



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI**

**DİYABETİK NÖROPATİNİN AYAK PLANTAR BASINÇ
ALANLARINA ETKİLERİ VE NLRP3 İNFLAMAZOM
AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. Elif Melis BALOĞLU AKYOL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ersin AKARSU

**GAZİANTEP
ŞUBAT 2025**



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI**

**DİYABETİK NÖROPATİNİN AYAK PLANTAR BASINÇ
ALANLARINA ETKİLERİ VE NLRP3 İNFLAMAZOM
AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİ**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Uzm. Dr. Elif Melis BALOĞLU AKYOL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ersin AKARSU

GAZİANTEP
ŞUBAT 2025

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA BİLİM DALI

DİYABETİK NÖROPATİNİN AYAK PLANTAR BASINÇ ALANLARINA
ETKİLERİ VE NLRP3 İNFLAMAZOM AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİ

Uzm. Dr. Elif Melis BALOĞLU AKYOL
28/02/2025

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Yan Dal Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Mustafa ARAZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Yan Dal Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Ersin AKARSU
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mustafa ARAZ
2. Prof. Dr. Ersin AKARSU
3. Prof. Dr. Suzan TABUR

YEDEK JÜRİ:

1. Doç. Dr. Zeynel Abidin SAYİNER
2. Prof. Dr. Umut ELBOĞA

I. TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın fikir aşamasından itibaren her adımında rehberlik eden, bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren; yan dal eğitimim boyunca kazandırdığı bilgi birikimi, vizyon ve bilimsel bakış açısıyla gelişimime büyük katkı sağlayan; eğitim sürecimdeki desteği ve yol göstericiliğiyle akademik yolculuğumu daha anlamlı ve keyifli hale getiren tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Ersin AKARSU'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca sundukları destek, bilgi ve katkıları için Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Mustafa ARAZ, Prof. Dr. Suzan TABUR ve Doç. Dr. Zeynel Abidin SAYİNER'e teşekkürlerimi sunarım.

Yan dal eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum fellow arkadaşlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreter arkadaşlarıma ve tüm personel arkadaşlarıma destekleri ve samimiyetleri için teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, destekleri ve sevgileriyle bana güç veren canım aileme teşekkür ederim.

Hayatımın her anında sevgisini, ilgisini, desteğini ve sabrını eksik etmeyen, tanıştığımız günden beri her kararında yanımda olup bana inanan, Endokrinoloji ve Metabolizma yan dalını kazanmamdan bu alandaki eğitim sürecime kadar hayallerime ulaşırken en büyük destekçim ve yol arkadaşım olan sevgili eşim Ahmet'e teşekkür ederim.

Ve son olarak varlığıyla bana neşe veren, geleceğe dair en büyük umudum, motivasyon kaynağım, canım oğlum Özgür'e teşekkür ederim...

Şubat-2025

Uzm. Dr. Elif Melis BALOĞLU AKYOL

II. ÖZET

Baloğlu Akyol EM. Diyabetik Nöropatinin Ayak Plantar Basınç Alanlarına Etkileri ve NLRP3 İnflamazom Aktivitesiyle İlişkisi. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, Gaziantep 2025.

Amaç: Diyabetik nöropati diyabetik ayak ülseri gelişme riskini artırır. Periferik sinir dejenerasyonu ayağın biyomekaniği, plantar basınç dağılımı ve yürüme parametrelerinde değişikliklere yol açarak ülser oluşumuna zemin hazırlayabilir. NLRP3 inflamazomunun diyabet ve komplikasyonlarının patogeneğinde rol oynadığı bildirilmiştir. Bu çalışmada diyabetik periferik nöropatinin plantar basınç dağılımı ve yürüme analizi parametrelerine etkisini belirlemeyi, NLRP3 düzeylerinin nöropati şiddeti ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Mart-Eylül 2024 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğine başvuran 18-65 yaş arasında 193 diyabet hastası ve diyabeti olmayan 34 birey dahil edildi. Hastalar semptom ve muayene anketleri ile nöropati yok, hafif, orta şiddette ve şiddetli nöropati gruplarına ayrıldı. Katılımcıların yürüme analizi ve plantar basınç verilerinin yanı sıra tam kan sayımı, HbA1c, spot idrarda albümin/kreatinin oranı ve diğer rutin biyokimyasal tetkikleri değerlendirildi. Diyabetli grupların elektromiyografi (EMG) bulguları ve çalışmaya katılan tüm bireylerin NLRP3 düzeyleri analiz edildi. Çalışma grupları yürüme analizi parametreleri, plantar basınç dağılımı, elektromiyografi bulguları ve NLRP3 düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 227 katılımcının 134'ü (% 59) kadın olup, yaş ortalaması 51±10 yıl ve ortalama hastalık süresi 12,9±7,5 yıl olarak bulundu. Nöropati şiddeti arttıkça hastalık süresi, hipertansiyon, hiperlipidemi, retinopati, albuminüri ve makrovasküler hastalık sıklığında anlamlı artış görüldü ($p<0,05$). Nöropati şiddetlendikçe ortalama plantar basınç ve ön ayak yük oranında anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0,05$). Maksimum plantar basınç değerleri en yüksek şiddetli nöropati grubunda tespit edilmesine rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Diyabetik ayak ülseri öyküsü olan bireylerde sol ön ayak yük oranı daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Adım uzunluğu, çift adım uzunluğu ve yürüme hızının nöropati şiddeti arttıkça azaldığı görüldü, ancak şiddetli nöropati grubunda adım genişliği daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubunda NLRP3 düzeyinin daha yüksek olduğu görüldü. Hasta yaşı ile NLRP3 düzeyi arasında negatif korelasyon gözlemlendi. Metformin, insülin ve dipeptidil peptidaz-4 (DPP4) inhibitörü kullananlarda NLRP3 düzeyleri daha düşük bulundu. Sol peroneal sinir amplitüdü ve her iki tibial sinir amplitüdü ile NLRP3 düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Sonuç: Diyabetik periferik nöropati şiddetinin artması, ortalama plantar basınç ve ön ayak yük oranında artışa yol açarak ayak biyomekaniğini olumsuz etkilemektedir. Buna bağlı olarak, yürüme analizi bulgularında belirgin değişiklikler görülmektedir. Diyabetik periferik nöropatisi olan bireylerin yürüme analizi bulgularıyla değerlendirilmesi ülser riskini belirlemek açısından oldukça önemli gözükmektedir. Öte yandan, diyabetik nöropatili hastalarda kontrol grubuna kıyasla serum NLRP3 düzeyinin daha düşük olması veya diğer deyişle sağlıklı bireylerde NLRP3 düzeyinin daha yüksek olması, belli düzeyde NLRP3 aktivasyonunun homeostatik mekanizmaların düzenlenmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik nöropati, plantar basınç, yürüme analizi, sinir amplitüdü



III. ABSTRACT

Baloğlu Akyol EM. Effects of Diabetic Neuropathy on Foot Plantar Pressure Areas and Its Relationship with NLRP3 Inflammasome Activity. Gaziantep University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolism, Subspecialty Thesis Gaziantep, 2025.

Objective: Diabetic neuropathy increases the risk of developing diabetic foot ulcers. Peripheral nerve degeneration may lead to changes in foot biomechanics, plantar pressure distribution and gait parameters, which may predispose to ulcer formation. NLRP3 inflammasome has been reported to play a role in the pathogenesis of diabetes and its complications. In this study, we aimed to determine the effect of diabetic peripheral neuropathy on plantar pressure distribution and gait analysis parameters and to evaluate the relationship between NLRP3 levels and neuropathy severity.

Materials and Methods: Between March and September 2024, 193 diabetic patients aged 18-65 years and 34 non-diabetic individuals admitted to the Gaziantep University Endocrinology and Metabolism Outpatient Clinic were included in the study. Patients were divided into no neuropathy, mild, moderate, and severe neuropathy groups with symptom and examination questionnaires. In addition to gait analysis and plantar pressure data, complete blood count, HbA1c, albumin/creatinine ratio in spot urine, and other routine biochemical tests were evaluated. Electromyography (EMG) findings of the diabetic groups and NLRP3 levels of all study participants were analyzed. Study groups were compared in terms of gait analysis parameters, plantar pressure distribution, electromyography findings, and NLRP3 levels.

Results: Of the 227 participants, 134 (59%) were women, with a mean age of 51 ± 10 years and a mean disease duration of 12.9 ± 7.5 years. As neuropathy severity increased, the frequency of disease duration, hypertension, hyperlipidemia, retinopathy, albuminuria, and macrovascular disease increased significantly ($p < 0.05$). A significant increase was observed in mean plantar pressure and forefoot load ratio as neuropathy became more severe ($p < 0.05$). Although maximum plantar pressure values were highest in the severe neuropathy group, this difference was not statistically significant ($p > 0.05$). The left forefoot load ratio was found to be higher in individuals with a history of diabetic foot ulcer ($p < 0.05$). Step length, double stride length, and walking speed decreased with increasing neuropathy severity, but step width was found to be higher in the severe neuropathy group ($p < 0.05$). NLRP3 level was higher in the control group. A negative correlation was observed between patient age and NLRP3 level. NLRP3 levels were lower in metformin, insulin, and dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor users. Left peroneal nerve amplitude and both tibial nerve amplitudes were positively correlated with NLRP3 levels.

Conclusion: Increased severity of diabetic peripheral neuropathy leads to an increase in mean plantar pressure and forefoot load ratio, negatively affecting foot biomechanics. Accordingly, significant changes are observed in gait analysis findings. Evaluation of individuals with diabetic peripheral neuropathy with gait analysis findings seems to be very important in terms of determining ulcer risk. On the other hand, lower serum NLRP3 levels in patients with diabetic neuropathy compared to the control group or, in other words, higher NLRP3 levels in healthy individuals suggest that a certain level of NLRP3 activation may play a role in the regulation of homeostatic mechanisms.

