

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

**PERİFERİK DİYABETİK NÖROPATİYE SAHİP OLAN VE
OLMAYAN TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA
TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Ertuğrul DEMİREL
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Ayhan KARAKOÇ**

**ANKARA
ŞUBAT 2019**

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PERİFERİK DİYABETİK NÖROPATİYE SAHİP OLAN VE
OLMAYAN TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA
TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Ertuğrul DEMİREL
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet Ayhan KARAKOÇ

ANKARA
ŞUBAT 2019



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ertuğrul Demirel
Baba Adı	Saim
Doğum Yeri/Tarihi	Keçiören
Diploma Tarihi / Diploma No	30.06.2012 / 4813
Mezun Olduğu Fakülte	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları
İhtisas Süresi	Yıl: 4,5 Ay:54
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: PERİFERİK DİYABETİK NÖROPATİYE SAHİP OLMAYAN TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA VE PERİFERİK DİYABETİK NÖROPATİYE SAHİP TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

JÜRİ KARARI: İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Ertuğrul Demirel'in "PERİFERİK DİYABETİK NÖROPATİYE SAHİP OLMAYAN TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA VE PERİFERİK DİYABETİK NÖROPATİYE SAHİP TİP 2 DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI" isimli tezi uzmanlık tezi olarak kabul edilmiş ve başarılı bulunmuştur. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN

Prof. Dr. M. Ayhan KARAKOÇ
Doç. Dr. Mehmet Ayhan KARAKOÇ
T.C. Gazi Üniversitesi
İç Hastalıkları Endokrinoloji Öğrt. Üyesi
Dip. No: 725 Dip. Tes. No: 62373

ÜYE

Prof. Dr. İlhan Yetkin

Prof. Dr. İlhan YETKİN
T.C. Gazi Üniversitesi
Gazi Hastahanesi
İç Hast. Endokrinoloji ve Metabolizma Öğrt. Üyesi
Dip. No: 5131 Dip. Tes. No: 29222

ÜYE

Doç. Dr. Ceyla Konca Değertekin

Doç. Dr. Ceyla KONCA DEĞERTEKİN
Uluk Üni. Tıp Fak. D. İbrahim Ege Hast.
Endokrinoloji ve Metabolizma Hast. 4 B D
Dip. No: 06-352-106 Dip. Tes. No: 153338

TEŞEKKÜR

4 Yıllık eğitim s¼recinde desteklerini ve ilgilerini ¼đrencilerinden eksik etmeyen baŐta Anabilim Dalı BaŐkanımız Prof. Dr. Turgay Arınsoy ve t¼m kıymetli hocalarıma;

Tez alıŐmamızdaki katkı ve değerli g¼r¼Őlerinden dolayı tez hocam Prof. Dr. M. Ayhan Karakoç'a, biyokimyasal analiz konusundaki desteği sebebi ile Doç. Dr. ¼zlem G¼lbahar'a;

Beni bug¼nlere getiren sevgili ailem ve her daim yanımda olan sevgili eŐim K¼bra DurmuŐ Demirel'e en içten dileklerimle teşekkür ediyorum.

Dr.Ertuğrul Demirel

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	iii
TABLolar DİZİNİ	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Diabetes Mellitus	4
2.1.1 Tanımı.....	4
2.1.2 Tarihçe	4
2.1.3 Epidemiyoloji.....	5
2.1.4 Tanı Kriterleri ve Sınıflama.....	8
2.1.5 Diyabetin Komplikasyonları	9
2.2 Tiyol-Disülfid Dengesi.....	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1 Çalışma Dizaynı	35
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	35
3.3. Dışlama Kriterleri.....	36
3.4 Veri Toplama ve Hastaların Değerlendirilmesi	36
4.BULGULAR	39
5.TARTIŞMA	45
8.ÖZET.....	75
9.ABSTRACT	77
10.ÖZGEÇMİŞ	79

KISALTMALAR

ADA	: American Diabetes Association
AGE	: Advanced Glycation End Products (İleri Glikozilasyon Ürünleri)
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
DM	: Diabetes Mellitus
DKA	: Diyabetik Ketoasidoz
DPN	: Diyabetik Periferel Nöropati
DPP 4	: Dipeptidil Peptidaz 4
DSPN	: Distal Simetrik Polinöropati
EDICT	: Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLP-1	: Glucagon Like Peptid 1
HDL	: High Density Lipoprotein
HHD	: Hiperglisemik Hiperosmolar Durum
HT	: Hipertansiyon
IDF	: International Diabetes Foundation (Uluslararası Diyabet Vakfı)
IL 18	: İnterlökin 18
IL 1B	: İnterlökin 1 beta
KAH	: Koroner Arter Hastalığı

LA	: Laktik Asidoz
LDL	: Low Density Lipoprotein
MNTT	: Michigan Nöropati Tarama Testi
NADP	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Redükte Form
NF Kappa Beta	: Nuclear Factor Kappa Beta
NLRP-3	: NLR Family Pyrin Domain Containing 3
NO	: Nitrik Oksit
PAI 1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
PARP	: Poli ADP Riboz Polimeraz
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi
RAGE	: The Receptor of Advanced Glycation End Products
RNS	: Reactive Nitrogen Species (Reaktif Nitrojen Ürünleri)
ROS	: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Ürünleri)
SGLT 2	: Sodium Glucose Transporter 2
SVO	: Serebrovasküler Olay
TURDEP	: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Çalışması
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TGF Beta	: Transforming Growth Factor Beta
TZD	: Tiazolidindion
UDPG1cNAc	: Üridin Difosfat-N-Asetil Glikozamin
UKST	: United Kingdom Screening Test (Birleşik Krallık Tarama Testi)

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Hipoglisemi Sınıflaması.....	12
Tablo 2: Diyabetin Kronik Komplikasyonları.....	12
Tablo 3: Diyabetik Nöropati Sınıflaması	19
Tablo 4: Distal Simetrik Polinöropati Tipleri, Özellikleri ve Muayene Yöntemleri ..	21
Tablo 5: Michigan Nöropati Tarama Testi, Semptom Anketi.....	26
Tablo 6: Michigan Nöropati Tarama Testi, Fizik İnceleme Formu	27
Tablo 7: Birleşik Krallık Tarama Testi, Semptom Sorgulama Formu.....	29
Tablo 8: Birleşik Krallık Tarama Testi, Muayene Skorlaması	30
Tablo 9: Total Tiyol, Native Tiyol ve Disülfidin Biyokimyasal Şematizasyonu	34
Tablo 10: Nöropatisi Olanlar İle Olmayanların Demografik Ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması	39
Tablo 11: Nöropatisi Olanlar İle Olmayanların Oral Antidiyabetik Ve İnsülin Kullanım Oranlarının Karşılaştırılması.....	40
Tablo 12: Nöropatisi Olanlar İle Olmayanların Laboratuar Değerlerinin Karşılaştırılması	41
Tablo 13: Nöropatisi Olanlar İle Olmayanların Tiyol-Disülfid Homeostazı Açısından Karşılaştırılması	42
Tablo 14: Tiyol-Disülfid Homeostazının Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması.....	43
Tablo 15: Native Tiyol İle Korelasyon Analizi	44

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus(DM) hiperglisemi ile seyreden bir grup metabolik bozukluğun genel adıdır(1). Çağımızda gündelik hayatın giderek sedanter tarza kayması, gıdaya ulaşımın kolaylaşması gibi etkenler ile diyabet prevalansı giderek artmaktadır. Dünya genelinde, 1980 yılından 2014 e kadar olan süre içerisinde diyabetli hasta sayısı 4 katına çıkmıştır. Hastalığın kendisi ve hastalık seyrinde ortaya çıkan komplikasyonlar sebebi ile oluşturduğu yüksek mortalite, morbidite oranları ve ekonomik yük DM'un önemini ortaya koymaktadır(2).

Diyabetin kronik komplikasyonları içerisinde nöropati, tanı ve tedavi açısından klinisyenleri en çok zorlayanlardan biridir. Klasik olarak diğer nöropati nedenleri dışlandıktan sonra periferik sinir disfonksiyonu bulgularının olması olarak tanımlanır(3). Ağrı, yanma, batma, karıncalanma, dokunma, pozisyon ve sıcaklık duyusunun kaybı, hiperaljezi gibi bulgularla ortaya çıkabilir. İlerleyen dönemlerde ayak ülseri gelişiminde de rol oynadığı bilinmektedir(4). Diyabetin diğer komplikasyonlarında olduğu gibi, patogenezinde artan glukozun alternatif yollara yönlendirilmesi ve oluşan son ürünlerin sebep olduğu hasar mekanizmaları yatmaktadır. Bu mekanizmaların sonucu oluşan oksidatif stres, proteinler, hücresel membranlar ve mitokondriyal DNA'da hasara sebebiyet verir. Mitokondri

açısından zengin olan hücresel aksonların bu nedenle etkilendiği öne sürülmektedir(5).

Nöropatinin tanısı, tanımda da belirtildiği gibi bir dışlama kriteridir. Diyabetik nöropati dendiğinde çoğunlukla Distal Simetrik Polinöropati(DSPN) kastedilmektedir. Ancak bunun dışında otonom nöropati, mononöropati ve radikülopati gibi tutulumlar mevcuttur. Diyabetik simetrik polinöropati açısından DM hastalarının yıllık olarak taranması önerilmektedir. Ayrıca metabolik sendrom ve prediyabeti olan hastaların da bir kısmında nöropati izlendiğinden bu hastaların da semptom varlığında incelenmesi düşünülebilir. ADA(American Diabetes Association), DSPN açısından hastaların taranması için dikkatli bir öykü ile beraber motor ve duyuşal sinirlerin değerlendirilmesini içeren fizik muayeneyi önermektedir. Günlük pratikte kullanımı güç olan elektrofizyolojik çalışmaların ise atipik nöropatik tutulumlu vakalara saklanması önerilmektedir(4). Periferik diyabetik nöropati hastalarının taranmasına yönelik Michigan Nöropati Tarama Testi ve Birleşik Krallık Tarama Testi(UKST) gibi bazı testler geliştirilmiştir ve klinik pratikte kolayca uygulanabilir incelemelerdir(6, 7). Fateh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bu testlerin elektrofizyolojik inceleme ile karşılaştırılması yapılmış, duyarlılık Michigan Testi için %69, UKST içinse %73 olarak bildirilmiştir(8).

Tiyoller (veya merkaptanlar) içinde sülfhidril grubu içeren moleküllerdir. Organizmadaki bir çok görevinin yanısıra, oksidan hasara karşı tampon görevi görmekte ve canlı ortamda geri döndürülebilir oksidasyona

uğramaktadır. Bu yolla hücre ve çevresi için son derece zararlı olan reaktif oksijen ürünleri ortadan kaldırılmaktadır. Tiyol grupları ise bu süreçte disülfid bağları oluşturmaktadır.(9, 10)

Erel ve arkadaşları tarafından total tiyol ve native tiyolün ölçümü için 2015 yılında yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemle total tiyol, native tiyol düzeylerinin yanında bu iki değerin farkının 2 ye bölünmesi ile disülfid düzeyleri hesaplanmakta ve bu değerlerin birbirine oranları ile de organizmadaki oksidan-antioksidan dengesi hesaplanabilmektedir(11).

Biz de bu çalışmamızda UKST ile ayırımını yaptığımız, periferik nöropatisi olan ve olmayan diyabet hastaları arasında tiyol-disülfid dengesinin karşılaştırılmasını, tiyol-disülfid düzeylerinin nöropati etyopatogenezindeki önemini belirlemeyi ve bu dengenin glisemik kontrol, diyabet süresi ve demografik verilerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1 Tanımı

Diabetes Mellitus, temelde insülin sekresyonundaki bozulma ve/veya insülin hormonuna karşı dokularda dirençle ortaya çıkan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklarla seyreden bir grup heterojen bozukluğun ortak adıdır. Bu bozukluklar sonucunda gelişen hiperglisemi, hiperglisemi ilişkili akut komplikasyonlar ve uzun dönemde ortaya çıkan uç organ hasarı hastalığın temelini oluşturur. Özellikle renal, kardiyovasküler yapılar, sinirler, gözler üzerindeki etkileriyle yaşam kalitesi ve yaşam süresi üzerinde olumsuz sonuçlar doğurur(12).

2.1.2 Tarihçe

Diyabetle ilişkili ilk belgeler M.Ö. 1500'lü yıllarda Eski Mısır'da saptanmıştır. Bu kaynaklarda aşırı idrar atılımı ile giden bir hastalıktan bahsedilmiştir. Hintli hekimler ise, bazı hastaların idrarlarının, karıncaları kendine çektiğini gözlemlemiş ve buna, yerel dilde bal içeren idrar anlamına gelen '*madhumeha*' ismini vermişlerdir. M.S. 1. yüzyılda Kapodokyalı Aretaeus artmış idrar miktarından dolayı hastalığa 'Diabetes' ismini vermiştir. İbni Sina ise, 'Tıbbın Kanunu' isimli kitabında bozulmuş iştahı ve diyabetik gangreni gözlemlemiş ve hatta bazı bitkilerden oluşan bir ilaç da önermiştir(13).

1789 da İngiliz hekim, Thomas Willis, hastaların idrarını tatmış ve

hastalığa ‘Mellitus’ adını eklemiştir. Hastalığın patogenezi hakkındaki ilk bilgilere 18. Yüzyılda ulaşılmıştır. Karaciğerin kana glukoz saldığı gösterildikten sonra hastalığın gelişiminde karaciğer merkez organ olarak düşünülse de 1889 da Oscar Minkowski’nin pankreatektomi uyguladığı bir köpeğın diyabetik olduğunu saptaması ile hastalığın etyolojisinde gözler pankreasa çevrilmiştir. Ancak insülinin keşfi bundan yaklaşık 30 yıl sonra, 1921 de oldu. 1960’lı yıllara geldiğimizde, radyoimmunassay yöntemi sayesinde insülin ölçüm metodlarının geliştirilmesi, günümüze kadar olan dönemde patogenezi hakkında hızlı bilgi birikimini sağladı(13, 14).

2.1.3 Epidemiyoloji

21. Yüzyılda gıdaya erişimin daha önce hiç olmadığı kadar kolaylaşmasıyla obezite ve DM önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Uluslararası Diyabet Vakfı (International Diabetes Foundation) verilerine göre dünya üzerinde, 20-79 yaş aralığında, DM’lu hasta sayısı 2000 yılında 151 milyon hesaplanırken 2009 yılında 285 milyon ve 2017’de 425 milyon olarak belirtilmiştir.2040 yılında 9 milyarlık dünya nüfusunda 642 milyon kişinin hastalığa sahip olması beklenmektedir. Yine aynı yaş aralığındaki hastalara ait verilere göre 2017 yılında global prevalans kadınlar için %8,4, erkekler içinse %8,9 olarak kaydedilmiştir. 2040 yılında ise erişkin nüfustaki her 10 kişiden 1 inde hastalığın saptanması öngörülmektedir(2, 15).

Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan prevalans çalışmalarında da benzer bir durum söz konusudur. 1990-2008 yılları arasında 20 yaş üzeri erişkin

nüfusta prevalansın %4,5, insidansın ise %4,7 arttığı görülmüştür. Her ne kadar 2008-2012 yılları arasında bu rakamlardaki artış devam etmese de bazı alt gruplarda halen diyabet insidans ve prevalansının arttığı izlenmiştir(Özellikle düşük eğitim seviyeli popülasyonda)(16).

