

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BİR BELİRTEÇ OLAN
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI İLE DİYABETİK
POLİNÖROPATİ VE NÖROPATİK AĞRI ŞİDDETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa TERZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Özlem ETHEMOĞLU

ŞANLIURFA

2017

T.C
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İNFLAMATUVAR BİR BELİRTEÇ OLAN
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI İLE DİYABETİK
POLİNÖROPATİ VE NÖROPATİK AĞRI ŞİDDETİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa TERZİ

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Özlem ETHEMOĞLU

ŞANLIURFA

2017

TEŞEKKÜR

Harran Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince ilk günden bu yana büyük bir sabır ve özveri ile yetişmemi, mesleki disiplin ve bilgi donanımımı kazanmamı sağlayan, bizlere cömertçe sunduğu bilgi ve tecrübenin yanı sıra sevgi ve desteğini hep hissettiren, saygıdeğer hocalarım Yrd. Doç. Dr. Özlem ETHEMOĞLU'na, Yrd. Doç. Dr. Özcan KOCATÜRK'e, Yrd. Doç. Dr. Halil AY'a, Öğr. Gör. Dr. Mehtap KOCATÜRK'e ve her koşulda destekleri ile arkamda olan sevgili aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Mustafa TERZİ

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
GRAFİKLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diyabetes Mellitus	2
2.1.1. Diyabet Tanı Kriterleri ve Sınıflaması	2
2.1.2. Tip 2 Diyabet Etiyopatognezi	4
2.1.3. Diyabet Komplikasyonları	6
2.2 Diyabetik Nöropati	7
2.2.1. Diyabetik Nöropatide Etiyopatogenez ve Patoloji	8
2.2.2. Diyabetik Nöropati Sınıflaması	11
2.2.3. Diyabetik Nöropati Semptomlar ve Klinik Özellikleri	11
2.2.4. Diyabetik Nöropatide Tanı	13
2.2.5. Diyabetik Nöropatide Ağrının Sorgulanması	14
2.2.6. Diyabetik Nöropatinin Muayene Bulguları	15
2.2.7. Diyabetik Nöropati Ayırıcı Tanısı	16
2.2.8. Nöropatik Ağrı Semptom Ve Mekanizmaları	18
2.2.9. Nöropatik ağrı semptomları ve klinik özellikleri	18
2.2.9.1. Periferik Sensitizasyon	19
2.2.9.2. Ektopik Deşarj	20
2.2.9.3. Santral sensitizasyon	20
2.2.10. Nöropatik Ağrı ve Nörotrofik Faktörler	21
2.3. İnflamasyon	22
2.3.1. C reaktif protein (CRP)	23
2.3.2. Tip 2 Diyabette İnflamasyon	25

2.3.2.1. Sitokinler	25
2.3.2.2. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF - α)	26
2.3.2.3. İnterlokın - 1β	26
2.3.2.4. İnterlokın - 6	27
2.3.2.5. İnterferon - γ	27
2.3.3 Tip 2 DM ve Obezite ile İnflamasyonun İlişkisi	28
2.3.4. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO) ve Platelet Lenfosit Oranı (PLO)	28
3. MATERYAL VE METOD	31
3.1. Hasta ve kontrol grupları	31
3.2. Sağlıklı Kontrol Grubu	31
3.2.1. Hasta grubu	31
3.2.2. Sağlıklı kontrol grubu	32
3.2.3. VAS-Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale)	32
3.2.4. DN-4 (Douleur Neuropathic 4 Question)	32
3.3. Elektrofizyolojik inceleme	33
3.4. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
KAYNAKLAR	51
EKLER	60

Tablo-1: Grupların Demografik Verileri	35
Tablo-2: Hasta Grubunun Tedavi ve Hastalık Süreleri Dağılımı	36
Tablo-3: Grupların HbA1c Düzeyleri	37
Tablo-4: Grupların CRP Düzeyleri	38
Tablo-5: Grupların Sedim Düzeyleri	38
Tablo-6: Grupların MPV Düzeyleri	39
Tablo-7: Grupların PLO Düzeyleri	40
Tablo-8: Grupların VAS ve DN4 Puanları	40
Tablo-9: DN4 Skalası Sonuçlarına Göre Biyokimyasal Belirteçler	41
Tablo-10: VAS ile Diğer Değişkenler Arasındaki Korelasyon	41

GRAFİKLER DİZİNİ

SAYFA NO

Grafik-1: CRP için ROC analizi	42
Grafik-2: PLO için ROC analizi	42
Grafik-3: NLO için ROC analizi	43
Grafik-4: MPV için ROC analizi	43



KISALTMALAR

DM	: Diabetes mellitus
DMP+	: Diyabetik Polinöropatisi Olan
DNP-	: Diyabetik Polinöropatisi Olmayan
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı
PLO	: Platelet lenfosit oranı
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
ENMG	: Elektronöromyografi
NGF	: Nevre growth factor
LANNS	: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
VAS	: Visual Analogue Scale
DN-4	: Douleur Neuropathic 4 Question
HTM	: High treshold mechanoreceptor
BDNF	: Brain drived nerve factor
CRP	: C-reaktif protein
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
OAD	: Oral Antiyabetik
QST	: Kantitatif duyu testleri

ÖZET

İnflamatuvar Bir Belirteç Olan Nötrofil/Lenfosit Oranı ile Diyabetik Polinöropati ve Nöropatik Ağrı Şiddeti Arasındaki İlişki

Dr. Mustafa TERZİ

Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Diyabetik nöropati, diyabetes mellitusun önemli bir komplikasyonudur ve en sık olarak distal simetrik polinöropati ve nöropatik ağrı şeklinde karşımıza çıkar. Diyabetin vasküler inflamasyon için tetikleyici olduğu kabul edilmekle birlikte inflamasyonun kendisinin de diyabeti tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda diyabetik polinöropati ve nöropatik ağrı ile yeni inflamasyon belirteçlerinden NLO arasındaki ilişkiyi araştırmayı hedefledik.

Yöntem: Çalışmamıza, hastanemiz endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları kliniğinde diyabet tanısı konulmuş olan ve polinöropatisi olmayan (DNP-) 46 hasta ile polinöropatisi olan (DNP+) 44 hasta grubunun yanı sıra 44 adet gönüllü sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylere ENMG yapılıp, tam kan sayımı ve biyokimya çalışılarak NLO, PLO, MPV, CRP, sedimentasyon değerleri kaydedildi. Ayrıca hasta grubundaki bireylerin tümüne VAS (Visual Analogue Scale) ve DN-4 (Douleur Neuropathic 4 Question) anketi uygulandı.

Bulgular: NLO düzeyleri DNP+ ve DNP- hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,020$ $p=0,036$). DNP+ ve DNP- hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,965$). PLO, DNP+ ve DNP- hasta gruplarında kontrol grubuna göre belirgin yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$). MPV düzeyi, DNP+ olan grupta, DNP- olan gruba ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek ve anlamlıydı (sırasıyla $p=0,001$ $p=0,018$). CRP düzeyi, DNP+ ve DNP- hasta gruplarında, kontrol grubuna göre belirgin yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla

p=0,000 p=0,002). DNP- olan grupta DN4 nöropatik ağrı anketine göre patolojik olanların NLO oranları, patolojik olmayanlara göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0,045).

Sonuç: Bizim çalışmamız NLO, PLO, MPV değerlerinin diyabetik polinöropatide kolay ve hızlı tanı koymamıza yardımcı parametreler olarak kullanılabileceğini, NLO değerinin özellikle DMP- hasta grubunda erken dönemde nöropatik ağrı ile anlamlı bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. Ancak bu konuda yapılacak daha geniş hasta ve kontrol grubu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelime: Diyabetik polinöropati, nöropatik ağrı, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı



ABSTRACT

The Relationship Between Neutrophil / Lymphocyte Ratio and Diabetic Polyneuropathy and Neuropathic Pain Severity as Inflammatory Factors

Mustafa TERZİ, MD
Specialty Thesis, Department of Neurology

Aim: Diabetic neuropathy is an important complication of the diabetes mellitus and most usually occurs as the distal symmetric polyneuropathy and the neuropathic pain. It is accepted that the diabetes can be a trigger for the vascular inflammation; however, it is asserted that the inflammation itself can also trigger the diabetes. The aim of this study is to investigate the relationship among diabetic polyneuropathy and neuropathic pain as well as the NLO, which is one of the new inflammation indicators.

Method: In this study, 46 patients who are diagnosed with diabetes in the endocrinology and methabolsim diseases clinic of our hospital and who do not have polyneuropathy (DMP-) and a group of 44 patients having polyneuropathy (DMP+) as well as a control group consisting of 44 volunteer healthy individuals are included. ENMG is applied to all the individuals from the patient and control groups which are included in the study; furthermore, complete blood count and biochemistry are studied and then NLO, PLO, MPV, CRP, sedimentation values are recorded. Moreover, VAS (Visual Analogue Scale) and DN-4 (Douleur Neuropathic 4 Question) surveys are applied to all of the individuals in the patients group.

Findings: Compared to the healthy control group, NLO levels in DMP+ and DMP- patient groups were significantly higher and statistically meaningful ($p=0,020$ $p=0,036$ respectively). There was no statistically meaningful difference between DMP+ and DMP- patient groups ($p=0,965$). Compared to the control group, PLO in DMP+ and DMP- patient groups were significantly higher and statistically meaningful ($p=0,000$). Compared to the DMP- group and the control group, MPV level in DMP+ group was statistically higher and meaningful ($p=0,001$ $p=0,018$ respectively). Compared to the control group, CRP level in DMP+ and DMP- patient groups were significantly higher and statistically meaningful ($p=0,000$ $p=0,002$ respectively). In

the DMP- group, the NLO rates of the pathological ones were higher and statistically meaningful ($p=0,045$) compared to the non-pathological ones, in reference to the DN4 neuropathic pain survey.

Conclusion: In this study, it is shown that NLO, PLO, MPV values can be used as parameters which are helpful in making easy and quick diagnosis for diabetic polyneuropathy. It is also shown that NLO value is in a meaningful relationship with the neuropathic pain at early phase, especially in DMP- patient group. However, studies including more extensive patient and control groups need to be done in this field.

Keywords: Diabetic polyneuropathy, neuropathic pain, neutrophile/lymphocit ratio, platelet/lymphocyte ratio



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diabetes mellitus (DM); insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki defektlerden kaynaklanan, yağ, protein ve karbonhidrat metabolizması bozukluğuyla birlikte olan, kronik hiperglisemi ile karakterize, multipl etyolojili kronik bir metabolik hastalık olarak tanımlanır (1).

Distal simetrik polinöropati ve buna bağlı gelişen nöropatik ağrı diyabetik nöropatinin en sık rastlanan klinik formunu oluşturmaktadır. Nöropatik ağrı yıllar boyunca asemptomatik seyredebilen tip 2 diyabette hastayı hekimle karşılaştırabilen ilk semptomlardan biri olarak karşımıza çıkabilmektedir (2).

Diyabetin vasküler inflamasyon için tetikleyici olduğu kabul edilmekle birlikte inflamasyonun kendisinin de diyabeti tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Çok yüksek olmayan inflamasyonun tip 2 DM gelişiminde hastalığın önemli bir belirleyici olduğu yönünde bulgular oluşmuştur. Yükselmiş C-reaktif protein vücut kitle indeksi, trigliserid, glikoz düzeylerinin tip 2 diyabet oluşum riskini arttırdığı kanıtlanmıştır (3).

Son zamanlarda, Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve Platelet lenfosit oranı (PLO) dahil olmak üzere çok sayıda belirteç ve hematolojik indeks, sistemik inflamatuvar yanıtın temsilcisi olarak kullanılmıştır (4,5).

Çalışmamızda diyabetik polinöropati ve nöropatik ağrı ile yeni inflamasyon belirteçlerinden NLO ile PLO arasında bir ilişkiyi araştırmayı hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM); insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki defektlerden kaynaklanan, yağ, protein ve karbonhidrat metabolizması bozukluğuyla birlikte olan, kronik hiperglisemi ile karakterize, multipl etyolojili kronik bir metabolik hastalık olarak tanımlanır. DM' un etkileri çeşitli organlarda uzun süreli hasar, fonksiyon bozukluğu ve yetersizliğini içerir. Klinik olarak karakteristik belirtileri olan susama, poliüri, görme bulanıklığı ve kilo kaybı ile ortaya çıkabilir. En ağır formları ise ketoasidoz ve hiperosmolar nonketotik komadır ve tedavi edilmezse stupor, koma, hatta ölümlle sonuçlanabilir. DM' un uzun vadedeki etkileri, progresif gelişen spesifik komplikasyonlara yol açar. Bunlar mikrovasküler komplikasyonlar (potansiyel körlüğe gidebilen retinopati, renal yetersizlikle sonuçlanabilen nefropati ve nöropati) ve makrovasküler komplikasyonlar (miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı) olarak 2 grupta incelenebilir. Hipertansiyon ve lipid metabolizması anormallikleri diabetli bireylerde sıklıdır. Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, diyabetes mellitus seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur (1,6).

2.1.1. Diyabet Tanı Kriterleri ve Sınıflaması

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2006 ve 2011'de Diabetes Mellitus tanısı için kriterler oluşturmuştur.

Aşağıda belirtilen ADA kriterlerinden bir tanesinin varlığı Diabetes Mellitus tanısı için yeterlidir. Bu kriterler:

- a. Açlık plazma glikoz düzeyinin 126 mg/dl ve üzerinde saptanması,
- b. İkinci saat tokluk plazma glikozunun 200 mg/dl ve üzeri değerlerde saptanması,
- c. Diabetes Mellitus semptomları ile birlikte olan ve rastgele alınan kanda plazma glikoz değerlerinin 200 mg/dl ve üzeri değerlere sahip olması

Bunlara ek olarak ADA 2006 ve 2011 önerilerine göre açlık plazma glikoz değerleri 100-

125 mg/dl ve ikinci saat tokluk plazma glikoz düzeyleri 140-199 mg/dl olan değerler, bozulmuş glikoz toleransı olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca açlık plazma glikoz değerleri 100-125 mg/dl saptanan hastalara, 75 gr glikoz ile oral glikoz tolerans testi yapılması da öneriler arasındadır.

Yukarıda belirtilen kriterlerin yanında ADA 2009 yılı önerilerine göre diyabet ve prediyabet teşhisi için kan şekeri düzeyleri yanında, HbA1c değerlerinin de kullanılması yararlı olacaktır. HbA1c değerlerine göre diyabet tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir. Bu kriterlere göre

- a. HbA1c değerleri $<5,7$ saptanan hastaların diyabet olmadığını,
- b. HbA1c değerleri $5,7-6,5$ arasında saptanan hastaların prediyabet olduğu,
- c. HbA1c değerleri $6,5$ ve üzeri saptanan hastaların ise diyabet tanısı aldığı kabul edilir.

Tanı kriteri olarak HbA1c'nin kullanılması hastalara birçok avantaj sağlamaktadır. HbA1c kriterlerinin kullanımıyla; hastaların 3 aylık glisemik düzeyi değerlendirilerek, şeker yüklemesi testleri ve açlık kanı aldırma gibi daha zor ve hatalı sonuç olasılığı daha yüksek testlere bakılmaksızın, daha fazla sayıda hasta prediyabetik dönemde yakalanarak önleyici tedbirler alınması mümkün olur (6,7).

Diyabette doğru bir klinik yaklaşım için diabetin çeşitli formlarını belli bir çerçevede tanımlayabilen bir sınıflama sistemi son derece gereklidir. Diabetes Mellitus için kabul gören geniş kapsamlı ilk sınıflama 1980'de WHO tarafından yayınlanmıştır ve 1985'de yenilenmiştir. 2003'de ADA'nin yayınladığı kılavuza göre diabet 4 klinik sınıfa ayrılmıştır (8).

- Tip 1 DM (mutlak insülin eksikliğine yol açan beta hücre destrüksiyonuna bağlı).
- Tip 2 DM (insülin rezistansı ile beraber progresif insülin sekresyon defektine bağlı)
- Diğer nedenlere bağlı spesifik diabet tipleri: Genetik beta hücre fonksiyonu defektleri, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis gibi), ilaç veya kimyasal maddelere bağlı (AIDS tedavisinde veya organ transplantasyonundan sonra kullanılan ilaçlar gibi).

- Gestasyonel DM (GDM) (gebelik sırasında tanısı konan) Diyabetlilerin % 10-15 'ini tip 1 DM oluşturur (9).

Genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerle pankreas beta hücrelerinin ilerleyici harabiyetine bağlı olarak gelişir. Çoğunlukla çocukluk ve adolösan yaşta başlar. Otoimmün (tip 1A) ve (idiyopatik tip 1B) olmak üzere 2 alt guruba ayrılmaktadır Tip 1A'da pankreas beta hücrelerinin çeşitli bileşenlerine karşı otoantikolar bulunurken, Tip 1B de otoimmünite bulguları yoktur ve kanda insülin düzeyleri düşüktür. Tip 1 DM genellikle hızlı gelişir; bazı hastalarda yavaş seyir izler ve yıllar içinde insülin eksikliği artarak oral antidiabetiklere yanıt vermez hale gelir. Bu hastalar yavaş seyirli bir otoimmünite gösterirler (10).

Tüm diyabetlilerin % 90'ını oluşturan tip 2 DM'de insülin direnci gelişimi ve /veya insülin salgılanmasında bozukluk vardır. Çoğunlukla orta yaşlı, şişman ve kadın hastalar olup, bazen genç yaşta başlayabilir. Genç yaşta başlayan hipergliseminin olması, ketozisin yokluğu ve insülin kullanılmadan hiperglisemin düzeltilmemesi durumunda erken başlangıçlı tip 2 diyabet (Matutiy Onset Diyabetes of Young, MODY) düşünülmelidir (10).

