



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PERİFERİK DİYABETİK NÖROPATİSİ OLAN VE OLMAYAN TİP 2
DİYABETİK HASTALARDA TENASCİN-C, GDF-15 VE
PENTRAXİN-3 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. HALE TUĞBA YEL

DÜZCE-2022



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PERİFERİK DİYABETİK NÖROPATİSİ OLAN VE OLMAYAN TIP 2
DİYABETİK HASTALARDA TENASCİN-C, GDF-15 VE
PENTRAXİN-3 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. HALE TUĞBA YEL

**TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ATTİLA ÖNMEZ**

DÜZCE-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve katkılarıyla bana yol gösteren, tezimin seçiminde ve hazırlanmasında yardım ve desteğini esirgemeyen kıymetli tez danışmanım ve ana bilim dalı başkanımız Doç. Dr. Attila ÖNMEZ'e,

Uzmanlık eğitimim süresince her açıdan yetişmemde emekleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Onur EŞBAH'a, Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ'e, Dr. Öğr. Üyesi Kürşad ÖNEÇ'e, Prof. Dr. Tansu SAV'a, Doç. Dr. Serkan TORUN'a, Dr. Öğr. Üyesi Salih TOKMAK'a ve Doç. Dr. Türkay AKBAŞ'a,

Asistanlığa beraber başladığım, her zorlukta yanımda olan ve benim için ailem kadar değerli, sevgili eş kıdemlerim Aykut ADIYAMAN, Cevher Burcu ÇANGA, Sibel ÇETİN ve Şeyma AYTEKİN'e,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum, unutamayacağım anılar biriktirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Dahiliye Kliniğimiz, Kemoterapi Ünitesi, Diyaliz Ünitesi, Endoskopi Ünitesi ve Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesi hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, sevgisini ve desteğini her daim yanımda hissettiğim canım annem, canım babam, abim ve kardeşlerime,

Zorlu uzmanlık eğitimim boyunca sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim, her koşulda yanımda olan ve ellerimi hiç bırakmayan çok sevdiğim eşim Ömer YEL ve varlığıyla hayatımızı anlamlandıran canım oğlum, her şeyim Kerem Aras YEL'e

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Hale Tuğba YEL

DÜZCE/2022

ÖZET

PERİFERİK DİYABETİK NÖROPATİSİ OLAN VE OLMAYAN TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA TENASCİN-C, GDF-15 VE PENTRAXİN-3 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Diyabetik periferik nöropati (DPN); diyabetes mellitusun (DM) önemli kronik mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Hiperglisemi ile birlikte oluşan oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve tetiklenen inflamasyon gibi birçok faktörün nöropati patofizyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Bu çalışmada, Tip 2 diyabetli hastalarda Büyüme Farklılaşma Faktörü-15 (GDF-15), Pentraksin-3 (PTX-3) ve Tenascin-C (TN-C)'nin plazma düzeyleri ile diyabetik nöropati arasındaki ilişkiyi araştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Tip 2 DM tanısı bulunan 56 hasta ve sistemik hastalığı olmayan 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Hastalar periferik distal simetrik polinöropati olan ve olmayan Tip 2 DM'li hastalar ve kontrol grubu olarak 3 gruba ayrıldı. Gruplar arasında serum PTX-3, GDF-15, TN-C düzeyleri eliza yöntemiyle ölçüldü ve karşılaştırıldı.

Bulgular: TN-C serum düzeyi ortalama 1.890 ± 0.6 ng/ml ile nöropatisi olan grupta en yüksek, 0.884 ± 0.2 ng/ml ile kontrol grubunda en düşük saptandı. Diyabeti olup nöropatisi olmayan grupta ise 1.266 ± 0.3 ng/ml ile nöropatisi olan gruba göre düşük saptandı. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.000$). GDF-15 serum düzeyi ise nöropatisi olan grupta ortalama 1.311 ± 0.5 ng/ml, nöropatisi olmayan grupta 0.955 ± 0.3 ng/ml, kontrol grubunda ise 0.678 ± 0.1 ng/ml ile en düşük kontrol grubunda saptanırken nöropatili hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p:0.000$). Aynı zamanda, GDF-15 ve TN-C ile HbA1c arasında pozitif korelasyon saptandı. PTX-3 düzeyi ise nöropatisi olan grupta ortalama 0.617 ± 0.1 ng/ml, nöropatisi olmayan grupta 0.780 ± 0.2 ng/ml, kontrol grubunda ise 0.671 ± 0.3 ng/ml olarak saptandı. DPN olan hastalarda düşük

bulunan serum PTX-3 düzeyi, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0.080).

Sonuç: Çalışmamızda artan GDF-15 ve TN-C düzeyi ile DPN arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilirken PTX-3 düzeyi ile anlamlı ilişki bulunmamıştır. GDF-15 ve TN-C düzeylerinin DPN taramasında, erken tanısında ve tedavisinde yol gösterecek biyobelirteçler olduğunu düşünmekteyiz ancak bu alanda yapılması gereken daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Diyabetik Periferik Nöropati, GDF-15, Pentraxin-3, Tenascin-C

ABSTRACT

INVESTIGATION OF TENASCIN-C, GDF-15 AND PENTRAXIN-3 LEVELS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS WITH AND WITHOUT PERIPHERAL DIABETIC NEUROPATHY

Purpose: Diabetic peripheral neuropathy (DPN); It is one of the important chronic microvascular complications of diabetes. Many factors such as oxidative stress, endothelial dysfunction and triggered inflammation associated with hyperglycemia are thought to play a role in the pathophysiology of neuropathy. In this study, it was aimed to investigate the relationship between the plasma levels of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15), Pentraxin-3 (PTX-3) and Tenascin-C (TN-C) and neuropathy in patients with Type 2 diabetes.

Materials and Methods: 56 patients with type 2 DM diagnosis and 30 healthy volunteers without systemic disease were included in the study. The patients were divided into 3 groups as Type 2 DM patients with and without peripheral distal symmetric polyneuropathy and the control group. Serum PTX-3, GDF-15, TN-C levels were measured and compared between the groups using the eliza method.

Results: The mean TN-C serum level was 1.890 ± 0.6 ng/ml, the highest in the neuropathy group, and the lowest in the control group, with 0.884 ± 0.2 ng/ml. In the diabetic group without neuropathy, it was found to be 1.266 ± 0.3 ng/ml lower than the group with neuropathy. This difference between the groups was found to be statistically significant ($p:0.000$). GDF-15 serum level was found to be 1.311 ± 0.5 ng/ml in the neuropathy group, 0.955 ± 0.3 ng/ml in the non-neuropathy group, and 0.678 ± 0.1 ng/ml in the control group, while it was found to be the lowest in the control group, while it was statistically significantly higher in the neuropathy patient group. found ($p:0.000$). At the same time, positive correlations were found between GDF-15 and TN-C and HbA1c. The mean PTX-

3 level was 0.617 ± 0.1 ng/ml in the neuropathy group, 0.780 ± 0.2 ng/ml in the diabetic group without neuropathy, and 0.671 ± 0.3 ng/ml in the control group. Serum PTX-3 level, which was found to be low in patients with DPN, was not statistically significant when compared with other groups ($p:0.080$).

Conclusion: In our study, there was a significant relationship between increased GDF-15 and TN-C levels and DPN, but no significant relationship was found with PTX-3 levels. We think that GDF-15 and TN-C levels are biomarkers that will guide the screening, early diagnosis and treatment of DPN, but more comprehensive studies are needed in this area.

Keywords: Diabetes Mellitus, Diabetic Peripheral Neuropathy, GDF-15, Pentraxin-3, Tenascin-C

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.DİYABETES MELLİTUS	4
2.1.1.Tanım ve Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3.Semptomları ve Tanı Kriterleri	5
2.1.4.Sınıflandırma	7
2.2.DİYABETİK NÖROPATİ	15
2.2.1.Tanım	15
2.2.2.Epidemiyoloji	15
2.2.3.Risk Faktörleri	15
2.2.4.Sınıflandırma	16
2.2.5.Diyabetik Nöropati Patofizyolojisi.....	20
2.2.6.Diyabetik Nöropati Ayırıcı Tanı	22
2.2.7.Diyabetik Nöropati Tanı ve Tarama.....	23
2.2.8.Diyabetik Nöropatiyi Önleme	28
2.2.9.Diyabetik Nöropati Tedavisi	29
2.3.PENTRAXİN-3	32
2.4.GDF-15	35
2.5.TENASCİN-C.....	36
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	39
3.1 Çalışma Tasarımı	39
3.2. Dahil Olma Kriterleri	39

3.3. Dışlama Kriterleri	39
3.4 Veri Toplama ve Hastaların Değerlendirilmesi	40
3.5. PTX-3, GDF-15, TN-C Ölçümleri.....	41
3.6 İstatiksel Analiz	41
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇLAR.....	68
7. KAYNAKLAR.....	71



SİMGELER VE KISALTMALAR

ACEİ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

ADA: Amerikan Diyabet Cemiyeti

AGEs: Glikozilasyon Son Ürünleri

AGİ: Alfa Glukozidaz İnhibitörleri

ALA: Alfa-Lipoik Asit

ALT: Alanin Transaminaz

APG: Açlık Plazma Glukozu

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

ASA: Asetil Salisalik Asit

AST: Aspartat Transaminaz

AUC: Eğri Altı Alan

BAG: Bozulmuş Açlık Glukozu

BGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

BUN: Kan Üre Nitrojeni

CRP: C Reaktif Protein

DAN: Diyabetik Otonom Nöropati

DCCT: Uluslararası Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması

DKA: Diyabetik Ketoasidoz

DM: Diyabetes Mellitus

DN: Diyabetik Nöropati

DPN: Diyabetik Periferik Nöropati

DPP4-İ: Dipeptidil Peptidaz 4İnhibitörleri

DRP: Diyabetik Retinopati

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DSPN: Distal Simetrik Polinöropati

FGF2: Fibroblast Büyüme Faktörü 2

GDF-15: Büyüme Farklılaşma Faktörü

GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1
GÖRH: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
HbA1c: Glikozillenmiş Hemoglobin A1c
HDL: High Density Lipoprotein
HHD: Hiperosmolar Hiperglisemik Durum
HT: Hipertansiyon
IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu
IL-1: İnterlökin-1
IL-6: İnterlökin-6
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri
LA: Laktik Asidoz
LDL: Low Density Lipoprotein
MA: Mikroalbüminüri
MACE: İstenmeyen Kardiyovasküler Olay
MBL: Mannoz Bağlayıcı Lektin
MI: Miyokard Enfarktüsü
MIC-1: Makrofaj İnhibitör Sitokin-1
MNTT: Michigan Nöropati Tarama Testi
MS: Metabolik Sendrom
Na/K ATPaz: Sodyum- Potasyum Adenozin Trifosfataz
NF-κB: Nükleer Faktör Kappa B
NO: Nitrik oksit
OAD: Oral Anti Diyabetik
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
PDF: Prostat Farklılaşma Faktörü
PG: Plazma Glukozu
PKOS: Polikistik Over Sendromu

PLAB: Plasental Kemik Morfojenik Protein
PTX-3: Pentraksin-3
ROC: Receiver Operating Characteristic
ROS: Serbest oksijen radikalleri
SAP: Serum Amiloid P bileşeni
SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SGLT2-İ: Sodyum Glukoz Ko-transporter 2 İnhibitörleri
SVH: Serebrovasküler Hastalık
TEMĐ: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGF- β : Dönüştürücü Büyüme Faktörü- beta
TN-C: Tenascin-C
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör
TURDEP: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
UKST: Birleşik Krallık Tarama Testi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER

Şekil 1: DPN Nedeniyle Ağrılı Hastanın Tedavi Algoritması	30
Şekil 2: Pentraxin Yapısı	33
Şekil 3: Tenascin'in Yapısı.....	37
Şekil 4: TN-C Düzeyinin Gruplar Arasındaki Dağılımı.....	50
Şekil 5: TN-C ile HbA1c Korelasyon Grafiği	50
Şekil 6: TN-C ROC Analizi	51
Şekil 7: GDF-15 Düzeyinin Gruplar Arasındaki Dağılımı.....	53
Şekil 8: GDF-15 Düzeyi ile HbA1c Korelasyonu	54
Şekil 9: GDF-15 ROC analizi.....	55
Şekil 10: Pentraxin-3 Düzeyinin Gruplar Arasındaki Dağılımı	57

TABLÖLAR

Tablo 1: DM Tanı Kriterleri	6
Tablo 2: Diyabetin Sınıflaması.....	7
Tablo 3: DM'nin Komplikasyonları	11
Tablo 4: Diyabetik Nöropati Sınıflaması	16
Tablo 5: Distal Simetrik Polinöropatinin Semptom ve Bulguları	17
Tablo 6: Diyabetik Otonom Nöropatinin Klinik Belirtileri.....	18
Tablo 7: Diyabetik Nöropati Ayırıcı Tanısı	23
Tablo 8: MNTT semptom sorgulama	25
Tablo 9: MNTT Fizik Muayene	26
Tablo 10: UKST; Semptom Sorgulama ve Fizik Muayene	27
Tablo 11: Diyabetik Nöropati Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları	31
Tablo 12: Pentraxinlerin Yapısı.....	33
Tablo 13: GDF-15 Hedef Dokular, Organ Ve Fonksiyonlar, Mekanizma Listesi	35
Tablo 14: Tenascin-C Düzeyini Etkileyen Faktörler.....	38
Tablo 15: Hasta Gruplarının Karakteristik Özellikleri	43
Tablo 16: Sigara ve Alkol Kullanımının Gruplar Arasındaki Dağılımı	44
Tablo 17: Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri.....	45
Tablo 18: Gruplar Arasında Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanımının Karşılaştırılması	46
Tablo 19: Nöropatisi Olan ve Olmayan Diyabetik Hastaların Sahip Olduğu Ek Hastalıkların Karşılaştırılması	46
Tablo 20: Nöropatisi Olan ve Olmayan Diyabetik Hastaların Kullandığı Diğer İlaçların Karşılaştırılması.....	47
Tablo 21: Nöropatisi Olanlar ile Olmayanların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 22: Nöropatiyi öngörmek için bakılan laboratuvar değerleri ve karakteristik özelliklerin tekli ve çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi TN-C.....	52
Tablo 23: Nöropatiyi öngörmek için bakılan laboratuvar değerleri ve karakteristik özelliklerin tekli ve çoklu değişkenli regresyon analizi GDF-15.....	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM), pankreasta insülin hormonunun hiç üretilmemesi, azalmış sekresyonu veya periferik dokuda insülin direnci sebebiyle etkisinin yetersizliği sonucu gelişen kan şekeri yüksekliği ile seyreden metabolik ve endokrin bir bozukluktur¹. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin güncel verilerine göre dünyadaki yetişkin nüfusun %8,8' i (425 milyon kişi) diyabet hastasıdır ve bu rakamın 2045 yılına kadar 629 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir².

DM'nin akut ve kronik komplikasyonları mevcut olup; laktik asidoz (LA), diyabetik ketoasidoz (DKA), nonketotik hiperosmolar durum (HHD) ve hipoglisemi akut komplikasyonlar içinde yer almaktadır. Kronik komplikasyonlar ise retinopati, nefropati, nöropatinin içinde olduğu mikrovasküler komplikasyonlar ve koroner arter hastalığı (KAH), hipertansiyon (HT), serebrovasküler hastalık (SVH) ve periferik damar hastalığını içeren makrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır³. Artan diyabet prevalansı ile birlikte diyabetin sebep olduğu komplikasyonların görülme olasılığı da artmakta ve bu durum halk sağlığı için önemli morbidite ve mortalite sorunu olmaktadır.

Diyabetik periferik nöropati (DPN); klinisyenleri tanı ve tedavi açısından zorlayan diyabetin önemli kronik mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Nöropatinin diğer nedenleri ekarte edildikten sonra periferik sinir sistemine ait belirti ve bulgularının olması olarak tanımlanır. DPN'lerin %50'ye yakını asemptomatik olabilir. Diyabet tanısı olan her hasta nöropati açısından taranmalı ve mümkün olan en erken sürede tanınıp uygun şekilde yönetilmesi planlanmalıdır. En sık görülen semptomlar; karıncalanma, uyuşma, yanma hissi, ağrıya duyarlılığın artması ve elektrik çarpmasıdır. Diyabet tanısı olan hastaların neredeyse yarısında ortalama on yıl içerisinde nöropati gelişmektedir⁴. DPN patofizyolojisi tam anlaşılamamakla birlikte vasküler, metabolik, genetik, immün ve nörotropizm gibi birçok faktörün rol oynadığı düşünülmektedir⁵. Patofizyolojide en çok üzerinde durulan hipotez polyol yolu ile ilgili olan metabolik hipotezdir. Artan glukoz, alternatif yollara yönlendirilerek aldoz redüktaz enzimi aracılığıyla sorbitole dönüştürülmektedir. Artan kan glukoz seviyesi sebebiyle bu yolun aşırı aktive olması hücre içinde normalden fazla

sorbitol birikimi meydana getirmektedir. Aşırı sorbitol birikimi ile hücre içi miyoinozitol ve taurini azalmakta, bu da hücre metabolizmasının bozulmasına yol açarak sodyum-potasyum adenozin trifosfataz (Na/K ATP) aktivitesini azaltmakta hücre içi oksidatif stresi arttırmaktadır. Böylece sinir iletim hızının düşmesine neden olarak nöropati semptom ve bulgularının ortaya çıkmasına sebep olmaktadır⁶. Hipergliseminin aktifleştirdiği diğer bir yol da heksosamin yoludur. Heksosamin yolunun aktivasyonu ile Üridin difosfat N-asetil glukozamin oluşur, TGF-beta üretimiyle birlikte hücre hasar meydana gelmesine yardımcı olur⁷. Hiperglisemi sebebiyle nitrik oksit (NO) ile serbest oksijen radikalleri (ROS) arasındaki denge bozulur böylece endotel disfonksiyonu meydana gelir ve vasküler patoloji oluşmaya başlar⁸. Diyabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin yanı sıra endotel fonksiyonu ile ilgili çeşitli biyomarkerların ve sistemik inflamasyon belirteçlerinin patolojik düzeyde arttığı gösterilmiştir⁹.

Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) nöropati taramasını; Tip 2 DM tanısı koyulan bireyler için tanı aldığı zamanda, Tip 1 DM tanısı koyulan bireylerde ise 5 yıllık hastalık geçmişinden sonra yılda bir DPN varlığının taranması önermektedir¹⁰. DPN taraması ve tanısında elektrofizyolojik testlerin rutin uygulanması önerilmemektedir ancak farklı nöropati etiyolojileri düşünülmesi halinde bu testler klinisyene daha yardımcı olmaktadır. Basit tarama testleri olarak Michigan Nöropati Tarama Testi (MNTT), Utah Erken Nöropati Skalası ve Birleşik Krallık Tarama Testi (UKST) önerilmektedir¹¹.

Michigan Nöropati Tarama Testi; Semptom sorgulama ve fizik muayeneden oluşan 2 basamaklı bir testtir. Diyabetik nöropati semptomlarını sorgulamak amacıyla hastaya cevabını evet/hayır şeklinde vereceği 15 soru sorulmaktadır. Fizik muayene kısmında ise ayağın dış görünüşü, kuruluğu, nasır, ülser ve yara varlığı açısından değerlendirilir. Aynı zamanda hastada aşil tendon refleksleri bakılır ve diyapazon yardımıyla vibrasyon duyu muayenesi yapılır^{12,13}. Birleşik Krallık Tarama Testi; semptom sorgulama ve muayene kısmından oluşan iki aşamalı bir testtir. Hastalara nöropati semptomu sorgulamak amacıyla 5 soru sorulmakta, fizik muayene olarak da 4 inceleme yapılmaktadır. MNTT'den farklı olarak muayene kısmında ince duysal liflere yönelik ısı duyu muayenesi içermektedir¹⁴.

GDF-15; TGF- β sitokin ailesinin bir üyesidir. Daha önce Makrofaj inhibitör sitokin 1 (MIC-1), prostat farklılaşma faktörü (PDF), plasental kemik morfojenik protein (PLAB) ve

plasental TGF- β olarak da isimlendirilmiştir¹⁵. Placenta ve prostatta yüksek oranda tespit edilir bunun yanında kalp, pankreas, karaciğer, böbrek, bağırsak, akciğer ve kolonda da saptanabilir¹⁵. Hücreler arası iletişimde rol oynar. Aynı zamanda ölüm sinyallerinin düzenlenmesinde ve yeni damar oluşumunda önemli rolleri vardır. Normalde sağlıklı doku ve hücrede düşük seviyede bulunur ancak hücre içi stres, hipoksi, endotel fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon gibi durumlarda serum seviyesi yükselir¹⁶.

TN-C; yaklaşık 40 yıl önce tespit edilmiş; hekzamerik ve glikoprotein yapıda extraselüler matris proteinidir ve adezyonda görev almaktadır. Normal dokuda az miktarda, fetal dokuda geçici olarak bulunmaktadır. Kalp yetmezliği, malignite, ateroskleroz, tromboz gibi durumlarda; doku hasarı ve inflamasyonda ekspresyonu artmaktadır. Karsinogenezde proliferasyonu, endotel hücre farklılaşmasını, angiogenezi artırır. Yapılan birçok çalışmada kanser hastalarında metastaz ile ilişkili bulunmuş kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir¹⁷.

PTX-3: Pentaksinler çok fonksiyonlu birçok forma sahip bir glikoprotein ailesidir. Başlıca kısa ve uzun pentaksinler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Kompleman aktivasyonu ve opsonizasyon gibi doğal immünite ile ilişkili fonksiyonları vardır. C Reaktif Protein (CRP) kısa pentaksinlerin prototipidir bir diğer kısa pentaksin ise serum Amiloid P bileşenidir (sAP). Proinflamatuvar araçlara yanıt olarak hepatositlerde üretilir. Uzun pentaksinlerin prototipi PTX-3'dür. PTX-3, endotel hücreleri içinde nitrik oksit sentezini azaltır, hücre çoğalmasını engeller ve işlevlerini değiştirir. PTX-3, fibroblast büyüme faktörü 2'nin (FGF2) etkisini, bu moleküller ile bir kompleks oluşturarak engeller. P-selektin ile etkileşerek, vasküler inflamatuvar yanıtı ve endotel disfonksiyonunu destekler. Bu nedenle, PTX-3'ün endotel disfonksiyonunun patogenezinde ve değerlendirmesinde bir biyobelirteç olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir^{18,19}.

Literatürde TN-C, PTX-3 ve GDF-15 ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma olmasına rağmen DPN'de bu belirteçlerin yeterince araştırılmadığı göze çarpmaktadır. Bu yüzden biz bu çalışmamızda diyabetik hastalarda nöropatisi olan ve nöropatisi olmayanlar ile sağlam gönüllülerdeki TN-C, PTX-3 ve GDF-15 düzeylerini karşılaştırarak bu biyobelirteçlerin DPN etyopatogenezindeki rolünü ortaya koymayı amaçlamaktayız.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.DİYABETES MELLİTUS

2.1.1.Tanım ve Tarihçe

Diyabet, insülin sekresyonunda azalma veya periferik dokuda etkisinin yetersizliği ile seyreden; vücudun alınan besinlerden yeterince fayda sağlayamadığı, devamlı tıbbi bakım ve takip gerektiren, hiperglisemi ile seyreden kronik endokrin ve metabolizma hastalığıdır³. Glisemik kontrolün sağlanamadığı zaman hastalığa makrovasküler (SVH, KAH, HT, periferik damar hastalığı) ve mikrovasküler (nefropati, nöropati, retinopati) komplikasyonların eklenme olasılığı artar²⁰.

İlk defa; milattan önce 16. yüzyılda Mısır Ebers Papirusları'nda; diyabetin çok idrara çıkmaya sebep olduğu ve bu idrarın da şekerli olduğundan söz edilmiştir. “Diabetes” terimi ise ilk kez Kapadokya'da Areteus tarafından milattan 200 yıl önce tanımlanmıştır²¹. Milattan sonra 10-11. yüzyılda islam hekimleri Razi ve İbn-i Sina, hastalardaki susuzluk hissinden bahsetmişlerdir. 18. yüzyılda William Cullen “Diabetes” kelimesinin yanına “Mellitus” u eklemiştir. Mellitus tatlı-ballı anlamına gelmektedir. Chevreul, idrardaki bu şekerin “glukoz” olduğunu, Claude-Bernard ise 19. yüzyılda glukozun karaciğerde glikojen olarak depo edildiğini göstermiştir²². Berlinli Paul Langerhans tarafından 1869'da pankreasta küçük hücre gruplarının oluşu tespit edilmiş, onun ismi anısına bu hücre gruplarına “Langerhans adacıkları” denilmiştir.1889'da Minkowski ve Mering, köpeklerden pankreası çıkararak ilk deneysel diyabeti oluşturmuşlardır. İnsülin, 1921 yılında Toronto Üniversitesi'nde ilk kez keşfedilmiş ve ilk kez 1 Ocak 1922'de bir hastaya uygulanmıştır²³. 1950 yılının başlarında sülfonilürelerin bulunması ile başlayan oral antidiyabetik (OAD) ilaçların keşfi hızla geliştirilmeye devam edilmekte; bulunan yeni ilaçlar ile kontrol altına alınan kan glukoz seviyesi ile komplikasyonların önlenmesi ve hastaların hayat kalitesinin yükseltilmesine katkı sağlanmaktadır^{24,25}.

2.1.2. Epidemiyoloji

DM, dünyada en sık görülen endokrinolojik hastalıktır. DM'nin sebep olduğu metabolik değişiklikler birçok organda patofizyolojik bozukluğa sebep olmakta böylece kişi ve toplum sağlığı üzerinde ciddi bir sağlık yüküne sebep olmaktadır. DM, dünya çapında giderek artan insidansı ile gelecekte de başta gelen morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam edecektir^{23,26}.

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun güncel verilerine göre dünyadaki yetişkin nüfusun %8,8' i (425 milyon kişi) diyabet hastasıdır ve bu rakamın 2045 yılına kadar 629 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir. 2017 yılında Türkiye'de bulunan diyabetik hasta sayısı 7 milyon kişi ile Avrupa ülkeleri arasında 3. sıradadır. Ancak nüfusa göre oransal olarak hesaplandığında Avrupa Ülkeleri arasında Türkiye %12,1 oran ile en yüksek insidansa sahip ülke olmaktadır².

Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması-I (TURDEP-I)' e göre Tip 2 DM prevalansı %7,2, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı ise %6,7 olarak bulunmuştur²⁷. 2010 yılında yayınlanan TURDEP-II çalışmasına göre yaklaşık 12 yılda diyabet prevalansında iki kata yakın artış olduğu saptanmıştır. Türkiye'de diyabeti olan hasta sayısının 6 milyonun üzerinde olduğu ve hastaların %45,5'inin hastalığının farkında olmadığı da bu çalışmada gösterilmiştir²⁸. 2014 yılında yayınlanan PURE çalışmasının sonuçlarına göre ise Türkiye'de diyabet prevalansı %15,5' e ulaşmıştır²⁹. Son Diyabet Atlasına göre IDF, Türkiye'de 2010 yılı boyunca diyabet sebebiyle harcanan kişi başı sağlık giderlerini ortalama 572 dolar olarak saptamış ve 2040 yılında da bu rakamın 866 dolara yükseleceğini öngörmektedir². Yapılan çalışmalar da DM'nin, dünyada ve ülkemizde sıklığı önemli derecede artan hızla büyüyen halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

2.1.3.Semptomları ve Tanı Kriterleri

Diyabetin sık görülen semptomları; çok idrara çıkma, çok su içme, aşırı yemek yeme isteği veya iştahsızlık, halsizlik, yorgunluk, gece idrara çıkma, ağız kuruluğu; daha az görülen

semptomları ise, görmede bulanıklık, istemsiz kilo kaybı, tekrarlayan enfeksiyonlar, sık mantar enfeksiyonları ve kaşıntıdır³⁰. Hastalar karşımıza retinopatiye bağlı görme bozukluğu, nefropatiye bağlı renal yetmezlik, nöropatiye bağlı ayak ülserleri, otonom nöropatiye bağlı gastrointestinal semptomlar, aterosklerotik, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, lipoprotein metabolizması bozuklukları, periodontal hastalık ile gelebilir³¹⁻³³.

Tablo 1: DM Tanı Kriterleri³⁰

	Aşikâr DM	İzole BAG	İzole BG	BAG+BGT
AKŞ (≥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			
Glikolize hemoglobin A1c (HbA1c) **	≥%6,5			
DM: Diyabetes Mellitus, AKŞ: Açlık kan şekeri, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, HbA1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı				

Yukarıda tabloda da belirtildiği gibi, diyabet ile ilişkili semptoma sahip olan hastalarda açlık kan şekeri, OGTT, HbA1c veya rastgele ölçülen kan şekeri tetkiki yapılarak diyabet tanısı konulabilir. Bariz diyabetik semptomu olmayan hastalarda farklı bir gün herhangi bir tanı yöntemiyle diyabet tanısı doğrulanmalıdır. Rastgele PG ölçümü; herhangi bir zamanda yapılan yenilen öğün ile ilişkisiz kan şekeri ölçümünü ifade eder ve diyabet semptomuna sahip hastalarda ölçülen değer 200 mg/dl ve üzerinde ise DM tanısına götürür³⁰.

2.1.4.Sınıflandırma

DM; Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 4 ana grup şeklinde sınıflandırılmıştır³⁴.

Tablo 2: Diyabetin Sınıflaması

I. Tip 1 Diyabet		
A. İmmün nedenli		
B. İdiyopatik		
II. Tip 2 Diyabet		
III. Diğer spesifik tipler		
A. Beta hücre fonksiyonunda genetik defektler	D. Ekzokrin pankreas hastalıkları;	G. İnsülin etkisinde genetik defektler
1. MODY 3 (Kromozom 12)	1. Pankreatit	1. Tip A insülin direnci
2. MODY 1 (Kromozom 20)	2. Travma	2. Leprechaunizm
3. MODY 2 (Kromozom 7)	3. Neoplazi	3. Rabson-Mendenhall sendromu
4. Nadir MODY formları	4. Kistik fibrozis	4. Lipoatrofik diyabet
5. Geçici neonatal diyabetler	5. Hemokromatozis	5. Diğerleri
6. Kalıcı neonatal diyabet	E. Endokrinopatiler	H. Bazen diyabetle ilişkili olan diğer genetik bozukluklar;
7. Mitokondriyal DNA defekti	1. Akromegali	1. Down sendromu
8. Diğerleri	2. Cushing	2. Klinefelter sendromu
B. İlaç ve kimyasala bağlı	3. Glukagonoma	3. Turner sendromu
1. Vakor	4. Feokromositoma	4. Wolfram sendromu
2. Pentamidin	5. Hipertiroidizm	5. Friedreich ataksisi
3. Nikotinik asit	6. Somatostatinoma	6. Huntington korea
4. Glukokortikoidler	7. Aldosteronoma	7. Laurence-Moon-Biedl sendromu
5. Tiroit hormonu	F. İmmün aracılıklı diyabetin nadir formları	8. Myotonik distrofi
6. Dioksit	1. “Stiff-man” sendromu	9. Porfiri
7. Beta-Adrenerjik agonistler	2. Anti-insülin reseptör antikorlar	10. Prader-Willi sendromu
8. Tiyazidler	3. Diğerleri	11. Diğerleri
9. Dilantin		
C. Enfeksiyonlar		
1. Konjenital rubella		
2. Sitomegalovirüs		
3. Diğerleri		
IV. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)		

2.1.4.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM, yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan ve prevalansı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Etiyolojide başta insülin direnci ve genetik faktörler rol oynamaktadır³⁵.

Tip 2 DM, diyabet hastalarının %90'ını oluşturur ve en sık görülen diyabet formudur. İnsülin sekresyonunun veya etkisinin yetersizliği sonucu ortaya çıkan bozuklukla karakterize bir hastalık olup Tip 2 DM' de daha çok insülin fazlalığı ve insülin direnci görülmektedir³⁶.

2.1.4.1.1. Tip 2 DM' un Genel Özellikleri

Genelde 30 yaşından sonra ortaya çıkmaktayken günümüzde, obezitenin artışı sonucu daha genç yaşlarda da ortaya çıkan Tip 2 DM vakaları artmaya başlamıştır²⁸. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Tip 2 DM hastaları genellikle obez veya kiloludur. Genellikle sinsiz başlar, çoğu hastada başlangıçta hiçbir semptom görülmeyebilir. Bunun aksine bazı hastalar da görmede azalma ve bulanıklık, ellerde ayaklarda uyuşma, ağrı ve yanma, inatçı mantar enfeksiyonları ve yara iyileşmesinde gecikme gibi şikayetler ile hekime başvurabilir ve diyabet tanısı alabilir³⁰.

2.1.4.1.2. Tip 2 DM' un Fizyopatolojisi

İnsülinin karaciğerdeki etkisi, glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe etmektir. Böylece karaciğerde glukoz üretimini baskılanır. Bunun yanında periferik dokulara glukoz taşır ve periferik dokuda glukozun glikojen olarak depolanmasını veya enerji üretmek üzere kullanılmasını sağlar³⁷. DM'de insülinin kullanımında oluşan sorunlar sebebiyle glukoz hücre içine alınıp enerji olarak kullanılamaz³⁸. Glukozun periferik dokuda kullanılamaması sonucu insülin salgılama mekanizması uyarılır ve hiperglisemi ve hiperinsülinemi birlikte oluşur³⁰.

Hastalığın ilerlemesiyle pankreasta artan kan glukoz seviyesine cevap verecek yeterli insülin üretimi yapılamaz. Karaciğerde glukoz yapımı aşırı derecede artar. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyonundaki bozukluk ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insülinler sistem hormonları sorumludur. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hâkim olmaktadır. İnsülin sekresyonunda azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir³⁰.

İnkretin hormon yetersizliği de fizyopatoloji de rol oynayan diğer bir sebeptir. İnkretinler gıda alımına cevap olarak salgılanır ve insülin salınımını stimüle ederler. İnkretinlerin gıda alımından sonra salınan insülin miktarının yaklaşık %60'ından sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci, insülin sekresyon bozukluğu ve inkretin hormon yetersizliği, glukagon salınımının artması, lipolizin artması, glukoz geri emiliminin artması ve nörotransmitter disfonksiyonu gibi sebepler de patofizyolojide rol oynar³⁰.

2.1.4.1.3. Tip 2 Diyabetes Mellitus Risk Faktörleri

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından yayınlanan kılavuza göre tüm yetişkinlerin demografik ve klinik özelliklerine uygun olarak diyabet risk faktörleri açısından değerlendirilmeleri önerilmektedir³⁰. Diyabet riski yüksek bireyler şu şekilde sıralanmıştır:

- Ailesinde diyabet olan bireyler
- Gebeliğinde diyabet alan hastalar
- Kan basıncı yüksek seyreden bireyler; >140/80mm/hg
- Lipid profili bozuk olan hastalar
- Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı tanılarına sahip hastalar
- Polikistik over sendromu (PKOS) hastalığı bulunanlar
- Büyük damar hastalığına sahip bireyler
- Düşük doğum tartılı doğan kişiler
- Fiziksel olarak yeterli aktif olmayan kişiler

- Doymuş yağlardan yüksek liften fakir diyet ile beslenenler
- Şizofreni tanısı olan kişiler
- Solid organ nakli yapılan hastalar

2.1.4.1.4. Tip 2 DM' un Tedavisi

DM tedavisi multidisipliner bir yaklaşımla yapılmalı, ilk olarak hastalara diyabet eğitimi verilmeli, beslenmeleri düzenlenmeli ve egzersiz desteği sağlanmalıdır. Hipergliseminin kontrolü, insülin direncini azaltmak veya eksik olan insülini yerine koymak tedavinin diğer aşamalarıdır³⁹.

Oral antidiyabetik ilaçlar, tip 2 diyabette yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak kullanılır. Ülkemizde başlıca insülin duyarlılaştırıcı (tiazolidindion ve biguanidler), insülin salgılatıcı (Sülfonilüreler ve meglitinidler) ve insülin direncini azaltmaya yönelik insülinomimetik ilaçlar (Glukagon benzeri peptid-1-GLP-1 reseptör agonistleri ve Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri-DPP-4İ), alfa glukozidaz inhibitörleri (AGİ) ve sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri (SGLT2-İ) olarak beş grup OAD mevcuttur.³⁰

OAD ile glisemik kontrol sağlanamayan, insülin rezervi yeterli olmayan Tip 2 DM'li hastalarda, Tip 1 DM'li hastalarda ve gebe diyabetik hastalarda insülinler diğer bir tedavi seçeneğidir⁴⁰.

2.1.4.1.5. Tip 2 DM' un Komplikasyonları

Tip 2 DM'nin mikro ve makro komplikasyonlarının ortaya çıkmasında en önemli risk faktörü diyabet süresidir. Erken tanısı oldukça önemli olan ve mortal seyredebilen diyabetin komplikasyonları da hastalığın kendisi gibi yakın takip gerektirir. Bu sebeple erken teşhis koymak çok önemlidir. Takibi ve tedavisi düzgün yapılan, yeterli glisemik kontrol sağlanan diyabetiklerde komplikasyon görülme sıklığı belirgin bir şekilde azalmıştır. Yapılan çalışmalarda son dönem böbrek yetmezliği ve körlüğün en sık sebebinin diyabet olduğu ortaya koyulmaktadır³⁶. Hastalarda tanı anında %20'sinde diyabetik retinopati ve mikroalbuminüri, %30'unda yüksek tansiyon, yarısından çoğunda

lipid profil bozukluğu ve tamamına yakınında damar hasarı bulunmaktadır³⁸. Diyabetik nöropati ise diyabetin en sık görülen kronik mikrovasküler komplikasyonudur⁴¹.

DM'nin komplikasyonları akut ve kronik olarak ikiye ayrılır, akut komplikasyonlar arasında; hipoglisemi, laktik asidoz, ketoasidoz, non-ketotik-hiperosmolar koma görülebilmekte olup yaşamı tehdit edebilecek düzeylerde olabilir. Kronik komplikasyonlar ise başlıca mikrovasküler ve makrovasküler olmak üzere ikiye ayrılır³⁸.

Tablo 3: DM'nin Komplikasyonları

A. Akut komplikasyonlar	B. Kronik komplikasyonlar		
	1.Mikrovasküler komplikasyonlar	2.Makrovasküler komplikasyonlar	3.Diğer kronik komplikasyonlar
• Diyabetik ketoasidoz • Hiperosmolar non-ketotik koma • Laktik asidoz • Hipoglisemi	• Diyabetik nefropati • Diyabetik retinopati • Diyabetik nöropati	• Koroner arter hastalığı • Periferik damar hastalığı • Serebrovasküler hastalık	• Gastrointestinal (gastroparezi, diyare) • Genitoüriner (üropati, cinsel işlev bozukluğu) • Dermatolojik • Enfeksiyöz • Katarakt, Glokom

2.1.4.1.5.1.Akut Komplikasyonlar

Diyabetin akut komplikasyonları; DKA, HHD, LA ve hipoglisemiden oluşmaktadır.

DKA; insülin salınımındaki azalma ve buna bağlı kan şekerinin aşırı yükselmesiyle oluşan metabolik bir bozukluktur. Aktif enfeksiyon varlığı, insülinlerin kullanılmaması veya uygulama hataları, insülinin son kullanma tarihinin geçmiş olması, aşırı alkol kullanımı,

serebrovasküler olaylar DKA oluşmasına zemin hazırlayan sorunlardır. Tanısı; PG düzeyi >250 mg/dl, Ketonemi ve ketonüri (orta veya ağır), Arterial pH <7.30 ve serum bikarbonat ≤ 15 mEq/l ile konulmaktadır. Hastalarda görülen başlıca semptomlar; halsizlik, poliüri, polidipsi, bulantı, kusma, karın ağrısı, bilinç değişikliği, kussmaul solunumu, nefeste aseton kokusu, cilt turgorunda azalma, tansiyon düşüklüğü ve taşikardidir⁴². DKA tedavisindeki ana hedef; doku kanlanması düzenlenmesi, kan şekerini ve osmolaritesinin normal düzeye getirilmesi, elektrolit dengesini sağlamaktır³⁰.

HHD; aktif enfeksiyon, akut kafa içi hadise, kronik hastalıklar, alkol veya travma sebepleriyle oluşabilir ve asıl sıkıntı dehidratasyondur. Kan şekeri düzeyi ve serum osmolaritesi çok yüksek seyretmektedir. Plazma veya idrarda keton görülmez. Plazma glukozunun 600 mg/dl ve üzerinde olması ve serum osmolaritesinin 320mOsm/kg ve üzerinde olması ile tanı konulur. Tansiyon düşüklüğü, taşikardi, deri ve mukozalardaki kuruluk, bulantı, kusma ve nörolojik semptomlar görülebilir. Tedavide ana hedef; intravenöz sıvı verilerek dolaşımın normale dönmesini sağlamak ve hiperglisemi kontrol altına alınır⁴³.

Hipoglisemi; kan şekerimim 70 mg/dl'nin altına düşmesidir. Hipoglisemi nedenleri arasında; uygulanan insülin dozunun fazlalığı, insülin uygulama hataları, oral antidiyabetik ilaç dozunun fazla alınması, aşırı ve ağır yapılan egzersiz, yetersiz karbonhidrat alımı gibi birçok faktör yer almaktadır⁴⁴. Hipogliseminin semptomları; titreme, soğuk terleme, anksiyete, bulantı, çarpıntı, acıkma, baş dönmesi, baş ağrısı, konsantre olamama, sersemlik hissi, halsizlik, konuşmada güçlük, konfüzyon olarak sayılabilir. Tedavi hastanın genel durumuna göre, hipogliseminin şiddetine göre değişir, tedavide oral veya iv karbonhidrat verilmelidir. Hastanın takibinde mevcut kullandığı insülin ve/veya OAD tedavisi gözden geçirilmelidir³⁰.

LA; kalp yetmezliği, hipovolemik şok, sepsis, ciddi hipoksemi, kanserler, enfeksiyonlar, DM, metformin ve kokain gibi ilaç kullanımı gibi çeşitli nedenlerle kanda laktat miktarının arttığı, anyon açığına sebep olan bir metabolik bir durumdur. Tedavide altta yatan faktörlerin düzeltilmesi, hemodinamik stabilizasyon, oksijenizasyonun sağlanması, metforminin kesilmesi ve gereği halinde hemodiyaliz önerilmektedir^{45,46}.

2.1.4.1.5.2.Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Diyabet komplikasyonları başlıca makrovasküler komplikasyonlar ve mikrovasküler komplikasyonlar olarak ikiye ayrılmaktadır.

2.1.4.1.5.2.1.Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları arasında koroner arter hastalığı, ateroskleroz, hipertansiyon, miyokard infarktüsü, SVH ve periferik damar hastalıkları yer almaktadır. Makrovasküler komplikasyonlara bağlı ölüm diyabetik hastalarda %70-80'i bulmaktadır⁴⁷. Yapılan bir çalışmada daha koroner anjiyografi yapılan her 3 hastadan 1'inde, koroner arter bypass greftleme yapılan hastalarinsa %25'inde DM varlığı saptanmıştır⁴⁸.

Diabetes Control an Complications Trial (DCCT) çalışması, iyi bir kan şekeri kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermektedir. HbA1c seviyesinin %7,1'in altına düşürülmesi ve uzun bir süre bu şekilde takip edilmesi hastalarda retinopati, nöropati ve nefropati görülme riskini %50-70 oranında azaltmıştır. HbA1c'nin bu düzeye çekilmesi makrovasküler komplikasyon riskinin azalmasında da yararlı olmaktadır⁴⁹.

2.1.4.1.5.2.2.Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetik Nefropati

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kronik böbrek yetmezliğinin en sık nedeni diyabettir⁵⁰. Diyalize giren hastaların yaklaşık yarısında diyabet tanısı mevcuttur. Diyabetli hastaların takiplerinde %20-40'ında diyabetik nefropati gelişmektedir⁵¹. Patogeneizde; oksidatif stresin artması, glikozilasyon son ürünlerinin artışı, uygunsuz renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu ve inflamasyon artışı gibi birçok mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir⁵².

Diyabetik nefropati 5 evreye ayrılmaktadır. Evre 1 ve 2 sessiz evre olarak adlandırılır. Evre 3 ise mikroalbüminüri (MA) evresidir. Mikroalbüminüri evresi diyabet tanısından yaklaşık 6-15 yıl sonra görülmeye başlar ve bu dönemde 24saatlik idrarda albümin atılımı 30-300 mg'dır. MA tespiti için; 6 ay içinde 24 saatlik idrarda MA veya spot idrarda albümin/kreatinin tayini en az 3 kez bakılmalı ve en az ikisinde MA (30-300mg/gün) saptanmalıdır. Evre 4 aşikâr proteinüri ve hipertansiyon evresidir. Bu dönem inatçı proteinüri (>0.5gr/gün) ile mevcuttur ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalma, kan basıncı ne kadar yüksekse o kadar hızlı ilerler. Evre 5 son evredir, bu evrede GFR 15ml/dk'nın altına düşer, bu döneme aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) evresi olarak da adlandırılmaktadır. Bu evrede renal replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi vs.) gerekir⁵³.

Diyabet tanısı olan hastalarda nefropati oluşmasının önüne geçmek veya progresyonu yavaşlatmak için kan şekeri kontrolünün optimal seviyeye getirilmesi gerekmektedir. Kişilerin albüminüri ve GFR bakılması tanı anından itibaren rutin kontrollerde yılda en az bir kez yapılmalı, kronik böbrek yetmezliği bulunan diyabetik kişilerde ise bu ölçümler 3-6 ayda bir yapılmalıdır⁵⁴.

Diyabetik Retinopati (DRP)

Yetişkin diyabetli hastalarda en önemli körlük nedeni diyabetik retinopatidir³⁴. Etyopatogenezinde oksidatif stres, polyol yolun aşırı aktivasyonu ve glikozilasyon son ürünlerinin artışı gibi birçok mekanizmanın rol oynamaktadır. Yapılan son çalışmalarda retinopatinin hem mikrovasküler hasar hem de nöronal değişiklikler sonucunda ortaya çıktığı gösterilmiştir⁵⁵. 23.000 hastanın incelendiği bir meta-analizde DRP prevalansı %34,6 bulunmuştur ve retinopati ile diyabet yılı, kan basıncı artışı ve HbA1c ile de pozitif korelasyon saptanmıştır⁵⁶. Türkiye'de Taş ve ark. DRP epidemiyolojisi hakkında yaptıkları çalışmada; DRP prevalansı %30,5 olarak bulunmuştur⁵⁷.

2.2.DİYABETİK NÖROPATİ

2.2.1.Tanım

DPN, bir dışlama tanısıdır. Nöropatinin diğer nedenleri dışında DM seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen periferik sinir tutulumudur. Diyabetik nöropati (DN) denildiğinde daha çok DPN'den bahsedilmektedir. Diyabet hastalarının %10 unda tanı aldığı anda nöropati bulunmakta ve bu oran 20 yıl sonunda %50'ye ulaşmaktadır⁵.

2.2.2.Epidemiyoloji

DN gelişmiş ülkelerde en yaygın görülen nöropati tipi olup bir çalışmada diyabetli hastaların yaklaşık yüzde 50'sinin sonunda nöropati gelişebileceği gösterilmiştir⁵⁸. Yapılan bir çalışmada 4400'den fazla diyabet tanısı olan hasta 25 yıl boyunca takip edilmiş; nöropatinin başlangıcı ile diyabetin süresi arasında pozitif korelasyon gösterilmiş ve 25 yıl sonunda hastaların %50'sinde DN ortaya çıkmıştır⁵⁹.

Birleşik Krallık' ta yapılan 6487 diyabetik hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, DN genel prevalansı yüzde 28,5 olarak saptanmış; prevalans 70-79 yaş arasındaki hastalarda ise yüzde 44'e kadar ulaşmıştır¹⁴. Ülkemizde de Erbaş ve ark. yaptığı bir çalışmada toplamda 1113 hasta nöropati açısından incelenmiş, sonuç olarak bu hastaların %40'ında klinik olarak, %60'ında ise sinir ileti çalışmaları ile DN tanısı konulmuştur⁶⁰.

2.2.3.Risk Faktörleri

Nöropatinin etyopatogenezinde başlıca; diyabet yılı, HbA1c düzeyi, ileri yaş, hipertansiyon bulunmaktadır. Bunların yanında vücut kitle indeksi (VKİ), trigliserid, kolesterol, sigara-alkol kullanımı, albüminüri gibi bazı bağımsız risk faktörleri de etiyolojide suçlanmıştır. Diyabetik nöropati erkeklerde, kadınlara oranla daha sık görülmektedir⁶¹. Açlık kan şekeri nöropatiyi belirleyen en önemli faktördür⁵.

2.2.4.Sınıflandırma

DN tanımından beri çeşitli sınıflamalar öne sürülmüştür. ADA tarafından 2017’de yayınlanan bir derlemede DN 3 ana başlıkta toplanmıştır⁴.

Tablo 4: Diyabetik Nöropati Sınıflaması

Diyabetik nöropatiler
A.Diffüz nöropati
1.Distal Simetrik Polinöropati
2.Otonomik Nöropati
B. Mononöropati (Mononöritis multipleks)
1.İzole kraniyal veya periferik sinir tutulumu
2.Mononöritis Multipleks
C. Radikülopati veya Poliradikülopati
1.Radiküloplexus nöropatisi (yani, lumbosakral poliradikülopati, proksimal motor amyotrofi)
2.Torasik radikülopati

2.2.4.1.Distal Simetrik Polinöropati (DSPN):

DN’nin en sık görülen tipidir. DN denildiğinde genellikle DSPN kastedilmektedir. Tip1 Dm’ye kıyasla Tip 2 DM’de daha sık görülmektedir. Uzun süre hastaların semptomu olmaz, yavaş ve sinsi ilerler⁶¹. İlk önce ekstremiteler uçları etkilenmeye başlar ve proksimale doğru ilerleyen duyu kaybı başlar. Asemptomatik kişilerde bile derin tendon refleksinde azalma ve vibrasyon duyusunda kayıp görülebilir. Küçük, büyük ve karışık lif nöropati gibi çeşitli alt tipleri vardır⁵.

DSPN daha çok ekstremitelerde yanma, karıncalanma, elektrik çarpması, uyuşma ağrı gibi şikâyetler ile kendini belli eder. Hastaların şikayetleri geceleri daha kötüleşir. Genellikle alt ekstremiteler etkilenmeye başlar. Sıcak-soğuk hissinde kayıp, ağrı ve dokunma duyusunda azalma veya kayıp sebebiyle kişiler travmalara karşı savunmasız kalabilirler. Hastaların hastaneye başvuru şekli ayak ülseri ile bile olabilir⁶⁰.

Tablo 5: Distal Simetrik Polinöropatinin Semptom ve Bulguları⁴

	Kalın Lif Nöropati	İnce Lif Nöropati
Belirtiler	Uyuşma, karıncalanma, zayıf denge	Ağrı: yanma, elektrik çarpması, bıçaklanma
Muayene (klinik tanı)	Ayak bileği refleksleri: azalmış / yok Titreşim algısı: azaltılmış / yok 10 g monofilaman: azaltılmış / yok Propriyosepsiyon: azalmış / yok	Termal (soğuk / sıcak) ayırım: azaltılmış / yok İğne batma hissi: azalmış / yok

2017 ADA kılavuzuna göre; Tip 2 DM tanısı alan her hasta tanı anında, Tip 1 DM tanısı alan hasta ise teşhisten 5 yıl sonra polinöropati açısından taranmalıdır. Aynı zamanda prediyabetik olup nöropati semptomu tarifleyen hastalarda da tarama yapılmalıdır. Tarama yapılan ve polinöropati tanısı almayan tüm diyabetik hastalar nöropati gelişimi açısından en az yılda bir kez tarama yapılmalıdır. Bu tarama; 10 g monofilaman ile küçük sinir lifi fonksiyonunun değerlendirilmesini, 128hz diyapazon ile vibrasyon duyusunu, propriyosepsiyonu ve derin tendon reflekslerini test ederek büyük sinir lifi fonksiyonunun değerlendirilmesini içermelidir⁴.

2.2.4.2. Otonomik Nöropati

Diyabetik otonom nöropati (DAN), yaygın ve zayıflatıcı bir nöropati şekli olup nöropati otonomik anormallikle birlikte seyretmesi olarak tanımlanabilir. DAN, nörofizyolojik

testlerle saptanır ve semptomların varlığına veya yokluğuna bağlı olarak subklinik veya klinik olarak sınıflandırılmaktadır⁴¹.

Tablo 6: Diyabetik Otonom Nöropatinin Klinik Belirtileri⁴¹

SİSTEM	SEMPTOM
Kardiyovasküler	Sinüs taşikardisi Postüral taşikardi Bradikardi Sistolik ve diyastolik disfonksiyon Azalan egzersiz toleransı
Gastrointestinal	Özofagus dismotilitesi Gastroparezi İshal Kabızlık Dışkı inkontinansı
Genitoüriner	Erektile disfonksiyon Nörojenik mesane Kadın cinsel işlev bozukluğu
Vazomotor	Anhidroz Hiperhidroz Isı tahammülsüzlüğü Şiddetli terleme Kuru cilt Ödem
Metabolik	Hipoglisemi farkında olmama / tepkisizlik
Diğer	Uyku apnesi Kaygı / depresyon

Kardiyovasküler otonom nöropati; kardiyovasküler sistemin otonomik kontrolünün bozulması olarak tanımlanır. Klinik olarak, otonom fonksiyondaki bozukluk sebebiyle,

istirahat taşikardisi, azalan egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, sistolik ve diyastolik disfonksiyon, senkop, intraoperatif kardiyovasküler instabilite, sessiz miyokard enfarktüsü ve iskemi görülebilir ve bu durumlar artmış mortalite ile yakın ilişkilidir⁶².

Periferik otonom vazomotor nöropatide çorap ve eldiven tarzında ter fonksiyonu kaybı vardır⁶³. Klinik olarak, termoregülasyon bozukluğu ve hipertermi görülebilir. Periferik otonomik sinir disfonksiyonu deri dokusunda değişikliklerle giden kaşıntı, ödem, kallus oluşumu ve tırnak kaybı görülebilir, kan akışındaki bozukluk ayak ülseri gelişimine katkıda bulunan bir faktör olabilir⁶³. Ayrıca etkilenen bölgede ağrı, yanma, gerginlik, kuruma, kaşıntı, periferik ödem görülebilir, bu faktörler ayak ülseri gelişimine zemin hazırlamaktadır⁶⁴.

