olup olmadığını daha iyi açıklayabilmek için daha büyük örneklem sayısı ile çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. 1. IDF Diyabet Atlası 2025. Küresel Diyabet Verileri ve İlgörüleri. Available from: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025/>
2. İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus Multidisipliner Yaklaşımla Tanı, Tedavi ve İzlem. 2009. 3.Baskı.
3. Powers AC, Niswender KD, Evans-Molina C. Diabetes Mellitus: Tanı, Sınıflandırma ve Patofizyoloji. Harrison'ın İç Hastalıkları Prensipleri. 20. Baskı. AccessMedicine. McGraw Hill Medical. 2018.
4. Erol K, Uğurlu H. Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda El Komplikasyonları ve Klinik Verilerle İlişkisi. Ege Tıp Bilimleri Dergisi. 2020 Aug 18 ;3(2):67–73.
5. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): Clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol. 1999;48(5):643–8.
6. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions. Pharmacol Res. 2014 Feb ;80:21–35.
7. Ünal E, Akan O, Üçler S. Diyabet ve Nörolojik Hastalıklar. 2015; 31(1):45–51.
8. Said G. Diabetic neuropathy - A review. Nat Clin Pract Neurol. 2007 Jun ;3(6):331–40.
9. Mirabeau O, Perlas E, Severini C, Audero E, Gascuel O, Possenti R, et al. Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening. Genome Res. 2007 Mar;17(3):320–7.
10. Ma A, Bai J, He M, Wong AOL. Spexin as a neuroendocrine signal with emerging functions. Gen Comp Endocrinol. 2018 Sep 1; 265:90–6.
11. Wan B, Wang XR, Zhou YB, Zhang X, Huo K, Han ZG. C12ORF39, a novel secreted protein with a typical amidation processing signal. Biosci Rep. 2010 ;30(1):1–10.
12. Lang R, Gundlach AL, Holmes FE, Hobson SA, Wynick D, Hökfelt T, et al. Physiology, signaling, and pharmacology of galanin peptides and receptors: Three decades of emerging diversity. Pharmacol Rev. 2015 Jan 1 ;67(1):118–75.

13. Sassek M, Kolodziejcki PA, Strowski MZ, Nogowski L, Nowak KW, Mackowiak P. Spexin Modulates Functions of Rat Endocrine Pancreatic Cells. *Pancreas*. 2018 Aug 1;47(7):904–9.
14. Gu L, Ma Y, Gu M, Zhang Y, Yan S, Li N, et al. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes. *Peptides* (NY). 2015 Aug 14; 71:232–9.
15. Behrooz M, Vaghef-Mehrabany E, Ostadrahimi A. Different spexin level in obese vs normal weight children and its relationship with obesity related risk factors. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020 Apr 12;30(4):674–82.
16. Lv SY, Zhou YC, Zhang XM, Chen WD, Wang YD. Emerging roles of NPQ/Spexin in physiology and pathology. *Front Pharmacol*. 2019 ;10(MAY).
17. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994 Dec 1;372(6505):425–32.
18. Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF. Human leptin: From an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol*. 2000 ;143(3):293–311.
19. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, Kaklamani V, Liolios A, Doulgerakis DE, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor- α system in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Oct;82(10):3408–13.
20. Seufert J. Leptin Effects on Pancreatic β -Cell Gene Expression and Function. *Diabetes*. 2004 ;53(1).
21. Abd El Dayem SM, Abd El Kader M, Ibrahim S, Mokhtar E, Abd El Megeed E. Leptin and lipid profile in overweight patient with type 1 diabetes. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017 Apr 15 ;5(2):131–6.
22. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that Mimics the effects of insulin. *Science* (1979). 2005 Jan 21 ;307(5708):426–30.
23. Gimeno RE, Klamann LD. Adipose tissue as an active endocrine organ: Recent advances. *Curr Opin Pharmacol*. 2005 ;5(2):122–8.