Ülkemizde de ilk defa 1997-1998 yıllarında diyabet prevalansını belirlemek amacıyla 29.050 kişinin katılımıyla yapılan TURDEP çalışmasında da kaba diyabet prevalansı %7,2 saptanmış ve bu rakam 2010 yılında yapılan ve 26.499 katılımcıyla gerçekleştirilen TURDEP II çalışmasında %16.5 e yükselmiştir. TURDEP I de ileriye dönük diyabet riskini öngören bozulmuş glukoz toleransı sıklığı % 6,7 saptanırken 12 yıl sonraki çalışmada, prediyabet oranı %30 lara kadar yükselmiştir. 2010 yılına gelindiğinde ortalama vücut ağırlığında erkeklerde 6kg, kadınlarda ise 8kg'lık artış olduğu görülmüştür. Bu veriler göz önüne alındığında Türk toplumunda her 5 kişiden birinin diyabet ve her 3 kişiden birinin de prediyabet olduğu düşünüldüğünde ne kadar büyük bir halk sağlığı sorunu olduğu görülmektedir(17, 18).

Diyabet ve uzun dönem komplikasyonları sadece toplum üzerinde değil, devletlerin ekonomileri üzerinde de ağır bir yük oluşturmaktadır. 18-99 yaş arası erişkin popülasyonda diyabet ilişkili harcamaların dünya genelinde 850 milyar dolara kadar ulaştığı bildirilmiştir. Ülke bazında ele alındığında bu rakamların devletlerin sağlık bütçelerinin %6-14 ünü oluşturduğu görülmüştür(2). Chairmaine ve arkadaşlarının 2007-2011 arasındaki diyabetin maliyeti ile ilgili yapılmış çalışmaları içeren analizinde diyabetli hastaların, hasta başına yıllık direkt maliyetinin 150-14.000 dolar arasında değiştiği belirlenmiştir(19). Bu

maliyetlere geçen yıllar içinde yeni geliştirilen ilaçların sayısındaki artış ve diyabetli hasta populasyonunun artmasının da eklenmesiyle katlanarak arttığı öngörülebilir.

2017 yılında dünya genelinde 5 milyon insanın diyabet ve diyabet ilişkili durumlardan öldüğü IDF tarafından belirtilmiştir. Yine aynı verilerden yola çıkılarak her 10 ölümden 1'nin diyabet sebebiyle olduğu ortaya konmuştur(%9.9)(15). Tüm nedenlere bağlı mortalitenin başlıca sebepleri olan kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler olaylar, maligniteler ve enfeksiyonlarla da diyabetin ilişkisi düşünüldüğünde, diyabetin aslında çok daha fazla insanın hayatını etkilediği düşünülebilir. Hatta bir diğer önde gelen ölüm sebebi olan travmaların da diyabet ve diyabet ilişkili komplikasyonlarla sıklığının arttığını düşünmek mümkündür. Retinopatinin sebep olduğu körlük, nöropatiye bağlı gelişen yanıklar, pozisyon hissinin kaybı ve hipoglisemiye bağlı düşmeler bunlara örnek olarak gösterilebilir. Ayrıca daha önceden yapılan çalışmalarda diyabetik populasyonda osteoporotik kırık riskinin de arttığı gösterilmiştir(20, 21). Giangregorio ve arkadaşlarının 50 yaş üzeri diyabetli ve diyabeti olmayan hastalarda yaptığı bir çalışmada diyabetli hastalarda osteoporotik kalça kırığı riskinin arttığı gösterilmiş ve diyabetin majör osteoporotik kırıklar için majör bir belirleyici olduğunu ortaya konmuştur(21). Özellikle kalça kırığının yaşlı populasyonda tüm nedenlerden gelişen ölüm hadiselerinde artışa yol açtığı da bilindiğinden, DM ilişkili mortalitenin aslında görünenden daha fazla olduğu düşünülebilir(22).

2.1.4 Tanı Kriterleri ve Sınıflama

Diabetes Mellitus için Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği(TEMED) tarafından aşağıdaki tanı kriterleri önerilmektedir.

-8 saat açlık sonrası plazma açlık glukozunun 126mg/dl veya üzerinde olması,

-75 gr Oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun 200mg/dl veya üzerinde olması,

-Rastgele ölçülen plazma glukoz seviyesinin 200mg/dl veya üzerinde olması ve beraberinde diyabet semptomlarının bulunması,

-Ulusal Glikohemoglobin Programı tarafından sertifikalandırılmış bir merkezde yapılan HbA_{1c} ölçümünde, değerin %6,5 (48 mmol/mol) veya üzerinde olması.

*Yukarıda belirtilen kriterlerden herhangi birinin varlığında aşikar DM tanısı konulur.(23)

DM kabaca 4 başlıkta sınıflandırılmaktadır.

1.Tip 1 DM: Mutlak insülin eksikliği ile seyreden, hastaların %90'ında otoimmü, %10'unda ise non-otoimmün beta hücre hasarı ile karakterize diyabettir.

2.Tip 2 DM: Patolojinin temelinde insülin direnci ve bozulmuş insülin sekresyonu rol oynar. DM patogenezini anlamaya yönelik yapılan çalışmalarda hipergliseminin ve artmış serbest yağ asitlerinin beta hücreleri üzerindeki olumsuz etkilerinin de hastalık gelişimi ve ilerleyişi üzerinde önemli roller oynadığı ortaya koyulmuştur(24-26). Buna uzun dönemde insülin sekresyonunda ciddi azalma da eşlik eder.

3.Gestasyonel DM: Gebelik sırasında fizyolojik olarak artan insülin direncinin, gebelerde yine fizyolojik olarak oluşan beta hücre hiperplazisi tarafından

karşılanamaması nedeni ile ortaya çıkar. Gebeliğin sonlanması ile düzelmesi beklenir(27, 28).

4.Diğer Spesifik Diyabet Tipleri: Genetik bozukluklar, pankreasın ekzokrin bozuklukları, Cushing, akromegali gibi endokrinopatiler, ilaç ve kimyasallar, enfeksiyonlarla ilişkili diyabet vb. daha az sıklıkta görülen alt tipleri içerir.

2.1.5 Diyabetin Komplikasyonları

Diyabetin komplikasyonları akut ve kronik olarak iki alt grupta incelenmektedir. Kronik komplikasyonlar da kendi arasında mikrovasküler ve makrovasküler olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1.5.1 Akut Komplikasyonlar

Akut komplikasyonlar, Diyabetik Ketoasidoz(DKA), Hiperosmolar Hiperglisemik Durum(HHD), Laktik Asidoz(LA), hipoglisemiden oluşmaktadır.

DKA ve HHD, DM'un hayatı tehdit eden ve acil tedavi gerektiren komplikasyonlarıdır. İki ayrı tanım olarak incelense de her ikisi de hiperglisemi sonucu ile oluşan farklı klinik tablolarıdır. Her iki durum da hem tip 1 hem tip 2 DM hastalarında görülebilmekle beraber DKA tip 1 DM'lu genç hastalarda, HHD ise yaşlı ve tip 2 DM'lu hastalarda daha sık izlenir. DKA da azalmış insülin sekresyonu, artmış kontr-regülatuar hormon aktivitesi (katekolaminler, büyüme hormonu, glukagon, kortizol) yağ dokusunda hormon duyarlı lipoprotein lipazı uyarır. Bunun sonucunda dolaşıma fazla miktarda serbest yağ asidi salınımı gerçekleşir. Ortaya çıkan yağ asitleri karaciğerde keton cisimlerine dönüştürülür.

Kanda keton birikimi bikarbonat konsantrasyonunda azalmaya ve metabolik asidoza sebebiyet verir. HHD da ise dolaşımdaki az miktardaki insulin, ketogenezi ve bunun sonucunda oluşan metabolik asidozu baskılar. Her iki tabloda da hiperglisemiye bağlı osmotik diürez sıvı–elektrolit dengesizliklerine yol açar(29, 30). Sonuç olarak halsizlik, poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bulantı-kusma gibi semptom ve bulgularla beraber letarjiden koma haline kadar değişen nörolojik bozukluklar izlenir. Bunlara yüksek kan glukozu, hipokalemi-hiperkalemi, hiponatremi, lökositozla beraber DKA da metabolik asidoz ve HHD de asidozun yokluğu ile beraber yüksek serum osmolalitesi eşlik eder. Tedavide temel yaklaşım hipergliseminin düzeltilmesi, sıvı replasmanı, elektrolit bozukluklarının ve ketozisin düzeltilmesi ve tetikleyici faktörlerin saptanarak ortadan kaldırılmasına dayanır. HHD ile başvuran hastaların yaş ortalamasının yüksek olması ve eşlik eden komorbid durumların mevcudiyeti, DKA a göre daha yüksek mortalite oranlarına neden olmaktadır(29-31).

Laktik asidoz çeşitli nedenlerle kanda laktat ve proton miktarının arttığı, anyon açığına sebep olan bir durumdur. Kalp yetmezliği, hipovolemik şok, sepsis, ciddi hipoksemi, kanserler, enfeksiyonlar, DM, metformin ve kokain gibi ilaç kullanımı ile ortaya çıkabilir(32). Yine de biguanid kullanımı ile LA günümüzde nadir izlenen bir komplikasyondur. Genellikle altta yatan özellikle akut gelişen böbrek fonksiyon bozukluğu veya sepsis, şok, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi laktik asidoza sebep olabilecek diğer nedenler vardır. Bu sebeplerden dolayı tetikleyici bozuklukların varlığında metformin kullanımı önerilmemektedir. Metforminin mitokondrial solunumu baskılamak vasıtasıyla laktat seviyesini

arttırdığı düşünülmektedir(33). Tedavide altta yatan faktörlerin düzeltilmesi, hemodinamik stabilizasyon, oksijenizasyonun sağlanması, metforminin kesilmesi ve gereği halinde hemodiyaliz önerilir. Tedaviye rağmen mortalite oranları yüksektir. Moioli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ölüm oranı %31 olarak saptanmıştır(34).

Bir diğer akut komplikasyon da hipoglisemidir. Özellikle insülin kullanan hastalarda sıklıkla görülür. ADA, hipoglisemiyi 3 başlık altında sınıflamıştır(tablo 1) (35). Beynin glukoz gereksinimi, hipoglisemideki semptomların ve cevap mekanizmalarının temel kaynağıdır. Hipoglisemi vücutta 2 temel cevabı uyarır. Birincisi, glukoneogenez ve glikojenoliz üzerinden endojen glukoz üretimi; ikincisi ise hastayı yemek yemeye teşvik eden davranışsal uyarıdır. Hastalar klinisyenin karşısına tremor, çarpıntı, terleme, açlık hissi gibi otonomik semptomlar ve/veya başağrısı, görmede bulanıklık, irritabilite, bilinç değişiklikleri gibi nöroglikopenik semptomlarla gelebilir(36). Tedavide kliniğin şiddetine göre oral veya iv karbonhidrat verilmesi ve farmakolojik tedavinin gözden geçirilmesi esastır.

Tablo 1: Hipoglisemi Sınıflaması (35)

Hipoglisemi alarm değeri	$\leq 70\text{mg/dl}$ ($<3,9\text{mmol/L}$)	Hızlı karbonhidrat alımı ve ilaç doz ayarlaması gerektiren düşük kan glukoz seviyesi
Klinik olarak belirgin hipoglisemi	$\leq 54\text{mg/dl}$ (3mmol/L)	Ciddi ve klinik olarak önemli hipoglisemi
Ciddi hipoglisemi	Belirlenmiş bir değer yok	Dışarıdan yardım gerektirecek kadar ağır kognitif bozukluk yaratan düşük kan glukozu

2.1.5.2 Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Daha önce de belirtildiği gibi kronik komplikasyonları 2 ana başlıkta incelemek mümkündür. Tablo 2 de kronik komplikasyonlar özetlenmiştir.

Tablo 2: Diyabetin Kronik Komplikasyonları

Makrovasküler Komplikasyonlar	Mikrovasküler Komplikasyonlar
1-Koroner Arter Hastalığı ve Ateroskleroz	1-Diyabetik Kardiyomiyopati
2-Serebrovasküler Olay	2-Diyabetik Retinopati
3-Periferik Vasküler Hastalık	3-Diyabetik Nefropati
4-Hipertansiyon	4-Diyabetik Nöropati

2.1.5.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar

2.1.5.2.1.1 Koroner Arter Hastalığı(KAH) ve Ateroskleroz

DM'un koroner arter hastalığı formları ve ateroskleroz ile ilişkisi iyi bilinmektedir.Hatta KAH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir(37). Buna ek olarak bu hastalıkların seyrinde, kötü prognozun bir göstergesi olması, diyabetin majör bir risk faktörü olarak kabulüne yol açmıştır(38). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre perkutan koroner girişim yapılan her 3 hastadan 1'i, koroner arter bypass greftleme yapılan hastalarinsa %25'i DM tanısına sahiptir(39). Bu risk artışında insülin direnci ve hipergliseminin, bozulmuş endotel fonksiyonu, bozulmuş yağ metabolizması, artmış oksidatif stress, artmış kan basıncı ve artmış tromboz ile ilişkilerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir(40).

2.1.5.2.1.2 Serebrovasküler Olay (SVO)

SVO, DM'un önemli majör komplikasyonlarından biridir. DM, diyabetik hastalarda artmış inme riski, diyabetik olmayan hastalara göre artmış mortalite ve uzamış iyileşme süreci ile ilişkilidir(41). Ayrıca diyabetik vasküler hastalık, kognitif bozulma ile de ilişkilidir. Patofizyolojide hem makrovasküler hem mikrovasküler düzeyde bozukluk rol almaktadır. Makrovasküler düzeyde, artmış aterosklerozis, arteryel sertleşmeye bağlı beyni besleyen arterlere giden kan akımında azalmaya neden olurken; mikrovasküler düzeyde, hiperglisemiye bağlı bozulmuş endotel fonksiyonu, artmış oksidatif stres beynin otoregülasyonunu bozarak beynin perfüzyonunda azalmaya neden olur(42, 43). İnme engellenmesine yönelik tedbirler içinde yaşam tarzı değişiklikleri, hipergliseminin

kontrolü, kan basıncı ve lipid düzey hedeflerine ulaşılması önerilmektedir. Klopidoğrel inme gelişimini engellemede aspirine oranla daha etkili görünmekte ve daha az kanama riskiyle ilişkilidir(42).

2.1.5.2.1.3 Periferik Vasküler Hastalık

Makrovasküler komplikasyonlardan bir diğeri de periferik vasküler hastalıktır.Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014 yılı verilerine göre 108.000 DM hastasının alt ekstremitte amputasyonuna gittiği bildirilmiştir(44). Selvin ve arkadaşlarının derlediği bir meta analizde HbA_{1c} deki her %1'lik yükselmenin, periferik arter hastalığı riskinde %28 artışa sebep olduğu saptanmıştır(45). Periferik arter hastalığının oluşumunda glikozilasyon son ürünlerinin artışı, oksidatif strese artış, kronik inflamasyon ve LDL (Low Density Lipoprotein) oksidasyonu rol oynamaktadır(46).