Ayrıca ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan gestasyonel diyabet ve pankreas hastalıkları, sürrenal ve hipofiz bezi hastalıkları, endokrin sistemle ilişkili genetik sendromlar, kortikosteroid ve tiazid gibi bazı ilaçların kullanımına bağlı sekonder diabet gelişebilmektedir (11).

Gestasyonel diabet (GDM) gebelikte ortaya çıkan glukoz intoleransıdır ve doğum sonrasında tamamen düzelir. Ancak GDM „lu kadınların % 50 sinde, takip eden 10 yıl içinde tip 2 diyabet gelişebileceği göz ardı edilmemelidir (12).

Mikrovasküler komplikasyonlar, yalnız aşikar diyabette değil, bozulmuş glukoz toleransı döneminden itibaren görülebilmekte, patolojik süreç tanıdan yıllar önce başlamaktadır. Bu nedenle diyabetin erken tanısı ve riskli bireylerin taranması büyük önem taşır. Tablo 2 de diyabet açısından riskli bireylerin özellikleri ve diyabet tarama kriterleri yer almaktadır. Yeni tanı konulan diyabetiklerde nöropati prevalansının % 10 düzeyinde bulunması, erken tanının önemini vurgulamaktadır.

2.1.2. Tip 2 Diyabet Etiyopatognezi

Toplumda en sık rastladığımız diyabet tipidir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik seyirlidir ve sinsi gidişlidir. Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri polidipsi,

poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizisi gibi kronik komplikasyonlar mevcuttur. Hastaların çoğu obezdir. Aile öyküsü hemen hepsinde alınabilmesine karşılık, hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır.

Diabetik ketoasidoz koması şiddetli enfeksiyon veya mezenter arter embolisi gibi acil bir durum olmadıkça gelişmez. Bu hastalarda daha sık görülen koma, yeterli sıvı alınmamasına bağlı gelişen hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik komadır. Çevre faktörleri ile genetik faktörler şu üç mekanizma ile tip 2 diyabete yol açarlar (13,14,15).

- a) Periferik dokularda insülin direnci
- b) Pankreastan insülin salgınım kusuru
- c) Karaciğerde glikoz üretiminin artması

Bu hastalarda temel bozukluk insülinin fizyolojik etkilerine karşı periferik dokularda, özellikle de çizgili kaslarda direnç gelişmesidir. İnsülin direncini oluşturabilen veya arttırabilen etkiler arasında yaşlanma, sedanter yaşam, obezite, psöşik ve fiziksel stresler, glukokortikoid, seks hormonu yapısındaki ilaçlar, akromegali, cushing hastalığı ve benzeri endokrinopatiler, gebelik, glikoz toksisitesine yol açan uzun süreli hiperglisemi ve genetik yatkınlık bulunur.

Tip 2 Diyabette beta hücrelerinin kan şeker düzeyine yanıtı anormaldir. Ancak yapılan deneyler hasta beta hücrelerinin nörojenik uyarılara, oral antidiyabetiklere ve sekretine karşı insülin yanıtının bozulmamış olduğunu göstermiştir.

Tip 2 diyabette özellikle glikoza karşı erken insülin yanıtında bir bozukluk mevcuttur ve beta hücresi glikozu tanımakta güçlük çeker. Gençlerde ortaya çıkan erişkin tipi diyabette (MODY) ve klasik Tip 2 diyabetli olguların bir kısmında genetik olarak belirlenen glikokinaz enzim eksikliği bu bozukluğa neden olur.

Karaciğerden glikoz üretiminin artması kısmen insülin eksikliğinden ve bunun sebep olduğu glukagon fazlalığından, kısmen de insülinin etkisizliğinden kaynaklanır. Bu bozukluğun sonucu olarak açlık hiperglisemisi gelişmektedir. Tip 2 Diabetes mellitus üç evreye ayrılır (15).

Preklinik evre: Beta hücre fonksiyonları normal olduğundan bu evrede, periferdeki insülin direnci nedeniyle normale göre daha fazla insülin salınarak (hiperinsülinemi) aşılmaya çalışılmakta ve böylece bir süre normal glikoz toleransı sürdürülmektedir. Bu dönemde kan glukozu normal düzeydedir. OGTT normaldir. Bozulmuş glikoz toleransı dönemi: Aşırı çalışan beta hücrelerinde bitkinlik ve salgı yetmezliği gelişir. OGTT patolojik olmuştur. Açlık glisemisi normal olduğu halde OGTT’de ikinci saat değeri 140 mg/dl’nin üstüne çıkmaktadır. Bu dönemde de hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferik direnci aşamamaktadır. Bu dönemde kronik arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL-kolesterol düşüklüğü sık görülür ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Preklinik ve bozulmuş glikoz toleransı evrelerinin ikisine birden “kompanse periferik insülin direnci” dönemi denir. Kompense dönemde insülin direncine sahip olan non-genetik faktörler azaltılabilirse aşikar diyabet ortaya çıkışı da geciktirilebilir. Kompense dönemden aşikar diyabete geçişin ortalama 10-20 yıl olduğu düşünülmektedir.

Aşikar Diyabet: Bu döneme geçişte üç önemli mekanizma işler. İlki ve en önemlisi beta hücre sayı ve salgı fonksiyonunda azalmadır. Bunu genetik belirlese de, hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi de beta hücre fonksiyonlarını bozabilmektedir. İkinci mekanizma karaciğer glikoz üretiminin artmasıdır ki bu bozulmuş glikoz toleransı döneminde genelde normaldir. Üçüncü mekanizma ise periferik insülin direncinin giderek artmasıdır.

2.1.3. Diyabet Komplikasyonları

Hastalığın seyri sırasında gerek hastalığın temel özelliklerinden olan hiperglisemi ve birtakım kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan toksik maddelere, gerekse tedavinin yan etkilerine bağlı olarak akut ve kronik komplikasyonlar gelişmektedir (16).

Akut Komplikasyonlar:

- Ketotik hiperglisemik koma
- Non-ketotik hiperglisemik koma
- Hipoglisemi

Kronik Komplikasyonlar:

- Makroanjiyopati
 - a. Koroner arter hastalığı
 - b. İnme
 - c. Amputasyon
- Mikroanjiyopati
 - a. Retinopati
 - b. Nefropati
 - c. Nöropati

2.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, klinik olarak aşikar olabildiği gibi subklinik olarak da seyredabilen, periferik nöropatiye neden olabilecek diğer faktörlerin olmadığı sadece diyabetes mellitus zemininde gelişen bir hastalık olarak tanımlanır. Periferik sinir sisteminin somatik ve veya otonomik kısımlarına ait bulguları içerir.

Nöropatinin oluşmasında etyopatogeneizde hiperglisemi, diyabetin süresi, ileri yaş, hipertansiyon, hipoinsülinemi, hiperinsülinemi vardır. Bunlar dışında bazı bağımsız risk faktörleride etyolojide suçlanmıştır; sigara ve alkol kullanımı, uzun boylu olmak, albüminüri, vücut kitle indeksi, trigliserid, kolesterol ve genetik faktörlerden söz edilir. Erkeklerde, kadınlara oranla diyabete bağlı nöropati daha sıktır. Distal simetrik polinöropati ve buna bağlı gelişen nöropatik ağrı diyabetik nöropatinin en sık rastlanan klinik formunu oluşturmaktadır. Nöropatik ağrı yıllar boyunca asemptomatik seyredabilen tip 2 diyabette hastayı hekimle karşılaştırabilen ilk semptomlardan biri olarak karşımıza çıkabilmektedir. (2).

Diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu diyabetik nöropatidir. On yılı aşkın bir süredir diyabeti olanların en az yarısında nöropati saptanmaktadır. Diyabetik hastalarda makroanjiyopati, albümin ekstresyon oranı ve HgbA1c oranı kontrol altına alınmış olsa bile nöropatisi olan hastalarda mortalite oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diyabetik hastaların diyabetes mellitus tanısı aldıkları ilk yılda polinöropati oranı % 7 bulunurken, 25 yıllık izleme sonucu polinöropati önlenemez bir şekilde % 50'ye çıkmıştır. Bu klinik değerlendirmeye Elektronöromyografi (ENMG) ve diğer yardımcı testlerde eklendiğinde diyabetes mellitusta

polinöropati oranı % 60'ın üzerine çıkmaktadır. Bu orana subklinik polinöropatilerde eklendiğinde % 90'lara çıkmaktadır (8,17).

2.2.1. Diyabetik Nöropatide Etyopatogenez ve Patoloji

DM'de patogenez oldukça karışık ve çok etmenlidir. Son yıllara dek DM'ye bağlı nöropatide iskemi ve metabolik kontrol bozukluğu iki ayrı neden olarak gösterilmiştir.

Sinirlerin vasa nervorumlarındaki mikroanjiopati PNP'deki iskemik durumu, hipergliseminin yaptığı metabolik değişimler ve özellikle sorbitol yolu üzerindeki mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılırdı. Son yıllarda metabolik ve vasküler kuramlar birleştirilerek senteze gidilmeye çalışılmaktadır. Diyabetik PNP'nin tüm formlarını ele alacak olursak başlıca 5 önemli patogenez üzerinde durmak gerekecektir.

1. Sinir lifleri üzerinde direkt metabolik bozulmanın meydana gelmesi (metabolik)
2. Sinir liflerinin vasküler yetmezliği veya sinir kan akışının azalması (vasküler)
3. Birincil duysal nöron perikaryonunun hedef organ oluşu ve buraya nörotropik maddelerle olan retrograd desteğin bozulması (nörotropizm)
4. Genetik
5. İmmun mekanizmalar

İlk üç patogenez özellikle simetrik duysal PNP için geçerlidir. Buna karşılık proximal asimetrik motor PNP ile akut pandisotonik PNP'nin immün aracılı mekanizma ile oluştuğu öne sürülmektedir.

Kronik hiperglisemi patogenezin anahtarı görevini taşımaktadır. Burada genetik yatkınlığa bağlı vaso nervorum anormallığı ve mikrovasküler komplikasyonları da birlikte düşünmek gerekecektir. Sinir içindeki metabolik anormallikler başlıca 5 grup içinde toplanmaktadır.

1. Polioliol Yolu: Glukoz artışı sonucu sinir lifi ve çevresinde polioliol yolu akışında bir artışa yol açar. Sorbitol ve fruktoz artışına yol açan bir takım reaksiyonlar sonucunda sinir içinde sorbitol ve fruktoz birikimi sinir dokusunda harabiyete yol açar.

Sinir dokusu ve mikro çevresindeki nitrikoksit (NO)'in azalmasına neden olur, bu durum sinir lifi kan akışının azalmasına yol açar ve sinir lifi iskemi altında kalır.

Poliol aktivitesi artışı diyabette görülen myoinositol azalması ile ilişkilidir ve myoinositol azalması periferik sinir membranında önemli rol oynayan Na-K-ATP ase enziminde azalmaya yolaçar. Bu enzim sinir iletimi ile yakından ilişkilidir. Sonuç olarak iletim hızı azalır. Bununla ilgili olarak Tip I diyabetteki insülin eksikliği ve Tip II diyabette insüline direnç, periferik glukoz alımında azalmaya yol açar. Glukoz enerji kaynağı olarak yeterli miktarda olmadığından aerobik glukoz azalır ve bu da ATP azalmasına yol açar.

a) Polioli yolu aktivite artışının bir başka sonucu da direkt veya dolaylı olarak protein glikolizasyonuna katkıda bulunmasıdır. Örneğin sinir liflerinde biriken fruktoz, glikozilasyonu çok daha aktif hale getirir. Bu biyokimyasal olayda sinir proteinlerinde bir bozulma ile “Advanced glycosylation endproducts” veya kısaca AGE denen metabolik ara ürünler ortaya çıkar. AGE’ler bir yandan kan akışını azaltırken daha uzun dönemde vasa-nervorumda ve sinir lifinde yapısal bozukluklara yol açar.

Sinir büyüme faktörleri: Birincil duysal nöron gibi uzun seyirli nöronlarda sinir büyüme faktörlerinin varlığı çok önemlidir. Değişik türde proteinlerin sentezinin düzenlenmesi sinir içinde oluşan nörotrofik faktörler yolu ile olur ve bu maddeler retrograd aksonal akış ile hücre içine yol alır. Bu şekilde hedef hücrenin doğası ve aktivitesi devam ettirilir. Nörotrofik faktörlerden en çok bilineni nevre growth factor (NGF)’dür. NGF verilmesi ile deneysel olarak duysal nöronlarda substance P, taşıkininler, kalcitonin-gene related peptid artışı saptanmıştır ve aksonomi olmuş hücrelerde NGF verilmesi duysal ganglion hücresinde düzelmeye yol açar.

2. Myoinositol azalması: Hiperglisemi sinir myoinositolünde bir azalmaya yol açar. Myoinositol normalde ikinci ulaklar yoluyla Na-K-ATP az enzimine ve sinir iletiminde etkilidir (polioli yolu artması ile ilgili olarak) böylece sinir lifinde iletimin azalması ve diğer anormalliklere katkıda bulunur. Ancak myoinositolün azalmasının polinöropati oluşumunda büyük ve önemli bir rolü olmadığı sanılmaktadır.

3. Esansiyel Yağ Asidi Metabolizması Bozukluğu Ve Oksidatif Stres: Hiperglisemi sinir kan akışını azaltırken ve endonöral hipoksi meydana getirirken; oksidatif stres ile sinir

hücreleri ve membranlarında yıkım meydana gelmektedir. Periferik sinirde sitozolik ve lipofilik antioksidan maddeler doğal olarak bulunurlar. Serbest radikallerin başlatılması ve zincirleme reaksiyonun oluşmasına karşı koruyucu maddelerdir. En önemliler süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidazdır. Diyabette serbest radikallerin oluşmasında en önemli nedenler: İskemi, hiperglisemi, mitokondrial akışta artma, katekolamin oksidasyonu ve immunedir.

4. İyon Kanal Disfonksiyonu: Nöron membranının bütünlüğü gibi membrandaki iyon kanallarının fonksiyonu da diyabetin tehdidi altındadır. Özellikle Ca kanal disfonksiyonu hücre ölümü üzerinde kritik öneme sahiptir.

5. Sinir Büyüme Faktörleri: Birincil duysal nöron gibi uzun seyirli nöronlarda sinir büyüme faktörlerinin varlığı çok önemlidir. Değişik türde proteinlerin sentezinin düzenlenmesi sinir içinde oluşan nörotrofik faktörler yolu ile olur ve bu maddeler retrograd aksonal akış ile hücre içine yol alır. Bu şekilde hedef hücrenin doğası ve aktivitesi devam ettirilir. Nörotrofik faktörlerden en çok bilineni nevre growth factor (NGF)"dür. NGF verilmesi ile deneysel olarak duysal nöronlarda substance P, taÇikininler, kalcitonin-gene related peptid artışı saptanmıştır ve aksonomi olmuş hücrelerde NGF verilmesi duysal ganglion hücresinde düzelmeye yol açar (2).

DM'ye bağılı nöropati ile ilgili ilk yayınlar periferik sinirde özellikle distal tutulumlu dejeneratif değişikliklere dikkat çekerken, daha sonraları bazı yazarlar asıl değişikliğin dorsal kök ve spinal korda olduğunu yayınlamışlardır. 1929 yılında Woltman ve Wilder'in esas patolojinin periferik sinirde olduğuna tekrar dikkati çekmesinden beri bu görüş hala geçerliliğini korumaktadır (2, 18).

Diyabetik polinöropatinin en yaygın olan distal simetrik polinöpatinin patolojisi daha sık görülmesi ve çok araştırılması nedeniyle en iyi açıklanmıştır. En belirgin bulgu miyelinli sinir liflerinin kaybıdır. Ayrıca kalan aksonların segmenal demiyelinizasyon ve remiyelinizasyonu sinir lifi preparatlarında gösterilmiştir. Bu bulgular aksonal dejenerasyonun basit bir göstergesi olmayacak kadar şiddetli ve yaygındırlar. Nadiren, tekrarlayan demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon schwann hücrelerinde ve fibroblastlarda soğan kabuğu görünümüne yol açar, tekrarlayan enflamatuar nöropatilerde olduğu gibi. Miyelinsiz lifler de birçok numunede azalmış bulunur. Benzer lezyonlar posterior köklerde ve spinal kordun posterior kolumnlarında, komünikan dallarda ve sempatik ganglionlarda da bulunur. Elektron mikroskobunda, intranöronal

kapillerlerin bazal membranları kalınlaşmış ve duplike olmuşhalde görülür (19).

2.2.2. Diyabetik Nöropati Sınıflaması

Diyabetik nöropati, tek bir nörolojik klinik tabloya değil, çeşitli dağılımda periferik sinir tutulumlarına neden olabilmektedir. Diyabet seyri sırasında gelişen nöropati tablolarını ayırd etmek, bu nöropatilerin tedavisi açısından önem taşımaktadır (2).

I.Simetrik Jeneralize PNP

1. Kronik PNP

- Distal sensorimotor PNP
- Otonomik PNP
- Konik inflamatuvar demiyelizan PNP ile kombinasyon

2. Akut PNP

- Akut ağırlı duysal PNP
- Hiperglisemik PNP
- Kaşektik PNP
- Hiperinsülin PNP

II. Asimetrik Multifokal PNP

1. Proksimal diyabetik PNP (Diyabetik amiyotrofi-Lumbal radiküloplexopati)
- 2.Trunkal PNP (Trokolomber radikülopati)

III. Diyabetik Mononöropatiler

- 1.Kranial nöropatiler
- 2.Extremite nöropatileri
- 3.Mononöropati multiplex

2.2.3. Diyabetik Nöropati Semptomlar ve Klinik Özellikleri

Duyusal semptomlar erken dönemde ortaya çıkar. Küçük liflerin tutulumuna bağlı karıncalanma, uyuşma tarzı semptomlar verir. Hastalar ayaklarında ve bacaklarında, ilerleyen dönemlerde ellerde ve ön kol distalinde genellikle geceleri artan şiddetlerde yanıcı karakterde ağrılardan şikayet eder. Muayenelerinde ağrı ve ısı duyuları bozuktur. Vibrasyon ve eklem pozisyon duyuları rölatif olarak korunmuştur. Distallerde hafif kas güçsüzlüğü olabilir, daha çok

ellerin ve ayakların interensek kasları etkilenmiştir. Semptomlar olmasa bile ashil refleksi kaybı saptanabilir Küçük fibrillerin tutulumuna sıklıkla semptomatik otonomik nöropatide eşlik eder (20).