24. Adeghate E. Visfatin: Structure, Function and Relation to Diabetes Mellitus and Other Dysfunctions. *Curr Med Chem*. 2008 Jul 31 ;15(18):1851–62.
25. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: The missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med*. 2005;11(8):344–7.
26. Hug C, Lodish HF. Visfatin: A new adipokine. *Science* (1979). 2005 Jan 21;307(5708):366–7.
27. Arner P. Editorial: Visfatin - A true or false trail to type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006 Jan ;91(1):28–30.
28. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2007 Apr ;56(4):451–8.
29. Haider DG, Handisurya A, Storka A, Vojtassakova E, Luger A, Pacini G, et al. Visfatin response to glucose is reduced in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2007 Jul ;30(7):1889–91.
30. TEMD Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. 2024.
31. Kılıç İ. Borik Asitin Deneysel Diyabetik Nöropati Üzerindeki Koruyucu Etkileri. 2020 Oct 14. Available from: <http://adudspace.adu.edu.tr:8080/xmlui/handle/11607/3985>
32. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prevention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135(1):7-17.
33. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jun 1;128:40–50.
34. IDF Diabetes Atlas 10th edition. Available from: www.diabetesatlas.org.
35. Raghav A, Singh M, Jeong GB, Giri R, Agarwal S, Kala S. New horizons of biomaterials in treatment of nerve damage in diabetes mellitus: A translational prospective review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 27 ;13.
36. Abacı A, Böber E, Büyükgebiz A. Tip 1 Diyabet. *The Journal of Current Pediatrics*. 2007 Jun 1;5(1):1–10.

37. Imamura M, Maeda S. Genetics of type 2 diabetes: the GWAS era and future perspectives. *Endocr J*. 2011;58(9):723–39.
38. Doğan AF. Tip 2 Diyabetli Bireylerde El Kas Kuvveti, El Becerisi ve El Duyusunun Değerlendirilmesi. 2024 (Yüksek Lisans Tezi).
39. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jul 23;1.
40. Chen P, Wang S, Ji J, Ge A, Chen C, Zhu Y, et al. Risk factors and management of gestational diabetes. *Cell Biochem Biophys* . 2015 Mar 1 ;71(2):689–94.
41. Kürklü NS, Ayaz A. D Vitamini ve Gestasyonel Diyabet. *Gümüşhane University Journal of Health Sciences*. 2015;4(3): 454-467.
42. Poretsky L. Principles of Diabetes Mellitus Second Edition. 2010. Available from: www.springer.com.
43. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(1):20-42.
44. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37(1):14-80.
45. Sima AA, Zhang W, Sugimoto K, Henry D, Wahren J, Grunberger G, et al. C-peptide prevents and improves chronic Type I diabetic polyneuropathy in the BB/Wor rat. *Diabetologia*. 2001 Jul;44(7):889-97.
46. Rewers A, Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, et. al. Acute Metabolic Complications in Diabetes. *Diabetes in America*. 3rd edition. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018 Aug. Chapter 17.
47. Eroğlu N. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*. 2018; 1(2): 6-12.
48. Oktay S. Deneysel Diyabetik Nöropatide Ficus Carica Çekirdeği Yağı ve Düşük Yoğunluklu Ultrasesin Olası Koruyucu Etkileri. 2024 (Doktora Tezi).

49. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients q. *Eur Heart J*. 2004; 25:543–550.
50. Dal Canto E, Ceriello A, Ryd   L, Ferrini M, Hansen TB, Schnell O, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020 August; 26(1); 25-32.
51. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Papers Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12.
52. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. HHS Public Access. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022:109119.
53. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Feb 13;40(3):412–418.
54. Committee ADAPP, ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, Bruemmer D, Collins BS, et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(1):S231-S243.
55. Ateş K, Seyahi N, Koçyiğit İ. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon. Registry 2021. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*. 2022.
56. McFarlane P, Cherney D, Gilbert RE, Senior P. Chronic Kidney Disease in Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018 Apr 1;42 (1):201–209.
57. Graves LE, Donaghue KC. Vascular Complication in Adolescents With Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jun 9;11:370.
58. Pop-Busui R, Ang L, Boulton A, Feldman E, Marcus R, Mizokami-Stout K, et al. Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *ADA Clinical Compendia*. 2022 Jan;2022(1):1–32.
59. Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol*. 2019;39(5):560–569.

