



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DİYABETİK NÖROPATİLİ HASTALARDA UYKU
KALİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ömer ŞEKER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ERZURUM / 2024



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ERZURUM BÖLGE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

**DİYABETİK NÖROPATİLİ HASTALARDA UYKU
KALİTESİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ömer ŞEKER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Kenan ÇADIRCI

ERZURUM / 2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİABETES MELLİTUS VE DİYABETİK NÖROPATİ.....	3
2.1.1. Diabetes Mellitus.....	3
2.1.2. Diyabetik Nöropati.....	3
2.1.3. Diyabetik Nöropati Epidemiyolojisi.....	3
2.1.4. Diyabetik Nöropati Patogenezi.....	4
2.1.5. Diyabetik Nöropati Sınıflandırması.....	5
Hızlı reversibiliteli hiperglisemik nöropati.....	6
Kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP).....	7
Hipoglisemik nöropati.....	7
Simetrik polinöropatiler.....	8
Fokal ve multifokal nöropatiler.....	8
2.1.6. Diyabetik Nöropati Semptomları.....	9
2.1.7. Diyabetik Nöropati Tanısı.....	10
2.1.8. Diyabetik Nöropati Tedavisi.....	10
Glisemik Kontrol.....	10
Gamma-linoleik asit (GLA).....	11
Alfa-lipoik asit (ALA).....	11
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri.....	12
Aldoz redüktaz inhibitörleri (ARI).....	12
Diyete myoinositol ilavesi.....	13
Trisiklik ve tetrasiklik ajanlar (TCA's).....	13
AGE inhibitörleri (Aminoguanidin).....	14

Antikonvülzanlar	14
Protein kinaz C (PKC) inhibitörleri	15
İnsan intravenöz immoglobulini	15
Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI)	15
Opioidler	16
Pankreas transplantasyonu	16
Topikal ajanlar	17
2.2. UYKU KALİTESİ.....	17
2.2.1. Uyku Kalitesini Etkileyen Faktörler	17
2.2.2. Uyku Kalitesini Değerlendirmede Objektif Yöntemler	18
Polisomnografi	18
Aktigrafi.....	19
2.2.3. Uyku Bozuklukları.....	19
2.3. DİYABETİK NÖROPATİ VE UYKU KALİTESİ İLİŞKİSİ.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. ETİK KURUL İZİNİ	21
3.2. HASTALARIN TOPLANMASI.....	21
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ	21
3.4. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....	21
3.5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	21
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
4. BULGULAR	25
4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER	25
4.2. GRUPLARARASI ANALİZLER	29
4.3. GRUPLARARASI İLİŞKİLER	33
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
7. KAYNAKLAR.....	41

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AGE	:	Glikasyon Son Ürünleri
ALA	:	Alfa-Lipoik Asit
ALT	:	Alanin Aminotransferaz
ARI	:	Aldoz Redüktaz İnhibitörleri
AST	:	Aspartat Aminotransferaz
CIDP	:	Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati
CRP	:	C-Reaktif Protein
DM	:	Diabetes Mellitus
GFR	:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLA	:	Gamma-Linoleik Asit
HDL	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HGB	:	Hemoglobin
IVIG	:	İnsan İntravenöz İmmünoglobulin
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
PKC	:	Protein Kinaz C
PLT	:	Trombosit
PTH	:	Paratiroid Hormonu
SNRI	:	Serotonin Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri
TCA	:	Trisiklik ve Tetrasiklik Ajanlar
TSH	:	Tiroit Stimulan Hormon
WBC	:	Beyaz Kan Hücreleri

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecinde mesleki deneyimlerini ve bilgilerini bizlerle paylaşan İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı hocam sayın Prof.Dr.Doğan Nasır BİNİCİ'ye ve tüm hocalarıma, tez danışman hocam sayın Doç.Dr.Kenan ÇADIRCI'ya;

Beni yetiştiren, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak bugünlere gelmemi sağlayan, yanımda olduklarını her zaman hissettiğim canım annem ve babama, uzmanlık eğitimim boyunca bana hep destek olan eşim Derya'ya;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan hekim arkadaşlarıma

İçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Ömer ŞEKER



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Olguların Yaş Dağılımları.....	25
Şekil 2 Olguların BMI Dağılımları.....	27



TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Olguların Tanımlayıcı Özellikleri	25
Tablo 2 Olguların Laboratuvar Değerleri	27
Tablo 3 Olguların PUKI Puanları	28
Tablo 4 Olguların DNS Skorları	28
Tablo 5 Olguların PUKI Puan Gruplarına Göre Nöropati Dağılımları	28
Tablo 6 Olguların PUKI Puan Gruplarına Göre Mikrovasküler ve Makrovasküler Komplikasyon Dağılımları	29
Tablo 7 Olguların PUKI Puan Gruplarına Göre Makrovasküler Komplikasyon Dağılımları.....	29
Tablo 8 Olguların PUKI Puan Grubuna Göre Biyokimyasal Testlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin T Testi	29
Tablo 9 Olguların Cinsiyete Göre PUKI Puanları Karşılaştırılmasına İlişkin T Testi	31
Tablo 10 Olguların Cinsiyete Göre Sistemik Hastalıklarının Karşılaştırılmasına İlişkin T Testi	32
Tablo 11 Olguların PUKI Puan Grubuna Göre Sistemik Hastalıklarının Karşılaştırılmasına İlişkin T Testi	32
Tablo 12 Olguların Makrovasküler Komplikasyon Durumuna Göre PUKI Puanlarının Karşılaştırılmasına İlişkin T Testi.....	33
Tablo 13 Olguların Mikrovasküler Komplikasyon Durumuna Göre PUKI Puanlarının Karşılaştırılmasına İlişkin ANOVA Analizi.....	33
Tablo 14 PUKI \geq 5 Grubunda HbA1c ve Glukoz Düzeyleri Arasındaki İlişki	34
Tablo 15 PUKI Puan Gruplarında PUKI ve DNS Skoru Arasındaki İlişki.....	33
Tablo 16 Tüm Olgularda PUKI ve DNS Skoru Arasındaki İlişki	35

ÖZET

Diyabetik Nöropatili Hastalarda Uyku Kalitesinin Değerlendirilmesi

Diyabetik nöropati, diyabetin bir komplikasyonu olarak sinir sistemi üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir. Bu durum, uyku kalitesini olumsuz etkileyebilir çünkü ağrı, karıncalanma veya uyuşma gibi semptomlar uyku sırasında rahatlamayı engelleyebilir. Bu durum, kişinin derin ve dinlendirici bir uyku deneyimlemesini zorlaştırabilir. Diyabetik nöropatiye sahip hastalarda uyku kalitesini değerlendirmek için objektif ve subjektif yöntemler kullanılabilir. Objektif yöntemler arasında polisomnografi ve aktigrafi bulunur. Bu yöntemler, uyku sırasında çeşitli fizyolojik parametreleri ölçerek uyku kalitesini ve uyku bozukluklarını belirlemeye yardımcı olabilir. Diyabetik nöropatili hastaların uyku kalitesi açısından değerlendirilmesi, biyokimyasal testler ve nicel değerlendirme ile parametreler arasındaki ilişkilerin açığa çıkarılmasının amaçlandığı bu çalışmada 37-88 yaşları arasındaki toplam 75 hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada elde edilen sonuçlara göre $PUKI \geq 5$ ve $PUKI < 5$ grupları arasında WBC, magnezyum, kalsiyum ve D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar olduğu belirlenmiştir. Ayrıca diyabetik nöropatili hastalarda PUKI(Pittsburg Uyku Kalite İndeksi) puanlarının cinsiyete göre anlamlı düzeyde farklılaşmadığı, cinsiyete ve PUKI puan grubuna göre makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir. $PUKI \geq 5$ grubunda HbA1c ve glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve kuvvetli bir ilişki olduğu, gruplar arası ayırım yapılmadan tüm olgulardaki PUKI puanları ile DNS skorları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise aradaki ilişkinin yine pozitif yönlü ancak bu kez istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Diabetes mellitus, Diyabetik nöropati, Uyku kalitesi.

ABSTRACT

Evaluation Of Sleep Quality in Diabetic Neuropathy Patients

Diabetic neuropathy, a complication of diabetes, can lead to negative effects on the nervous system. This can negatively affect sleep quality because symptoms such as pain, tingling, or numbness can interfere with relaxation during sleep. This can make it difficult for a person to experience deep, restful sleep. Objective and subjective methods can be used to evaluate sleep quality in patients with diabetic neuropathy. Objective methods include polysomnography and actigraphy. These methods can help identify sleep quality and sleep disorders by measuring various physiological parameters during sleep. In this study, which aimed to evaluate patients with diabetic neuropathy in terms of sleep quality and to reveal the relationships between parameters through biochemical tests and quantitative evaluation, a total of 75 patients between the ages of 37-88 were evaluated prospectively. According to the results obtained in the study, it was determined that there were significant differences in WBC, magnesium, calcium, and vitamin D levels between the $PSQI \geq 5$ and $PSQI < 5$ groups. In addition, it was determined that PSQI (Pittsburg Sleep Quality Index) scores in patients with diabetic neuropathy did not differ significantly according to gender, and there was no significant difference between macrovascular and microvascular complications according to gender and PSQI score group. It was determined that there was a statistically significant, positive, and strong relationship between HbA1c and glucose levels in the $PSQI \geq 5$ group, and when the relationship between PSQI scores and DNS scores in all cases was evaluated without discrimination between groups, the relationship was again positive, but this time statistically significant.

Key words: Diabetes mellitus, Diabetic neuropathy, Sleep quality.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabetik nöropati, diyabetin neden olduğu periferik sinir sistemi bozukluğudur. Diyabetik nöropati, diyabetli hastalarda sık görülen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir komplikasyondur. Bu durum diyabet bakımı için büyük bir mali yüke neden olur. Diyabetik nöropatinin gerçek küresel prevalansı, farklı hasta popülasyonlarına, kullanılan nöropati tanımlarına ve değerlendirme yöntemlerine bağlı olarak değişken şekilde rapor edilmiştir. Ülkemizde Türk diyabetik hastalarda klinik olarak tespit edilen periferik nöropati prevalansı %40,4 olmasına rağmen sinir ileti çalışmaları klinik muayene ile birleştirildiğinde bu oran %62,2 olarak bulunmuştur [1]. Diyabetik nöropati, metabolik, vasküler, genetik gibi çeşitli faktörlerin periferik ve otonom sinir sistemlerinde neden olduğu hasardan kaynaklanan duyu kaybı, güç kaybı, dokunmaya karşı hassasiyet, karıncalanma ve ağrı gibi semptomları içermektedir ve en sık görülen semptomu ağrıdır. Ağrılı nöropatide semptomlar geceleri daha kötüdür ve kollardan ziyade bacaklarda daha sık görülür. Hastalar diyabetik nöropatik ağrıyı esas olarak alt ekstremitelerde iltihaplanma, ağrı, karıncalanma, uyuşukluk ve karıncalanma olarak tanımlarlar [2, 3].

Diyabetik nöropati, diyabetin vücuttaki kan şekerinin yüksek seviyelerde seyretmesine neden olmasından dolayı zamanla sinirlere zarar verebilmektedir. Diyabetik nöropatili hastalar için önemli olan, kan şekerini düzenli olarak kontrol altında tutmaktır. Ayrıca, düzenli egzersiz yapmak, sağlıklı beslenmek ve doktorun önerdiği ilaçları düzenli olarak kullanmak da önemlidir. Diyabetik nöropati genellikle ilerleyici bir durumdur, bu nedenle erken teşhis ve tedavi önemlidir. Tedavi, semptomların hafifletilmesine ve ilerlemenin yavaşlatılmasına yardımcı olur [4]. Hastalar, ayak bakımına özellikle dikkat etmelidir, çünkü diyabetik nöropati, ayak yaralarının ve enfeksiyonların iyileşme sürecini yavaşlatabilmekte ve ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir [5, 6].

Uyku; fiziksel, sosyal, entelektüel ve ruhsal ihtiyaçlar sağlıklı olabilmek için denge içinde karşılanması gereken temel insani ihtiyaçlardandır. Uyku farklı bir bilinç durumudur ve yaygın inanışın aksine, farklı nöron gruplarını etkileyen aktif, karmaşık, iyi düzenlenmiş bir fonksiyon olan uyku, insan vücudunun normal ve

sağlıklı işleyişi için gereklidir [7]. Uyanma, lateral hipotalamusun kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik, oreksinerjik aktivasyonunun ve arka hipotalamustaki histaminerjik aktivitenin artmasından kaynaklanır. Bunların azalması uykuyu tetiklemektedir. Uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde birçok kortikal ve subkortikal beyin bölgesi rol oynar. Ancak uykunun esas olarak ön hipotalamustaki döngüsel girdiler ve endojen kimyasal uyarılar ve hipotalamustaki ventrolateral preoptik çekirdek (VLPO) tarafından tetiklendiği kabul edilmektedir. REM uykusu sırasında serotonin ve norepinefrin salınımı minimum düzeydedir ve bu dönemde yalnızca asetilkolin hakimdir. NREM uykusu sırasında tüm nörotransmitterler düşük seviyelerde salınır [8, 9].

Diyabetik nöropati, hastalarda uyku kalitesini etkileyen bir faktördür. Nöropati, vücuttaki sinir hasarlarına bağlı olarak uyku düzenini ve kalitesini olumsuz yönde etkilemesi nedeniyle diyabetik nöropatiye bağlı olarak ortaya çıkan ağrı, karıncalanma, yanma hissi gibi semptomlar, nöropatili hastalarda gece boyunca rahatsızlık hissi yaratmakta ve uykuyu bölerek uyku kalitesini düşürmektedir. Bununla birlikte, diyabetik nöropatili hastaların uyku kalitesini artırmak için yapabilecekleri bazı şeyler vardır. Öncelikle, kan şekerini kontrol altında tutmak önemlidir. Düzenli egzersiz yapmak, sağlıklı beslenmek ve doktorun önerdiği ilaçları düzenli olarak kullanmak, uyku kalitesini artırabilmektedir. Ayrıca, uyku ortamını iyileştirmek de faydalı olur. Rahat bir yatak ve uygun sıcaklık ve ışık düzeyi sağlamak, daha iyi bir uyku sağlar [10].

Konuya ilişkin literatür incelendiğinde özellikle yaşı ilerlemiş olan diyabetik nöropatili hastalarda uyku kalitesinin detaylı bir şekilde incelenmediği görülmektedir. Bu çalışmada da diyabetik nöropatili hastaların uyku kalitesi açısından değerlendirilmesi biyokimyasal testler ve nicel değerlendirme ile değerlendirilerek konunun aydınlatılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS VE DİYABETİK NÖROPATİ

2.1.1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), göreceli veya mutlak insülin eksikliği veya insülin direnci gibi faktörlere bağlı olarak hiperglisemi ile karakterize, insülinin yetersiz etki göstermesine yol açan metabolik bir hastalıktır. Genel olarak açlık plazma glukozunun 126 mg/dL veya üzerinde olması, 75 g OGTT (oral glukoz tolerans testi) de 2.saat plazma glukozunun 200 mg/dL veya üzerinde olması, HbA1c düzeyinin %6,5 veya üzerinde olması, Hiperglisemi semptomları olan bir hastanın rastgele ölçülen plazma glukozunun 200 mg/dL veya daha yüksek olması şeklinde tanımlanmaktadır. [11].

2.1.2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, diyabetin uzun vadeli bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan sinir hasarıdır. Yüksek kan şekeri seviyeleri, zamanla periferik sinirleri (eller, ayaklar, kollar ve bacaklar gibi vücudun dış bölgelerindeki sinirler) etkileyebilmektedir [12]. Bu hasar genellikle duyu sinirlerini etkiler, ancak motor sinirleri ve otonom sinir sistemi de zarar görmektedir. Diyabetik nöropatinin belirtileri, uyuşukluk, karıncalanma, yanma hissi, ağrı veya hassasiyet gibi duysal sorunları içerir. Motor sinirler etkilendiğinde kas zayıflığı, denge sorunları ve yürüme zorlukları da ortaya çıkmaktadır. Otonom sinir sistemi etkilendiğinde ise kalp atış hızında değişiklikler, sindirim sorunları, mesane problemleri ve cinsel işlev bozuklukları gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır [13].