Distallerde ağrı ve ısı duyusunun kaybıyla geç dönemde rekürren ayak ülserleri ve nöropatik eklem dejenerasyonuna neden olur. Kronik ayak ülserleri diyabetin ciddi komplikasyonlarından olup, küçük fibril nöropatisinin baskın olduğu veya hem ince hem geniş duysal fibrillerin etkilendiği hastalarda ortaya çıkar. Sıklıkla malleollerde, topukta ve başparmaktır. Eşlik eden otonomik nöropatinin varlığında bu ülserlerin ortaya çıkışı kolaylaşır. Parmaklarda deformiteler gelişir, basınca maruz kalan kısımlarda plantar ülserler oluşur. Otonomik liflerin tutulumuna bağlı sempatik invazyonun bozulduğu olgularda kan akımı artışına bağlı nöropatik ödem ortaya çıkar ve ayaklar sıcaktır.

Geniş fibrillerin hasarı dokunma, basınç, vibrasyon ve eklem pozisyon duyusu ile derin tendon reflekslerinin kaybına neden olur. Duruş ve yürüyüş ataksisi gelişir. Bulgular hasta gözlerini kapattığında ve geceleri belirginleşir. Romberg testi pozitifdir. Uzun aksonlar nöropatik hasara karşı daha duyarlıdır ve semptomlar genellikle alt ekstremitenin, nadiren de kolların distalinden başlar. Miyelinsiz C, ince miyelinli A δ , kalın miyelinli A α ve A β tipi nöronların tutulumu tipiktir. Bu liflerin hangi sırayla etkilendiği kesin olarak bilinmemekle birlikte, ince liflerin daha erken tutulduğuna ve nöropatik ağrının, sensoriel kayıplardan ve sinir ileti hızı azalmasından önce geliştiğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (21, 22).

Distal simetrik polinöropati sinsi başlar, eldiven-çorap paterninin izlediği simetrik sensoriyel polinöropati formundadır. Seçici olarak nonmiyelinize “C lifleri” ve küçük miyelinize “A delta lifleri” yanıcı ve dizestetik tipte ağrıya neden olmakta ve sıklıkla ayakta buna hiperaljezi ve allodini eşlik etmektedir (23).

Miyelinize ve nonmiyelinize olmak üzere iki tip sinir lifi tanımlanmıştır. Her ikisi de Schwann hücreleriyle çevrilidir ve nöroektodermden köken alırlar. Sinir lifleri lif çapı ve iletim hızlarına göre sınıflandırılırlar. Alfa lifleri 13-20 mikrometre çapında, miyelin kılıfına sahip ve propriosepsiyondan, beta lifleri 6-12 mikrometre çapında, miyelinize, propriosepsiyon, vibrasyon ve basınç duyusundan, delta lifleri 1-5 mikrometre çapında, miyelinize, mekanik ve keskin

duyudan ve son olarak C lifleri 0,2-1,5 mikrometre çapında, nonmiyelinize, termal ağrı ve mekanik yanıcı ağrıdan sorumludur.

Bir diğer gösterimde, lif özellikleri yanı sıra her lif tipi için kullanılan kantitatif duyu testleri ve elektrofizyolojik çalışmada değerlendirilebilecek laboratuvar verileri aynı tabloda verilmiştir (24).

Diyabetik nöropatinin belirgin özelliği, sensoriel semptomların, motor tutuluma ilişkin yakınmalardan çok daha erken görülmesidir. Sensoriel semptomlar pozitif ya da negatif nitelikte olabilir. Pozitif semptomlar, sürekli nöral hiperaktiviteye bağlı olarak gelişen ve normalde olmayan bir uyarının varmış gibi hissedildiği yakınmalardır. Karıncalanma, uyuşma, yanma, elektiriklenme, elektirik çarpması, zonklama, sıkıştırma, diken ve iğne batmaları gibi paresteziler, dizestezi, hiperpati hiperaljezi veya allodini gibi yakınmalar en sık tanımlanan ağrılı pozitif semptomlardır. Keçeleşme, uyuşukluk, tahta gibi olma, pamuğa basma hissi gibi ağrılı olmayan pozitif semptomlarda bulunabilir (17, 25, 26).

Negatif semptomlar arasında en belirgin olanı ise his kaybıdır. Aynı hastada negatif ve pozitif semptomlar birlikte görülebilir, ancak tek başına mevcut olan negatif semptomlar çoğu zaman fark edilmeyebilir (27).

2.2.4. Diyabetik Nöropatide Tanı

Diyabetik nöropati tanısı için periferik sinir disfonksiyonuna ait yakınma, bulgu, patolojik kantitatif sensoryel test veya patolojik kantitatif otonomik testlerden en az ikisi bulunmalı, araştırmalar için bu ikisinden biri elektrofizyoloji veya kantitatif testlerden biri olmalıdır. Diyabetik nöropatili hastalar özellikle alt ekstremitelerde distallerde duysal yakınmalar ile hekime başvururlar. Genellikle yapılan nörolojik muayenede eldiven çorap tarzı duyu kusuru, hiporefleksi veya arefleksi, vibrasyon duyusu algı eşliğinde yükselme, özellikle ayak intrinsek kaslarında ılımlı atrofi ve zaaf saptanır.

2.2.5. Diyabetik Nöropatida Ağrının Sorgulanması

Ağrı skalaları tek veya çok boyutlu ve kendi kendine değeriendirme veya gözleme dayalı skalalar şeklinde sınıflandırılmaktadır. Klinik izlemde ağrının başlangıçtaki yoğunluğunu ve tedaviye yanıtı değeriendirmek amaçlanır. Ağrı değeriendirme yöntemleri (28).

- 1- Tek boyutlu bireysel ağrı değeriendirme yöntemleri
 - a. Görsel analog skala
 - b. Sözel tarif skalaları
 - c. Sayısal değeriendirme skalaları
 - d. Yüz ifadesi skalası
 - e. Dermatomal ağrı çizimi
- 2- Çok boyutlu bireysel ağrı değeriendirme yöntemleri
 - a. McGill ağrı anketi
 - b. LANNS ağrı anketi
 - c. Dartmouth ağrı anketi
 - d. Hatırlatıcı ağrı değeriendirme kartı
 - e. Karşıt yöntem karşılaştırması
- 3- Objektif kriterli ağrı derecelendirme yöntemleri
 - a. Davranışsal ölçümler
 - b. Fizyolojik ölçümler
 - c. Nörofarmakolojik yöntemler
 - d. Nörolojik ölçümler

Nöropatik ağrı tanısına yönelik olarak gösterilen çeşitli ağrı sorgulama yöntemleri bulunmaktadır ancak bu yöntemlerin hiç biri altın standart olarak kabul edilmiş değildir. Visuel analog skalası (VAS) yardımı ile ağrının hasta tarafından 1-10 arasında derecelendirilmesi kolay uygulanabilir yöntemlerden biridir (29).

Bir diğeri ağrı değeriendirme yöntemi ise, Türkçe validasyonu yapılmış olan, “The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs” (LANNS) ağrı sorgulamasıdır. Nöropatik – nosiseptif ağrı ayırımında güvenilir bir yöntem olan LANSS skalası ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır. LANSS puanının 12 ve üzerinde olması, nöropatik ağrı için diagnostiktir.

'Michigan Neuropathy Screening Instrument' ve 'Michigan Diabetic Neuropathy Score' nöropatik ağrı tanısında kullanılan diğer yöntemler arasında sayılabilir (27).

2.2.6. Diyabetik Nöropatinin Muayene Bulguları

Muayene yöntemlerinin standardizasyonu ve bulguların doğru yorumlanması tanının en önemli aşamasıdır. İlk kez Dyck tarafından geliştirilen ve sonraki yıllarda basitleştirilerek modifiye edilmiştir. Modifiye NDS güvenilir ve uygulanması için nöroloji deneyimi gerektirmeyen kolay bir yöntem olarak kabul görmektedir. NDS =0 ise normal , NDS =10 ise maksimum defisit olarak kabul edilmektedir. NDS nin 6 nın üzerinde olması ayak ülseri gelişme riskine işaret etmektedir (27).

Kantitatif Duyu Testleri (QST)

- 1- Vibrasyon hissi: El ve ayak parmağında 120-200 Hz frekansta diyapozon veya biyoteziyometre kullanılarak bakılır. Geniş çaplı sinir liflerini değerlendirir.
- 2- Termal testler: Serbest sinir uçları ve onların miyelinsiz veya ince miyelinli liflerini değerlendirir. Küçük lif disfonksiyonunu gösterir. Soğuk ve sıcak ayrı ayrı değerlendirmelidir.
- 3- Dokunma hissi: Geniş lifleri değerlendirir.
- 4- Ağrı eşiği bakılabilir.
- 5- Vibrasyon hissi diyabetik nöropatide %73 sensitif, %7 yalancı pozitif bilgi verir.

Otonomik Fonksiyon Testleri: Bunlar vasomotor kontrol, baroreseptör refleksler, sudomotor fonksiyon, pupil, mesane ve barsak innervasyonu ile ilgili testlerdir. Morfolojik tetkikler: Her nöropatide rutin tanı koydurucu olmayabilir. Tedavi edilebilir başka bir nöropatinin ayırt edilmesi söz konusu ise yararlı olabilir. Biyopsilerde infeksiyon ve ağrı gibi komplikasyonlar olabilir. Seri deri biyopsileri otonom sinir uçları hakkında bilgi verir, ancak elde edilen sinir dokusu biraz sınırlıdır. Sural sinir biyopsisi komplikasyon doğurabilir. Tecrübeli bir cerrah ve nöropatolog tarafından yapılması ve değerlendirilmesi gerekir. Miyelinli sinir liflerinin bozukluğu ışık mikroskopunda morfometrik olarak değerlendirilebilir. Biyopsi ile nodal ve paranodal patolojiler, miyelinli liflerde aksonal atrofi ve miyelinsiz liflerin durumu incelenebilir. Biyopsi materyali ile aynı zamanda ilaçların sinirlere olan etkileri de gözlenebilir.

Elektrodiagnostik İncelemeler: Özellikle elektronöromyografi (ENMG) ile sinir iletimi değerlendirmeleri önemlidir. Üst ve alt ekstremitelerde motor ve sensoriyel sinir iletimi ölçülür. Subklinik polinöropati tanısında elektrodiagnostik değişiklikler anlamlıdır. Ancak dejenerasyonu ve belirgin iletim yavaşlaması söz konusu kiçide diabetik polinöropatiyi düşündürmektedir. Sinir ileti hızının azalması diabetik polinöropati için çok sensitif, fakat az spesifiktir. Özellikle sural sinirin duysal aksiyon potansiyelinin (DSAP) değerlendirilmesinin spesifitesi çok olmakla beraber sensitivitesi azdır.

2.2.7. Diyabetik Nöropati Ayırıcı Tanısı

Diabetik olguların % 10 unda nöropati etyolojisinde diabet dışı bir faktör rol oynadığı göz önünde bulundurulmalı, özellikle de diğer mikrovasküler komplikasyonlar mevcut değilse diyabet dışı nöropati ve nöropatik ağrı nedenleri sorgulanmalıdır (30, 31).

Ağrı ile İlişkili Olan Diyabetik Nöropatiler

I- Fokal ve multifokal nöropatiler

- A-Kraniyal nöropatiler
- B-Fokal Extremit (Tuzak) Nöropatileri
- C-Amyotrofi (proksimal motor nöropati)
- D-Trunkal (torakolomber) radikülönöropati

II-Jeneralize simetrik polinöropatiler

- Akut sensoriyel nöropati
- Kronik(sensorimotor)nöropati

I-Fokal ve Multifokal Nöropatiler: A-Kraniyal nöropatiler: Oküler nöropati en siktir. En sık gözlenen bozukluk izole 3. sinir lezyonlarıdır. Daha az sıklıkla 6. Sinir lezyonları gorulur. 4. sinir ise nadiren tek basına tutulur. 3. Sinir tutulumu olduğunda sıklıkla gözün arkasında veya üstünde ciddi ve yanıcı ağrı olabilir. Diyabetik 3. Sinir tutulumlarında pupillerin innervasyonu sıklıkla etkilenmez. Fasiyal sinir, optik ve olfaktor sinirler, korneal miyelinli ve miyelinsiz ince liflerin tutulumu da diyabetik olgularda nondiyabetiklere göre daha siktir. Ayrıca trigeminal ve vagal nöropati ile reküran larengeal sinir patolojileri de çok nadir olmakla birlikte bildirilmiştir (26).

B-Tuzak Nöropatileri: Diyabette görülen tuzak nöropatilerin diyabetle direk ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır. Karpal tünel sendromu ile fibuler sinir fibula başında tuzak nöropatisi çok sıklıkla diyabetle birlikte bulunduğu gösterilmiş olmakla beraber non-diyabetik popülasyonda da sık görülmektedir. Bu nedenle olayı diyabetle açıklamadan önce ayrıntılı tetkik edilmelidir (2,32).

C-Diyabetik Amyotrofi (Proksimal Motor Nöropati): Tip 2 diyabette % 1,1, Tip 1 diyabette % 0.3 sıklıkla gözlenir. Bu polinöropati formu akut veya subakut, gürültülü, sıklıkla asimetric başlangıç şekli ile dikkati çeker. Genellikle bir alt ekstremitede, başlıca kalça ve uyluk üzerinde şiddetli bir ağrı ile başlar. Birçok olguda 8- 12 ay içinde spontan kısmi veya tam düzelmeye gösterilmiştir. Başlangıçtan kısa bir süre sonra pelvifemoral kaslarda güçsüzlük ortaya çıkar. Patogenezi bakımından iskemik faktörlerin ağır bastığı söylenir, bununla beraber metabolik faktörlerden de bahsedilir. Son zamanlarda ise biyopsi sonuçları göz önüne alınarak vaskülitte bağlı olduğu ileri sürülmekte ve tedavisinde immün modülatör ilaçlar önerilmektedir.

D-Trunkal(torakolomber)radikülönöropati: Diyabetik amiyotrofi gibi nedeni tam olarak ortaya konulamamış, diyabet seyrinde gözlenen akut veya yavaş ilerleyici olabilen bir tablodur. Orta ve ileri yaştaki diyabetik hastalarda ve Tip 2 diyabet seyrinde gözlenir. En önde gelen belirti ağrıdır. Tanıda ise iğne EMG'si önemlidir, fakat bu bölgenin EMG'si çok zor ve çok komplikasyonlu olduğu için torasik bölgede paravertebral kaslarda çalışılabilir ancak bu da tam güvenilir olmamaktadır. Ayırıcı tanıda mutlaka görüntüleme tekniklerinden yararlanılmalıdır.

II-Jeneralize Simetrik Polinöropatiler: Akut Sensoriyel Nöropati: Nadir görülen bir polinöropati formudur. El ve ayaklarda çok şiddetli yanıcı-yakıcı ağrılı bir tablodur. Dokunmak bile çok şiddetli ağrılar oluşturabilmektedir. Bu tablo daha çok distal simetrik polinöropati tablosu üzerine eklenmiş distal ağrılı polinöropati olarak karşımıza çıkar. Burda yapılması gereken çok iyi bir glikoz kontrolü sağlamaktır.

Distal Simetrik Polinöropati: Diyabetik PNP'ler içinde en sık rastlanan sendromdur. Tip II diyabette daha sık ortaya çıkar. Çok yavaş ilerleyen ve uzun süre asemptomatik ve sinsiz kalan bir nöropati tipidir. Hastalarda polinöropatiyi gösteren ve en sık karşılaşılan belirtiler bacaklarda, distallerde belirgin karıncalanma, soğukluk hissi, ağrı ve paretezilerdir. Bunlar geceleri daha fazla duyulur. Muayenede eldiven çorap tarzı duyu kusuru saptanır. Erken dönemde ilk aşıl refleksi kaybı saptanırken ileri dönemlerde genel bir hipo/arefleksi görülür. Özellikle alt

extremite distalinde vibrasyon algı eşiği yükselir. Ayak intrinsek kaslarında ılımlı atrofi ve parezi görülebilir.

2.2.8. Nöropatik Ağrı Semptom ve Mekanizmaları

Sinir sistemi hasarını takiben ortaya çıkan değişik patofizyolojik mekanizmalar nöropatik ağrı semptomlarına ve nöropatik ağrı sendromuna yol açar (28).

2.2.9. Nöropatik Ağrı Semptomları ve Klinik Özellikleri

- **Kalite:** yanıcı, bıçak saplanır tarzda, elektrik çarpar gibi, künt, sızlayıcı, zonklayıcı, derin ağrı
- **şiddet:** hafiften çok şiddetli ağrıya dek değişen şiddette
- **Ağrının Paterni:** sürekli, uzun- kısa süreli, saplanıcı-şimşek çakar tarzda anlık, saniyeler süren ağrı, keskin ağrı
- **Negatif Sensoriyel Semptomlar:** duyu kaybı ile giden; hipoestezi, hipoaljezi, uyuşma
- Pozitif sensoriyel semptomlar:
- **Spontan Ağrı;** paretsteziler iğnelenme, yanıcı ağrı, keskin ağrı, elektrik çarpar gibi uyarılmış ağrı; allodini, hiperaljezi (33).