60. Sun J, Wang Y, Zhang X, Zhu S, He H. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes*. 2020 Oct 1;14(5):435–44.
61. Gebabo TF, Zewdie TH, Shagaro SS, Haile F. Determinants of peripheral neuropathy among diabetic patients under follow-up in chronic care clinics of public hospitals at Gamo and Gofa zones, southern Ethiopia. *PLoS One*. 2021 Feb 1;16(2).
62. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal Symmetric Polyneuropathy: A Review. *JAMA*. 2015 Nov 24 ;314(20):2172–81.
63. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Beccia D, Brin C, Alfano M, et al. Peripheral Neuropathy in Diabetes Mellitus: Pathogenetic Mechanisms and Diagnostic Options. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 1;24(4).
64. Stehouwer CDA. Microvascular Dysfunction and Hyperglycemia: A Vicious Cycle With Widespread Consequences. *Diabetes*. 2018 Sep 1;67(9):1729–41.
65. Ceriello A. The possible role of postprandial hyperglycaemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetologia*. 2003 Mar;46 (1):9-16.
66. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron*. 2017 Mar 22;93(6):1296–313.
67. Diaz D, To V. A study of primary sensory neurons and Schwann cells sensitivity to visible light irradiation in vitro, and feasibility of a light inducible system in Schwann cells for neurite outgrowth enhancement in vitro. *Northeastern Üniversitesi*. 2020.
68. Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, Gallagher K, Feldman EL. Inflammation as a Therapeutic Target for Diabetic Neuropathies. *Curr Diab Rep*. 2016 Mar 1;16(3):1–10.
69. Gabbay KH, Merola LO, Field RA. Sorbitol pathway: Presence in nerve and cord with substrate accumulation in diabetes. *Science* (1979). 1966;151(3707):209–10.
70. Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent Prog Horm Res*. 2001 ;56:1–21.
71. Vincent AM, Perrone L, Sullivan KA, Backus C, Sastry AM, Lastoskie C, et al. Receptor for advanced glycation end products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress. *Endocrinology*. 2007 Feb;148(2):548–58.

72. Pang L, Lian X, Liu H, Zhang Y, Li Q, Cai Y, et al. Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Jul; 31:2020:9524635.
73. TEMD Diyabet Bilimsel Çalışma Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2019.
74. Collins MP, Hadden RD. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol*. 2017 May 1;13(5):302–16.
75. Bondar A, Popa A, Papanas N, Popoviciu M, Vesa C, Sabau M, et al. Diabetic neuropathy: A narrative review of risk factors, classification, screening and current pathogenic treatment options (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Apr 29;22(1).
76. Julian T, Rekatsina M, Shafique F, Zis P. Human immunodeficiency virus–related peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2021 Apr 1 ;28(4):1420–31.
77. Demir S, Nawroth PP, Herzig S, Ekim Üstünel B. Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Adv Sci (Weinh)*. 2021 Sep 1 ;8(18).
78. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Jan 1 ;40(1):136.
79. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2018 Jan 15 ;9(1):1–24.
80. Karagöz ET. Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında periferik ve otonomik nöropatinin erken tanınmasında makro-elektromiyografi, lif yoğunluğu ve otonomik testlerin yeri. 2001 (Tıpta Uzmanlık Tezi).
81. Afshar A, Tabrizi A. Interfascicular Gliding Dysfunction Relation with Focal Neuropathy in Diabetic Patients with Carpal Tunnel Syndrome. *J Hand Microsurg*. 2020 Jan 1 ;14(1):143–9.
82. Kuligowski T, Skrzek A, Cieşlik B. Manual Therapy in Cervical and Lumbar Radiculopathy: A Systematic Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 1;18(11).

83. Boulter DJ, Job J, Shah LM, Wessell DE, Lenchik L, Parsons MS, et al. ACR Appropriateness Criteria® Plexopathy: 2021 Update. *Journal of the American College of Radiology*. 2021 Nov 1;18(11):S423–41.
84. Mirabeau O, Perlas E, Severini C, Audero E, Gascuel O, Possenti R, et al. Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening. *Genome Res*. 2007 Mar ;17(3):320–7.
85. Walewski JL, Ge F, Lobdell IV H, Levin N, Schwartz GJ, Vasselli JR, et al. Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Jul 1;22(7):1643–52.
86. Gu L, Ma Y, Gu M, Zhang Y, Yan S, Li N, et al. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes. *Peptides (NY)*. 2015 Aug 14 ;71:232–9.
87. Wan B, Wang XR, Zhou YB, Zhang X, Huo K, Han ZG. C12ORF39, a novel secreted protein with a typical amidation processing signal. *Biosci Rep*. 2009 ;30(1):1–10.
88. Sassek M, Kolodziejcki PA, Strowski MZ, Nogowski L, Nowak KW, Mackowiak P. Spexin Modulates Functions of Rat Endocrine Pancreatic Cells. *Pancreas*. 2018 Aug 1;47(7):904–9.
89. Kim DK, Yun S, Son GH, Hwang JI, Park CR, Kim J Il, et al. Coevolution of the spexin/galanin/kisspeptin family: Spexin activates galanin receptor type II and III. *Endocrinology*. 2014 ;155(5):1864–73.
90. Ma A, Bai J, He M, Wong AOL. Spexin as a neuroendocrine signal with emerging functions. *Gen Comp Endocrinol*. 2018 Sep 1; 265:90–6.
91. Kołodziejcki PA, Pruszyńska-Oszmałek E, Korek E, Sassek M, Szczepankiewicz D, Kaczmarek P, et al. Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women. *Physiol Res*. 2018 ;67(1):45–56.
92. Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinger AG, Blüher M, Stumvoll M, et al. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (Lond)*. 2008 Jul;115(1):13–23.