Gastrointestinal otonomik nöropatide başlıca görülen gastrointestinal belirtiler arasında gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), gastroparezi ve kronik diyare bulunur. GÖRH hiperglisemiye bağlı artan geçici özefagus sfinkter basıncı gevşemeleri sebebiyle oluşur ve en sık semptomları mide ekşimesi ve regürjitasyondur⁶⁵. Gastroparezi semptomları arasında en sık görülenler mide bulantısı, kusma, erken doyma, şişkinlik ve üst karın ağrısıdır. Tanısı sintigrafide gecikmiş mide boşalmasıyla konur ve diğer otonomik nöropati semptomlarından farklı olarak glisemik kontrol sağlandığı takdirde iyileşme gösterebilir⁶⁶. İshal, ilerlemiş hastalıkta ortaya çıkabilir ve patogenezi tam anlaşılamamıştır; altta yatan birden fazla mekanizma söz konusu olabilir. İshal genellikle sulu ve kansızdır, fekal inkontinans ile birlikte olabilir⁶⁷.

Diyabetik genitoüriner otonomik nöropatide başlıca görülen semptomlar mesane disfonksiyonu, retrograd ejakülasyon, erektil disfonksiyon ve disparonidir⁶⁸. Diyabetli hastaların yaklaşık %50'sinde bu semptomlar bulunmaktadır⁶⁹. Yapılan bir çalışmada erektil disfonksiyon ile kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur⁷⁰.

2.2.4.3. Mononöropatiler

Diyabetik Mononöropatiler, ulnar, radial, median sinirlerde tuzak nöropati ve kraniyal sinir tutulumları ile görülebilmektedir⁷¹. Karpal tünel sendromu en sık görülen tuzak nöropati tipidir. Normalde %5 oranında görülmekteyken bu oran diyabetiklerde %23 e kadar yükselmektedir⁵. Hipergliseminin sebep olduğu direk nöronal hasar ve nöronda görülen

patogenezde rol almaktadır. Mononöropati semptomatik olacağı gibi asemptomatik de seyredebilir ve daha çok akut başlangıç ile karşımıza gelmektedir⁷¹.

2.2.5.Diyabetik Nöropati Patofizyolojisi

DN en yaygın DSNP olarak görülmektedir. Esas olarak myelinli ve myelinsiz duyu aksonların distal kısımlarını tutan, kısmen motor aksonların korunduğu bir aksonopatidir⁷². Diyabet tanısı alan hastalarda DN gelişimi için başlıca risk faktörleri; ileri yaş ve hipergliseminin süresi ve şiddetidir⁷³. Yapılan klinik çalışmalarda obezite ve metabolik sendrom, DN için önemli ve bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır⁷⁴.

DN patogenezinde metabolik, vasküler, genetik, immün ve nörotropizm gibi birçok faktörün rol oynadığı gösterilmiş olup daha çok metabolik ve vasküler faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir⁵. Karmaşık bir dizi metabolik ve vasküler faktörler sinir lifi hasarı ile sinir lifi onarımı arasındaki dengeyi hasar lehine değiştirir ve böylece polinöropatinin klinik belirtilerinin başlangıcı olan aşamalı his kaybı başlar⁷².

2.2.5.1. Metabolik Faktörler

DN gelişiminde rol oynayan metabolik faktörler başlıca; İleri glikozilasyon son ürünlerinin birikmesi, sorbitol birikmesi, heksosamin ve protein kinaz C yolunda bozulmaların olması, oksidatif strese artma ve polimeraz yolunun aşırı aktivasyonudur⁷². Kan şekerinde yükselme, glukoz ve diğer karbonhidratların plazma veya dokuda bulunan proteinler ile enzimatik olmayan yoldan birleşmesine sebep olur. Glikozilasyon olarak tanımlanan bu olayda oksijen moleküllerinin de yer almasına gliko-oksidasyon denir. Yaşamsal döngülerde faaliyet gösteren işlevsel ve yapısal proteinlerin glikozilasyon ile birlikte fonksiyonları bozulmaktadır. Böylece meydana gelen glikozilasyon son ürünleri (AGEs), RAGE olarak isimlendirilen reseptörlere bağlanıp NADPH oksidazın uyarılmasına neden olur ve böylece oksidatif stres artışı meydana gelmektedir. AGEs inflamasyonu uyarır böylece nöronal hasar, vasküler hasar ve bozulmuş tamir mekanizmaları ile nöropati

gelişimine neden olur. Ayrıca AGEs, kollajen yıkımını engelleyerek de nöropati patogeneze katkı sağlamaktadır^{75,76}.

Hiperglisemi ile birlikte polyol yolağı aktive edilir, glukoz, aldoz redüktaz enzimiyle sorbitole indirgenir. Aldoz redüktaz enzimi sinir, glomerül, retina, lens ve vasküler hücreler gibi birçok farklı dokuda bulunabilir. Hücrelerde sorbitol birikmesiyle periferik sinirlerde direk hasar meydana gelmekte bunun yanında hücre içindeki NADPH miktarını azaltarak oksidatif stressin artmasına sebep olmaktadır⁷⁷.

Hipergliseminin aktifleştirdiği diğer bir yol da hekzosamin yoludur. Hekzosamin yolunun aktivasyonu ile Üridin difosfat N-asetil glukozamin oluşur bu da artmış TGF-beta ekspresyonuna sebep olarak hücresel hasar meydana gelmesine yardımcı olur⁷. Fazla glukozun bir kısmı da diaçilgliserole dönüşür ve vasküler dokularda protein kinaz C yi aktive eder. Protein kinaz C aktivasyonu ile nöronal dokuda vazokonstriksiyon ve sinir hipoksisine bağlı nöropati oluşmaktadır⁷⁸.

Hiperglisemide nükleer enzim olan Poli (ADP-riboz) polimeraz aktive olur ve bu enzimin aşırı aktivasyonu ile birlikte serbest radikal oluşumu artar; Protein kinaz C aktivitesi ve AGE oluşumu artar^{76,79}. Hiperglisemi farklı mekanizmalarla oksidatif strese artışa neden olur organizmada reaktif oksijen türleri birikir böylece nöronal hasar meydana gelir. Oksidatif stres nöropatinin hem başlamasında hem de ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır⁷⁶.

2.2.5.2.Vasküler Faktörler

Diyabetik hastalarda uzun süren hiperglisemi sinir etrafında belirgin bozukluklar ortaya çıkarmaktadır. Metabolik değişiklikler sonucu; özellikle vazo nervorumların etkilendiği vasküler anormallikler görülmektedir⁸⁰. Nöronal biyopsi sonuçlarında gözlenen aksonal dejenerasyon ve segmental demiyelinizasyon ve histopatolojik bulgular olan mikroanjyopatik anormallikler ile asimetrik aksonal dejenerasyon diyabetik nöropati oluşumundaki vasküler teoriyi desteklemektedir^{81,82}. Ayrıca bazı araştırmalarda diyabetik nöropatisi olan hayvan modellerinde sinir kan akımında azalma olduğu gösterilmiştir⁸³.

Hiperglisemi sebebiyle nitrik oksit ile serbest oksijen radikalleri arasındaki denge bozulur, böylece endotel disfonksiyonu meydana gelir ve vasküler patolojiyi oluşmaya başlar. Yüksek glukoz konsantrasyonu süper oksit üretimini uyarmaktadır. Süper oksit anyonu nitrik oksidi güçlü bir oksidan madde olan ve fosfolipid membranlardan kolayca geçebilen peroksinitrite dönüştürmektedir⁸.

Diyabetin vasküler komplikasyonlarının ortaya çıkmasında önemli rol oynayan biyokimyasal yollar ile serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi arasında nedensel bir ilişki bulunduğu kabul edilmektedir. Yüksek kan glukozu tarafından indüklenen ROS üretimiyle polyol ve heksosamin akışı, ileri glikozilasyon son ürünlerinin üretimi, protein kinaz C aktivasyonu ve vasküler inflamasyon tümör nekroz faktör (TNF α), interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin yapımı uyarılır^{8,84}. Diyabetik hastalarda serbest oksijen radikallerinin yanı sıra endotel fonksiyonu ile ilgili çeşitli biyomarkerların (vasküler hücre adezyon molekülü ve von Willebrand faktör gibi) ve sistemik inflamasyon belirteçlerinin (CRP ve TNF α gibi) patolojik düzeyde arttığı gösterilmiştir⁹.

2.2.6.Diyabetik Nöropati Ayırıcı Tanı

DN tanısı koymak için tüm hastalar bireysel olarak incelenmeli, dikkatli bir fizik muayene ve sistem sorgulama yapılmalı ve ayırıcı tanıya giren diğer sebepler dışlanmalıdır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer sebepler Tablo 7’de gösterilmiştir⁸⁵.

Tablo 7: Diyabetik Nöropati Ayırıcı Tanısı

KALITSAL	EDİNSEL
○ Herediter motor ve duysal nöropatiler ○ Herediter duysal ve otonomik nöropatiler ○ Spinoserebellar dejenerasyon ○ Ailevi amiloid polinöropati ○ Fabry Hastalığı ○ Tangier Hastalığı ○ Porfiri	○ İnflamatuvar ○ Vaskülitler ○ Monoklonal gammopati ○ İnfeksiyöz (Lyme, Lepra, HIV) ○ Metabolik (Tiroid hastalıkları, Renal Hastalık) ○ Nutrisyonel (Vitamin B12 ve E eksikliği, folik asit eksikliği, Alkol kullanımı) ○ Toksik ○ İlaçlar (amiodaron, kolşisin, dapson, vinka alkaloidleri, platin, taksol) ○ Ağır metaller (Arsenik, kurşun, civa, talyum), endüstriyel ajanlar

2.2.7.Diyabetik Nöropati Tanı ve Tarama

DN çeşitli klinik semptom ve bulguları olan heterojen bir hastalık grubudur. Erken tanınması ve uygun tedavi yönetimi önemlidir. DN bir dışlama tanısı olup diğer nöropatiye sebep olan hastalıklar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. DN olan hastaların neredeyse %50'sinde semptom gelişmeyebilir, eğer tanınmaz ve koruyucu önlemler alınmaz ise ayaklarda ülserasyon ve amputasyon gelişme riski artmaktadır⁸⁶.

Tip 2 DM tanısı alan hastalar tanı anında, Tip 1 DM tanısı alanlar ise tanı aldıktan 5 yıl sonra ve sonrasında ise yılda en az bir kez olacak şekilde DN açısından taranmalıdır. DSPN değerlendirmek için dikkatli bir sistem sorgulaması yapılmalı, fizik muayenede sıcaklık veya iğne batması hissi (küçük lif işlevi) ve 128hz diyapazon kullanılarak (büyük

lif işlevi) titreşim duyusunun değerlendirmesini içeren testler yapılmalıdır. Tüm hastalara ülserasyon veya amputasyon riski taşıyan ayakları belirlemek amacıyla 10 g monofilaman testi ve derin tendon refleksi muayenesi yapılmalıdır⁸⁶.

Michigan Nöropati Tarama Testi ve Birleşik Krallık Tarama bu kriterleri taşıyan nöropati tarama testleri olup aşağıda ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

2.2.7.1.Michigan Nöropati Tarama Testi (MNTT)

Semptom sorgulama ve fizik muayene kısmından meydana gelen 2 aşamalı bir testtir. Semptom sorgulama bölümünde kişiye cevabının evet veya hayır şeklinde olduğu 15 sorudan oluşan bir anket yapılmaktadır (Tablo 8). Fizik muayene bölümünde de ayakların dış görünüşü, ülser veya yara olup olmaması değerlendirilir, aşı tendon refleksi bakılır ve diyaazon ile vibrasyon duyusu değerlendirilir. Yapılan araştırmalarda semptom sorgulama bölümünde eşik değeri ≥ 7 puan olarak alındığında %40 duyarlılık ve %92 özgüllük ile nöropatiyi tanıyabildiği belirlenmiştir. Fizik muayene kısmında ise eşik değeri $\geq 2,5$ olarak kabul edildiğinde %69 duyarlılık ve %78 özgüllük ile nöropati teşhisi koyulabildiği saptanmıştır^{12,13}.

Tablo 8: MNTT semptom sorgulama¹³

1. Bacaklar ve/veya ayaklarınızda uyuşma olur mu?	EVET ----- HAYIR
2. Bacaklar ve/veya ayaklarınızda hiç yanma hissettiniz mi?	EVET ----- HAYIR
3. Ayaklarınız dokunmaya çok hassas mı?	EVET ----- HAYIR
4. Bacaklar ve/veya ayaklarınızda kas krampları olur mu?	EVET ----- HAYIR
5. Bacaklar ve/veya ayaklarınızda batma tarzında hisler var mı?	EVET ----- HAYIR
6. Çarşaf veya örtü derinize dokunduğunda acı verir mi?	EVET ----- HAYIR
7. Banyoya girdiğinizde sıcak suyu soğuk sudan ayırt edebiliyor musunuz?	EVET ----- HAYIR
8. Ayağınızda hiç açık yara oldu mu?	EVET ----- HAYIR
9. Doktorunuz diyabetik nöropatiniz olduğundan hiç bahsetti mi?	EVET ----- HAYIR
10. Çoğu zaman kendinizi kuvvetsiz mi hissediyorsunuz?	EVET ----- HAYIR
11. Semptomlarınız geceleri daha mı kötü?	EVET ----- HAYIR
12. Yürüdüğünüzde bacaklarınız ağrıyor mu?	EVET ----- HAYIR
13. Yürüdüğünüzde ayaklarınızı hissedebiliyor musunuz?	EVET ----- HAYIR
14. Ayağınızın derisi çatlayacak kadar kuru mu?	EVET ----- HAYIR
15. Hiç ayak veya parmaklarınızdan biri ampute (uzvun kesilmesi) edildi mi?	EVET --- --- HAYIR
'Evet' yanıtlarının her biri bir puan olarak sayılır. 7. ve 13. sorulara verilen 'hayır' yanıtlarının her biri bir puan olarak sayılır. ≥ 7 puan anormal kabul edilir.	

Tablo 9: MNTT Fizik Muayene¹³

1. Ayak muayenesi
a) Kuru cilt (1 puan) b) Nasır (1 puan) c) Yarık (1 puan) d) İnfeksiyon veya deformite (1 puan)
e) Ülser (ek 1 puan)
2. Titreşim duyusu
a) Azalmış (0,5 puan) b) Yok (1 puan)
3. Aşıl tendon refleksi
a) Yok (1 puan) b) Zor alınıyor (0,5 puan)
Skor> 2.5 ise nöropati varlığını gösterir.

2.2.7.2.Birleşik Krallık Tarama Testi (UKST)

Birleşik Krallık Tarama Testi, diyabetik nöropatinin taranmasında kullanılabilecek bir diğer testtir. MNTT gibi semptom sorgulama ve muayeneden oluşan 2 aşamalı bir test olup; semptom kısmında nöropati semptomlarına yönelik 5 soru bulunmaktadır. Muayene kısmında ise MNTT'den farklı olarak ince duysal liflere yönelik ısı duyu muayenesi içeren 4 inceleme (1.Aşıl Tendon Refleksi, 2.Vibrasyon Duyusu, 3.10-g Monofilaman Testi, 4.İsi Duyu Muayenesi) bulunmaktadır. MNTT ile UKST 'nin semptom kısmının elektrofizyolojik inceleme ile karşılaştırıldığı 125 hastayı kapsayan bir çalışmada; MNTT ile 78, UKST ile 91, elektrofizyolojik inceleme ile ise 121 hastada nöropati saptamıştır^{14,87}.

Tablo 10: UKST; Semptom Sorgulama ve Fizik Muayene¹⁴

<u>1. Hastanın hissettiği nedir?</u> a) Ayakta yanma, karıncalanma, uyuşma (2 puan) b) Yorgunluk, kramp, ağrı (1 puan)	<u>1. Aşıl tendon refleksi</u> a) Yok (her ayak 2 puan) b) Zor alınıyor/destekle var (her ayak 1 puan)
<u>2. Belirtilerin lokalizasyonu neresi?</u> a) Ayaklar (2 puan) b) Baldır (1 puan)	<u>2. Titreşim duyusu</u> a) Yok veya azalmış (her ayak 1 puan)
<u>3. Belirtiler gece uyandırıyor mu?</u> a) Evet (1 puan)	<u>3. İğne ile dokunma duyusu</u> a) Yok veya azalmış (her ayak 1 puan)
<u>4. Belirtiler ne zaman ortaya çıkıyor?</u> a) Gece kötüleşiyor (2 puan) b) Gece ve gündüz var (1 puan) c) Sadece gündüz var (puan yok)	<u>4. Isı duyusu</u> a) Azalmış (her ayak 1 puan)
<u>5. Belirtiler nasıl geçiyor?</u> a) Yürüyerek (2 puan) b) Ayakta dikilerek (1 puan) c) Oturarak/ yatarak/ geçmiyorsa (puan yok)	<u>Skor Değerlendirmesi:</u> 0-2 normal 3-5 hafif nöropati 6-8 orta derecede nöropati 9-10 ciddi nöropati
<u>Skor Değerlendirmesi:</u> 0-2 normal 3-4 hafif nöropati 5-6 orta derecede nöropati 7-9 ciddi nöropati	

2.2.8.Diyabetik Nöropatiyi Önleme

Semptomatik DN genellikle geri dönüşümlü değildir, diyabetik hastalarda en sık görülen morbidite sebebidir. DN'Li hasta takibinde amaç nöropatinin daha fazla ilerlemesini yavaşlatmak, diyabetik ayak ülserleri, artropati ve düşmeler dahil komplikasyonları önlemek olmalıdır.

2.2.8.1.Glisemik Kontrol

Uluslararası Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları çalışması (DCCT) ile Tip 1 diyabetli hastalarda iyi bir kan şekeri regülasyonunun 5 yıllık dönemde nöropati gelişme riskinde yaklaşık %65 azalma olduğu ve komplikasyonların ilerlemesinin engellendiği ortaya koyulmuştur⁸⁸. Tip 2 DM hastalarında ise kanıtlar güçlü olmasa da yapılan çalışmalarda iyi glisemik kontrolün nöronal hasarı geri döndürmeden nöropati ilerlemesinin yavaşlattığı görülmüştür¹⁰.

Ivan ve ark. yaptığı Tip 1 DM ve Tip 2 DM'li hastaları içeren bir çalışmada glisemik kontrol ile DN arasındaki ilişki ortaya koyulmuş, iyi diyabetik kontrolün nöropati şiddetini azaltacağı öngörülmüştür⁸⁹. Kikkawa ve ark. yaptığı bir çalışmada iyi glisemik kontrol ile sinir ileti hızlarında önemli bir iyileşmenin olduğu gösterilmiştir⁹⁰

2.2.8.2.Yaşam Tarzı Değişikliği

Diyabetik hastalarda nöropatinin başlamasını ve ilerlemesini önlemek için yaşam tarzı değişikliği temel bir yaklaşım olarak tanımlanmaktadır⁴. Amaç uygun kiloya ulaşmak, haftada iki ila üç gün egzersiz yapmak, uygun kan şekeri, kan basıncı ve lipit profiline ulaşmaktır⁹¹. Mevcut veriler, Tip 2 DM'nin cerrahi tedavisinin (yani bariatrik cerrahi), diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının görülme insidansını azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Cerrahi sonrasında VKI ve HbA1c seviyelerinde azalma ile birlikte nöropati skorlarında da düşme olduğu gösterilmiştir^{92,93}. Bariatrik cerrahi ile Tip

2 DM'nin mikrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişkiyi araştıran Tip 2 DM'li 15.000'den fazla obez yetişkin üzerinde yapılan retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında, bariatrik cerrahinin beş yılda daha düşük bir nöropati oranı (yüzde 7'ye karşı yüzde 21) ortaya koyulmuştur⁹³.

2.2.8.3.Ayak Bakımı

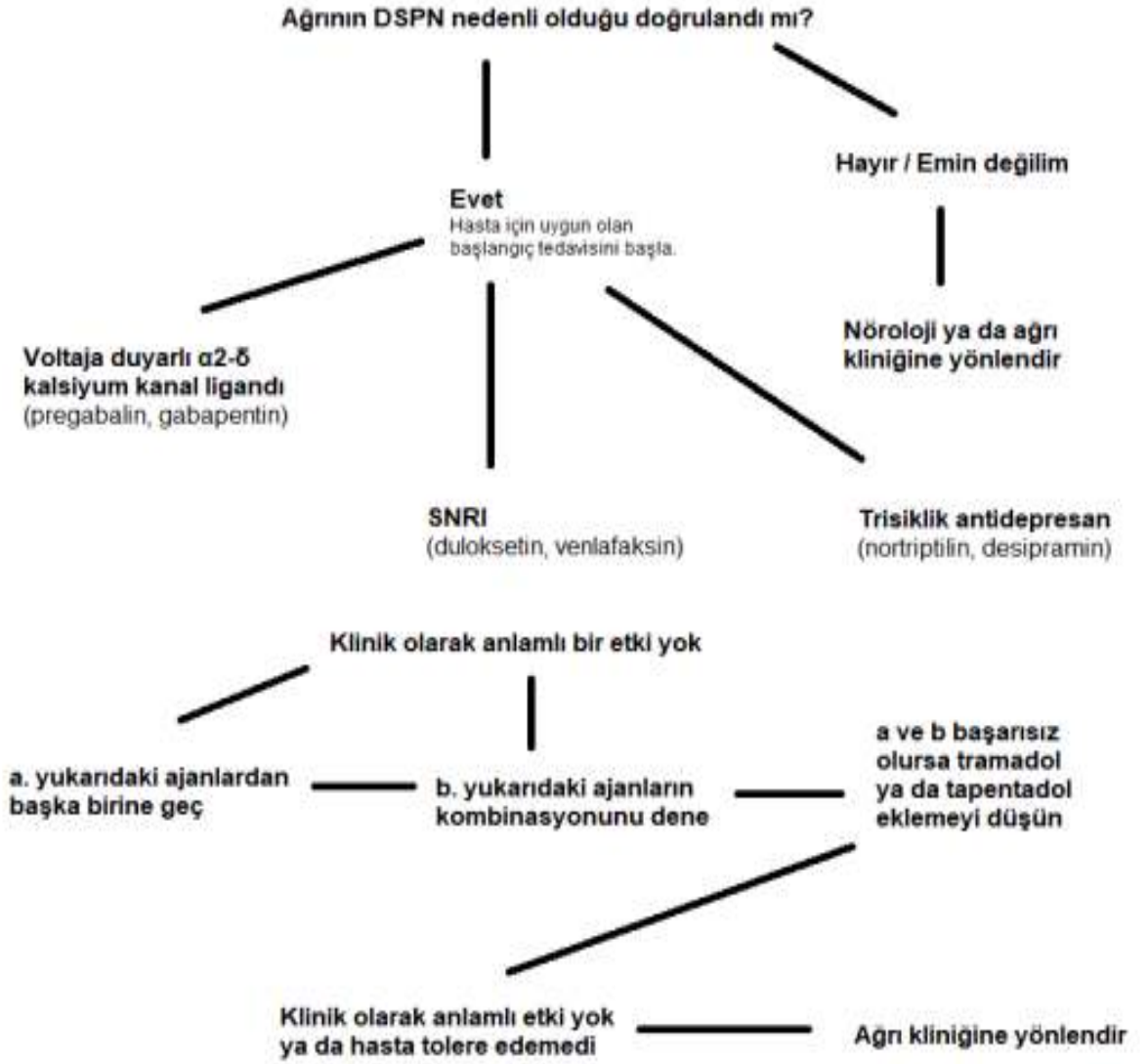
DN oluşumu ve ilerlemesinde kişilerin günlük ayak bakımlarını doğru ve düzenli yapması önemli yere sahiptir. Hastalar evde günlük ayak bakımlarını yapmalı ve ciltlerinde kuruma, fissür oluşumu, mantar veya diğer enfeksiyon bulgusu var mı diye kontrol etmelidir, uygun ayakkabı seçimi yapmalı, ayaklarını çarpma, vurma gibi travmalardan korumalı, kimyasal ve sıcak maddelerden kaçınmalıdır⁹⁴. Hastayı takip eden hekim de her vizitte hastasına ayak muayenesi yapmalı ve erken nöropati tanısı açısından değerlendirmelidir. DN gelişen hastalarda yapılan düzenli ayak bakımı; ülser, enfeksiyon ve amputasyonun önlenmesinde önemli rol almaktadır⁹⁵.

2.2.9.Diyabetik Nöropati Tedavisi

DN tanısı olan hastaların tedavi ve yönetiminde glisemik kontrol ve yaşam şekli değişikliğinin yanında farmakolojik tedavi yöntemleri önemli yer almaktadır. Diyabette nöropatik ağrının semptomatik tedavisinde birincil yaklaşım olarak antidepressanlar (duloksetin, venlafaksin) ve antikonvulzan (pregabalin, gabapentin) ilaçlar kullanılır. Yapılan çalışmalarda DN'li hastalarda hepsinin plasebodan daha iyi olduğu gösterilmiş, birbirine üstünlükleri açısından çok az çalışma yapılmış olmasına rağmen karşılaştırmalı etkinliğin benzer olduğunu gösterilmiştir⁹⁵.

ADA tarafından DN'de ağrı kontrolü için ilk seçimin pregabalin veya duloksetin olması gerektiğini kanıt düzeyi A şeklinde önermektedir. Gabapentin için ise hastaların sosyoekonomik durumu, komorbiditeleri ve potansiyel ilaç etkileşimleri dikkate alınarak başlangıç yaklaşımı olarak kullanılabileceği önerilmekte. Trisiklik antidepressanların da diyabetik nöropatik ağrıda önemli bir yeri vardır ancak yan etki profili sebebiyle kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Opioidler (tapentadol veya tramadol) yüksek bağımlılık

yapma ve diğer yan etkileri göz önüne alındığında birinci veya ikinci basamak tedavi ajanı olarak kullanılması önerilmez⁹⁴. Meksiletin, Kapsaisin krem, Lidokain/prilokain krem ve Transkutanöz sinir uyarımı diyabetik polinöropatide kullanılabilen diğer tedavi seçenekleridir⁵.



Şekil 1: DPN Nedeniyle Ağrılı Hastanın Tedavi Algoritması⁴

DPN'deki nöropatik ağrının tedavisinde kullanılan ilaçlar ve bazılarının başlangıç ve efektif dozları, advers olaylar aşağıda verilmiştir⁹⁴.