Nöropatik ağrı gelişiminde ve sürdürülmesinde periferik sinir sonlanmalarından kortekse kadar duyu yollarıyla ilgili tüm yapılar ve bu yapıların üzerinde bulunan çok sayıdaki farklı reseptörler ile nöronlar ve diğer hücrelerden salgılanan mediyatörler rol oynamaktadır. Bu yolakların her birinin aktivasyonu statik ve dinamik allodini, hiperaljezi, spontan ağrı ve “wind-up” gibi nöropatik ağrı sendromlarının ortaya çıkmasına neden olur. Bu semptomların ortaya çıkışı periferik sinir sonlanmaları, sinir gövdesi, spinal kord arka boynuz, spinal kord, beyinsapındaki merkezler ile subkortikal ve kortikal yapıların birinde ya da daha fazlasında nöropatik ağrıya yol açan plastik değişikliklere bağlıdır. Bu plastik değişikliklerden ve nöropatik ağrının ortaya çıkmasından ikisi periferde olmak üzere beş farklı mekanizma sorumludur (34).

Nöropatik ağrı mekanizmaları:

- 1- Periferik sensitizasyon
- 2- Ektopik deşarj
- 3- A beta liflerinin reorganizasyonu
- 4- Santral sensitizasyon
- 5- Spinal kordaki inen modulatuar ağrı yollarındaki değişiklikler (28).

2.2.9.1. Periferik Sensitizasyon

Ağrılı (doku hasarı oluşturan) uyarılar dokulardaki spesifik ağrı reseptörlerini (nosiseptörler) aktive ederler ve bu reseptörler hoş olmayan uyarıları elektrik sinyallerine çevirirler. İki tip nosiseptör vardır: Miyelinsiz C ve miyelinli A delta nöronlarının serbest uçları. Yüksek eşik değerli mekanoreseptörler (HTM-High treshold mechanoreceptor) mekanik deformasyonlara cevap verirken polimodal nosiseptörler çeşitli zararlı uyarılara cevap verir. Polimodal nosiseptörlerin uyarılması ve duyarlılaştırılmasında birçok kimyasal görev alır. Bunlar; hidrojen iyonları, bradikinin, histamin, prostoglandinler, lökotrienler, 5HT ve sitokinlerdir. Periferik hasarın sonraki aşamasındaki inflamatuvar süreçlerde salgılanan histamin, prostoglandinler, lökotrienler, proinflamatuvar sitokinler ve NGF de periferik sensitizasyonun gelişiminde rol oynar. Bu mediatörler kendilerine ait reseptörlere bağlanarak sinirin aktive olmasına neden olur ve periferik hiperaljeziye yol açar. Histamin; H1 reseptörlerine bağlanarak hücre içindeki protein kinazların aktivasyonunu ve bu yolla birçok reseptörün fosforile olmasını sağlar. Bunun sonucu olarak TTX-r sodyum kanalları aktive olur ve TRPV -1 reseptörlerin uyarılma eşiği düşer. Hasardan sonra periferik dokularve schwann hücrelerinden salgılanan NGF ise TrkA reseptörlerine bağlanarak hücre içine alınır ve DRG hücre gövdesine taşınır. Burada TTX – r sodyum kanallar ve BDNF başta olmak üzere bir dizi proteinin sentezlenmesi bağlatır. Bu inflamatuvar mediatörler ve sitokinlere yarıt olarak periferik sinir ucudan SP ve CGRP gibi substanslar salgılanır. Bu salgılanma sadece etkilenen ason ucunda olmaz. İnflamatuvar substanslar sonucu sinir ucunda oluşan depolarizasyon dalgası proksimale doğru giderken akso refleksleri yoluyla aynı sinire ait diğer hasarsız sinir uçlarına da yayılarak bu bölgelerde de SP ve CGRP salgılanmasına neden olur. Açığa çıkan SP, mast hücrelerinin üzerinde bulunan NK-1 reseptörlerine bağlanarak mast hücrelerinden histamin salgılanmasına ve dolayısıyla lezyon

bölgesindeki olaylar askasının sağlam bölgelerde de oluşmasına da neden olur. B duru hiperaljezinin yayılması ile sonuçlanır (35,36).

2.2.9.2. Ektopik Deşarj

Afferent aksonun ana hücreden kesilme veya kopma gibi nedenlerle ayrılması, demiyelinizasyon sonucu fonksiyonel blok oluşması gibi nedenlerle görülür ve lezyon bölgesinde voltaj-duyarlı Na kanal proteinlerinin birikmesine bağlıdır. Na kanal proteinlerinin birikmesiyle aksiyon potansiyeli eşiği düşer ve akson membranının elektriksel özelliklerinde, yaralanma sonucu, yeniden yapılanma (remodelling) gelişir. Na kanal proteinleri DRG'de sentez edilir ve aksondan anterograd aksoplasmik akımla taşınır. Ektopik deşarj yaralanan akson bölgesinde, DRG'de ve tomurcuklanma alanlarında oluşur ve bu bölgelerde termal, mekanik, kimyasal uyaranlara artan duyarlılık nedeniyle bu tür stimuluslarla deşarj başlar. Sinir yaralanması bölgesinde ilk olay sitokinlerin, IL ile tümör nekroz faktör a (TNFa)'nın artışıdır. IL ve TNFa'nın artışı ile NGF ve IL 6 indüklenir ve NGF salınması yeni kanal proteinlerini artırır (37,38).

Anatomik Reorganizasyon: (A- beta liflerinin reorganizasyonu) Nosiseptif afferent nöronlar spinal kord dorsal boynuz Lamina I ve II (substantia gelatinosa)'de sonlanarak ikincil nöronlarla sinaps yaparlar. Lamina II C liflerinin sonlandığı bölgedir. Sinir yaralanması sonucu Lamina II de C lifleri terminallerinde dejenerasyon ve kayıp olabilir. Sağlıklı A b liflerinin Lamina III ve IV'deki santral projeksiyonları Lamina II'ye tomurcuklanır ve ikincil ağrı ileten nöronlarla sinaps yapar. Bu şekilde ağrısız uyaranlar ağrılı duyumlar haline gelir (allodini). Bu durumda C liflerinde büyük kayıp vardır ve onlardan salgılanan nöropeptidler bu organizasyondan sorumludur (37,38,39).

2.2.9.3. Santral Sensitizasyon

Periferik sinir yaralanması sonucu medulla spinalise devamlı akan input nöroplastik reorganizasyona yol açar. SP, glutamat, CT-gene related peptide (CGRP), gamino butirik asit (GABA) ve nörokinin A gibi nörotransmitterlerin salgılanması santral sensitizasyon ve disinhibisyonda temel basamaktır. Bu transmitterler primer afferent liflerin dorsal boynuz sonlanmalarında pre-post sinaptik etki gösterirler. Sensitizasyon kaskadı primer afferent input sonucu presinaptik SP, glutamat ve CGRP salgılanmasıyla başlar. Post sinaptik membranda 33

glutamat AMPA reseptörlerine, SP nörokinin reseptörlerine bağlanır ve intrasellüler Ca iyonları salınımı başlar. Normalde istirahat potansiyelinde Mg iyonları ile tıkalı bulunan NMDA reseptörü iyon kanalı Mg tıkaçının kalkışı ve NMDA reseptör aktivasyonu ile açılarak hücre içine Ca girmeye başlar. Ca iyonları ikincil mesajlar yolu ile proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit (NO) sentetaz aktivasyonu ve erken gen induksiyonuna yol açar. Proteinkinaz C NMDA reseptörünü fosforilize ederek Mg blokajını devamlı kaldırır, NO presinaptik membrana geri dönerek diğer reseptörleri sensitize eder. Aynı zamanda nosiseptif afferentlerin uzun süren aktivasyonu sonucu gelişen hücre ölümünden sorumludur. Artan fosfolipaz C, prostoglandin (PG)“lerin artışına yol açar ve PG“ler komşu nöronlarda eksitabilite artışı, reseptif alanların genişlemesi, sekonder hiperaljzezinin oluşması gibi olaylara yardım ederler. Erken onkogenlerden proto-onkogen, c-fos ve c-jun sensitizasyonunun devamından sorumludurlar (37,38,39).

2.2.10. Nöropatik Ağrı ve Nörotrofik Faktörler

Bunların etkileri tartışmalıdır. En çok ilgi çekenler NGF, brain driven nerve factor (BDNF)“dür. Bunların nöronların sağlamlığı, devamlılığı, nöropatik ve non-nöropatik ağrının gelişiminde ve nöropatik ağrının tedavisinde etkili oldukları ve karmaşık bir sistem içinde çalıştıkları düşünülmektedir. NGF“nin ince duysal nöronlar için selektif trofik etkili olduğu, buna karşın duysal nöronlarda SP ve CGRP ekspresyonunu artırarak ağrı duyusunu etkilediği, inflamatuvar ağrı iletiminden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Periferik sinir yaralanmasında inflamasyon bölgesinde NGF artması ile Na kanal proteinleri birikmektedir. Aynı faktörün duysal ve sempatik nöronlarda trofik etkileri, MSS“nde kolinerjik nöronlara etkileri nedeniyle Alzheimer hastalığı ve diabetik nöropatide terapötik ajan olabileceği düşünülmektedir (39). NGF“nin DRG“de ana hücreler etrafında sepet benzeri oluşumlardan sorumlu olduğu, bu nedenle gelişen hiperaljzezinin NGF antiserumu ile önlenmesiyle ispatlanmıştır. BDNF ise nosiseptif nöronlarda eksprese edilir ve sinir yaralanmasında artar. Bu durum anti NGF antikoları ile inhibe edilebilir. Duysal nöronlarda NGF stimülasyonu sonucu BDNF ekspresyonu geliştiği kabul edilirse NGF“nin nöropatik ağrıda olumlu etkisinin BDNF ekspresyonunu artırma yolu ile geliştiği düşünülebilir (40,41,42).

Spinal korddaki inen modulatuar ağrı yollarındaki değişiklikler beyin sapı merkezlerinin rostral ventromediyal medulla acılığı ile spinal kord arka boynuzu üzerinde uyguladıkları kontroldeki değişiklikler de nöropatik ağrı gelişimine katkıda bulunur. Bu yolların bir bölümü ağrı

iletimi üzerinde inhibitör etkiyen, diğer bölümü ağrı iletimi üzerine inhibitör, yollar arasındaki denge, ağrının iletiminde ve ağrıya karşı verilecek emosyöel yanıtların belirlenmesinde önemlidir (43).

İnen modülasyon yollardan salgılanan serotonin norepinefrin, ve dopamin gibi monoaminler primer nosiseptif afferentler, arka boynuz projektion nöronları, lokal eksitatör ve inhibitör internöronlar ve glial hücrelerinde bulunan farklı reseptörler aracılığıyla nosisepsiyonu kontrol ederler. Monoaminlerin antinosiseptif etkileri presinaptik 5-HT_{1B}, α_2 ve D₂/D₃ reseptörleri tarafından düzenlenir. Buna karşın serotonin hem postsinaptik 5-HT₂ hem de presinaptik ve postsinaptik 5-HT₃ reseptörleri aracılığı ile dopamin ise D₁ reseptörleri aktive ederek eksitatör etki de gösterir (44).

Ağrının spinal kontrolünde bu monoaminerjik sisteme ek olarak opioid reseptörlerinde etkisi vardır. Özellikle beyin sapı yapılarında ve spinal kord arka boyuzundaki μ -OR ler antinosisepsiyonda rol oynar. Bir periferik sinir hasarından sonra arka boynuzdaki μ -OR sayısında belirgin bir düşme olur. Bunun NRG nöronlarındaki sentezin azalması ya da reseptörün sinir uçlarına transportunun bozulmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bu da hiperaljezi ve allodini gelişimine katkıda bulunur (45).

2.3. İnflamasyon

İnflamasyon, insan vücuduna dışarıdan veya içeriden verilen uyarılara karşı bazı hücre, doku veya organların başlattığı ve yaşamını sürdürebilmesi için gerekli ama spesifik olmayan bir yanıttır. Bu uyarıya verilen biyolojik yanıtın amacı; uyarının neden olduğu hücresel tahribatın tamiri, hücre ve yabancı cisim atıklarını temizleme, bakteri uyarılarını belirleyerek canlı üzerine olan zararlı etkilerini engellemektir (46).

İnflamasyonun oluşması için bakteriler, virüs, mantar ve parazit ya da travma, yanık, yabancı cisim, iskemi ve pankreatit gibi bir çok farklı faktör yeterli olabilsede, bu uyarılara cevap aynıdır. İnsan vücudunun dışarıdan veya içeriden gelen uyarılara karşı başlattığı inflamasyon, çok titiz bir şekilde kontrol altında tutulan bir takım reaksiyonlara neden olur. Bu durum sonucu uyarının tahribata uğrattığı yerde lokal olarak tamiri başlatır. Oluşan lokal inflamasyon sonucu dokuda ya tahribatı tam olarak yok eder ya da orada bir apse gelişimi oluşturabilir. Veya dokuda

oluşturduğu hasar iyileşmeyerek kronik inflamasyon gelişebilir (46). Kronik inflamasyonun oluşması ile metabolizmada bazı hastalıkların oluşmasına zemin hazırlayabilmektedir.

İnflamasyonun tip 2 diyabette belirgin olarak arttığı diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ancak tip 2 diyabetin doğal seyrinde bu mekanizmaların neden mi sonuç mu olduğu bilinmemektedir (47). Kanda glikoz düzeyinin aşırı yükselmesi sonucu glomerülür filtratın içinde, resorbe olunabilecek miktarlardan daha fazla miktarda glukoz bulunabilir. Ve bu fazla miktar idrara geçerek glukozüri oluşur. Bu olay böbrekte tahribata yol açarak nefropatiye yol açar. Bu da diyabette sıklıkla ortaya çıkan bir olaydır. Aynı zamanda diyabetin en önemli komplikasyonlarından biridir. Tip 2 diyabetli hastalarda inflamatuvar parametreleri seviyelerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bununla beraber obezite ve inflamasyon, hücre düzeyinde insülin internalizasyonunu (hücre içine girmesini) inhibe ederek insülin direncine ve hiperglisemiye yol açmaktadır (48).

HFD uygulaması sonucunda yağ hücre kitlesinin artması (adipogenesis) inflamatuvar faktörlerin oluşmasını uyarabilmektedir. Çünkü inflamasyona neden olan temel faktörler olan adipokinlerin (özellikle sitokinlerin) üretilmesinde yağ artışının önemli yeri olduğu ifade edilmektedir. Organizmada inflamasyonun oluşmasına sitokinler ve kemokinler aracılık etmektedir. Özellikle sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri düzenleyerek inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar.

2.3.1. C reaktif Protein (CRP)

C reaktif protein (CRP), molekul ağırlığı 118.000 d olan pentraxin ailesinin bir üyesi olan inflamasyon belirteci bir proteindir. Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturur. Pnömonokok C polisakkaridi ile presipitin reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır. Birbirlerine kovalan olmayan bağlarla bağlı 5 eş globuler subunitten oluşur Karaciğerde fosfoester halkasına kalsiyum bağlanmasıyla sentezlenir. Monosit, makrofaj ve yağ dokusunda da bulunur. Oksidatif stres ve infeksiyöz ajanlarla damar duvarında inflamatuvar yanıt oluşur. Bu yanıt sonucunda makrofajlardan inflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinlerden olan IL-6, karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarır. Plazma yarı ömrü kısa (yaklaşık olarak 19 saat) olmakla birlikte tüm

koşullarda aynıdır ve bu nedenle CRP' nin plazma konsantrasyonunu belirleyen tek şey onun sentez hızıdır. Yakın zamanda CRP' nin vasküler hücrelerdeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda, CRP' nin damar duvarındaki düz kas hücrelerinde de üretilebileceğine dair kanıtlar bulunmuştur. Sitokinlerin aksine uzun bir yarılanma ömrü olup, sirkadiyen değişikliğin izlenmediği kararlı serum seviyeleri sergiler. Ayrıca ölçümü kolaydır (49,50).

CRP insanlarda, enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı yükselen major bir akut faz reaktanıdır. Kardiyovasküler riski belirlemede ek bir yöntem olarak kullanılmasına başlanmıştır. CRP, kronik kararlı koroner kalp hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (51).

CRP, vasküler hastalık progresyonunda çeşitli şekillerde etkili olmaktadır. Bu etkiler; kompleman bağlanması ve aktivasyonu, hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunun indüklenmesi, endotelial makrofajlar tarafından LDL alımının sağlanması, arter duvarına monosit migrasyonu ve MCP-1 üretiminin artırılmasıdır. CRP ölçümünün, akut miyokard infarktusu hastalarda prognoz belirleyici rolünü savunan ilk hipotez 1940' lı yıllarda ortaya atılmıştır. Bu hipotezin en büyük dayanağı, iskemiyle ilgili akut faz yanıtının bir parçası olarak CRP düzeylerindeki artışın tespit edilmesidir. CRP seviyeleri koroner arterlerdeki ateromatöz içerikle yakın ilişkilidir. Kararsız, stabil olmayan plak sayısını yansıtır. CRP seviyeleri, koroner olaylara ek olarak serebrovasküler hastalıklar, ani kardiyak ölüm ve periferik arter hastalıkları ile de yakından ilişkilidir. Aynı zamanda Yüksek CRP seviyeleri, bozulmuş endotel vazoreaktivitesi ve endotelial nitrik oksit sentetaz aktivitesinde azalma ile korelasyon gösterir. Bu nedenlerden dolayı, CRP kardiyovasküler riskin belirlenmesinde ek yarar sağlayan bir belirteç olarak önem kazanmıştır (52,53).

Basit olarak CRP' nin gösterdiği etkileri özetleyecek olursak; kompleman aktivasyonunu artırması, nitrik oksit sentezi ve nitrik oksit sentetaz enziminin aktivitesinin azaltılması, hücreler adezyon moleküllerinin üretiminin artışı ve son olarak ta LDL kolesterolün direkt olarak oksidasyonunu artırmasıdır.