93. Peiró C, Romacho T, Carraro R, Sánchez-Ferrer CF. Visfatin/PBEF/Nampt: A New Cardiovascular Target? *Front Pharmacol*. 2010;1.
94. Murphy KG, Bloom SR. Are all fats created equal? *Nat Med*. 2006 Jan;12(1):32–3.
95. Kowalska I, Karczewska-Kupczewska M, Adamska A, Nikolajuk A, Otziomek E, Strackowski M. Serum visfatin is differentially regulated by insulin and free Fatty acids in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;98(2).
96. Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kappaB activation in endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*. 2008 May;1783(5):886–95.
97. Revollo JR, Körner A, Mills KF, Satoh A, Wang T, Garten A, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme. *Cell Metab*. 2007 Nov 7;6(5):363–75.
98. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994 Dec 1 [cited 2024 Nov 27];372(6505):425–32.
99. Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM. Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest*. 1995 ;96(1):88–98.
100. Guerre-Millo M. Adipose tissue hormones. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(10):855–61.
101. Palou A, Serra F, Bonet ML, Picó C. Obesity: molecular bases of a multifactorial problem. *Eur J Nutr*. 2000 ;39(4):127–44.
102. Brabant G, Horn R, Von Zur Mühlen A, Mayr B, Wurster U, Heidenreich F, et al. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia*. 2000 ;43(4):438–42.
103. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem*. 2004 Sep ;50(9):1511–25.
104. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes*. 1996 ;45(7):984–7.

105. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Sep ;81(9):3419–23.
106. Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK. The role of leptin in fertility. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2003 Feb 10;106(2):118–24.
107. Comba A, Mert H, Comba B. Leptin ve Metabolik Etkileri. *Van Veterinary Journal.* 2014 Dec 20 ;25(3):87–91.
108. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism.* 2015 Jan 1;64(1):13–23.
109. Oswal A, Yeo G. Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Feb ;18(2):221–9.
110. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev.* 2002 Oct 1 ;60(10 Pt 2).
111. Ergün A. Yağ Hücreleri ve Salgı Ürünlerinin Fonksiyonları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2003 Mar 1;56(3):1.
112. Flier JS, Maratos-Flier E. Lasker Lauds Leptin. *Cell.* 2010;143(1):9–12.
113. Cone RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci.* 2005 May ;8(5):571–8.
114. Chang KC, Pai YW, Lin CH, Lee I Te, Chang MH. Glycemic variability's impact on painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *Scientific Reports.* 2024 Sep 27 ;14(1):1–10.
115. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;2012(6):CD007543.
116. Nozawa K, Ikeda M, Kikuchi S. Association Between HbA1c Levels and Diabetic Peripheral Neuropathy: A Case–Control Study of Patients with Type 2 Diabetes Using Claims Data. *Drugs Real World Outcomes.* 2022 Sep 1 ;9(3):403.