Keywords: Diabetic neuropathy, plantar pressure, gait analyses, nerve amplitude, NLRP3



IV. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	i
II. ÖZET	ii
III. ABSTRACT	iv
IV. İÇİNDEKİLER	vi
V. SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
VI. ŞEKİLLER.....	xi
VII. TABLOLAR.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diabetes Mellitus.....	3
2.1.1. Tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	3
2.1.3. Tanı Kriterleri	4
2.1.4. Sınıflandırma	4
2.1.5. Prediyabet ve Diabetes Mellitus Taraması	8
2.1.6. Tedavi	9
2.2. Diabetes Mellitus Komplikasyonları.....	10
2.2.1. Akut Komplikasyonlar	10
2.2.2. Kronik Komplikasyonlar	10
2.3. Diyabetik Nöropati	10
2.3.1. Diyabetik Nöropati Patogenezi.....	13
2.3.2. Diyabetik Nöropati Tanısı	15
2.3.3. Diyabetik Nöropati Tedavisi	19
2.4. Yürüme Analizi İncelemesi ve Plantar Basınç Ölçümü.....	20
2.5. Nod-Like Receptor Pyrin Domain Containing 3 (NLRP3) inflamazomu.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Çalışma Dizaynı	27
3.2. Veri Toplama ve Hastaların Değerlendirilmesi	28
3.3. İstatiksel Analiz.....	31
4. BULGULAR	32

5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
7. KAYNAKLAR	70



V. SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ADA:	Amerikan Diyabet Derneği
ADP:	Adenozin Difosfat
AGEs:	İleri Glikasyon Son Ürünleri
AIM2:	Absent-in-Melanoma 2
ALT:	Alanin Amino Trasferaz
Anti-GAD:	Anti-Glutamik Asit Dekarboksilaz
APG:	Açlık Plazma Glukozu
ASC:	CARD İçeren Apoptoz İlişkili Speck Benzeri Protein
AST:	Aspartat Amino Trasferaz
ATP:	Adenozin Trifosfat
BAG:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
CARD:	C-Terminal Kaspaz Uyarıcı Bölge
CMV:	Sitomegalovirus
CRP:	C Reaktif Protein
DAMP:	Hasarla İlişkili Moleküler Pattern
DASH:	Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımları
dl:	Desilitre
DM:	Diabetes Mellitus
DPN:	Diyabetik periferik nöropati
DPP4:	Dipeptidil Peptidaz-4
EAPM:	European Alliance for Personalised Medicine
EMG:	Elektromiyografi
ESR:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
g:	Gram
GABA:	Gaba aminobütirik asit
GDM:	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GFR:	Glomerüler filtrasyon hızı
GLP-1:	Glukagon like peptid-1
GSDMD:	Gasdermin D
HbA1c:	Hemoglobin A1c
HDL:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HLA:	Human lökosit antijen
Hz:	Hertz
IAA:	Anti-insülin antikör
IADPSG:	Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grubu
ICA:	İslet Cell Antikoru
IFI16:	İnterferon gama indüklenebilir protein 16

IL-1 β :	İnterlökin-1beta
IL-6:	İnterlökin-6
IL-18:	İnterlökin-18
IWGDF:	Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
kg:	Kilogram
LADA:	Erişkinlerde Latent Otoimmün Diyabet
LDL:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPS:	Lipopolisakkarit
LRR:	Lösin açısından zengin tekrar
m ² :	metrekare
mg:	Miligram
mmol:	Milimol
MNTT:	Michigan Nöropati Tarama Testi
MODY:	Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet Formları
mRNA:	Messenger RNA
N:	Newton
NACHT:	Nükleotid bağlanma ve oligomerizasyon bölgesi, Apoptoz inhibitör bölgesi, Hücre ölümü bölgesi, Heterojen tekrarlar bölgesi ve Transaktivatör bölgesi
NADPH:	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
Na ⁺ /K ⁺ -ATPaz:	Sodyum-Potasyum Adenozin Trifosfataz
NCS:	Sinir İleti Çalışmaları
NE:	Norepinefrin
NF- κ B:	Nükleer Faktör Kappa Beta
NK:	Doğal öldürücü
NLRC4:	NLR ailesi CARD domain içeren protein 4
NLRP3:	Nod-like Receptor Pyrin Domain Containing 3
NOD:	Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı
NMDA:	N-metil-D-aspartat
NO:	Nitrik Oksid
OGTT:	Oral glukoz tolerans testi
PAH:	Periferik Arter Hastalığı
PAI-1:	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PAMPS:	Patojen İlişkili Moleküler Pattern
PARP:	Poli (ADP-riboz) Polimeraz
PKOS:	Polikistik Over Sendromu
PRR:	Pattern Tanıma Reseptörleri
PYD:	Pirin Domain
RAGE:	İleri Glikasyon Son Ürünleri
ROS:	Reaktif Oksijen Türleri
SGLT-2:	Sodyum-glukoz kotransporter

SNRI:	Selektif Norepinefrin Gerilim İnhibitörü
SVH:	Serebrovasküler Hastalık
TGF-beta:	Transforming Growth Faktor-beta
TNF-alfa:	Tümör nekrozis faktör-alfa
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
TURDEP:	Türkiye Diyabet Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyoloji Çalışması
TXNIP:	Tiyoredoksin ile Etkileşen Protein
UKST:	Birleşik Krallık Tarama Testi
YRG:	Yüksek Risk Grubu



VI. ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Diyabetik nöropati patofizyolojisi	15
Şekil 2.2. Yürüme Siklusu	21
Şekil 2.3. NLRP3 ve inflamazom yapısı	24
Şekil 3.1. EMG ünitesi	29
Şekil 3.2. Yürüme analizi ünitesi	30
Şekil 4.1. Hasta gruplarının dağılımı	32
Şekil 4.2. Grupların cinsiyet dağılımı	33
Şekil 4.3. Grupların yaş ortalaması dağılımı	33
Şekil 4.4. Grupların ortalama vücut ağırlığı	37
Şekil 4.5. Grupların ortalama boy uzunluğu	37
Şekil 4.6. Grupların ortalama BKİ değerleri	38
Şekil 4.7. Grupların yaş ve hastalık süresi ortalamaları	38
Şekil 4.8. Katılımcıların MNTT semptom anketi cevapları	40
Şekil 4.9. Yaş ile NLRP3 korelasyonu	55
Şekil 4.10. Antidiyabetik tedavi modaliteleri ile NLRP3 düzeyleri arasındaki ilişki	56

VII. TABLOLAR

Tablo 2.1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğerk bozukluklarında tanı kriterleri.....	4
Tablo 2.2. Gestasyonel diyabet taraması.....	6
Tablo 2.3. Diabetes Mellitusun etiyolojik sınıflaması	7
Tablo 2.4. Diyabet ve prediyabet taraması.....	8
Tablo 2.5. Glisemik kontrol hedefleri	10
Tablo 4.1. Grupların demografik verileri ve klinik özelliklerinin Ki-Kare Testi ile karşılaştırılması	34
Tablo 4.2. Katılımcılara ait antropometrik ölçümler ve laboratuvar parametrelerinin tanımlayıcı istatistikleri.....	35
Tablo 4.3. Çalışma gruplarının ortalama HbA1c değerlerinin tek yönlü anova testi ile karşılaştırılması	36
Tablo 4.4. Çalışma gruplarının ortalama GFR değerlerinin Kruskal-Wallis Testi ile karşılaştırılması	36
Tablo 4.5. MNTT fizik muayene formu bulguları	41
Tablo 4.6. Birleşik Krallık anket formu cevapları	42
Tablo 4.7. Birleşik Krallık muayene formu bulguları.....	42
Tablo 4.8. Diyabet gruplarında antidiyabetik tedavi modalitelerinin Ki-Kare testi ile karşılaştırılması	43
Tablo 4.9. Grupların plantar basınç ölçümlerinin tek yönlü anova testi bulguları	44
Tablo 4.10. Grupların plantar basınç ölçümlerinin Kruskal Wallis Testi ile analizi .	45
Tablo 4.11. Diyabetik ayak ülseri öyküsü olan ve olmayan bireylerde ayak basınçlarının Bağımsız Örneklem T Testi ile karşılaştırılması	46
Tablo 4.12. Diyabetik ayak ülseri öyküsü olan ve olmayan bireylerde ayak basınçlarının Mann Whitney U Testi ile karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.13. Grupların uzun plantar açı ve yürüme parametrelerinin tek yönlü ANOVA testi ile analizi	47
Tablo 4.14. Diyabetik ayak ülseri öyküsü ile uzun plantar açı arasındaki ilişkinin Mann-Whitney U Testi ile değerlendirilmesi	48

Tablo 4.15. Sağ uzun plantar açısı ile sağ ayak basınç parametreleri arasındaki ilişkinin Spearman Korelasyonu Analizi ile değerlendirilmesi.....	48
Tablo 4.16. Sol uzun plantar açısı ile sol ayak basınç parametreleri arasındaki ilişkinin Spearman Korelasyonu Analizi ile değerlendirilmesi.....	49
Tablo 4.17. Grupların yürüme analizi parametrelerinin Kruskal-Wallis Testi ile karşılaştırılması	50
Tablo 4.18. Nöropati şiddetine göre peroneal-fibula başı ileti hızlarının tek yönlü anova ile karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.19. Nöropati şiddetine göre tibial-popliteal fossa ileti hızlarının kruskal-wallis testi ile karşılaştırılması	51
Tablo 4.20. Nöropati şiddetine göre peroneal ve tibial sinir amplitüdlerinin tek yönlü anova ile karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.21. NLRP3 düzeylerinin kontrol grubu ve farklı nöropati şiddetine sahip hasta gruplarında Kruskal-Wallis Testi ile karşılaştırılması	53
Tablo 4.22. NLRP3 düzeylerinin cinsiyet, mikrovasküler komplikasyonlar ve diğer klinik parametreler arasındaki ilişkinin Mann-Whitney U Testi ile değerlendirilmesi	54
Tablo 4.23. NLRP3 düzeyleri ile peroneal ve tibial sinirlerin ileti hızlarının spearman korelasyon analizi sonuçları	56
Tablo 4.24. NLRP3 düzeyleri ile peroneal ve tibial sinir amplitüdlerinin spearman korelasyon analizi sonuçları	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik nöropati, diabetes mellitusun (DM) en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir (1). Diyabetik periferik nöropati (DPN) gelişiminde kötü glisemik kontrol, obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve B12 vitamini eksikliği önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Bu risk faktörlerinin erken dönemde yönetilmesi ve uygun tedavi stratejilerinin uygulanması DPN gelişimini önleyebilir (2). DPN hastalarının yaklaşık yarısı asemptomatik olabilir (2). Diyabetik periferik nöropati hem duyuşsal hem de motor sinir fonksiyonlarını etkileyerek çeşitli klinik semptomlarla kendini gösterebilir. Genellikle ayaklarda başlayarak proksimale doğru ilerleyen uyuşukluk, disestezi ve allodini gibi duyuşsal bozuklukların yanı sıra, motor sinir tutulumuna bağılı olarak kas güçsüzlüğü, atrofi, yürüyüş bozukluğu ve koordinasyon kaybı gelişebilir. Bu durum, hastaların günlük yaşam aktivitelerini önemli ölçüde kısıtlayarak yaşam kalitesinde belirgin bir düşüşe neden olmaktadır. (3). DPN hastalarında erken tanı konulup etkin tedavi edilmediğı takdirde diyabetik ayak ülseri gelişme riski artmaktadır.