2.3.2 Tip 2 Diyabette İnflamasyon

İnflamasyon sırasında inflamasyona neden olan birçok inflamatuvar maddenin seviyeleri artabilmektedir. Bunlar plazmada ya da hücrelerde bulunurlar. Canlı metabolizmada yağ dokusu yalnızca enerji depolama yeri değil, diğer bir görevi de insülin direncine farklı farklı etkileri olan leptin, rezistin ve adinopektin denilen adiposit düzenleyici maddeleri salgılayan bir organdır (Ulukaya 2007). Beyaz yağ dokusu hücrelerinden fazla miktarda inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IFN- γ , IL- β ve IL-6) inflamasyon belirteçleridir. Söz konusu inflamatuvar maddeler oksidatif stresi uyararak veya kendileri direkt etki ederek insülin direncine veya β hücre disfonksiyonuna etki edebilmektedirler (Bowie and O'Neill 2000). Kas doku da IL-6'nın GLUT 4'ü inhibe ederek insülin duyarlılığını azaltabileceği sonuçlarla belirlenmiştir (54).

Sitokinler, protein veya polipeptid yapıda olan moleküllerdir. Molekülün tek başına hiçbir etkisi yokken, inflamasyon durumunda (bakteri, yabancı cisim vb.) uyarana karşı başlatılan tepkimeye yardımcı olarak çalışırlar. Bu biçimde uyarılan hücredeki spesifik reseptörlere bağlanır ve hücre davranışını değiştirirler (46).

Uyaran ne olursa olsun vücuttaki bütün sitokinler harekete geçebilir ve yalnızca birinin uyarılmasıyla hepsi harekete geçerek aşırı düzeyde proinflamatuvar sitokinlerin (TNF - α , IL - 1, IL - 12, IFN - γ ve IL - 6 vb.) salgılanması ve salınımına sebep olabilirler. Sitokinler inflamasyondaki en önemli etkilerini endotel, lökosit, fibroblast ve akut faz reaktanları üzerinde gösterirler. Sitokinlerin bu gösterdikleri etkilerin yanında bir çok kimyasal mediatörün, büyüme faktörlerinin ve nitrikoksit salınımını artırır. Trombojenisiteye sebep olurlar. Bu tür hasarlara neden olan bir çok sitokin vardır. Bunlar tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökinler (IL-1 α , IL-1 β , IL-8, IL-10, IL-4, IL-13), interferon gama (IFN- γ) ve değiştirici büyüme faktörüdür. (Transforming growth factor, TGF- β). Bunlardan en önemlileri IL - 1 ve TNF (α - β)'dir (46).

2.3.2.1. Sitokinler

Sitokinler, organizmada immün sistemin regülasyonunda ve inflamatuvar olaylarda önemli rol oynayan moleküller olup, lenfositlerin meydana getirdiği sitokine lenfokin, monositlerin oluşturduklarına ise monokin denir (Güne 1999). Belli bir sitokin çeşitli hücreler tarafından salgılanır. Fakat aynı biyolojik etkiyi gösterir. Sitokinlerin etkileri sistematik veya lokaldir.

Bazıları klasik hormon gibi davranırsa da hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilemezler. Dinlenme halinde hücrelerden sitokin salgılanmamaktadır. Çünkü sitokinler çok aktif maddeler olup çok az miktarları dahi etkili olabilmektedir (55).

Sitokinler hücre bölünmesi ve farklılaşmanın kontrolü, hemotopoez ve bağışıklık sisteminin regülasyonu, yaraların iyileşmesi, kemik formasyonu ve hücrel metabolizmanın değiştirilmesi gibi biyolojik olaylarda rol oynamaktadır. Sitokinleri başlıca şu ana gruplara ayırabiliriz;

- Nonspesifik immüniteyi ve enflamasyonu arttıranlar,
- Lenfosit aktivasyonu,
- Büyüme ve diferansiyasyonun da görev alanlar,
- Kemik iliği prokürsörlerinin koloni stimülasyonu yapanlar,
- Regülatör sitokinler ve kemokinlerdir (55).

2.3.2.2. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF - α)

TNF- α , sitokin ailesinin bir ürünüdür. İki ayrı formu vardır; TNF- α ve TNF- β yaklaşık olarak birbirlerine %35 oranında benzerlikleri vardır. Ve aynı hücre reseptörüne bağlanabilmek için yarışır. 6. kromozom da bulunan iki farklı gen tarafından yapılırlar. İki ayrı reseptöre bağlanan bu iki form bütün hücre olduğu düşünülmektedir. TNF, inflamatuvar olaylar ve immünite de rol alan bir mediyatördür. Geniş etki alanı vardır (56).

TNF- α başlıca aktif makrofajlar olmak üzere, mast hücreleri epitelyum hücreleri, nötrofiller ve T lenfositler tarafından salınır. Organizmanın gram negatif bakterilere karşı verdiği cevabın en önemli göstergesi TNF- α 'dır. Lenfotoksin olarak adlandırılan TNF- β ise başlıca aktif T lenfositler tarafından sentezlenir (57).

2.3.2.3. İnterlokın - 1β

Başlıca makrofaj hücreleri tarafından üretilmektedir. IL-1 nöroendokrin ve metabolik fonksiyonları etkiler. IL-1'in sistemik etkileri; hipotansiyon, ateş, nötrofillerin salınımının artış ve hepatik akut faz reaktanı olarak insülin miktarlarında artışlara neden olur (58).

IL-1 alfa ve beta olmak üzere iki formu vardır. İnsan pankreas adacık hücrelerinin yüksek glukozu uzun süre maruz kalmasının, bu hücrelerden IL-1 β yapımını uyardığı, bununda NF-kB (nuclear factor-kB) aktivasyonu ve Fas sinyalinin up-regülasyonuna yol açtığı ve otokrin apoptozu tetiklemesiyle sonuçlandığı yakın zamanda öne sürülmüştür (59).

2.3.2.4. İnterlokın - 6

Mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreleri ile baz aktive T hücreleri tarafından sentezlenen IL-6, IL-1 ve TNF- α 'nın etkisi ile salgılanır. Ve bu sitokinlerle birliktelik gösteren etkilere sahiptir. IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerine olup, akut faz yanıtına katkıda bulunan bir çok plazma proteinin hepatositler tarafından sentezine neden olur (60).

Bastard ve arkadaşlarının (2000) yaptığı çalışmada insülin direnci göstergesi olarak ölçülen parametreler ile (açlık plazma insülini, açlık plazma glukozu, fasting insülin resistance index) ilişkilidir. IL-6 düzeylerinin TNF- α ve leptine göre obeziteye bağlı insülin direnciyle daha sıkı ilişkili olduğu düşünülmüştür.

2.3.2.5. İnterferon – γ

İnterferonlar, virüs, bakteri, parazit ve tümör hücreleri gibi bilinen yabancı ajanlara karşı organizmanın immün sisteminin ürettiği glikoprotein yapısında doğal proteinlerdir. İnterferon gamma doğuştan ve adaptif immün cevapta anahtar immün regülatuar proteindir. Tip 2 interferon olarakta bilinir. Anti tümör ve antiviral etkileri vardır (61).

IFN- γ 'nın biyolojik etkisi çok yaygındır. Neredeyse her hücre tip proteinle etkileşime girdiğinde değişikliğe uğrar. IFN- γ 'nın regülasyonu ve etkileri kompleks ve konak yaşamı için gerekli olan multipotent bir sitokin olduğu bilinir (61).

IFN- γ primer olarak CD4+ T lenfositler tarafından salgılanırken, Naturel Killer (NK), CD8+ T hücreler ve az miktarda B lenfositler tarafından da salgılanabilmektedir. Lenfositler ve NK hücreleri üzerine etkili olmakla beraber temelde bir makrofaj aktive edicidir (61). Makrofajların aktive olması ise diğer sitokinlerin üretimini uyarabilir.

2.3.3 Tip 2 DM ve Obezite ile İnflamasyonun İlişkisi

Diyabetin vasküler inflamasyon için tetikleyici olduğu kabul edilmekle birlikte inflamasyonun kendisinin de diyabeti tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Çok yüksek olmayan inflamasyonun tip 2 DM gelişiminde hastalığın önemli bir belirleyici olduğu yönünde bulgular oluşmuştur. Yükselmiş C-reaktif protein vücut kitle indeksi, trigliserid, glikoz düzeylerinin tip 2 diyabet oluşum riskini arttırdığı kanıtlanmıştır. Bu bağlamda artan lökosit sayısı da insülin aktivitesini bozarak tip 2 diyabet gelişimin de bir predüktör olduğu ortaya konmuştur (3,62).

Diyabetli hastalarda sık görülen abdominal obezitedeki karın içi yağ dokusu düşük seviyeli kronik inflamatuvar durumun önemli bir belirleyicisidir. Buna bağlı olarak bu kişilerde inflamasyon belirteçleri olan IL-6, TNF- α ve CRP düzeylerinin yükseldiği görülür. Bu durum kronik inflamasyon obezite, tip 2 diyabet ve insülin direnci ile kardiyovasküler hastalıkların arasında ilişki olduğu düşüncesini kuvvetlendirilmektedir (63).

2.3.4. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO) ve Platelet Lenfosit Oranı (PLO)

Periferik kandaki nötrofili, lenfopeni, trombositoz gibi değişiklikler, sistemik inflamasyona yanıt olarak değerlendirilmiştir (64).

Son zamanlarda, NLO ve PLO dahil olmak üzere çok sayıda belirteç ve hematolojik indeks, sistemik inflamatuvar yanıtın temsilcisi olarak kullanılmıştır. Bazı çalışmalar, yüksek NLO veya PLO değerlerinin çeşitli kanserlerde önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (4,5,65,66,67,68,69).

Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüğe neden olur. Preoperatif NLO'nun kolorektal kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür. NLO akciğer, over, böbrek, mesane ve hepatoma için karaciğer nakli uygulanmış malignite olgularında araştırılmış ve kansere özgül ve toplam yaşam süresiyle orantılı olduğu saptanmıştır (5,70,71).

Benzer şekilde kronik obstrüktif akciğer hastalığında da NLO'nun atak şiddeti, asidoz durumu, solunum fonksiyonları ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiş, NLO prognostik faktör

olarak kullanıma girmiştir. Yine meme, prostat gibi birçok malignite grubu ile ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır (72,73,74,75).

Dolaşımda artmış nötrofil sayısı ve azalmış lenfosit sayısının gelecek kardiyovasküler olaylar için risk göstergesi olduğu bulunmuştur. Bazı güncel çalışmalarda, PLO'nun majör olumsuz kardiyovasküler olaylarla yakın ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Nötrofili, akut myokard infarktüsü ile başvuran hastalarda, akut dekompanze kalp yetmezliği ile ilişkili olup buna ek olarak rölatif lenfopeninin kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (76,77,78,79).

NLO'nun diabetes mellitus, koroner arter hastalıkları, ülseratif kolit ve inflamatuvar artritler gibi sistemik veya lokal inflamatuvar yanıtın ortaya çıktığı patolojilerde tanısal değere sahiptir (80).

PLO, inflamasyonun daha hassas bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Kötü prognoz ve artmış trombositler veya bunların lenfositlere oranındaki yükseklik, kanserli hücrelerinin neden olduğu iltihabik bir süreç yoluyla açıklanabilir. Trombositoz, bazı kanserlerde negatif prognostik faktör olarak kabul edilmiştir (81,82).

Öte yandan, lenfositler de, tümör gelişimini önlemede ve immun gözetimde büyük bir rol oynar. Kanser ilişkili inflamasyon, düzenleyici T hücreleri ve kemokin aktivasyonunun desteğiyle tümör büyümesi ve metastaz ile sonuçlanan, anti-tümör bağışıklığın baskılanmasına neden olur. Meme kanseri ve melanomda, tümörle infiltre lenfositlerin önemli bir prognostik faktör olduğu, yüksek seviyelerin daha iyi sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak, lenfositopeninin, pankreas kanseri ve diğer mide-bağırsak hastalığı olan hastalarda kötü sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (83,84,85,86).

Sonuç olarak, trombosit sayısı, sağkalımı tahmin etmeye yardımcı olabilecek bir başka hematolojik parametre olup artmış PLO, pankreas ve kolorektal kanserlerde azalmış sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (4,5).

Yine PLO'nun hepatoselüler kanser ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi birçok kanserde prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Meme, over gibi kanserler için de bir prognoz faktörü olarak kullanılmaktadır (65,87).



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta ve Kontrol Grupları

Çalışma Harran üniversitesi etik kurulunun onayı alınarak Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi nöroloji polikliniğine Ocak 2017 ile Mayıs 2017 tarihleri arasında başvuran ve hastanemiz endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniği tarafından tip-2 diyabet tanısı konulmuş 90 hasta ile aynı yaş grubunda 44 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi.

Hastalar çalışma öncesi yapılacak işlem hakkında bilgilendirilmiş olup imzalı onam formları alınmıştır (EK-1). Hasta ve kontrol grubu elektrofizyolojik çalışmalardan ENMG (elektronöromiyografi) yapılarak polinöropati açısından değerlendirildi. ENMG'si normal olan 46 diyabet hastası ile ENMG'de polinöropati saptanan 44 diyabet hastası hasta grubu olarak belirlendi. Sağlıklı kontrol grubuna da herhangi bir polinöropati varlığını dışlamak amacıyla ENMG ile sinir ileti çalışması yapıldı.

3.2. Sağlıklı Kontrol Grubu

Dahil Etme Kriterleri

- Diyabet dahil herhangi bir sistemik hastalığının ve kronik ya da aktif enfeksiyonunun olmaması
- Uzun süreli ilaç kullanım öyküsünün olmaması (immünsüpresifler, antibiyotikler, antiepileptik ilaçlar...,vs)
- ENMG ile polinöropatinin dışlanması

3.2.1. Hasta grubu

Dışlama Kriterleri

- Kronik ya da aktif enfeksiyon varlığı
- Kronik böbrek yetmezliği

-Ekstremitte amputasyonları
-Geçirilmiş ya da hali hazırda var olan malignite
-ENMG ile saptanan tuzak nöropati, pleksopati, radikülopati veya bu nedenle opere olmak

-Periferik nöropati için risk faktörü olan diğer sebepler (B12 eksikliği, hipotiroidi, amiotrofik lateral skleroz, amiloidoz, konnektif doku hastalıkları, vaskülitler, kronik alkol kullanımı, ilaca bağlı..vs)

3.2.2.Verilerin Değerlendirilmesi

Hasta grubu ile kontrol grubunun tamamından, toplamda 10cc venöz olarak alınan kan örnekleri, biyokimya laboratuvarında, tam kan sayımı, B12, tiroid fonksiyon testleri, üre, kreatin, ast, alt, LDL, HbA1c, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP düzeylerine bakılması için çalışıldı. Tüm grupların kan sayımı sonuçlarında rutin olarak gösterilen MPV(ortalama platelet volümü) değeri kayıt edildi. Tam kan sayımında elden edilen nötrofil sayısı lenfosit sayısına bölünerek nötrofil/lenfosit oranı, platelet sayısı lenfosit sayısına bölünerek ise platelet/lenfosit oranı hesaplanarak kaydedildi.

Ayrıca hasta grubunun tümüne VAS (Visual Analogue Scale) ve DN-4 (Douleur Neuropathic 4 Question) anketi uygulandı.

3.2.3. VAS-Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale)

VAS ağrının şiddetini belirlemede ve ağrının klinik takibinde kullanılan bir skaladır. VAS sayısal olarak ölçülemeyen değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılmaktadır. Bunun için 10 cm'lik bir çizgi belirlendi. Bu çizginin ilk başlangıç uç noktası yani sıfır noktası "ağrı yok" olarak, en sondaki uç noktası "şiddetli ağrı" olarak tanımlandı ve hastadan kendi durumunun bu çizgide nereye uygun olduğunu belirtmesi istendi (88) (EK-2).

3.2.4. DN-4 (Douleur Neuropathic 4 Question)

DN4 anketi her bir sorunun 1 puan ve çok basit olarak değerlendirilebildiği, 7'si semptom, 3'ü klinik muayene bulgularını yansıtacak şekilde 10 sorudan oluşur. Sensivitesi %83,

spesifitesi %90 olarak belirlenmiştir. Bu sorular hastalara teker teker sorularak cevapları not edildi. Toplamda 4 ve üzeri puan alan vakalarda nöropatik ağrı kabul edildi (89) (EK-3).

Diyabet tanılı hastaların kullandıkları tedaviler ile hastalık süreleri sorgulandı. Hastaların tedavi için kullandıkları insülin, Oral Antiyabetik (OAD) ilaçlar ile diyet durumu araştırma formuna kaydedildi.

3.3. Elektrofizyolojik İnceleme

Sinir ileti çalışmaları Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ENMG laboratuvarında Natus Keypoint ENMG cihazı ile gerçekleştirildi. Protokolde her iki alt ekstremitte ve en az bir üst ekstremitede birden fazla motor ve duysal sinir ileti çalışması yapıldı. Bu bağlamda her iki peroneal ve tibial sinirin motor sinir iletisine, her iki medial planter ve peroneal superficial sinirin duysal iletisine bakıldı. En az bir üst ekstremitede median ve ulnar sinirin motor ve duysal iletilerine bakıldı. İncelemeler hastalar rahat, supin pozisyonda yatarken yapıldı ve normal oda ısısı şartları sağlandı. Kayıtlama için gümüş yüzeyel elektrotlar kullanıldı. Uyarı için, anodu katodun 2,5 santimetre proksimalinde yerleşik olan bipolar yüzeyel elektrotlar kullanıldı. Sonuçlar laboratuvarımızın kullanmış olduğu referans aralıklarına göre değerlendirilerek yorumlandı.