117. Su J bin, Zhao L hua, Zhang X lin, Cai H li, Huang H yan, Xu F, et al. HbA1c variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Mar 29 ;17(1):1–9.
118. Karaca A, Bakar-Ates F, Ersoz-Gulcelik N. Decreased Spexin Levels in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Med Princ Pract*. 2018 Mar 1 ;27(6):549–54.
119. Liu Y, Wu D, Zheng H, Ni Y, Zhu L, Jiang Y, et al. Serum Spexin Level Is Negatively Associated With Peripheral Neuropathy and Sensory Pain in Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2024 ;4538199.
120. Bahar MR, Orhan SÜ, Özcan M, Tekin S. Diyabetik nöropati modelinde speksinin hücre canlılığı üzerine etkisi: İn vitro bir çalışma. *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 49. Ulusal Fizyoloji Kongresi 2024*.
121. Buyukaydin B, Guler EM, Karaaslan T, Olgac A, Zorlu M, Kiskac M, et al. Relationship between diabetic polyneuropathy, serum visfatin, and oxidative stress biomarkers. *World J Diabetes*. 2020 Jul 15 ;11(7):309.
122. Mohammed HA, Ghudhaib KK, Mohsen FY. Determination of Visfatin Level in Patients with Diabetes and Peripheral Neuropathy as Early Predicted Factor. *Ibn AL-Haitham Journal For Pure and Applied Sciences*. 2023 Jan 20 ;36(1):236–45.
123. Chen Z, Fu S, Lai S, Fu M, Du G. Association of circulating adiponectin and leptin levels with the risk of diabetic peripheral neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 ;15.
124. Jung CH, Kim BY, Mok JO, Kang SK, Kim CH. Association between serum adipocytokine levels and microangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2014 May 1;5(3):333–9.
125. Sarı R, Balci MK, Apaydin C. The relationship between plasma leptin levels and chronic complication in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010 Dec 1 ;8(6):499–503.

**EK 1: Başkent Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onayı**



1993

BAşKENT ÜNİVERSİTESİ

GİRİşİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

PROJE NO	KARAR SAYISI	KARAR TARİHİ
KA22/202	22/90	20/04/2022

Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Fizyoloji Doktora Programı öğrencisi Adeviye Özkan İbiş tarafından yürütülecek olan KA22/202 nolu “Diyabetik nöropatili hastalarda plazma speksin, visfatin ve leptin düzeylerinin incelenmesi” başlıklı araştırma projesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.

EK 2: Bilimsel Araştırmalar İçin Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiğı halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa araştırmacıya sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağık halinizin sağılanması ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz taktirde formu imzalayınız.

1. ARAŞTIRMANIN ADI

Diyabetik Nöropatili Hastalarda Plazma Speksin, Visfatin ve Leptin Düzeylerinin İncelenmesi

2. GÖNÜLLÜ SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam gönüllü sayısı **en az 66'dır**.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 30 dakikadır.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu araştırmanın amacı; yüksek kan şeker değerleri sebebiyle vücudun farklı yerlerinde sinirlerin hasar görmesi (Diyabetik Nöropati) tanısı koyulalı 2 yılı geçmiş ve son 2 ila 3 aydaki ortalama kan şekeri seviyesini yansıtan HbA1c değeri %6,5 üzerinde olan hastalar ile Şeker Hastalığı (Tip 2 DM) tanısı almış, HbA1C değeri %6,5 üzerinde olup sinir hasarı gelişmemiş hastaların kan sıvısında speksin, visfatin ve leptin düzeylerinin incelenmesi ve bu parametrelerde gruplar arası ve grup içi farklılıklar olup olmadığı ortaya konulmasıdır.

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dâhil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

1. Tip 2 Şeker Hastalığı (DM) tanısı almış olmanız
2. Son 2 ila 3 aydaki ortalama kan şekeri seviyesini yansıtan HbA1c değerinin %6,5 ve üzerinde olması
3. En az 2 yıl süreyle, yüksek kan şeker değerleri sebebiyle vücudun farklı yerlerinde sinirlerin hasar görmesine dair tanı almış olmanız (Diyabetik Nöropati)
4. Şeker Hastalığı sebebi ile Ankara Pursaklar Devlet Hastanesi Dahiliye Kliniğine başvurmuş olmanız
5. Şekerin sebep olduğu sinir hasarı sebebi ile Ankara Pursaklar Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniğine başvurmuş olmanız

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Kişisel bilgilerinizin alınması ve dahil edilme kriterlerinin kontrol edilebilmesi için Demografik Bilgiler Formunu doldurmanız istenecektir. Kriterler sağlanıyorsa gerekli laboratuvar analizlerinin yapılabilmesi için sizden 5 mL venöz kan alınacaktır. Alınan kan laboratuvar ortamında santrifüj edilip, plazması ayrıldıktan sonra analizlerin yapılacağı zamana kadar uygun koşullarda (-20°) saklanacaktır. HbA1c değerlerinize hasta dosyasından ulaşılacaktır.