Diyabetik periferik nöropatide periferik sinirlerde ilerleyici dejenerasyona bağılı olarak ayağın biyomekaniğinde, plantar basınç dağılımında ve yürüme parametrelerinde belirgin değışiklikler meydana gelmektedir (4). Bu değışiklikler yürüme analizi ve pedobarografik incelemelerle ortaya konmaktadır. Literatürde DPN'nin plantar basınç artışına yol açtığını belirten çok sayıda yayın mevcuttur. Özellikle hem ön hem de arka ayakta ortalama ve tepe basınçlarının arttığı, ancak bu artışın oransal olarak ön ayakta daha belirgin olduğu bildirilmiştir (5). Ayrıca, plantar basınç ölçümü ve dağılımı değılendirilirken ayak deformiteleri ve önceki diyabetik ayak ülseri öyküsünün de önemli faktörler olduğu vurgulanmaktadır. Diyabetik hastalarda, diyabetik nöropatinin erken evrelerinden itibaren plantar basınç dağılımının ve yürüme analizi bulgularının değılendirilmesi, olası diyabetik ayak ülseri oluşumunun ve buna bağılı komplikasyonların önlenmesi açısından klinik olarak önemli bir yaklaşım sunmaktadır.

Doğal bağışıklık sisteminde kritik bir rol oynayan NLRP3 inflamazomu, farklı inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde görev alan çok bileşenli bir protein kompleksidir. Enfeksiyonlar, metabolik stres ve hücreşel hasar gibi uyarıcılara yanıt

olarak aktive olur ve güçlü proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetikleyerek inflamatuvar süreçleri yönlendirir (6). Son yıllarda yapılan çalışmalar, NLRP3 inflamazomunun diyabet ve komplikasyonlarının patogeneğinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (7). NLRP3 inflamazom aktivasyonunun diyabetik nöropati gelişiminde etkili olduğu ve inflamatuvar süreçlerin sinir hasarına katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada, diyabetik nöropati şiddetinin plantar basınç dağılımı ve yürüme analizi bulguları üzerindeki etkisini değerlendirmeyi, NLRP3 düzeyi ile olan ilişkisini incelemeyi ve elde edilen bulguları nöropatisi olmayan diyabetik bireyler ve diyabeti olmayan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Tanımı

Diabetes Mellitus, mutlak ya da rölatif insülin eksikliği veya periferik dokularda insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan, çoklu organ tutulumuna neden olan, hiperglisemi ile seyreden bir karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozukluğudur (8,9). Diyabet, glisemik kontrolün yönetiminin ötesinde multifaktöriyel risk azaltmaya yönelik stratejileriyle sürekli tıbbi bakım gerektiren karmaşık, kronik bir durumdur (10).

2.1.2. Epidemiyolojisi

Diabetes Mellitus prevalansı dünya genelinde her yıl artış göstermektedir. Diyet alışkanlıklarına bağlı obezitenin de etkisiyle tip 2 diyabet prevalansında artış devam etmektedir (11). Tüm dünyada, 1980 yılında 108 milyon diyabetli yetişkin varken, 2014'te tahmini 422 milyon yetişkin diyabetle yaşıyordu. Diyabetin küresel yaygınlığı 1980'den günümüze neredeyse iki katına çıkarak yetişkin nüfusta % 4,7'den % 8,5'e yükseldi. Son on yılda, diyabet yaygınlığı düşük ve orta gelirli ülkelerde yüksek gelirli ülkelere göre daha hızlı arttı (12).

Ülkemizde 1997-1998 yılları arasında yürütülen TURDEP-I çalışmasında 24.788 erişkin hastada diyabet prevalansı % 7,2 ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) % 6,7 olarak bulunmuştur (13). 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında ise, 26.499 hasta incelenmiş; diyabet prevalansı % 16,5 ve yeni tanı diyabet olguları % 7,5 olarak bulunmuştur (14). 12 yıllık süre içinde diyabet prevalansının iki katına çıkması dikkat çekici bir bulgudur (15). 2019 yılında, dünya genelinde 463 milyon diyabet hastası olduğu ve küresel yetişkin nüfusun (20-79 yaş) % 9,3'ünü diyabetlilerin oluşturduğu bulunmuştur. Bu sayının 2030 yılında 578 milyona (% 10,2) ve 2045 yılında 700 milyona (% 10,9) çıkması beklenmektedir (16). Bu çalışmalar ülkemizde ve dünyada artan diyabet sıklığına ışık tutmuştur. Diyabet, yüksek komplikasyon oranları ile yaşam kalitesini ve beklentisini azaltan, tedavi ve izlem masrafları ile maliyetli bir hastalıktır. Diyabet ve komplikasyonlarının 2021'de küresel sağlık harcamalarında tahmini 966 milyar ABD dolarına neden olduğu ve yaklaşık 6,7 milyon yetişkinin diyabet veya komplikasyonları nedeniyle öldüğü

tahmin edilmektedir. Bu tüm nedenlere bağlı küresel ölümlerin % 12,2'sini oluşturmaktadır (15).

2.1.3. Tanı Kriterleri

Diabetes Mellitus tanısı açlık plazma glukoz (APG) değeri, 75 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında 2.saat PG düzeyi ve HbA1c değerleri ile konur. Klasik hiperglisemi semptomları (polüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, ağız kuruluğu vs) olan bir hastada rastgele PG düzeyinin 200 mg/dL olması da diyabet tanısı koydurur.

Tablo 2.1. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT	YRG	Ara hiperglisemi
APG (≥8 saat açlık)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-	
OGTT 2.saat PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-	
OGTT 1.saat PG (75 g glukoz)	≥209 mg/dl					≥155 mg/dl
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-	
HbA1c	≥6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	% 5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)	

İzole BAG: izole bozulmuş açlık glukozu, İzole BGT: izole bozulmuş glukoz toleransı, YRG: yüksek risk grubu

2.1.4. Sınıflandırma

Başlıca 4 alt tip olarak sınıflandırılmaktadır.

2.1.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Genellikle pankreas beta hücrelerinin immün aracılı yıkımı ile insülin sekresyonunun bozulması ve buna bağlı gelişen mutlak insülin eksikliği ile karakterize bir hastalıktır. Çoğu zaman genç yaşta ve zayıf hastalarda görülür ancak ileri yaşta da ortaya çıkabilmektedir. Beta hücre hasarına bağlı olarak zamanla insülin rezervi azalır ve sonuç olarak hasta insüline bağımlı hale gelir.

Erişkinlerde latent otoimmün diyabet (LADA) yetişkinlikte başlayan ve insülin sekresyon kaybının daha yavaş geliştiği otoimmün diyabettir. HLA (human leukocyte antigen) ve diyabet ilişkili otoantikorlar (Adacık hücre antikoru (ICA), insülin otoantikorları (IAA), glutamik asit dekarboksilaz antikoru (Anti-GAD, Anti-GAD65) gibi) tip 1 diabetes mellitus gelişiminin önemli belirleyicileridir. Genç yaşta antikor düzeyleri yüksektir ancak genellikle yaşla birlikte antikor titresi azalır. Tip 1 diyabette Coxsackie B, kabakulak ve sitomegalovirüs (CMV) maruziyeti doğrudan hücre yıkımı veya sitokinler aracılığıyla beta hücre yıkımına sebep olabilir. Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Addison hastalığı, vitiligo, pernisiyöz anemi gibi otoimmün hastalıklarla tip 1 diabetes mellitus arasında yakın ilişki bulunmaktadır (17).

2.1.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus veya yetişkin başlangıçlı diyabet olarak da bilinen tip 2 diabetes mellitus, tüm diyabet vakalarının yaklaşık % 90'ını oluşturur. Tip 2 diabetes mellitus hücresel sinyal ileti yollarının bozulmasına bağlı olarak insülin direnci, beta hücre fonksiyonunun progresif kaybı ve insülin sekresyonunun azalması ile karakterize bir hastalıktır.

İnsülin direnci genetik mutasyonlara ek olarak obezite, serbest yağ asitleri, çeşitli ilaçlar (glukokortikoidler, niasin vb) ve inflamatuvar durumların sonucu olarak da gelişebilir. Bunun sonucu olarak insülinin periferik dokularda glukozun hücre içine alınması ve enerji kaynağı olarak kullanılmasına ve karaciğerde glukoneogenezi baskılama etkilerine direnç oluşur. İnsülin direncinin etkileri beta hücrelerinin insülin rezervini aştığında hiperinsülinemi kompanse edilemez ve öncelikle bozulmuş glukoz toleransı, insülin sekresyonunun daha da azalması ve hepatik glukoz üretiminin artması ile diyabet tablosu gelişir (18).

Ailede diyabet öyküsü bulunanlarda, obezlerde, erişkinlerde ve ileri yaşlarda daha sık görülmektedir. Çoğu zaman kronik hafif hiperglisemi ile seyrederek ve yavaş ilerler. Kilo kaybı, bulanık görme, poliüri, polifaji gibi klasik semptomlar gelişene kadar genellikle tanı konulamaz (19). Ancak bilinmelidir ki; bu hastalarda henüz tanı almadıkları dönemde bile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyon gelişme riski artmıştır (19,20).

Patogenezinde obezitenin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir (21). Obezite özellikle genç ve orta yaşlı erişkinlerde tip 2 diyabete yatkınlığı arttırmaktadır. Sedanter yaşam, glisemik indeksi yüksek ve doymuş yağdan zengin beslenme artmış diyabet riski ile ilişkilidir (22). Bel çevresi veya bel-kalça oranı ile değerlendirilen visseral yağlanma artışı diyabet gelişiminde güçlü bir risk faktörüdür (22,23). Obezite pankreatik beta hücrelerin glukoz duyarlılığının azalmasına ve periferik dokularda insülin direnci gelişmesine neden olur. Obezitede adipoz doku artışının düşük doz sistemik inflamasyona yol açması, serbest yağ asidi metabolizmasında bozulmaya sebep olması ve karaciğerde trigliserid birikimine yol açmasının insülin direncine yol açtığı öne sürülmüştür. Adipoz dokudan salınan adipokinler interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarırlar ve inflamasyon belirteçlerindeki bu artış tip 2 diabetes mellitus insidansında artış ile korelasyon gösterir (24).

2.1.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gebelik öncesinde diyabet tanısı olmayan bir kadında gebelik sırasında meydana gelen ve gebeliğin sonlanması ile gerileyen anormal glukoz toleransı gestasyonel diyabet olarak tanımlanır. Patogenezinde gebelikte plasentadan salgılanan anti-insülin hormonların artışı ile oluşan insülin direnci ve pankreatik β -hücre fonksiyon bozukluğu bulunmaktadır. Gestasyonel diyabet taraması gebeliğin 24-28. haftalarında tek aşamalı veya iki aşamalı yöntemlerden biri kullanılarak yapılabilir (Tablo 2.2) (19).