2.1.5.2.1.4 Hipertansiyon(HT)

Hipertansiyon ve DM birlikteliği üzerine yapılan bir derlemede Japonya ve Batı kaynaklı bazı çalışmalar incelenmiş ve DM hastalarında, normal populasyona göre HT prevalansının fazla olduğu gözlenmiştir(47). 10-17 yaş aralığındaki 699 Tip 2 DM hastasından oluşan bir kohortta yaklaşık 4 yıllık takip sonucunda, başlangıçta %11.6 olan hipertansif hasta oranı çalışma sonunda %33.8 e ulaşmıştır(48). Bu veriler ışığında DM hastalarında HT prevalansının artış gösterdiği açıkça görülmektedir.

Bunun yanında HT, artmış kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişim

riskini taşıyan metabolik sendromun da tanı kriterleri içerisinde yer almaktadır(49, 50).

Artmış insülin direncinin sodyum atılımında sebep olduğu azalma, diyabetik hastalarda HT gelişimindeki muhtemel mekanizmalardan biridir(51). Ayrıca Anjiyotensin Reseptör Blokörleriyle (ARB), hidrokloriyazid ve beta blokörlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda, ARB kullanan hastalarda insülin duyarlılığında artış olduğu bildirilmiştir. Bu da Renin-Anjiyotensin-Aldesteron Sisteminin(RAAS) HT ve DM patofizyolojisinde ortak yollardan biri olduğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla DM hastalarında HT tedavisinde ilk seçenek olarak RAAS blokajı yapan ilaçların kullanılması akla yatkın görünmektedir(52-54).

2.1.5.2.2 Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1.5.2.2.1 Diyabetik Kardiyomiyopati

İlk defa 1970 lerin başında, belirgin koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya kapak hastalığı olmayan 4 diyabetli hastanın otopsisinde kardiyak hipertrofi saptanmasıyla ortaya atılmıştır(55). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 2000 hastayı kapsayan yerel bir çalışmada toplum prevalansı %1.1 olarak hesaplanmıştır(56). Hayvan deneylerinde, diyabet oluşturulan ratlarda kardiyak miyositler içerisinde RAAS'nin aktive olarak fibrozisi uyardığı gösterilmiştir(57). İleri glikozilasyon ürünlerinin kollajenle birleşerek kollajen yıkımını engellemesi, hiperglisemi ile uyarılan artmış apoptozis, miyositlerde bozulmuş kalsiyum

kullanımı, lipotoksisite, mitokondriyal disfonksiyon patogenezde suçlanan diğer nedenlerdir. Tüm bu yolların kalp kasında sertleşmeye neden olması sonucunda sistolik ve/veya diastolik fonksiyonlarda gerileme söz konusu olduğu düşünülmektedir(58). Majör kardiyak patolojilerin tedavilerindeki ilerlemeler, diyabetin bu sinsi komplikasyonu üzerine klinisyenlerin dikkatini çekmeye başlamıştır.

2.1.5.2.2.2 Diyabetik Retinopati

Diyabet hastalarında yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan, hastanın dışa bağımlılığını arttıran önemli bir komplikasyondur. Hiperglisemi ile indüklenen oksidatif stres, polyol yolu aktivasyonu ve glikozilasyon son ürünlerinin artışı gibi bir çok mekanizmanın rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca son veriler retinopatinin salt mikrovasküler hasardan değil, hem mikrovasküler hem de nöronal değişikliklerin sonucunda geliştiğini göstermektedir(59). Bir meta-analizde 23.000 hastalık bir hasta havuzu incelenmiş, diyabetik retinopati prevalansı %34.6 olarak hesaplanırken bu rakamların HbA_{1c}, kan basıncı, diyabet süresi ile de pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur(60).

2.1.5.2.2.3 Diyabetik Nefropati

ADA klavuzuna göre Tip 1 DM'lu hastalarda 5. yıldan sonra, Tip 2 DM'lu hastalarda tanı anından itibaren diyabetik nefropati için risk altındadır ve yıllık olarak üriner albumin ölçümü ve GFH ölçümü yapılmalıdır. Diyabetik nefropati, başka nedenlerle açıklanamayan albüminüri ve/veya GFH düşüklüğü ile

karaterize bir klinik tanıdır(61). 2010 yılında 20-79 yaş arası erişkinlerde prevelansı %6.4 olarak bildirilmiştir(62). Ayrıca Lok ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetli hastalarda yıllık diyaliz insidansının 12 kat daha fazla olduğu izlenmiştir(63). Patogeneze baktığımızda RAAS uygunsuz aktivasyonu, artmış oksidatif stres, glikozilasyon son ürünlerinin artışı ve uygunsuz hafif şiddette inflamasyon gibi bir çok mekanizmanın etkili olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalardan RAAS, hemodinamik etkilerinin yanında mikroskobik düzeyde de nefropati gelişimine katkı sağlamaktadır. Renin artışının fibrozis ve sitokin üretimini uyararak hasara neden olduğu öne sürülmektedir(64). Ayrıca Aldosteron etkisinin baskılanmasının, albüminüriyi azalttığı bir çok çalışma tarafından da gösterilmiştir(65-67). Jayant ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada aldosteronla inkübe edilen mezengial hücrelerde apoptozun artış gösterdiği belirlenmiştir(68). Tüm bunların yanında RAAS'ın en potent molekülü olan Anjiotensin 2 nin etkileri de unutulmamalıdır. Anjiotensin 2 direkt podosit hasarı, TGF Beta(Transforming Growth Factor Beta) üzerinden ekstraselüler matriks üretiminin uyarılması, NADPH aktivasyonu ile Reaktif Oksijen Ürünleri(ROS) artışının uyarılması ile ilişkilidir(64). Bu veriler ışığında RAAS blokajı, diyabetik nefropati tedavisinde hala önemli bir hedef olarak görülmektedir. Son dönemde araştırmacılar tarafından değinilen konulardan biri de doğal bağışıklığın diyabetik nefropati oluşumuna katkısıdır. Yüksek glukoz seviyeleri ile uyarılan insan mezengial hücrelerinde NLRP 3(NLR Family Pyrin Domain Containing 3) ekspresyonunun ve bunun bir sonucu olarak da IL-18 ve IL-1 β seviyelerinin arttığı gösterilmiştir(69). NLRP 3 aktivasyonu ile birlikte Toll Like Reseptör

uyarımının böbreklerde etkisi glomerüloskleroz, renal sitokin artışı, ekstraselüler matriks artışı, renal mesengiumda büyüme ve apoptozis uyarımı gibi bir çok değişimi içermektedir(70). Yakın gelecekte bu yolları hedef alan tedavilerin kullanıma sunulması beklenmektedir.

2.1.5.2.2.4 Diyabetik Nöropati

Diyabetik Periferik Nöropati(DPN), “DM hastalarında diğer nedenler dışlandıktan sonra periferik sinir disfonksiyonunun semptom ve/veya bulgularının olması” olarak tanımlanmıştır(71). Tanımdaki önemli nokta, diyabetik nöropatinin aslında bir dışlama tanısı olduğunun vurgulanmasıdır.

İngiltere’de 1993’te yaklaşık olarak 6500 hastanın katılımıyla gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada genel nöropati prevalansı %28 olarak hesaplanırken, bu rakamın Tip 1 DM hastalarında daha düşük olduğu tespit edilmiştir (%22 vs. %32)(7). Yakın zamanda da çeşitli ülkelerde gerçekleştirilen, çoğunluğunu veya tamamını tip 2 DM’lu hastaların oluşturduğu çalışmalarda DPN prevalansı %20-50 civarında hesaplanmıştır. Saptanan rakamlar arasındaki değişkenlik, muhtemelen çalışma metodlarıyla ilişkilidir(72-77). ADA’nın 2005 yılında yayınladığı bir derlemede ise hastaların en az %20’sinin nöropatiden etkilendiği bildirilmiştir(78). Ülkemizde de Erbaş ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1113 hasta incelenmiş, sonuçta %40 hastada klinik olarak, %60 hastada ise sinir ileti çalışmaları ile diyabetik nöropati tanısı konulmuştur(79).

2015 yılında Dan Ziegler ve Nikolaos Papanas tarafından diyabetik nöropati ile ilgili risk faktörlerine yönelik yapılan literatür taramasının sonuçlarına

göre diyabet süresi, hiperglisemi yaş, boy, hipertansiyon, dislipidemi, glisemik dalgalanma, sigara, obezite, insülin direnci, alkol kullanımı, d vitamin eksikliği, oksidatif strese artış gibi durumlar risk faktörü olarak işaret edilmiştir. Ayrıca diyabetin diğer makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarının da risk faktörlerinin bazılarını paylaştığı ve DPN'nin diğer mikrovasküler komplikasyonlar ile birliktelik gösterdiği göz ardı edilmemelidir. Belirtilen faktörlerin pek çoğunun kontrol edilebilir olması diyabetik nöropatinin önlenmesinde klinisyeni, hastayı çok yönlü değerlendirmeye itmeli (80).

ADA tarafından 2017 yılında yayınlanan bir derlemede diyabetik nöropati 3 ana başlıkta toplanmıştır (Tablo 3) (4).

Tablo 3: Diyabetik Nöropati Sınıflaması (4)

Diffüz Nöropati	Mononöropati (Mononöritis multipleks)	Radikülopati veya Poliradikülopati
1. Distal Simetrik Polinöropati	1. İzole Kranial veya Periferik Sinir Tutulumu	1. Radikülopleksus Nöropati
2. Otonomik Nöropati	2. Mononöritis Multipleks	2. Torasik Radikülopati

Distal Simetrik Polinöropati (DSPN): Diyabetik nöropatinin en sık görülen şeklidir. Diyabetik nöropati dendiğinde çoğunlukla DSPN kastedilmektedir. Küçük lif nöropati, büyük lif nöropati, karışık lif nöropati gibi

alt tipleri vardır. Alt tiplere özel semptomlar ve hastaların değerlendirilmesinde kullanılacak testler tablo 4'te özetlenmiştir. Yanma, uyuşma, karıncalanma, ağrı, his kaybı gibi semptomlarla ortaya çıkar. Semptomların gece kötüleşmesi tipiktir. Hastalar ağrılı uyaranlara abartılı yanıtta şikayetçi olabilirler(hiperaljezi). Genelde alt ekstremiteler etkilenir. Isı duyusunun kaybı, pozisyon, ağrı ve basınç duyusunun kaybına bağlı olarak hastalar travmalara karşı savunmasız kalabilirler. Hastaların yarısı asemptomatik olabilir ve ilk bulgu olarak ayak ülseri ile başvurabilirler(4, 78). DSPN ayak ülserlerinin gelişimi yanında Charcot Nöroartropatisi gelişimi için de risk faktörüdür ki ayak deformitelerinin de ülser oluşumuyla ilişkisi gösterilmiştir(81). ADA önerilerine göre 5 yılını doldurmuş Tip 1 DM hastaları ve tanı anından itibaren Tip 2 DM hastaları yıllık olarak nöropati açısından incelenmelidirler. Ayrıca prediyabetik hastaların da taranması önerilmektedir. Hastalara ısı duyusunun kontrolü, pinprick testi, 128 hz diafazon ile vibrasyon duyu incelemesi yapılmalıdır. Yıllık olarak 10-g monofilament testi ile ülser ve amputasyon riski hesaplanmalıdır(4).

Otonomik Nöropati: Otonom nöropatiler kardiyovasküler sistemi, gastrointestinal sistemi, ürogenital sistemi etkileyebildiği gibi sudamotor disfonksiyon, hipoglisemiye duyarsızlık ve anormal pupiller disfonksiyon şeklinde ortaya çıkabilir(4).

Tablo 4: Distal Simetrik Polinöropati Tipleri, Özellikleri ve Muayene Yöntemleri(4)

DSPN TİPİ	SEMPTOMLAR	TESTLER
İnce Lif Nöropati	Yanma,batma,ağrı,elektriklenme	Pinprick test Isı duyu muayenesi
Kalın Lif Nöropati	Uyuşma,karıncalanma,his kaybı, denge kaybı	Vibrasyon muayenesi (128 hz diafazon) 10-g monofilament Ayak Bileği refleksleri

Kardiyak otonom nöropati şüphesiz en ölümcül sonuçlara neden olan diyabetik nöropati tipidir. Kardiyak otonom nöropatinin yaş ve diyabet süresi ile görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Hatta hastaların %50' sinden fazlasının etkilendiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Tip 1 DM hastalarında otonomik semptomlara daha sık rastlanır(82, 83). İstirahat taşikardisi, azalmış egzersiz toleransı, ortostatik hipotansiyon, QT uzaması, ani ölüm şeklinde prezente olabilir. Sessiz iskemi, kardiyovasküler hastalık ve kardiyomiyopati gelişimi ile ilişkilidir(84). Ayrıca Koçağra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada otonom nöropati hastalarında AF sıklığının arttığı izlenmiştir(85).

Gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümü de otonom nöropatiden etkilenebilir. Gastroparezi bulantı, şişkinlik, kusma, yanma gibi nonspesifik dispeptik belirtilerle kendi gösterebilir. Kilo kaybı ve iştah azalması ile ilişkili olabilir(4). Bunun yanında hipoglisemi ve hiperglisemi ile gastrik boşalmadaki gecikme arasındaki ilişki ortaya konmuştur.Glisemik kontrolü sağlanamayan

hastalarda göz önünde bulundurulması gereken önemli bir komplikasyondur(86, 87).

Otonom nöropati genitoüriner sisteme de hasarlar verebilir. Seksüel bozukluklar ve mesane bozuklukları görülebilir. Eretil disfonksiyon, ağırlı koitus, libido kaybı, idrar inkontinansı, idrar çıkarımında zorlanma bunların başlıcalarıdır(4). Koudrat ve arkadaşlarının 145 çalışmayı incelediği bir meta-analizde diyabetli erkeklerde eretil disfonksiyon prevalansı %57 bulunmuştur(88). Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) ve Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications(EDIC) Tip 1 DM kohortunda 7 yıllık takip sonrası en az haftada 1 kez olan üriner inkontinans insidansı %15 olarak not edilmiştir. Bu hastaların HbA_{1c} seviyeleri ve Beden Kitle İndeksleri(BKİ) de üriner inkontinans gelişmeyen gruba göre daha yüksek saptanmıştır(89).

Diyabetik hastalarda gelişen sudamotor disfonksiyon hastalarda anhidrozis, kuru deri ve sıcak intoleransı olarak klinisyenlerin karşısına çıkmaktadır. Günümüzde klinik pratikte rutin olarak değerlendirilmesi önerilmemektedir(4). Yine de neuropad test adındaki indikatör test (kompleks anhidroz kobalt-II-klorid atomlarının su varlığında renk değiştirmesi prensibiyle çalışmaktadır) ve Sudoscan isimli elektrokimyasal testle ilgili çalışmalar mevcuttur(90, 91).

Mononöropatiler: DM, ulnar, radial, median sinirlerde tuzak nöropati ve kranial sinir tutulumları ile de ilişkilidir. Muhtemelen hiperglisemi ilişkili direkt nöronal hasar ve endonöral iskemi patofizyolojide rol oynamaktadır. Daha çok

akut başlangıç gösterirler. Asemptomatik düzeyde de var olabilirler(4, 92).