VAS-Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale)

Ağrının şiddetini belirlemede ve ağrının klinik takibinde kullanılan bir skaladır. Vizuel analog skala (VAS) sayısal olarak ölçülemeyen değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılmaktadır. 10 cm'lik bir çizginin iki uç noktasına değerlendirmek istenen parametrenin iki uç tanımını yazılır ve hastadan kendi durumunun bu çizgide nereye uygun olduğunu belirlemesi istenir (74,75).

Hasta grubundaki hastaların hepsine teker teker skala üzerinde klinikteki şikayetlerini gösterecek şekilde işaret koymaları istendi ve buna göre puan verildi (EK-2).

DN-4 (Douleur Neuropathic 4 Question)

Nöropatik ağrı değerlendirilmesinde kullanılan bu skala semptomlarla ilişkili olarak toplam yedi başlık içerir. Bunlardan üç tanesi nörolojik muayene ile ilişkilidir. 10 toplam puandan 4 ve üzeri nöropatik ağrı varlığını gösterir. Epidemiyolojik çalışmalarda ve diyabet için kullanılan bir testtir. Duyarlılığı %83 ve özgüllük %90 oranındadır.

Hasta grubundaki hastaların hepsine skladaki sorular teker teker sorulup cevapları not alındı ve puan verildi. Olgulara uygulanan DN4 skalasında 1-3 arası puan alanlar normal, 4 ve üstü puan alanlar patolojik olarak kabul edildi (EK-3).

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Versiyon 11.5 (Statistical Package for the Social Sciences) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Hasta grubunun kontrol grubuyla karşılaştırılması One-Way Anova ile independent simples T testi ile ve değişkenler arasındaki ilişki pearson korelasyon testi yöntemiyle gerçekleştirildi. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya EMG'si normal olan 46 diyabet hasta ile ENMG'de polinöropati saptanan 44 diyabet hastası hasta grubu olarak belirlendi. Ayrıca herhangi bir hastalığı olmayan 44 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Hasta grubunda polinöropatisi olan DM (DMP+) hastaların yaş ortalaması $54,59 \pm 10,26$ idi, polinöropatisi olmayan DM (DMP-) hastalarının yaş ortalaması $54,69 \pm 10,05$ idi, kontrol grubunun ise yaş ortalaması $51,95 \pm 9,14$ idi.

DMP+ hasta grubunun 23'ü erkek (%52,3) idi, 21'i (%47,4) bayandı, DMP- hasta grubunun 14'ü (%30,4) erkekti, 32'si (%69,6) bayandı ve kontrol grubunun ise 25'i (%56,8) erkekti, 19'u (%43,2) bayandı (Tablo 1).

Tablo-1: Grupların Demografik Verileri, Hastalık Süreleri ve Tedavi Çeşitleri

		Nöropati (+)	Nöropati (-)	P
		n=44	n=46	
Yaş		$54,59 \pm 10,26$	$54,69 \pm 10,05$	0,961
Cinsiyet	Erkek	23 (%52,3)	14 (%30,4)	
	Bayan	21 (%47,7)	32 (%69,6)	0,236
Diyabet süresi (yıl)		$12,22 \pm 6,34$	$8,54 \pm 4,12$	0,026
Kullanılan İlaçlar				
	İnsülin	7 (%15,9)	2 (%4,3)	
	OAD	18 (%40,9)	30 (%65,2)	
	İnsülin+OAD	16(%36,4)	9(%19,6)	
	Diyet	3(%6,8)	5(%10,9)	

DMP+ hasta grubunun 7'si (%15,9) insülin kullanıyordu, 18'i (%40,9) OAD ilaç kullanıyordu, 16'sı (%36,4) hem insülin hemde OAD kullanıyordu, 3'ünün (%6,8) tedavisinde sadece diyet vardı. Bu grubun ortalama hastalık süresi $12,22 \pm 6,34$ idi.

DMP- hasta grubunun 2'si (%4,3) insülin kullanıyordu, 30'u (%65,2) OAD ilaç kullanıyordu, 9'u (%19,6) hem insülin hemde OAD kullanıyordu, 5'inin (%10,9) tedavisinde sadece diyet vardı. Bu grubun ortalama hastalık süresi $8,54 \pm 4,12$ idi (Tablo 1).

DMP+ hasta grubunun hastalık süresi, DMP- hasta grubunun hastalık süresine göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,02$).

Kontrol grubunda HbA1c ortalaması $5,42 \pm 0,28$ idi. DMP+ hasta grubunda HbA1c ortalaması $11,24 \pm 2,40$ idi ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$).

DMP- hasta grubunda ise HbA1c ortalaması $8,07 \pm 2,18$ idi ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$).

DMP+ hasta grubunun HbA1c düzeyleri DMP- hasta grubuna göre yüksekti ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0,000$) (Tablo 2).

Tablo-2: Grupların HbA1c Düzeyleri

Grup	HbA1c düzeyleri	P değeri
DMP+	$11,24 \pm 2,40$	0,000 ^{*+}
DMP-	$8,07 \pm 2,18$	0,000 ^{&}
Kontrol	$5,47 \pm 0,34$	

* : Polinöropatisi olanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma

+ : Polinöropatisi olanlar ile polinöropatisi olmayan hasta grupları arasındaki karşılaştırma

& : Polinöropatisi olmayanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma

DMP+ hasta grubunda CRP düzeyi $0,69\pm 0,32$ idi, kontrol grubunda ise CRP düzeyi $0,35\pm 0,15$ idi. DPN+ hasta grubunun CRP düzeyi kontrol grubuna göre belirgin yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$).

DMP- hasta grubunda ise CRP düzeyi $0,60\pm 0,41$ idi ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$).

DMP+ hasta grubunun CRP düzeyi DNP- hasta grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,392$) (Tablo 3).

Tablo-3: Grupların CRP Düzeyleri

Grup	CRP düzeyleri	P değeri
DMP+	$0,69\pm 0,32$	0,000*
DMP-	$0,60\pm 0,41$	0,002^{&}
Kontrol	$0,41\pm 0,20$	$0,392^+$

* : Polinöropatisi olanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma

⁺ : Polinöropatisi olanlar ile polinöropatisi olmayan hasta grupları arasındaki karşılaştırma

[&] : Polinöropatisi olmayanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma

DMP+ hasta grubunda sedim düzeyi $26,56\pm 16,13$ idi ,kontrol grubunda ise sedim düzeyi $10,05\pm 4,16$ idi. DMP+ hasta grubunun sedim düzeyi kontrol grubuna göre belirgin yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$).

DMP- hasta grubunda ise sedim düzeyi $21,97\pm 10,41$ idi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$).

DMP+ hasta grubunun sedim düzeyi polinöropatisi olmayan hasta grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,168$) (Tablo 4).

Tablo-4: Grupların Sedim Düzeyleri

Grup	sedim düzeyleri	P değeri
DMP+	26,56±16,13	0,000* 0,168 ⁺
DMP-	21,97±10,41	0,005^{&}
Kontrol	13,93±7,93	

* : Polinöropatisi olanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma

⁺ : Polinöropatisi olanlar ile polinöropatisi olmayan hasta grupları arasındaki karşılaştırma

[&] : Polinöropatisi olmayanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma

DMP+ hasta grubunda MPV düzeyi 8,58±2,24 idi, kontrol grubunda ise MPV düzeyi 7,64±0,86 idi. DMP+ hasta grubunun MPV kontrol grubuna göre belirgin yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,018).

DMP- hasta grubunda ise MPV düzeyi 7,42±1,07 idi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı değildi (p=0,798).

DMP+ hasta grubunun MPV düzeyi DMP- hasta grubuna göre yüksekti ve istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,001) (Tablo 5).

Tablo-5: Grupların MPV düzeyleri

Grup	MPV düzeyleri	P değeri
DMP+	8,58±2,24	0,018* 0,001⁺
DMP-	7,42±1,07	0,798 ^{&}
Kontrol	7,96±1,59	

* : Polinöropatisi olanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma

⁺ : Polinöropatisi olanlar ile polinöropatisi olmayan hasta grupları arasındaki karşılaştırma

[&] : Polinöropatisi olmayanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma

DMP+ hasta grubunda NLO düzeyi $2,12\pm 0,97$ idi ,kontrol grubunda ise NLO düzeyi $1,62\pm 0,35$ idi. DMP+ hasta grubunda NLO düzeyi kontrol grubuna göre belirgin yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,020$).

DMP- hasta grubunda ise NLO düzeyi $2,08\pm 0,97$ idi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlıydı ($p=0,036$).

DMP+ hasta grubunun NLO düzeyi DMP- hasta grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,965$) (Tablo 6).

Tablo-6: Grupların NLO Düzeyleri

Grup	NLO düzeyleri	P değeri
DMP+	$2,12\pm 0,97$	0,020*
DMP-	$2,08\pm 0,97$	0,036^{&}
Kontrol	$1,62\pm 0,35$	

* : Polinöropatisi olanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma

+ : Polinöropatisi olanlar ile polinöropatisi olmayan hasta grupları arasındaki karşılaştırma

& : Polinöropatisi olmayanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma

DMP+ hasta grubunda PLO düzeyi $128,58\pm 33,08$ idi ,kontrol grubunda ise PLO düzeyi $97,19\pm 20,56$ idi. DMP+ hasta grubun PLO düzeyi kontrol grubuna göre belirgin yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000$).

DMP- hasta grubunda ise PLO düzeyi $109,90\pm 20,19$ idi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,063$).

DMP+ hasta grubunun PLO düzeyi DMP- hasta grubuna göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$) (Tablo 7).

Tablo-7: Grupların PLO Düzeyleri

Grup	PLO düzeyleri	P değeri
DMP+	128,58±33,08	0,000* 0,002⁺
DMP-	109,90±20,19	0,063 ^{&}
Kontrol	97,19±20,56	

* : Polinöropatisi olanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma

⁺ : Polinöropatisi olanlar ile polinöropatisi olmayan hasta grupları arasındaki karşılaştırma

[&] : Polinöropatisi olmayanlar ile kontrol grubu arasındaki karşılaştırma

DMP+ hasta grubunun VAS puanları 5,54±2,06 idi, DMP- hasta grubunun VAS puanları 3,54±2,50 idi ve bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000).

DMP+ hasta grubunun DN4 puanları 5,95±2,11 idi, DMP- hasta grubunun DN4 puanları 3,26±2,05 idi ve bu iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,000) (Tablo 8).

Tablo-8: Grupların VAS ve DN4 Puanları

Grup	VAS Puanları	P değeri	DN4 Puanları	P değeri
DMP+	5,54±2,06	0,000	5,95±2,11	0,000
DMP-	3,54±2,50		3,26±2,05	

DMP+ hasta grubunda 7 hastada (%15,9) DN4 skalası sonucu normal idi, 37 hastada (%84,1) ise patolojik bulundu.

DMP- hasta grubunda 30 hastada (%65,2) DN4 skalası sonucu normal idi, 16 hastada (%34,8) ise patolojik bulundu.

DN4 skalası normal olanlar ile patolojik olanlar arasında NLO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,045) Diğer biyokimya belirteçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 9) .

Tablo-9: DN4 Skalası Sonuçlarına Göre Biyokimyasal Belirteçler

Biyokimyasal belirteçleri		Ortalama	P değeri
HbA1c	Normal	9,09±2,75	0,131
	Nöropatik ağrı	9,99±2,76	
Crp	Normal	0,61±0,43	0,548
	Nöropatik ağrı	0,66±0,31	
Sedim	Normal	21,18±15,22	0,091
	Nöropatik ağrı	26,33±12,11	
MPV	Normal	7,54±1,76	0,053
	Nöropatik ağrı	8,30±1,83	
NLO	Normal	1,87±0,67	0,045
	Nöropatik ağrı	2,26±1,10	
PLO	Normal	119.33±28.79	0,934
	Nöropatik ağrı	118.82±28.89	

DMP- hasta grubunda DN4 skalasına göre nöropatik ağrısı olanların NLO düzeyleri (2,52±1,25) nöropatik ağrısı olmayanlara (1,84±0,70) oranla istatistiksel anlamlı yüksekti (p=0,023).

Olgulara uygulanan VAS skalası ile DN4 skalası sonuçları arasındaki korelasyona bakıldığında aralarında anlamlı güçlü pozitif ilişki olduğu görüldü (r=0,750 , p=0,000).

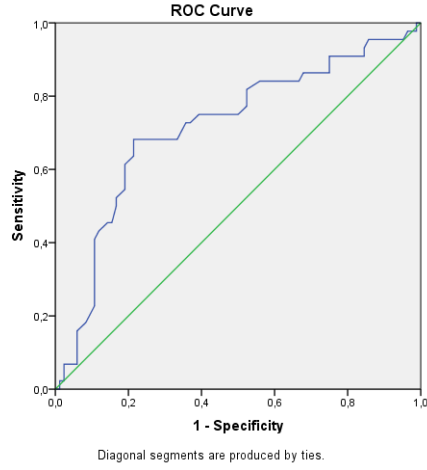
Diğer biyokimya belirteçleri ile VAS arasında korelasyona bakıldığında anlamlı bir ilişki görülmedi (Tablo 10).

Tablo-10: VAS ile Diğer Değişkenler Arasındaki Korelasyon

		Değişkenler							
		NLO	hba1c	crp	sedim	MPV	DN4	PLO	WBC
VAS	r	0,127	0,037	-0,009	0,049	0,152	0,750	-0,066	0,121
	P	0,235	0,732	0,936	0,648	0,152	0,000	0,535	0,257

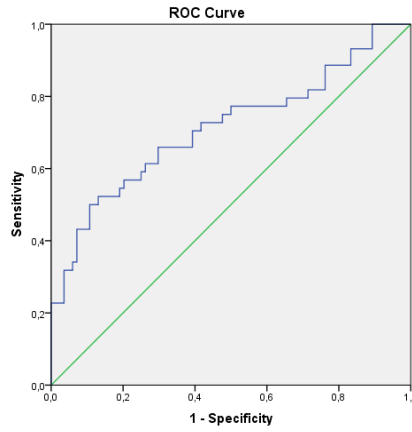
DMP+ hastalarla DMP- hastalarda inflamatuvar belirteçleri için ROC analizine bakıldığında;

CRP için ROC analizinde ACU 0,716 ve cut off değeri 0,57 idi (p=0,000). %62,5 duyarlılıkta ve %71,6 özgüllükte bir belirteç olarak saptandı.



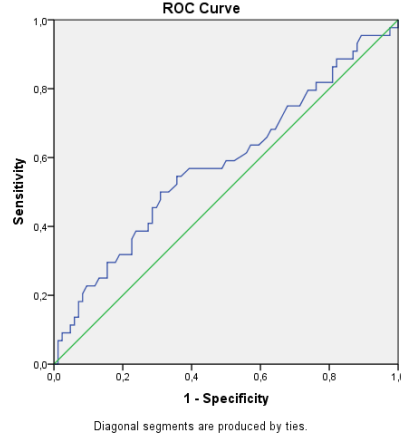
Grafik-1: CRP için ROC Analizi

PLO için ROC analizinde ACU 0,713 ve cut off değeri 113,33 idi ($p=0,000$). %66,2 duyarlılıkta ve %71,3 özgüllükte bir belirteç olarak saptandı.



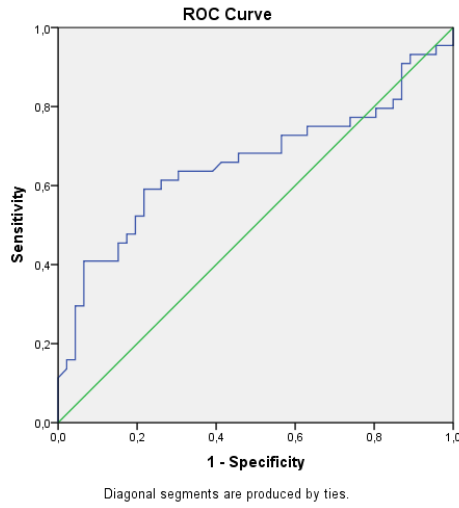
Grafik-2: PLO için ROC Analizi

NLO için ROC analizinde ACU 0,582 ve cut off değeri 1,77 idi ($p=0,130$).%51,8 ve %58,2 özgüllükte bir belirteç olarak saptandı.



Grafik-3: NLO için ROC Analizi

MPV için ROC analizinde ACU 0,658 ve cut off değeri 7,73 idi ($p=0,010$). %65,8 duyarlılık ve %63,8 özgüllükte bir belirteç olarak saptandı.



Grafik-4: MPV için ROC Analizi

5. TARTIŞMA

DM açlık hiperglisemisi ve bozulmuş glikoz toleransı ile karakterize, kardiyovasküler sistem, böbrek, göz, santral ve periferik sinir sistemi başta olmak üzere hemen hemen tüm sistemler üzerinde komplikasyonlara yol açan, maliyet ve tıbbi engelliliğe neden olan ve tüm dünyada en yaygın görülen sistemik hastalıklardan biridir (90,91).

Diyabetik nöropati ise hastaların yaklaşık yarısını etkileyen, diyabetin sık görülen komplikasyonlarından biridir. Nöropati prevalansı zaman içinde artış göstermektedir. Hastalarda periferik sinir sisteminin tutulumuna bağlı sıklıkla el ve ayakların distal kısmında (eldiven-çorap tarzı) uyuşma, yanma, karıncalanma, hissizlik ve ağrı gibi semptomlarla ifade edilen bir klinik vardır (90,91).

Diyabetik nöropati patogenezinde pek çok teori ortaya konmuştur. Bunlardan biri de oksidatif stres ve buna bağlı inflamasyondur. Birçok çalışmada diyabetli hastalarda CRP, interlökin (IL) -1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) - α gibi inflamatuvar sitokin düzeylerinde bir artış bildirilmiştir. İnflamatuvar sitokinler, farklı hücre tipleri tarafından üretilir, dolaşıma bırakılır ve farklı doku tipleri üzerinde lokal, merkezi ve periferik etkilere sahiptir (92,93,94,95).