Diyabetik nöropatinin tedavisi, kan şekeri seviyelerinin kontrol altında tutulması, ağrıyı yönetmek için ilaçlar kullanılması ve semptomların yönetilmesi amacıyla fizik tedavi gibi rehabilitasyon yöntemlerinin uygulanmasıyla mümkündür. Erken teşhis ve tedavi, sinir hasarının ilerlemesini önleyebilir ve semptomların şiddetini azaltabilmektedir [14].

2.1.3. Diyabetik Nöropati Epidemiyolojisi

Diyabetik nöropati, dünya genelinde diyabetli bireyler arasında yaygın bir komplikasyondur. Diyabetik nöropati prevalansı, diyabet türüne, diyabet süresine,

kan glukoz kontrolüne ve genetik faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir [15].

Tip 1 diyabetli bireylerde nöropati riski, tip 2 diyabetli bireylere göre daha düşüktür, ancak yine de önemli bir endişe kaynağıdır. Tip 2 diyabet, diyabetik nöropati açısından daha yüksek bir risk taşır çünkü tip 2 diyabet genellikle daha uzun süre devam eder ve hastalar genellikle diyabetlerinin farkında olmadan yıllarca yaşayabilmektedirler. Diyabetik nöropati, diyabetik bireylerin yaklaşık %50'sinde görülür ve diyabetin süresi arttıkça bu oran artmaktadır. Diyabetik nöropati gelişme riski, diyabetik bireylerin yaklaşık %30'unda diyabet tanısı konulduktan sonraki ilk beş yıl içinde artar ve daha sonra daha yavaş bir hızda devam etmektedir. Diyabetik nöropati, yaşlı diyabetli bireyler arasında daha yaygındır [16]. Genel olarak, diyabetik nöropati insidansı, diyabetin ve diyabetin neden olduğu diğer komplikasyonların yaygınlığına paralel olarak dünya çapında artmaktadır. Bu nedenle, diyabetik nöropatiyi önlemek veya yönetmek için erken tanı ve etkili tedavi stratejileri büyük önem taşır.

2.1.4. Diyabetik Nöropati Patogenezi

Diyabetik nöropatinin patogenezinde birçok faktör öne sürülmüştür. Diyabetik nöropatinin olası mekanizmaları: metabolik faktörler, vasküler faktörler, periferik sinir onarım mekanizmalarının bozuklukları, genetik faktörler ve immün aracılı mekanizmalardır. Diyabetik nöropati gelişiminde rol oynayan metabolik faktörler ise; ileri glikosilasyon son ürünlerinin birikmesi, heksozamin ve protein kinaz C yolunun bozulması, poli(ADP-riboz) polimeraz yolunun aktivasyonu, artan oksidatif stresdir [17]. Glikozilasyon son ürünlerinin birikiminin artması; kronik hiperglisemide aşırı glikoz, proteinlerdeki amino gruplarıyla birleşerek ileri glikasyon son ürünlerini (AGE) oluşturmaktadır. AGE'ler önemli proteinlere bağlanarak işlevlerini değiştirir ve hücre hasarına neden olmaktadır. Ayrıca AGE'ler AGE reseptörü adı verilen hücre yüzeyi reseptörlerine de bağlanır ve bu reseptör proinflamatuardır [18].

Bir diğer mekanizma olan heksozamin ve protein kinaz C yolunun bozulması; aşırı glukoz, çeşitli metabolik yolları bozarak sinir hücrelerine zarar vermektedir. Aşırı glukozu yanıt olarak artan glikoliz, heksozamin yoluna geçerek hücre hasarına neden olan ve oksidatif stresi artıran üridin difosfat N-asetilglukozamin oluşumuna

yol açmaktadır. Ayrıca fazla glikoz diaçilgliserole dönüştürülmektedir. Diaçilgliserol sinirlerde vazokonstriksiyona ve hipoksiye neden olur ve burada metabolik bozukluklara neden olan protein kinaz C'yi aktive eder. Poli(ADP-riboz) polimeraz yolunun aktivasyonu; fazla glikoz, aldoz redüktaz tarafından sorbitol'e dönüştürülmektedir [19]. Sorbitolün hücrelerde birikmesi hücrel metabolizmayı ve sinir aktivitesinin yapısını bozarak periferik sinirlerde ozmotik dengesizliğe neden olur ve miyoinositol seviyelerini düşürür. Artan oksidatif stres; hiperglisemi, AGE, poli (ADP-riboz) polimeraz yolu, heksozamin yolu ve protein kinaz C yolu gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla oksidatif stresin artmasına ve nörolojik hasara yol açar. Hiperglisemi ile mikrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkide çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Hipergliseminin tetiklediği bu mekanizmalar; Polimeraz yolunun aktivasyonu, AGE'ler oluşumuna, reaktif oksijen türlerinin oluşumuna ve oksidatif strese, protein kinaz C'nin aktivasyonuna, büyüme faktörlerinde değişikliklere ve toksik türlerin birikiminin artmasına, oksidatif strese ve endotel hasarına yol açmaktadır [20].

Sinir büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü, nörotrofin-3 ve insülin benzeri büyüme faktörünün eksikliği sinir hasarına ve onarım bozukluğu mekanizmalarına neden olur. "Anjiyotensin dönüştürücü enzim" ve "metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)", diyabetik periferik nöropati ile ilişkili genlerdir. Ağrılı diyabetik periferik nöropatiler, voltaj kapılı sodyum kanalı mutasyonu ile ilişkilidir (Nav 1.7). Hiperglisemi, inflamatuvar sitokinlerin salınımını aktive eder, miyelin kılıfının şişmesine ve hasar görmesine neden olur, periferik sinirlerin uyarılabilirliğini artırır ve nöropatik ağrıya (NA) neden olur. Hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar sitokinlerin NA gelişiminde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Proinflamatuvar sitokinler TNF-a, IL-1 β , IL-6 ve IL-17 ve antiinflamatuvar sitokinler IL-4, IL-10 ve TGF- β , NA'nın gelişiminde rol oynamıştır [21].

2.1.5. Diyabetik Nöropati Sınıflandırması

Diyabetik nöropatiler, farklı klinik belirtilere ve altta yatan patofizyolojik mekanizmalara sahip geniş bir nöropati yelpazesini kapsar ve farklı şekillerde sınıflandırılmaktadır. Kabul edilen sınıflandırma Thomas tarafından önerilen sınıflandırmadır [22].

Diyabetik nöropati sınıflaması (Thomas'a göre) [23];

1. Hızlı reversibiliteli hiperglisemik nöropati
2. Simetrik polinöropatiler
 - a) Duyusal ve sensorimotor polinöropati
 - b) Simetrik proksimal alt ekstremite motor nöropatisi
 - c) Otonomik nöropati
 - d) Akut ağrılı duysal nöropati
3. Fokal ve multifokal nöropatiler
 - a) Kraniyal nöropati
 - b) Gövde ve ekstremite nöropatisi
 - c) Asimetrik alt ekstremite motor nöropatisi
4. Kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati
5. Hipoglisemik nöropati

Hızlı reversibiliteli hiperglisemik nöropati

Hızlı reversibiliteli hiperglisemik nöropati, genellikle ani ve ciddi kan şekeri yükselmelerine bağlı olarak ortaya çıkan geçici bir sinir hasarı durumudur. Bu durum, özellikle şiddetli diyabetik ketoasidoz veya hiperosmolar hiperglisemik durumlarda görülmektedir. Bu nöropati türü, genellikle sinir hücrelerinde metabolik değişiklikler ve sıvı dengesizlikleri sonucu ortaya çıkar. Hızlı reversibiliteli hiperglisemik nöropatinin belirtileri arasında uyuşukluk, karıncalanma, zayıflık, ağrı ve kas krampı bulunabilir [24]. Bu belirtiler, genellikle kan şekeri düzeldiğinde ve vücut sıvı dengesi sağlandığında hızla geri dönüşmektedir. Bu durum genellikle tedavi edilirken, ciddi ve sürekli sinir hasarına neden olmadan önce hızla teşhis edilmesi ve tedavi edilmesi önemlidir. Hızlı reversibiliteli hiperglisemik nöropatinin tedavisi, kan şekeri düzeylerini kontrol altına almak, sıvı dengesini sağlamak ve semptomları hafifletmek için ilaçlar kullanmak gibi yöntemleri içermektedir. Bu nedenle, diyabetik ketoasidoz veya hiperosmolar hiperglisemik durumları olan kişilerin yakın takibi ve tedavisi önemlidir [25].

Kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP)

Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati (CIDP), periferik sinirleri etkileyen bir otoimmün hastalıktır. Bu hastalıkta, vücudun bağışıklık sistemi, yanlışlıkla periferik sinirleri (omurilik dışındaki sinirleri) hedef alır ve sinir liflerini koruyan miyelin kılıfını hasara uğratar. Bu durum, sinir iletimini etkileyerek kas güçsüzlüğü, duyu kaybı ve koordinasyon problemleri gibi belirtilere yol açmaktadır [26]. CIDP'nin belirtileri genellikle yavaş bir şekilde gelişir ve zamanla kötüleşebilir. Bu belirtiler arasında ellerde ve ayaklarda güçsüzlük, duyu kaybı, ağrı, karıncalanma veya yanma hissi, dengesizlik ve yürüme zorlukları yer alabilir. CIDP'nin belirtileri, sinirlerin hasar gördüğü yerlere bağlı olarak değişmektedir. CIDP'nin tedavisi, genellikle kortikosteroidler gibi immünsüpresif ilaçlarla ve plazmaferez gibi tedavilerle yapılmaktadır [27]. Bu tedavilerin amacı, bağışıklık sisteminin sinirleri hedef almasını durdurmak ve sinirlerin iyileşmesini teşvik etmektir. Tedavi erken başladığında genellikle etkilidir ve belirtilerin kontrol altına alınmasına yardımcı olabilmektedir ancak, bazı durumlarda belirtiler geri dönebilir veya tedaviye yanıt vermediği de görülmüştür. Bu nedenle, CIDP hastalarının düzenli olarak doktor kontrolünde olmaları ve uygun tedaviyi alması önemlidir [28].

Hipoglisemik nöropati

Hipoglisemik nöropati, tekrarlayan hipoglisemi (düşük kan şekeri) ataklarına maruz kalan kişilerde gelişen bir sinir hasarı durumudur. Hipoglisemi, kan şekeri seviyelerinin normalden düşük olması durumudur ve genellikle diyabet tedavisi için kullanılan insülin veya oral hipoglisemik ilaçların aşırı dozda alınması veya yetersiz beslenme gibi durumlarda ortaya çıkabilmektedir [29].

Hipoglisemi, sinir hücrelerine ve sinir liflerine zarar verir. Hipoglisemik nöropati, genellikle periferik sinirleri etkiler, yani ellerde ve ayaklarda his kaybı, karıncalanma, ağrı ve kas zayıflığı gibi belirtilere yol açmaktadır. Ayrıca, hipoglisemi nedeniyle beyne yeterince oksijen gitmemesi sonucu baş dönmesi, baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu ve hatta bilinç kaybı gibi belirtiler de görülür. Hipoglisemik nöropatinin tedavisi, öncelikle hipoglisemi ataklarını önlemeye yöneliktir [30]. Bu amaçla, kan şekeri seviyelerini düzenlemek için diyabet ilaçları ve insülinin düzgün kullanılması önemlidir. Ayrıca, düzenli ve dengeli beslenme, düzenli egzersiz ve kan şekeri seviyelerini düzenli olarak kontrol etmek de

önemlidir. Hipoglisemik nöropatinin belirtileri genellikle kan şekeri seviyeleri normal seviyelere döndüğünde geri dönebilir, ancak bazı durumlarda kalıcı olabilmektedir. Bu nedenle, hipoglisemi ataklarını önlemek ve tedavi etmek önemlidir [31].

Simetrik polinöropatiler

Simetrik polinöropati, vücudun her iki tarafındaki sinirleri etkileyen bir sinir hasarı durumudur. Bu durum genellikle el ve ayaklardaki periferik sinirleri etkilemektedir. Simetrik polinöropatiler, birçok farklı nedenle ortaya çıkabilir ve çeşitli belirtilere yol açabilir. En yaygın nedenler arasında diyabet, alkolizm, bazı enfeksiyonlar (örneğin, HIV, Lyme hastalığı), bazı ilaçlar (örneğin, kemoterapi ilaçları, antidepresanlar), bazı vitamin eksiklikleri (örneğin, B12 vitamini eksikliği) ve bazı toksinler bulunmaktadır. Simetrik polinöropatinin belirtileri, genellikle ellerde ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, ağrı, kas zayıflığı, koordinasyon problemleri ve duyu kaybı gibi duyu ve motor sorunları içerir. Bu belirtiler genellikle zamanla kötüleşebilmektedir [32].

Tedavi, temel nedenin belirlenmesine bağlı olarak değişmektedir. Örneğin, diyabetik polinöropati durumunda, kan şekeri seviyelerinin kontrol altına alınması önemlidir. Alkolik polinöropatide ise alkol tüketimine son vermek ve beslenmeye dikkat etmek önemlidir [33]. Bazı durumlarda, semptomları hafifletmek ve sinir iyileşmesini teşvik etmek için ilaçlar veya fizik tedavi kullanılması uygun olmaktadır. Simetrik polinöropati, ciddi olabilen bir durumdur ve erken teşhis ve tedavi önemlidir. Belirtileri olan kişilerin bir sağlık uzmanına danışmaları önemlidir [34].

Fokal ve multifokal nöropatiler

Fokal nöropati, vücudun belirli bir bölgesindeki sinirlerin hasar görmesiyle ortaya çıkan bir durumdur. Bu durum genellikle ani bir şekilde başlar ve genellikle sinirlerin sıkışması veya sıkışması sonucu oluşabilmektedir. Örneğin, karpal tünel sendromu, bir tür fokal nöropatidir ve el bileği bölgesindeki bir sinirin sıkışması sonucu el ve parmaklarda uyuşma, karıncalanma ve ağrıya neden olmaktadır [35]. Multifokal nöropati ise vücudun farklı bölgelerindeki sinirlerin hasar görmesiyle karakterizedir. Bu durum genellikle birden fazla sinirin aynı anda etkilendiği otoimmün hastalıklar gibi durumlarda ortaya çıkmaktadır. Fokal ve multifokal

nöropatilerin belirtileri genellikle hasar gören sinirin bulunduğu bölgeye bağlıdır. Örneğin, fokal bir nöropati durumunda kol veya bacakta zayıflık, ağrı veya duyu kaybı olmaktadır. Multifokal nöropatide ise farklı bölgelerde benzer belirtiler görülmektedir [36].

Tedavi, nöropatinin temel nedenine bağlı olarak değişmektedir. Sıkışmış bir sinir durumunda, sinirin serbest bırakılması veya sıkışmayı azaltıcı tedaviler uygulanabilmektedir. Otoimmün bir hastalık durumunda ise immünsüpresif ilaçlar veya kortikosteroidler gibi ilaçlar kullanılabilir. Fokal ve multifokal nöropatiler genellikle tedavi edilebilir durumlar olmasına rağmen, erken teşhis ve tedavi önemlidir. Belirtileri olan kişilerin bir sağlık uzmanına danışmaları ve uygun tedaviyi almaları önemlidir [37].