Gestasyonel diyabet spontan abortus, fetal anomaliler, preeklampsi, fetal makrozomi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve neonatal respiratuar distres sendromu risklerindeki artış ile ilişkilidir (25).

Tablo 2.2. Gestasyonel diyabet taraması

		APG	1. saat PG	2. saat PG	3. saat PG
İki aşamalı test					
İlk aşama	50 g OGTT	-	≥ 140 mg/dl	-	-
İkinci aşama	100 g OGTT (≥ 2 patolojik değer tanı koydurur)	≥ 95 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 155 mg/dl	≥ 140 mg/dl
Tek aşamalı test					
IADPSG ve EAPM kriterleri	75 g OGTT	≥ 92 mg/dl	≥ 180 mg/dl	≥ 153 mg/dl	-

2.1.4.4. Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

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

Tablo 2.3. Diabetes Mellitusun etiyolojik sınıflaması

Tip 1 diabetes mellitus	
Tip 2 diabetes mellitus	
Gestasyonel diabetes mellitus	
Diğer spesifik diyabet tipleri	
<p>1. Beta hücre fonksiyonu genetik defektleri (monogenik diyabet formları)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MODY1, MODY2, MODY3, MODY4, MODY5, MODY6, MODY7, MODY8, MODY9, MODY10, MODY11, MODY13, MODY14 • Mitokondriyal DNA • Neonatal Diyabet • Diğerleri <p>2. İnsülin etkisindeki genetik defektler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leprechaunizm • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri <p>3. Pankreas ekzokrin hastalıkları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fibrokalküloz pankreatopati • Hemakromatoz • Kistik fibrozis • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri <p>4. Endokrinopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing • Feokromasitoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri 	<p>5. İlaç ve kimyasallar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atipik antipsikotikler • Antiviral ajanlar • Beta adrenerjik agonistler • Diazoksid • Fenitoin • Glukokortikoidler • Nikotinik asit • Proteaz inhibitörleri • Tiazidler • Statinler • Diğerleri <p>6. İmmun aracılı nadir diyabet formları</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti insülin reseptör antikoları • Stiff-Person sendromu • Diğerleri <p>7. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Myotonik distrofi • Porfiria • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram sendromu • Diğerleri <p>8. Enfeksiyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Konjenital rubella, CMV, coxakie B ve diğerleri

2.1.5. Prediyabet ve Diabetes Mellitus Taraması

Tip 2 Diabetes Mellitusun klinik semptomları başlamadan önce uzun süre asemptomatik seyrettiği bilinmektedir. Hastalığın prediyabet aşamasında tanınması ve gerekli önlemlerin alınması ile ileri dönemde diyabetik retinopati ve nefropati komplikasyonlarının gelişmesini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (26). Bu nedenle asemptomatik bireylerin diyabet ve prediyabet açısından taranması önerilmektedir.

Tablo 2.4. Diyabet ve prediyabet taraması

<p>≥ 35 yaş herkese 3 yılda bir APG ile diyabet taraması yapılmalıdır.</p>
<p>BKİ ≥25 kg/m² olan asemptomatik kişilerin, aşağıdaki risk gruplarından birine sahip olmaları halinde, daha genç yaşlardan itibaren ve daha sık (örneğin yılda bir kez) diyabet yönünden araştırılmaları gerekir.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Birinci ve ikinci derece yakınlarında diyabet bulunan kişiler • Diyabet prevalansı yüksek etnik gruplara mensup kişiler • Makrozomik bebek (≥4 kg) doğum öyküsü veya GDM tanısı almış kadınlar • Hipertansif bireyler (KB ≥140/90 mmHg) • Dislipidemikler (HDL-kol <35 mg/dl veya trigliserid ≥250 mg/dl) • Polikistik over sendromu (PKOS) • İnsülin direnci ile ilgili klinik hastalığı veya bulguları bulunan kişiler • Koroner, periferik veya serebral vasküler hastalığı bulunanlar • Düşük doğum tartılı doğan kişiler • Sedanter yaşam veya fizik aktivitesi düşük olan kişiler • Doymuş yağlardan zengin ve posa miktarı düşük beslenenler • Şizofreni hastaları ve atipik antipsikotik ilaç kullanan kişiler • Solid organ transplantasyonu yapılmış hastalar • Uzun süreli kortikosteroid ya da antiretroviral ilaç kullanan hastalar
<p>Daha önce prediyabet (BAG, BGT veya YRG) saptanan bireylerde yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.</p>
<p>GDM tanısı almış kadınlarda doğum sonrası diyabet saptanmasa da 3 yılda bir diyabet taraması yapılmalıdır.</p>

2.1.6. Tedavi

2.1.6.1. Fiziksel Aktivite ve Beslenme

Genç ve erişkin hastalara günlük en az 30 dakika düzenli fiziksel aktivite önerilir. Haftada en az 3 gün kas güçlendirme aktiviteleriyle birlikte orta-şiddetli yoğunlukta aerobik egzersiz önerilir. Diyabetli yaşlı yetişkinler için haftada 2-3 kez esneklik eğitimi ve denge eğitimi önerilir, bireysel tercihlere göre yoga ve tai chi eklenebilir (27).

Diyabetliler ve prediyabetliler için beslenme önerileri bireyselleştirilmelidir. Diyet lifli gıdalardan zengin ve rafine karbonhidrattan fakir olmalıdır. Karbonhidrat ihtiyacı öncelikle sebzelerden, meyvelerden, süttten, baklagillerden ve tam tahıllı gıdalardan karşılanmalıdır. Kilo kaybı istenen hastalarda mevcut kilosuna göre enerji ihtiyacı hesaplanmalı ve günlük gereksinimin 500-1000 kalori altı hedeflenmelidir (28).

Bazı prospektif kohort çalışmaları, Akdeniz diyeti ve DASH (Hipertansiyonu Durdurmak İçin Beslenme Yaklaşımları) gibi diyetlerin daha düşük tip 2 diyabet insidansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (27, 28).

2.1.6.2. Farmakolojik tedavi

Diyabetli olguların farmakolojik tedavisi planlanırken glisemik kontrol hedeflerine ek olarak hastanın eşlik eden diğer sorunları da göz önünde bulundurularak tedavi bireyselleştirilmelidir.

İnsülinin keşfi yaklaşık 100 yıl önce gerçekleşmiş olup o günden bugüne araştırma ve geliştirme anlamında önemini korumaktadır. İlk insülin hayvan pankreasından elde edilmiştir, günümüzde fizyolojiyi iyi şekilde taklit eden insülin analogları ve yeni tedaviler geliştirilmiştir. Tip 1 diyabet tedavisinde beta hücre fonksiyonu kaybedildiği için insülin tedavisi esastır (29). Hızlı etkili insülinler insülin aspart, insülin lispro, insülin glulizin; uzun etkili insülinler ise insülin detemir, insülin glarjin ve insülin degludektir.

Ülkemizde bulunan oral antidiyabetik ilaçlar; biguanidler, sülfonilüreler, meglitinidler, alfa glukozidaz inhibitörleri, dipeptidil peptidaz 4 (DPP4) inhibitörleri, amilin analogları, GLP-1 (glucagon like peptid-1) analogları, SGLT-2 (sodium-glucose co-transporter-2) inhibitörleri ve tiazolidindionlardır. Oral antidiyabetiklerin gebelikte kullanımı önerilmemektedir.

Tablo 2.5. Glisemik kontrol hedefleri

	Hedef	Gebelikte	
		İnsülin kullanmayan	İnsülin kullanan
HbA1c	≤% 7 (53 mmol/mol)	<% 6-6.5 (42-48 mmol/mol)	<% 6-6.5 (42-48 mmol/mol)
APG ve öğün öncesi PG	80-130 mg/dl	<95 mg/dl	70-95 mg/dl
1.saat PPG	-	<140 mg/dl	110-140 mg/dl
2.saat PPG	<160 mg/dl	<120 mg/dl	100-120 mg/dl

2.2. Diabetes Mellitus Komplikasyonları

2.2.1. Akut Komplikasyonlar

Diabetes Mellitusun akut komplikasyonları diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar durum, laktik asidoz ve hipoglisemidir.

2.2.2. Kronik Komplikasyonlar

2.2.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin makrovasküler komplikasyonları koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıktır.

2.2.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları retinopati, nefropati ve nöropatidir.

2.3. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati altta yatan başka neden olmaksızın diyabete bağlı ortaya çıkan periferik ve otonom sinirleri etkileyebilen bir klinik durumdur. Diyabetli kişilerde başka nedenlere bağlı da nöropati gelişebileceğinden ayırıcı tanı yapmak önemlidir. Diyabetik nöropati bir dışlama tanısıdır (30). Diyabetik nöropati, diyabetin en yaygın görülen komplikasyonudur ve tedavisi zordur (31). İyi glisemik ve metabolik kontrol ile gelişimi önlenabilir, geliştiği durumlarda ise erken tanı konması ve uygun şekilde tedavi edilmesi önemlidir. Diyabetik periferik nöropatinin neredeyse yarısı asemptomatik olabilir. Bu hastalara erken tanı konmaz ve koruyucu önlemler alınmaz ise hastalar diyabetik ayak ülseri ve amputasyon riski ile karşı karşıya kalır (30). Tip 1 diyabetlilere tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilere ise tanı anından itibaren her yıl nöropati taraması önerilmektedir. Taramada 10 g monofilament, 128 Hz diapozon testleri ve derin tendon refleksi muayenesinden yararlanır. Diyabetik nöropatinin yaygınlığı, tanıdan sonraki 1 yıl içinde % 7 iken,

25 yıldan uzun süredir diyabeti olanlarda % 50'ye kadar yükselmektedir (32). Subklinik düzeyde nöropatik bozuklukları olan hastalar da göz önüne alındığında yaygınlık % 90'ları bulabilmektedir.

Diyabetik nöropatilerin sınıflandırılması aşağıdaki gibidir (33):

- A. Distal simetrik sensöriyel polinöropatiler
- B. Otonom nöropatiler
 - Kardiyovasküler
 - Gastrointestinal
 - Ürogenital
 - Sodomotor disfonksiyon
 - Hipogliseminin farkına varamama
 - Pupiller disfonksiyon
- C. Mononöropatiler (fokal nöropatiler)
 - İzole kraniyal veya periferik mononöropatiler
 - Mononöritis multipleks
- D. Radikülopati veya poliradikülopatiler

DPN altta yatan farklı sinir lifi tiplerindeki hasara bağlı semptom ve bulgularla karakterize edilen klinik bir tanıdır. Diyabetik nöropati denildiğinde akla ilk gelen çoğu zaman distal simetrik sensöriyel polinöropati olmaktadır. "Eldiven çorap" tarzı olarak tanımlanan bulgular ayak parmak uçlarından başlayıp, proksimale doğru ilerler ve simetriktir (34). DPN esas olarak duyuşal sinirleri etkiler. Küçük lif hasarı klinikte yanma, elektriklenme benzeri yakınmalar olan nöropatik ağrı ile kendini gösterir. Karıncalanma ve iğnelenme hisleri (paresteziler), ağırlı uyarılara abartılı tepkiler (hiperaljezi) ve tipik olarak ağrısız uyarılarla temasla ortaya çıkan ağrı (allodini) dahil olmak üzere dizestezi görülebilir. Daha ileri, büyük lif hasarı varlığında uyşuk, duyarsız ayaklara neden olabilir, enfeksiyon ve amputasyon riski olan diyabetik ayak ülserlerinin gelişimine yatkınlık yaratır. Hastanın günlük işlevselliği azalır, düşmelere ve kırıklara yol açan denge kayıplarına neden olabilir (35).