Tablo 11: DPN Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İLAÇ SINIFI	AJAN	İLK DOZ	ETKİLİ DOZ	ADVERS OLAYLAR
Antikonvülzanlar	-Pregabalin	25–75 mg, 1-3×/gün	300-600 mg/gün	Uyku hali, Anjioödem, hepatoksisite, Rabdomiyoliz, baş
	-Gabapentin	100–300 mg, 1-3×/gün	900-3,600 mg/gün	dönmesi,Trombositopeni,uyku hali, Ataksi
Antidepresanlar	-Duloksetin	20-30 mg/gün	60-120 mg/gün	Mide bulantısı, baş dönmesi, kabızlık, dispepsi, hepatotoksisite, hiponatremi, serotonin sendromu
	- Venlafaksin	37,5 mg/gün	75-225 mg/gün	
	- Amitriptilin	10-25 mg/gün	25-100 mg/gün	Kserostomi, deliryum,kardiyak aritmi, nöbet, hepatotoksisite
Opioidler	-Tramadol	50 mg, 1- 2×/gün	210 mg/gün	Uyku hali, bilinç bozukluğu,kusma, kabızlık, baş ağrısı
	-Tapendatol	Uzatılmış salınlımlı 50 mg 2x/gün	Uzatılmış salınlımlı 50 mg 2x/gün	Solunum depresyonu, serotonin sendromu, ht, kabızlık, kusma

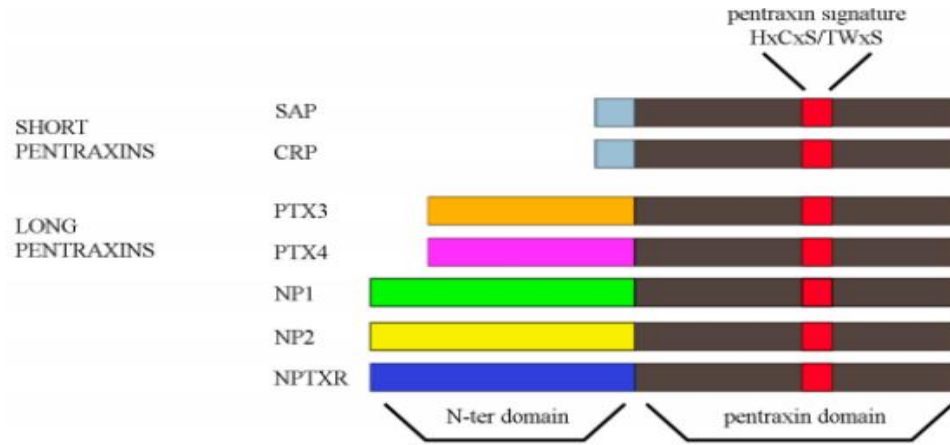
Alfa-lipoik asit (ALA): Alfa-lipoik asit; oktanoik asitten mitokondride doğal olarak sentez edilen ve mitokondrial enerji metabolizması için etkin bir role sahip önemli bir kofaktördür. ALA; hücre sinyal yolağında görev alır aynı zamanda oksidatif stresi

azaltarak nöropatinin altında yatan patofizyolojiyi iyileştirme potansiyeline sahip antioksidandır⁹⁶.

SYDNEY Deneme Çalışma Grubunun yaptığı bir çalışmada üç hafta boyunca günlük intravenöz ALA verilen grupta, plasebo infüzyonlarına kıyasla ağrı, parestezi ve uyuşma gibi nöropatik semptomlarda azalma ile ilişkilendirildi⁹⁷. ALA'nın oral yoldan verildiği başka bir çalışmada, diyabeti ve semptomatik distal simetrik polinöropatisi olan 181 hastaya oral ALA (günlük 600, 1200 veya 1800 mg) verildi; plasebo ile karşılaştırıldığında ALA tedavisi alanların tümünde, plaseboya kıyasla nöropati toplam semptom skorunda (bıçaklanma ağrısı, yanma ağrısı, parestezi ve uykuda uyuşukluk toplamı) anlamlı bir azalma ile ilişkilendirildi. ALA'nın yararı doza göre farklılık göstermedi hatta günde 600 mg'dan yüksek dozlar, etkinliği artırmadan artan yan etkiler (bulantı, kusma ve vertigo) ile sınırlandırıldı⁹⁸. Henüz ALA'nın nöropatinin ilerlemesi üzerindeki etkisini değerlendiren uzun süreli çalışmalar yoktur.

2.3.PENTRAXİN-3

Pentraxinler siklik, multimerik yapıdan oluşan çok fonksiyonlu bir protein süperfamilyasıdır⁹⁹. Yapısal olarak uzun ve kısa pentraxinler olarak iki sınıfa ayrılırlar. Başlıca kısa pentraxin CRP, uzun pentraxin ise PTX-3'tür¹⁰⁰. C-terminal uç kısa pentraxinlerde de uzun pentraxin yapısında da bulunur, uzun pentraxinde farklı olarak bu uca N-terminali bağlanır (şekil 2).



Şekil 2: Pentraxin Yapısı

PTX-3 ilk defa endotel hücrelerinin interlökin-1 (IL-1) ile uyarılabilir geninde ve fibroblastların TNF- α uyarılabilir geninde üretilmiştir. Kısa ve uzun pentraxinler akut faz reaktanlarıdır ve doğal immünite ve enflamasyonda rol alırlar. Kısa pentraxinlerin (CRP ve SAP) üretimi IL-6 stimülasyonu ile karaciğerden olurken PTX-3 gen ve ekspresyonu IL-1b ve TNF-a stimülasyonu ile çeşitli hücrelerde olur¹⁰¹.

Tablo 12: Pentraxinlerin Yapısı

	TNF-a	IL-1b	IL-6	IFN-gama
Fibroblast				
-FS-4 hücresi	+	+		
-Fibrosarkom hücresi	+	+	X	X
-Normal fibroblast	+	+	X	X
Endotelyal hücre	+	+	X	X
Epitelyal hücre				
-A549 hücresi	+	+		
-Primer tip2 epitel hücresi	+	+		
-BEAS-2B hücresi	+	+		
-Primer küçük havayolu epiteli hücresi	+	+		
-Proksimal renal tübüler epitel hücresi	+	+	X	
Hepatik hücreler				
-Hepatoma hücresi	+	+	X	X

Lökositler				
-Monositler	+	+	X	İnhibitör
Myeloid dentritik hücreler		+		
Pentraxin 3: +; stimülatör, X; yanıt yok				

PTX-3 plazma seviyesi; inflamasyonun başlaması ile artmaya başlar ve ortalama 7,5 saat sonra pik değerine ulaşır. İnflamasyon sonrası 3-5 gün içerisinde ise normal düzeye geri döner¹⁰². Normal plazma konsantrasyonu 0,25-3 ng/ml'dir¹⁰².

PTX-3, CRP ve SAP'dan farklı olarak kompleman sistemini her üç yoldan da aktive eder ve çeşitli biyolojik yanıtlara yol açar. PTX-3, kompleman sisteminde klasik yolu C1q molekülüne bağlanarak aktifleştirir böylece makrofajlar tarafından patojenlerin tanınmasını sağlar. PTX-3 fikolin-1, fikolin-2 ve mannoz bağlayıcı lektin (MBL) ile aracılığıyla lektin yolunu uyarır bunların yanı sıra faktör H ve C4BP ile etkileşime girerek de alternatif yolu aktifleştirir, böylece inflamasyonda rol oynar¹⁰³.

PTX-3, çeşitli mekanizmalar yoluyla vasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonunda rol oynar. PTX-3, endotel hücrelerinde nitrik oksit sentezini azaltır, hücre proliferasyonunu inhibe eder ve fonksiyonlarını değiştirir. Fibroblast büyüme faktörünün etkisini bu moleküllerle kompleks oluşturarak bloke eder böylece onları inaktive eder. Şu ana kadar yapılan birçok çalışmada gösterildiği gibi PTX-3, endotel disfonksiyonunun patogeneziinde önemli rol almaktadır¹⁹.

Yapılan bir çalışmada DRP'si olan ve olmayan hastalarda serum ve vitriöz PTX-3 düzeyleri araştırılmış, DRP olan grupta anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır¹⁰⁴. Baoksin ve ark. yaptığı yaklaşık 547 hastayı içeren bir çalışmada PTX-3 diyabetik hastalarda böbrek hasarını değişen derecelerde tahmin edebildiklerini ve diyabetik böbrek hastalığının patogenezi ile bağlantı kurduklarını göstermiştir¹⁰⁵. Donath ve Shoelson, Tip 2 DM'nin inflamatuvar bir hastalık olduğunu öne sürmüştür¹⁰⁶. Yapılan prospektif ve kesitsel çalışmalar, Tip 2 DM'nin, CRP, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü, sitokinler ve kemokinler gibi akut faz proteinlerinin artışı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur^{107,108}.

DNP patofizyolojisinde metabolik faktörler, vasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonu yer almaktadır^{5,96}. PTX-3'ün inflamatuvar süreç ile ilişkisi ve endotel

disfonksiyon patogenezindeki rolleri yapılan çalışmalarda ortaya koyulmuştur¹⁹. Biz de bu çalışmamızda PTX-3 düzeyinin DPN'si olan hastalarda nöropatisi olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek çıkacağını düşünmekteyiz.

2.4.GDF-15

TGF- β ailesi, fonksiyonel ve yapısal farklılıklar içeren yaklaşık 40'tan fazla bileşenden oluşmakta; hücrel onarım, farklılaşma ve çoğalma, immün yanıt, inflamasyon gibi birçok önemli olayda yer almaktadır. GDF-15, TGF- β ailesinin bağımsız ve kendine has biyolojik özellikleri olan en farklı üyesidir¹⁰⁹.

GDF-15, 1997 yılında Bootcov ve ark. tarafından makrofaj aktivasyonunun geç fazını inhibe ettiğini gösterdi bu nedenle başlangıçta macrophage inhibitory cytokine-1(MIC-1) olarak adlandırıldı. PDF, PLAB ve PTGF β gibi farklı isimler olarak da bilinmektedir¹¹⁰.

Birçok dokudan sentezlenebilir. Plasentada ve eritroblastlarda yüksek; böbrek, pankreas, kolon ve prostatta daha az seviyede bulunur¹⁵. Wiklund ve ark. kan GDF-15 düzeylerini, normal (<1200 pg/mL), orta derecede yüksek (1200–1800 pg/mL) ve çok yüksek (>1800 pg/mL) olmak üzere üç kategoriye ayırmışlardır¹¹¹.GDF-15'in etki mekanizması hala tam olarak ortaya koyulamamıştır. Hücrelerarası haberleşme, sinyal iletimi ve hücre ölümü düzenlenmesi gibi çeşitli etkileri vardır. Normalde dokularda düşük seviyededir ancak hipoksi, inflamasyon ve doku yaralanmaları gibi çeşitli stres durumlarında yüksek seviyelere çıkar¹⁶.

Tablo 13: GDF-15 Hedef Dokular, Organ ve Fonksiyonlar, Mekanizma Listesi¹¹²

Hedef Doku/Organ	Fonksiyon/ Mekanizma
Tümör	Hem pro hem de anti-tümörojenik roller
Kardiyovasküler Sistem	Miyokardiyal hipertrofiyi, pro ve anti-ateroklerozu inhibe eder
Böbrek	Böbrek koruyucu, anti-fibroz
Beyin Sapı	Postrema alanında GFRAL reseptörünün aktivasyonu yoluyla iştahı bastırır

Çalışmalar, GDF15'in doku hasarına yanıt olarak salınan stres kaynaklı bir sitokin olduğunu, hastalıklarla ilişkili önemli bir plazma biyobelirteci olduğunu göstermiştir. Yapılan bazı çalışmalar ile GDF-15'in inflamasyonun düzenlenmesindeki, endotel hücre fonksiyonundaki, insülin duyarlılığındaki rolleri ortaya koyulmuş ve miyokard enfarktüsünde (MI) kardiyoprotektif etkili olduğu gösterilmiştir¹¹³.

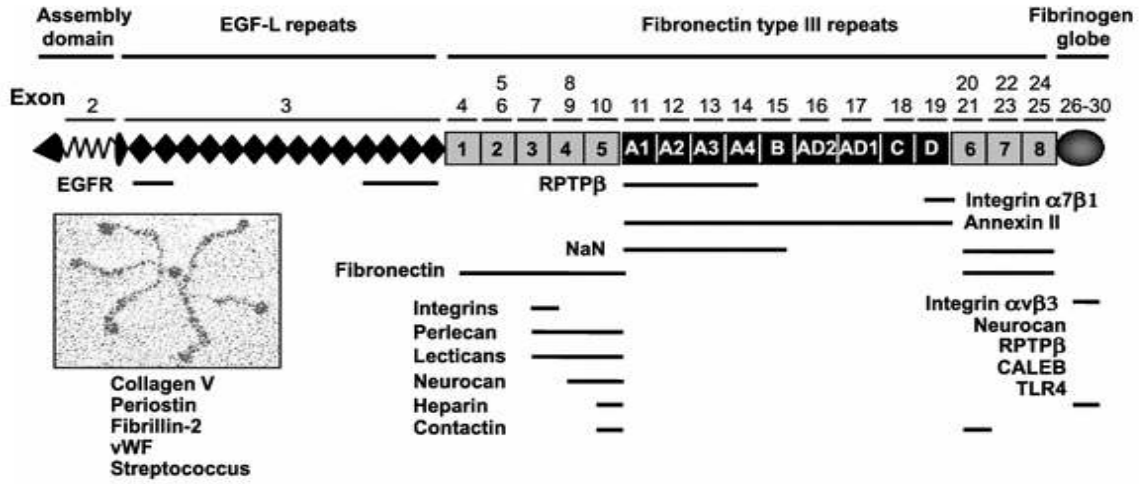
Brown ve ark. 2003 yılında yaptığı kolorektal karsinomu olan ve olmayan sağlıklı grupların karşılaştırıldığı bir çalışmada, kolorektal karsinomu olan hastalarda GDF15 seviyelerinde önemli bir artış saptanmış, aynı zamanda GDF-15 seviyesinin evre ilerlemesiyle korele olduğunu ortaya koymuştur¹¹⁴. Retrospektif yapılan başka bir çalışmada da prostat kanserli hastalardan alınan örneklerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek GDF-15 serum düzeyi gösterilmiştir¹¹⁵. Yaklaşık 235 hastayı içeren Tip 2 DM tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada plazma GDF-15 konsantrasyonları ile diyabetik retinopati arasındaki ilişki araştırılmış, çalışma sonucunda diyabetik retinopatisi olan bireylerde olmayanlara kıyasla plazma GDF-15'in önemli ölçüde artmış seviyelerde olduğu saptanmıştır¹¹⁶.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde Tip 2 diyabetik hasta grubunda GDF-15'in retinopati ve nefropati ile arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma mevcuttur. Biz de bu çalışmamızda diyabetin bir diğer mikrovasküler komplikasyonu olan diyabetik nöropati ile ilişkisini araştırmayı amaçlamaktayız.

2.5.TENASCİN-C

TN-C, TNC geni tarafından kodlanan ekstraselüler matris glikoproteinidir¹¹⁷. Embriyolojik gelişim sürecinde sinir uçları, merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve akciğerlerde tanımlanmış, normal yetişkin dokusunda çok düşük düzeyde saptanır veya hiç saptanmaz. İyileşmekte olan yaralarda, kanser gelişiminde ve kardiyovasküler hastalıklarda TN-C düzeylerinde artış olduğu rapor edilmiştir¹¹⁷. TN-C, dört farklı parçadan oluşan çok

modüllü bir glikoproteindir¹¹⁸. Bu alanların her biri, hücre yüzeyi reseptörleri ile farklı bir bağlanma noktaları oluşturarak etkileşime girebilir¹⁷.



Şekil 3: Tenascin'in Yapısı

TN-C; hücresel yaralanmada hem inflamatuvar hem de fibrotik süreçlerde rol oynar. Bazı sitokinler aracılığıyla TN-C'nin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar özellikleri ortaya çıkmaktadır¹¹⁹. TN-C hücresel hasarın erken dönemlerini göstermede etkili olup inflamasyonun derecesi ile orantılı olarak artış göstermektedir¹²⁰. Apoptoz, hücre proliferasyonu, farklılaşma ve migrasyon gibi birçok fonksiyonda yer alır, karsinogenezde proliferasyonu, endotel hücre farklılaşmasını, anjogenezi artırır¹²¹. TN-C başlıca interstisyel fibroblastlardan sentezlenir ve sentezlenmesini arttıran ve azaltan birçok faktör bulunmaktadır^{122,123}.

Tablo 14: Tenascin-C Düzeyini Etkileyen Faktörler^{122,123}

Artıranlar	Azaltanlar
Sitokinler (IL1 β , 3, 4, 6, 8, 13, TNF α , IFN γ , lökotrien B4)	Kortikosteroidler
Büyüme Faktörleri (TGF α , β , PDGF, bFGF, EGF, IGF)	NSAI
Lipopolisakkaritler, toll-like reseptörleri	Suramin
Mekanik gerilme	HCG, FSH
Diğer (retinoik asit, radyasyon, hipoksi, ekstrasellüler asidoz)	Polimerize tip 1 kollajen
Reaktif O2 ürünleri (H2O2)	9-cis retinoik asit
PGE2, progesteron	EGF
Anjiyotensin II	Cilastazol

Yapılan çalışmalarda intraserebral kanamada ve travmatik beyin hasarı olan bireylerde sağlıklı bireylere göre artmış TN-C düzeyi saptanmıştır^{124,125}. Wiksten ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, mide kanserli 314 hastadan oluşan bir seride stromal TN-C'nin doku ekspresyonu immünohistokimya ile incelenmiş ve mide kanserinde prognoz ile ilişkili olduğu ortaya koyulmuştur¹²⁶. Yuan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; yoğun bakımda takip edilen 167 sepsis tanılı hasta incelenmiş; TN-C düzeylerinin sepsis ile korele olarak anlamlı derecede yükseldiği ve mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur¹²⁷. Gellen ve ark. yaptığı bir çalışmada diyabet süreleri ile TN-C konsantrasyonlarının ilişkilendirilmiş sürenin uzunluğu ile TN-C konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yapılan bir başka çalışmada TN-C düzeyi ile proliferatif diyabetik retinopati şiddeti arasında önemli bir ilişki bildirilmiştir¹²⁸.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı

Çalışmamız prospektif, kesitsel, vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. 15.03.2021-15.12.2021 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dahiliye Polikliniğine başvuran hastalar arasından çalışma hastaları seçilmiştir. Hastalar periferik distal simetrik polinöropati olan ve olmayan Tip 2 DM’li hastalar ve diyabet tanısı olmayan kontrol grubu olarak 3 gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Çalışmamız Düzce Üniversitesi Girişimsel Olmayan Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 15.03.2021 tarih 2021/78 karar numarası ile onaylanmıştır. Çalışmamız Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (DÜBAP) tarafından (proje numarası: 2021.04.03.1203) desteklenmektedir. Çalışmaya katılan tüm gönüllülerden aydınlatılmış yazılı onam alınmıştır ve tüm katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilmiştir.

3.2. Dahil Olma Kriterleri

- Tip 2 DM tanısı olanlar
- 18-75 yaş ve arası olanlar
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olanlar

3.3. Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük 75 yaşından büyük olanlar
- Gebeler
- Tip 1 DM olanlar,
- Diyabet dışında başka bir nedenle ilişkili (herediter, toksik, inflamatuvar) nöropati varlığı
- Motor nöron hastalığı olanlar

- Multiple Skleroz, Parkinson Hastalığı, Demans gibi nörodejeneratif hastalık varlığı,
- Son Dönem Böbrek yetmezliği olanlar
- Kronik Karaciğer Hastalığı olanlar
- Aktif Enfeksiyonu olanlar
- Malignite tanısı olanlar
- Alkolün kötüye kullanımı veya Alkolizm tanısı olan hastalar
- B12 veya Folat eksikliği olanlar
- Demir eksikliği anemisi olanlar

3.4 Veri Toplama ve Hastaların Değerlendirilmesi

Tip 2 DM tanısı bulunan 56 hasta ve sistemik hastalığı olmayan 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi yapılacak olan işlemler anlatılarak gönüllülerden onam alındı. Gönüllülerin anamnezleri alınarak sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Tüm gönüllülere nöropati açısından değerlendirmek amacıyla UKTS ve MNTT yapıldı. Hastaların poliklinik başvuruları sırasında yaş, boy ve kiloları kaydedildi, vücut kompozisyon analiz cihazı (Tanita BC 601®) ile vücut yağ oranı ve kitle indeksleri hesaplandı. Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş, cinsiyet, DM süresi, bilinen hastalıkları, kullanmakta oldukları ilaçlar, aile öyküsü ve alışkanlıkları sorgulanarak not edildi. Sonrasında hastalara UKTS ve MNTT kullanılarak sistem sorgulaması ve fizik muayene yapılarak nöropati açısından değerlendirildi, skorları not edildi. Tarama testleri uygulanırken hastalara sistem sorgulaması yanında; refleks çekici yardımıyla her iki ayakta aşıl tendon refleksi muayenesi yapıldı. Vibrasyon duyusu 128 hz diyapazon ile 1.metatarsal distali üzerine uygulama yapıldı, 20 saniye ve üzeri normal kabul edildi. Dokunma duyusu 10-g monofilaman testi ile değerlendirildi. Ayağın plantar yüzünde 1., 3. ve 5. metatars başına ve distal halluks plantar yüzeyine uygulama yapıldı; açık yara, nasır veya ülser bulunan yerlere uygulama yapılmadı. 2 veya daha fazla uygulamaya doğru cevap veren hastada koruyucu his varlığı kabul edildi. Isıtılmış ve soğutulmuş metal çubuklar yardımıyla da ayak plantar yüzünde seçilen 3 farklı noktada ısı duyusunun değerlendirilmesi yapılmıştır. Her iki tarama testinde nöropati saptanan hastalar nöropatisi

olan gruba dahil edilmiş her iki testte de nöropati açısından negatif bulunan hastalar diğer gruba eklenmiştir. Hastaların rutin diyabet değerlendirmesi kapsamında polikliniğimizde son 3 ay içinde yapılan HbA1c, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, üre, kreatinin, AST (Aspartat Transaminaz), ALT (Alanin Transaminaz), LDL (Low Density Lipoprotein), HDL (High Density Lipoprotein), Trigliserid, Total Kolesterol düzeyleri, vitamin B12, folat düzeyi, demir, ferritin düzeyi, spot idrar albüminüri düzeyi, hemogram ve tiroid fonksiyon testleri hastane bilgi sisteminden tarandı. Hastaların normal takibi sırasında alınmış venöz kan örneklerinin fazla kanlardan ayrılmış serum örnekleri PTX-3, GDF-15, TN-C düzeylerini ölçmek amacıyla çalışılınca kadar -80 derecede muhafaza edildi.

3.5. PTX-3, GDF-15, TN-C Ölçümleri

Hastaların normal takibi sırasında alınmış venöz kan örneklerinin fazla kanlardan ayrılan örnekler 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı ayrılarak -80 C 'de dondurularak saklandı. PTX-3, GDF-15, TN-C düzeyleri, Human TN-C Elisa Kit*, Human PTX-3 Elisa Kit*, Human GDF-15 Elisa Kit* ile aynı seansta üretici firmanın kataloğunda belirttiği şekilde çalışıldı. (*: ELK Biotechnolohy marka)

3.6 İstatiksel Analiz

Bu çalışmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın tespit edilebilmesi için gerekli minimum örneklem genişliği %80 güç ve %5 I. tip hata koşulları altında, GDF-15 (etki büyüklüğü=0,379) için 24 ve TN-C (etki büyüklüğü=0,334) için 30 olarak hesaplanmıştır. Bu doğrultuda tüm hipotezlerin çalışılabilmesi için her grupta 30 olmak üzere toplam 90 birey ile çalışılması planlandı. Güç analizi PASS v.15 demo sürümü ile yapılmıştır. Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma (SD); normal dağılıma uymayan veriler ise ortanca değer (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Kategorik veriler yüzde (%) olarak ifade edildi. Bağımsız gruplar arasında; normal dağılım

gösteren iki grup verilerin karşılaştırılmasında Independent Samples T testi, ikiden fazla grubun verilerinin karşılaştırılmasında ise one-way ANAVO testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney-U testi, ikiden fazla grubun verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson KiKare testi kullanıldı. Çalışmada kullanılan markerlerin duyarlılık ve özgüllük hesaplanmasında ROC (Receiver operating characteristic) analizi kullanıldı. İstatistiksel analiz IBM SPSS Statistics 26 (Statistics Programme for Social Scientists) programı kullanılarak yapıldı.



4. BULGULAR

Çalışmamıza nöropatisi olan 28 hasta, diyabeti olup nöropatisi olmayan 28 hasta ve kronik hastalığı olmayan 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Nöropatisi olan diyabetik hastaların ortalama yaşı $57\pm9,3$ yıl, nöropatisi olmayan diyabetik hastaların 58 ± 10 yıl, diyabeti ve nöropatisi bulunmayan kontrol grubunda ise ortalama yaş 47 ± 15 yıl olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki yaş ortalaması istatistiksel olarak farklıydı ($p:0.000$). Nöropatisi olan grupta kadınların sayısı 16 (%57,2), nöropatisi olmayan diyabetik grupta 17 (%60,8), kontrol grubunda ise 16 (%53,4) olup gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0.851$).

Gruplar arasında medeni hal, VKİ, boy, kilo ve yağ oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla; $p:0.901$, $p:0.617$, $p:0.162$, $p:0.858$, $p:0.651$). Ortalama bel çevresi nöropatisi olan grupta ortalama 112.6 ± 24.3 cm, diyabeti olup nöropatisi olmayan grupta 108.6 ± 19.9 cm, kontrol grubunda ise 95.4 ± 16.8 cm olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlendi ($p:0.005$). Çalışma gruplarının karakteristik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 1: Hasta Gruplarının Karakteristik Özellikleri

	DM(+)/NP(+) (n=28)	DM(+)/NP(-) (n=28)	DM(-)/NP(-) (n=30)	<i>p</i>
Yaş, yıl (Ortalama $\pm$ SD)	57 ± 9.3	58 ± 10	47 ± 15	0.000
Cinsiyet				
Kadın, n (%)	16 (57.2)	17(60.8)	16(53.4)	0.851
Erkek, n (%)	12 (42.8)	11(39.2)	14(46.6)	
Medeni Durum				
Evli, n (%)	20 (71.4)	20 (71.4)	20 (66.6)	1,0

Bekar, n (%)	8 (28.6)	8 (28.6)	10 (13.4)	0.901
Boy, cm	163±6	162±9	166±7	0.162
Kilo, kg	83.3±21.6	80.9±18.2	81±14.9	0.858
BMI, kg/m ²	31.2±8	30.8±7	29.5±5.6	0.617
Yağ Oranı, %	28.2±13	30.9±11.8	28.7±10.1	0.651
Bel Çevresi, cm	112.6±24.3	108.6±19.9	95.4±16.8	0.005

Üç grup incelendiğinde birinci grupta sigara içen 8 kişi, ikinci grupta 14 kişi, üçüncü grupta ise 16 kişi bulunmaktaydı. Aktif olarak alkol kullanımı olan sırasıyla gruplarda 2, 0, 4 kişi bulunmaktaydı. Tablo 16'da gösterildiği gibi gruplar arasında sigara ve alkol kullanımı açısından benzer dağılım görülmekteydi ($p > 0.05$).