7. GÖNÜLLÜNÜN SORUMLULUKLARI

1. Araştırma planına ve araştırmacının önerilerine uymalısınız.
2. Araştırmacının verdiği araştırma yönergelerine uymalısınız.
3. Uygulama süresi boyunca önerilen dışında herhangi bir ilaç kullanmamalısınız veya zorunlu olarak ilaç almanız durumunda mutlaka sorumlu araştırmacıyı bilgilendirmelisiniz.
4. Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir tıbbi durumu sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.
- 5.

8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Araştırmamız yalnızca bilimsel amaçlı olup sizin doğrudan yarar görmeniz beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar sizin gibi tanı almış diğer hastaların tedavisinin planlanmasına katkı sağlayacaktır.

9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Araştırma kullanılacak yöntemler invazivdir. Kan alma işlemi sırasında acı-ağrı duyma, nadiren bayılma, morarma, nadiren iğnenin giriş yerinde enfeksiyon, pıhtılaşma veya kanamanın uzaması gibi risklerle karşılaşabilirsiniz. Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızdan alınacaktır.

10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda sorumlu araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili araştırmacıya ulaşabilirsiniz.

İstedığınızde Günü 24 Saati Ulaşılabilir Araştırmacının Adres ve Telefonları:

Başkent Üniversitesi Bağlıca Kampüsü, Tıp Fakültesi

Araştırmacı: Adeviye ÖZKAN İBİŞ

Cep: 0505 XXX XX XX

12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi'dir.

14. GÖNÜLLÜYE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle araştırmacı sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER

Araştırma kapsamında herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)

Sayın Adeviye ÖZKAN İBİŞ tarafından Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda ve Ankara Pursaklar Devlet Hastanesi'nde klinik bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (gönüllü) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu klinik ölçümlerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

GÖNÜLLÜ		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

VASİ (Varsa)		İMZASI
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMACI		İMZASI
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		

<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

EK 3: Diyabetik Nöropatisi Olan Hastaya Ait EMG Raporu

SAĞLIK BAKANLIĞI PURSAKLAR DEVLET HASTANESİ

NÖROLOJİ EMG RAPORU

Patient: [REDACTED]

Sensory NCS

Nerve / Sites	Rec. Site	Latency ms	Peak Ampl μ V	Distance cm	Velocity m/s
R MEDIAN - Digit II					
Wrist	II	2,92	21,5	12	41,1
R MEDIAN - Digit III (Palm)					
Palm	III	3,91	25,5	7	17,9
R ULNAR - Digit V					
Wrist	V	3,54	12,5	9	25,4
R TIBIAL (KNEE) - Plantar Med Lat					
Medial Foot	Ankle	4,01	103,1	9	22,4

Motor NCS

Nerve / Sites	Latency ms	Ampl mV	Distance cm	Velocity m/s
R MEDIAN - APB				
Wrist	3,85	7,4		
Elbow	6,98	4,8	25	80,0
R TIBIAL (KNEE) - AH				
Ankle	9,27	0,2		
Knee	16,98	0,1	39	50,6

Sonuç: Üst ve alt ekstremitelerde yapılan sinir iletim çalışması sensöryomotor polinöropati ile uyumludur.

EK 4: Diyabetik Nöropatisi Olmayan Hastaya Ait EMG Raporu

**SAĞLIK BAKANLIĞI
PURSAKLAR DEVLET HASTANESİ**

**NÖROLOJİ
EMG RAPORU**

Patient: [REDACTED]

Sensory NCS

Nerve / Sites	Rec. Site	Latency ms	Peak Ampl μ V	Distance cm	Velocity m/s
R MEDIAN - Digit II					
Wrist	II	2,19	6,3	12	54,9
L MEDIAN - Digit II					
Wrist	II	2,19	21,1	12	54,9
R MEDIAN - Digit III (Palm)					
Palm	III	1,51	13,4	8	53,0
L MEDIAN - Digit III (Palm)					
Palm	III	1,09	143,8	8	73,1
R SURAL - Lat Malleolus					
Calf	Lat Malleolus	1,82	33,0	12	65,8

Motor NCS

Nerve / Sites	Latency ms	Ampl mV	Distance cm	Velocity m/s
R MEDIAN - APB				
Wrist	2,71	4,1		
Elbow	6,72	4,6	21	52,4
L MEDIAN - APB				
Wrist	2,60	8,4		
Elbow	6,56	2,3	20	50,5
R TIBIAL (KNEE) - AH				
Ankle	4,27	5,9		
Knee	13,13	2,8	37	41,8

Sonuç: Üst ve alt ekstremitelerde yapılan sinir iletim çalışması normaldir.