Diyabetik Nöropati Patofizyolojisi:

Diyabetik nöropatinin patofizyolojisi henüz net olarak ortaya konulamamıştır. Şu an için hiperglisemi, polyol yolunun aktivasyonu, ileri glikozilasyon ürünlerinin artışı, heksozamin ve protein kinaz C yolağının aktivasyonu, oksidatif stress, nitrik oksid düzeylerinde azalma ve inflamasyonun etkili olduğu düşünülmektedir(5).

Artmış hiperglisemi glukoz ve diğer karbonhidrat türevlerinin, protein, nükleotid ve lipidlerle non-enzimatik olarak birleşmesine neden olur. Bu olay glikozilasyon olarak tanımlanırken, reaksiyonda oksijen moleküllerinin yer almasına da gliko-oksidasyon denir. Glikozilasyona uğrayan ürünlerin bir kısmı hücrenin yaşamsal döngülerinde faaliyet gösteren işlevsel ve yapısal proteinlerdir. Glikozilasyon bu moleküllerin fonksiyonlarını bozmaktadır. Ek olarak hücre dışındaki Glikozilasyon Son Ürünleri (AGEs), RAGE olarak adlandırılan reseptörlerine bağlanarak NADPH oksidaz uyarımına sebep olur. NADPH oksidazın net etkisi oksidatif stres artışıdır. AGEs Nuclear Factor Kappa Beta (NF Kappa Beta) üzerinden inflamasyon yanıtının uyarımına neden olur. Sonuç olarak bozulmuş nöronal mikroçevre, vasküler hasar, bozulmuş tamir mekanizmaları nöropati gelişimine neden olur. Ayrıca AGEs kollajen ile yakın ilişkisi ve kollajen yıkımını engellemesi diğer mikrovasküler komplikasyonlarla birlikte nöropati patogenezinde de rol oynamaktadır(5, 93, 94).

Kronik hiperglisemi ile beraber nöronlardaki glikolitik yollar doygunluğa ulaşır ve fazla glukoz polyol yolağında aldoz redüktaz tarafından

sorbitole indirgenir. Sorbitolün direkt hasarının yanında, hücre içindeki NADPH miktarını azaltarak oksidatif stressi arttırması, patogeneizde önemli mekanizmalardan biridir(5, 95).

Hücre içinde artan glukozun yönlendirildiği yollardan biri de heksozamin yolağıdır. Artan glukoz frutoz-6-fosfat üzerinden Üridin Difosfat-N-Asetil Glikozamine (UDPG1cNAc) dönüşür. Bu da artmış TGF beta gen ekspresyonuna ve hücre içi inflamasyonda artışa sebep olur. Ayrıca Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1(PAI 1) düzeylerininde yükselme ile de ilişkilidir(5, 96).

Fazla glukozun bir kısmı da diaçilgliserole dönüştürülür. Diaçilgliserol vasküler dokularda protein kinaz C yi aktive eder. İntraselüler olarak TGF beta, NF kappa beta, PAI 1 gibi moleküllerin ekspresyonunda artış izlenir. Vasküler etkilenme nöronal dokuya vazokonstriksiyon sonucu gelişen hipoksi olarak yansır(5, 97, 98). Buna rağmen streptozosinle indüklenen diyabetik ratlarda, nöronal dokuda diaçilgliserol seviyelerinin azaldığı izlenmiştir(99).

Glikolitik yollara düşen fazla yük ROS ve Reaktif Nitrojen Ürünlerinin(RNS) açığa çıkmasını sağlar. ROS ve RNS molekülleri mitokondriyal hasara ve apoptozise yol açabilir. Ayrıca Poli ADP Riboz Polimeraz(PARP) yolunu aktifleyebilir ki bu yolak gen transkripsiyon ve ekspresyonun korunmasında önemlidir(5). PARP yolağı da terapötik hedeflerden biri olarak araştırılmıştır(100).

Superoksit anyonu hiperglisemide ortaya çıkan ROS moleküllerinden biridir ve Nitrik Oksit(NO) ile reaksiyona girerek Peroksinitrit oluşturur. Peroksinitrit güçlü oksidan bir moleküldür. Ek olarak azalan NO'in vasküler

mikroçevredeki vazodilatasyon, trombozun engellenmesi gibi yararlı etkileri kaybolur. Bu aslında oksidatif stres ve inflamasyon oluşturan diğer mekanizmaların son basamağı olarak da düşünülebilir(101).

Özetle AGE üretimi ve polyol yolunun uyarılması hücrenin redoks potansiyelini azaltarak ve ROS üretimini sağlayarak nöronal hasarı uyarırken, heksosamin, protein kinaz c ve PARP yolları üzerinden inflamasyonu uyararak nöronal hasara sebebiyet vermektedir(5).

Diyabetik Nöropati Tarama Testleri: ADA'nın 2017 de yayınladığı derlemesine göre nöropati tarama testleri hasta öyküsü, ince liflerin değerlendirilmesi için ısı duyu testi veya pin prick testini ve kalın liflerin değerlendirilmesi için 128 Hz diafazon ile vibrasyon duyusu, 10 g monofilamentle dokunma duyusu, derin tendon refleksi muayenelerini içermelidir(4). Aşağıda bu kriterleri karşılayan tarama yöntemlerinden bahsedilmiştir.

A. Michigan Nöropati Tarama Testi (MNTT)

Hasta hikayesi ve fizik muayenesinden oluşan 2 basamaklı bir testtir. Hikaye kısmında hastaya 15 soruluk evet/hayır cevaplı bir anket içermektedir (Tablo 5). Fizik muayene kısmında ise ayağın görünümü, ülser olup olmadığı, ayak bilek refleksi ve baş parmakta vibrasyon duyusu değerlendirilmektedir. Testin anket kısmında eşik değeri ≥ 4 puan olarak alındığında %40 duyarlılık ve % 92 özgüllükle nöropatiyi tanıyabildiği belirtilirken, fizik muayene kısmında eşik değeri $\geq 2,5$ olarak kabul edildiğinde %61 duyarlılık ve %79 özgüllükle nöropati teşhisi koyabildiği belirlenmiştir(6, 102).

Tablo 5: Michigan Nöropati Tarama Testi, Semptom Anketi(6)

Semptom Anketi

- 1.Bacaklarda ve/veya ayaklarda uyuşma hissi var mı?
- 2.Bacaklarda ve/veya ayaklarda yanma hissi var mı?
- 3.Ayaklarınız dokunmaya karşı çok duyarlı mı?
- 4.Ayaklarda ve/veya bacaklarda kramp oluyor mu?
- 5.Bacak veya ayaklarınızda karıncalanma oluyor mu?
- 6.Üzerinizi örttüğünüzde örtü derinizde ağrıya sebep oluyor mu?
- 7.Banyo yaparken sıcak-soğuk ayırımını yapabiliyor musunuz?
- 8.Ayağınızda hiç açık yara oldu mu?
- 9.Daha önce doktorunuz tarafından diabetik nöropatiniz olduğu söylendi mi?
- 10.Çoğunlukla güçsüz hisseder misiniz?
- 11.Şikayetler gece artıyor mu?
- 12.Yürdüğünüzde bacaklarınız ağrır mı?
- 13.Yürürken ayaklarınızı hissedebiliyor musunuz?
- 14.Ayağınızda çatlaklar oluşacak kadar kuruluk oluyor mu?
- 15.Hiç amputasyon geçirdiniz mi?

Tablo 6: Michigan Nöropati Tarama Testi, Fizik İnceleme Formu(6)

Fizik İnceleme

1.Ayakların Görünümü*

a. Normal (evet 0 hayır 1 puan)

b. Hayır ise aşağıdaki durumları belirtiniz

Deformite

Kuru cilt.....

Enfeksiyon.....

Fissür

Diğer Özellikler

2.Ülserasyon*

Yok 0 puan Var 1 puan

3.Ayak Bileği Refleksleri

Var 0 puan, Destekle Var 0.5 puan, Yok 1 puan

4.Baş Parmakta Vibrasyon *

Var 0 puan, Azalmış 0.5 puan, Yok 1 puan

*Her bir ayak için ayrı ayrı değerlendirilir.

B. Birleşik Krallık Tarama Testi (United Kingdom Screening Test [UKST])

Nöropati taramasında kullanılan bir başka testtir. Michigan Nöropati Tarama Testi gibi semptom sorgulama ve muayeneden oluşan 2 aşamada yapılmaktadır. Semptom kısmında 5 soru ve muayene kısmında 4 inceleme

içermektedir(Tablo 7 ve 8). MNTT den farklı olarak ince liflere yönelik ısı duyu muayenesini içermektedir. Michigan Nöropati Tarama Testi ile UKST'nin semptom kısmının elektrofizyolojik inceleme ile karşılaştırıldığı 125 hastalık bir çalışmada; MNTT 78, UKST 91 ve elektrofizyolojik inceleme 121 hastada nöropati saptamıştır(7, 8).

Tablo 7: Birleşik Krallık Tarama Testi, Semptom Sorgulama Formu(7)

A. Semptom Sorgulama	0-2 Puan Normal 3-4 Puan Hafif Nöropati 5-6 Puan Orta Şiddette Nöropati 7-9 Puan Şiddetli Nöropati
1-Nasıl bir his oluyor?	Yanma/Uyuşma/Karıncalanma → 2 Puan Yorgunluk/Kramp/Ağrı → 1 Puan Maksimum 2 Puan
2-Semptomların yeri neresi?	Ayaklar → 2 Puan Baldır Bölgesi → 1 Puan Diğer Bölgeler → 0 Puan
3-Semptomlar gece uykudan uyandırıyor mu?	Evet → 1 Puan Hayır → 0 Puan
4-Semptomlar ne zaman ortaya çıkıyor?	Gece kötüleşme → 2 puan Gece gündüz var olan semptomlar → 1 Puan Sadece gündüz semptomları → 0 puan
5-Semptomlar nasıl rahatlıyor?	Yürümekle → 2 Puan Ayakta durmakla → 1 Puan Oturarak, yatarak veya rahatlama olmaması → 0 Puan

Tablo 8: Birleşik Krallık Tarama Testi, Muayene Skorlaması(7)

B.Muayene Skorlaması	0-2 Puan Normal 3-5 Puan Hafif Nöropati 6-8 Puan Orta Şiddette Nöropati 9-10 Şiddetli Nöropati
1.Aşil Tendon Refleksi	Yok → Her ayak için 2 puan Destekle Var → Her ayak için 1 puan Var → Her ayak için 0 puan
2.Vibrasyon Duyusu	Yok veya Azalmış → Her ayak için 1 puan Normal → Her ayak için 0 puan
3.10-g Monofilament Test	Yok veya Azalmış → Her ayak için 1 puan Normal → Her ayak için 0 puan
4.Isı Duyu Muayenesi	Azalmış → Her ayak için 1 puan Normal → Her ayak için 0 puan

2.2 Tiyol-Disülfid Dengesi

Tiyoller veya merkaptanlar (C-SH) aktif bölgelerinde sülfhidril(-SH) grupları içeren organik sülfür türevleridir. Tiyoller organizmada reaktif oksijen ürünlerinin varlığında disülfid bağları(-S-S-) oluşturarak reaktif oksijen ürünlerini nötralize ederler. Bu tiyollerin biyolojik etkilerinde azalmaya sebep olur ancak reaktif oksijen ürünlerini de organizma için daha az toksik ürünlere dönüştürürler. Canlı hücrelerde disülfidler, bazı redüktaz enzimleri ve NADH, NADPH gibi elektron taşıyıcılarının da yardımıyla tekrar tiyollere dönüştürülür. Tiyol- disülfid sisteminin bunun dışında da görevleri vardır. Hücre proliferasyon ve apoptozisi, reseptör ileri değişiklikleri, sinyal iletimi, immün regülasyon, protein yapı ve aktivitesinin sağlanması bunların başlıcalarıdır(9, 10).

Biyolojik olarak en çok bulunan tiyol, sistein amino asididir. Ayrıca sistein rezidüleri içeren aminoasitler olan homosistein, taurine ve sistatyonda da tiyol grupları bulunur. Koenzim A, dihidrolipoat, vitamin E ve glutatayon hücre metabolizmasında hayati öneme sahip olan tiyollere örnekler olarak gösterilebilir(9, 10).

Vücutta oksidan –antioksidan dengenin görüntülenmesi için birçok biyobelirteç ve enzim kullanılmıştır. Bunlar içinde tiyol-disülfid dengesinin ölçümü düşük stabilitesi nedeni ile zordur ve bu moleküllerdeki değişiklikler nütrisyonel, metabolik nedenlerden de kaynaklanabilir(103). 2014 yılında Erel ve arkadaşları tiyol-disülfid dinamik dengesinin ölçülmesi için tamamen otomatik, kolorimetrik bir yöntem geliştirmiştir. Önceki çalışmalarda plazmadaki düşük molekül ağırlıklı tiyol grupları hesaplanabilirken bu yöntemle total tiyol, nativ

tiyol, disülfid miktarları ve bunlar arasındaki oranlar incelenebilmektedir(11).

Bilindiği üzere hiperglisemik durum polyol yolu aktivasyonu, AGE oluşumu, artmış protein kinaz c artışı ve heksozamin yolunun indüklenmesi üzerinden oksidatif hasarı uyarmaktadır. Diyabetik komplikasyonların gelişiminde bu mekanizmalar önemli rol oynamaktadır(104). Özellikle diyabetik nöropati gelişiminde de oksidasyon-redüksiyon dengesinin, oksidasyon yönünde değiştiği bilinmektedir ve buna yönelik tedaviler geliştirilmiştir. Ancak bu tedavilerin etkinliği hala tartışmalıdır(5, 105). Bunda hastalığın patogenezindeki mekanizmaların çeşitliliği etkili olabilir.

Tedavideki başarısızlığa rağmen diyabetik hastalarda ve diğer birçok hastalıkta oksidan-antioksidan sistemin bozulduğu gösterilmiştir. Ateş ve arkadaşlarının 38 Tip 1 DM hastasıyla 38 sağlıklı gönüllüyü karşılaştırdığı çalışmada, diyabetli hastaların total tiyol, native tiyol seviyeleri düşük bulunurken disülfid düzeyleri, disülfid/total tiyol, disülfid/native tiyol oranları yüksek bulunmuştur. Yani dengenin disülfid yönüne doğru kaydığı izlenmiştir. Ek olarak bu verilerin HbA1c düzeyleri ve açlık kan glukozu ile korelasyon gösterdiği görülmüştür(106). Başka bir çalışmada da yeni tanı diyabetli, bilinen diyabet tanısı olan ancak komplikasyonu olmayan ve olan hastalar karşılaştırılmış, her 3 grup arasında tiyol-disülfid dengesinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık saptanmıştır. 3 grup içinde yeni tanı grupta oksidan göstergeler en düşükken, komplikasyonlu grupta en yüksek seviyede izlenmiştir(107). Bunların dışında nöropatisi olan ve olmayan Tip 2 DM hastalarının oksidatif stress derecesini inceleyen başka bir çalışmada, glutatyon ve okside glutatyon seviyeleri

incelenmiş, nöropati grubunda glutatyon seviyesinin azaldığı, okside glutatyon seviyesinin ise arttığı bulunmuştur(108). Tüm bu veriler hem diyabetin hem de diyabetik nöropatinin seyrinde oksidatif stresin artış gösterdiğini desteklemektedir. Ayrıca ST Elevasyonsuz Akut Koroner Sendrom hastaları, Çölyak hastaları, yeni tanı Primer Hipertansiyon hastaları, Alzheimer hastaları ile yapılan çalışmalarda da dengenin disülfid yönünde bozulduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır(109-112).