Klinik testler, küçük ve büyük lif işlevini, koruyucu hissi değerlendirmek için kullanılabilir:

- a) Küçük lif işlevi: iğne batması ve sıcaklık hissi.

b) Büyük lif işlevi: alt ekstremitelerde refleksleri, titreşim algısı ve 10 g monofilament.

c) Koruyucu his: 10 g monofilament.

Nöropati tanısı genellikle klinik olarak konur. Ancak klinik özelliklerin atipik olduğu veya tanının belirsiz olduğu durumlarda elektrofizyolojik test gerekebilmektedir (30).

Otonom nöropatide etkilenen organ sistemlerine (kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital) bağlı farklı klinik bulgular görülebilmektedir. Kardiyovasküler otonom nöropatide ritim bozuklukları, ortostatik hipotansiyon, egzersiz toleransının bozulması gibi bulgular gözlenebilmektedir. Gastrointestinal sistem tutulduğunda, özofagus dismotilitesi, gastroparezi, gece diyareleri gibi bulgularla karşılaşılabilir. Sodomotor disfonksiyon ter bezlerinde sempatik aktivitenin azalması ile ilişkili olup cilt kuruluğu, anhidroz, gustator terleme gibi semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilmektedir.

Diyabetik nöropati saptanan hastalar, sistematik yaklaşımla tedavi edilmelidir. Glisemik ve metabolik kontrol sağlanmalı, ayak bakımını da içeren diyabet eğitimi verilmeli, ağrı tedavisi yapılmalıdır (9).

Diyabetik nöropati, diyabetik ayak ülseri için en güçlü başlatıcı risk faktörüdür. Hastalardaki negatif semptomlar ülserlerin erken dönemde tespit edilememesine neden olabilir. Bazen diyabetik periferik nöropati varlığının ilk işareti ayak ülseri olabilmektedir. Diyabet ile ilişkili tek bir ayak ülserinin remisyona girmesi 240 günden uzun sürebilir ve tedavi maliyetleri çok yüksektir. Ülserler sıklıkla tekrarlar ve alt ekstremitenin amputasyonunu gerektirebilir. İngiltere'de diyabetli kişiler, büyük amputasyonlar için hastaneye yatışların % 40'ından fazlasını ve küçük amputasyonlar için acil yatışların % 73'ünü oluşturmaktadır (36). Açar ve ark. diyabetik ayak ülseri olan 300 hastayı değerlendirdikleri çalışmada 45 hastada (% 15) amputasyon varlığını tespit etmişler, hastanede kalış süresinin ortalama 17,8 gün olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada diyabetik ayak ülserli hastalarda toplam maliyetin 1973,5 dolar ve en yüksek maliyetin de ortalama 603,9 dolar ile antibiyotik tedavisine ait olduğunu, Wagner evrelemesine göre daha ileri evre ülserlerde tedavi maliyetinin de arttığını göstermişlerdir (37).

2.3.1. Diyabetik Nöropati Patogenezi

Diyabetik nöropatinin etyopatogenezinde başlıca; diyabet süresi, HbA1c düzeyi, ileri yaş ve hipertansiyon bulunmaktadır (38). Ek olarak beden kitle indeksi (BKİ), trigliserid, dislipidemi, sigara-alkol kullanımı, albüminüri gibi bazı bağımsız risk faktörleri de etiyolojide suçlanmaktadır (2). Açlık kan şekeri nöropatiyi belirleyen en önemli faktördür (39). Diyabetik nöropatinin kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin önemli bir prediktörü olduğu düşünülmektedir (40).

Diyabetik nöropatiye neden olan patofizyolojik mekanizmaların bir kısmı hala tam olarak anlaşılmamış olan çeşitli metabolik ve hücre içi sinyalleme süreçlerini içerir (41). Diyabetik nöropatinin hiperglisemi nedeniyle hem sinir hücrelerindeki hasardan hem de nöronal iskemiden kaynaklandığı düşünülmektedir (42). İleri glikozilasyon ürünlerinin artışı, polyol yolunun aktivasyonu, heksozamin ve protein kinaz C yolağının aktivasyonu, oksidatif strese artma, nitrik oksid (NO) düzeylerinde azalma ve inflamasyonun diyabetik nöropati patofizyolojisinde yer aldığı bilinmektedir (43).

Hiperglisemi; glukoz ve diğer karbonhidrat türevlerinin, protein, nükleotid ve lipidlerle non enzimatik olarak birleşmesine neden olur. Bu olaya glikozilasyon denir. Bu reaksiyon sırasında oksijen moleküllerinin yer almasına da gliko oksidasyon denir. Yaşamsal döngülerde yer alan fonksiyonel ve yapısal proteinlerin fonksiyonları glikozilasyon ile bozulmaktadır. Oluşan glikozilasyon son ürünleri (AGEs), RAGE olarak isimlendirilen reseptörlere bağlanıp NADPH oksidazın uyarılmasına neden olur ve böylece oksidatif stres artışı meydana gelmektedir. AGEs, Nükleer Faktör Kappa Beta (NF-κB) üzerinden inflamasyonu uyarır böylece nöronal hasar, vasküler hasar ve bozulmuş tamir mekanizmaları ile nöropati gelişimine neden olur. Ayrıca AGEs, kollajen ile yakın ilişkisi ve kollajen yıkımını önleyici etkisiyle diğer mikrovasküler komplikasyonların yanı sıra nöropati patogenezinde de önemli bir rol oynamaktadır (43, 44).

Hiperglisemi ile polyol yolağı aktive edilir; glukoz, aldoz redüktaz enzimiyle sorbitole indirgenir. Ardından sorbitol dehidrogenaz tarafından güçlü bir glikasyon ajanı olan fruktoza oksitlenir. Aldoza redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimlerinin bulunduğu sinir hücreleri, glomerül, retina, lens ve vasküler hücreler gibi birçok farklı dokuya ait hücrelerde sorbitol birikmesiyle periferik sinirlerde direk hasar

meydana gelmektedir. Sorbitolün hücre içi birikimi, miyoinozitol ve taurin seviyelerinde azalmaya ve Na^+/K^+ -ATPaz membran aktivitesinin bozulmasına yol açarak sinir hücresinde sodyum birikimine, aksonal taşınımın bozulmasına ve yapısal hasara neden olur. Ek olarak hücre içi NADPH miktarını azaltarak oksidatif stresin artmasına sebep olmaktadır (45,46).

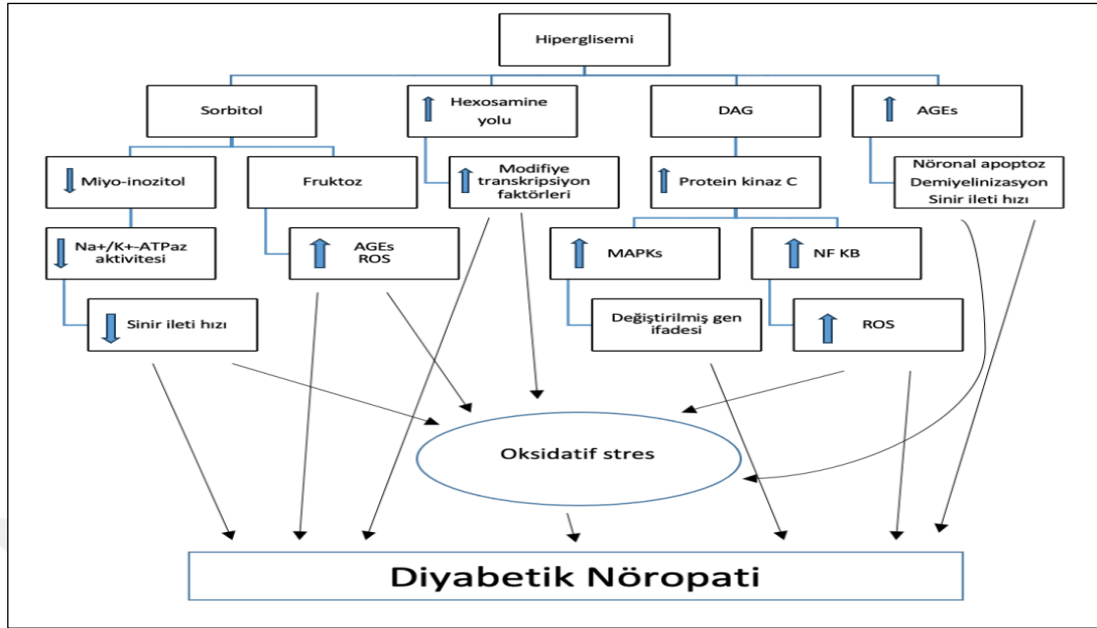
Superoksit anyonu hiperglisemide ortaya çıkan ROS (Reaktif Oksijen Türleri) moleküllerinden biridir ve NO ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturur. Peroksinitrit güçlü bir oksidandır ve fosfolipid membranlardan kolaylıkla geçebilir. Peroksinitrit oluşumu ve NO azalması nedeniyle NO'nun vasküler mikroçevrede vazodilatasyon, trombozun engellenmesi gibi yararlı etkileri kaybolur (46).

Hipergliseminin aktifleştirdiği bir diğer yol da heksozamin yoludur. Heksozamin yolunun aktivasyonu ile üridin difosfat N-asetil glukozamin oluşur bu da artmış Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) ekspresyonuna sebep olarak hücrel hasar meydana gelmesine yardımcı olur. Fazla glukozun bir kısmı da diaçilgliserole dönüşür ve vasküler dokularda protein kinaz C yi aktive eder. Protein kinaz C aktivasyonu ile nöronal dokuda vazokonstriksiyon ve sinir hipoksisine bağlı nöropati oluşmaktadır (42).