Diyabetik polinöropati gelişiminde belli başlı risk faktörleri olarak hiperglisemi, diyabetin süresi, ileri yaş, hipertansiyon, hipoinsülinemi, hiperinsülinemi vardır. Bunlar dışında bazı bağımsız risk faktörleri de etiyolojide rol oynamaktadır. Sigara ve alkol kullanımı, uzun boylu olmak, albüminüri, beden kitle indeksi, hiperkolesterolemi ve genetik faktörlerden söz edilir. Erkeklerde, kadınlara oranla diyabetik polinöropati daha sıktır (2,96). Çalışmamız da benzer şekilde hastalık süresi, hiperglisemiyi gösteren HbA1c yüksekliği ve erkek cinsiyet diyabetik polinöropati gelişimiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Hemoglobin A1c diyabette glukoz toleransını ve glukoz regülasyonunu gösteren, hemoglobinin yavaş ve non-enzimatik glikozilasyonu ile meydana gelen bir belirteçtir (97). Günümüzde diyabetlilerde HbA1c nin glisemik kontrolü göstermesinin yanı sıra diyabetik komplikasyon gelişim riskini ve diyabetik bakımın kalitesini yansıttığı kabul görmüştür (98). Amerikan Diyabet Birliği (The American Diabetes Association, ADA) iyi glisemik kontrol için HbA1c seviyesinin %7'den, Amerikan Klinik Endokrinoloji Birliği %6,5'dan düşük olmasını

önermişlerdir (99,100). Abougambou ve arkadaşları 2012 yılında 1077 diyabet hastasını kapsayan bir çalışmada diyabetik nöropati prevalansını %54,7 bulmuşlardır. Bu yüksek oranın kötü glisemik kontrol ile ilişkili olabileceğini, çalışmadaki hastaların HbA1c düzeyleri ortalamasının yüksek olduğunu (HbA1c 8,7 ±2,3) ve HbA1c değerinin diyabetik polinöropati gelişiminde modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (101).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DMP+ hastaların HbA1c 11,24±2,40 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak kontrol grubu ve DMP- hasta grubuna göre anlamlı yüksek gözlenmiştir. Tamer ve arkadaşları ile Booya ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda erkek cinsiyetin diyabetik polinöropati gelişimi için risk faktörü olduğuna dair bulgular mevcuttur (102). Pirart yaptığı bir çalışmada diyabet tanısı sırasında %8, tanıdan 25 yıl sonra ise hastaların %50 sinde diyabetik polinöropati sağptamıştır (103). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DMP+ hastaların hastalık süresi DMP- hastalara göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

CRP ve sedimantasyon inflamatuvar markırlardan ikisidir. İnflamasyonun tip 2 diyabette belirgin olarak arttığı ve diyabetik polinöropati dahil olmak üzere diyabetin mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarının gelişiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir (47). Çalışmamızda da DMP+ hasta grubunda CRP ve sedim değerleri DMP- kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ancak DNP- hasta grubuna göre ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

İnsülin direnci büyük oranda tip 2 diyabete eşlik etmektedir (% 90). İnsülin direnci varlığında platelet döngüsü artar, plateletlerin ömrü kısalır ve buna bağlı olarak da MPV(ortalama platelet hacmi), PDW (platelet dağılım genişliği) gibi plateletle ilgili parametrelerde değişiklikler görülebilir. Sharpe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabeti olan ve olmayan hasta grupları MPV seviyeleri açısından karşılaştırılmış ve diyabetli grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (104). Özşenel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabete bağlı retinopati ve nefropatisi olan hastalarla, diyabete bağlı herhangi bir komplikasyonu olmayan hastalar MPV oranları açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (105). Bizim çalışmamızda ise DMP+ hasta grubunda DMP- hasta grubuna ve kontrol grubuna kıyasla MPV değeri daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit sayısı, NLO ve PLO sistemik inflamasyonun birer belirteci olarak kullanılmaktadır. Günümüzde NLO, hem akut inflamasyonu yansıtan nötrofil yüksekliğini göstermesi hem de fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini bir arada gösteren bir parametre olduğu için yaygın kabul görmektedir. NLO ve PLO düzeyinin diğer inflamatuvar belirteçler ile kombinasyonu inflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olarak belirtilmiştir. Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NLO ve PLO düzeyinin Gullian-Barre sendromu için bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (106). Ünal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik hastalarda NLO, PLO, anemi ve albuminüri arasındaki yakın ilişki ortaya konulmuştur (107). Mertoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mevcut diyabeti olanlar, yeni tanı diyabeti olanlar ve prediyabetik olan bireylerde NLO normal popülasyona göre anlamlı yüksek, PLO normal popülasyona göre anlamlı düşük bulunmuştur (92). Peng Luo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kronik sistematik inflamasyonun kardiyovasküler olay gelişimine katkıda bulunduğu ve Diyabetin sistemik inflamasyon olduğundan yola çıkılarak Tip 2 DM hastalarında NLO oranları bakılmıştır. NLO değerinin serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (108).

Bizim çalışmamızda da DMP+ hasta grubunda NLO, PLO, MPV düzeyi kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. DMP+ olan grupta DMP- olan gruba göre PLO, MPV değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. NLO değeri ise DMP+ olan grupta, DMP- olan gruba göre yüksek bulunmuş ama istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Bu istatistiksel bulgular bize kolay ve ucuz elde edilebilen parametreler olan NLO ve PLO ve MPV düzeylerinin diyabetik polinöropati gelişimini öngören birer belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. NLO değerinin anlamlı çıkmamasının hasta grubumuzun küçük olmasına bağlı olabileceğini ve daha büyük hasta gruplarında araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Ayrıca CRP, NLO, PLO ve MPV için DMP+ ve DMP- hasta grupları arasında yapılan ROC analizindeki AUC değerlerine bakıldığında sırasıyla CRP ve PLO nun diyabetik polinöropati tanısı koymada diğer ikisine oranla daha başarılı belirteçler olduğu görülmektedir. MPV nin ise NLO dan daha iyi bir belirteç olduğu gözlenmiştir.

Nöropatik ağrı diyabetik hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Çalışma hayatı, uyku düzeni ve yaşamdan zevk alma üzerine birçok olumsuz etkileri vardır. Diyabetik

nöropatisi olan hastaların %35 inde anksiyete bozukluğu, %28 inde ise depresyon gelişmektedir (109).

Vizüel analog skalası ağrının şiddetini belirlemede ve ağrının klinik takibinde kullanılan bir skaladır. Vizüel analog skala (VAS) sayısal olarak ölçülemeyen değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılmaktadır. 10 cm'lik bir çizginin iki uç noktasına değerlendirmek istenen parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan kendi durumunun bu çizgide nereye uygun olduğunu belirlemesi istenir (74,75). Bizim çalışmamızda DMP+ hastalarda VAS ağrı skoru DMP- hastalara göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak hasta grubun tamamında VAS skoru ile NLO düzeyi ve diğer inflamatuvar belirteçler arasında istatistiksel olarak korelasyon bulunamamıştır.

DN-4 anketi ise klinikte kolayca uygulanabilecek pratik bir değerlendirme yöntemidir. Toplam 10 maddeden oluşur, 7 madde hastaya sorulan sorulardan 3 madde ise fizik muayene bulgularından oluşur. 10 maddeden en az dördünün pozitif olması nöropatik ağrı varlığını gösterir (110). Çalışmamızda DMP+ grupta DN4 skoru puan olarak daha yüksek saptanmış ve DMP+ 44 hastanın 37 tanesinde patolojik bulunup nöropatik ağrının varlığını göstermiştir. NLO ve DN4 anketi açısından tüm hasta popülasyonuna bakıldığında DN4 skoru patolojik olup nöropatik ağrıyı gösteren hastaların NLO düzeyleri, DN4 skoru normal olan hastalara oranla yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Diyabetik polinöropatide miyelinsiz C, ince miyelinli A δ , kalın miyelinli A α ve A β tipi nöronların tutulumu tipiktir. Bu liflerin hangi sırayla etkilendiği kesin olarak bilinmemekle birlikte, ince liflerin daha erken tutulduğuna ve nöropatik ağrının, sensoriel kayıplardan ve sinir ileti hızı azalmasından önce geliştiğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (21, 22). DMP- hasta grubunda DN4 skalasına göre nöropatik ağrısı olanların NLO düzeyleri, nöropatik ağrısı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Bu bulgular doğrultusunda EMG incelemesine göre DMP- olan bu hasta grubunda ince lif nöropatisi ve buna bağlı nöropatik ağrı olabileceğini, DM hastalarında erken dönem diyabetik polinöropati tanısında NLO değerinin bir markır olarak kullanılabilceğini düşünmekteyiz.

Hasta grubunda DMP+ hastaların VAS skoru ve DN4 skoru puanlarına bakıldığında ise DMP- hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek gözlenmiştir. Ayrıca her iki hasta grubunun da VAS ve DN4 puanları birbirini destekler şekilde istatistiksel olarak korelasyon gözlenmiştir.

Literatürde diyabetik nöropati ve nöropatik ağrı ile NLO, PLO ve MPV ilişkisini ortaya koyan çalışma mevcut değildir. Bu yönden çalışmamız bir ilk niteliğindedir



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Çalışmaya alınan DMP+ hastaların HbA1c değeri, uzun dönem diyabet komplikasyonları için önerilen sınırın üzerinde gözlenmiştir (11,24±2,40).
- 2- Diyabet süresine bakıldığında DMP+ hastalarda diğer iki gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (12,22±6,34).
- 3- DMP+ hastalarda CRP düzeylerinin her iki gruba göre yüksek ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu gözlenmiştir (0,69±0,32).
- 4- Sedimantasyon düzeyleri ise DMP+ hasta grubunda her iki gruba göre yüksek ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti (26,56±16,13).
- 5- MPV düzeyleri DMP+ hasta grubunda diğer iki gruba göre anlamlı yüksek gözlenmiştir (8,58±2,24).
- 6- NLO seviyeleri DMP+ hastalarda her iki gruba oranla yüksek ve kontrol grubuna oranla anlamlı yüksekti (2,12±0,97).
- 7- PLO düzeyinin DMP+ hasta grubunda, diğer iki gruba göre anlamlı yüksek olduğu görüldü (128,58±33,08).
- 8- VAS skorları ise DMP+ hasta grubunda 5,54±2,06 iken DMP- hasta grubunda 3,54±2,50 bulunmuş ve DPN+ grupta anlamlı yüksek gözlenmiştir.
- 9- DN4 skorları DMP+ hastalarda 5,95±2,11 olarak 4 ve üzeri puanda saptanırken, DMP- hastalarda 3,26±2,05 saptanmıştır. DMP+ hastalarda DN4 puanları anlamlı yüksek gözlenmiştir.
- 10- DN4 anketine göre nöropatik ağrısı olan hastaların NLO değerleri 2,26±1,10, nöropatik ağrısı olmayanların NLO değerleri ise 1,87±0,67 bulunmuştur. DN4 anketine göre nöropatik ağrısı olanların NLO değerleri nöropatik ağrısı olmayanlara göre anlamlı yüksek gözlenmiştir. Diğer biyokimyasal parametreler ile DN4 anketi arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir.
- 11- VAS skorunun ise çalışmamızdaki inflamatuvar belirteçlerle arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir.
- 12- DN4 skoruna göre nöropatik ağrısı olan ancak ENMG ile nöropati saptanamayan 16 hastada ince lif nöropatisi olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda HbA1c, CRP ve sedimantasyon yükseklikleri ile hastalık süresinin uzunluğu faktörlerinin diyabetik polinöropati gelişimi için risk faktörü olduğuna

yönelik, yapılmış birçok çalışmayı destekler nitelikte istatistiksel anlamı bulgular elde edilmiştir. Bununla birlikte çalışmamızın odak noktası olan yeni inflamatuvar markerlardan başta NLO olmak üzere, PLO ve MPV düzeylerinin de diyabetik polinöropati gelişimi için birer belirteç olabileceği yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulgular elde edilmiştir. Nöropatik ağrı açısından bakıldığında ise NLO düzeyi ile DN4 skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ve NLO düzeyi ve DN4 anketi kombinasyonunun diyabetik polinöropati gelişimi açısından iyi bir belirteç olabileceğini bize düşündürmüştür. NLO ile VAS skoru arasında ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Diğer inflamatuvar belirteçler ile DN4 ve VAS skoru arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca NLO değerinin erken dönem diyabetik polinöropati tanısını destekleyebileceği ile ilgili bulgular elde edilmiştir.

Çalışmamızda hasta grubumuzun az olması çalışmamızın dezavantajlı yönüdür. Diyabetin sistemik komplikasyonlarla giden kronik bir hastalık olması hala büyük bir halk sağlığı sorunudur. Diyabetik nöropati ise kişinin yaşam kalitesini olumsuz etkileyen önemli komplikasyonlardandır. Bu nedenle nöropati tanısını erken dönemde koyabilmek için kullanabileceğimiz ucuz ve erişimi kolay markırlara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda bu konuya ışık tutmayı amaçladık.

Bizim çalışmamız NLO, PLO, MPV değerlerinin diyabetik polinöropatide kolay ve hızlı tanı koymamıza yardımcı parametreler olarak kullanılabilceğini göstermektedir. Ancak daha geniş hasta ve kontrol grupları ile yapılacak çalışmalar ile diyabetik polinöropatili hastaların tanısında güvenilirliği değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Ficicioglu C, Aydin A, Haktan M, Kiziltan M. Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Turk J Pediatr.* 1994;36(2):97-104.
2. Ertekin. C. Diyabetik Nöropatiler. *Santral ve Periferik EMG, Türkiye.* 2006:211-28.
3. Freeman, D.J., Norrie, J., Caslake, M.J., Gaw, A., Ford, I., Lowe, G.D. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes. *West of Scotland Coronary Prevention Study, 2002; 51: 1596-600*
4. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2009;197(4):466–72.
5. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim SG, Kim HJ. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers.* 2012;17(3):216–22.
6. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(1):5-20.
7. Summary of revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care.* 2009;32(1):103-109
8. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med.* 1995;122(8):561-8.
9. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26(11):3160-7.
10. Pollak F, Vasquez T. [Latent autoimmune diabetes in adults]. *Rev Med Chil.* 2012;140(11):1476-81.
11. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care.* 2002;25(9):1551-6.
12. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care.* 2008;31(1):dc08-S012.
13. Greene DA. Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. *Am J Med.* 1986;80(5A):39-53.
14. Tanyeri F. Diabetes Mellitusun sınıflandırılması ve Prevelansı. *Aktüel Tıp Dergisi,*

- 1996;7:500-3.
15. Gündoğdu S. AÖ. Tip 2 diabetin evreleri ve takip kriterleri Aktüel Tıp Dergisi 1996;8:557-9.
 16. F Arnold Gries NEC, Phillip A Low. Diabetes Mellitus,. Textbook of Diabetic Neuropathy, 2003:1-16.
 17. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med. 1998;15(6):508-14.
 18. Dyck PJ TP. Pathology-Symmetrik Polyneuropathy, Peripheral Neuropathy, third edition, W.B. Saunders Company, USA 1993;1230-1.
 19. Allan H Ropper RHB. Diabetic Neuropathy, Adam's and Victor's Principles Of Neurology, USA 2006;1134-6.
 20. Thomas PK TDNawsd. Neuropathy associated with systemic disease. Editor Dyck PJ, Peripheral Neuropathy. Saunders Company, Mexico; 1993:1219-41.
 21. Donofrio PD, Albers JW. AAEM minimonograph #34: polyneuropathy: classification by nerve conduction studies and electromyography. Muscle Nerve. 1990;13(10):889-903.
 22. Barzilay J, Warram JH, Rand LI, Pfeifer MA, Krolewski AS. Risk for cardiovascular autonomic neuropathy is associated with the HLA-DR3/4 phenotype in type I diabetes mellitus. Ann Intern Med. 1992;116(7):544-9.
 23. Weintraub MI, Wolfe GI, Barohn RA, Cole SP, Parry GJ, Hayat G, et al. Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Phys Med Rehabil. 2003;84(5):736-46.
 24. Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL. Diabetic neuropathy: scope of the syndrome. Am J Med. 1999;107(2B):2-8.
 25. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come. Diabetes Care. 2008;31(2):254 -263.
 26. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care. 2004;27(6):1458-86.
 27. Boulton AJ. Chapter 40 Painful diabetic neuropathies. Handb Clin Neurol. 2006;81:609-19.
 28. Ertaş M.Nöropatik Ağrı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci. 2006;2:13-7.
 29. Meijer JW, Smit AJ, Sonderen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. Diabet Med. 2002;19(11):962-5.

30. Mendell JR, Sahenk Z. Clinical practice. Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1243-55.
31. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol*. 2003;60(11):1524-34.
32. Ropper A.H. BRH. Diabetic neuropathy, Adam's and Victor's Principles of Neurology, eight edition, The McGraw Hill Companies, inc, USA 2006;1134-6.
33. M. S. Clinical of neuropathic pain Pain in peripheral nerve diseases. 2001;13:32-6.
34. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*. 2003;26(12):696-705.
35. Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, et al. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell*. 2006;124(6):1269-82.
36. Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmoll R, Woolf CJ. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron*. 2002;36(1):57-68.
37. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain*. 2000;16(2 Suppl):12-20.
38. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1999;173:12-24
39. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1999;173:7-11.
40. Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain--increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol*. 1994;4(4):525-34.
41. SC A. Neurotrophic factors and pain. Neurotrophic factors and pain *Clin J Pain* 2000;16(Neurotrophic factors and pain. *Clin J Pain*): 7-12.
42. Kovelowski CJ, Ossipov MH, Sun H, Lai J, Malan TP, Porreca F. Spinal cholecystinin may drive tonic descending facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat. *Pain*. 2000;87(3):265-73.
43. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Brain Res Rev*. 2004;46(3):295-309.
44. Benarroch EE. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurology*. 2008;71(3):217-21.