2.1.6. Diyabetik Nöropati Semptomları

Diyabetik nöropati, diyabetin uzun vadeli bir komplikasyonu olarak ortaya çıkan sinir hasarıdır. Bu durum genellikle periferik sinirleri etkiler, yani ellerde, ayaklarda, kollarda ve bacaklarda meydana gelebilmektedir. Diyabetik nöropatinin belirtileri kişiden kişiye değişebilir ve semptomlar genellikle zamanla kötüleşmektedir. Bazı yaygın belirtiler aşağıdaki gibi sıralanabilmektedir [14, 38, 39]:

- Duyu kaybı veya karıncalanma: Ellerde, ayaklarda veya diğer vücut bölgelerinde hissizlik, karıncalanma veya yanma hissi.
- Kas zayıflığı ve denge sorunları: Ayaklarda ve bacaklarda kas zayıflığı, yürüme zorluğu ve denge sorunları.
- Ağrı ve rahatsızlık: Keskin, yanma tarzı ağrılar, genellikle gece veya dinlenme sırasında artabilir.
- Sindirim sorunları: Mide bulantısı, kusma, ishal veya kabızlık gibi sindirim sorunları.
- Cinsel işlev bozuklukları: Erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda vajinal kuruluk veya orgazm sorunları.
- Kalp ve dolaşım sorunları: Kalp atış hızında değişiklikler, düzensiz nabız, düşük tansiyon veya yüksek tansiyon.

Diyabetik nöropati belirtileri, genellikle kan şekeri kontrolü zorlaştıkça ve diyabet ilerledikçe kötüleşmektedir. Bu nedenle, diyabetik nöropati semptomları olan kişilerin bir sağlık uzmanına danışmaları ve uygun tedaviyi almaları önemlidir [40].

2.1.7. Diyabetik Nöropati Tanısı

Diyabetik nöropatinin tanısı tıbbi öykü ve nörolojik muayeneye dayanarak konur. Doktorun gerekli görmesi halinde elektrofizyolojik çalışma (elektromiyelografi-EMG), basit tarama testleri (Semmes-Weinstein monofilament testi), biyopsi (sinir, cilt), kantitatif duyu testleri (termal sıcaklık), soğuk algınlığı ve titreme eşliğinin ölçümü, kornea konfokal uyarı çalışması ve kardiyak otonomik nöropatiye yönelik tanısal testler (Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı, derin nefes alma sırasında kalp hızı değişiklikleri, ani nabız), ayakta tepki, ayakta kan basıncı tepkisi, yumruk sıkıldığında kan basıncı kullanılarak varlığın doğrulanması ve tespiti yapılmaktadır. Bu testler nöropati ciddiyetini ve nöropatinin diğer nedenlerini diyabetik nöropatiden ayırt etmeyi sağlamaktadır [41, 42].

2.1.8. Diyabetik Nöropati Tedavisi

Diyabetik nöropati tedavisi, semptomların yönetilmesi, sinir hasarının ilerlemesinin durdurulması ve yaşam kalitesinin artırılması üzerine odaklanmaktadır. Aşağıda alt başlıklar halinde tedavi yöntemleri incelenmiştir.

Glisemik Kontrol

Diyabetik nöropati, diyabetin uzun süreli etkilerinden biridir ve genellikle yüksek kan şekeri seviyelerine bağlı olarak sinir hasarına yol açar. Glisemik kontrol, diyabetik nöropati tedavisinde önemli bir rol oynar çünkü kan şekeri seviyelerinin stabil bir şekilde kontrol altında tutulması, sinir hasarının ilerlemesini ve semptomların şiddetini azaltmaktadır [43]. Glisemik kontrol için diyabetiklerin düzenli olarak kan şekeri seviyelerini ölçmeleri, insülin veya oral antidiyabetik ilaçları düzenli olarak kullanmaları, sağlıklı bir diyabetik diyeti uygulamaları ve aktif bir yaşam tarzı sürdürmeleri önemlidir. Tedaviye ek olarak, semptomların yönetilmesine yardımcı olmak için ağrı kesiciler, antidepresanlar ve diğer ilaçlar kullanılabilir [44]. Glisemik kontrolü sağlamak için aşağıdaki yöntemler kullanılabilir [45, 46]:

- **Diyet:** Dengeli bir diyabet diyeti, kan şekeri seviyelerini kontrol altında tutmaya yardımcı olur. Diyabetik nöropati olan kişiler, yüksek lifli, düşük yağlı ve düşük glisemik indeksli yiyecekleri tercih etmelidirler.
- **Egzersiz:** Düzenli egzersiz, kan şekerinin kontrol altında tutulmasına ve sinir hasarının önlenmesine yardımcı olmaktadır. Ancak, aşırı egzersiz sinir hasarını kötüleştirebilir, bu nedenle doktor önerisiyle yapılmalıdır.
- **İlaçlar:** Diyabet ilaçları veya insülin kullanımı, kan şekeri seviyelerini kontrol altında tutmada önemli bir rol oynar.
- **Glisemik kontrol izleme:** Diyabetik nöropati olan kişilerin düzenli olarak kan şekeri seviyelerini kontrol etmeleri ve hedeflenen aralıklarda tutmaları önemlidir. Bu, sinir hasarının ilerlemesini yavaşlatabilir ve semptomların şiddetini azaltmaktadır.

Gamma-linoleik asit (GLA)

Gamma-linoleik asit (GLA), omega-6 yağ asitlerinden biridir ve vücutta prostaglandinlerin ve lenfositlerin sentezinde rol oynayan önemli bir bileşendir. Diyabetik nöropatinin tedavisinde GLA'nın rolü üzerine yapılan araştırmalar sınırlı olmakla birlikte, bazı çalışmalar GLA'nın sinir hasarının semptomlarını hafifletmede ve sinir fonksiyonlarını iyileştirmede potansiyel faydaları olabileceğini öne sürmektedir [47, 48]. GLA'nın antiinflamatuvar ve antioksidan özellikleri, sinir hücrelerinin korunmasına ve inflamasyonun azaltılmasına yardımcı olmaktadır [48].

GLA takviyeleri genellikle doğal kaynaklardan elde edilen yağlardan, özellikle de borage yağı, siyah akdiken yağı veya primroz yağı gibi bitkisel yağlardan yapılmaktadır. Ancak, GLA'nın etkinliği ve güvenliği konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Diyabetik nöropati tedavisi için GLA takviyelerini kullanmadan önce mutlaka bir sağlık uzmanına danışılması önemlidir, çünkü herhangi bir yan etkisi veya etkileşimi olmaktadır [49].

Alfa-lipoik asit (ALA)

Alfa-lipoik asit (ALA), antioksidan özelliklere sahip bir bileşiktir ve vücutta enerji üretiminde rol oynayan bir enzim olan mitokondriyal sitrik asit döngüsünü destekler. Diyabetik nöropati tedavisinde ALA'nın rolü üzerine yapılan araştırmalar, ALA'nın sinir hasarının semptomlarını hafifletmede ve sinir fonksiyonlarını iyileştirmede potansiyel faydaları olabileceğini göstermektedir [50].

ALA'nın antioksidan özellikleri, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca, ALA'nın kan şekeri seviyelerini düzenleyebileceği ve insülin duyarlılığını artırabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, ALA'nın etkinliği ve güvenliği konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. ALA genellikle diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan bir takviye olarak sunulur. Ancak, ALA'nın yan etkileri ve etkileşimleri olabilmektedir ve bu nedenle ALA takviyelerini kullanmadan önce bir sağlık uzmanına danışmak önemlidir. Ayrıca, ALA'nın hangi formunun (R-ALA veya S-ALA) daha etkili olduğu konusunda da daha fazla araştırma gerekmektedir [51].

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Diyabetik nöropati tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADE inhibitörleri) kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, diyabetik nöropati gibi diyabetin neden olduğu komplikasyonları önlemeye veya hafifletmeye yardımcı olmaktadır. ADE inhibitörleri, diyabetik nöropatinin ilerlemesini yavaşlatmakta ve sinir hasarına bağlı olarak ortaya çıkan semptomları azaltabilmektedir [52].

ADE inhibitörleri, anjiyotensin dönüştürücü enzimi (ADE) engelleyerek etki ederler. ADE, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'e dönüşümünü katalize eden bir enzimdir. Anjiyotensin II, kan damarlarının daralmasına ve kan basıncının yükselmesine neden olan bir hormondur. ADE inhibitörleri, anjiyotensin II'nin oluşumunu engelleyerek, kan damarlarının genişlemesine ve kan basıncının düşmesine yardımcı olurlar. ADE inhibitörleri genellikle yüksek tansiyonun yanı sıra diyabetik nefropati, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı gibi durumların tedavisinde de kullanılır. Yan etkiler arasında baş dönmesi, öksürük, böbrek sorunları ve kan basıncında düşüş bulunabilmektedir [53, 54].

Aldoz redüktaz inhibitörleri (ARI)

Aldoz redüktaz inhibitörleri (ARI), diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan ilaçlardan biridir. Bu ilaçlar, diyabetin neden olduğu sinir hasarının gelişimine karşı koruyucu bir etkiye sahiptirler. Aldoz redüktaz, glikozun sinir hücrelerine zarar vermesine neden olan bir enzimdir. ARI'ler, bu enzimin aktivitesini engelleyerek sinir hasarının ilerlemesini yavaşlatabilir veya durdurabilmektedirler [55].

ARI'ler genellikle diyabetik nöropati semptomlarını hafifletmek için kullanılır. Bu semptomlar arasında ağrı, karıncalanma, uyuşma ve yanma hissi gibi

duyusal bozukluklar yer almaktadır. ARI'lerin kullanımı, sinir hasarının ilerlemesini önlemeye veya semptomları hafifletmeye yardımcı olurlar. Bu ilaçlar genellikle diyabetik nöropati tedavisinde diğer ilaçlarla birlikte kullanılır. Ancak, ARI'lerin bazı yan etkileri arasında sindirim sorunları, baş ağrısı ve cilt döküntüleri yer almaktadır. Bu nedenle, ARI'lerin kullanımında uygun dozaj ve tedavi süresi önemlidir [56].

Diyete myoinositol ilavesi

Myoinositol, vücutta doğal olarak bulunan bir bileşiktir ve hücrel sinyal iletimi ile yağ metabolizmasında rol oynar. Diyabetik nöropati tedavisinde, myoinositol takviyeleri sinir hasarının semptomlarını hafifletmeye yardımcı olmaktadır. Araştırmalar, myoinositolün sinir hasarının yol açtığı ağrı, karıncalanma ve uyuşma gibi semptomları azaltabileceğini göstermektedir [57].

Myoinositol, kan şekerini düzenleme ve insülin duyarlılığını artırma potansiyeline sahiptir, bu da diyabetik nöropati semptomlarını iyileştirmeye yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte, myoinositolün etkinliği ve güvenilirliği konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Myoinositol takviyeleri genellikle güvenli kabul edilir, ancak bazı kişilerde yan etkilere neden olmaktadır. Bu yan etkiler arasında sindirim sorunları ve baş ağrısı bulunmaktadır. Myoinositol takviyelerinin kullanımı öncesinde özellikle de mevcut sağlık durumu veya kullandığı diğer ilaçlar varsa dikkatli olunmalı ve uygun dozaj ile tedavi süresi doğru belirlenmelidir [58].

Trisiklik ve tetrasiklik ajanlar (TCA's)

Trisiklik ve tetrasiklik ajanlar (TCA'lar), diyabetik nöropati semptomlarının yönetiminde kullanılan ilaçlardan biridir. Bu ilaçlar genellikle antidepresan olarak bilinir, ancak aynı zamanda sinir ağrısını azaltmada etkili olmaktadır [59]. TCA'lar, sinirlerdeki ağrı sinyallerini bloke ederek ve serotonin ve norepinefrin gibi kimyasalların seviyelerini değiştirerek sinir ağrısını azaltmaktadır. Bu etkileri sayesinde, TCA'lar diyabetik nöropati nedeniyle ortaya çıkan ağrı, yanma hissi ve uyuşma gibi semptomları hafifletebilirler. Ancak, TCA'ların bazı yan etkileri olabilir. Bu yan etkiler arasında ağız kuruluğu, kabızlık, idrar yaparken zorlanma, baş dönmesi ve uyku hali bulunmaktadır. Ayrıca, TCA'lar bazı durumlarda kalp ritim bozukluklarına yol açabilmesi nedeniyle özellikle kalp sorunları da olan kişilerde dikkatli kullanılmalıdır [60].

TCA'lar, diyabetik nöropati tedavisinde diğer ilaçlarla birlikte veya alternatif olarak kullanılabilir. Ancak, TCA'ların etkili olabilmesi için düşük dozlarda başlanması ve yavaş yavaş artırılması önemlidir [61].

AGE inhibitörleri (Aminoguanidin)

AGE inhibitörleri, diyabetik nöropati tedavisinde kullanılan ilaçlardan biridir. AGE'ler (Advanced Glycation End Products), diyabetin neden olduğu yüksek kan şekeri seviyelerinin uzun süreli etkilerinden biridir ve sinir hasarı gibi komplikasyonlara yol açmaktadır. AGE inhibitörleri, bu AGE'lerin oluşumunu engelleyerek sinir hasarının ilerlemesini yavaşlatabilmekte veya durdurabilmektedirler [62].

Aminoguanidin, bir AGE inhibitörüdür ve diyabetik nöropatinin tedavisinde kullanılan ilaçlardan biridir. Aminoguanidin, AGE'lerin oluşumunu azaltarak sinir hasarını hafifletmektedir. Ancak, aminoguanidinin kullanımıyla ilgili bazı sorunlar bulunmaktadır. Bu ilacın yan etkileri ve güvenliği konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Ayrıca, aminoguanidin uzun süreli kullanımının karaciğer ve böbrekler üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur. Bu nedenle, aminoguanidin gibi AGE inhibitörleri genellikle diyabetik nöropatinin tedavisinde kullanılmazlar. Bunun yerine, daha güvenli ve etkili alternatif tedaviler araştırılmaktadır [63, 64].

Antikonvülzanlar

Antikonvülzanlar, diyabetik nöropatinin tedavisinde kullanılan ilaçlardan biridir. Bu ilaçlar genellikle epilepsi (sara) tedavisinde kullanılan ilaçlardır, ancak sinir ağrısı gibi nöropatik ağrıları tedavi etmek için de kullanılmaktadırlar. Antikonvülzanlar, sinirlerdeki aşırı uyarılmayı azaltarak ve sinir iletimini düzenleyerek nöropatik ağrıyı azaltabilmektedirler [65].

Diyabetik nöropati tedavisinde antikonvülzanlar genellikle trigeminal nöropati gibi belirli nöropati tiplerinin ağrı semptomlarını hafifletmek için kullanılmaktadır. Bu ilaçlar genellikle etkin ve iyi tolere edilirler, ancak bazı yan etkilere neden olabilmektedirler. Bu yan etkiler arasında baş dönmesi, uyku hali, hafıza sorunları ve bulanık görme gibi etkiler bulunmaktadır [66]. Antikonvülzanlar, diyabetik nöropati nedeniyle ortaya çıkan sinir ağrısını hafifletmek için diğer tedavilerle birlikte veya alternatif olarak kullanılabilir. Tedavi planınızı belirlerken bir sağlık uzmanına danışmak önemlidir, çünkü her hasta için en uygun

tedavi seçenekleri farklılık göstermektedir. Uygun dozaj ve tedavi süresi de doktorunuz tarafından belirlenmelidir [67].

Protein kinaz C (PKC) inhibitörleri

Protein kinaz C (PKC) inhibitörleri, diyabetik nöropatinin tedavisinde potansiyel olarak etkili olabilecek ilaçlardır. PKC, hücre içinde birçok biyolojik işlemi düzenleyen bir enzimdir ve aşırı aktive olması, diyabetik nöropati gibi durumlarda sinir hasarına katkıda bulunmaktadır [68].

PKC inhibitörleri, PKC'nin aşırı aktivasyonunu engelleyerek sinir hasarının ilerlemesini yavaşlatmaktadırlar. Bu nedenle, PKC inhibitörleri diyabetik nöropatinin tedavisinde potansiyel olarak etkili bir stratejidir. Ancak, PKC inhibitörlerinin diyabetik nöropati üzerindeki etkileri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir [69]. PKC inhibitörleri genellikle iyi tolere edilirler, ancak bazı yan etkilere neden olmaktadır. Bu yan etkiler arasında sindirim sorunları, baş ağrısı ve yorgunluk bulunmaktadır. PKC inhibitörlerinin kullanımı öncesinde bir sağlık uzmanına danışmak önemlidir, çünkü her hasta için uygun olmamaktadırlar [70].