Hiperglisemide Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) aktive olur ve bu enzimin aşırı aktivasyonu ile serbest radikal oluşumu artar; protein kinaz C aktivitesi ve AGE oluşumu artar. Hiperglisemi farklı mekanizmalarla oksidatif strete artışa neden olur, organizmada reaktif oksijen türleri birikir böylece nöronal hasar meydana gelir. Oksidatif stres nöropatinin hem başlamasında hem de ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır (43).

Primer ve sekonder demiyelinizasyonla birlikte aksonal dejenerasyon, hem hayvan modellerinde hem de diyabetik polinöropatisi olan bireylerden alınan sinir biyopsilerinde (özellikle miyelin kılıfı ve Schwann hücrelerinde) gösterilmiştir. Sonuç olarak, aksonal uyarı iletimi ve sinyalleme, nörotrofik faktörlerin azalmasıyla birlikte bozulur ve böylece uzunluğa bağlı olarak ilerleyen sentripedal dejenerasyon ve distal aksonal kayba neden olur. Bu durum vücuttaki en uzun sinir liflerinin (örneğin siyatik ve sural sinirler) etkilenme riski en yüksek olanlar olduğunu göstermektedir (41).

Diyabetik nöropati patofizyolojisi şekilde özetlenmiştir (Şekil 2.1) (47).



Şekil 2.1. Diyabetik nöropati patofizyolojisi

2.3.2. Diyabetik Nöropati Tanısı

Diyabetik nöropati denildiğinde akla ilk gelen çoğu zaman distal simetrik sensöriyel polinöropati olmaktadır. Diyabetik nöropati bir dışlama tanısıdır, nöropatiye sebep olabilecek diğer hastalıklar ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Tanıyı koyabilmek için hastalar detaylı değerlendirilmelidir. Hem diyabetik nöropatisi olan hastanın tanı konulup etkin tedavisinin planlanması hem de nöropati gelişme riski olan hastaların tespit edilip takibe alınması önemlidir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) ve Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu (IWGDF), diyabetik ayak ülseri riski taşıyanların belirlenmesi için basit standart testler kullanılarak diyabetli kişilerin DPN tanısı ve koruyucu duyu kaybı için düzenli muayenesini önermektedir (36). Sinir iletim çalışmaları (NCS), büyük lif nöropatisinin tanısı için altın standart olarak kabul edilir, ancak ekipman ve uzman ihtiyacı nedeniyle tarama testi olarak uygun değildir (48). DPN taraması nöropatik semptomlar için öykü alınmasını, ayakların muayenesini ve bir tarama testini içerir (36).

Ayak muayenesinde deri rengi, turgoru, hiperkeratoz ve kallus formasyonu varlığı, hipohidroz/anhidroz, ayak deformiteleri (çekiç parmak, pençe parmak, Charcot eklemi vs), enfeksiyon bulguları değerlendirilmelidir. Periferik nabızların muayenesi de ihmal edilmemelidir. Hastanın yürüyüşünün değerlendirilmesi,

ayakkabı ve tabanlarının incelenmesi de muayenenin bir parçası olmalıdır (40). Fizik muayene, semptom sorgulaması ve gerektiğinde elektrofizyolojik incelemeler yapılarak tanı konulur.

Diyabetik nöropati tanısı için Michigan Nöropati Tarama Testi (MNTT), Birleşik Krallık Tarama Testi (UKST), Toronto Klinik Nöropati Skoru ve Nöropati Defisit Skoru gibi çeşitli tarama testleri bulunmaktadır.

- Michigan Nöropati Tarama Testi (MNTT): Semptom sorgulama anketi ve fizik muayeneden oluşan iki aşamalı bir testtir. Semptom sorgulama anketi aşağıda yer almakta olup (Şekil 2.2); 15 sorudan oluşur. Sorulara evet ya da hayır şeklinde cevap verilmesi gerekmektedir. Evet yanıtlarının her biri 1 puan olarak sayılır, 7. ve 13. sorulara verilen hayır yanıtlarının her biri 1 puan olarak sayılır. 4. ve 10. sorulara verilen cevaplar puanlamaya tabi tutulmaz. Fizik muayene bölümünde de ayakların genel görünümü (deformite, cilt kuruluğu, enfeksiyon, fissür ve diğer özellikler) ve ülserasyon varlığı değerlendirilir. Ayak bileği refleksleri ve baş parmakta vibrasyon varlığı açısından muayene edilir. Semptom sorgulamasında ≥ 7 puan eşik değer olarak alındığında % 40 sensitivite ve % 92 spesifite ile nöropatiyi saptayabildiği belirtilmiştir. Fizik muayene kısmında ise $\geq 2,5$ puan eşik değerinin % 69 sensitivite ve % 78 spesifite ile nöropati tanısı koyabildiği saptanmıştır (49, 50).

Tablo 2.6. Michigan nöropati tarama testi

Michigan Nöropati Tarama Testi	
Semptom Anketi	Fizik İnceleme Formu
1. Bacaklarda ve/veya ayaklarda uyuşma hissi var mı?	1. Ayakların Görünümü *
2. Bacaklarda ve/veya ayaklarda yanma hissi var mı?	a. Normal (Evet 0, hayır 1 puan)
3. Ayaklarınız dokunmaya karşı çok duyarlı mı?	b. Hayır ise aşağıdaki durumları belirtiniz
4. Ayaklarda ve/veya bacaklarda kramp oluyor mu?	• Deformite
5. Bacak veya ayaklarınızda karıncalanma oluyor mu?	• Kuru cilt
6. Üzerinizi örttüğünüzde örtü derinizde ağrıya sebep oluyor mu?	• Enfeksiyon
7. Banyo yaparken sıcak-soğuk ayırımı yapabiliyor musunuz?	• Fissür
8. Ayağınızda hiç açık yara oldu mu?	• Diğer özellikler
9. Daha önce doktorunuz tarafından diyabetik nöropatiniz olduğu söylendi mi?	2. Ülserasyon *
10. Çoğunlukla güçsüz hisseder misiniz?	Yok 0 puan
11. Şikayetler gece artıyor mu?	Var 1 puan
12. Yürüdüğünüzde bacaklarınız ağrır mı?	3. Ayak Bileği Refleksleri
13. Yürürken ayaklarınızı hissedebiliyor musunuz?	Var 0 puan
14. Ayağınızda çatlaklar oluşacak kadar kuruluk oluyor mu?	Destekte var 0,5 puan
15. Hiç ampütasyon geçirdiniz mi?	Yok 1 puan
	4. Baş Parmakta Vibrasyon *
	Var 0 puan
	Azalmış 0,5 puan
	Yok 1 puan

* Her bir ayak için ayrı ayrı değerlendirilir

- Birleşik Krallık Tarama Testi (UKST): Semptom anketi ve fizik muayeneden oluşan iki aşamalı bir testtir (Şekil 2.3 ve 2.4). Testin ilk aşamasında 5 soruluk bir anket formu yer almaktadır. Hastaların verdiği cevaplara göre 0,1,2 şeklinde puanlama yapılarak toplam puan hesaplanır. 0-2 puan normal, 3-4 puan hafif şiddette nöropati, 5-6 puan orta şiddette nöropati ve 7-9 puan şiddetli nöropati olarak kabul edilir. Fizik muayene kısmında da aşil tendon refleksi, vibrasyon duyusu, 10 g monofilament testi ve ince liflere yönelik ısı muayenesi yer almaktadır. Her bir ayak için değerlendirme ve puanlama yapılır. 0-2 puan normal, 3-5 puan hafif nöropati, 6-8 puan orta şiddette nöropati ve 9-10 puan şiddetli nöropati olarak kabul edilir.

Tablo 2.7. Birleşik Krallık nöropati tarama testi semptom sorgulama formu

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

Tablo 2.8. Birleşik Krallık nöropati testi muayene skorlaması

Birleşik Krallık Tarama Testi	
Muayene Skorlaması	0-2 Puan Normal 3-5 Puan Hafif Nöropati 6-8 Puan Orta Şiddette Nöropati 9-10 Puan Şiddetli Nöropati
Aşıl tendon refleksi	Yok → Her ayak için 2 puan Destekle var → Her ayak için 1 puan Var → Her ayak için 0 puan
Vibrasyon duygusu	Yok veya azalmış → Her ayak için 1 puan Normal → Her ayak için 0 puan
10g-monofilament test	Yok veya azalmış → Her ayak için 1 puan Normal → Her ayak için 0 puan
Isı duyu muayenesi	Azalmış → Her ayak için 1 puan Normal → Her ayak için 0 puan

Tanıda semptom anketleri ve muayeneyi birleştiren çeşitli klinik araçlar kullanılmaktadır. DPN’de küçük lif kaybı genellikle büyük lif kaybindan önce geliştiğinden ve sinir iletim çalışmalarının yalnızca küçük lif nöropatisi varlığında normal olabileceğinden, küçük sinir liflerindeki hasarın tespiti erken hastalığın tanınmasında önemlidir. Sinir iletim çalışmaları ve elektromiyografi (EMG), periferik sinirler, nöromüsküler kavşak ve kas hastalıklarını teşhis etmek için kullanılan yararlı tanı araçlarıdır. Bu testler klinik öykü ve muayenenin bir uzantısı olarak kabul edilir ve sonuçları her zaman klinikle birlikte yorumlanmalıdır (51). Fateh ve ark.nın çalışmasında nöropatinin tespit edilebilirliğinin anketler ile % 69-73, elektrofizyolojik değerlendirme ile % 85-97 olduğu bulundu. Elektrofizyolojik değerlendirmenin, tarama anketlerine kıyasla motor ve sensöryel nöropatileri teşhis etmede daha yüksek sensitivitesi olduğunu gösterdi; bu durum subklinik nöropatilerin erken tespitinde elektrofizyolojik çalışmaların daha duyarlı olması ile açıklanabilir (52). İntraepidermal sinir lifi yoğunluğunun değerlendirilmesi için deri prick biyopsisi, küçük lif nöropatisi için altın standart testtir. Kornea konfokal mikroskopisi ve termal kantitatif duysal test gibi diğer yeni yöntemler kullanılabilir ancak pahalıdır ve standardizasyonu zor olduğundan rutin pratikte kullanılmamaktadır (35).

2.3.3. Diyabetik Nöropati Tedavisi

Diyabetik nöropatinin tedavisinde hastaların iyi glisemik kontrolü, kan basıncının kontrolü, dislipidemi tedavisi ve diğer olası nöropati nedenleri (tiroid fonksiyon bozuklukları, vitamin eksiklikleri, alkol kullanımı) açısından yakın takibi önemlidir. Nöropatik ayakta ülser gelişme riskinden dolayı hastanın eğitimi çok önemlidir, ayak bakımı ve dikkat edilecek hususlar hastaya bir uzman tarafından (doktor, hemşire ve/veya podolog) iyi anlatılmalı, öğretilmeli ve her kontrolde hastanın ayağı mutlaka muayene edilmelidir. Diyabetik nöropati tedavisinde yaşam tarzı değişikliği ve glisemik kontrolü hedefleyen tedavi düzenlemeleri dışında bazı farmakolojik yöntemler de bulunmaktadır. Nöropatik ağrının semptomatik tedavisinde öncelikli olarak antidepresanlar (duloksetin, venlafaksin) ve antikonvülzanlar (pregabalin, gabapentin) kullanılmaktadır. Tedavi seçiminde hastaya ait komorbiditeler, olası ilaç etkileşimleri ve hastanın ilaca ulaşabilmesi açısından sosyoekonomik durumu da göz önünde bulundurulmalıdır.