Tablo 162 Sigara ve Alkol Kullanımının Gruplar Arasındaki Dağılımı

		DM(+)/NP(+) (n=28)	DM(+)/NP(-) (n=28)	DM(-)/NP(-) (n=30)	p
Sigara	Kullanmıyor n (%)	16(57)	13(46.5)	12(40)	0.255
	Aktif İçici n (%)	8(28)	14(50)	16(54)	
	Bırakmış n (%)	4(15)	1(3.5)	2(6)	
Alkol	Kullanmıyor n (%)	23(83)	22(78)	20(67)	0.258
	Aktif içici n (%)	2(7)	0	4(13)	
	Bırakmış n (%)	3(10)	6(22)	6(20)	

Nöropatisi olanların ortalama diyabet süresi 10 (2-26) yıl; nöropatisi olmayanların 8 (1-20) yıl idi. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p:0.025$).

DPN olan hastaların %35,7'sinde DRP, %75'inde ise diyabetik nefropati saptandı. Nöropatisi olmayan gruba göre her iki mikrovasküler komplikasyonun görülme oranı istatistiksel olarak yüksek saptandı (sırasıyla; p:0.023, p:0.003). DPN olan grupta sadece OAD kullanan hasta sayısı 11, OAD ve insülin kullanan hasta sayısı 17 iken; nöropatisi olmayan grupta sadece OAD kullanan hasta sayısı 24, OAD ve insülin kullanan hasta sayısı ise 3 idi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.05)

Tablo 17: Hasta Gruplarının Klinik Özellikleri

		DM(+)/NP(+) (n=28)	DM(+)/NP(-) (n=28)	<i>p</i>
Dm süresi, yıl (min-maks)		10 (2-26)	8 (1-20)	0.025
Diyabetik Retinopati	Var, n (%)	10 (35.7)	2 (7.1)	0.023
	Yok, n (%)	18 (64.3)	26 (92.9)	
Diyabetik Nefropati	Var, n (%)	21 (75)	9 (32.1)	0.003
	Yok, n (%)	7 (25)	19 (67.9)	
Tedavi	Sadece OAD, n (%)	11 (39.2)	24 (85.7)	0.000
	OAD + İnsülin, n (%)	17 (60.3)	3 (10.7)	0.000
	Sadece İnsülin, n (%)	0 (0)	1 (3.6)	0.322

Nöropatisi olan grubun %96,4'ü olmayan grubun ise %92,8'i metformin kullanmaktaydı, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:1.000). Gruplar arasında sülfonilüre, pioglitazon, akarboz, GLP-1 analogu, DPP-4 inhibitörü kullanımı açısından belirgin bir fark izlenmemekle birlikte SGLT-2 inhibitörü kullanımı nöropatisi olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksekti (p:0.001). Nöropatisi olanların %60,3'ü olmayanların %14,3'ü

insülin kullanmaktaydı. Nöropatisi olan hasta grubu ile nöropatisi olmayan hasta grubunun OAD ve insülin kullanım oranlarının karşılaştırılması Tablo 18’de belirtilmiştir.

Tablo 183: Gruplar Arasında Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanımının Karşılaştırılması

	DM(+)/NP(+) (n=28)	DM(+)/NP(-) (n=28)	<i>p</i>
Sülfonilüre, n (%)	8(28.5)	3(10.7)	0.178
Metformin, n (%)	27(96.4)	26(92.8)	1.000
Pioglitazon, n (%)	3(10.7)	4(14.2)	1.000
Akarboz, n (%)	1(3.5)	2(7.1)	1.000
GLP-1 A, n (%)	2(7.1)	2(7.1)	1.000
DPP4-İ, n (%)	16(57.1)	9(32.1)	0.107
SGLT2, n (%)	14(50)	2(7.1)	0.001
Glarjin, n (%)	10(39.2)	2(7.1)	0.023
Detemir, n (%)	3(10.7)	1(3.5)	0.604
Bolus İnsülin, n (%)	9(32.1)	0	0.004
Karışım İnsülin, n (%)	4(14.2)	1(3.5)	0.349

Nöropatisi olan ve olmayan hastaların sahip olduğu ek hastalıklar tablo 19’da gösterilmiş olup iki grup arasında ht, dislipidemi, kah, svo, periferik arter hastalığı, kalp yetmezliği ve hipotiroidi görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 19: Nöropatisi Olan ve Olmayan Diyabetik Hastaların Sahip Olduğu Ek Hastalıkların Karşılaştırılması

	DM(+)/NP(+) (n=28)	DM(+)/NP(-) (n=28)	<i>p</i>
HT, n (%)	20 (71.4)	21 (75)	1.000

Dislipidemi, n (%)	24 (85.7)	18 (64.2)	0.123
KAH, n (%)	10 (35.7)	8 (28.5)	0.775
SVO, n (%)	2 (7.1)	0	0.471
Periferik Arter Hastalığı, n (%)	3 (10.7)	1 (3.5)	0.604
Kalp Yetmezliği, n (%)	4(14.2)	0	0.120
Hipotiroidi, n (%)	5 (17.8)	11(39.2)	0.139

Nöropatisi olan grupta 20 hasta alfa-lipoik asit, 4 hasta gabapentin kullanmaktaydı, 4 hasta ise nöropati tedavisi almamaktaydı. İki grup arasında antihipertansif ve kolesterol düşürücü ilaçların kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı $p (>0.05)$. Nöropatisi olan ve olmayan hastaların kullandığı ilaçlar tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 204: Nöropatisi Olan ve Olmayan Diyabetik Hastaların Kullandığı Diğer İlaçların Karşılaştırılması

	DM(+)/NP(+) (n=28)	DM(+)/NP(-) (n=28)	<i>p</i>
ACEİ/ARB, n (%)	15 (53.6)	17 (60.7)	0.597
KKB, n (%)	8 (28.5)	6 (21.4)	0.546
ASA, n (%)	11 (39.2)	7 (25)	0.260
Beta Blokör, n (%)	6 (21.4)	2 (7.1)	0.131
Alfa Blokör, n (%)	1 (3.6)	0 (0)	0.322
Diüretik, n (%)	8 (28.5)	7 (25)	0.768
Alfalipoikasit, n (%)	20 (71.4)	0 (0)	0.000
Gabapentin, n (%)	4 (14.2)	0 (0)	0.039
Fenofibrat, n (%)	5 (17.8)	2 (7.1)	0.233
Statin, n (%)	20 (71.4)	15 (53.6)	0.174

(ACEİ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri, ASA: Asetil Salisalik Asit)

HbA1c değeri nöropatisi olan grupta en yüksek bulundu (%8,7±1.8). Nöropatisi olmayan grupta ise HbA1c değeri %6,7±1 ile daha düşük saptandı bu fark istatistiksel olarak

anlamli bulundu ($p<0.05$). Nöropatisi olanların ortalama açlık kan şekeri 183.4 ± 81.7 mg/dl, nöropatisi olmayan diyabetik hastaların ortalama açlık kan şekeri 140.3 ± 57.1 mg/dl, kontrol grubunda ise ortalama açlık kan şekeri $91.8\pm9,3$ mg/dl olarak saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.01$). Nöropatisi olan grupta ortalama kreatinin düzeyi 0.85 ± 0.1 , ortalama GFR düzeyi 85.6 ± 17.9 mL/dk/1.73 m2, nöropatisi olmayan diyabetik grupta ortalama kreatinin düzeyi 0.8 ± 0.2 mg/dl, ortalama GFR düzeyi 90 ± 17.2 mL/dk/1.73m2, kontrol grubunda ise ortalama kreatinin düzeyi 0.7 ± 0.1 mg/dl ortalama GFR düzeyi 103.6 ± 14.6 mL/dk/1.73m2 olup gruplar arasında kreatinin ve GFR düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı. (Sırasıyla $p: 0.050$, $p:0.000$) Gruplar arasında CRP, c-peptit, albüminüri, AST ve ALT değerleri benzerdi ($p>0.05$).

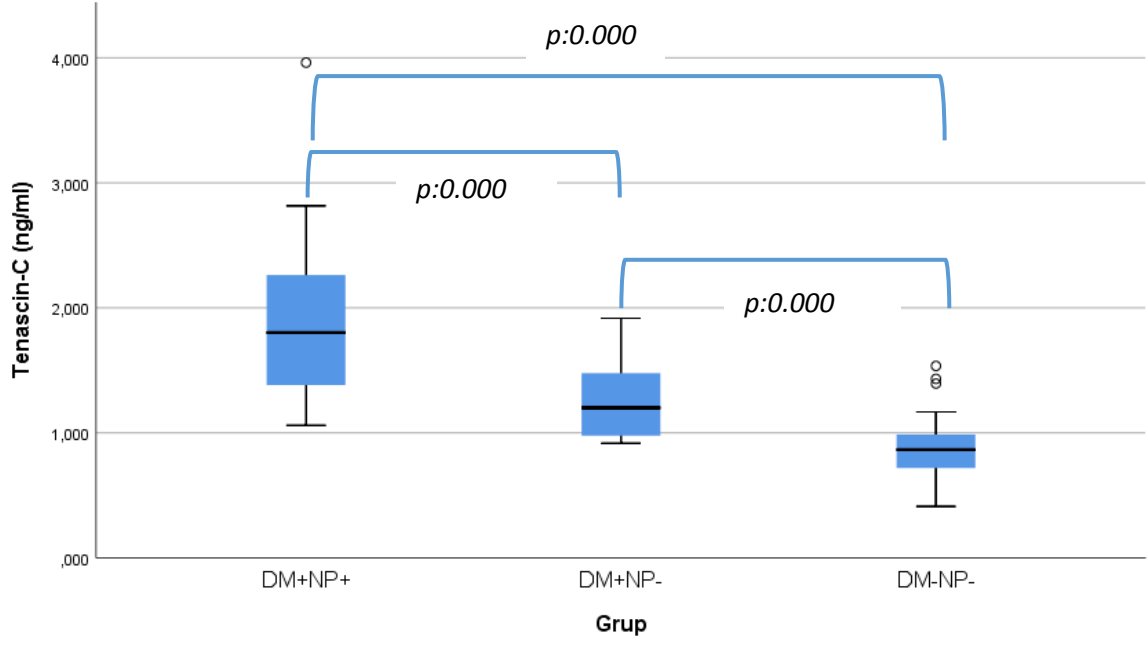
Nöropatisi olan grupta HDL düzeyi 43.1 ± 10 mg/dl, nöropatisi olmayan diyabetik grupta HDL düzeyi 45.5 ± 10 mg/dl, kontrol grubunda HDL düzeyi 49.8 ± 13 mg/dl olarak saptandı; gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p:0.074$). Nöropatisi olan grupta LDL düzeyi 97.2 ± 22.9 mg/dl, nöropatisi olmayan diyabetik grupta LDL düzeyi 110.8 ± 39.3 mg/dl, kontrol grubunda LDL düzeyi 110.4 ± 30.8 mg/dl olarak saptandı; gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p:0.192$). Nöropatisi olan grupta trigliserid düzeyi 256.9 ± 95 mg/dl ile daha yüksekti. Nöropatisi olmayan grupta trigliserid düzeyi 193.4 ± 95 mg/dl, kontrol grubunda trigliserid düzeyi 127.4 ± 68 mg/dl ile en düşük saptandı; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p:0.004$). Gruplar arasındaki laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 21’de gösterilmiştir.

Tablo 21: Nöropatisi Olanlar ile Olmayanların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

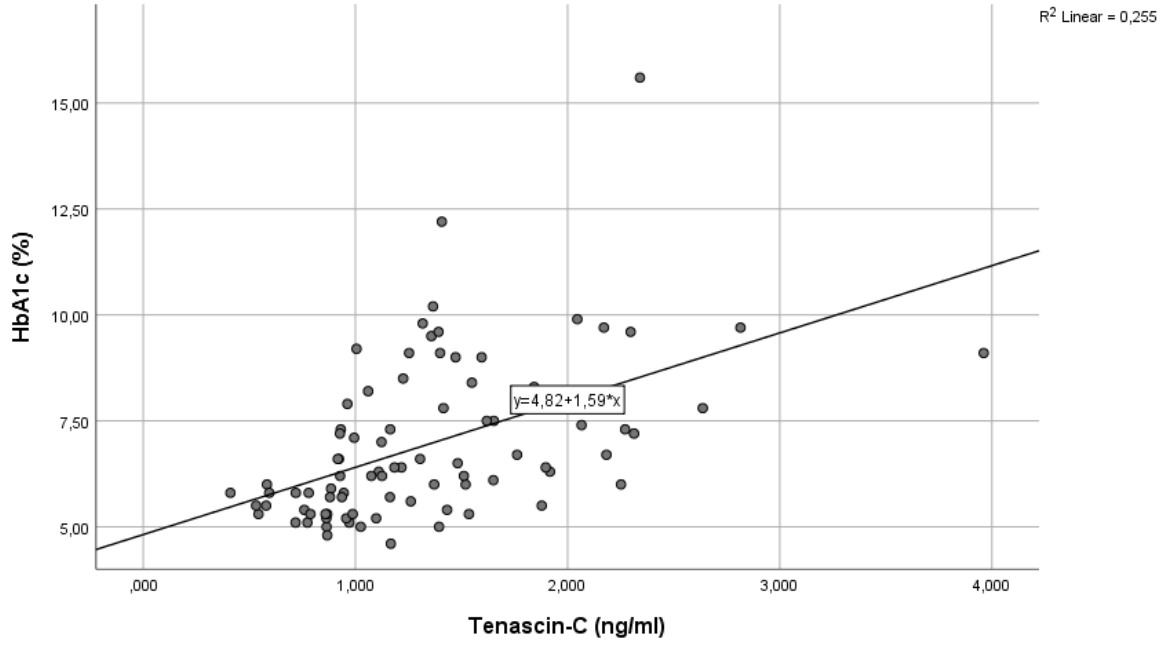
	DM(+)/NP(+) (n=28)	DM(+)/NP(-) (n=28)	DM(-)/NP(-) (n=30)	<i>p</i>
WBC ($10^3/\text{mm}^3$)	7.6 ± 2.3	7.2 ± 1.7	6.3 ± 1.7	0.046
HGB (g/dL)	12.7 ± 1.7	12.9 ± 1	13.4 ± 1.6	0.284
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)	267.4 ± 65.6	260.4 ± 71	253.7 ± 64.7	0.744
MPV (μm^3)	8.8 ± 0.9	8.7 ± 0.9	8.8 ± 0.7	0.811
CRP (mg/dL)	0.7 ± 1	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.9	0.740

C-peptit (ng/ml)	1.9(0.1-4.6)	2.5(1.1-8.7)	2.1(0.7-12)	0.257
HbA1c (%)	8.7±1.8	6.7±1	5.3±0.3	0.000
Albümürü (mg)	69(6-746)	107(4.7-396)	63.5(6-334)	0.377
AKŞ (mg/dL)	183.4±81.7	140.3±57.1	91.8±9.3	0.000
TKŞ (mg/dL)	255.5±89.6	171.1±68.6	97.8±21.1	0.000
Vit-B12 (pg/mL)	333(208.5-1100)	297(157-1033)	300.7(153-658)	0.322
Folat (ng/mL)	7.6±2.1	7.5±3.1	7.2±3.9	0.844
Üre (mg/dL)	32.6±9.3	31.9±9.1	28±6.7	0.088
Kreatinin (mg/dL)	0.85±0.1	0.8±0.2	0.7±0.1	0.050
GFR (mL/dk/1.73 m2)	85.6±17.9	90±17.2	103.6±14.6	0.000
AST (IU/L)	18.9±6	20.6±8.1	19.4±6.5	0.627
ALT (U/mL)	21.1±11.7	23.5±13.2	20.9±13	0.695
HDL (mg/dL)	43.1±10	45.5±10	49.8±13	0.074
Kolestrol (mg/dL)	186.2±45	195.9±48	185.8±37.9	0.621
TG (mg/dL)	256.9±95	193.4±95	127.4±68	0.004
LDL (mg/dL)	97.2±22.9	110.8±39.3	110.4±30.8	0.192
Tenascin-C (ng/ml)	1.890±0.625	1.266±0.313	0.884±0.267	0.000
GDF-15 (ng/ml)	1.311±0.577	0.955±0.318	0.678±0.161	0.000
Pentraxin-3 (ng/ml)	0.617±0.160	0.780±0.284	0.671±0.330	0.080

TN-C düzeyi en yüksek nöropatisi olan grupta bulundu. Nöropatisi olan grupta ortalama 1.890±0.625 ng/ml, diyabeti olup nöropatisi olmayan grupta 1.266±0.313 ng/ml, kontrol grubunda ise 0.884±0.267 ng/ml olarak saptanmış olup üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0.000). Ayrıca TN-C düzeyi ile HbA1c, AKŞ, TKŞ kreatinin ve trigliserid arasında pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla; p<0.05; r:0.505, r:0.422, r:0.339, r:0.332).

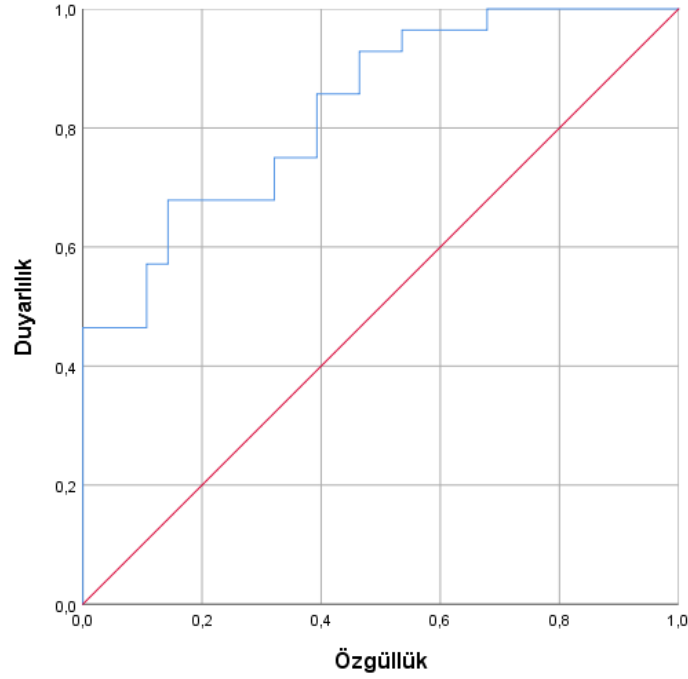


Şekil 4: TN-C Düzeyinin Gruplar Arasındaki Dağılımı



Şekil 5: TN-C ile HbA1c Korelasyon Grafiği

Diyabetik nöropati için yapılan ROC analizinde; TN-C'nin 1.163 cut-off değerinde; %85 duyarlılık ve %61 özgüllük ile nöropati varlığını tespit etmekte anlamlı olduğu görülmüştür (AUC:0.832, p:0.000)



Şekil 6: TN-C ROC Analizi

AUC	Cut-off	% Duyarlılık	% Özgüllük	p
0.832	1.311	%85	%61	0.000

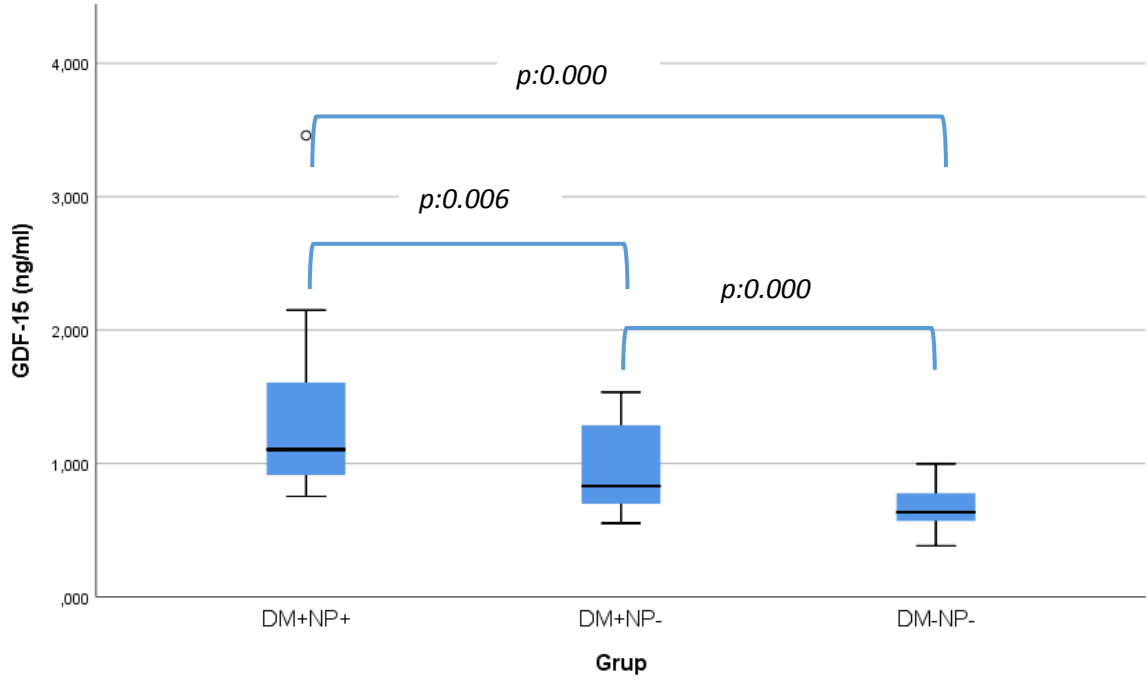
AUC:Eğri altı alan

GDF-15 düzeyi nöropatisi olan grupta ortalama 1.311 ± 0.577 ng/ml, diyabeti olup nöropatisi olmayan grupta 0.955 ± 0.318 ng/ml, kontrol grubunda ise 0.678 ± 0.161 ng/ml olarak saptanmış olup üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0.000).

Tablo 225: Nöropatiyi öngörmek için bakılan laboratuvar değerleri ve karakteristik özelliklerin tekli ve çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ve TN-C

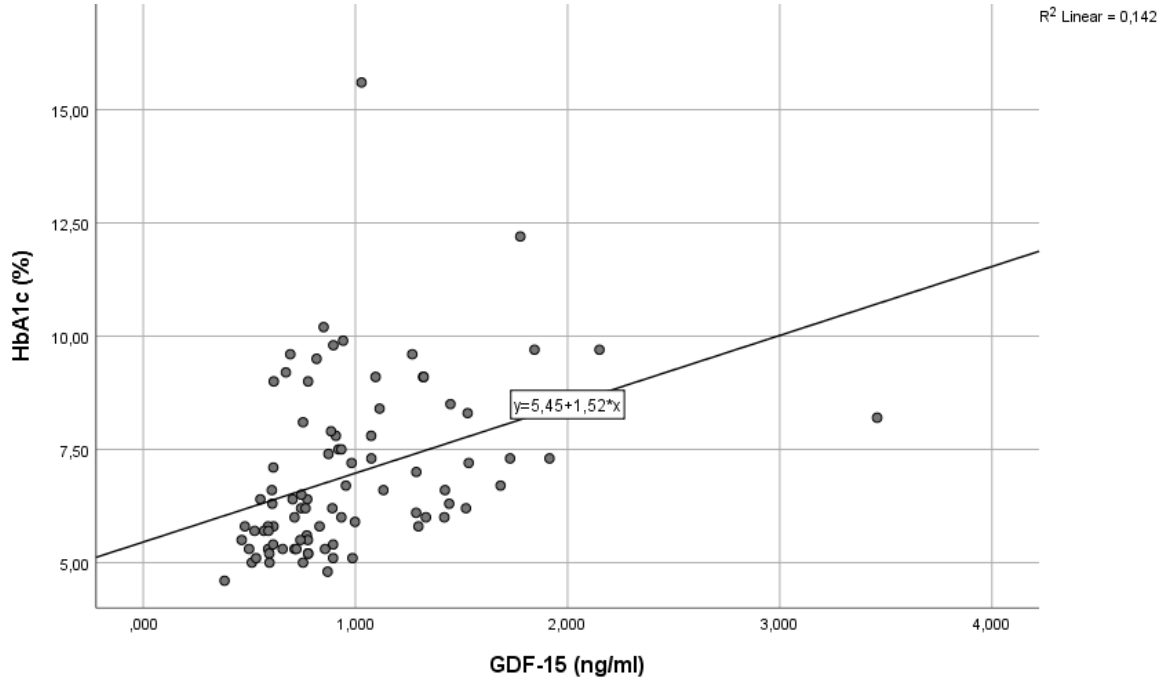
	Univariate			Multivariate		
	B	P	Std. Error	B	p	Std. Error
DM SÜRESİ	,410	,070	1,5 (0,9-2,3)	,351	,073	1,4 (1-1,9)
VKI	,352	,017*	1,4 (0,9-2,1)	,302	,071	1,3 (0,9-1,8)
HbA1C	1,984	,007*	7,2 (1,7-30,8)	1,817	,004*	6,1 (1,8-20,9)
ALBUMİNÜRİ	-,003	,432	0,9 (0,9-1,0)	-	-	-
KREATİNİN	1,120	,744	3,0 (0-25)	-	-	-
TRİGLİSERİD	,001	,842	1,0 (0,9-1,01)	-	-	-
TENASCİN-C	8,846	,010*	6949 (8-56840)	8,652	,008*	5724 (9-35080)

Çalışmamızda, nöropatinin bağımsız prediktörlerini bulmak için yaptığımız Univariate lojistik regresyon analizinde; VKİ [Beta (B) 0.352; p:0.017], HbA1C [Beta (B), 1.984; p: 0.007], TN-C [Beta (B), 8.846; p:0.010 değerlerinin nöropatiyi bağımsız olarak istatistiksel anlamlı öngördüğü saptandı. Multivariate lojistik regresyon analizinde ise HbA1C [Beta (B), 1.817; p:0.004] ile TN-C [Beta (B), 8.652; p: 0.008] birlikte nöropatiyi öngördüğü saptanmıştır.



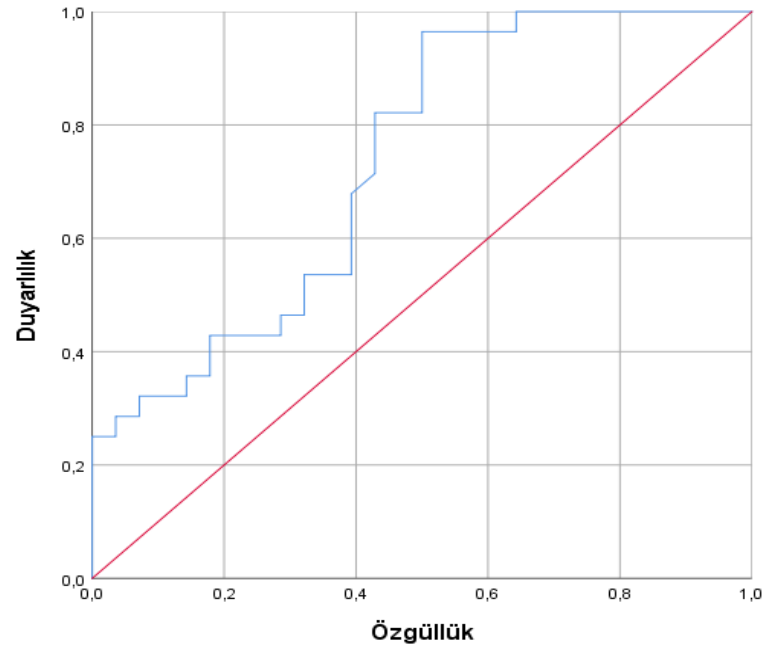
Şekil 7: GDF-15 Düzeyinin Gruplar Arasındaki Dağılımı

GDF-15 düzeyi; HbA1c, AKŞ ve TKŞ ile pozitif yönde korelasyon göstermekteydi, aralarındaki korelasyon istatistiksel olarak AKŞ ve TKŞ ile anlamlı düzeyde değilken, HbA1c ile gösterdiği korelasyon anlamlı düzeydeydi ($p:0,000$ $r:0,377$, $p:0,145$, $r:0,159$, $p:0,248$, $r:0,149$).