İnsan intravenöz immoglobulini

İnsan intravenöz immünoglobulin (IVIG), diyabetik nöropati gibi otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir. IVIG, bağışıklık sistemini düzenleyerek ve otoimmün süreçleri baskılayarak etki eder. Diyabetik nöropati gibi durumlarda, bağışıklık sisteminin yanlışlıkla kendi hücrelerine saldırması sonucu oluşan iltihabı azaltarak sinir hasarını azaltabilir veya engelleyebilmektedir [71]. IVIG genellikle iyi tolere edilen bir tedavi yöntemidir, ancak bazı yan etkilere neden olmaktadır. Bu yan etkiler arasında baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş ve cilt döküntüleri yer almaktadır. Nadir durumlarda, IVIG tedavisi ciddi yan etkilere yol açabilmektedir. IVIG tedavisi genellikle diğer tedavi seçenekleri başarısız olduğunda veya tolere edilemez olduğunda düşünülmektedir [72].

Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI)

Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar), diyabetik nöropati gibi durumların tedavisinde kullanılan ilaçlardan biridir. Bu ilaçlar genellikle depresyon, anksiyete bozuklukları ve fibromiyalji gibi durumların tedavisinde kullanılmaktadır, ancak sinir ağrısı gibi nöropatik ağrıların tedavisinde de etkili

olmaktadırlar. SNRI'lar, sinir hücrelerinde serotonin ve norepinefrin seviyelerini artırarak etki ederler. Bu kimyasallar, sinir iletimini düzenleyen ve ağrı sinyallerini kontrol eden nörotransmitterlerdir. SNRI'lar, serotonin ve norepinefrin seviyelerini artırarak sinir ağrısını azaltabilir ve diyabetik nöropati semptomlarını hafifletebilmektedirler [73]. Bu ilaçlar genellikle iyi tolere edilirler, ancak bazı yan etkilere neden olabilirler. Bu yan etkiler arasında baş ağrısı, mide bulantısı, uykusuzluk, kabızlık ve terleme bulunmaktadır. SNRI'lar, diyabetik nöropati tedavisinde diğer ilaçlarla birlikte veya alternatif olarak kullanılırlar [74].

Opioidler

Opioidler, şiddetli ağrıların tedavisinde kullanılan güçlü ilaçlardır ve diyabetik nöropati gibi nöropatik ağrıların yönetiminde de kullanılmaktadırlar. Bu ilaçlar, merkezi sinir sistemindeki opioid reseptörlerine bağlanarak ağrıyı azaltmaktadır. Opioidler, diyabetik nöropati nedeniyle ortaya çıkan şiddetli ağrıları hafifletmeye yardımcı olurlar, ancak uzun süreli kullanımıyla ilgili bazı riskler bulunmaktadır. Uzun süreli opioid kullanımı bağımlılığa, toleransa ve yan etkilere (örneğin, kabızlık, bulantı, kusma, uyuşukluk, baş dönmesi, solunum depresyonu) neden olabilir. Bu nedenle, opioidler genellikle diğer tedavi seçenekleri başarısız olduğunda veya tolere edilemez olduğunda düşünülmelidir [75]. Opioidler, düşük dozajlarda başlanmalı ve mümkün olan en kısa sürede azaltılmalıdır. Tedavi süresi ve dozajı, hastanın durumuna ve ağrı şiddetine bağlı olarak belirlenmelidir [76].

Pankreas transplantasyonu

Pankreas transplantasyonu, ileri derecede diyabet hastalarında kan şekeri seviyelerini kontrol etmeyi amaçlayan bir tedavi seçeneğidir. Diyabetik nöropati gibi komplikasyonları olan ve geleneksel tedavilere yanıt vermeyen bazı hastalarda düşünülebilmektedir. Pankreas transplantasyonu, tip 1 diyabetli hastalarda insülin üretimini restore ederek kan şekeri seviyelerini düzenlemeyi hedeflemektedir [77].

Pankreas transplantasyonu genellikle iyi tolere edilen bir işlemdir, ancak cerrahi riskler ve bağışıklık sistemi baskılayıcı ilaçların kullanımı gibi potansiyel komplikasyonlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar, vücudun yeni pankreası reddetmesini engellemeye yardımcı olur, ancak bağışıklık sistemi baskılandığı için enfeksiyon riskini artırmaktadırlar. Pankreas transplantasyonu, tip 1 diyabetli hastalarda kan şekeri kontrolünü önemli ölçüde iyileştirir ve diyabetik nöropati gibi

komplasyonların ilerlemesini yavaşlatır veya durdurabilir. Ancak, bu işlem nadiren gerçekleştirilir ve sadece özenle seçilmiş hastalara uygulanmaktadır [78, 79].

Topikal ajanlar

Topikal ajanlar, cilt yoluyla uygulanan ve diyabetik nöropati gibi durumların semptomlarını hafifletmeye yardımcı olabilecek ilaçlardır. Bu ajanlar genellikle ciltteki ağrı, yanma hissi, karıncalanma ve uyuşma gibi semptomları azaltmaya veya kontrol altına almaya yöneliktir [80].

Topikal ajanlar arasında lokal anestezipler, kapsaisin (acı biber ekstresi), lidokain ve prilokain gibi ilaçlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar, sinir uçlarına etki ederek ağrı sinyallerini bloke edebilir veya azaltabilmektedirler. Ayrıca, anti-inflamatuar ilaçlar ve antidepressanlar gibi ilaçlar da topikal olarak uygulanabilir ve sinir ağrısını hafifletirler. Topikal ajanlar genellikle ciltte uygulanır ve doğrudan ağrıyan bölgeye etki ederler. Bu nedenle, lokal olarak etki eden yan etkilerin sistemik ilaçlara göre daha az olması beklenmektedir. Ancak, herhangi bir ilaç gibi, topikal ajanların da yan etkilere neden olabileceği unutulmamalıdır [81].

2.2. UYKU KALİTESİ

Uyku kalitesi, bir kişinin uyurken yaşadığı deneyimi ve uyku süresi boyunca ne kadar dinlendiğini veya yenildiğini yansıtan bir terimdir. İyi bir uyku kalitesi, genellikle gece boyunca sürekli ve kesintisiz bir uyku, hızlı uykuya dalma, derin uyku evrelerine geçiş, sabahları dinlenmiş ve enerjik hissetme gibi faktörlere bağlıdır [82].

Uyku kalitesini etkileyen birçok faktör vardır. Stres, duygusal sıkıntılar, fiziksel rahatsızlıklar, yetersiz uyku alışkanlıkları, uyku apnesi gibi uyku bozuklukları, uygunsuz uyku ortamı ve teknoloji kullanımı gibi etkenler uyku kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Sağlıklı bir yaşam için iyi bir uyku kalitesine sahip olmak önemlidir çünkü yetersiz veya kalitesiz uyku, genel sağlık ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkilere sahiptir [83]. Uyku kalitesini artırmak için düzenli uyku alışkanlıkları edinmek, uygun bir uyku ortamı oluşturmak, uyku düzenini sağlamak için teknoloji kullanımını sınırlamak, stresten kaçınmak ve sağlıklı bir yaşam tarzı benimsemek önemlidir [7].

2.2.1. Uyku Kalitesini Etkileyen Faktörler

Uyku kalitesi, yüksek uyku verimliliği ve yeni güne dinlenmiş ve zinde hissetme anlamına gelir. Uyku kesintileri, uyku derinliği ve uyku süresi uyku kalitesini etkileyen faktörlerdir. Toplumumuzun yaklaşık %20-40'ında uyku kalitesi sorunu yaşanmaktadır. Kötü uyku kalitesi aynı zamanda tıbbi hatalara da neden olmaktadır. İlaç hatalarının risk faktörü olduğu sağlık kuruluşlarında kaliteli uyku ve güne dinç başlama ile risk faktörü azaltılmaktadır. Birden fazla faktör uyku kalitesini etkili bir şekilde etkiler. Bu faktörler kişinin fiziksel ortamına, çalışma koşullarına, zihinsel durumuna ve kişilik özelliklerine göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu faktörler arasında; hastalıklar, duygusal durum, yaşam tarzı, yeme alışkanlıkları, yaş, ilaçlar, sigara, alkol ve kafein tüketimi, cinsiyet ve fiziksel aktivite yer almaktadır [84, 85].

2.2.2. Uyku Kalitesini Değerlendirmede Objektif Yöntemler

Uyku kalitesini değerlendirmede objektif yöntemlerin önemi büyüktür çünkü subjektif olarak algılanan uyku kalitesi ile objektif olarak belirlenen uyku parametreleri arasında farklılıklar olabilmektedir. Kişilerin kendi uyku deneyimlerini doğru bir şekilde değerlendirmesi zordur ve bazen subjektif algılar, gerçek uyku kalitesini yansıtmamaktadır. Bu nedenle, objektif yöntemler kullanılarak uyku süresi, uyku derinliği, uyanıklık periyotları ve diğer uyku parametreleri gibi fizyolojik ölçümlerle uyku kalitesi daha doğru bir şekilde değerlendirilmelidir [86].

Objektif yöntemler ayrıca uyku bozukluklarının teşhisi ve tedavisi için de önemlidir. Uyku bozuklukları genellikle uyku sırasında meydana gelen fizyolojik değişikliklerle ilişkilidir ve bu değişiklikler objektif ölçümlerle belirlenebilmektedir. Bu yöntemler, uyku bozukluklarının nedenlerini ve etkilerini belirlemeye yardımcı olabilir ve uygun tedavi planlarının oluşturulmasına katkıda bulunmaktadır [86, 87].

Polisomnografi

Polisomnografi, uyku sırasında çeşitli fizyolojik parametreleri ölçerek uyku kalitesini objektif olarak değerlendiren bir yöntemdir. Bu yöntem, uyku bozukluklarının teşhisinde ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir araştırma tekniğidir [88].

Polisomnografi, uyku sırasında beyin aktivitesini (EEG), göz hareketlerini (EOG), kas tonusunu (EMG), kalp ritmini, solunum aktivitesini ve diğer fizyolojik parametreleri kaydederek uyku evrelerini belirlemektedir. Bu veriler, uyku sırasında

meydana gelen olayları (örneğin, uyku apnesi, hareket bozuklukları) ve uyku kalitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Polisomnografi genellikle bir uyku laboratuvarında yapılır ve bir gece boyunca hastanın uyku aktivitesini kaydeden özel ekipmanlar kullanılmaktadır. Bu test sırasında hastanın rahat bir şekilde uyuması ve normal uyku rutinini takip etmesi önemlidir. Test sonuçları, uyku uzmanı tarafından incelenir ve uyku bozuklukları teşhisi konulur veya uyku kalitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. Polisomnografi, uyku kalitesini objektif olarak değerlendirmek için etkili bir yöntemdir. Ancak, maliyetli bir yöntemdir çünkü bir gece boyunca hastanın uyumasını gerektirdiği için bazı kişiler için pratik değildir. Bu nedenle, uyku kalitesini değerlendirmek için kullanılan diğer yöntemler de mevcuttur, ancak polisomnografi genellikle en kapsamlı ve güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir [89, 90].

Aktigrafi

Aktigrafi, uyku ve aktivite düzenini objektif olarak değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, bir kişinin aktivitesini ve hareketini kaydeden küçük bir cihaz olan aktigraf ile gerçekleştirilmektedir. Aktigraf, genellikle bileğe takılan bir cihazdır ve günlük aktivite düzenini ve uyku kalitesini belirlemek için kullanılmaktadır. Aktigrafi, kişinin hareketini ve aktivitesini sürekli olarak kaydederek uyku ve uyanıklık periyotlarını belirler. Bu veriler, uyku düzeninin ve aktivite seviyelerinin analiz edilmesine olanak tanır. Aktigrafi, uyku bozukluklarının teşhisinde ve tedavisinde, uyku düzeninin değerlendirilmesinde ve yaşam tarzı değişikliklerinin etkisinin izlenmesinde kullanılmaktadır [91].

Aktigrafi, polisomnografi gibi geleneksel uyku laboratuvarı testlerinden daha uygun maliyetlidir ve hastaların evlerinde kullanmalarına olanak tanırsa da polisomnografi kadar ayrıntılı veriler sağlamaz ve bazı uyku bozukluklarını teşhis etmek için yeterince hassas değildir. Bu nedenle, uyku kalitesini değerlendirmede kullanılan bir diğer objektif yöntem olan polisomnografi ile birlikte kullanılacak bir ek araç olarak görülebilmektedir [92].

2.2.3. Uyku Bozuklukları

Uyku bozuklukları, uyku kalitesini olumsuz yönde etkileyen durumları ifade eder. Bu bozukluklar, uyku süresinde, uyku kalitesinde veya uyku düzeninde

anormal değişikliklerle karakterizedir. Uyku bozuklukları birçok farklı türde olabilir ve genellikle uyku düzenini ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

Uyku bozuklukları, genellikle objektif ve subjektif yöntemler kullanılarak değerlendirilmektedir. Objektif değerlendirme yöntemleri arasında yer alan ve yukarıda açıklanan polisomnografi, aktigrafi ve uyku laboratuvarı testlerinde, uyku sırasında çeşitli fizyolojik parametreleri (örneğin, beyin aktivitesi, göz hareketleri, solunum) kaydedilmekte ve uyku kalitesini ile uyku bozuklukları ortaya çıkarılmaktadır [93]. Subjektif değerlendirme yöntemleri ise genellikle hasta tarafından rapor edilen semptomlara dayanmaktadır. Bu yöntemler arasında uyku günlükleri, uyku anketleri ve klinik görüşmeler yer alır. Hasta tarafından yaşanan uyku problemleri ve semptomlarının detaylı bir şekilde değerlendirilmesi önemlidir [94]. Uyku bozukluklarının tedavisi, temelde uyku bozukluğunun türüne ve şiddetine bağlıdır. Tedavi seçenekleri arasında yaşam tarzı değişiklikleri, uyku hijyeni uygulamaları, davranışsal terapiler, ilaç tedavileri ve bazı durumlarda cerrahi müdahaleler yer almaktadır [95].

2.3. DİYABETİK NÖROPATİ VE UYKU KALİTESİ İLİŞKİSİ

Diyabetik nöropati ve uyku kalitesi arasında birçok karmaşık ilişki bulunmaktadır. Diyabetik nöropati, diyabetin bir komplikasyonu olarak sinir sistemi üzerinde olumsuz etkilere yol açan bir durumdur. Bu durum genellikle periferik sinirlerde hasara neden olur ve vücudun farklı bölgelerinde karıncalanma, uyuşma, ağrı ve hissizlik gibi semptomlara yol açabilmektedir. Diyabetik nöropati, uyku kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Çünkü ağrı, karıncalanma veya uyuşma gibi semptomlar uyku sırasında rahatlamayı engelleyebilmekte, bu durum, kişinin derin ve dinlendirici bir uyku deneyimlemesini zorlaştırabilmektedir [96, 97].

Öte yandan, kötü uyku kalitesi de diyabetik nöropati semptomlarını kötüleştirmektedir. Yetersiz veya kesintili uyku, sinir sistemi üzerindeki stresi artırabilir ve semptomların şiddetini artırmaktadır. Ayrıca, yetersiz uyku, kan şekeri seviyelerini kontrol etmeyi zorlaştırmaktadır ve diyabetin diğer komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır. Dolayısıyla, diyabetik nöropati ve uyku kalitesi arasındaki ilişki karmaşıktır ve karşılıklı etkileşimleri vardır. Diyabetik nöropati semptomlarını hafifletmek ve uyku kalitesini artırmak için uygun tedavi yöntemleri ve yaşam tarzı değişiklikleri önemlidir [98].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ETİK KURUL İZİNİ

Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 16/08/2023 tarih ve 2023/04-38 nolu onayı ile onaylanmıştır. Çalışma Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirisi ve İyi Klinik Uygulamaları'na uyumlu şekilde gerçekleştirilmiştir.