Erel ve arkadaşlarının geliştirdiği ölçüm yöntemiyle tam otomatik olarak native tiyol ve total tiyol düzeyleri ölçülmekte, total tiyol ve native tiyol düzeylerinin farkının 2'ye bölünmesiyle de disülfid düzeyleri elde edilmektedir. Tüm bu parametreler $\mu\text{mol/L}$ olarak elde edilmektedir. Vücutta herhangi bir nedene bağlı gelişen oksidatif stress durumunda tiyol molekülleri, reaktif oksijen ürünleri ile disülfid bağı oluşturarak etkileşime girmektedir. Yani vücutta oksidan hasar durumunda tiyol seviyeleri azalmakta disülfid düzeyleri artmaktadır. Biyolojik ortamdaki tiyoller ve disülfid bağı oluşumu arasındaki denge geri dönüşümlü bir mekanizmadan oluşmaktadır. Disülfid/total tiyol, disülfid/native tiyol, native tiyol/total tiyol oranlarının hesaplanmasıyla da bu dengenin dinamik olarak incelenmesine olanak sağlamaktadır(11). Belirtilen değerlerin biyokimyasal gösterimi tablo 9 da verilmiştir.

Tablo 9: Total Tiyol, Native Tiyol ve Disülfidin Biyokimyasal Şematizasyonu(11)

Total Tiyol	$R-SH + R-S-S-R$
Native Tiyol	$R-SH$
Disülfid	$R-S-S-R$
Disülfid/Total Tiyol Oranı	$R-S-S-R / R-SH + R-S-S-R$
Disülfid/Native Tiyol Oranı	$R-S-S-R / R-SH$
Native Tiyol/Total Tiyol Oranı	$R-SH / R-SH + R-S-S-R$

R: Radikal Grup, S: Kükürt Atomu, H: Hidrojen Atomu

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Dizaynı

Çalışmamız prospektif, kesitsel, vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. 01.07.18 – 01.01.19 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Diyabet ve Obezite Polikliniğine başvuran Tip 2 DM hastaları arasından vaka ve kontrol grubu seçilmiştir. Hastalar periferik distal simetrik polinöropati olup olmamasına göre vaka ve kontrol grubu olarak 2'ye ayrılarak değerlendirilmiştir.

Mevcut çalışma protokolü GÜTF Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih:09.07.2018; Sayı:536). Çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirilmiş ve tüm katılımcılardan aydınlatılmış yazılı onam alınmıştır.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- En az 5 yıllık Tip 2 DM öyküsü olan,
- 40-65 yaş ve arası olan,
- HbA1c değeri ≤ 10 g/dl olan,
- Nöropati ile ilişkili başka hastalığı olmayan,
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalar dahil edilmiştir.

3.3. Dışlama Kriterleri

- 40 yaşından küçük 65 yaşından büyük olanlar,
- Tip 1 DM olanlar,
- Koroner Arter Hastalığı olanlar,
- Serebrovasküler Hastalık öyküsü olanlar,
- Evre 3 ve İleri Kronik Böbrek Hastalığı olanlar,
- Kronik Karaciğer Hastalığı olanlar,
- Aktif Enfeksiyonu olanlar,
- Romatolojik Hastalık öyküsü olanlar,
- Malignite tanısı olanlar,
- Sigara ve alkol kullananlar,
- Anti-oksidan veya statin kullananlar,
- B12 veya Folat eksikliği olanlar çalışmaya alınmamıştır.

3.4 Veri Toplama ve Hastaların Değerlendirilmesi

Hastaların poliklinik başvuruları sırasında yaş, boy, kiloları kaydedildi. Boy ve kilo bilgilerinden beden kitle indeksleri hesaplandı (Hastanın kilosu/ boyun m^2 cinsinden karesi). Diyabet süresi, kullanılan ilaçlar, hipertansiyon varlığı sorgulanarak not edildi. Sonrasında hastalara iki aşamalı Birleşik Krallık Tarama Testi kullanılarak semptom skorları, muayene skorları ve nöropati varlığı açısından değerlendirildi. Birleşik Krallık Tarama Testi kapsamında semptom

sorgulamasının yanısıra, her iki ayakta ail tendon refleksi, 128 Hz diafazon ile vibrasyon duyusunun değerlendirilmesi, 10-g monofilament ile dokunma duyusunun değerlendirilmesi, metal bir çubuğun ısıtılması ve soğutulması ile de ısı duyusunun değerlendirilmesi yapılmıştır.10-g monofilament testi için ayağın plantar yüzünde, 1. parmak falangial alanlar ve 1. Ve 5. Metatars hizaları kullanıldı. Kallus mevcut olan bölgelere uygulama yapılmadı. 128 hz diafazon muayenesinde de 1. Metatars distali kullanıldı. Isıtılmış ve soğutulmuş metal çubuklar yardımıyla da ayak plantar yüzünde seçilen 3 farklı noktaya uygulama yapılmıştır.

Hastaların rutin diyabet değerlendirmesi kapsamında polikliniğimizde son 3 ay içinde yapılan HbA_{1c}, Açlık Kan Glukozu, Kan re Nitrojeni(BUN), Kreatinin, AST (Aspartat Transaminaz), ALT (Alanin Transaminaz), LDL, HDL (High Density Lipoprotein), Trigliserid, Total Kolestrerol ve Non-HDL Kolesterol düzeyleri hastane bilgi sisteminden tarandı.

3.5. Tiyol –Native Tiyol- Disülfid lmleri

Çalışmaya katılanlardan 12 saatlik açlığı takiben EDTA’lı tüpe 3ml kan rneği alındı. Alınan rnekler 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı ayrılarak -80 C’de dondurularak saklandı. Total tiyol ve native tiyol düzeyleri, Rel Assay Marka Total Thiol ve Native Thiol Colorimetric Kit ile aynı seansta çalışıldı. Redükte olabilir disülfid bağları, sodyum borohidrid (NABH₄) ile serbest fonksiyonel tiyol gruplarına ayrıldı. Sonrasında arta kalan sodyum borohidrid(NABH₄) formaldehit ile uzaklaştırıldı. 5,5’-dithiobis(2nitrobenzoic)

asit (DTNB) ile muameleden sonra total tiyol ve native tiyol seviyeleri 415 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak hesaplandı. Disülfid seviyeleri total tiyol değerinden native tiyol değeri çıkarıldıktan sonra sonucun 2'ye bölünmesiyle elde edildi. Total tiyol, native tiyol ve disülfid düzeyleri $\mu\text{mol/L}$ olarak hesaplandı. Total tiyol, native tiyol ve disülfid seviyelerinin saptanması sonrası disülfid /total tiyol, disülfid/native tiyol ve native tiyol/total tiyol oranları hesaplanarak kaydedildi.

3.6 İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 (Statistics Programme for Social Scientists) programı kullanıldı. Sürekli verilerden normal dağılıma uyanlar Ortalama \pm Standart Sapma; uymayanlar ortanca değer (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi; normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında ise Student T testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare veya Fisher Exact Testi kullanıldı. Numerik verilerin korelasyon analizi Spearman Korelasyon Testi ile yapıldı. Bağımlı değişkeni etkileyen kategorik iki parametrenin karşılaştırılmasında iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Ortalamalar arasındaki farklılığı gösteren gruplandırmalar Bonferroni düzeltme testine göre yapıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 36 nöropatili, 29 nöropatisiz diyabetik hasta alındı. Nöropatisi olanlar ile olmayanların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 10'da gösterilmiştir. Nöropatisi olmayan 29, nöropatisi olan 36 hasta vardı. Nöropatisi olanların ortalama yaşı 55(45-65), nöropatisi olmayanların 56(44-65) idi (p: 0,149). Nöropatisi olan grupta kadınların sayısı, olmayan gruba göre belirgin olarak yüksek idi (p: 0,013). Gruplar arasında medeni hal, BKİ ve HT varlığı açısından belirgin bir fark izlenmedi. Nöropatisi olanların ortalama DM süresi 10(5-20) yıl; nöropatisi olmayanların 8(5-20) yıl idi (p: 0,523).

Tablo 10: Nöropatisi Olanlar İle Olmayanların Demografik Ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Nöropati		
		Yok n:29	Var n:36	p
Yaş, ortalama yıl (min-maks)		56 (44-65)	55 (45-65)	0,149
Cinsiyet				0,013
	Erkek, n (%)	15 (51,7)	8 (22,2)	
	Kadın, n (%)	14 (48,3)	28 (77,8)	
Medeni Durum				0,582
	Evli, n (%)	27 (93,1)	35 (97,2)	
	Bekar, n (%)	2 (6,9)	1 (51,7)	
BKİ, (ortalama±standart sapma) (kg/m ²)		31±5,2	33±5,4	0,322
HT, n (%)		19 (65,5)	18 (50)	0,209
DM süresi, ortalama yıl(min-maks)		8 (5-20)	10 (5-20)	0,523

Nöropatisi olanlar ile olmayanların oral antidiyabetik ve insülin kullanım oranlarının karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir. Nöropatisi olanların %94,4’ü olmayanların tamamı metformin kullanmakta idi (p: 0,498). Gruplar arasında diğer oral antidiyabetik (Sülfonilüre, Glinid, Akarboz, GLP-1(Glucagon Like Peptid 1) analogu, DPP (Dipeptidil Peptidaz) 4 inhibitörü, TZD (Tiazolidindion), SGLT (Sodium Glucose Transporter) 2 inhibitörü) kullanımı açısından belirgin bir fark izlenmedi. Nöropatisi olanların %36,1’i olmayanların %24,1’i insülin kullanmaktaydı (p: 0,298).

Tablo 11: Nöropatisi Olanlar İle Olmayanların Oral Antidiyabetik Ve İnsülin Kullanım Oranlarının Karşılaştırılması

	Nöropati		p
	Yok n:29	Var n:36	
Metformin, n (%)	29 (100)	34 (94,4)	0,498
Sülfonilüre, n (%)	8 (27,6)	8 (22,2)	0,618
Glinid, n (%)	1 (3,4)	0 (0)	0,446
Akarboz, n (%)	1 (3,4)	0 (0)	0,446
GLP-1 analogu, n (%)	1 (3,4)	1 (2,8)	1,00
DPP-4 inhibitörü, n (%)	9 (31)	13 (36,1)	0,667
TZD, n (%)	0 (0)	1 (2,8)	1,00
SGLT 2 inhibitörü, n (%)	0 (0)	1 (2,8)	1,00
İnsülin, n (%)	7 (24,1)	13 (36,1)	0,298

Nöropatisi olanlar ile olmayanların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir. Nöropatisi olanların ortalama HbA_{1c} değeri 7,3±1,33;

nöropatisi olmayanların ortalama HbA_{1c} değeri 7,1±1,16 idi (p: 0,630). Nöropatisi olanların ortalama açlık kan şekeri (139±41,5) ile nöropatisi olmayanların ortalama açlık kan şekeri (140±35,2) benzer idi (p: 0,915). Gruplar arasında böbrek fonksiyonları (BUN, Kreatinin) açısından belirgin bir fark izlenmedi. Nöropatisi olanlar ile olmayanların AST ve ALT değerleri benzer idi. Gruplar arasında Total Kolesterol, Trigliserid, LDL ve HDL açısından belirgin bir fark izlenmedi.

Tablo 12: Nöropatisi Olanlar İle Olmayanların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Nöropati		p
	Yok n:29	Var n:36	
HbA _{1c} (%)	7,1±1,16	7,3±1,33	0,630
AKŞ (mg/dl)	140±35,2	139±41,5	0,915
BUN (mg/dl)	14±4,4	13±3,1	0,353
Kreatinin (mg/dl)	0,73±0,17	0,67±0,13	0,156
AST (U/L)	20±8,8	20±6,2	0,579
ALT (U/L)	23±12,9	22±11,4	0,812
Total Kolesterol (mg/dl)	188±43,6	208±31,4	0,054
Trigliserid (mg/dl)	144±64,3	155±77,4	0,668
LDL (mg/dl)	115±24,1	127±27,1	0,069
HDL (mg/dl)	49±13,7	52±13,0	0,447

Nöropatisi olanlar ile olmayanların tiyol-disülfid homeostazı açısından karşılaştırılması Tablo 13’de gösterilmiştir. Nöropatisi olan hastaların ortalama native tiyol değeri (285±94,7) nöropatisi olmayanlardan (335±96,4) belirgin

olarak düşük saptandı (p: 0,041). Gruplar arasında total tiyol, disülfid, disülfid/native tiyol oranı, disülfid/total tiyol oranı ve native tiyol/total tiyol oranı açısından belirgin bir fark izlenmedi (p sırası ile 0,868 / 0,316 / 0,136 / 0,170 / 0,170).

Tablo 13: Nöropatisi Olanlar İle Olmayanların Tiyol-Disülfid Homeostazı Açısından Karşılaştırılması

	Nöropati		p
	Yok n:29	Var n:36	
Total Tiyol,(ortalama±standart sapma) (µmol/L)	662±158,6	656±159,3	0,868
Native Tiyol,(ortalama±standart sapma) (µmol/L)	335±96,4	285±94,7	0,041
Disülfid, (ortalama±standart sapma) (µmol/L)	163±79,1	185±90,3	0,316
Disülfid/Native Tiyol Oranı	0,55±0,36	0,82±0,74	0,136
Disülfid/Total Tiyol Oranı	0,23±0,08	0,27±0,09	0,170
Native Tiyol/Total Tiyol Oranı	0,52±0,16	0,46±0,18	0,170

Tiyol-disülfid homeostazının cinsiyet açısından karşılaştırılması Tablo 14’te gösterilmiştir. Kadınların ortalama native tiyol değeri (283±92,7) erkeklerden (351±94,1) belirgin olarak daha düşük saptandı (p: 0,007). Gruplar arasında total tiyol, disülfid, disülfid/nativ tiyol oranı, disülfid/ total tiyol oranı ve nativ tiyol/total tiyol oranı açısından ise belirgin bir fark izlenmedi (p sırası ile 0,245 / 0,664 / 0,335 / 0,083 / 0,082).

Tablo 14: Tiyol-Disülfid Homeostazının Cinsiyet Açısından Karşılaştırılması

	Kadın n:42	Erkek n:23	p
Total Tiyol, (ortalama±standart sapma) (µmol/L)	642±154,9	690±161,6	0,245
Native Tiyol, (ortalama±standart sapma) (µmol/L)	283±92,7	351±94,1	0,007
Disülfid, (ortalama±standart sapma) (µmol/L)	179±80,8	169±95,1	0,664
Disülfid/Native Tiyol Oranı	0,76±0,60	0,60±0,64	0,335
Disülfid/Total Tiyol Oranı	0,27±0,08	0,23±0,09	0,083
Native Tiyol/ Total Tiyol Oranı	0,46±0,16	0,54±0,18	0,082

Kadınlarda ve nöropatilerde native tiyol ortalaması düşük çıktığından cinsiyet ve nöropati grupları arasında native tiyol ortalaması açısından fark olup olmadığı iki yönlü varyans analizi ile test edildi. Ortalamalar arasındaki farklılığı gösteren gruplandırmalar Bonferroni düzeltme testine göre yapıldı. Yapılan analiz sonucu cinsiyete göre native tiyol ortalaması gruplar arasında belirgin olarak farklı bulunmuşken (p: 0,035); nöropati durumuna göre ise gruplar arasında belirgin bir fark saptanmamıştır (p: 0,070).