Şekil 8: GDF-15 Düzeyi ile HbA1c Korelasyonu

Diyabet tanısı olan hastalarda yapılan ROC analizinde; GDF-15'in 0.893 cut-off değerinde; %82 duyarlılık ve %58 özgüllük ile nöropati varlığını tespit etmekte anlamlı olduğu görülmüştür (AUC:0.734, p:0.003).



Şekil 9: GDF-15 ROC analizi

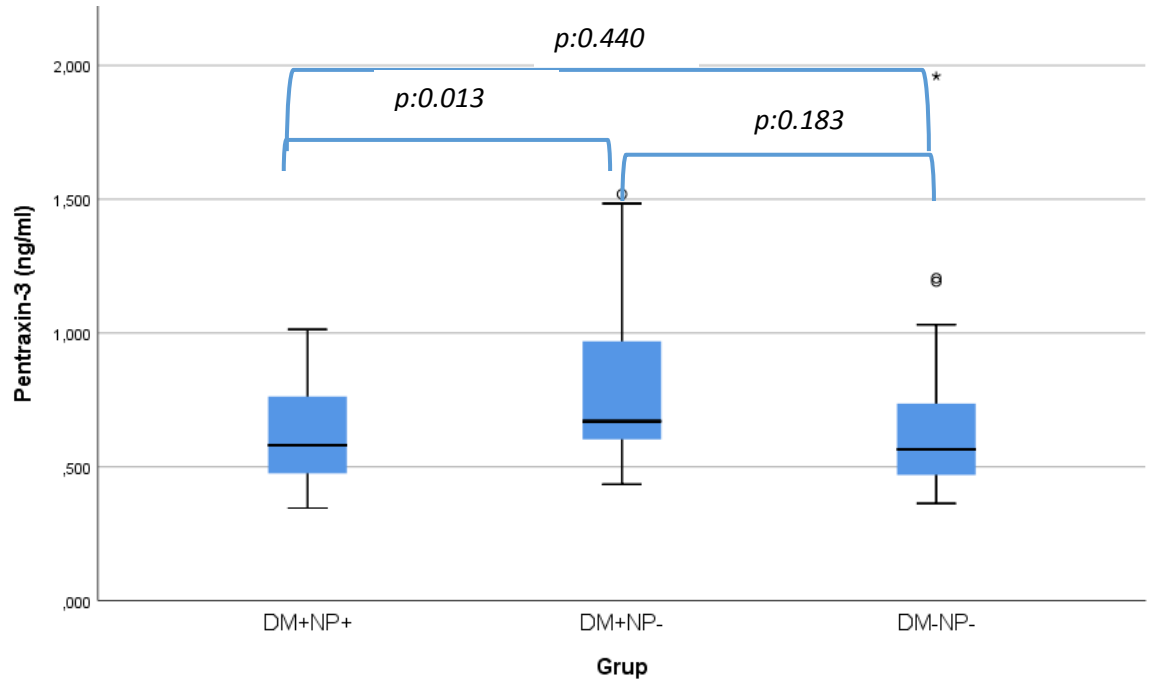
AUC	Cut-off	% Duyarlılık	% Özgüllük	P
0.734	0.893	%82	%58	0.003

Tablo 23: Nöropatiyi öngörmek için bakılan laboratuvar değerleri ve karakteristik özelliklerin tekli ve çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ve GDF-15

	Univariate			Multivariate		
	B	Sig.	Exp(B)	B	Sig.	Exp(B)
DM SÜRESİ	,164	,210	1,1 (0,9-1,5)	-	-	-
VKI	,089	,271	1,0 (0,9-1,2)	-	-	-
HbA1C	2,104	,003*	8,1 (2-32)	2,341	,002	10 (2,3-46)
ALBÜMİNÜRİ	-,013	,019*	,98 (0,97-0,99)	-,012	,020	0,98 (0,97-0,99)
KREATİNİN	,350	,908	1,4 (0-524)	-	-	-
TRİGLİSERİD	,002	,633	1,0 (0,9-1,0)	-	-	-
GDF-15	4,545	,031*	94 (1,5-5900)	4,500	,013	89 (2,5-3190)

Çalışmamızda, nöropatinin bağımsız prediktörlerini bulmak için yaptığımız Univariate lojistik regresyon analizinde; Albüminüri [Beta (B)-0.013; p:0.019], HbA1C [Beta (B), 2.104; p: 0.003], GDF-15 [Beta (B), 4,545; p:0.031 değerlerinin nöropatiyi bağımsız olarak istatistiksel anlamlı öngördüğü saptandı. Multivariate lojistik regresyon analizinde ise HbA1C [Beta (B), 2.341; p:0.002] ile GDF-15 [Beta (B), 4,500; p: 0.013] birlikte nöropatiyi öngördüğü saptanmıştır.

PTX-3 düzeyi ise nöropatisi olan grupta ortalama 0.617 ± 0.160 ng/ml, diyabeti olup nöropatisi olmayan grupta 0.780 ± 0.284 ng/ml, kontrol grubunda ise 0.671 ± 0.330 ng/ml olarak saptanmıştır ve üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p:0.080). Ancak grupların kendi arasında karşılaştırması yapıldığında DM'li hastalarda nöropatisi olmayan grupta PTX-3 düzeyi, nöropatisi olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti (p:0.013).



Şekil 100: Pentraxin-3 Düzeyinin Gruplar Arasındaki Dağılımı

5. TARTIŞMA

Diyabetes Mellitus (DM), dünyada en sık görülen metabolizma hastalığıdır. Dünyadaki yetişkin nüfusun %8,8' i (425 milyon kişi) diyabet hastasıdır ve bu rakamın 2045 yılına kadar 629 milyon kişiye ulaşacağı tahmin edilmektedir. Türkiye Avrupa Ülkeleri arasında %12,1 oran ile en yüksek insidansa sahip ülkedir². Artan diyabet prevalansı ile birlikte diyabetin sebep olduğu komplikasyonların görülme olasılığı da artmakta ve bu durum halk sağlığı için önemli morbidite ve mortalite sorunu olmaktadır. Diyabetik periferik nöropati (DPN); klinisyenleri tanı ve tedavi açısından zorlayan diyabetin önemli kronik mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Nöropatinin diğer nedenleri dışlandıktan sonra periferik sinir sistemi semptom ve bulgularının olması olarak tanımlanır⁴. DPN patofizyolojisi tam anlaşılamamakla birlikte vasküler, metabolik genetik, immün ve nörotropizm gibi birçok faktörün etyopatogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir⁵. DPN gelişiminde en önemli risk faktörleri diyabetin süresi, HbA1c düzeyi, ileri yaş, açlık kan şekeri düzeyi ve hipertansiyon varlığıdır. Bunlar dışında VKİ, trigliserid, kolesterol, sigara-alkol kullanımı, albüminüri gibi bazı bağımsız risk faktörleri de etiyolojide suçlanmıştır⁶¹.

Faisal ve Khaldoon tarafından yapılan yaklaşık 1477 diyabetik hastayı içeren ve DPN risk faktörlerini araştırdıkları çalışmada; ileri yaşın nöropatide önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir¹²⁹. Liu ve ark. yapmış olduğu DPN risk faktörlerini içeren 16 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde de ileri yaşın önemli risk faktörü olduğu ortaya koyulmuştur⁷³. Yapılan bazı çalışmalarda ise DPN'de ileri yaşın bir risk oluşturmadığı gösterilmiştir. Avrupa'da insülin bağımlı diyabetik hastalarda yapılan komplikasyonlar çalışmasında 1172 hasta nöropati risk faktörleri açısından değerlendirilmiş; diğer risk faktörleri açısından benzer gruplar oluşturulduğunda ileri yaşın nöropati açısından risk faktörü olmadığı gösterilmiştir¹³⁰. Bizim çalışmamızda da DPN'si olanlar ve olmayanlar arasında ortalama yaş ve nöropati arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Kontrol grubunda yaş ortalaması diyabetik olan hastalara göre daha düşüktü. Kontrol grubu ek hastalığı bulunmayan hasta grubundan seçildi. Bu farkın kronik hastalığı olmayan hastaların daha genç yaşa sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ylitalo ve ark. tarafından yapılan obezite ve DPN ilişkisini değerlendiren yaklaşık 2514 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, obezitenin DPN riskini 2,2 kat arttırdığı

gösterilmiştir¹³¹. Yapılan başka bir çalışmada ise DPN'nin VKİ'den çok artmış bel çevresi ile ilişkili olduğu, bel çevresinde her 1 cm'lik artışın nöropati gelişme riskinde %4 artış ile ilişkilendirilmiştir¹³². VKİ kişinin kilosunun boyun karesine oranlayarak bulunur, hastaların vücut yağ dağılımını yansıtmaz. Bu nedenle aynı VKİ'e sahip hastaların farklı bel çevresine sahip olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir. Bel çevresi yüksekliği, abdominal obezite aynı zamanda metabolik sendromun bir parçası olduğu için VKİ ile karşılaştırıldığında obeziteyi göstermede daha yararlı olabilir ve nöropati gelişiminde daha fazla etkiye sahiptir. Bizim çalışmamızda da gruplar arasında VKİ açısından anlamlı farklılık saptanmadı ancak bel çevresi DPN olan grupta en yüksek değere sahipti ve bel çevresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu. Bizim çalışmamız da bel çevresinin DPN açısından risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

Diyabet süresi, nöropatinin iyi bilinen bir risk faktörüdür. Tesfaye ve ark. tarafından yapılan yaklaşık 3250 hastayı içeren diyabetik nöropatinin risk faktörlerini araştırdıkları bir çalışmada diyabet süresinin yaştan bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir¹³³. Yapılan başka bir çalışmada da DPN prevalansının diyabet süresi, HbA1c, yaş, dislipidemi ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiş; nöropatisi olan grupta ortalama diyabet süresi 9 yıl, nöropatisi olmayanlarda ortalama diyabet süresi 3,5 yıl olup belirgin yüksek saptanmıştır¹³⁴. Bizim çalışmamızda da nöropatisi olan grupta diyabet süresi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

Kötü glisemik kontrolün, DPN gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya koyulmuştur^{133,134}. Ziegler ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada HbA1c'deki her %1'lik artışın DPN görülme riskinde yaklaşık %10-15'lik bir artış ile ilişkili olduğu hesaplanmıştır¹³². Bu nedenle sıkı glisemik kontrolün DPN insidansını azaltmada ve ilerlemesini yavaşlatmadaki etkinliği, birçok çalışmanın konusu olmuştur¹³⁵⁻¹³⁷. Yapılan bir çalışmada tanı anından itibaren 24 yıl takip edilen Tip 1 DM'li hastalardan kötü glisemik takibi olanlarda %64 oranında nöropati gelişmişken; iyi glisemik kontrolü olan hastalarda ise hiç nöropati izlenmemiştir¹³⁸. Bizim çalışmamızda da yukarıda bahsi geçen çalışmalarla uyumlu olarak nöropatisi olan grupta nöropatisi olmayan gruba göre açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve HbA1c istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamız da kötü glisemik kontrolün nöropati gelişiminde önemli bir yeri olduğunu desteklemektedir.

Literatürde dislipideminin DPN açısından risk faktörü olduğunu destekleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur¹³⁹⁻¹⁴¹. Hücre içi doymuş yağ asitlerinin artması nükleer faktör kappa-B yolunu aktive ederek reaktif oksijen radikallerini oluşturur böylece DN'nin ortaya çıkması ve ilerlemesinde önemli rolü olan oksidatif stresin oluşmasına katkı sağlar¹⁴². Tesfaye ve ark. yapmış olduğu yaklaşık 3250 hastayı içeren prospektif bir çalışmada total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri ile nöropati gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu, aynı çalışmada yapılan çok değişkenli regresyon analizinde ise sadece trigliserid yüksekliğinin nöropati gelişimi açısından risk oluşturduğu gösterilmiştir¹³⁰. Yüksek trigliserid düzeyi küçük myelinsiz aksonların kaybıyla ilişkilidir böylece DN oluşumunu destekler¹⁴³. Bizim çalışmamızda da nöropatisi olan grupta nöropatisi olmayan gruba göre trigliserid düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik mevcuttu. Gruplar arasında LDL, HDL ve total kolesterol düzeyleri ise benzerlik göstermektedir.

Büyüme Farklaşma Faktörü-15 (GDF-15), TGF- β süper ailesinin bir üyesidir. Dinlenme halindeki dokularda plazma konsantrasyonu 200 ila 1200pg/ml arasında değişmektedir¹⁴⁴. Ancak hipoksi, inflamasyon, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve doku yaralanmaları gibi çeşitli stres durumlarında yüksek seviyelere çıkar¹¹². Carstensen ve ark. tarafından yapılan 552 hastadan oluşan bir vaka kontrol çalışmasında, Tip 2 DM tanısı olan hastaların serum GDF-15 seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir¹⁴⁵. Yine başka bir çalışmada da diyabet tanısı olan hastalarda diyabet tanısı olmayan gruba göre GDF-15 düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur¹⁴⁶. Bao ve ark. ise yaklaşık 4360 kişiyi içeren bir çalışma sonucunda artan plazma GDF-15 seviyelerinin diyabet insidansı artışı ile ilişkili olduğunu bildirmiştir¹⁴⁷. Dostálová ve ark. tarafından obez kadınlarla yapılan bir çalışmada; Tip 2 DM'li obez kadınlarda serum GDF-15 konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir¹⁴⁸. Literatürde obezite ile serum GDF-15 seviyesinin ilişkisini belirten başka çalışmalar da mevcuttur^{149,150}. Tibor ve ark. yaptığı bir çalışmada GDF-15 düzeyinin artan yaş ile de ilişkili olduğunu ortaya koymuştur¹⁵¹. Bizim çalışmamızda GDF-15 düzeyi diyabeti olan grupta 0.955 ± 0.318 ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise 0.678 ± 0.161 ng/ml olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da belirtilen çalışmalar ile uyumlu olarak, Tip 2 DM tanısı olan hastaların serum GDF-15 seviyesinin sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde yüksek olduğu gösterilmiş bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

GDF-15, ateroskleroz için de bağımsız bir risk faktörüdür¹⁵². Brown ve ark. tarafından yapılan 27.628 sağlıklı kadının izlendiği prospektif bir çalışmada, başlangıç serum GDF-15 seviyesinin takiplerinde kardiyovasküler olay yaşayanlarda yaşamayanlara göre %2,7 artmış risk ile daha yüksek olduğunu gösterilmiştir¹⁵³. PLATO çalışmasında 16.876 akut koroner sendrom tanısı alan hasta çalışmaya dahil edildi ve hastalar yaklaşık 12 ay boyunca takip edildi. Hastaların ortalama serum GDF-15 düzeyleri 1550ng/l (1145-2219) olarak saptandı ve çalışmanın sonucunda ise yüksek GDF-15 seviyesinin koroner arter hastalığı, miyokart enfarktüsü, inme sebebiyle artmış mortalite ile ilişkisi gösterildi¹⁵⁴. Bizim çalışmamız sonucunda da kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda serum GDF-15 düzeyi, diğer hastalara göre daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir.

Merel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada GDF-15 düzeyinin Tip 2 DM'li hastalarda artan albüminüri ve azalan gfr ile ilişkili olduğu gösterilmiş aynı çalışmada non-diyabetik hipertansif hastalarda da mikroalbüminüri ile artan GDF-15 düzeyi ilişkisi saptanmıştır¹⁵⁵. Salman ve ark. tarafından diyabetik nefropatinin erken tespiti için yapılan bir çalışmada serum GDF-15 düzeyi azalan gfr ile ilişkili bulunmuştur¹⁵⁶. Diyabetik nefropatili hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise diyabetik nefropati progresyonu ile GDF-15 düzeyi arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir¹⁵⁷. Bizim çalışmamızda da artan serum GDF-15 düzeyi ile albüminüri pozitif korelasyon, gfr düzeyi ile ise negatif korelasyon saptanmıştır.

Yixin ve ark. tarafından yapılan Tip 2 diyabetli 402 hastanın dahil edildiği bir vaka kontrol çalışmasında GDF-15'in DRP ile ilişkisi incelenmiş, DRP'si olan grupta retinopatisi olmayan diyabetik hasta grubuna göre GDF-15 düzeyinde anlamlı artış gösterilmiştir¹⁵⁸. Yapılan başka bir çalışmada da Tip 2 DM hastalarında plazma GDF-15 konsantrasyonları ile etinopati arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir¹¹⁶. Falkowski ve ark. tarafından Tip 1 DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada GDF-15 düzeyi ile diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasındaki ilişki incelenmiş, sonuç olarak artan GDF-15 seviyesi ile diyabetik nefropati, DPN ve DRP arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir¹⁵⁹. Diyabetik hastalarda GDF-15'in periferik nöropati ile ilişkisini inceleyen bir çalışmada; GDF-15 düzeyi periferik nöropatisi olan hastalarda da anlamlı yüksek saptanmıştır¹⁶⁰.

GDF-15'in diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile ilişkisinde artan serum GDF-15 düzeyinin endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres ile olan bağlantısından kaynaklandığı düşünülebilir¹⁶¹. Ancak alta yatan mekanizmalar henüz net aydınlatılamamış olup daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Literatürde diyabetik nefropati ve DRP'nin GDF-15 ile ilişkisini inceleyen birçok çalışma mevcuttur^{156,157,159,162}. Ancak DNP ile ilişkisini inceleyen yeterli düzeyde çalışma bulunmamaktadır. Biz de bu çalışmamızda DPN ile GDF-15 düzeyi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık. Çalışmamız sonucunda; serum GDF-15 düzeyi, nöropatisi olan grupta ortalama $1.311 \pm 0.5 \text{ ng/ml}$, diyabeti olup nöropatisi olmayan grupta $0.955 \pm 0.3 \text{ ng/ml}$, kontrol grubunda ise $0.678 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$ olarak saptanmış olup üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Çalışmamızda Tip 2 DM'li bireylerde plazma GDF-15 konsantrasyonlarının, dnöropati ile pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda artan GDF-15 düzeyi ile nöropati şiddeti arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamız sonucunda GDF-15'in, Tip 2 DM'li hastalarda DPN'yi ayırt etmede önemli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. DPN ile artan serum GDF-15 düzeyi arasındaki altta yatan mekanizmaların araştırıldığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda DPN ile ilişkisini değerlendirdiğimiz diğer bir biyobelirteç ise TN-C'di. DPN'de wallerian dejenerasyon ile sinir liflerinde kayıp başlıca patolojik bulgudur^{163,164}. Sinir yaralanmasını takiben başarılı rejenerasyon için gereken elementlerden biri de hücre dışı matris (ECM) bileşimidir¹⁶⁵. TN-C, TNC geni tarafından kodlanan ekstraselüler matris glikoproteindir¹¹⁷. Hücrel yaralanmada hem inflamatuvar hem de fibrotik süreçlerde rol oynar. Bazı sitokinler aracılığıyla TN-C'nin proinflamatuvar ve anti inflamatuvar özellikleri ortaya çıkmaktadır¹¹⁹. TN-C normal yetişkin dokusunda bulunmaz veya çok düşük seviyededir, hücrel hasarın erken dönemlerini göstermede etkili olup inflamasyonun derecesi ile orantılı olarak artış göstermektedir¹²⁰. Peter ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada romatoid artrit, lupus, miyozit, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit hastalarında dolaşımdaki TN-C seviyelerinin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir¹⁶⁶. Yapılan çalışmalarda akut miyokart enfarktüsü, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon ve dilate kardiyomiyopati gibi bazı kardiyak hastalıklarda TN-C'nin serum veya plazma konsantrasyonlarında artış olduğu gösterilmiştir¹⁶⁷⁻¹⁷¹.

Vasanthi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Tip 2 DM'li hastalarda serum TN-C düzeyi ile akut koroner sendrom arasındaki ilişki araştırılmış ve sonucunda akut koroner sendromlu Tip 2 DM'li hastalarda serum TN-C düzeyinin kontrol grubuna göre önemli bir artış olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada serum TN-C seviyeleri ile serum CK, CKMB, HDL ve kan üre azotunun pozitif korelasyonu gösterilmiştir¹⁷². Gellen ve ark. tarafından yapılan bir çalışma TN-C'nin serum konsantrasyonunun, tüm nedenlere bağlı ölüm ve istenmeyen kardiyovasküler olaylar (MACE) ile ilişkisini gösterdi. Çalışmada 1.321 Tip 2 DM tanısı olan hastanın serum TN-C konsantrasyonları ölçüldü ve hastalar 89 ay boyunca takip edildi. TN-C konsantrasyonlarının, tüm nedenlere bağlı ölüm ve MACE ile ilişkili olduğu gösterildi. Yine aynı çalışmada daha yüksek serum TN-C düzeyi ileri yaş, daha uzun diyabet süresi ve DRP ile anlamlı şekilde ilişkiliydi¹⁷³. Literatürde TN-C ekspresyonun DRP ile ilişkisini gösteren başka çalışmalar da mevcuttur^{174,175}.

Jan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kronik böbrek hastalığı olanlarda kontrol hasta grubuna göre daha yüksek serum TN-C konsantrasyonu bulunmuş, TN-C'nin kronik böbrek hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir¹⁷⁶. Diyabetik nefropatili hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise TN-C'nin mikroalbuminüri başlangıcını tahmin etmede iyi bir prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir¹⁷⁷. Yapılan bir çalışmada 250 tip 2 DM tanısı olan hasta kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan iki gruba ayrılarak serum TN-C düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve TN-C düzeyi kardiyovasküler hastalığı olan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur¹⁷⁸. Yine aynı çalışmada TN-C düzeyi ile yaş ve bel çevresi pozitif korelasyon gösterirken, LDL ve eGFR ile negatif korelasyon saptanmıştır¹⁷⁸. Indumathi ve ark. tarafından yapılan diyabetik retinopatisi olan 38 hasta ve retinopatisi olmayan 38 hastayı karşılaştıran bir çalışmada serum periostin ve TN-C serum düzeyleri araştırılmış ve artan TN-C ile DRP arasındaki ilişki gösterilmiştir¹⁷⁹. Daha önce yapılan çalışmalarda TN-C'nin DRP ve diyabetik nefropati ile ilişkisi gösterilmiştir^{140,177}. Ancak literatürde plazma TN-C ile DPN ilişkisini inceleyen insanlarda yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Bizde çalışmamızda Tip 2 DM'li hastalarda nöropatisi olan ve olmayan gruplarda TN-C düzeylerini araştırdık. Çalışmamızda TN-C düzeyi; nöropatisi olan grupta ortalama 1.890 ± 0.6 ng/ml, diyabeti olup nöropatisi olmayan grupta 1.266 ± 0.3 ng/ml, kontrol grubunda ise 0.884 ± 0.2 ng/ml olarak saptanmış olup üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Diyabeti olan hastalarda TN-C düzeyinin arttığı gösterildi.

Diyabet tanısı olan hastalarda ise nöropatisi olan grupta serum TN-C düzeyinde nöropatisi olmayan gruba göre anlamlı yükseklik saptandı. Aynı zamanda TN-C düzeyi ile HbA1c, akş, tkş, kreatinin ve trigliserid arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuçlar bize TN-C'nin Tip 2 DM'li hastalarda nöropatiyi ayırt etmede önemli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ancak yüksek TN-C düzeylerinin DPN'nin bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğu bilinmemektedir. TN-C'nin diyabette ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonlardaki potansiyel rolünü aydınlatmak için daha fazla araştırma gereklidir.

PTX-3, pentraxin süper ailesine ait, multimerik yapı ile karakterize bir akut faz reaktanıdır. Pentraxinler yapı olarak kısa ve uzun pentraxinler olarak ikiye ayrılır. Crp, kısa pentraxinlerin prototipi; PTX-3 ise uzun pentraxinlerin prototipi olarak bilinmektedir¹⁰⁰. Mononükleer fagositler, dentritik hücreler, fibroblastlar, adipositler, düz kas hücreleri, endotel hücreleri gibi birçok farklı hücre tipi tarafından inflamatuvar duruma yanıt olarak sentezlenmektedir¹⁸⁰. Aynı zamanda bozulmuş endotel fonksiyonunu gösterir. Diyabetik nöropatinin patofizyolojisi oldukça karışıktır ve çeşitli inflamatuvar ve metabolik yollar ile ilişkilidir¹⁸¹. Hücrel strese yol açan herhangi bir faktör nöropatiye sebep olan inflamatuvar yanıtı tetikleyebileceğinden mekanizmayı belirlemek oldukça zordur¹⁸². Herder ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada diyabetik polinöropatinin subklinik inflamasyon belirteçleri olan CRP ve IL-6 ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğunu gösterilmektedir¹⁸³.

Yapılan çalışmalarda plazma PTX-3'nin obezite ve metabolik sendrom (MS) ile de ilişkili olduğu gösterilmiş^{184,185}. Karakaş ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada metabolik sendromu olan hastalarda serum PTX-3 anlamlı derece yüksek bulunmuş aynı zamanda MS şiddeti arttıkça serum PTX-3 seviyelerinin de arttığı gösterilmiştir¹⁸⁶. Khaled ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada DRP ile PTX-3 ilişkisi incelenmiş, serum PTX-3 düzeyinin DRP gelişiminde ve şiddetinde önemli rolü olduğu ortaya koyulmuştur¹⁸⁷. Yapılan başka bir çalışmada DRP olan ve olmayan hastalarda serum ve vitriöz PTX-3 düzeyleri araştırılmış, DRP olan grupta anlamlı derecede yükseklik saptanmıştır¹⁰⁴. Bunun aksine bazı çalışmalarda da retinopati ile serum PTX-3 arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır^{188,189}.

Ebu Seman ve ark. diyabetik nefropatisi olan ve olmayan DM'li hastalar ile normal glukoz toleransına sahip hastalarda PTX-3 seviyesini çalışmışlardır. Çalışma sonucunda diyabetik nefropatisi olmayan Tip 2 DM'li erkek hastaların, normal glukoz toleransına sahip gruba göre daha düşük PTX-3 seviyesine sahip olduğu gösterilmiştir. Diyabetik nefropatisi olan grupta ise diyabetik nefropatisi olmayan gruba göre plazma PTX-3 seviyesi düşük sonuçlanmıştır. Kadın hastalarda ise gruplar arasında PTX-3 seviyesinde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Ayrıca çalışmada normal glukoz toleransına sahip erkeklerde PTX-3 seviyesi ile BMI arasında ters korelasyon bulunmuştur. Çalışmada Malezyalı erkek hastalarda düşük plazma PTX-3 seviyesinin Tip 2 DM ve diyabetik nefropati ile ilişkisi gösterilmiştir¹⁹⁰. Bunun tersine Yılmaz ve ark. ise diyabetik nefropatisi olan hastalarda artmış serum PTX-3 düzeyini ve proteinüri ile korelasyonunu göstermiş, yaptıkları başka bir çalışmada ise yine proteinüri ile PTX-3 seviyelerinin ilişkili olduğunu, renin anjiyotensin sistemi blokajı yapılan hastalarda da PTX-3 seviyelerinin proteinüri ile birlikte korele azaldığını göstermişlerdir^{191,192}.