3.2. HASTALARIN TOPLANMASI

Çalışmamıza Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde diyabetik nöropati tanısı almamış olan tip 2 diyabetik hastalar prospektif olarak dahil edilmiştir. Çalışmamıza 37-88 yaşları arasındaki 75 olgu dahil edilmiştir. Bu olguların laboratuvar sonuçları ve hasta dosyaları incelenerek çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterleri değerlendirildi.

3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

- 18 yaşından büyük olmak
- Tip 2 DM

3.4. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- Öncesinde Diyabetik nöropati tanısı almış olmak
- 18 yaşından küçük olmak
- GFR<60 olması
- Tip 1 DM ve Gestasyonel DM
- Nörolojik ilaç kullanım öyküsü olması
- Kronik karaciğer hastalığı olması
- Alkol kullanımı olması

3.5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen olguların bilgileri hastane veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Tanımlayıcı özellikler arasından; yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI, medeni hal, diyabetli olma süresi, ilaç kullanımı, makrovasküler komplikasyon, mikrovasküler komplikasyon ve sigara kullanımı değerlendirilirken;

hastalarda nöropati tanısı için EMG çalışılmıştır. Biyokimyasal parametrelerden HbA1c, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid, potasyum, glukoz, CRP, albümin, GFR, kreatinin, PLT, ferritin, demir, demir bağlama kapasitesi, vitamin D, ALT, AST, ürik asit, B12, TSH, T4, folat, magnezyum, sodyum, fosfor, kalsiyum, PTH, spot idrarda mikroalbümin, spot idrarda protein, sedim; hemogram parametrelerinden WBC, HGB, PLT, nötrofil, lenfosit uygulanmıştır. Ardından hastaların uyku kalitelerinin değerlendirilmesi için ise Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKI) uygulanmıştır.

Araştırmada dahil edilen hasta grubunun semptom sorgulaması için diyabetik nöropati semptom skoru (DNS) kullanılmıştır. Toplam dört sorunun yer aldığı bu skalada aşağıdaki değişkenler test edilmiştir (121);

- 1- Yürürken dengesizlik probleminin varlığı,
- 2- Ayaklarda veya bacaklarda gece veya istirahat halindeyken daha belirgin olan hassasiyet, ağrı veya yanma hissi varlığı,
- 3- Ayaklarda veya bacaklarda gece veya istirahat halindeyken daha belirgin olan eldiven çorap tarzı iğnelenme hissi varlığı,
- 4- Ayaklarda veya bacaklarda gece veya istirahat halindeyken daha belirgin olan uyuşukluk hissi varlığı, sorgulandı.

Var yanıtları 1 puan, yok yanıtları ise 0 puan olarak değerlendirilmiş; dört sorunun puanları toplanarak DNS skoru elde edilmiştir. Bir puan ve üzeri klinik polinöropati olarak kabul edilmiştir.

EMG, klinik ve araştırma amaçlı olarak kas fonksiyonlarını değerlendirmek, nöromüsküler bozuklukları teşhis etmek ve tedavi sürecini izlemek için yaygın olarak kullanılır. Kullanılan protokol ise aşağıdaki gibidir (122):

- Elektrotlar steril ve kullanıma hazır olmalıdır.
- EMG cihazı kalibre edilir ve ayarları yapılır.
- Elektrotlar, kasın motor ünitesinin en aktif olduğu noktaya yerleştirilir.
- Referans elektrotlar, nötr bir bölgeye (genellikle kemik üzerine) yerleştirilir.
- Elektrotların yerleştirilmesi sırasında cilt direnci minimum seviyeye indirilir.

- Elektrotlar yerleştirildikten sonra, kas dinlenme durumundayken kaydedilir. Bu, spontan kas aktivitesini ve anormal elektriksel aktiviteleri (örneğin, fibrilasyon potansiyelleri) belirlemek için önemlidir.
- Kasılmalar sırasında, motor ünite aksiyon potansiyelleri (MUAP) ve interferans paterni değerlendirilir.
- Elde edilen EMG sinyallerinin dalga formları analiz edilir. Amplitüd, frekans ve diğer parametreler değerlendirilir.
- Fibrilasyon potansiyelleri, pozitif keskin dalgalar, fasikülasyonlar ve diğer anormal aktiviteler incelenir.

Uyku kalitesinin sorgulanması ve puanlanması için Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) kullanılmıştır. Puanlanan 18 soru 7 bileşen puanı şeklinde gruplandırılır. Bileşenlerin bazıları tek bir sorunun cevabından ibaret olup bazıları ise birkaç sorunun cevaplarının gruplandırılmasıyla elde edilir. Sorulara verilecek cevaplar son bir ay içindeki uyku kalitesine yöneliktir. İlk 4 soru açık uçlu olup zamansal değerlendirmeleri içerir. Diğer sorular ise katılımcının kategorik değerlendirme yapması için sorulmuştur. 4 ayrı kategoride değerlendirilen sorulara verilen cevaplardan 0 – 3 arası puanlar elde edilir. Bileşenlerin puanları toplanarak toplam PUKİ skoru bulunur. Toplam PUKİ skoru 0 – 21 arasındadır. Puanlar yükseldikçe uyku kalitesindeki bozulma artmaktadır. 7 bileşenden toplam 5 puan ve üzeri alanların uyku kalitesi kötü, 5’den küçük değerlere sahip olan kişilerin uyku kalitesi iyi olarak değerlendirilir (123).

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma, medyan şeklinde ifade edilmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu ve analitik yöntemler (“Kolmogorov–Smirnov”, “Shapiro-Wilk testleri”) kullanılarak incelenmiştir. Elde edilen veriler normal dağılım göstermediği için sayısal değişkenlerde iki grup arasında “Mann Whitney U testi” ile analiz edilmiştir. İkidenden fazla grup için Kruskal Wallis H-testi uygulanmıştır. Korelasyon analizlerinde Spearman testi tercih edilmiş olup, çalışmadaki istatistiksel analizlerde çift yönlü p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Araştırmanın hipotezleri aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

H1: Diyabetik nöropatili hastalarda PUKI puanları ile DNS skorları arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H2: Diyabetik nöropatili hastalarda $PUKI \geq 5$ grubunda HbA1c ve glukoz düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki vardır.

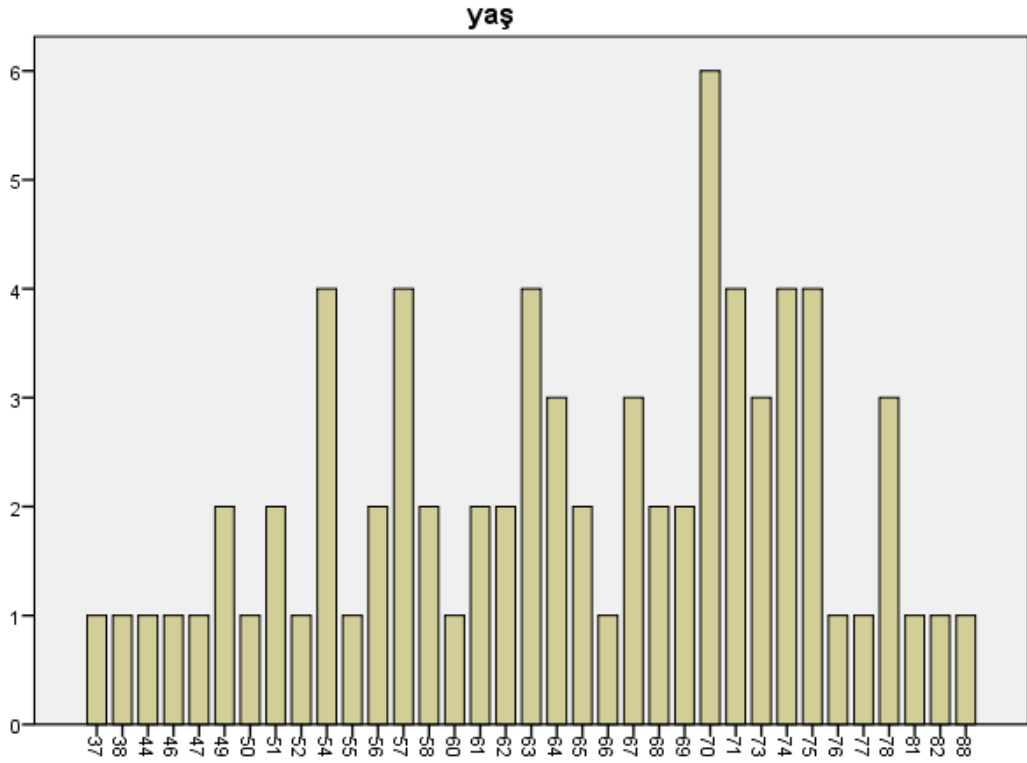
H3: Diyabetik nöropatili hastalarda laboratuvar parametreleri uyku kalitesi gruplarına göre anlamlı farklılık göstermektedir.



4. BULGULAR

4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 75 olgunun yaş dağılımlarına ilişkin sütun grafiği Şekil 1’de paylaşılmıştır. Olguların yaşları 37-88 arasında değişiklik göstermektedir ve ortalaması $64,25 \pm 10,531$ olarak belirlenmiştir.



Şekil 1 Olguların Yaş Dağılımları

Hastaların yaş dağılımlarının ardından diğer tanımlayıcı özelliklerin (cinsiyet ,medeni hal, sigara, nöropati tipi, makrovasküler komplikasyonlar , mikrovasküler komplikasyonlar , DM süresi , kullanılan ilaçlar) dağılımları belirlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1 Olguların Tanımlayıcı Özellikleri

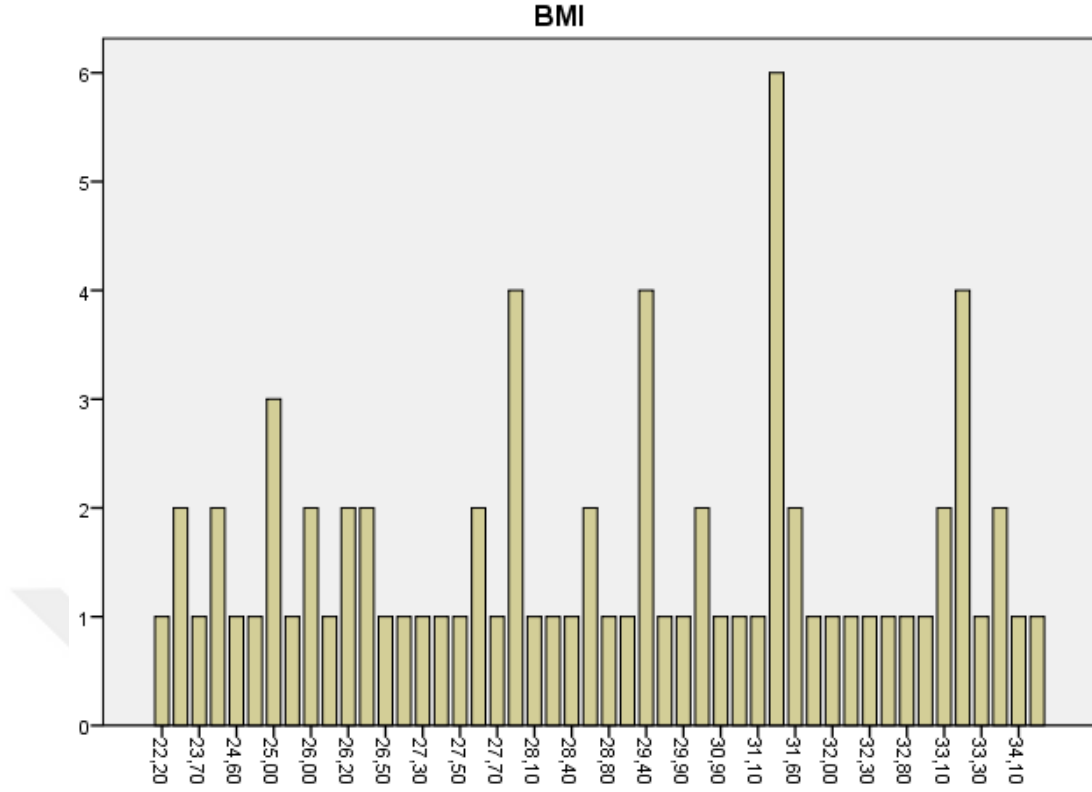
Özellik	Frekans (N)	Yüzde (%)
Cinsiyet	<i>Kadın</i>	42 56
	<i>Erkek</i>	33 44
Medeni Hâl	<i>Bekar</i>	4 5,3
	<i>Evli</i>	55 73,3
	<i>Dul</i>	16 21,3

Sigara Kullanımı			
	<i>Kullanıyor</i>	25	33,3
	<i>Kullanmıyor</i>	50	66,7
Nöropati			
	<i>Aksonal Polinöropati</i>	75	100
Makrovasküler Komplikasyon			
	<i>Yok</i>	28	37,3
	<i>Koroner Arter Hastalığı</i>	47	62,7
	<i>Periferik Arter Hastalığı</i>	0	0
	<i>Stroke</i>	0	0
Mikrovasküler Komplikasyon			
	<i>Yok</i>	33	44
	<i>Nefropati</i>	34	45,3
	<i>Retinopati</i>	1	1,3
	<i>Nefropati+Retinopati</i>	7	9,3
DM Süresi			
	<i>5 yıldan az</i>	10	13,3
	<i>5-10 arası</i>	14	18,7
	<i>10 yıldan fazla</i>	51	68
Kullanılan İlaç			
	<i>İnsülin</i>	24	32
	<i>OAD</i>	9	12
	<i>İnsülin+OAD</i>	42	56
Toplam		75	100

*DM: Diabetes mellitus

Yukarıda Tablo 1’de görüldüğü üzere olguların %56’sı kadın, %44’ü erkek; medeni durum olarak %5,3’ü bekar, %73,3’ü evli, %21,3’ü duldur; %33,3’ü sigara kullanırken, %66,7’si sigara kullanmamaktadır; katılımcıların tümü aksonal nöropati olup; %62,7’sinde koroner arter mevcuttur; %45,3’ünde nefropati, %1,3’ünde retinopati, %9,3’ünde nefropati ve retinopati birlikte bulunmaktadır; DM süresi %13,3’ünde 5 yıldan az, %18,7’sinde 5-10 yıl arası, %68’inde 10 yıldan fazladır; %32’si insülin, %12’si OAD ve son olarak %56’sı insülin ve OAD birlikte kullanmaktadır.

Olguların boy ortalamaları $165,52 \pm 8,91$ olarak belirlenmiştir. Olguların kilo ortalamaları $79,69 \pm 10,24$ olarak belirlenmiştir. Ardından olguların vücut kitle indeksleri (BMI) dağılımlarına ilişkin sütun grafiği Şekil 4’te paylaşılmıştır.



Şekil 2 Olguların BMI Dağılımları

Olguların BMI ortalamaları $29,06 \pm 3,14$ olarak belirlenmiştir. BMI dağılımlarının incelenmesinin ardından olguların laboratuvar değerleri Tablo 2’de paylaşılmıştır.