Duloksetin ve venlafaksin selektif norepinefrin geri alım inhibitörü (SNRI) grubundan iki ilaçtır. Ağrılı DPN'de duloksetinin başlangıç dozu 60 mg/gündür, kademeli olarak etkili veya maksimum tolere edilen doza (120 mg/gün) çıkarılır. Venlafaksin günlük 75-225 mg'lık dozda kullanımı önerilmektedir (53).

Pregabalin, sinir sistemi α 2- δ alt birimini inhibe eden bir GABA reseptör agonistidir. Glutamat, norepinefrin (NE) ve substance P (SP) gibi uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını azaltarak DPN'yi etkili bir şekilde kontrol eder. Uluslararası Ağrı Çalışmaları Derneği tarafından nöropatik ağrının tedavisinde birinci basamak ilaç olarak önerilmiştir (54). Amino butil türevi olan gabapentin ağrıya direnç mekanizmalarına sahiptir; kalsiyum kanallarını ve periferik sinir iletimini antagonize eder, nörotransmitter salınımını azaltır. NE ve glutamat salınımını önlemek ve azaltmak için postsinaptik uyarılabilirliği azaltır, N-metil-D aspartat (NMDA) reseptörünü antagonize eder ve γ -aminobutil aracılı yol inhibitörü girişini artırır. Gabapentin ve diğer ilgili terapötik ilaçlar, düşük yan etki oranı ve böbrekler yoluyla metabolizma gibi belirli avantajlarla karakterize edilir (55). Bu ilaçlar kombine olarak da kullanılabilir, eğer klinik fayda olmazsa opioidler (tramadol, tapendatol) tedaviye eklenebilir, ancak bu grubun bağımlılık potansiyeli ve yan etki profili de göz önünde bulundurulduğunda öncelikli olarak tercih edilmesi

önerilmez. Kapsaisin krem, lidokain krem, meksiletin ve tanskütanöz sinir uyarımı da diğer tedavi alternatifleridir.

Diyabetik nöropati tedavisi, patofizyolojik nedenleri tedavi etmenin zorluğundan dolayı semptomların hafifletilmesine odaklanmaktadır. Çalışmalar alfa-lipoik asit (α -lipoik asit) gibi antioksidanların kullanımının diyabetik hastalarda nöropatik ağrıyı tedavi etmek için yararlı olabileceğini öne sürmüştür. Abubaker ve ark. 1.500 diyabet olgusunu kapsayan, nöropatik ağrısı olan diyabetli hastalarda α -lipoik asit tedavisini inceleyen ve karşılaştıran sekiz adet randomize kontrollü çalışmayı değerlendirmiştir. Primer sonuç nöropatik semptomların azaltılması ve sekonder sonuç istenmeyen olayların görülme sıklığı olarak belirlenmiştir. Bu çalışmaların 3'ünde (% 37,5) semptomlarda önemli iyileşmeler gözlemlenirken, 5 çalışmada (% 62,5) dikkate değer bir sonuç izlenmemiştir. Tüm çalışmalar α -lipoik asidin güvenli ve tolere edilebilir olduğunu ve bildirilen herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir. α -lipoik asidin uygulanması semptomların azalmasına neden olabilir, güvenli ve tolere edilebilir bir tedavi seçeneği sunar. Ancak bu yaklaşımın yararlı sonuçlarını destekleyen sınırlı kanıt bulunmaktadır (56).

2.4. Yürüme Analizi İncelemesi ve Plantar Basınç Ölçümü

Ayak, vücudun distalinde yer alan, yer ile teması sağlayan, çok sayıda kemik, eklem ve ligamanlardan oluşan kompleks bir yapıdır. Ayakta durma ve yürüme sırasında basıncı emerek ve destekleyerek hareketliliği sağlar (57).

Yürüme düzenli tekrarlar içeren bir hareketler zinciridir. Yürüme sırasında destek sağlayan bacak sürekli değişim gösterir. Aynı ayağın yere iki ardışık teması arasındaki süre yürüme siklusu olarak tanımlanır. Yürüme siklusunda ayağın yer ile temasta olduğu ve gövdenin ağırlığını yüklenerek öne doğru aktardığı basma fazı ve aynı ayağın bacağın ilerlemesi için havada olduğu salınım fazı olmak üzere iki temel faz bulunur (58). Normal yürüme sırasında siklusun % 60'ını basma fazı, geri kalan % 40'ını ise salınım fazı oluşturur. Basma fazı beş, salınım fazı ise üç alt birimden oluşur.

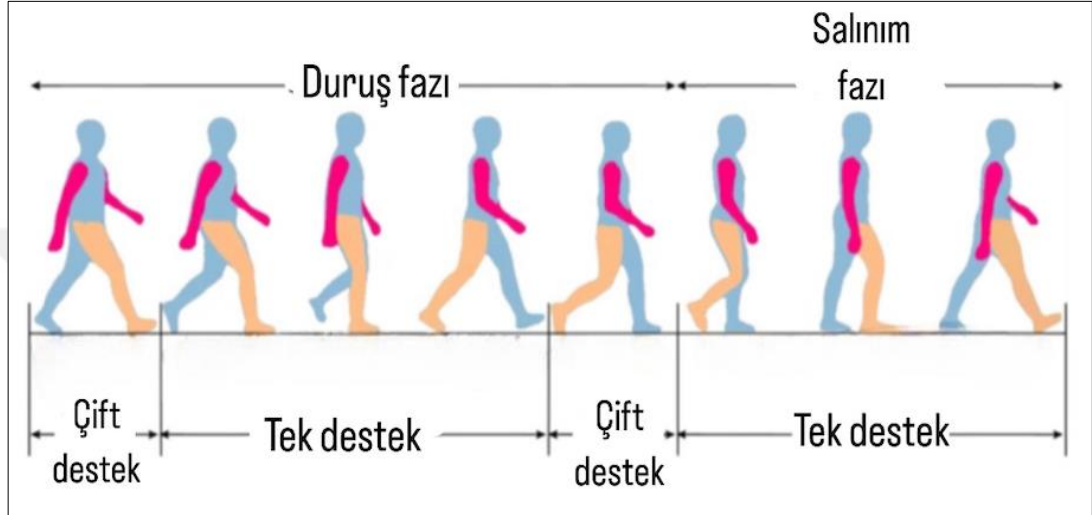
Basma fazı

- İlk Temas (Topuk vuruşu)
- Yük Aktarımı (Taban vuruşu)
- Basma ortası

- Basma Sonu (Topuk kalkışı)
- Salınım Öncesi (Parmak kalkışı)

Salınım fazı

- Salınım başlangıcı (Akselerasyon, İnitil swing)
- Salınım ortası (Midswing)
- Salınım sonu (Deselerasyon)



Şekil 2.2. Yürüme Siklusu

Yürüme siklusunda her iki ayağın da yerle temasta olduğu döneme çift destek fazı, ayaklardan birinin yerle temasta olduğu döneme ise tek destek fazı denir. Çift destek fazı ve basma fazı sırasında gövde ağırlığı ekstremiteler arasında birinden diğerine aktarılır. Yürüme hızı, çeşitli hastalıklarda ve yaşlılık durumunda fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmek için klinik olarak önemli ve güvenilir bir ölçüttür. Yürüme düzeninin tam olarak anlaşılması için adım uzunluğu (step length ve stride length) veya yürüme hızı gibi farklı uzaysal-zamansal (spatiotemporal) yürüyüş parametreleri dikkate alınmalıdır. Bu parametreleri şu şekilde özetleyebiliriz:

- Adım uzunluğu (Step length) (cm): Her iki ayağın temas ettiği yer arasındaki longitudinal mesafedir.
- Çift adım uzunluğu (stride length) (cm): Aynı ayağın iki topuk vuruşu arasındaki mesafedir.

- Adım genişliği (step width): Her iki ayak topuğunun yere değdiği noktalardan geçen iki paralel arasındaki mesafedir.
- Ayak açısı (°): Topuk orta noktası ile 1.-2. Parmak arasından çizilen çizgi ile yürüme hattı arasındaki açıdır.
- Tek basma süresi (sn): Bir ayağın yere ilk temasından, diğer ayağın yere teması arasındaki süre
- Çift basma süresi (sn): Aynı ayağın ard arda yere ilk teması arasındaki geçen süre
- Kadans: Bir dakikadaki adım sayısıdır.
- Yürüme hızı: Birim zamanda katedilen mesafedir. Genellikle santimetre/saniye (cm/sn) veya metre/dakika (m/dk) cinsinden ifade edilir.
- Basma fazı (%): Yürüyüş siklusunun basma fazındaki yüzdesi.
- Salınım fazı (%): Yürüyüş siklusunun salınım fazındaki yüzdesi.

Periferik nöropatiye bağlı özellikle alt ekstremitelerde periferik sinirler dejenerasyona uğrar ve bu da ayağın biyomekaniğini etkileyen sensörimotor kayıplara yol açabilir. DPN nedeniyle değişen plantar basınç dağılımı ve duyu kaybı diyabetik nöropatili hastalarda ülser gelişiminden esas olarak sorumludur. Ayak bileğindeki ve yürüyüş kinetiğindeki değişiklikler diyabetik nöropatinin diğer sonuçlarıdır (59).

Patolojik ayak yapısı (ayak deformiteleri, kallus varlığı vs) ve yürüyüş sırasındaki anormalliklerin, plantar basıncın bozulması ve diyabetik ayak riskinin artışıyla ilgili bilinmektedir. Plantar basınç ölçümü ve dağılımı pedobarografik inceleme ile belirlenebilir. Pedobarograf uygulanan basıncı, basınç ölçümüyle görünür ışık örüntüsüne dönüştüren bir cihazdır. Pedobarografinin, tanısal bir prosedür olarak, duruş ve/veya yürüyüş sırasında plantar basınç örüntüsü ve kantitatif değer oluşturmadaki önemli rolü birçok çalışmada doğrulanmıştır (57). Plantar alanda santimetrekareye düşen basınç paskal (N/m²) ya da kg/cm² cinsinden ölçülür. Plantar basınçlarla ilgili çoğu çalışma basıncın ölçüldüğü alanı belirtmeden tepe (pik) plantar basıncı ifade eder. Pedobarogram ile plantar bölgedeki ortalama basınç; ön, orta ve arka ayak basınç ölçümleri ve bu bölgelerdeki yük oranları gösterilebilir. Plantar basınçlarla ilgili çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Farklı sonuçlar elde edilmesinin nedenleri arasında; hastalık şiddeti, ayak ülseri

öyküsü ve periferik nöropatinin varlığı yer alır (59). Caselli ve ark. diyabetik nöropatisi olan hastalarda hem ön ayak hem de arka ayak bölgelerinde nöropatik olmayan diyabetli hastalardan daha yüksek plantar basınçlara sahip olduğunu göstermiştir (60). Bacarin ve ark.nın çalışmasında orta ve arka ayak plantar basınçlarının, nöropatisi olan ancak ülseri olmayan grupta nöropatisi olmayan diyabetik kontrollerden daha yüksek olduğu görülmüştür (61).