Salçını ve ark. tarafından diyabetik hastalarda yapılan çalışmada nöropatisi olan hastalarda nöropatisi olmayan hasta grubuna göre daha yüksek plazma PTX-3 seviyesi olduğu gösterilmiş aynı zamanda yüksek PTX-3 serum seviyesinin nöroseptif ağrının başlamasına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Aynı çalışmada diyabetik hastalarda serum PTX-3 seviyesi normal glukoz toleransına sahip olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur¹⁹³.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları ile PTX-3 ilişkisini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar göze çarpmaktadır. DPN ile PTX-3 arasındaki ilişkiyi kapsamlı olarak inceleyen yeterli çalışma literatürde yoktur. Bu nedenle biz çalışmamızda PTX-3'ün DPN ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Bizim çalışmamızda PTX-3 düzeyi; nöropatisi olan grupta ortalama $0.617 \pm 0.1 \text{ ng/ml}$, diyabeti olup nöropatisi olmayan grupta $0.780 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$, kontrol grubunda ise $0.671 \pm 0.3 \text{ ng/ml}$ olarak saptanmış olup üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. PTX-3; HbA1c, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve proteinüri düzeyi ile negatif korelasyon gösterdi ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Çalışmamızda beklenildiği gibi plazma PTX-3 düzeyi CRP ile anlamlı derecede pozitif korelasyon gösterdi.

Çalışmayı tasarlarken inflamatuvar duruma yanıt olarak salgılanan ve endotel disfonksiyonu ile yakın ilişkisi bulunan PTX-3'ün nöropatisi olan hastalarda artacağını öngörmekteydik. Ancak gruplar kendi arasında değerlendirildiğinde nöropatisi olan grupta plazma PTX-3 düzeyi diyabeti olup nöropatisi olmayan gruba göre anlamlı derecede düşük bulundu. Bu sonuç hipotezimiz ile çelişmekteydi.

Çalışmamızda nöropatisi olan hasta grubu ile nöropatisi olmayan hasta grubu arasında SGLT2 inhibitörü kullanımı açısından önemli ölçüde fark vardı. Literatürde SGLT2 inhibitörlerinin anti inflamatuvar etkileri ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır¹⁹⁴⁻¹⁹⁶. SGLT2 inhibitörleri inflamatuvar aracı moleküllerin (hsCRP, IL-6, TNF- α , IL-18 vb.) düzeyini azaltarak anti inflamatuvar etki göstermekte ve PI3K (fosfatidilinositol 3-kinaz) ve protein kinaz B yolağı ile oksidatif stresin azalmasına yardımcı olmaktadır, aynı zamanda endotel disfonksiyonu üzerine iyileştirici etkisi bulunmaktadır¹⁹⁷. Çalışmamızda nöropatili grubu oluşturan hastaların %50'si SGLT2 inhibitörü kullanmaktaydı. Nöropatisi olan hastalar; SGLT2İ kullanan ve kullanmayanlar olarak bir alt grup oluşturularak yapılan analizde; SGLT2İ kullanan grupta PTX-3 düzeyi 0,486 ng/ml, SGLT2İ kullanmayan grupta ise PTX-3 düzeyi 0,720 ng/ml olarak sonuçlandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. SGLT2 inhibitörleri, anti inflamatuvar ve anti oksidan etkisi ile PTX-3 düzeyini azaltmış ve nöropatisi olan grupta PTX-3 düzeyinin nöropatisi olmayan gruba göre düşük saptanmasında etkili olmuş olabilir.

Nöropatisi olan hasta grubunun %71,4'ü ALA, %14,2'i ise gabapentin kullanmaktaydı. Bu durum gruplar arasında önemli bir farklılığa yol açan diğer bir faktördü. ALA; ıspanak, domates, brokoli gibi bitkisel kaynaklarda, karaciğer, böbrek gibi de hayvansal kaynaklarda bulunan, doğal bir antioksidan bileşiktir. Güçlü anti inflamatuvar ve antioksidan özelliğe sahiptir. Nükleer faktör kappa B (NF- κ B), inflamatuvar yanıtta rol oynayan çeşitli gen ekspresyonlarının üzerinde indükleyici etkiye sahip bir transkripsiyon faktörüdür. ALA, NF- κ B yolağını inhibe ederek anti inflamatuvar etkisini gösterir¹⁹⁸. ALA kullanımı sonrası, CRP, IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar aracı moleküllerin azaldığını gösteren birçok çalışma literatürde mevcuttur¹⁹⁹⁻²⁰³. Bizim çalışmamızda da ALA kullanan nöropatisi olan hastalarda PTX-3 düzeyi; 0,547ng/ml, ALA kullanmayan nöropatisi olan grupta ise 0,792ng/mg olarak saptanmış olup ALA kullanan hastalarda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. ALA'nın anti inflamatuvar mekanizması ile serum PTX-3 düzeyi

azalttığını ve bu durumun nöropatisi olan grupta PTX-3 düzeyinin, nöropatisi olmayan diyabetik hasta grubuna göre daha düşük saptanmasında etkili olmuş olabilir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı ki bunlar; Çalışmamızda DPN'si olan ve olmayan grupların ayrımının yapılmasında UKTS ve MNTT testi kullanılmıştır. Bu iki testin duyarlılığı elektrofizyolojik incelemeye göre daha düşüktür. Bu durum çalışmamızın zayıf noktalarından biridir. Ayrıca gruplar içerisinde retinopati ve nefropatisi olan hastaların bulunması da çalışmamızın diğer bir zayıf noktasıdır. Retinopati ve nefropati varlığı gruplar arasındaki GDF-15, TN-C ve PTX-3 düzeylerine etki etmiş olabilir. Kontrol hastaların diyabetik hasta grubuna göre daha düşük yaş ortalamasına sahip olması çalışmamızın diğer bir zayıf noktasıdır. Hastaların arasındaki demografik veriler arasında fark olmaması, uygulanan tedaviler arasında belirgin çeşitlilik olmaması, biyokimyasal verilerin gruplar arasında farklılık göstermemesi, tüm hastaların muayenelerinin ve sorgulamalarının aynı araştırmacı tarafından yapılması çalışmamızın güçlü tarafları olarak gösterilebilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Dahiliye Polikliniğine başvuran hastalar arasından seçilen toplam 86 hasta ile yapıldı. Hastalar periferik distal simetrik polinöropati olan ve olmayan Tip 2 DM'li hastalar ve diyabet tanısı olmayan kontrol grubu olarak 3 gruba ayrılarak değerlendirildi. Tüm gruplarda TN-C, PTX-3 ve GDF-15 düzeyleri karşılaştırarak bu biyobelirteçlerin DPN etyopatogenezindeki rolünü ortaya koymayı amaçladık.

Sonuç olarak;

- ✓ Gruplar arasında medeni hal, VKİ, boy, kilo ve yağ oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Ortalama yaş kontrol grubunda daha düşüktü ancak nöropatisi olan ve olmayan gruba bakıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
- ✓ Nöropatisi olanların ortalama diyabet süresi 10 yıl; nöropatisi olmayanların 8 yıldır. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Bu durum bize diyabet süresi arttıkça nöropati gelişme riskinin arttığını göstermekteydi.
- ✓ Nöropatisi olan grupta HbA1c, açlık kan şekeri ve tokluk kan şekeri diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0.05$). DPN'si olan ve olmayan iki grup arasında DRP ve diyabetik nefropati varlığı açısından istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$). Bu durum bize kötü glisemik kontrolün nöropati gelişme riskini arttırdığını ve bununla eş zamanlı diyabetin diğer mikrovasküler komplikasyon riskini arttırdığını göstermekteydi.
- ✓ TN-C düzeyi, nöropatisi olan grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Ayrıca TN-C düzeyi ile HbA1c, AKŞ ve TKŞ arasında pozitif korelasyon saptandı. TN-C'nin 1.163 (ng/ml) cut-off değerinde; %85 duyarlılık ve %61 özgüllük ile nöropati varlığını tespit etmekte anlamlı olduğu görüldü. Ekim 2022 tarihine kadar yapılan çalışmalar literatürde tarandığında; çalışmamız DPN ve TN-C arasındaki ilişkiyi inceleyen insanlarda yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızın sonuçları bize TN-C'nin Tip 2 DM'li hastalarda nöropatiyi ayırt etmede önemli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Ancak yüksek TN-C düzeylerinin nöropatinin bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğu halen bilinmemektedir. TN-C'nin diyabette ve diyabetin mikrovasküler komplikasyonlardaki potansiyel rolünü aydınlatmak için daha fazla araştırma gereklidir.

- ✓ GDF-15 düzeyi, DPN'si olan grupta diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). GDF-15 düzeyi; HbA1c, AKŞ ve TKŞ ile pozitif yönde korelasyon göstermekteydi. GDF-15'in 0.893(ng/ml) cut-off değerinde; %82 duyarlılık ve %58 özgüllük ile nöropati varlığını tespit etmekte anlamlı olduğu görülmüştür (AUC:0.734, $p:0.003$). Çalışmamızda Tip 2 DM'li bireylerde plazma GDF-15 konsantrasyonlarının, nöropati ile pozitif yönde ilişkili olduğu aynı zamanda artan GDF-15 düzeyi ile nöropati şiddeti arasında pozitif korelasyonu gösterilmiştir. Çalışmamız GDF-15'in, Tip 2 DM'li hastalarda nöropatiyi ayırt etmede önemli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir ancak nöropati ile arasındaki ilişkiyi kesin olarak saptayabilmek için daha geniş hasta gruplu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
- ✓ PTX-3 düzeyi, Tip 2 DM'li hastalarda nöropatisi olmayan grupta nöropatisi olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.05$). Çalışmayı tasarlarken inflamatuvar duruma yanıt olarak salgılanan ve endotel disfonksiyonu ile yakın ilişkisi bulunan PTX-3'ün DPN'si olan hastalarda artacağını öngörmekteydik. Ancak tam tersi; nöropatisi olan grupta plazma PTX-3 düzeyi, nöropatisi olmayan gruba göre daha az bulundu. DPN olan hasta grubunda SGLT-2 inhibitörü ve ALA kullanımı nöropatisi olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksekti. SGLT-2 inhibitörleri ve ALA; anti-inflamatuvar etkisi olan ilaçlar olup inflamatuvar bir mediatör olan PTX-3 ün seviyesini azaltmış ve nöropatisi olan grupta daha az saptanmasına sebep olmuş olabilir. PTX-3'ün nöropati ile ilişkisi inceleyen gruplar arasında antiinflamatuvar ilaç kullanımı açısından farkın olmadığı, daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.

DPN; klinisyenleri tanı ve tedavi açısından zorlayan diyabetin önemli kronik mikrovasküler komplikasyonlarından biridir. Poliklinik şartlarında nöropati tarama testlerinin uygulanması veya elektrofizyolojik yöntemler ile nöropati taraması yapılması önemli iş gücü ve zamanı gerektirmektedir. TN-C ve GDF-15 markerlarının kolay

erişilebilir olması ve rutin laboratuvarıda uygulanabilmesiyle; klinisyene nöropatisi taramasında ve erken tanısında yol gösterecek biyobelirteçler olabileceğini düşünmekteyiz. TN-C, GDF-15 ve PTX-3' n; diyabetin tanı anında ve hastalığın seyrinde tekrarlayan ölçümlerinin yer aldığı, fazla hasta sayısına sahip daha büyük çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Association Ad. Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010;33:S62
2. 8. Idf:International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 8th Edition, Brussels Belgium 2017. Http://Www. Diabetesatlas. Org.
3. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı Ve Tedavi Kılavuzu Temd 9.Baskı. (1. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinçağ N , 2017 S:15-24
4. Pop-Busui R, Boulton Ajm, Feldman El, Et Al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement By The American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017;40(1):136-154.
5. Terzi M, Cengiz N, Onar Mk. ‘‘Diyabetik Nöropati’’ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tip Dergisi. 2004;21(1):39-49.
6. Brownlee M. The Pathobiology Of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism, Diabetes. 2005;54(6):1615-1625.
7. Edwards Jl, Vincent Am, Cheng Ht Feld, Diabetic Neuropathy: Mechanisms To Management :, 2008;120(1):1-34
8. Francesco Paneni, Joshua A. Beckman, Mark A. Creager, And Francesco Cosentino. Diabetes And Vascular Disease: Pathophysiology, Clinical Consequences, And Medical Therapy: Part I. Eur Heart J. 2013;34(31):2436-2446.
9. Dario Pitocco , Manfredi Tesauro , Rizzi Alessandro , Giovanni Ghirlanda And Carmine Cardillo Et Al, Oxidative Stress İn Diabetes: İmplications For Vascular And Other Complications. Int J Mol Sci. 2013;14(11):21525-21550.
10. Association Ad. 9. Microvascular Complications And Foot Care. Diabetes Care. 2015;38(Supp1):S58-S66.
11. Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi K, Ertur E, Vural Keskinler M, Et Al. Tip 2 Diyabetli Hastalarda Diyabetik Periferik Nöropati Sıklığı, İlişkili Faktörler Ve Farkındalık Durumunun Değerlendirilmesi. Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020;6(3):180-185.
12. Wh H, R Pb, Bh B, Et Al. Use Of The Michigan Neuropathy Screening Instrument As A Measure Of Distal Symmetrical Peripheral Neuropathy İn Type 1 Diabetes: Results From The Diabetes Control And Complications Trial/Epidemiology Of Diabetes Interventions And Complications. Diabet Med. 2012;29(7):937-944.
13. El F, Mj S, Pk T, Mb B, N C, Da G. A Practical Two-Step Quantitative Clinical And Electrophysiological Assessment For The Diagnosis And Staging Of Diabetic Neuropathy. Diabetes Care. 1994;17(11):1281-1289.

14. Young Mj, Boulton Ajm, Macleod Af, Williams Drr, Sonksen Ph. A Multicentre Study Of The Prevalence Of Diabetic Peripheral Neuropathy In The United Kingdom Hospital Clinic Population. *Diabetologia*. 1993;36(2):150-154.
15. Paralkar Vm, Vail Al, Grasser Wa, Et Al. Cloning And Characterization Of A Novel Member Of The Transforming Growth Factor-Beta/Bone Morphogenetic Protein Family. *J Biol Chem*. 1998;273(22):13760-13767.
16. Johnen H, Lin S, Kuffner T, Et Al. Tumor-Induced Anorexia And Weight Loss Are Mediated By The Tgf-Beta Superfamily Cytokine M μ c-1. *Nat Med*. 2007;13(11):1333-1340.
17. Midwood Ks, Hussenet T, Langlois B, Orend G. Advances In Tenascin-C Biology. *Cellular And Molecular Life Sciences*. 2011;68(19):3175
18. G μ naştı N, Balcı Ş, Tamer L. Pentraksinler. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;10(1):65-71. Accessed November 29, 2021.
19. Zlibut A, Bocsan Ic, Agoston-Coldea L. Pentraxin-3 And Endothelial Dysfunction. *Adv Clin Chem*. 2019;91:163-179.
20. National Diabetes Data Group. Classification And Diagnosis Of Diabetes Mellitus And Categories Of Glucose Tolerance. *National Diabet*.1999; 28:1039-57. 12.
21. Hatemi H: Diabetes Mellitusun Tarihcesi. *Aktuel Tip Dergisi* 1996; 7:497-499.
22. Watkins Pj, Drury Pl Hsd And İts Management 5th Ed. Bc 1996:3. S:3-16
23. Yöntem, A., Diabetes Mellitus Fizyoloji, Tanımlama, Sınıflama, Etiyopatogenez, Klinik Özellikler, İn Endokrinoloji Metabolizma Ve Diyabet, M. Özata, Editor. 2011 İtkistanbul P. 543 564.
24. Hatemi H. Diabetes Mellitus Tarihçesi, *Diabetes Mellitus* 1998 S357 359.
25. Lebovitz And He, Feinglos Mn. Sulfonylurea Drugs: Mechanism Of Antidiabetic Action And Therapeutic Usefulness. Accessed October 17, 2022. Vol1 No:3 S189-198
26. Powers , A.C., Diabetes Mellitus, İn Harrison's Principles Of Internal Medicine, A.S. Fauci, Et Al., Editors. 2013 Mghcnyork P. 2275 2280.
27. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F Us Et Al. P Based Study Of D And Risk Characteristics İn Tr Of The Turkish D Epidemiology Study (Turdep). *Dcare* 2002 S (9):1551 6 20.
28. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N Et Al. T Trends İn The Prevalence And Risk Factors Of Diabetes And Prediabetes İn T Adults. *Eje* 2013; 28 (2): 169 180 21.
29. Lear Sa, Teo K, Gasevic D, Zhang X, Poirier Pp, Rangarajan S Et Al. The Association Between Ownership Of Common Household Devices And Obesity And Diabetes İn High Middle And Low Income Countries. *Cmaj* 2014 M 4;186(4):258 66.

30. Temd Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2020 14. Baskı ,25 Haziran 2020
31. Lee Goldman, Andrew I. Schafer; Goldman's Cecil Medicine Güneş Tıp Kitabevleri 24.Baskı 2015: 1475-1504
32. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. Temel İç Hastalıkları. Güneş Kitabevleri 3.Baskı 2012: 2078-2151 24.
33. Papadakis M., Mcphee S Current Medical Diagnosis & Treatment Mc Graw Hill Education 2014 S:1150-1201
34. Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus (American Diabetes Association, Diabetes Care, 33,S62-69 2010.
35. Fang P, Shi M, Zhu Y, Bo P Zzt 2 Diabetes Mellitus As A Disorder Of Galanin Resistance. Egerontol 2016 J 7.
36. Kahn Cr, Weir Gc, King Gl, Jacopson Am, Moses Ac, Smith Rj. Joslin's Diabetes Mellitus. Yumuk M(Çev.Ed). İstanbul Medikal Yayıncılık, 2008 Ss 331 9.
37. Scott M. Grundy, James I. Cleeman, Stephen R, Karen A. Donato, Robert H. Eckel Baf Et All D And M Of The Msyndrome Circulation 2005;112:2735 2752.
38. Kasper Dl, Fauci As, Hauser S, Longo D, Jameson Jl, Loscalzo J. Harrison's Principles Of Internal Medicine 19th Ed. Usa: Mcgraw Hill Education; 2015
39. William C Knowler 1, Elizabeth Barrett-Connor, Sarah E Fowler, Richard F Hamman, John M Lachin, Elizabeth A Walker, David M Nathan, Diabetes Prevention Program Research Group, Et Al. Reduction İn The İncidence Of Type 2 Diabetes With Lifestyle İntervention Or Metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403.
40. Micossi P, Cristallo M, Librenti Mc, Et Al. Free-İnsulin Profiles After İntraperitoneal, İntramuscular, And Subcutaneous İnsulin Administration. Diabetes Care. 1986;9(6):575-578.
41. Vivinik A1, Mehrabyan A. Diabetic Neuropathies. Med Clin N Am. 2004;88.947–99.A1 Mad Neuropathies.
42. Eroğlu N. Dm, Un Komplikasyonlari, FÜ, Bölümü H. Derlema Makale-Review Paper. Vol 1.; 2018. Accessed April 30, 2021.
43. Olgun, N. (2003). Diyabette Kendi Kendine Takip İlkeleri. İçinde: Mt Yılmaz, M Bahçeci, Ma Büyükbese. Diabetes Mellitus'un Modern Tedavisi. Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul 67-80.
44. Olgun, N. (2002). Hipoglisemi Ve Hiperglisemi. İçinde: Erdoğan S(Editör). Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler, Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım 105-116.
45. Kraut Ja Fau - Madias Ne, Madias Ne. Lactic Acidosis. (1533-4406)

46. Defronzo R, Fleming Ga, Chen K Btam Associated Lactic Acidosis: C Perspectives On Causes And Risk. *Metabolism* 2016;65(2).
47. Andreoli Et. *Cecil Essentials Of Medicine*, Çev. Ed, 7. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2008:698-699.
48. Berry C, Tardif Jc Bmgc Heart Disease İn Patients With Diabetes: Part I Recent Advances İn Coronary Revascularization. *Jaccardiol* 2007;49(6):643 56.
49. Writing Team For The Diabetes Control And Complications Trial/Epidemiology Of Diabetes Interventions And Complications Research Group. The Diabetes Control And Complications Trial (Dcct). Design And Methodologic Considerations For The Feasibility Phas. *Diabetes* 2013;62(12):3976–3986
50. Ruta L. M., Magliano D. J., Lemesurier R., Taylor H. R., Zimmet P. Z., Shaw J. E. Prevalence Of Diabetic Retinopathy İn Type 2 Diabetes İn Developing And Developed Countries. *Diabetic Medicine* 2013; 30(4): 387-398.
51. World Health Organization. Definition, Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus And Its Complications: Report Of A Who Consultation. Part 1 D And Classification Of Diabetes Mellitus. 1999.
52. Arora Mk Sukm Mechanisms İn The Pathogenesis Of Diabetic Nephropathy: An Update. *Vpharmacol* 2013;58(4):259 71.
53. Önmez A. Diabetes Mellitus'ta Mikrovasküler Komplikasyonların Yönetimi. Vol 7.; 2017. Accessed April 30, 2021.
54. Kdigo 2012 Clinical Practice Guideline For The Evaluation And Management Of Chronic Kidney Disease. *J Kidney Int.*, 2013; Suppl 1.
55. Heng Lz, Comyn O, Peto T, Tadros C, Ng E, Sivaprasad S, Et Al. Diabetic Retinopathy: Pathogenesis, Clinical Grading Management And Future Developments. *Dmed* 2013;30(6):640 50.
56. 36. Yau Jw, Rogers Sl, Kawasaki R, Lamoureux El, Kowalski Jw, Bek T Et Al. G Prevalence And Major Risk Factors Of Diabetic Retinopathy. *Dcare* 2012;35(3):556 64.
57. 37. Tas A, Bayraktar M, Erdem U, Sobaci G Umd Hastalarda Retinopati Sıklığı Ve Risk Faktörleri. *Gtdergisi* 2005; 47(3): 164 74.
58. Dyck Pj, Kratz Km, Karnes Jl, Et Al. The Prevalence By Staged Severity Of Various Types Of Diabetic Neuropathy, Retinopathy, And Nephropathy İn A Population-Based Cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817-824.
59. Pirart J, Diabetes Mellitus And Its Degenerative Complications: A Prospective Study Of 4,400 Patients Observed Between 1947 And 1973 (Author's Transl) *Dmetab* 1977;3(2):97.

60. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Et Al. Prevalence Of Peripheral Neuropathy And Painful Peripheral Neuropathy In Turkish Diabetic Patients. *Journal Of Clinical Neurophysiology*. 2011;28(1):51-55.
61. Ertekin C. Diyabetik Nöropatiler. Santral Ve Periferik Emg Anatomifizyoloji-Klinik Türkiye 2006;211-28.
62. Vinik A1, Erbas T. Diabetic Autonomic Neuropathy. In: *Handbook Of Clinical Neurology*. Vol 117. Elsevier B.V.; 2013:279-294.
63. Fealey Rd, Low Pa, Thomas Je. Thermoregulatory Sweating Abnormalities In Diabetes Mellitus. *Mayo Clin Proc*. 1989;64(6):617-628.
64. Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P, Karanti A, Diakoumopoulou E, Katsilambros N. Sudomotor Dysfunction Is Associated With Foot Ulceration In Diabetes. *Diabetic Medicine*. 2009;26(3):302-305.
65. Vakil N, Van Zanten S V., Kahrilas P, Et Al. The Montreal Definition And Classification Of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus. *American Journal Of Gastroenterology*. 2006;101(8).
66. Petri M, Singh I, Baker C, Underkofler C, Rasouli N. Diabetic Gastroparesis: An Overview Of Pathogenesis, Clinical Presentation And Novel Therapies, With A Focus On Ghrelin Receptor Agonists. *J Diabetes Complications*. 2021;35(2).
67. Valdovinos Ma, Camilleri M, Zimmerman Br. Chronic Diarrhea In Diabetes Mellitus: Mechanisms And An Approach To Diagnosis And Treatment. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(7):691-702.
68. Kempler P, Amarenco G, Freeman R, Et Al. Management Strategies For Gastrointestinal, Erectile, Bladder, And Sudomotor Dysfunction In Patients With Diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):665-677.
69. Ioanid Cp, Noica N, Pop T. Incidence And Diagnostic Aspects Of The Bladder Disorders In Diabetics. *Eur Urol*. 1981;7(4):211-214.
70. Inman Ba, St. Sauver JI, Jacobson Dj, Et Al. A Population-Based, Longitudinal Study Of Erectile Dysfunction And Future Coronary Artery Disease. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(2):108-113.
71. Rota E, Morelli N. Entrapment Neuropathies In Diabetes Mellitus. *World J Diabetes*. 2016;7(17):342.
72. Feldman El, Nave Ka, Jensen Ts, Bennett Dlh. New Horizons In Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, And Pain. *Neuron*. 2017;93(6):1296-1313.
73. Liu X, Xu Y, An M, Zeng Q. The Risk Factors For Diabetic Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis. *Plos One*. 2019;14(2).

74. Callaghan Bc, Xia R, Reynolds E, Et Al. Association Between Metabolic Syndrome Components And Polyneuropathy In An Obese Population. *Jama Neurol.* 2016;73(12):1468-1476.
75. Sugimoto K, Yasujima M Ysr Of Advanced Glycation End, Products In Diabetic Neuropathy. *Cpdes.* 2008;14(10):953-61
76. Hosseini A Amd Neuropathy And Oxidative Stress:, Therapeutic Perspectives. *Omclongev.* 2013;2013:168039.
77. Sing R, Kishore L Kndpnep And Fdirectionspharmacologres 2014;80:21–35.
78. Pacher P, Obrosova Ig, Mabley Jg Scr Of Nitrosative Stress And, New Peroxynitrite In The Pathogenesis Of Diabetic Complications. *E,* 2005;12(3):267-75
79. Shakher J Smju On The Management Of Diabetic, 2 Polyneuropathies. *Diabetes Metab J.* 2012 Feb; 36(1): 6–12
80. Ropper, A.H. And R.H. Brown, Diabetic Neuropathy In A And V, Principiles Of Neurology. 2006 Mhcusa P. 1134 1136.
81. Dyck Pj, Sherman Wr, Hallcher Lm, Et Al. Human Diabetic Endoneurial Sorbitol, Fructose, And Myo-Inositol Related To Sural Nerve Morphometry. *Ann Neurol.* 1980;8(6):590-596.
82. Pj D, A L, Jl K, P O, R R. Fiber Loss Is Primary And Multifocal In Sural Nerves In Diabetic Polyneuropathy. *Ann Neurol.* 1986;19(5):425-439.
83. E L, Sd B. Altered Microvascular Reactivity To Endothelin-1, Endothelin-3 And Ng-Nitro-L-Arginine Methyl Ester In Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus. *Br J Pharmacol.* 1992;106(4):1035-1040.
84. M B. Biochemistry And Molecular Cell Biology Of Diabetic Complications. *Nature.* 2001;414(6865):813-820.
85. Diyabetik Nöropati Yenigün M. Ed. Her Yönüyle Diabetes. 2001;417-66 2.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
86. Association Ad. 11. Microvascular Complications And Foot Care: Standards Of Medical Care In Diabetes 2021. *Diabetes Care.* 2021;44(Supplement 1):S151-S167.
87. Hr F, Sp M, R H, B L. Correlation Of Michigan Neuropathy Screening Instrument, United Kingdom Screening Test And Electrodiagnosis For Early Detection Of Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15(1).
88. The Effect Of Intensive Diabetes Therapy On The Development And Progression Of Neuropathy. The Diabetes Control And Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med.* 1995;122(8):561-568.
89. Tkac I, Bril V. Glycemic Control Is Related To The Electrophysiologic Severity Of Diabetic Peripheral Sensorimotor Polyneuropathy. *Diabetes Care.* 1998;21(10):1749-1752.