Tablo 2 Olguların Laboratuvar Değerleri

Değer	Ort. \pm S.D.	Medyan
Glukoz	245,106 \pm 122,80	213
HbA1c	10,617 \pm 2,77	10,5
LDL	126493 \pm 42,59	125
HDL	40,333 \pm 10,09	40
Toplam Kolesterol	203,653 \pm 56,27	198
Trigliserid	181,866 \pm 93,19	157
ALT	22,360 \pm 9,79	20
AST	17,653 \pm 8,09	15
Sedim	10,160 \pm 8,27	7
Spot İdrarda Mikroalbumin	23,996 \pm 43,32	6
Albumin	40,826 \pm 4,186	42
Spot İdrarda Protein	51,866 \pm 74,51	18
CRP	8,185 \pm 11,88	4
GFR	75,974 \pm 21,66	71,8
Ürik Asit	5,081 \pm 1,41	5
B12	357,600 \pm 127,25	327

TSH	4,281±17,52	1,3
Potasyum	4,537±0,43	4,56
Folat	13,182±4,49	13
Magnezyum	1,809±0,31	1,76
Sodyum	136,306±12,02	138
Fosfor	3,314±0,56	3,3
Kalsiyum	9,196±0,69	9,2
Ferritin	82,151±82,93	50
Demir	64,773±32,95	61
Demir Bağlama	250,266±72,95	240
D Vitamini	16,800±10,55	14,3
PTH	46,492±31,29	45
WBC	8211,200±2041,88	7770
HGB	14,205±1,87	14,2
PLT	278800±79119,47	269000
Nötrofil	5159,515±1885,82	4910
Lenfosit	2233,623±856,29	2200
Toplam		75

*HDL; yüksek dansiteli lipoprotein, LDL; düşük dansiteli lipoprotein, PTH; paratiroid hormonu, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz, WBC; beyaz kan hücreleri, CRP; C-reaktif protein, HGB; Hemoglobin, GFR; Glomerüler filtrasyon hızı, PLT; Trombosit, TSH; tiroit stimulan hormon

Olguların PUKI ve DNS puanları ortalamaları ve medyan değerleri de Tablo 3'te paylaşılmıştır.

Tablo 3 Olguların PUKI Puanları

	Ort. ±S.D.	Medyan
PUKI	8,346±3,48	8

Tablo 4 Olguların DNS Skorları

DNS Skoru	Frekans (N)	Yüzde (%)	Ort. ±S.D.	Medyan
2	6	8		
3	25	33,3	3,506±4,00	4
4	44	58,7		

Olguların PUKI puan gruplarına göre nöropati ve komplikasyon dağılımları aşağıda paylaşılmıştır (Tablo 5-7).

Tablo 5 Olguların PUKI Puan Gruplarına Göre Nöropati Dağılımları

PUKI Puanı	Nöropati Durumu	n (%)	Ort. ±S.D.	Medyan
------------	-----------------	-------	------------	--------

PUKI \geq 5	Aksonal Polinnöropati	67 (89,33)	1,00 \pm 0,00	1,00
PUKI<5	Aksonal Polinnöropati	8 (10,67)	1,00 \pm 0,00	1,00

Tablo 6 Olguların PUKI Puan Gruplarına Göre Mikrovasküler Komplikasyon Dağılımları

PUKI Puanı	Mikrovasküler Komp.	Frekans (N)	Yüzde (%)	Ort. \pm S.D.	Medyan
PUKI \geq 5	Yok	30	44,8	0,746 \pm 0,876	1,00
	Nefropati	30	44,8		
	Retinopati	1	1,5		
	Nefropati+ Retinopati	6	9,0		
PUKI<5	Yok	3	37,5	0,875 \pm 0,991	1,000
	Nefropati	4	50,0		
	Nefropati+ Retinopati	1	12,5		

Tablo 7 Olguların PUKI Puan Gruplarına Göre Makrovasküler Komplikasyon Dağılımları

PUKI Puanı	Makrovasküler Komp.	Frekans (N)	Yüzde (%)	Ort. \pm S.D.	Medyan
PUKI \geq 5	Yok	24	35,8	0,641 \pm 0,483	1,00
	Koroner Arter	43	64,2		
PUKI<5	Yok	4	50,0	0,500 \pm 0,534	0,500
	Koroner Arter	4	50,0		

4.2. GRUPLARARASI ANALİZLER

Olguların PUKI puan grubuna göre biyokimyasal testlerinin karşılaştırılmasına ilişkin t testi sonuçları aşağıda Tablo 8’de paylaşılmıştır.

Tablo 8 Olguların PUKI Puan Grubuna Göre Biyokimyasal Testlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin T Testi

	PUKI	N	Ort. \pm S.D.	F	p değeri
HbA1c	PUKI \geq 5	67	10,6433 \pm 2,56	3,649	0,060
	PUKI<5	8	10,400 \pm 4,37		
LDL	PUKI \geq 5	67	126,477 \pm 44,151	1,681	0,199
	PUKI<5	8	126,652 \pm 28,329		
HDL	PUKI \geq 5	67	40,611 \pm 9,821	0,825	0,367
	PUKI<5	8	38,000 \pm 12,727		
Toplam Kolesterol	PUKI \geq 5	67	203,820 \pm 58,073	1,060	0,307
	PUKI<5	8	202,250 \pm 40,986		

Trigliserid	PUKI \geq 5	67	181,104 \pm 95,465	0,315	0,576
	PUKI $<$ 5	8	188,250 \pm 76,387		
Potasyum	PUKI \geq 5	67	4,55 \pm 0,437	0,123	0,727
	PUKI $<$ 5	8	4,378 \pm 0,382		
Glukoz	PUKI \geq 5	67	241,597 \pm 116,843	2,269	0,136
	PUKI $<$ 5	8	274,500 \pm 172,043		
WBC	PUKI \geq 5	67	8324,477 \pm 2112,958	4,049	0,048
	PUKI $<$ 5	8	7262,500 \pm 910,553		
CRP	PUKI \geq 5	67	7,785 \pm 11,127	1,529	0,220
	PUKI $<$ 5	8	11,528 \pm 17,646		
Albumin	PUKI \geq 5	67	41,164 \pm 4,161	0,004	0,950
	PUKI $<$ 5	8	38,000 \pm 3,422		
HGB	PUKI \geq 5	67	14,170 \pm 1,895	0,057	0,812
	PUKI $<$ 5	8	14,500 \pm 1,803		
GFR	PUKI \geq 5	67	75,147 \pm 21,056	2,109	0,151
	PUKI $<$ 5	8	82,900 \pm 26,823		
Kreatinin	PUKI \geq 5	67	0,963 \pm 0,226	1,907	0,171
	PUKI $<$ 5	8	0,953 \pm 0,288		
PLT	PUKI \geq 5	67	281059,701 \pm 81612,514	1,386	0,243
	PUKI $<$ 5	8	259875,000 \pm 54017,027		
B12	PUKI \geq 5	67	356,522 \pm 127,886	0,000	1,000
	PUKI $<$ 5	8	366,625 \pm 129,907		
TSH	PUKI \geq 5	67	4,403 \pm 18,487	0,177	0,675
	PUKI $<$ 5	8	3,258 \pm 4,750		
T4	PUKI \geq 5	67	1,150 \pm 0,266	0,129	0,720
	PUKI $<$ 5	8	1,183 \pm 0,190		
Folat	PUKI \geq 5	67	13,249 \pm 4,604	0,355	0,553
	PUKI $<$ 5	8	12,625 \pm 3,607		
Magnezyum	PUKI \geq 5	67	1,811 \pm 0,326	4,439	0,039
	PUKI $<$ 5	8	1,797 \pm 0,138		
Sodyum	PUKI \geq 5	67	136,149 \pm 12,647	0,143	0,707
	PUKI $<$ 5	8	137,625 \pm 4,206		
Fosfor	PUKI \geq 5	67	3,346 \pm 0,548	0,064	0,801
	PUKI $<$ 5	8	3,050 \pm 0,656		
Kalsiyum	PUKI \geq 5	67	9,214 \pm 0,723	5,039	0,028
	PUKI $<$ 5	8	9,037 \pm 0,333		
PTH	PUKI \geq 5	67	44,444 \pm 31,575	0,129	0,720
	PUKI $<$ 5	8	63,637 \pm 24,072		
Sedim	PUKI \geq 5	67	10,641 \pm 8,610	3,945	0,051
	PUKI $<$ 5	8	6,125 \pm 2,031		
Ferritin	PUKI \geq 5	67	80,183 \pm 81,533	0,146	0,704
	PUKI $<$ 5	8	98,625 \pm 98,401		

Demir	PUKI \geq 5	67	65,731 \pm 33,672	0,267	0,607
	PUKI<5	8	56,750 \pm 26,574		
Demir Bağlama	PUKI \geq 5	67	253,567 \pm 74,947	1,037	0,312
	PUKI<5	8	222,625 \pm 48,272		
D Vitamini	PUKI \geq 5	67	16,253 \pm 8,833	15,180	0,000
	PUKI<5	8	21,375 \pm 20,355		
ALT	PUKI \geq 5	67	22,492 \pm 10,088	0,631	0,430
	PUKI<5	8	21,250 \pm 7,324		
AST	PUKI \geq 5	67	17,029 \pm 7,873	0,044	0,834
	PUKI<5	8	22,875 \pm 8,526		
Nötrofil	PUKI \geq 5	67	5277,611 \pm 1868,889	0,054	0,817
	PUKI<5	8	4170,456 \pm 1847,251		
Lenfosit	PUKI \geq 5	67	2298,656 \pm 852,235	0,612	0,437
	PUKI<5	8	1688,968 \pm 723,797		
Ürik Asit	PUKI \geq 5	67	5,076 \pm 1,446	0,419	0,519
	PUKI<5	8	5,125 \pm 1,222		
Spot İdrarda Mikroalbumin	PUKI \geq 5	67	23,849 \pm 44,920	0,077	0,783
	PUKI<5	8	25,225 \pm 28,565		
Spot İdrarda Protein	PUKI \geq 5	67	51,910 \pm 77,422	0,424	0,517
	PUKI<5	8	51,500 \pm 46,675		

p<0,05

Tablo 8 incelendiğinde PUKI puan grupları arasında istatistiksel olarak WBC, Magnezyum, Kalsiyum ve D Vitamini değerlerinde anlamlı düzeyde farklılıkları tespit edilmiştir (p<0,05). Kalan değerlerde ise ortalamalar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Olguların cinsiyete göre PUKI puanlarının karşılaştırılmasına ilişkin t testi sonuçları aşağıda Tablo 9'da paylaşılmıştır.

Tablo 9 Olguların Cinsiyete Göre PUKI Puanları Karşılaştırılmasına İlişkin T Testi

	Cinsiyet	N	Ort.	S.S.	F	p değeri
PUKI	Kadın	42	8,90	3,36	,724	,118
	Erkek	33	7,63	3,54		

p<0,05

Tablo 9 incelendiğinde olguların PUKI puanlarında cinsiyete göre anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Olguların cinsiyete göre mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının karşılaştırılmasına ilişkin t testi sonuçları aşağıda Tablo 10’da paylaşılmıştır.

Tablo 10 Olguların Cinsiyete Göre Sistemik Hastalıklarının Karşılaştırılmasına İlişkin T Testi

	Cinsiyet	N	Ort.	S.S.	F	p değeri
Makrovasküler	Kadın	42	,666	,477	2,145	,426
Komplikasyon	Erkek	33	,575	,501		
Mikrovasküler	Kadın	42	,809	,862	,566	,587
Komplikasyon	Erkek	33	,697	,918		

p<0,05

Tablo 10’daki veriler incelendiğinde olguların sistemik hastalıklarının cinsiyete göre anlamlı düzeyde farklılaşmadığı belirlenmiştir (p>0,05). Sonrasında ise olguların PUKI puan gruplarına göre (PUKI≥5 ve PUKI<5) sistemik hastalık durumunun karşılaştırılması sağlanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11 Olguların PUKI Puan Grubuna Göre Sistemik Hastalıklarının Karşılaştırılmasına İlişkin T Testi

	PUKI Grubu	N	Ort.	S.S.	F	p değeri
Makrovasküler	PUKI≥5	67	0,641	±0,483	0,681	0,412
Komplikasyon	PUKI<5	8	0,500	±0,534		
Mikrovasküler	PUKI≥5	67	0,746	±0,746	0,003	0,956
Komplikasyon	PUKI<5	8	0,875	±0,875		

p<0,05

Tablo 11’de yer alan sonuçlar incelendiğinde makrovasküler ve mikrovasküler rahatsızlıklar bakımından PUKI≥5 ve PUKI<5 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Olguların makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlarına göre PUKI puanlarının karşılaştırılmasına ilişkin t testi ve ANOVA analizi sonuçları aşağıda Tablo 12 ve 13’te paylaşılmıştır. Çalışmada makrovasküler komplikasyona sahip olma durumu iki gruptan oluştuğu için t testi kullanılmış, mikrovasküler komplikasyon durumunda ise ANOVA analizi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 12 Olguların Makrovasküler Komplikasyon Durumuna Göre PUKI Puanlarının Karşılaştırılmasına İlişkin T Testi

Makrovasküler Komplikasyon		N	Ort.	S.D.	F	p değeri
PUKI	Yok	28	7,35	2,88	2,92	,057
	Koroner Arter H.	47	8,93	3,69		

p<0,05

Tablo 12 incelendiğinde olguların makrovasküler komplikasyon durumlarına göre PUKI puanlarında anlamlı bir farklılık meydana gelmediği belirlenmiştir (p>0,05).

Mikrovasküler hastalık durumlarındaki farklılığın belirlenmesi amacı ile ise ANOVA analizi gerçekleştirilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13 Olguların Mikrovasküler Komplikasyon Durumuna Göre PUKI Puanlarının Karşılaştırılmasına İlişkin ANOVA Analizi

Mikrovasküler Komplikasyon		N	Ort.	S.D.	F	p değeri
PUKI	Yok	33	8,75	3,75	,847	,459
	Nefropati	34	8,20	3,37		
	Retinopati	1	11	3,48		
	Nefropati+Retinopati	7	6,71	2,56		

p<0,05

Tablo 13'te yer alan verilere göre olguların mikrovasküler komplikasyon durumlarına göre PUKI puanları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

4.3. GRUPLARARASI İLİŞKİLER

DNS puanları ile PUKI puanları arasındaki ilişkinin incelenmesi için yapılan korelasyon analizi sonuçları Tablo 14'te paylaşılmıştır.

Tablo 14 PUKI Puan Gruplarında PUKI ve DNS Skoru Arasındaki İlişki

PUKI≥5	PUKI
DNS	Pearson Correlation
	Sig. (2-tailed)

	N	67
PUKI<5		PUKI
	Pearson Correlation	,218**
DNS	Sig. (2-tailed)	,604
	N	8

*p<0,05

Tablo 14 incelendiğinde PUKI \geq 5 grubunda DNS skorları ve PUKI puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), pozitif yönlü ve zayıf (0,326) bir ilişki bulunmaktayken; PUKI<5 grubunda iki değişken arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Ayrıca PUKI gruplarına ayrılmadan tüm olgular için DNS skorları ile ilişki incelenmiştir.

Tablo 15 Tüm Olgularda PUKI ve DNS Skoru Arasındaki İlişki

PUKI		PUKI
	Pearson Correlation	,336**
DNS	Sig. (2-tailed)	,003
	N	75

*p<0,05

Tablo 15'te yer alan sonuçlara göre tüm olguların PUKI puanları ile DNS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönlü bir ilişki vardır (p<0,05). Bu bağlamda nöropatili hastalarda nöropati semptom düzeyini gösteren DNS skoru arttıkça, yani hastanın durumunun kötüleştikçe PUKI puanının da artarak uyku kalitesinin azaldığı açığa çıkarılmıştır.

Çalışmada PUKI puanı 5 ve 5'in üzeri (uyku kalitesi düşük) olan grupta HbA1c ve glukoz düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı incelenmiştir (Tablo 16).

Tablo 16 PUKI \geq 5 Grubunda HbA1c ve Glukoz Düzeyleri Arasındaki İlişki

PUKI\geq5		HbA1c
	Pearson Correlation	,752**
Glukoz	Sig. (2-tailed)	,000
	N	67

*p<0,05

Tablo 16 incelendiğinde PUKI \geq 5 grubunda HbA1c ve glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), pozitif yönlü ve kuvvetli bir ilişki vardır (0,752). Kötü uyku çeken bireylerde HbA1c düzeyi arttıkça glukoz düzeyi de artmaktadır.