Native tiyol ile yaş, BKİ ve diğer laboratuvar incelemeleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 15'te gösterilmiştir. Native tiyol ile yaş, BKİ, HbA_{1c}, AKŞ, BUN, Kre, AST, ALT, LDL, HDL, TG, Total Kolesterol arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 15: Native Tiyol İle Korelasyon Analizi

Yaş (yıl)	r	0,008
	p	0,948
BMI	r	-0,198
	p	0,114
HbA1c (%)	r	0,004
	p	0,976
AKŞ	r	-0,017
	p	0,894
BUN	r	-0,018
	p	0,887
Kre	r	0,153
	p	0,225
AST	r	0,140
	p	0,265
ALT	r	0,166
	p	0,187
LDL	r	-0,054
	p	0,674
HDL	r	-0,170
	p	0,183
TG	r	-0,136
	p	0,288
Total Kol	r	-0,170
	p	0,183

5.TARTIŞMA

Diabetes Mellitus, kronik endokrinolojik hastalıklardan en sık görülenidir. 2017 yılı itibari ile dünya geneli diyabetli hasta sayısı 425 milyondur(2). Diabetes Mellitus iyi kontrol edilmezse ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar makrovasküler (ateroskleroz, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler olay, diyabetik ayak) ve mikrovasküler (retinopati, nefropati, nöropati) komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır(113). Diyabetik periferik nöropati DM'lu hastaların neredeyse yarısını etkileyen ve sık gözlenen komplikasyondur. Tüm nöropatiler içinde en sık gözleneni diyabetik nöropatidir(114). Diyabetik periferik nöropati daha çok duyuusal sinirleri etkilemekte ve hastalarda simetrik, distalden başlayıp proksimale doğru uzanan duyu kaybı şeklinde görülmektedir. Hastaların uyku, duygu-durum, günlük fiziksel aktivitelerini olumsuz etkilemekte ve yaşam kalitesini düşürmektedir(115). Diyabetik nöropati gelişimi açısından en önemli patofizyolojik nedenler hiperglisemi ve mikroanjiyopatidir(113). Bilinen risk faktörleri diyabet süresi, iyi kontrol edilmemiş kan şekeri, HbA_{1c} ve kan şekeri dalgalanmaları ve ileri yaştır(80).

Diyabetik nöropatinin risk faktörlerinden biri ileri yaştır. Cristian ve Remus'un yapmış olduğu toplam 268 hastayı dahil ettikleri ve diyabetik nöropatinin risk faktörlerini araştırdıkları çalışma, ileri yaşın diyabetik nöropati açısından önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir(116). Miyokardiyal enfarktüs geçirmiş diyabetli hastalarda nöropati risk faktörlerinin araştırıldığı

başka bir çalışma da benzer şekilde ileri yaşın risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur(117). Bazı çalışmalarda ise yaşın diyabetik nöropati açısından bir risk oluşturmadığı belirtilmiştir. Toplam 3000 hastanın dahil edildiği “EURODIAB IDDM Komplikasyonlar” çalışmasında diyabetik nöropatisi olan hastaların olmayanlara göre yaş ortalaması daha yüksek çıkmış fakat HbA_{1c} ve diyabet süresinin iki grupta düzeltilmesinden sonra yapılan analizde yaşın diyabetik nöropati açısından risk faktörü olmadığı gösterilmiştir(118). Çalışmamızda diyabetik nöropatisi olanlar ile olmayanların ortanca yaşı benzer idi. Çalışmamızın araştırma konusu olan tiyol/disülfid homeostazının etkilenmemesi için iki grubun yaşlarının benzer olması önceden planlanmıştı.

Yapılan çalışmalar cinsiyet ile diyabetik nöropati arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir(80, 119). Çalışmamızda vaka grubundaki kadınların oranı kontrol grubundan belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Bunda katı dışlama kriterleri sebebi ile hasta seçimindeki zorluklar etkili olmuştur. Özellikle erkekler arasında sigara kullanımının daha yaygın olması, kardiyak hastalık, hiperlipidemi sıklığının erkek nüfusta daha fazla görülmesi bu eşitsizliğe sebep olmuş olabilir.

Obezitenin diyabetik nöropati açısından risk faktörü olduğunu destekleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Ylitalo ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve 2514 hastanın dahil edildiği çalışma, obezitenin periferik nöropati riskini 2,2 kat arttırdığını göstermiştir(120). Yapılan başka bir çalışmada artmış BKİ'nin diyabetik nöropati açısından risk faktörü olduğu ortaya konmuştur(OR:1,2) (118). Çalışmamızda vaka ile kontrol grubunun ortalama BKİ değerleri benzer idi. Bu BKİ'nin oksidasyon-redüksiyon dengesi üzerine etkisini ortadan kaldırmıştır.

Diyabetik nöropati açısından en önemli risk faktörlerinden biri de diyabet süresidir(80, 116, 118). Yapılan çalışmalarda diyabet süresinin yaştan bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir(121, 122). Bir çalışmada Tip 2 DM'lu ve nöropatili hastaların ortalama diyabet süresi (9 yıl) nöropatisi olmayanlara (3,5 yıl) göre belirgin yüksek saptanmıştır(116). Çalışmamızda diyabetik nöropatili hastaların ortalama diyabet süresi 10 yıl, nöropatisi olmayan hastaların ise 8 yıl idi (p: 0,523). Gruplar arasında diyabet süresi açısından istatistiksel bir farkın olmaması hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilebilir. Ancak diyabet süresi açısından gruplar arasında fark olmaması, tiyol-disülfid homeostazı üzerine diyabet süresinin etkisini de engellemiştir.

Oral antidiyabetiklerden biri olan metforminin kullanımında vitamin B12 eksikliği gözlenebilmektedir. Yapılan bir meta-analizde metformin kullanan DM'lu hastaların vitamin B12 düzeyleri kullanmayanlara göre belirgin olarak düşük saptanmış fakat gruplar arasında nöropati ve anemi açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir(123). Oral antidiyabetiklerden DPP-4 inhibitörlerinin diyabetik komplikasyonların gelişimini önlediğine dair çalışmalar mevcuttur(124). Bir vildagliptin analogunun (PKF 275-055), Na^+/K^+ -ATPase aktivitesini düzelterek bozulmuş sinir iletim hızında kısmen iyileşme sağladığı gösterilmiş ve bu koruyucu etkinin DPP-4 inhibitörlerinin kan şekerini düşürücü etkisinden bağımsız olduğu bildirilmiştir(125, 126). Oral antidiyabetiklerin kan şekerinden bağımsız nöroprotektif etkileri daha çok prelinik çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmamızda nöropatisi olanlar ile olmayanların hem oral antidiyabetik hem de insulin kullanım oranları benzer idi. Ayrıca B12 eksikliği ve

folat eksikliği olan hastalar da dışlandığından diyabet tedavisinin ve tedavi komplikasyonlarının da oksidatif stres üzerine etkilerinden çalışma korunmuştur.

Sıkı glisemik kontrolün diyabetik nöropati riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur(80, 116, 127, 128). Yetersiz glisemik kontrol, diyabet süresinin nöropati oluşturma riskini etkileyen önemli bir durumdur. Nitekim Ziegler ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada tanı anından itibaren 24 yıl takip edilen Tip 1 diyabetlilerden kötü glisemik kontrolü olanlarda %64 oranında DSPN gelişmişken; iyi glisemik kontrollü hastalarda hiç DSPN görülmemiştir(129). Aynı zamanda sıkı glisemik kontrol için uygulanan tedavilerde gözlenen hipoglisemilerin diyabet komplikasyon gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir(127-129). Yaşanan hipoglisemi sonrasında hiperglisemiler görülmekte ve bu da yine komplikasyon görülme riskini arttırmaktadır. Yapılmış çalışmalar hem kısa süreli hem de uzun süreli glisemik dalgalanmaların, diyabetin hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonlarında artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir(128, 130). Vizitler arasındaki açlık kan şekeri ve HbA_{1c} dalgalanmalarının diyabetin hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyon riskini arttırdığı ADVANCE çalışmasında gösterilmiştir(130). Kan şekerindeki dalgalanmalar süperoksid oluşumunu artırarak oksidatif stres oluşturur(131, 132). Kan şekerindeki dalgalanmalar ayrıca inflamatuvar sitokinlerde, monositlerde ve endotel hücrelere tutunan makrofajlarda artışa sebep olarak ateroskleroza tetikler(133, 134). Ayrıca kan şekerindeki dalgalanmalar pankreatik beta hücrelerinin apoptozunu uyarır. Bu durum da glisemik kontrolün giderek bozulmasına ve hiperglisemi ilişkili vasküler

komplasyonların progresyonuna sebep olur(135). Uzun vadeli kan şekeri regülasyon hedeflerinden biri olan HbA_{1c} düzeyi de komplasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalar HbA_{1c} ortalamasından ziyade yine HbA_{1c} düzeyindeki dalgalanmaların diyabetik nöropati açısından daha önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir(130, 136). Çalışmamızda nöropatisi olanlar ile olmayanların HbA_{1c} düzeyi ve AKŞ düzeyleri benzer idi. Ancak diyabetin kontrolüne ilişkin veriler sadece son 3 aya ait olup, nöropatisi olan ve olmayan hastaların geçmişteki glisemik kontrolünün farklı olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Hasta seçiminde HbA_{1c} aralığının dar tutulması da bu benzerliği sağlamış olabilir.

Dislipideminin diyabetik nöropati açısından risk faktörü olduğunu destekleyen sınırlı sayıda çalışma vardır(116, 118). Tesfaye ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif çalışmada tek değişkenli analizde total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri nöropatili olanlarda olmayanlara göre yüksek saptanmış; fakat yapılan çok değişkenli regresyon analizinde sadece trigliserid yüksekliğinin diyabetik nöropati açısından risk oluşturduğu gösterilmiştir(118). Bizim çalışmamızda nöropatisi olanlar ile olmayanların total kolesterol, LDL, HDL ve TG düzeyleri benzer idi.

Diyabetik nöropati patogeneğinde oksidatif stres önemli bir role sahiptir. Oksidatif stres serbest radikallerin artması ve antioksidanların azalması ile ortaya çıkmaktadır. Son dönemlerde farklı bir çok çalışmada oksidatif stres ilişkili durumlar ile tiyol-disülfid homeostaz ilişkisi araştırılmıştır(106, 137-139). Diyabetli hastalarda tiyol-disülfid homeostazının son geliştirilen metolla

incelendiği ilk çalışma Ateş ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışmaya 38 Tip 1 DM'lu hasta ile 38 sağlıklı gönüllü alınmış, kontrol grubuna kıyasla Tip 1 DM'lu hastaların total ve native tiyol değerleri belirgin düşük; disülfid değeri, disülfid / native tiyol ve disülfid/ total tiyol oranları belirgin olarak yüksek saptanmıştır(106). Toplam 125 prediyabetik hasta ve 125 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği başka bir çalışmada kontrol grubuna göre prediyabetik hastaların total tiyol, native tiyol değerleri ve native tiyol/total tiyol oranı belirgin olarak düşük saptanmışken; disülfid değeri, disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol oranları ise belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada ayrıca disülfid ile kan şekeri ve HbA1c arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmıştır(138). Gül pamuk ve arkadaşlarının diyabetik retinopati ile tiyol-disülfid hemostaz ilişkisini araştırdıkları çalışmaya retinopatisi olmayan 42, non-proliferatif retinopati 40 ve proliferatif retinopati 40 hasta alınmıştır. Çalışmada proliferatif retinopati hastalarının diğer iki gruba göre native tiyol, total tiyol değerleri ve nativ tiyol/total tiyol oranı belirgin olarak düşük izlenirken; disülfid değeri, disülfid/nativ tiyol ve disülfid/total tiyol oranları ise belirgin olarak yüksek hesaplanmıştır(137). Vural ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve aksonal nöropati ile tiyol-disülfid hemostazı ilişkisinin araştırıldığı çalışmaya 54 aksonal nöropati hasta ve 41 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Aksonal nöropati 54 hastanın 30'u diyabetli iken 24'ü non-diyabetik olarak seçilmiştir. Diyabetik ve non-diyabetik aksonal polinöropatiler arasında native tiyol ve total tiyol değerleri açısından istatistiksel bir fark gözlenmezken; kontrol grubuna kıyasla hem diyabetik hem de non-diyabetik polinöropatilerin native tiyol ve total tiyol

seviyeleri belirgin olarak düşük saptanmıştır. Kontrol grubu ve non-diyabetik polinöropatili hastalara kıyasla diyabetik polinöropatili hastaların disülfid seviyeleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur(140). Yapılan bu çalışmalarda prediyabetik ve diyabetik hastaların tiyol-disülfid homeostazının disülfid yönünde bozulduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan farklı olarak Eroğlu ve arkadaşlarının Tip 2 DM'lularda diyabetik nöropati ile tiyol-disülfid homeostazı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmaya nöropatisi olmayan DM'lu 46, nöropatili 34 hasta ve 19 sağlıklı gönüllü dahil edilmiş ve hem nöropatisi olan hem de olmayan DM'lu hastaların sağlıklı kontrollere göre tiyol ve native tiyol düzeyleri ise belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Nöropatisi olanlar ile nöropatisi olmayan DM'lu hastaların total tiyol, nativ tiyol düzeyleri anlamlı olarak farklı bulunmuşken (nöropati grubunda daha düşük), disülfid düzeyleri, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol/total tiyol oranları benzer saptanmıştır. Ancak bu çalışmada nöropatisi olan ve olmayan gruplar arasında hem glisemik kontrol hem de diyabet tedavisi yönünden istatistiksel açıdan anlamlı farklılık izlenmiştir(141).

Bizim çalışmamıza sadece DM'lu hastalar alınmış olup sağlıklı gönüllüler dahil edilmemiştir. Dolayısıyla tiyol-disülfid homeostazı sadece DM'lu hastalardan nöropatisi olanlar ile olmayanlar arasında karşılaştırıldı. Nöropatisi olan hastaların ortalama native tiyol değeri, olmayanlara göre belirgin olarak düşük saptanmışken; total tiyol, disülfid değerleri, disülfid/total tiyol, disülfid/native tiyol ve native tiyol/total tiyol oranları iki grupta da benzer idi.