90. Kikkawa Y, Kuwabara S, Misawa S, Et Al. The Acute Effects Of Glycemic Control On Nerve Conduction İn Human Diabetics. Clin Neurophysiol. 2005;116(2):270-274.
91. Lifestyle Management: Standards Of Medical Care İn Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S38-S50
92. Müller-Stich Bp, Fischer L, Kenngott Hg, Et Al. Gastric Bypass Leads To İmprovement Of Diabetic Neuropathy İndependent Of Glucose Normalization--Results Of A Prospective Cohort Study (Diasurg 1 Study). Ann Surg. 2013;258(5):760-766.
93. O'brien R, Johnson E, Haneuse S, Et Al. Microvascular Outcomes İn Patients With Diabetes After Bariatric Surgery Versus Usual Care: A Matched Cohort Study. Ann Intern Med. 2018;169(5):300-310.
94. Aring Am, Jones De, Falko Jm. Evaluation And Prevention Of Diabetic Neuropathy. Am Fam Physician. 2005;71(11):2123-2128. Accessed January 4, 2022
95. Diyabetik Nöropati Tedavisi. Accessed January 4, 2022. <https://Somepomed.Org/Articulos/Contents/Mobipreview.Htm?24/51/25393>
96. Hande Bayram Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi E, Öğrencisi L, Hatice Kübra Elçioğlu T, Hande Bayram E, Kübra Elçioğlu H. Diyabetik Nöropatiye Güncel Tedavi Yaklaşımları. Marmara Pharm J. 2016;20:252-262.
97. Ametov As, Barinov A, Dyck Pj, Et Al. The Sensory Symptoms Of Diabetic Polyneuropathy Are İmproved With Alpha-Lipoic Acid: The Sydney Trial. Diabetes Care. 2003;26(3):770-776.
98. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Et Al. Oral Treatment With Alpha-Lipoic Acid İmproves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The Sydney 2 Trial. Diabetes Care. 2006;29(11):2365-2370.
99. Bottazzi B, Bastone A, Doni A, Et Al. The Long Pentraxin Ptx3 As A Link Among İnnate İmmunity, İnflammation, And Female Fertility. Vol.112 I.4 October 2022
100. Breviaros F, D'aniello Em, Golay J, Et Al. Interleukin-1-İnducible Genes İn Endothelial Cells. Cloning Of A New Gene Related To C-Reactive Protein And Serum Amyloid P Component. 1992;267(31):22190-22197.
101. He X, Han B, Liu M. Long Pentraxin 3 İn Pulmonary İnfection And Acute Lung İnjury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2007;292(5):1039-1049.
102. Imai Y, Ohkubo T, Hozawa A, Et Al. Usefulness Of Home Blood Pressure Measurements İn Assessing The Effect Of Treatment İn A Single-Blind Placebo-Controlled Open Trial. J Hypertens. 2001;19(2):179-185.
103. Daigo K, Inforzato A, Barajon I, Et Al. Pentraxins İn The Activation And Regulation Of İnnate İmmunity. Immunol Rev. 2016;274(1):202-217.

104. Zhou W, Hu W. Serum And Vitreous Pentraxin 3 Concentrations In Patients With Diabetic Retinopathy. 2016;20(3):149-153.
105. Li B, Tian X, Guo S, Et Al. Pentraxin-3 And Adropin As Inflammatory Markers Of Early Renal Damage In Type 2 Diabetes Patients. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(11):2145-2152.
106. Donath My, Shoelson Se. Type 2 Diabetes As An Inflammatory Disease. *Nature Reviews Immunology* 2011 11:2. 2011;11(2):98-107.
107. Pickup Jc, Mattock Mb, Chusney Gd, Burt D. Niddm As A Disease Of The Innate Immune System: Association Of Acute-Phase Reactants And Interleukin-6 With Metabolic Syndrome X. *Diabetologia*. 1997;40(11):1286-1292.
108. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, Et Al. Inflammatory Cytokines And The Risk To Develop Type 2 Diabetes: Results Of The Prospective Population-Based European Prospective Investigation Into Cancer And Nutrition (Epic)-Potsdam Study. *Diabetes*. 2003;52(3):812-817.
109. Lakhal S, Talbot Np, Crosby A, Et Al. Regulation Of Growth Differentiation Factor 15 Expression By Intracellular Iron. *Blood*. 2009;113(7):1555-1563
110. Assadi A, Zahabi A, Hart Ra. Gdf15, An Update Of The Physiological And Pathological Roles It Plays: A Review. *Pflügers Archiv - European Journal Of Physiology* 2020 472:11. 2020;472(11):1535-1546
111. Wiklund Fe, Bennet Am, Magnusson Pke, Et Al. Macrophage Inhibitory Cytokine-1 (M1c-1/Gdf15): A New Marker Of All-Cause Mortality. *Aging Cell*. 2010;9(6):1057.
112. Emmerson Pj, Duffin Kl, Chintharlapalli S, Wu X. Gdf15 And Growth Control. *Front Physiol*. 2018;9:1712.
113. Eddy Ac, Trask Aj. Growth Differentiation Factor-15 And Its Role In Diabetes And Cardiovascular Disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;57:11-18.
114. Danta M, Barber Da, Zhang Hp, Et Al. Macrophage Inhibitory Cytokine-1/Growth Differentiation Factor-15 As A Predictor Of Colonic Neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):347-354.
115. Li J, Veltri Rw, Yuan Z, Christudass Cs, Mandecki W. Macrophage Inhibitory Cytokine 1 Biomarker Serum Immunoassay In Combination With Psa Is A More Specific Diagnostic Tool For Detection Of Prostate Cancer. *Plos One*. 2015;10(4).
116. Chung Jo, Park Sy, Cho Dh, Chung Dj, Chung My. Relationship Between Plasma Growth Differentiation Factor-15 Levels And Diabetic Retinopathy In Individuals With Type 2 Diabetes. *Sci Rep*. 2020;10(1).
117. Gulcher Jr, Nies De, Alexakos Mj, Et Al. Structure Of The Human Hexabrachion (Tenascin) Gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(21):9438-9442.

118. Orend G. Potential Oncogenic Action Of Tenascin-C In Tumorigenesis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(5):1066-1083.
119. Tucker Rp, Chiquet-Ehrismann R. The Regulation Of Tenascin Expression By Tissue Microenvironments. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1793(5):888-892.
120. Jones Pl, Rabinovitch M. Tenascin-C Is Induced With Progressive Pulmonary Vascular Disease In Rats And Is Functionally Related To Increased Smooth Muscle Cell Proliferation. *Circ Res.* 1996;79(6):1131-1142.
121. Vasanthi M, Adole Ps, Pandit Vr, Vinod Kv. Assessment Of Serum Tenascin-C And Growth Differentiation Factor-15 Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients With And Without Acute Coronary Syndrome. *J Med Biochem.* 2020;39(4).
122. Udalova Ia, Ruhmann M, Thomson Sjp, Midwood Ks. Expression And Immune Function Of Tenascin-C. *Crit Rev Immunol.* 2011;31(2):115-145.
123. Golledge J, Clancy P, Maguire J, Lincz L, Koblar S. The Role Of Tenascin C In Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Res.* 2011;92(1):19-28.
124. Zhao Yy, Lou L, Yang Kc, Et Al. Correlation Of Tenascin-C Concentrations In Serum With Outcome Of Traumatic Brain Injury In Humans. *Clin Chim Acta.* 2017;472:46-50.
125. Wang Lg, Huangfu Xq, Tao B, Zhong Gj, Le Z Di. Serum Tenascin-C Predicts Severity And Outcome Of Acute Intracerebral Hemorrhage. *Clin Chim Acta.* 2018;481:69-74.
126. Wiksten Jp, Lundin J, Nordling S, Et Al. Tenascin-C Expression Correlates With Prognosis In Gastric Cancer. *Oncology.* 2003;64(3):245-250.
127. Yuan W, Zhang W, Yang X, Zhou L, Hanghua Z, Xu K. Clinical Significance And Prognosis Of Serum Tenascin-C In Patients With Sepsis 11 Medical And Health Sciences 1103 Clinical Sciences. *Bmc Anesthesiol.* 2018;18(1):1-6.
128. Mitamura Y, Takeuchi S, Ohtsuka K, Matsuda A, Hiraiwa N, Kusakabe M. Tenascin-C Levels In The Vitreous Of Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 2002;25(10):1899.
129. Al-Mahroos F, Al-Roomi K. Diabetic Neuropathy, Foot Ulceration, Peripheral Vascular Disease And Potential Risk Factors Among Patients With Diabetes In Bahrain: A Nationwide Primary Care Diabetes Clinic-Based Study. *Ann Saudi Med.* 2007;27(1):25.
130. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton Sem, Et Al. Vascular Risk Factors And Diabetic Neuropathy. *N Engl J Med.* 2005;352(4):341-350.
131. Ylitalo Kr, Sowers Mf, Heeringa S. Peripheral Vascular Disease And Peripheral Neuropathy In Individuals With Cardiometabolic Clustering And Obesity: National Health And Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1642-1647.

132. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Prevalence Of Polyneuropathy In Pre-Diabetes And Diabetes Is Associated With Abdominal Obesity And Macroangiopathythe Monica/Kora Augsburg Surveys S2 And S3. *Diabetes Care*. 2008;31(3):464-469.
133. Tesfaye S, Stevens Lk, Stephenson Jm, Et Al. Prevalence Of Diabetic Peripheral Neuropathy And Its Relation To Glycaemic Control And Potential Risk Factors: The Eurodiab Iddm Complications Study. *Diabetologia*. 1996;39(11):1377-1384.
134. Bondar Ac, Popa Ar. Diabetic Neuropathy Prevalence And Its Associated Risk Factors In Two Representative Groups Of Type 1 And Type 2 Diabetes Mellitus Patients From Bihor County. *Maedica (Bucur)*. 2018;13(3):229.
135. Albers Jw, Herman Wh, Pop-Busui R, Et Al. Effect Of Prior Intensive Insulin Treatment During The Diabetes Control And Complications Trial (Dcct) On Peripheral Neuropathy In Type 1 Diabetes During The Epidemiology Of Diabetes Interventions And Complications (Edic) Study. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1090-1096.
136. Martin Cl, Albers Jw, Pop-Busui R. Neuropathy And Related Findings In The Diabetes Control And Complications Trial/Epidemiology Of Diabetes Interventions And Complications Study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31-38.
137. Dm N, S G, J L, Et Al. The Effect Of Intensive Treatment Of Diabetes On The Development And Progression Of Long-Term Complications In Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.
138. Ziegler D, Behler M, Schroers-Teuber M, Roden M. Near-Normoglycaemia And Development Of Neuropathy: A 24-Year Prospective Study From Diagnosis Of Type 1 Diabetes. *Bmj Open*. 2015;5(6).
139. Bondar Ac, Popa Ar. Diabetic Neuropathy Prevalence And Its Associated Risk Factors In Two Representative Groups Of Type 1 And Type 2 Diabetes Mellitus Patients From Bihor County. *Maedica (Bucur)*. 2018;13(3):229.
140. Al-Mahroos F, Al-Roomi K. Diabetic Neuropathy, Foot Ulceration, Peripheral Vascular Disease And Potential Risk Factors Among Patients With Diabetes In Bahrain: A Nationwide Primary Care Diabetes Clinic-Based Study. *Ann Saudi Med*. 2007;27(1):25.
141. Papanas N, Ziegler D. Risk Factors And Comorbidities In Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud*. 2015;12(1-2):48.
142. Perez-Matos Mc, Morales-Alvarez Mc, Mendivil Co. Lipids: A Suitable Therapeutic Target In Diabetic Neuropathy? *J Diabetes Res*. 2017;2017.
143. Smith Ag, Singleton Jr. Obesity And Hyperlipidemia Are Risk Factors For Early Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2013;27(5):436-442.

144. Xiao Qa, He Q, Zeng J, Xia X. Gdf-15, A Future Therapeutic Target Of Glucolipid Metabolic Disorders And Cardiovascular Disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;146:112582.
145. Carstensen M. Subclinical Inflammation And Type 2 Diabetes Mellitus In Longitudinal Cohort Studies. *Caphter1.2 S*:12-22
146. Shin My, Kim Jm, Kang Ye, Et Al. Association Between Growth Differentiation Factor 15 (Gdf15) And Cardiovascular Risk In Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *J Korean Med Sci*. 2016;31(9):1413-1418.
147. Bao X, Borné Y, Muhammad If, Et Al. Growth Differentiation Factor 15 Is Positively Associated With Incidence Of Diabetes Mellitus: The Malmö Diet And Cancer-Cardiovascular Cohort. *Diabetologia*. 2019;62(1):78-86.
148. Dostálová I, Roubíček T, Bártlová M, Et Al. Increased Serum Concentrations Of Macrophage Inhibitory Cytokine-1 In Patients With Obesity And Type 2 Diabetes Mellitus: The Influence Of Very Low Calorie Diet. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(3):397-404
149. Yuca Sa, Cimbek Ea, Şen Y, Et Al. The Relationship Between Metabolic Parameters, Cardiac Parameters And Mıc-1/Gdf15 In Obese Children. *Experimental And Clinical Endocrinology And Diabetes*. 2017;125(2):86-90.
150. Schernthaner-Reiter Mh, Kasses D, Tugendsam C, Et Al. Büyüme Farklılaşma Faktörü 15, Oral Glukoz Alımını Takiben Artar: Yemek Bileşimi Ve Obezitenin Etkisi. *Eur J*. 2016;175:623-631.
151. Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, Et Al. Circulating Concentrations Of Growth-Differentiation Factor 15 In Apparently Healthy Elderly Individuals And Patients With Chronic Heart Failure As Assessed By A New Immunoradiometric Sandwich Assay. *Clin Chem*. 2007;53(2):284-291.
152. Wang J, Wei L, Yang X, Zhong J. Ateroskleroz Ve Koroner Arter Hastalığında Büyüme Farklılaşma Faktörü 15'in Roller. *Journal Of The American Heart*. Published Online 2019. Accessed March 19, 2022. Vol8 No: 17
153. Brown D, Breit S, Buring J, Fairlie W, Bauskin A. Plazmada Makrofaj İnhibitör Sitokin-1 Konsantrasyonu Ve Kadınlarda Kardiyovasküler Olay Riski: İç İçe Bir Vaka Kontrol Çalışması. *The Lancet*. Volume 359, Issue 9324, 22 June 2002, Pages 2159-2163
154. Hagström E, James S, Bertilsson M. Büyüme Farklılaşma Faktörü-15 Seviyesi, Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Majör Kanama Ve Kardiyovasküler Olayları Öngörür: Plato Çalışmasının Sonuçları. *European Heart Journal* Vol.37, Is.16, 21 April 2016, Pages 1325–1333,
155. Hellemons Me, Mazagova M, Gansevoort Rt, Et Al. Growth-Differentiation Factor 15 Predicts Worsening Of Albuminuria In Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2340-2346.

156. Hussain S, Habib A, Hussain Ms, Najmi Ak. Potential Biomarkers For Early Detection Of Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;161.
157. Bidadkosh A, Lambooy Sph, Heerspink Hj, Et Al. Predictive Properties Of Biomarkers Gdf-15, Ntprobnp, And Hs-Tnt For Morbidity And Mortality In Patients With Type 2 Diabetes With Nephropathy. *Diabetes Care.* 2017;40(6):784-792.
158. Niu Y, Zhang W, Shi J, Et Al. The Relationship Between Circulating Growth Differentiation Factor 15 Levels And Diabetic Retinopathy In Patients With Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12.
159. Falkowski B, Rogowicz-Frontczak A, Szczepanek-Parulska E, Et Al. Novel Biochemical Markers Of Neurovascular Complications In Type 1 Diabetes Patients. *J Clin Med.* 2020;9(1).
160. Hicks Cw, Wang D, Daya Nr, Et Al. Associations Of Cardiac, Kidney, And Diabetes Biomarkers With Peripheral Neuropathy Among Older Adults In The Atherosclerosis Risk In Communities (Aric) Study. *Clin Chem.* 2020;66(5):686.
161. Schlittenhardt D, Schober A, Strelau J, Et Al. Involvement Of Growth Differentiation Factor-15/Macrophage Inhibitory Cytokine-1 (Gdf-15/Mic-1) In Oxldl-Induced Apoptosis Of Human Macrophages In Vitro And In Arteriosclerotic Lesions. *Cell Tissue Res.* 2004;318(2):325-333.
162. Chung Jo, Park Sy, Cho Dh, Chung Dj, Chung My. Relationship Between Plasma Growth Differentiation Factor-15 Levels And Diabetic Retinopathy In Individuals With Type 2 Diabetes. *Sci Rep.* 2020;10(1).
163. Thomas P, Lascelles R. Diyabetik Nöropatinin Patolojisi. *Qjm: An International Journal Of.* Vol.35, I- 4, October 1966, P: 489–509
164. Dyck Pj, Karnes Jl, O'brien P, Okazaki H, Lais A, Engelstad Jn. The Spatial Distribution Of Fiber Loss In Diabetic Polyneuropathy Suggests Ischemia. *Ann Neurol.* 1986;19(5):440-449.
165. Rummel L, Orthopaedics Rgco In, 2004 Undefined. Peripheral Nerve Repair: A Review. *Current Opinion In Orthopaedics: August 2004- Volume 15- Issue 4- Pp 215-219*
166. Page Th, Charles Pj, Piccinini Am, Nicolaidou V, Taylor Pc, Midwood Ks. Raised Circulating Tenascin-C In Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(6):1-9.
167. Terasaki F, Okamoto H, Onishi K, Sato A. Daha Yüksek Serum Tenascin-C Seviyeleri, Dilate Kardiyomiyoopati Hastalarda Kalp Yetmezliği, Sol Ventrikül Disfonksiyonu ve Yeniden Şekillenmenin Ciddiyetini Yansıtır. *Circulation Journal* Vol.71 I.3 2007
168. Schumann C, Lepper Pm, Frank H, Et Al. Circulating Biomarkers Of Tissue Remodelling In Pulmonary Hypertension. *B İomarkers,* 15:6, 523-532

169. Hasegawa M, Yoshida T, Sudo A. Tenascin-C in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *Front Immunol.* 2020 Sep 30; 11:577015. doi: 10.3389/fimmu.2020.577015. PMID: 33101302; PMCID: PMC7554343.
170. Celik A, Kocyigit I, Calapkorur B, Et Al. Tenascin-C, Akut Pulmoner Tromboemboli Habercisi Olabilir. *Vol.18(2011) No.6 P.487*
171. Imanaka-Yoshida K, Aoki H. Tenascin-C And Mechanotransduction In The Development And Diseases Of Cardiovascular System. *Front Physiol.* 2014;5 Jul.
172. Vasanthi M, Adole Ps, Pandit Vr, Vinod Kv. Assessment Of Serum Tenascin-C And Growth Differentiation Factor-15 Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients With And Without Acute Coronary Syndrome. *J Med Biochem.* 2020;39(4):460-466.
173. Gellen B, Thorin-Trescases N, Thorin E, Et Al. Serum Tenascin-C Is Independently Associated With Increased Major Adverse Cardiovascular Events And Death In Individuals With Type 2 Diabetes: A French Prospective Cohort. *Diabetologia.* 2020;63(5):915-923.
174. Dong Y, Noda K, Murata M, Et Al. Localization Of Acrolein-Lysine Adduct In Fibrovascular Tissues Of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Curr Eye Res.* 2017;42(1):111-117.
175. Castellon R, Hamdi Hk, Sacerio I, Aoki Am, Cristina Kenney M, Ljubimov A V. Effects Of Angiogenic Growth Factor Combinations On Retinal Endothelial Cells. *Exp Eye Res.* 2002;74(4):523-535.
176. Hörstrup Jh, Gehrmann M, Schneider B, Et Al. Elevation Of Serum And Urine Levels Of Timp- 1 And Tenascin In Patients With Renal Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2002;17(6):1005-1013.
177. Yamashita S, Shinozaki T, Murata H, Matsuyama Y, Babazono T. Panel Of Novel Urine Biomarkers For Incident Microalbuminuria In People With Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic Medicine.* 2020;37(11):1910-1918.
178. Li M, Wu M, Zhu H, Et Al. Serum Tenascin-C And Alarin Levels Are Associated With Cardiovascular Diseases In Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Endocrinol.* 2022;2022.2009724.
179. Indumathi A, Senthilkumar Gp, Jayashree K, Ramesh Babu K. Assessment Of Circulating Fibrotic Proteins (Periostin And Tenascin -C) In Type 2 Diabetes Mellitus Patients With And Without Retinopathy. *Endocrine.* 2022;76(3):570-577.
180. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins In Innate Immunity: From C-Reactive Protein To The Long Pentraxin Ptx3. *J Clin Immunol.* 2008;28(1):1-13.
181. Said G. Diabetic Neuropathy--A Review. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(6):331-340.

182. Hotamisligil Gs, Erbay E. Nutrient Sensing And Inflammation In Metabolic Diseases. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(12):923-934.
183. Herder C, Lankisch M, Ziegler D, Et Al. Subclinical Inflammation And Diabetic Polyneuropathymonica/Kora Survey F3 (Augsburg, Germany). *Diabetes Care*. 2009;32(4):680-682.
184. Miyamoto T, Qureshi Ar, Heimbürger O, Et Al. Inverse Relationship Between The Inflammatory Marker Pentraxin-3, Fat Body Mass, And Abdominal Obesity In End-Stage Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(12):2785-2791.
185. Osorio-Conles O, Guitart M, Chacón Mr, Et Al. Plasma Ptx3 Protein Levels Inversely Correlate With Insulin Secretion And Obesity, Whereas Visceral Adipose Tissue Ptx3 Gene Expression Is Increased In Obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301(6).
186. Karakas Mf, Buyukkaya E, Kurt M, Et Al. Serum Pentraxin-3 Levels Are Associated With The Severity Of Metabolic Syndrome. *Med Princ Pract*. 2013;22(3):274-279.
187. Elbana Ka, Salem Hm, Abdel Fattah Nr, Etman E. Serum Pentraxin 3 Level As A Recent Biomarker Of Diabetic Retinopathy In Egyptian Patients With Diabetes. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2361-2364.
188. Hokazono K, Belizário Fs, Portugal V, Messias-Reason I, Nisihara R. Mannose Binding Lectin And Pentraxin 3 In Patients With Diabetic Retinopathy. *Arch Med Res*. 2018;49(2):123-129.
189. Güngel H, Erdenen F, Pasaoglu I, Sak D, Ogreden T, Kilic Muftuoglu I. New Insights Into Diabetic And Vision-Threatening Retinopathy: Importance Of Plasma Long Pentraxine 3 And Taurine Levels. *Curr Eye Res*. 2021;46(6):818-823.
190. Abu Seman N, Witasp A, Wan Mohamud Wn, Et Al. Evaluation Of The Association Of Plasma Pentraxin 3 Levels With Type 2 Diabetes And Diabetic Nephropathy In A Malay Population. *J Diabetes Res*. 2013;2013.
191. Yilmaz Mı, Axelsson J, Sonmez A, Et Al. Effect Of Renin Angiotensin System Blockade On Pentraxin 3 Levels In Type-2 Diabetic Patients With Proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):535-541.
192. Suliman Me, Yilmaz Mı, Carrero Jj, Et Al. Novel Links Between The Long Pentraxin 3, Endothelial Dysfunction, And Albuminuria In Early And Advanced Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(4):976-985.
193. Salcini C, Atasever-Arslan B, Sunter G, Et Al. High Plasma Pentraxin 3 Levels In Diabetic Polyneuropathy Patients With Nociceptive Pain. *Tohoku J Exp Med*. 2016;239(1):73-79.

194. Li X, Römer G, Kerindongo Rp, Et Al. Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors Ameliorate Endothelium Barrier Dysfunction Induced By Cyclic Stretch Through Inhibition Of Reactive Oxygen Species. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11).
195. Ala M. Sgl2 Inhibition For Cardiovascular Diseases, Chronic Kidney Disease, And Nafld. *Endocrinology.* 2021;162(12).
196. Kang Y, Zhan F, He M, Liu Z, Song X. Anti-İnflammatory Effects Of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 İnhibitors On Atherosclerosis. *Vascul Pharmacol.* 2020;133-134.
197. Alshnbari As, Millar Sa, O'sullivan Se, Idris I. Effect Of Sodium-Glucose Cotransporter-2 İnhibitors On Endothelial Function: A Systematic Review Of Preclinical Studies. *Diabetes Ther.* 2020;11(9):1947-1963.
198. Haghighatdoost F, Hariri M. The Effect Of Alpha-Lipoic Acid On İnflammatory Mediators: A Systematic Review And Meta-Analysis On Randomized Clinical Trials. *Eur J Pharmacol.* 2019; 849:115-123.
199. Khabbazi T, Mahdavi R, Safa J. Hemodiyalizde Son Dönem Böbrek Hastalığı Olan Hastalarda Alfa-Lipoik Asit Takviyesinin İnflamasyon, Oksidatif Stres ve Serum Lipid Profili Düzeyleri Üzerine Etkileri. *Journal Of Renal Nutrision Vol.22 Is.2 March2012 P.244-250*
200. Huerta A, Prieto-Hontoria P, Sáinz N. Tek Başına veya Eikosapentaenoik Asit ile Kombinasyon Halinde A-Lipoik Asit Takviyesi, Sağlıklı Kilolu Veya Obez Kadınların İnflamatuar Durumunu Modüle Eder. *The Journal Of Nutrition, Vol.146, Iss.4, April 2016, Pages 889s–896s*
201. Zhang Y, Han P, Wu N, Et Al. Antioksidatif ve Antiinflamatuvar Etkiler Yoluyla A-Lipoik Asit Tarafından Lipid Anormalliklerinin İyileştirilmesi. *Obesity.* 2011;19(8):1647-1653.
202. Sardu C, Santulli G, Santamaria M, Barbieri M. Alfa Lipoik Asidin Çoklu Sitokinler ve Biyobelirteçler Üzerindeki Etkileri ve Kateter Ablasyonundan Sonraki 1 Yıl İçinde Atriyal Fibrilasyonun Tekrarlaması. *The American Journal Of Cardiology Volume 119, Issue 9, 1 May 2017, Pages 1382-1386*
203. Hegazy S, Tolba O, Mostafa T, Eid M. Alfa-Lipoik Asit, Tip 1 Diyabetli Asemptomatik Hastalarda Subklinik Sol Ventrikül Disfonksiyonunu İyileştirir. Diyabetiklerin İncelemesi. *Rev Diabet Stud.* 2013 Spring; 10(1): 58–67.