5. TARTIŞMA

Diyabetik nöropatili hastaların uyku kalitesi açısından değerlendirilmesi, biyokimyasal testler ve nicel değerlendirme ile parametreler arasındaki ilişkilerin açığa çıkarılmasının amaçlandığı bu çalışmada 37-88 yaşları arasındaki toplam 75 hasta prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmada dahil edilen hastaların tanımlayıcı özelliklerinin belirlenmesinin ardından laboratuvar değerleri, EMG sonuçları, PUKI puanları ve DNS skorları değerlendirilmiştir. Hastaların PUKI puanı ortalamalarının $8,346 \pm 3,48$ olduğu belirlenmiş olup, uyku kalitesinin düşük olduğu görülmektedir. Literatürde yer alan araştırma sonuçlarına göre de diyabetik nöropati genellikle uyku kalitesini olumsuz etkilemektedir. Diyabetik nöropati ağrıya neden olmaktadır ve bu da uykuyu olumsuz etkilemektedir. Ayrıca, sinir hasarı uyku düzenini değiştirebilir ve uykusuzluğa yol açabilmektedir. Uyku apnesi gibi uyku bozuklukları da diyabetik nöropatili hastalarda daha yaygındır ve bu da uyku kalitesini düşürmektedir [99, 100].

DNS Skoru sonuçlarına bakıldığında ise hastaların skor ortalamalarının $3,506 \pm 4,00$ olduğu belirlenmiştir. Bu skor, sinir sistemindeki işlev bozukluklarının derecesini ölçmek için kullanılan bir ölçümdür. DNS skoru, sinir hasarının belirtilerini ve şiddetini değerlendirmek için kullanılır. Bu skor, genellikle diyabetik nöropati gibi durumların takibinde ve tedavisinde kullanılır. DNS skoru ne kadar yüksekse, sinir hasarının o kadar ciddi olduğu anlamına gelmektedir [101]. Çalışmanın devamında hastaların PUKI puan gruplarına göre ($PUKI \geq 5$ ve $PUKI < 5$) nöropati ve komplikasyon dağılımları, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon dağılımları incelenmiştir. $PUKI < 5$ olan grupta $PUKI \geq 5$ olan gruba göre retinopatini tek başına gözlenmediği belirlenmiştir. Mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon dağılımında ise iki grup arasında farklılık olmadığı yalnızca koroner arter gözlendiği belirlenmiştir. Diyabetik nöropati, sinir sisteminin yanı sıra diğer organları da etkileyebilmektedir. Koroner arterler, kalbi besleyen ana damarlardır. Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı riski artmaktadır. Diyabetik nöropati, bu riski daha da artırabilmektedir, çünkü diyabetik nöropati, kalp ve damarların otonom sinir sistemine olan bağlılığı nedeniyle kalp ve damar

fonksiyonlarını etkileyebilmektedir. Bu durum, kalp ritminde bozukluklara ve kan basıncı kontrolünde sorunlara neden olmakta, bu da koroner arterlerin sağlığını etkilemektedir [102, 103].

Çalışmada $PUKI \geq 5$ ve $PUKI < 5$ grupları arasındaki farklılıkların belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen Mann-Whitney U testine göre laboratuvar parametrelerinden WBC, magnezyum, kalsiyum ve D vitamini düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar olduğu belirlenmiştir ($p < 0,05$). Literatürde yer alan araştırmalar incelendiğinde farklılıkların gözlemlendiği parametrelerin uyku kalitesini anlamlı düzeyde etkilediği çalışmaların olduğu görülmektedir. Çalışmalarda özellikle düşük uyku kalitesine sahip olan kişilerde artmış WBC seviyelerine rastlanmıştır [104, 105] ki bizim çalışmamızda da $PUKI \geq 5$ grubunun WBC düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, uzun vadede kronik uyku problemleri yaşayan bireylerde bağışıklık sistemi üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır [106]. Magnezyum, vücutta birçok önemli fonksiyon için gereklidir, bunlardan biri de sinir sistemi ve kasların düzgün çalışmasıdır. Magnezyum eksikliği, uyku problemleri gibi durumları da içerebilecek çeşitli semptomlara neden olmaktadır [107]. Bazı araştırmalar, magnezyum takviyesinin uyku kalitesini artırabileceğini öne sürmektedir. Magnezyumun, beyindeki GABA (gamma-aminobutyric acid) adı verilen bir nörotransmitterin salınımını artırarak, sinir sistemi üzerinde sakinleştirici bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu da uyku kalitesini iyileştirebileceği şeklinde yorumlanmıştır [108, 109] ancak bizim çalışmamızda $PUKI \geq 5$ grubunun Magnezyum değerleri daha yüksek bulunmuştur. Öte yandan uyku kalitesi ile kalsiyum düzeyi arasındaki ilişkiyi anlamak için yapılan araştırmalar, karışık sonuçlar ortaya koymaktadır. Bazı araştırmalar, kalsiyum takviyesinin uyku kalitesini artırabileceğini öne sürmektedir. Kalsiyumun, beyinde melatonin hormonunun üretimini destekleyerek uyku düzenini düzenleyebileceği düşünülmektedir [110]. Bununla birlikte, kalsiyumun aşırı alımının da uyku kalitesini olumsuz etkileyebileceği belirtilmektedir. Çünkü yüksek kalsiyum seviyeleri, vücutta dengesizliklere neden olabilir ve bu da uyku problemlerine yol açabilmektedir [111]. Bizim çalışmamızda da uyku kalitesi daha düşük olan grupta kalsiyum seviyesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Son olarak yapılan bazı araştırmalar, D vitamini eksikliğinin uyku kalitesini olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir [112]. D vitamini eksikliği, uyku düzeni üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir ve uyku

kalitesini düşürebilmektedir. Bizim çalışmamızda da uyku kalitesi düşük olan grupta D vitamini düzeyi daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, D vitamini takviyesinin uyku kalitesini artırabileceğine dair bazı bulgular da vardır [113, 114]. D vitamini, beyindeki serotonin seviyelerini artırarak ve uyku düzenini düzenleyerek uyku kalitesini iyileştirebileceği düşünülmektedir.

Çalışmanın bir diğer bulgusu diyabetik nöropatili hastalarda PUKI puanlarının cinsiyete göre anlamlı düzeyde farklılaşmadığıdır. Ayrıca yine diyabetik nöropatili hastalarda cinsiyete ve PUKI puan grubuna göre makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonlar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Literatürde yer alan çoğu araştırmada PUKI puanlarının cinsiyete bağlı olarak anlamlı düzeyde farklılaştığı tespit edilmiştir [115, 116]. Ancak bizim çalışmamızda örneklem grubu yalnızca diyabetik nöropatili hastalardan oluştuğu için gruplar arasında anlamlı farklılığın tespit edilmediği düşünülmektedir.

Çalışmada gruplar arasındaki ilişkilerin incelenmesine geçildiğinde ise $PUKI \geq 5$ grubunda HbA1c ve glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve kuvvetli bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Burada uyku kalitesi düşük olan bireylerde HbA1c düzeyi arttıkça glukoz düzeyinin de artmakta olduğu çıkarımı yapılabilmektedir. Uyku kalitesi düşük olan bireylerde HbA1c düzeyi arttıkça glukoz düzeyinin de artması konusu, diyabetin yönetimi ve uyku kalitesinin önemi açısından önemli bir konudur. Düşük uyku kalitesi, glukoz metabolizmasını etkilemekte ve diyabet riskini artırabilmektedir [117]. Yapılan bazı araştırmalar, uyku kalitesi düşük olan diyabetik nöropatili bireylerde HbA1c düzeyi arttıkça glukoz düzeyinin de arttığını göstermektedir [118, 119]. Bu durum, glukoz metabolizmasının düzensizleştiğini ve diyabetin kontrol altına alınmasının zorlaştığını gösterebilmektedir. Düşük uyku kalitesinin, glukoz metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olduğu düşünülmektedir.

DNS skorları ile PUKI puanları arasındaki ilişki incelendiğinde ise korelasyon analizi sonucuna göre her iki grupta da ikisi arasında pozitif yönlü fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Gruplar arası ayırım yapılmadan tüm olgulardaki PUKI puanları ile DNS skorları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise aradaki ilişkinin yine pozitif yönlü ancak bu kez istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Bu bağlamda nöropatili hastalarda

nöropati semptom düzeyini gösteren DNS skoru arttıkça, yani hastanın durumunun kötüleştiğçe PUKI puanının da artarak uyku kalitesinin azaldığı açığa çıkarılmıştır. Bu durumun arka planında, nöropati semptomlarının artmasıyla birlikte hastanın yaşam kalitesinin düşmesi ve uyku düzeninin bozulması olabilir. Nöropati, ağrı, uyuşma, karıncalanma gibi belirtilerle seyrederken, bu belirtiler gece uyku kalitesini de olumsuz etkileyebilir. Ağrı ve rahatsızlık hissiyle uyanmak, uyku kalitesini düşürebilir ve PUKI puanını artırabilmektedir. Literatürde yer alan bazı araştırmalarda yine iki değişken arasındaki ilişkinin pozitif yönlü olduğu belirlenmiştir [120, 121].



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Diyabetik nöropatili hastalarda uyku kalitesinin düşmesi sık karşılaşılan bir durumdur ve uyku problemlerinin çözümlenmemesi halinde nöropati semptomları artmakta, nöropati semptomları arttıkça da uyku kalitesi daha da bozulmaktadır. Özetle iki duruma arasında oldukça yakın ve karmaşık bir ilişki bulunmaktadır. Diyabetik nöropatili hastalarda uyku kalitesi genellikle düşüktür. Diyabetik nöropati ağrıya neden olması nedeniyle uyku kalitesini olumsuz etkilenmektedir. Ayrıca, sinir hasarı uyku düzenini değiştirmektedir ve uykusuzluğa neden olmaktadır. Diyabetik nöropati ayrıca uyku apnesi gibi uyku bozukluklarının da daha yaygın olmasına neden olmaktadır. Diyabetik nöropatili hastalarda uyku kalitesini genel olarak HbA1c, glukoz, WBC, magnezyum, kalsiyum ve D vitamini düzeyleri etkilemektedir. Diyabetik nöropatili hastalarda uyku kalitesinin düşük olması, genel yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir ve sağlık sorunlarını artırmaktadır. Bu nedenle, diyabetik nöropati olan hastaların uyku kalitesine dikkat etmeleri önemlidir. Uyku kalitesini iyileştirmek için uygun tedaviler ve yaşam tarzı değişiklikleri yapılabilmektedir ve bu da genel sağlık durumunu olumlu yönde etkileyecektir. Bu nedenle diyabetik nöropatili hastalarda uyku kalitesinin ve diyabetik nöropati semptomlarının düzenlenmesi için gerekli tedavi yaklaşımlarının uygulanması hayati önem taşımaktadır.

7. KAYNAKLAR

- [1] Ertur, Esen, et al. Tip 2 diyabetli hastalarda diyabetik periferik nöropati sıklığı, ilişkili faktörler ve farkındalık durumunun değerlendirilmesi. *Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2020, 6.3: 180-185.
- [2] Pençe, Halime Hanım; Aktaş, Hanife Şerife. Diyabetik nöropatisi olan kişilerde Monosit/HDL kolesterol oranı ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişki. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2019, 4.4: 526-538.
- [3] Sagoo, Manpreet K.; Gnudi, Luigi. Diabetic nephropathy: an overview. *Diabetic Nephropathy: Methods and Protocols*, 2020, 3-7.
- [4] Duran-Salgado, Montserrat B.; Rubio-Guerra, Alberto F. Diabetic nephropathy and inflammation. *World journal of diabetes*, 2014, 5.3: 393.
- [5] Umanath, Kausik; Lewis, Julia B. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018. *American journal of kidney diseases*, 2018, 71.6: 884-895.
- [6] Kökoğlu, Fatma; Leventoğlu, Alev; Erdemoglu, A. Kemal. Erken Dönem Diyabetik Nöropati Hastalarda Dorsal Sural Sinir İletim Çalışmaları ve Adiponektin ve hs-CRP Düzeyleri ile İlişkileri. *Journal of Neurological Sciences*, 2009, 26.4.
- [7] Güneş, Zeynep; Körükcü, Öznur; Özdemir, Gonca. Diyabetli hastalarda uyku kalitesinin belirlenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2009, 12.2: 10-17.
- [8] Çalık, İsmail. Yaşlılarda fiziksel aktivite ile uyku kalitesi arasındaki ilişki. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*, 2013, 24.1: 110-117.
- [9] Akçay, Bülent Devrim; Deniz, Devrim. Subjektif Uyku Kalitesi İyi ve Kötü Olan Diyabetik Hastaların Glisemi Kontrolü ve Kronik Diyabetik Komplikasyonlar Yönünden Karşılaştırılması. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2019, 28.2: 62-69.
- [10] Yıldız, Busra, et al. Tip 2 Diabetes Mellitus Hastalarında İnsomni Varlığının ve İlişkili Faktorlerin İncelenmesi/Insomnia and Related Factors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Turkish Sleep Medicine*, 2020, 7.3: 106-112.
- [11] Eroğlu, Nermin. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları. *Izmir Democracy University Health Sciences Journal*, 2018, 1.2: 6-12.
- [12] Şişman, Pınar. *Diyabetik Nöropati*. Editörler: Prof. Dr. Şazi İmamoğlu Prof. Dr. Canan Özyardımcı Ersoy, 212.

- [13]Feldman, Eva L., et al. Diabetic neuropathy. *Nature reviews Disease primers*, 2019, 5.1: 1-18.
- [14]Vimik, Aaron I., et al. Diabetic neuropathy. *Endocrinology and metabolism clinics*, 2013, 42.4: 747-787.
- [15]Zakin, Elina; Abrams, Rory; Simpson, David M. Diabetic neuropathy. In: *Seminars in neurology*. Thieme Medical Publishers, 2019. p. 560-569.
- [16]Sun, Juan, et al. Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Primary care diabetes*, 2020, 14.5: 435-444.
- [17]Aslam, Amir; Singh, Jaipaul; Rajbhandari, Satyan. Pathogenesis of painful diabetic neuropathy. *Pain research and treatment*, 2014, 2014.
- [18]Kobayashi, Masaki; Zochodne, Douglas W. Diabetic neuropathy and the sensory neuron: new aspects of pathogenesis and their treatment implications. *Journal of diabetes investigation*, 2018, 9.6: 1239-1254.
- [19]Azpiroz, Fernando; Malagelada, Carolina. Diabetic neuropathy in the gut: pathogenesis and diagnosis. *Diabetologia*, 2016, 59.3: 404-408.,
- [20]Sloan, Gordon; Selvarajah, Dinesh; Tesfaye, Solomon. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nature Reviews Endocrinology*, 2021, 17.7: 400-420.
- [21]Oshitari, Toshiyuki. The pathogenesis and therapeutic approaches of diabetic neuropathy in the retina. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22.16: 9050.
- [22]Zhou, Ting, et al. Diabetic corneal neuropathy: pathogenic mechanisms and therapeutic strategies. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 816062.
- [23]Thomas, P. K. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*, 1997, 46.Supplement_2: S54-S57.
- [24]Cundy, Tim; Holden, Andrew; Stallworthy, Elizabeth. Early worsening of diabetic nephropathy in type 2 diabetes after rapid improvement in chronic severe hyperglycemia. *Diabetes Care*, 2021, 44.3: e55-e56.
- [25]Broadhead, Devin Y.; Devenport, Stephen B. Sensorimotor polyneuropathy in a diabetic patient after rapid overcorrection of chronic hyperglycemia. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, 2021, 9: 23247096211051927.