Nöropatisi olanlar ile olmayanlar arasında cinsiyet açısından istatistiksel

fark olduğundan tiyol-disülfid homeostazı ile cinsiyet arasındaki ilişki incelendi. Tüm hasta grubunda kadınların ortalama native tiyol değeri erkeklere göre belirgin olarak düşük saptandı. Nöropatisi olan grupta native tiyol değerinin düşük çıkmasının bu grupta kadınların sayısının fazla olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu doğrultuda cinsiyet ve nöropati ile native tiyol düzeyi arasındaki ilişki iki yönlü varyans analizi ile incelendiğinde nöropati ile native tiyol arasında ilişki saptanmazken; cinsiyet ile native tiyol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi. Kadın cinsiyette native tiyol seviyelerinin daha düşük olarak saptanması tip 2 DM'lu kadınların erkeklere oranla oksidatif strese daha hassas olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamız, bilgimiz dahilinde DM hastalarındaki tiyol-disülfid homeostazisinde cinsiyetler arasındaki farkı gösteren ilk çalışmadır. Bu konuda daha büyük, demografik açıdan eş hasta gruplarıyla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kontrol ve vaka grubu arasındaki cinsiyet açısından eşitsizlik çalışmamızın zayıf yanıdır. Bu durum native tiyol seviyelerinde istatistiksel olarak her iki cins arasında anlamlı farklılık bulunmasına sebep olmuş, iki yönlü varyans analizleri ile aşılmaya çalışılmıştır. Çalışmamızın bir diğer zayıf yanı da nöropati olan ve olmayan grupların ayrımının yapılmasında duyarlılığı elektrofizyolojik incelemeye göre daha düşük olan Birleşik Krallık Tarama Testi ile yapılmış olmasıdır. Bu, nöropatisi olan bazı hastaların[Subklinik DSPN(Belirti veya bulgu yok, anormal nörofizyoloji ve morfometri mevcut)], olmayan grupta incelenmesine ve tiyol-disülfid homeostazının gruplar arasında farklılık göstermemesine neden olmuş olabilir. Ayrıca vaka ve kontrol grubu

arasında retinopati çeşitliliğinin bilinmemesi de çalışmamızın zayıf yönlerindedir. Retinopati durumunda da oksidatif stresin arttığı çalışmalarla gösterildiğinden bu faktör, gruplar arasındaki benzer tiyol-native tiyol-disülfid düzeylerine etki etmiş olabilir.

Hastaların arasındaki cinsiyet harici demografik veriler arasında fark olmaması, uygulanan tedaviler arasında belirgin çeşitlilik olmaması, HbA_{1c}, açlık kan şekeri ölçümleri ve diğer biyokimyasal verilerin gruplar arasında farklılık göstermemesi, tüm hastaların muayenelerinin ve sorgulamalarının aynı araştırmacı tarafından yapılması çalışmamızın güçlü tarafları olarak gösterilebilir.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda diyabetik nöropatisi olan ve olmayan hastalar arasındaki tiyol-disülfid dengesine dair veriler, cinsiyet dışındaki farklılıklar ortadan kaldırılarak karşılaştırıldı. Bizim çalışmamızda diyabetik nöropatili grup ile nöropatisi olmayan diyabetik hastalar arasında native tiyol düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı. Ancak bu fark vaka grubundaki kadın hasta sayısının fazla olmasıyla ilişkilendirildi. Nitekim cinsiyet faktörünün düzeltilmesiyle gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Bu verilere göre tiyol-disülfid düzeylerinin diyabetik nöropati tanısında yararlı bir test olmadığı ortaya konuldu.

Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız diyabetik nöropati ile tiyol-disülfid homeostaz ilişkisini araştıran ikinci çalışma niteliğindedir. Yapılan diğer çalışmayla benzer şekilde DM'lu hastalarda diyabetik polinöropati ile tiyol-disülfid homeostazı arasında belirgin bir ilişki tespit edilememiştir. Ayrıca belirtilen çalışmada HbA_{1c} ve Trigliserid düzeyleri gruplar arasında, nöropati grubunda daha yüksek, anlamlı farklılık göstermiş, nöropatisi olan ve olmayan gruplar arasında diyabet tedavisi yönünden de istatistiksel anlamlı bir çeşitlilik saptanmıştır(141). Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grubu HbA_{1c}, Trigliserid düzeyleri ve verilen diyabet tedavisi yönünden benzerdi. Vaka ve kontrol grubu arasındaki benzer tiyol-disülfid dengesi nöropati gelişimindeki patogenetik mekanizmaların çeşitliliği sorumlu olabilir. Diyabet ve tiyol-disülfid homeostazı ilişkisini araştıran çalışmalardan biri haricinde hepsi nöropatiden bağımsız bir şekilde DM'lu hastalarda sağlıklı kişilere göre homeostazın disülfid lehine

bozulduğunu göstermiştir. Bu da bize oksidatif stresin nöropati gelişiminden daha çok diyabet varlığı ile daha yakın ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak çalışmamız diyabetik nöropati ile ilgili tiyol-disülfid testinden tanısal değeri daha yüksek olan biyobelirteçlere ihtiyaç duyulduğunu, tiyol-disülfid dengesinin diyabetik nöropati gelişmesinde oksidatif strese bağlı etyopatogenezi aydınlatmada yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Ayrıca tip 2 DM'lu kadın hastalarda native tiyol seviyelerinin erkeklere göre düşük olması kadınların oksidatif strese daha hassas olabileceğini göstermektedir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız, tip 2 DM hastalarında cinsiyetler arasındaki bu farkı gösteren ilk çalışmadır. Bu konuda daha büyük ve demografik açıdan eş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Kerner W, Bruckel J, German Diabetes A. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(7):384-6.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-81.
3. Boulton AJ. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the Study of Diabetes, *Neurodiab. Diabetes Metab*. 1998;24 Suppl 3:55-65.
4. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
5. Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:168039.
6. Feldman EL, Stevens M, Thomas P, Brown M, Canal N, Greene D. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes care*. 1994;17(11):1281-9.
7. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia*. 1993;36(2):150-4.
8. Fateh HR, Madani SP, Heshmat R, Larijani B. Correlation of Michigan neuropathy screening instrument, United Kingdom screening test and

- electrodiagnosis for early detection of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Metab Disord.* 2015;15:8.
9. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2 Suppl):653S-69S.
 10. Moran LK, Gutteridge JM, Quinlan GJ. Thiols in cellular redox signalling and control. *Curr Med Chem.* 2001;8(7):763-72.
 11. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47(18):326-32.
 12. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. (0149-5992 (Print)).
 13. Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013;13(3):368-70.
 14. Ş. İmamoğlu, İ. Satman, N.S. Akalın, S. Salman, C. Yılmaz Geçmişten Geleceğe Diabetes Mellitus, In: H.H.Hatemi, Ş. İmamoğlu, Editors. *Diabetes Mellitus Tarihçesi 2015, Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği: Ankara.* p. 3-14.
 15. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50.
 16. Geiss LS, Wang J, Cheng YJ, Thompson TJ, Barker L, Li Y, et al. Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years, United States, 1980-2012. (1538-3598 (Electronic)).

17. Satman I, Omer B Fau - Tutuncu Y, Tutuncu Y Fau - Kalaca S, Kalaca S Fau - Gedik S, Gedik S Fau - Dinccag N, Dinccag N Fau - Karsidag K, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. (1573-7284 (Electronic)).
18. Satman I, Yilmaz T Fau - Sengul A, Sengul A Fau - Salman S, Salman S Fau - Salman F, Salman F Fau - Uygur S, Uygur S Fau - Bastar I, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). (0149-5992 (Print)).
19. Ng CS, Lee JY, Toh MP, Ko Y. Cost-of-illness studies of diabetes mellitus: a systematic review. (1872-8227 (Electronic)).
20. de L, II, van der Klift M, de Laet CE, van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1713-20.
21. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res.* 2012;27(2):301-8.
22. Katsoulis M, Benetou V, Karapetyan T, Feskanich D, Grodstein F, Pettersson-Kymmer U, et al. Excess mortality after hip fracture in elderly persons from Europe and the USA: the CHANCES project. *J Intern Med.* 2017;281(3):300-10.
23. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği DMÇG. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. Ankara: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği; 2018.

24. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W, et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(10):2461-74.
25. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(5):1714-21.
26. Robertson RP, Harmon J, Tran POT, Poitout V. β -Cell Glucose Toxicity, Lipotoxicity, and Chronic Oxidative Stress in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2004;53(suppl 1):S119-S24.
27. Barbour LA. New concepts in insulin resistance of pregnancy and gestational diabetes: long-term implications for mother and offspring. *J Obstet Gynaecol*. 2003;23(5):545-9.
28. Yamashita H, Shao J, Friedman JE. Physiologic and molecular alterations in carbohydrate metabolism during pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43(1):87-98.
29. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism*. 2016;65(4):507-21.
30. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Med Clin North Am*. 2017;101(3):587-606.
31. Maletkovic J, Drexler A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic

hyperosmolar state. (1558-4410 (Electronic)).

32. Kraut Ja Fau - Madias NE, Madias NE. Lactic acidosis. (1533-4406 (Electronic)).

33. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2016;65(2):20-9.

34. Moioli A, Maresca B, Manzione A, Napoletano AM, Coclite D, Pirozzi N, et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. *J Nephrol*. 2016;29(6):783-9.

35. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S61-S70.

36. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(3):413-30.

37. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(4):229-34.

38. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100(10):1134-46.

39. Berry C, Tardif JC, Bourassa MG. Coronary heart disease in patients with diabetes: part II: recent advances in coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):643-56.

40. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(5):293-302.
41. Lukovits TG, Mazzone TM, Gorelick TM. Diabetes mellitus and Cerebrovascular Disease. *Neuroepidemiology.* 1999;18(1):1-14.
42. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and Stroke: Epidemiology, Pathophysiology, Pharmaceuticals and Outcomes. *Am J Med Sci.* 2016;351(4):380-6.
43. Hardigan T, Ward R, Ergul A. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on cognitive dysfunction. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(20):1807-22.
44. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report A, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept of Health and Human Services; 2017.
45. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):421-31.
46. Yang SL, Zhu LY, Han R, Sun LL, Li JX, Dou JT. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2017;9(2):133-40.
47. Tatsumi Y, Ohkubo T. Hypertension with diabetes mellitus: significance from an epidemiological perspective for Japanese. *Hypertens Res.* 2017;40(9):795-806.
48. Group TS. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care.* 2013;36(6):1735-41.
49. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, Group IDFETFC. The metabolic

- syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
50. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
51. Facchini FS, DoNascimento C, Reaven GM, Yip JW, Ni XP, Humphreys MH. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance, and urinary nitrate excretion. *Hypertension*. 1999;33(4):1008-12.
52. Oktay AA, Akturk HK, Jahangir E. Diabetes mellitus and hypertension: a dual threat. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(4):402-9.
53. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Trevano FQ, Bombelli M, Scopelliti F, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens*. 2003;21(9):1761-9.
54. Olsen MH, Wachtell K, Neland K, Bella JN, Rokkedal J, Dige-Petersen H, et al. Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension. A LIFE substudy. *Blood Press*. 2005;14(3):177-83.
55. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*. 1972;30(6):595-602.
56. Dandamudi S, Slusser J, Mahoney DW, Redfield MM, Rodeheffer RJ,

- Chen HH. The prevalence of diabetic cardiomyopathy: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *J Card Fail.* 2014;20(5):304-9.
57. Singh VP, Le B, Khode R, Baker KM, Kumar R. Intracellular angiotensin II production in diabetic rats is correlated with cardiomyocyte apoptosis, oxidative stress, and cardiac fibrosis. *Diabetes.* 2008.
58. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia.* 2014;57(4):660-71.
59. Heng LZ, Comyn O, Peto T, Tadros C, Ng E, Sivaprasad S, et al. Diabetic retinopathy: pathogenesis, clinical grading, management and future developments. *Diabet Med.* 2013;30(6):640-50.
60. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556-64.
61. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Supplement 1):S124-S38.
62. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes research and clinical practice.* 2010;87(1):4-14.
63. Lok CE, Oliver MJ, Rothwell DM, Hux JE. The growing volume of diabetes-related dialysis: a population based study. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2004;19(12):3098-103.
64. Arora MK, Singh UK. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update. *Vascul Pharmacol.* 2013;58(4):259-71.

65. Kato S, Maruyama S, Makino H, Wada J, Ogawa D, Uzu T, et al. Anti-albuminuric effects of spironolactone in patients with type 2 diabetic nephropathy: a multicenter, randomized clinical trial. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19(6):1098-106.
66. Vaclavik J, Sedlak R, Jarkovsky J, Kocianova E, Taborsky M. Effect of spironolactone in resistant arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (ASPIRANT-EXT). *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e162.
67. Ziaee A, Abbas Vaezi A, Oveisi S, Javadi A, Hashemipour S, Kazemifar AM. Effects of additive therapy with spironolactone on albuminuria in diabetes mellitus: A pilot randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med*. 2013;4(2):648-53.
68. Mathew JT, Patni H, Chaudhary AN, Liang W, Gupta A, Chander PN, et al. Aldosterone induces mesangial cell apoptosis both in vivo and in vitro. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2008;295(1):F73-F81.
69. Fu Y, Wu N, Zhao D. Function of NLRP3 in the Pathogenesis and Development of Diabetic Nephropathy. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2017;23:3878-84.
70. Qiu Y-y, Tang L-q. Roles of the NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Pharmacological Research*. 2016;114:251-64.
71. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 1998;15(6):508-14.
72. Jane SW, Lin MS, Chiu WN, Beaton RD, Chen MY. Prevalence,

- discomfort and self-relief behaviours of painful diabetic neuropathy in Taiwan: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(10):e011897.
73. Assaad-Khalil S, Zaki A, Rehim AA, Megallaa M, Gaber N, Gamal H, et al. Prevalence of diabetic foot disorders and related risk factors among Egyptian subjects with diabetes. *Primary care diabetes*. 2015;9(4):297-303.
74. Li L, Chen J, Wang J, Cai D. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus patients with overweight/obese in Guangdong province, China. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(3):191-5.
75. Salvotelli L, Stoico V, Perrone F, Cacciatori V, Negri C, Brangani C, et al. Prevalence of neuropathy in type 2 diabetic patients and its association with other diabetes complications: The Verona Diabetic Foot Screening Program. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1066-70.
76. Karki DB, Yadava SK, Pant S, Thusa N, Dangol E, Ghimire S. Prevalence of Sensory Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Correlation with Duration of Disease. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2016;14(54):120-4.
77. Wang DD, Bakhotmah BA, Hu FB, Alzahrani HA. Prevalence and correlates of diabetic peripheral neuropathy in a Saudi Arabic population: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014;9(9):e106935.
78. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
79. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M, Group TS. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish

diabetic patients. *J Clin Neurophysiol.* 2011;28(1):51-5.

80. Papanas N, Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud.* 2015;12(1-2):48-62.

81. Boulton AJ. The pathway to foot ulceration in diabetes. *Med Clin North Am.* 2013;97(5):775-90.

82. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):639-53.

83. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care.* 2004;27(12):2942-7.

84. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:419-34.

85. Kocagra Yagiz IG, Bayata S, Yesil M, Kurt Incesu T, Arikan E, Postaci N. Prevalence and clinical features of atrial fibrillation in diabetic neuropathy: a cross-sectional, observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012;12(8):646-51.

86. Bharucha AE, Batey-Schaefer B, Cleary PA, Murray JA, Cowie C, Lorenzi G, et al. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 2015;149(2):330-9.