45. Przewlocki R, Przewlocka B. Opioids in chronic pain. *Eur J Pharmacol.* 2001;429(1-3):79-91.
46. Mohemad-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumour necrosis factor- α *in vivo*. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:4916-200.
47. Kopf M, Baumann H, Freers G, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin 6 deficient mice. *Nature* 1994;368:339-42.
48. Murray, R.K., Mayes, P.A., Granner, D.K., Reiwel, V.W. (1993). Harper'in biyokimyası (Çeviri Mentaş G, Ersöz B.) İstanbul, Barış Kitabevi, 326-332.
49. Pasceri V, Willerson JT, Yeh EHT. Direct pro-inflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-8.
50. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189-97.
51. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99:855-60.
52. Yudkin JS, Kumari M, Humpries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148:209-14.
53. Verma S, Wang C-H, Li S-H, et al. A Self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106:913-9.
54. Bastard, J.P., Maachi, M., Lagathu, C., Kim, M.J., Caron, M., Vidal, H., Capeau, J., Feve, B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *European Cytokine Network*, 2006; 1: 4-12.
55. Kuby, J. *Immunology*, W.H. Freeman and Company, 1993 245-6.
56. Chung, K.F., Barnes, P.J. Cytokines in asthma. *Thorax*, 1992; 54: 825-57.
57. Khair, O.A., Davies, R.J., Devalia, J.L. Bacterial-induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells. *European Respiratory Journal*, 1996; 9: 1913-22.
58. Douglas, D. Inflammatory Cytokines Tied to Risk of Type 2. *Diabetes*, 2003; 52: 812-7.
59. Schrijvers, B.F., De Vriese, A.S., Flyvbjerg, A.A. From Hyperglycemia to Diabetic Kidney Disease: The Role of Metabolic, Hemodynamic, Intracellular Factors and Growth Factors/Cytokines. *Endocrine Reviews*; 2004; 25(6): 971 -1010.
60. Abbas, A.K., Lichtman, A.H., Poper, J.S. *Cytokines. Cellular and Molecular Immunology*, WB Saunders Company, Philadelphia, 1994; 240-61.

61. Young, H.A., Bream, J.H. IFN-gamma: recent advances in understanding regulation of expression, biological functions, and clinical applications. *Current Topic Microbiology Immunology*, 2007; 316: 97-117.
62. Ford, E.S. Leukocyte count, erythrocyte sedimentation rate, and diabetes incidence in a national sample of US adults. *American Journal of Medicine*, 2002; 155: 57-64
63. Yudkin, J.S., Stehouwer, C.D.A., Emeis J.J., Coppack, S.W. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1999; 50: 19: 972 - 8.
64. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, Stohlawetz P, Eichler HG, Vondrovec B, Amiral J, Richter V, Wagner OF. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(3):857–63.
65. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011; 47(17):2633-41.
66. Yuan DW, Zhu K, Li K, et al. The preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts recurrence and survival among patients undergoing R0 resections of adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *J Surg Oncol* 2014;110:333–40.
67. Asher V, Lee J, Innamaa A, et al. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2011;13:499–503.
68. Azab B, Shah N, Radbel J, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio is superior to platelet/lymphocyte ratio as a predictor of longterm mortality in breast cancer patients. *Med Oncol* 2013;30:432-3.
69. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, et al. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* 2010;200:197–203.
70. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2008;34:55-60.
71. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
72. Sin Don D, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? *Circulation* 2000;107:1511-9.

73. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin Don D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: A systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-80.
74. Jie Chen a,1, Qiwen Deng b,1, Yuqin Pan b, Bangshun He b, Houqun Ying c, Huiling Sun a, Xian Liu b, Shukui Wang b. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio.* 2015; 5: 502–7.
75. Minardi D, Scartozzi M, Montesi L, Santoni M, Burattini L, Bianconi M, Lacetera V, Milanese G, Cascinu S, Muzzonigro G. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients with prostate cancer. *Springerplus.* 2015 Jun 12;4:255.
76. Baetta R, Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives. *Atherosclerosis* 2010;210(1):1-13.
77. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014; (in press). 108-114
78. Huehnergath KV, Mozaffarian D, Sullivan MD, et al. Usefulness of relative lymphocyte count as an independent predictor of death/urgent transplant in heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95:1492-5.
79. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2007;154:995-1002.
80. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012; 5(1):2-3.
81. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 287–91.
82. Brown KM, Domin C, Aranha GV, Yong S, Shoup M Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg* 2005; 189: 278–82.
83. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006;314: 126–9.
84. Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, Macmillan RD, Grainge MJ, et al. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1949–55.

85. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E, et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas* 2006; 32: 22–28.
86. Romano F, Uggeri F, Crippa S, Di Stefano G, Scotti M, et al. Immunodeficiency in different histotypes of radically operable gastrointestinal cancers. *J Exp Clin Cancer Res* 2004; 23: 195–200.
87. Zhou X Prognostic value of PLR in various cancers: a meta-analysis. 2014;88-92
88. Selçuki, D. Nöropatik Ağrı Skalaları ile Klinik Değerlendirme. E.Tan(Ed.). Nöropatik Ağrı İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri 2009; 99-108.
89. Bouhassira, D., Attal, N., Alchaar, H., Boureau, F., Brochet, B., Bruxelle, J. Ve ark. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 2005; 114:29-36
90. Yasuda S, Miyazaki S, Kanda M, Goto Y, Suzuki M, Harano Y, Nonogi H. Intensive treatment of risk factors in patients with type-2 diabetes mellitus is associated with improvement of endothelial function coupled with a reduction in the levels of plasma asymmetric dimethylarginine and endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, *Eur Heart J*. 2006; 27(10): 1159-65.
91. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al., The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy and nephropathy in a population-based cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study, *Neurology*, 1993;43, 817-24.
92. Mertoglu C., Gunay M., Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2016; 425-441
93. De Rooij, G. Nijpels, P.M. Nilsson, et al., Low-grade chronic inflammation in the relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease (RISC) population: associations with insulin resistance and cardiometabolic risk profile, *Diabetes Care*, 32 (7) 2009; 1295–301
94. C. Garcia, B. Feve, P. Ferré, et al. Diabetes and inflammation: fundamental aspects and clinical implications, *Diabetes Metab*, 2010; 36(5); 327–38.
95. M. Bruun, A.S. Lihn, C. Verdic, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003; 285(3): 527–33.

96. Cumhuri Ertekin. Diyabetik Nöropatiler, Santral ve Periferik EMG Anatomi-FizyolojiKlinik, Türkiye 2006;211-28.
97. Koenig RJ, Peterson CM, Kilo C, Cerami A, Williamson JR. Hemoglobin A1c as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. Diabetes. 1976; 25: 230-2.
98. Herman WH, Fajans SS. Hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes: practical considerations. Pol Arch Med Wewn. 2010; 120: 37-40.
99. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 4-36.
100. American Association of Clinical Endocrinology Diabetes Care Plan Guidelines. Endocr Pract 2011; 17: 6-7.
101. Abougalambou SS, Abougalambou AS. Explorative study on diabetes neuropathy among type II diabetic patients in Universiti Sains Malaysia Hospital. Diabetes Metab Syndr 2012; 6: 167-72.
102. Tamer A, Yıldız S, Yıldız N, Kanat M, Gunduz H, Tahtacı M, Celebi H. The prevalence of neuropathy and relationship with risk factors in diabetic patients: a single-center experience. Med Princ Pract. 2006;15:190-4.
103. Mendell, J.R.: Diagnosis and Management Peripheral Nerve Disorders. Oxford University Press, 2001, 373-99.
104. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. Q J Med 1993;86:739-42.
105. Özşenel EB, Gürler MY, Karatemiz G, Sünbül M, Çiloğlu M, Sakçı E, Hacıoğlu B, Şar F, Öztürk Ş, Tayfur M, Mazı EE. Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonu Olan ve Olmayan Hastaların MPV ve Sensitif CRP Düzeylerinin Karşılaştırılması. Haseki Tıp Bülteni, 2014; 57-61.
106. Ozdemir H.H., Analysis of the albumin level, neutrophil-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in Guillain-Barré syndrome., Arq Neuropsiquiatr. 2016 Sep;74(9):718-22.
107. Unal A, Kocuyigit I, Sipahioglu MH, et al., Relationship Between Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Albuminuria in Diabetic Patients, Turkish Nephrology Dialysis and transplantation journal, 2015;24: 312-7.
108. Peng luo: Peng Luo., Rui Li, Siyuan Yu et al., The Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Intracerebral Hemorrhage in Type 2 Diabetes Mellitus., Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2016; 16: 1052-1057

- 109.**Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA, McCarberg BH, McLean MJ. AASPE Consensus Guidelines: Treatment Planning and Options for DPNP. Mayo Clin. Proc. 2006;81: 12-25.
- 110.**Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. J Pain 2010;11(11):1129-35.



EK-1:HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Ek 5.1 HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI: İnflamatuvar bir belirteç olan nötrofil/lenfosit oranı ile diyabetik polinöropati ve nöropatik ağrı şiddeti arasındaki ilişki

HASTA ADI: _____

Bu çalışmanın inflamasyonun bir belirteci olan nötrofil/lenfosit oranının, patogenezinde inflamasyonun da rol aldığı klinik çalışmalarla desteklenen diyabetik polinöropatide bir belirteç olup olmadığını ve nöropatik ağrı şiddetiyle ilişkisini araştırmak olduğunu, benimle birlikte 135 kişiyi kapsadığını biliyorum.

Yukarıda açıklanan çalışma esnasında uygulanacak olan işlem ve tedavilerin bana aşağıda belirtilen risk ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim

Bu çalışmanın kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve diğer tıbbi bakım için benden hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Çalışma uygulanan tedavi ile hastalığım kontrol altına alınabilir. Ayrıca, bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar başka insanların yararına kullanılabilir.

Eğer bu çalışmaya katılmayı kabul etmezsem, kabul görmüş tedavileri alma hakkına sahip olduğumun bilincindeyim.

Çalışmanın yürütülmesinden sorumlu doktor veya destekleyen kuruluş, almakta olduğum tıbbi bakımın kalitesini yükseltmek amacıyla veya çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın yürütülmesi, olası yan etkiler veya bir hasta olarak haklarım konusunda kafamda sorular belirlediğinde aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır: (Sorumlu Araştırmacının adı da olmalıdır)

Yrd. Doç. Dr. Özlem ETHEMOĞLU Telefon: 0532 615 96 68
Arş. Gör. Dr. Mustafa TERZİ 0544 521 05 07

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gereğinde Yrd. Doç. Dr. Özlem ETHEMOĞLU, Arş. Gör. Dr. Mustafa TERZİ (Sorumlu Araştırmacının adı da olmalıdır) ve yöneticilerine ulaştırılacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler kullanımının onaylanması için veriye ihtiyaç duyan diğer ülke hükümetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Bu çalışmanın sonuçları toplantılar veya bilimsel yayımlarda sunulabilir, ancak bu durumda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Bu çalışmaya katıldığım için zarar görürsem, ihtiyaç duyacağım tıbbi bakım, sorumlu doktor tarafından yerine getirilecektir. Masraflarım Yrd. Doç. Dr. Özlem ETHEMOĞLU, Arş. Gör. Dr. Mustafa TERZİ (Sorumlu Araştırmacının adı da olmalıdır) tarafından karşılanacaktır. Bu formu imzalayarak yasal haklarımın hiçbirinden vazgeçmediğimin bilincindeyim.

Sorumlu doktora haber vermek kaydıyla, bu çalışmadan istediğim an çıkabileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimin ve bu durumun şimdi ya da gelecekte ihtiyacım olan tıbbi bakımı hiçbir şekilde etkilemeyeceğimin bilincindeyim.

Helsinki Deklarasyonuna uygunluk onayı bu çalışma Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenerek Helsinki Deklarasyonunda belirtilen maddelere göre ahlaki, vicdani ve tıbbi kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Bu olur formunu imzalamadan önce yukarıdaki bilgileri kendi ana dilimde okudum veya bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı bana açıklandı. Bana aklıma gelen bütün soruları sorma fırsatı tanındı ve sorularıma tatminkar cevaplar aldım. Bu çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra vazgeçtiğim takdirde hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu çalışmada yer almayı gönüllü olarak kabul ediyorum.

Bu bildirimli olur sözleşmesinin imzalı bir nüshasını aldım.

Hastanın Adı-İmzası
(Veli veya vasisinin)

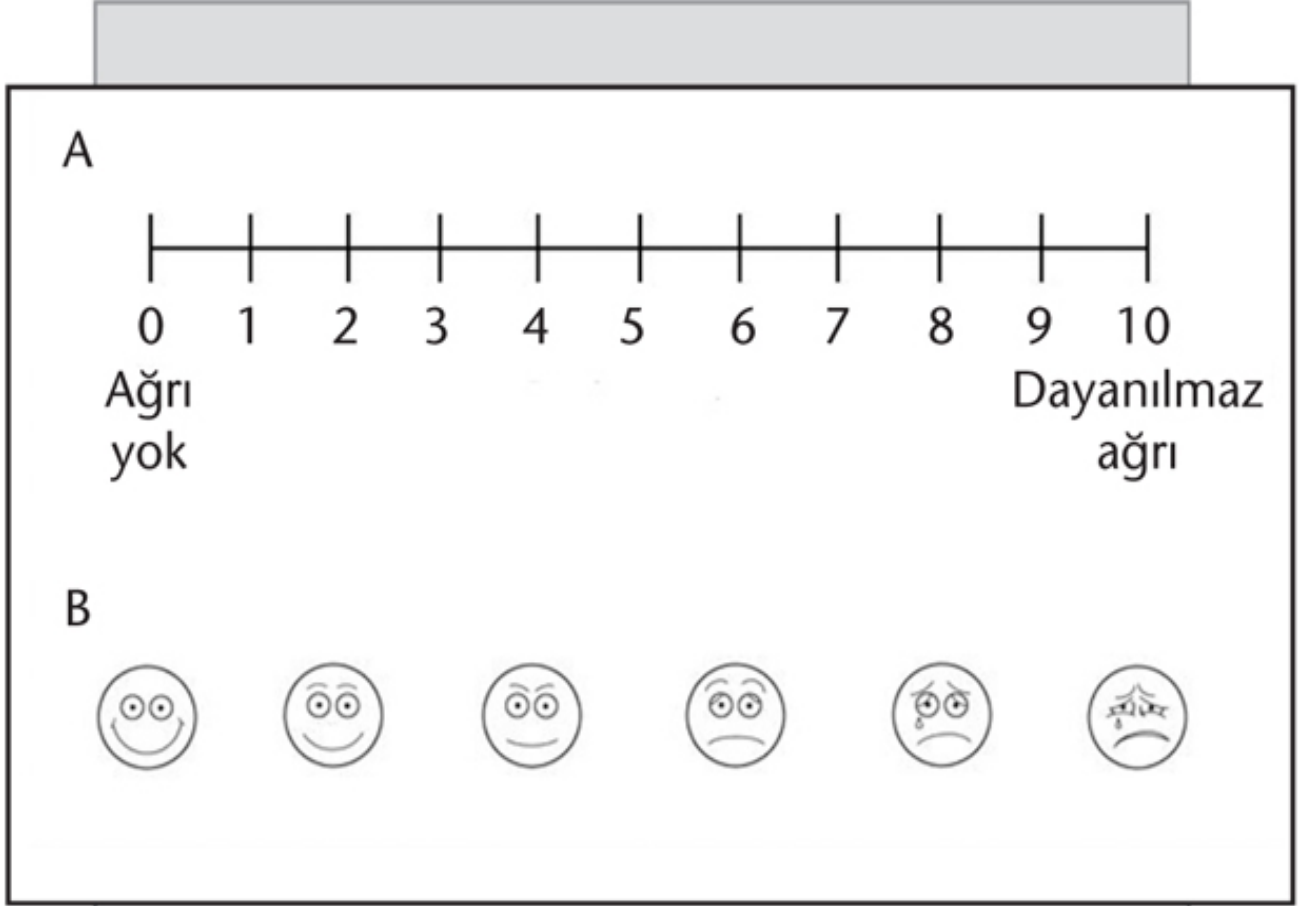
Tarih

Sorumlu Doktorun Adı-İmzası
Yrd. Doç. Dr. Özlem ETHEMOĞLU
Tanığın Adı-İmzası

Tarih

Tarih

EK-2:VAS(GÖRSEL AĞRI SKALASI)



**Şekil 3. Görsel ağrı skalası (VAS) (6,7).
A. Yetişkinler için ağrı skalası,
B. Çocuklar için ağrı skalası.**

EK-3:DN4 SKALASI (NÖROPATİK AĞRI SKALASI)

DN4 NÖROPATİK AĞRI SKALASI

A-Hastaya Sorulan Sorular

Soru 1.Ağrı aşağıdaki bir veya daha fazla özelliğe sahip mi?

- | | |
|----------------------|--|
| 1-Yanma | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |
| 2-Ağrılı Soğuk Hissi | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |
| 3-Elektrik Çarpması | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |

Soru 2.Ağrı aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlası ile ilişkili midir?

- | | |
|---------------|--|
| 1-Karınalanma | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |
| 2-İğnelenme | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |
| 3-Hissizlik | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |
| 4-Kaşınma | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |

B-Muayene

Soru 3.Ağrı, muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu?

- | | |
|------------------------|--|
| 1-Dokunma hipoestezisi | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |
| 2-İğne hipoestezisi | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |

Soru 4.Aşağıdaki uygulama ağrılı bölgede ağrıya neden olabiliyor ya da ağrıyı artırıyor mu?

- | | |
|-------------|--|
| 1-Fırçalama | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır |
|-------------|--|