- [26] Querol, Luis, et al. Systematic literature review of burden of illness in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Journal of neurology*, 2021, 268: 3706-3716.
- [27] Pegat, Antoine, et al. Motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in 17 patients: clinical characteristics, electrophysiological study, and response to treatment. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2020, 25.2: 162-170.
- [28] Kuwabara, Satoshi; Misawa, Sonoko. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Myelin: Basic and Clinical Advances*, 2019, 333-343.
- [29] Mohseni, Simin. Hypoglycemic neuropathy. *Acta neuropathologica*, 2001, 102: 413-421.
- [30] Freeman, Roy. Diabetic autonomic neuropathy. *Handbook of clinical neurology*, 2014, 126: 63-79.
- [31] Yale, Jean-Francois, et al. Hypoglycemia. *Canadian journal of diabetes*, 2018, 42: S104-S108.
- [32] Callaghan, Brian C.; Price, Ray S.; Feldman, Eva L. Distal symmetric polyneuropathy in 2020. *Jama*, 2020, 324.1: 90-91.
- [33] England, J. D., et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). *Muscle & nerve*, 2009, 39.1: 116-125.
- [34] Jasmin, R., et al. Clinical and electrophysiological characteristics of symmetric polyneuropathy in a cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*, 2015, 24.3: 248-255.
- [35] Tracy, Jennifer A., et al. Nerve pathology distinguishes focal motor chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy from multifocal motor neuropathy. *Journal of clinical neuromuscular disease*, 2020, 22.1: 1-10.
- [36] Guimarães-Costa, Raquel; Bombelli, Francesco; Léger, Jean-Marc. Multifocal motor neuropathy. *La Presse Médicale*, 2013, 42.6: e217-e224.
- [37] Beadon, Katie; Léger, Jean-Marc. Multifocal motor neuropathy. *Dysimmune Neuropathies*, 2020, 85-108.
- [38] Terzi, Murat, et al. Diyabetik nöropati. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2009, 21.1.
- [39] Kaplan, Yüksel, et al. Diyabetik Polinöropati için Risk Faktörleri. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*, 2014, 51.1.

- [40] Bansal, V.; Kalita, J.; Misra, U. K. Diabetic neuropathy. *Postgraduate medical journal*, 2006, 82.964: 95-100.
- [41] Uzuner, Bora; Ketenci, Sertaç; Salbaş, Ender. *Diyabetik nöropatiye genel yaklaşım*. 2020.
- [42] Hartemann, A., et al. Painful diabetic neuropathy: diagnosis and management. *Diabetes & metabolism*, 2011, 37.5: 377-388.
- [43] Ang, Lynn, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Current diabetes reports*, 2014, 14: 1-15.
- [44] Nisar, Muhammad Umer, et al. Association of diabetic neuropathy with duration of type 2 diabetes and glycemic control. *Cureus*, 2015, 7.8.
- [45] Bril, Vera. Treatments for diabetic neuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2012, 17: 22-27.
- [46] Loprinzi, Paul D.; Hager, Kathy K.; Ramulu, Pradeep Y. Physical activity, glycemic control, and diabetic peripheral neuropathy: a national sample. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2014, 28.1: 17-21.
- [47] Białek, Małgorzata; Rutkowska, Jarosława. The importance of γ -linolenic acid in the prevention and treatment. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*, 2015, 69: 892-904.
- [48] Youn, Kumju; Lee, Seonah; Jun, Mira. Gamma-linolenic acid ameliorates A β -induced neuroinflammation through NF- κ B and MAPK signalling pathways. *Journal of functional foods*, 2018, 42: 30-37.
- [49] Tasset, Inmaculada, et al. Protective Effect of Borage Seed Oil and Gamma Linolenic Acid on DNA: In Vivo and In Vitro Studies. 2013.
- [50] Papanas, Nikolaos; Ziegler, Dan. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2014, 15.18: 2721-2731.
- [51] Abubaker, Saleh A., et al. Effect of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy: a systematic review. *Cureus*, 2022, 14.6.
- [52] Messerli, Franz H., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: to use or not to use?. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 71.13: 1474-1482.
- [53] Podar, Toomas; Tuomilehto, Jaakko. The role of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in the management of diabetic complications. *Drugs*, 2002, 62: 2007-2012.

- [54] Didangelos, Triantafyllos, et al. Efficacy of administration of an angiotensin converting enzyme inhibitor for two years on autonomic and peripheral neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 2017.
- [55] Schemmel, Kate E.; Padiyara, Rosalyn S.; D'souza, Jennifer J. Aldose reductase inhibitors in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2010, 24.5: 354-360.
- [56] Singh Grewal, Ajmer, et al. Updates on aldose reductase inhibitors for management of diabetic complications and non-diabetic diseases. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 2016, 16.2: 120-162.
- [57] Croze, Marine L.; Soulage, Christophe O. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*, 2013, 95.10: 1811-1827.
- [58] Dinicolantonio, James J.; O'keefe, James H. Myo-inositol for insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes. *Open Heart*, 2022, 9.1: e001989.
- [59] Zychowska, Magdalena, et al. Mechanisms and pharmacology of diabetic neuropathy—experimental and clinical studies. *Pharmacological Reports*, 2013, 65.6: 1601-1610.
- [60] Calabek, Bernadette; Callaghan, Brian; Feldman, Eva L. Therapy for diabetic neuropathy: an overview. *Handbook of clinical neurology*, 2014, 126: 317-333.
- [61] AZMI, Shazli, Et Al. An Update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy. *F1000Research*, 2019, 8.
- [62] Berdal, Margrete; Jenssen, Trond Geir. Effects of AGE inhibition with aminoguanidine in a diabetic db/db mouse wound model. 2014.
- [63] Luo, Dawei; Fan, Ying; Xu, Xun. The effects of aminoguanidine on retinopathy in STZ-induced diabetic rats. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2012, 22.13: 4386-4390.
- [64] Nagai, Ryoji, Et Al. Chelation: a fundamental mechanism of action of AGE inhibitors, AGE breakers, and other inhibitors of diabetes complications. *Diabetes*, 2012, 61.3: 549-559.
- [65] Bansal, Dipika, et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. *Pain physician*, 2013, 16: E705-E714.

- [66]Khdour, Maher R. Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2020, 72.7: 863-872.
- [67]Zakin, Elina; Abrams, Rory; Simpson, David M. Diabetic neuropathy. In: *Seminars in neurology*. Thieme Medical Publishers, 2019. p. 560-569.
- [68]Geraldes, Pedro; King, George L. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circulation research*, 2010, 106.8: 1319-1331.
- [69]Pan, Deng; Xu, Lin; Guo, Ming. The role of protein kinase C in diabetic microvascular complications. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 973058.
- [70]Aiello, Lloyd Paul, Et Al. Oral protein kinase c β inhibition using ruboxistaurin: efficacy, safety, and causes of vision loss among 813 patients (1,392 eyes) with diabetic retinopathy in the Protein Kinase C β Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study and the Protein Kinase C β Inhibitor-Diabetic Retinopathy Study 2. *Retina*, 2011, 31.10: 2084-2094.
- [71]Živković, S. Intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic disorders. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2016, 133.2: 84-96.
- [72]Lünemann, Jan D.; Quast, Isaak; Dalakas, Marinos C. Efficacy of intravenous immunoglobulin in neurological diseases. *Neurotherapeutics*, 2016, 13.1: 34-46.
- [73]Robinson, Christopher, et al. A look at commonly utilized serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in chronic pain. *Health Psychology Research*, 2022, 10.2.
- [74]Lee, Yee-Chi; Chen, Phoon-Ping. A review of SSRIs and SNRIs in neuropathic pain. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2010, 11.17: 2813-2825.
- [75]Callaghan, Brian C., et al. Diabetic neuropathy: what does the future hold?. *Diabetologia*, 2020, 63: 891-897.
- [76]WONG, Man-Chun; CHUNG, Joanne WY; WONG, Thomas KS. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *Bmj*, 2007, 335.7610: 87.
- [77]Dean, Patrick G., et al. Pancreas transplantation. *Bmj*, 2017, 357.
- [78]Gruessner, Rainer Wg; Gruessner, Angelika C. The current state of pancreas transplantation. *Nature Reviews Endocrinology*, 2013, 9.9: 555-562.
- [79]Mittal, S.; Gough, S. C. L. Pancreas transplantation: a treatment option for people with diabetes. *Diabetic medicine*, 2014, 31.5: 512-521.
- [80]Yang, Xi Ding, et al. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. *Experimental and therapeutic medicine*, 2019, 17.3: 1963-1976.

- [81] Javed, Saad, et al. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Therapeutic advances in chronic disease*, 2015, 6.1: 15-28.
- [82] Karakaş, Sibel Asi; Gönültaş, Nermin; Okanlı, Ayşe. Vardiyali çalışan hemşirelerde uyku kalitesi. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2017, 4.1: 17-26.
- [83] Önler, Ebru. Cerrahi birimlerde yatan hastalarda uyku kalitesi. *Florence Nightingale Journal of Nursing*, 2008, 16.62: 114-121.
- [84] Aktaş, Hakkı, et al. Yetişkinlerde fiziksel aktivite düzeyi ve uyku kalitesi ile ilişkili faktörlerin araştırılması. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2015, 8.2: 60-70.
- [85] Sarı, Özge Yavuz, et al. Bir üniversitenin yurttan kalan öğrencilerinde uyku kalitesi ve etkileyen bazı faktörler. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 2015, 14.2.
- [86] Mendonça, Fábio, et al. A review of approaches for sleep quality analysis. *Ieee Access*, 2019, 7: 24527-24546.
- [87] Krystal, Andrew D.; Edinger, Jack D. Measuring sleep quality. *Sleep medicine*, 2008, 9: S10-S17.
- [88] Landry, Glenn J.; Best, John R.; Liu-Ambrose, Teresa. Measuring sleep quality in older adults: a comparison using subjective and objective methods. *Frontiers in aging neuroscience*, 2015, 7: 166.
- [89] Kaplan, Katherine A., et al. When a gold standard isn't so golden: Lack of prediction of subjective sleep quality from sleep polysomnography. *Biological psychology*, 2017, 123: 37-46.
- [90] Svetnik, Vladimir, et al. How well can a large number of polysomnography sleep measures predict subjective sleep quality in insomnia patients?. *Sleep medicine*, 2020, 67: 137-146.
- [91] Aılı, Katarina, et al. Reliability of actigraphy and subjective sleep measurements in adults: the design of sleep assessments. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2017, 13.1: 39-47.
- [92] Locihová, Hana, et al. Sleep quality assessment in intensive care: actigraphy vs. Richards-Campbell sleep questionnaire. *Sleep Science*, 2020, 13.04: 235-241.
- [93] Keskin, Necla; Tamam, Lut. Uyku bozuklukları: Sınıflama ve tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2018, 27.2: 241-260.

- [94] Ursavaş, Ahmet. Yeni uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-3) uykuda solunum bozukluklarında neler değişti. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 2014, 2.2: 139-151.
- [95] Chokroverty, Sudhansu. Overview of sleep & sleep disorders. *Indian Journal of Medical Research*, 2010, 131.2: 126-140.
- [96] Tan, Nicholas YQ, et al. Associations between sleep duration, sleep quality and diabetic retinopathy. *PLoS One*, 2018, 13.5: e0196399.
- [97] Choi, Dugyun, et al. Association between sleep quality and painless diabetic peripheral neuropathy assessed by current perception threshold in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2021, 45.3: 358.
- [98] Naranjo, Cristina, et al. Relationship between diabetic neuropathic pain and comorbidity. Their impact on pain intensity, diabetes complications and quality of life in patients with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 2020, 165: 108236.
- [99] Goysal, Yudy, et al. The relationship between the severity of peripheral diabetic neuropathy and sleep quality in type 2 diabetic mellitus patients. *Medicina Clínica Práctica*, 2021, 4: 100210.
- [100] Choi, Dugyun, et al. Association between sleep quality and painless diabetic peripheral neuropathy assessed by current perception threshold in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2021, 45.3: 358.
- [101] Igharo, Denver, et al. Skin biopsy reveals generalized small fibre neuropathy in hypermobile Ehlers–Danlos syndromes. *European Journal of Neurology*, 2023, 30.3: 719-728.
- [102] Serhiyenko, Victoria A.; Serhiyenko, Alexandr A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World journal of diabetes*, 2018, 9.1: 1.
- [103] Lankhorst, Stephanie, et al. The impact of autonomic dysfunction on peri-operative cardiovascular complications. *Anaesthesia*, 2015, 70.3: 336-343.
- [104] Obayashi, Kenji; Saeki, Keigo; Kurumatani, Norio. Gender differences in the association between objective sleep quality and leukocyte count: The Heijo-Kyo cohort. *Physiology & behavior*, 2016, 164: 19-24.
- [105] Fang, Shih-Hua, et al. Associations between sleep quality and inflammatory markers in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 2016, 246: 154-160.

- [106] De Heredia, Fátima Pérez, et al. Self-reported sleep duration, white blood cell counts and cytokine profiles in European adolescents: the HELENA study. *Sleep Medicine*, 2014, 15.10: 1251-1258.
- [107] Zhang, Yijia, et al. Association of magnesium intake with sleep duration and sleep quality: findings from the Cardia study. *Sleep*, 2022, 45.4: zsab276.
- [108] Nielsen, Forrest H.; Johnson, Luann K.; Zeng, Huawei. Magnesium supplementation improves indicators of low magnesium status and inflammatory stress in adults older than 51 years with poor quality sleep. *Magnesium Research*, 2010, 23.4: 158-168.
- [109] Chan, Vicky; Lo, Kenneth. Efficacy of dietary supplements on improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *Postgraduate medical journal*, 2022, 98.1158: 285-293.
- [110] Alkhatatbeh, Mohammad J.; Abdul-Razzak, Khalid K.; Khwaileh, Hala N. Poor sleep quality among young adults: The role of anxiety, depression, musculoskeletal pain, and low dietary calcium intake. *Perspectives in Psychiatric Care*, 2021, 57.1: 117-128.
- [111] Carbone, Elvira Anna, et al. Sleep disturbances in generalized anxiety disorder: the role of calcium homeostasis imbalance. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2023, 20.5: 4431.
- [112] Fallah, Melika; Askari, Gholamreza; Asemi, Zatollah. Is vitamin D status associated with depression, anxiety and sleep quality in pregnancy: a systematic review. *Advanced Biomedical Research*, 2020, 9.1: 32.
- [113] Hejazian, Seyyedeh Mina, et al. The association of sleep quality and vitamin D levels in hemodialysis patients. *BioMed Research International*, 2021, 2021: 1-7.
- [114] He, Weilei; Ruan, Yiting. Poor sleep quality, vitamin D deficiency and depression in the stroke population: A cohort study. *Journal of affective disorders*, 2022, 308: 199-204.
- [115] Madrid-Valero, Juan J., et al. Age and gender effects on the prevalence of poor sleep quality in the adult population. *Gaceta sanitaria*, 2017, 31: 18-22.
- [116] Chang, Ae Kyung; Choi, Jinyi. Predictors of sleep quality among young adults in Korea: gender differences. *Issues in Mental Health Nursing*, 2016, 37.12: 918-928.

- [117] Kodakandla, Krishna; Maddela, Gopinath; Shahid, Mohammed. Factors influencing sleep quality and its impact on glycemic control in patients with type II diabetes mellitus-a hospital based cross sectional study. *Diabetes*, 2016, 17: 19.
- [118] Keskin, Ahmet, et al. Effects of sleep disorders on hemoglobin A1c levels in type 2 diabetic patients. *Chinese medical journal*, 2015, 128.24: 3292-3297.
- [119] Goysal, Yudy, et al. The relationship between the severity of peripheral diabetic neuropathy and sleep quality in type 2 diabetic mellitus patients. *Medicina Clínica Práctica*, 2021, 4: 100210.
- [120] Abu-Shennar, Jawad Ahmad; Bebis, Hatice Bebis; Bayraktar, Nurhan Bayraktar. Sleep Quality and Diabetic Peripheral Neuropathy among Patients with Type 2 Diabetes: A Cross-sectional Survey in Jordan. 2020.
- [121] Gdl, Serdar. *Prediyabetik Hastalarda Polinöropati Varlığının Elektronrografik Değerlendirilmesi*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi. 2009.
- [122] Sforza, C., et al. EMG analysis of trapezius and masticatory muscles: experimental protocol and data reproducibility. *Journal of Oral Rehabilitation*, 2011, 38.9: 648-654.
- [123] Őalva T, Güllüoğlu MA, Kaya M, zdemir KU. Maltepe niversitesi tıp fakültesi 1. ve 6. sınıf ğrencilerinde uyku kalitesi ve etkileyen faktörler. *Maltepe Tıp Dergisi*. 2020;12(2):27-33.