87. Schvarcz E, Palmer M, Åman J, Lindkvist B, Beckman KW. Hypoglycaemia increases the gastric emptying rate in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetic medicine.* 1993;10(7):660-3.

88. Koudrat Y, Pizzol D, Cosco T, Thompson T, Carnaghi M, Bertoldo A, et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med.* 2017;34(9):1185-92.
89. Lenherr SM, Clemens JQ, Braffett BH, Dunn RL, Cleary PA, Kim C, et al. Glycaemic control and risk of incident urinary incontinence in women with Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabet Med.* 2016;33(11):1528-35.
90. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJ, Malik RA. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia.* 2008;51(6):1046-50.
91. Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AI. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(11):948-53.
92. Rota E, Morelli N. Entrapment neuropathies in diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2016;7(17):342-53.
93. Thornalley PJ. Glycation in diabetic neuropathy: characteristics, consequences, causes, and therapeutic options. *Int Rev Neurobiol.* 2002;50:37-57.
94. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des.* 2008;14(10):953-61.
95. Oates PJ. Aldose reductase, still a compelling target for diabetic neuropathy. *Curr Drug Targets.* 2008;9(1):14-36.
96. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy:

- mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008;120(1):1-34.
97. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res.* 2007;55(6):498-510.
98. Pacher P, Obrosova IG, Mabley JG, Szabo C. Role of nitrosative stress and peroxynitrite in the pathogenesis of diabetic complications. Emerging new therapeutical strategies. *Curr Med Chem.* 2005;12(3):267-75.
99. Ido Y, McHowat J, Chang KC, Arrigoni-Martelli E, Orfalian Z, Kilo C, et al. Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats. Prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes.* 1994;43(12):1469-77.
100. Li F, Drel VR, Szabo C, Stevens MJ, Obrosova IG. Low-dose poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor-containing combination therapies reverse early peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2005;54(5):1514-22.
101. Shakher J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:289-305.
102. Herman W, Pop-Busui R, Braffett B, Martin C, Cleary P, Albers J, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetic Medicine.* 2012;29(7):937-44.
103. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23(14):1144-70.
104. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ*

Res. 2010;107(9):1058-70.

105. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1999;22(8):1296-301.

106. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel O, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine*. 2016;51(1):47-51.

107. Ergin M, Aydin C, Yurt EF, Cakir B, Erel O. The Variation of Disulfides in the Progression of Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018.

108. Mendez MM, Folgado J, Tormo C, Artero A, Ascaso M, Martinez-Hervás S, et al. Altered glutathione system is associated with the presence of distal symmetric peripheral polyneuropathy in type 2 diabetic subjects. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2015;29(7):923-7.

109. Ates I, Ozkayar N, Inan B, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2016;10(2):159-66.

110. Sivri S, Kasapkara HA, Polat M, Alsancak Y, Durmaz T, Erel O, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis and its prognostic value in patients with non-ST elevation-acute coronary syndromes. *Kardiol Pol*. 2018;76(2):426-32.

111. Kaplan M, Ates I, Yuksel M, Ozderin Ozin Y, Alisik M, Erel O, et al. Thiol/disulphide homeostasis in celiac disease. *World J Gastrointest Pharmacol*

Ther. 2017;8(2):120-6.

112. Gumusyayla S, Vural G, Bektas H, Deniz O, Neselioglu S, Erel O. A novel oxidative stress marker in patients with Alzheimer's disease: dynamic thiol-disulphide homeostasis. *Acta Neuropsychiatr.* 2016;28(6):315-20.

113. Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho M, de Sousa LP, Gomes KB, Fernandes AP. Diabetes mellitus: The linkage between oxidative stress, inflammation, hypercoagulability and vascular complications. *J Diabetes Complications.* 2016;30(4):738-45.

114. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Current neurology and neuroscience reports.* 2014;14(8):473.

115. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clinical therapeutics.* 2018;40(6):828-49.

116. Andrei Cristian B, Amarin Remus P. 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.* 2018;13(3):229-34.

117. Ziegler D, Rathmann W, Meisinger C, Dickhaus T, Mielck A. Prevalence and risk factors of neuropathic pain in survivors of myocardial infarction with pre-diabetes and diabetes. The KORA Myocardial Infarction Registry. *European journal of pain (London, England).* 2009;13(6):582-7.

118. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *The New*

England journal of medicine. 2005;352(4):341-50.

119. Grisold A, Callaghan BC, Feldman EL. Mediators of diabetic neuropathy: is hyperglycemia the only culprit? *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity.* 2017;24(2):103-11.

120. Ylitalo KR, Sowers M, 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):1642-7.

121. Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care.* 1997;20(7):1162-7.

122. Sands ML, Shetterly SM, Franklin GM, Hamman RF. Incidence of distal symmetric (sensory) neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1997;20(3):322-9.

123. Yang W, Cai XL, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B12 level, anemia and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes.* 2019.

124. Bae EJ. DPP-4 inhibitors in diabetic complications: role of DPP-4 beyond glucose control. *Archives of pharmacal research.* 2016;39(8):1114-28.

125. Bianchi R, Cervellini I, Porretta-Serapiglia C, Oggioni N, Burkey B, Ghezzi P, et al. Beneficial effects of PKF275-055, a novel, selective, orally bioavailable, long-acting dipeptidyl peptidase IV inhibitor in streptozotocin-induced diabetic peripheral neuropathy. *The Journal of pharmacology and*

experimental therapeutics. 2012;340(1):64-72.

126. Sugimoto K, Rashid IB, Shoji M, Suda T, Yasujima M. Early changes in insulin receptor signaling and pain sensation in streptozotocin-induced diabetic neuropathy in rats. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2008;9(3):237-45.

127. Gimeno-Orna JA, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B, Lou-Arnal LM. Fasting plasma glucose variability as a risk factor of retinopathy in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2003;17(2):78-81.

128. Zoppini G, Verlato G, Targher G, Casati S, Gusson E, Biasi V, et al. Is fasting glucose variability a risk factor for retinopathy in people with type 2 diabetes? *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2009;19(5):334-9.

129. 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):e006559.

130. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2359-65.

131. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Jama*. 2006;295(14):1681-7.

132. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-

- independent risk factor for diabetic complications. *Jama*. 2006;295(14):1707-8.
133. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*. 2000;404(6779):787-90.
134. Ceriello A, Ihnat MA. 'Glycaemic variability': a new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. *Diabet Med*. 2010;27(8):862-7.
135. Del Guerra S, Grupillo M, Masini M, Lupi R, Bugliani M, Torri S, et al. Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(3):234-8.
136. Skrha J, Soupal J, Skrha J, Jr., Prazny M. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2016;17(1):103-10.
137. Gulpamuk B, Tekin K, Sonmez K, Inanc M, Neselioglu S, Erel O, et al. The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2018;78(1-2):136-42.
138. Ates I, Kaplan M, Inan B, Alisik M, Erel O, Yilmaz N, et al. How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients? *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;110(2):166-71.
139. Yasar Durmus S, Muratoglu Sahin N, Ergin M, Neselioglu S, Aycan Z, Erel O. How does thiol/disulfide homeostasis change in children with type 1 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract*. 2019.

140. Vural G, Bektas H, Gumusyayla S, Deniz O, Alisik M, Erel O. Impaired thiol-disulphide homeostasis in patients with axonal polyneuropathy. Neurological research. 2018;40(3):166-72.

141. Eroğlu D.Ü., Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı hastalarda tiyol-disülfid homeostazı ile periferik diyabetik nöropati arasındaki ilişki. Yayınlanmamış Tıpta Uzmanlık Tezi, Bursa:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi,2017.

8.ÖZET

Periferik Diyabetik Nöropatiye Sahip Olan ve Olmayan Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında Tiyol-Disülfid Dengesinin Karşılaştırılması

Bu çalışmada diyabetik nöropati etyopatogenezinde oksidatif stresin rolünün ve diyabetik nöropati tanısındaki yerinin araştırılması amaçlanmıştır. Oksidatif stress belirteci olarak dinamik tiyol-disülfid dengesi seçilmiştir.

Çalışmamız prospektif, kesitsel, olgu-kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Çalışmaya katılacak hastalar 01.07.18 – 01.01.19 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran Tip 2 Diabetes Mellitus hastaları arasından seçildi. Birleşik Krallık Nöropati Tarama Testi ile nöropati varlığı/yokluğuna göre 2 gruba ayrıldı. 36 Nöropatili, 29 Nöropatisi olmayan hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri muayene sırasında kaydedildi. Biyokimyasal verileri Gazi Üniversitesi Hastanesi Sisteminden tarandı. Hasta ve kontrollerden alınan serum örneklerinden total tiyol, native tiyol, disülfid düzeyleri ölçüldü ve disülfid/total tiyol, native tiyol/total tiyol, disülfid/native tiyol düzeyleri hesaplandı. Gruplar arasında yaş, BKİ, HT varlığı, diyabet süresi ve diyabet tedavisi açısından anlamlı fark izlenmedi($p=0,149/0,322/0,209/0,523$). Ayrıca HbA_{1c}, Açlık Kan Şekeri, BUN, Kreatinin, AST, ALT, Total Kolesterol, Trigliserid, LDL, HDL düzeyleri de benzerdi($p=0,630/0,915/0,353/0,156/0,579/0,812/0,054/0,668/0,069/0,447/0,372$). Nöropatili ve Nöropatisiz hastalar arasında total tiyol, disülfid düzeyleri ve disülfid/total

tiyol, disülfid/native tiyol, native tiyol/total tiyol oranları arasında anlamlı fark izlenmezken(p=0,868/ 0,316/ 0,170/ 0,136/ 0,170), native tiyol düzeyleri düzeyleri nöropati grubunda daha düşük saptandı(p= 0,041). Gruplar arasında cinsiyet açısından eşitsizlik mevcut olduğundan iki yönlü varyans analiz ile native tiyol düzeyleri cinsiyet ve nöropati açısından test edildi. Yapılan analiz sonucunda cinsiyete göre native tiyol düzeylerinde anlamlı fark izlenirken(p=0,035), nöropati durumuna göre ise fark izlenmedi(p=0,07).

Çalışmamızda nöropatisi olan ve olmayan diyabetik hasta grupları arasında dinamik tiyol-disülfid dengesi açısından anlamlı fark olmadığı saptandı. Bu etyopatenezdeki mekanizmaların çeşitliliği ile ilişkilendirilebilir ve oksidatif hasarın diyabetik nöropati gelişimini açıklamada tek başına yetersiz kaldığını göstermektedir. Tiyol-disülfid dengesinin, nöropati tanısında güvenilir bir belirteç olmadığı görüldü. Bunun yanında kadınlarda native tiyol seviyelerinin erkeklere göre daha düşük olduğu izlendi. DM'lu kadınlardaki düşük native tiyol seviyelerinin, tip 2 diyabetli kadın hastaların oksidatif strese daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Periferik Diyabetik Nöropati, Tiyol-Disülfid Dengesi, Oksidatif Stres

9.ABSTRACT

Comparison of thiol-disulphid homeostasis in type 2 diabetes mellitus patients with and without peripheral diabetic neuropathy

The aim of this study was to investigate the role of oxidative stress in the etiopathogenesis and the diagnosis of diabetic neuropathy. The dynamic thiol-disulfide homeostasis was chosen as the marker of oxidative stress.

Our study was planned as a prospective, cross-sectional, case-control study. Participants were selected among the type 2 Diabetes Mellitus patients who have applied Gazi University Faculty of Medicine Hospital between 01.07.18 – 01.01.19. Patients were divided into 2 groups according to absence or presence of diabetic neuropathy by using The United Kingdom Screening Test. 36 Patients with neuropathy and 29 without neuropathy were included in the study. Demographic data of the patients were recorded during the physical examination. Biochemical data were noted from Gazi University Hospital System. Total thiol, native thiol levels were measured from serum samples and disulfide levels, disulfide /total thiol, native thiol /total thiol and disulfide /native thiol levels were calculated.

No significant difference was found between the groups in terms of age, BMI, presence of hypertension, diabetes duration and diabetes treatment($p=0,149/0,322/0,209/0,523$; respectively). Also HbA1c, Fasting Blood Sugar, BUN, Creatinine, AST, ALT, Total Cholesterol, Triglyceride, LDL, HDL levels were

similar($p=0,630/ 0,915/ 0,353/ 0,156/ 0,579/ 0,812/ 0,054/ 0,668/ 0,069/ 0,447/ 0,372$; respectively). Although, there was no significant difference in total thiol, disulphide levels and native thiol/total thiol, disulphide/total thiol, disulphide/native thiol ratios between the patients with and without neuropathy($p=0,868/ 0,316/ 0,170/ 0,136/ 0,170$; respectively), native thiol levels were found lower in neuropathy group($p= 0,041$). Because of the gender inequality, native thiol levels tested in terms of gender and neuropathy presence by using two way variance analysis. As result of the analysis, a significant difference was observed in native thiol levels according to gender($p = 0.035$) while no difference was founded according to neuropathy($p= 0.07$).

In our study, there was no significant difference in the dynamic thiol-disulfide balance between neuropathic and non-neuropathic diabetes patients. This may be associated by variety in pathological mechanisms and that shows us in formation of diabetic neuropathy oxidative damage is insufficient to explain pathogenesis, alone. We found that thiol-disulphide homeostasis is not a beneficial marker in the diagnosis of diabetic neuropathy. In addition, females had lower levels of native thiol than males. Low native thiol levels in women with DM suggest that female patients with type 2 diabetes may be more susceptible to oxidative stress than male patients.

Keywords: Peripheral Diabetic Neuropathy, Thiol-Disulphide Homeostasis, Oxidative Stress

10.ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı: Ertuğrul Demirel

Unvanı: Tıp Doktoru

Doğum Tarihi: 12.04.1988

Doğum Yeri: Keçiören/Ankara

Telefon: 0505 682 42 84

E-mail: drertugruldemirel@gmail.com

İş adresi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Ana Bilim

Dalı. Beşevler/Ankara

Eğitim Durumu

Üniversite: 2006-2012 Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Lise: 2002-2006 Ankara Atatürk Anadolu Lisesi

Ortaokul: 1999-2002 Sarar İlköğretim Okulu

İlkokul: 1994-1999 Nuh Eskiyapan İlköğretim Okulu

Yürüttüğü Görevler

Eylül 2012- Ağustos 2014 Boyabat 75. Yıl Devlet Hastanesi Acil Servisi,

Pratisyen Hekim

Ağustos 2014- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Araştırma

Görevlisi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

-

Yayımlar

1. Hasan Hacı Yeter¹, Ertuğrul Demirel², Kübra Demirel², Berfu Korucu¹, Burak Özbaş¹, Özant Helvacı¹, İpek Gönül³, Ülver Derici¹, Kadriye Altok¹, Yasemin Erten¹, Galip Güz¹, Musa Bali¹. Glomerülonefrit Hastalarında Böbrek Biyopsisinde Kresent Oranının Renal Sağkalım İle İlişkisi PS-098, 19.Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi

Katıldığı Kongre ve Seminerler

7. Güncel Böbrek Hastalıkları Hipertansiyon ve Transplantasyon Toplantısı 19-21 Nisan 2018
18. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi 10-14 Mayıs 2017
13. Ulusal Hepato Gastroenteroloji Kongresi 27 Nisan-1 Mayıs 2016