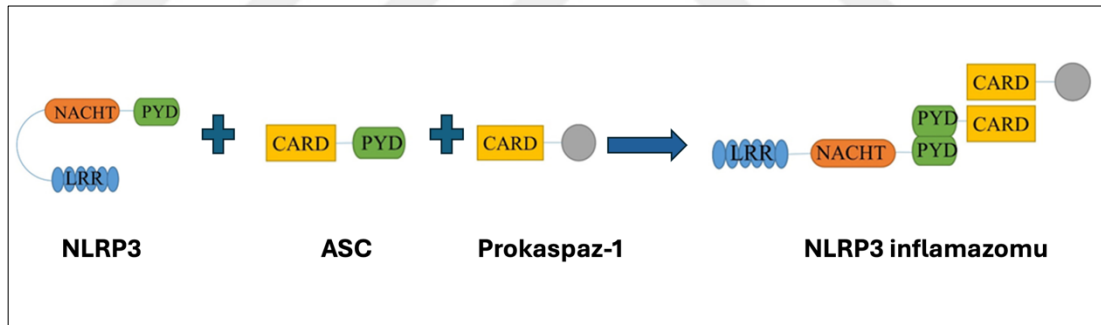
2.5. Nod-Like Receptor Pyrin Domain Containing 3 (NLRP3) inflamazomu

İnflamasyon; patojenler, ölü hücreler veya irritan maddeler gibi uyarılara karşı doğal bağışıklık sistemi tarafından oluşturulan koruyucu bir bağışıklık yanıtıdır (62). İnflamasyon sürecinin moleküler mekanizmasında inflamazom yolu yer almaktadır ve bu yolun ana bileşeni inflamazom aktivasyonudur (6, 63, 64). İnflamazom, bağışıklık sisteminin patojenik etkenler ve diğer hücrel stres faktörlerine verdiği yanıtta önemli rol oynayan bir grup protein kompleksidir. İnflamazomlar proinflamatuvar sitokinleri parçalayarak, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi bağışıklık hücrelerini aktive ederek doğal bağışıklık yanıtını aktive eder. İnflamazomlar, patojenle ilişkili moleküler patternler (PAMPS), pattern tanıma reseptörleri (PRR) tarafından tanınan hasar ilişkili moleküler patternler (DAMP) dahil olmak üzere çeşitli uyarılarla aktive edilebilir (65). İnflamazomlar, patojenleri ve hasarlı hücreleri temizleme özelliği ile doğal bağışıklık sisteminin önemli bir parçası kabul edilmektedir (66, 67). Aşırı inflamazom aktivasyonu birçok bağışıklık sistemi bozukluğuna neden olabileceğinden, inflamazomlar optimum antimikrobiyal inflamatuvar yanıt oluştururken doku hasarını da önleyecek şekilde düzenlenmelidir (64). İnflamazom oluşturduğu doğrulanan PRR alt tipleri; nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı (NOD), lösin açısından zengin tekrar (LRR) içeren proteinler (NLR) ailesinin üyeleri NLRP1, NLRP3 ve NLRC4, pirin ve AIM2'dir (absent-in-melanoma 2) (67-70). Ayrıca NLRP2, NLRP6, NLRP7, NLRP12 ve IFI16 gibi diğer PRR üyelerinin de inflamazomlar oluşturduğu bildirilmiştir (6).

İnflamazom oluşumu, sensör olarak bir patern tanıma reseptörü (PRR), adaptör ASC (bir CARD içeren apoptoz ilişkili benek benzeri protein) ve efektör kaspaz-1 gerektirir. Bir inflamazomun oluşumu, pro-kaspaz-1'in proteolitik bölünmesine yol açar ve aktif kaspaz-1 oluşumu tetiklenir, aktif kaspaz-1 ise sitokin öncüleri olan pro-IL-1 β ve pro-IL-18'i matur ve aktif formları olan IL-1 β ve IL-18'e

dönüştürür (68). Aktif IL-1 β , doğal immün hücrelerin enfeksiyon bölgesine alınması ve edinilmiş immün hücrelerin modülasyonu gibi birçok immün reaksiyonda güçlü bir proinflamatuvar araçtır. Aktif IL-18 ise interferon- γ (IFN- γ) üretimi ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin ve T hücrelerinin sitozolik aktivitesinin güçlendirilmesi için önemlidir (68). İnflamazom oluşumu ayrıca piroptozis adı verilen enflamasyonla ilişkili hücre ölümü sürecini de indükler.

Çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı için en çok çalışılmış ve en iyi karakterize edilmiş inflamazom sensör molekülü olan NLRP3, NLR protein ailesinin bir üyesidir. NLRP3 inflamazomu; bir sensör NLRP3, bir ASC ve efektör pro-kaspaz-1 olmak üzere çeşitli proteinlerden oluşur. NLRP3; merkezde bir nükleotid bağlayıcı NOD alanı (önceki adıyla NACHT), amino terminal pirin (PYD) alanı ve bir karboksi terminal lösin açısından zengin tekrar (LRR) alanı içeren sitozolik bir proteindir (66). NLRP3'ün pirin alanı inflamazom oluşumunu başlatmak için ASC'nin pirin alanı ile etkileşime girer (71) (72). NOD alanı, aktivasyon sonrası NLRP3 oligomerizasyonu için gerekli ATPaz aktivitesine sahiptir (6).



Şekil 2.3. NLRP3 ve inflamazom yapısı

İmmüneyi aktive eden faktörlerin olmadığı normal koşullarda NLRP3 ile ASC arasındaki etkileşim baskılanır ve inflamazom oluşumu engellenir. PAMP'lar, DAMP'lar ve çeşitli stres faktörlerinin varlığında NLRP3 etkin hale gelir, NLRP3 ve ASC'nin PYD'ler arasında etkileşim gerçekleşir. ASC'nin kaspaz alım alanı (CARD), pro-kaspaz-1 üzerindeki CARD alanına bağlanarak NLRP3 inflamazom oluşumuna yol açar (73). NLRP3'ün uyarılara doğrudan bağlanması mümkün değildir, çünkü NLRP3 inflamazomu yapısal ve kimyasal olarak farklı yapıda çeşitli uyarılarla aktive edilir (74). Yapılan çalışmalarda, NLRP3 inflamazom

aktivasyonunun iki aşamalı olduğu kabul edilmektedir. İlk aşama hazırlanma sinyali (sinyal 1) ve ikinci aşama aktivasyon (sinyal 2) olarak adlandırılır. NLRP3 aktivatörlerinin varlığı inflamazom oluşumu ve aktivasyonu için tek başına yeterli değildir, hazırlanma (priming) sinyali gereklidir. Hazırlık aşamasında ilk olarak NLRP3, kaspaz-1 ve pro-IL-1 β gibi bileşenlerin ekspresyonu düzenlenir. Toll like reseptörler (TLR) veya NOD'lar tarafından tanınan çeşitli PAMP'lar veya DAMP'lar aracılığıyla transkripsiyonel artış tetiklenebilir. Ayrıca, TNF ve IL-1 β gibi sitokinler aracılığıyla NF- κ B aktivasyonu ve gen transkripsiyonu ile de indüklenebilmektedir. Hazırlık aşamasının ikinci işlevi, NLRP3'ün posttranslasyonel modifikasyonlarının indüksiyonudur. NLRP3 için ubiquitinasyon, fosforilasyon, sumolasyon gibi posttranslasyonel modifikasyon mekanizması tanımlanmıştır (75). NLRP3'ü aktive eden uyarın tanımlandıktan sonra ikinci aşama başlar. İnaktif haldeki NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu için ikinci bir sinyalizasyon gereklidir. NLRP3 aktivasyonu birçok mekanizma ile düzenlenmektedir. Bunlar arasında; hiperglisemi, serbest yağ asitleri, hücre dışı ATP, viral ve bakteriyel nükleik asitler, çeşitli kristaller (ürik asit vs) yer almaktadır (6,76). PAMP'lar ve DAMP'ların tanınması ile NLRP3 oligomerize olur, sonrasında sırayla ASC'yi ve pro-kaspaz-1'i çekerek inflamazomları oluşturur. Böylelikle kaspaz-1'in aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinler IL-1 β ve IL-18 salgılanması, gasdermin D aracılı piroptotik hücre ölümü gerçekleşir (68,72,76).

NLRP3 inflamazomunun yukarıda bahsedilen kanonik aktivasyonu dışında non-kanonik ve tek aşamalı aktivasyon yolağı olarak adlandırılan iki farklı aktivasyon yolağı daha tanımlanmıştır. Kanonik olmayan NLRP3 inflamazom aktivasyonu, transfeksiyon veya enfeksiyon yoluyla lipopolisakkaritin (LPS) sitozole internalizasyonu ile tetiklenir. Bu süreçte, kaspaz-11 (farelerde) ve kaspaz-4/5 (insanlarda) aktive olarak gasdermin D (GSDMD) proteininin kesilmesine yol açar ve böylece piroptozis adı verilen inflamatuvar hücre ölümü gerçekleşir.

Ek olarak, kaspaz-11 aracılığıyla panneksin-1 aktivasyonu sağlanır. Bu mekanizma, ATP salınımını artırarak hücre dışına K⁺ iyonlarının çıkışını tetikler, bu da NLRP3 inflamazom kompleksinin aktivasyonuna ve IL-1 β 'nin salınımına katkıda bulunur (6,72).

NLRP3 inflamazomu bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlara karşı konakçı immün savunması için de oldukça önemlidir (6). NLRP3 özellikle yaşlanma, fiziksel hareketsizlik, aşırı beslenme veya çevresel faktörlerin bir sonucu olarak dokularda bulunan bir dizi uyarana yanıt verir. Bununla birlikte, NLRP3 inflamazomu, otoimmün hastalıklar, metabolik bozukluklar, multipl skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kriyopirin ile ilişkili periyodik ateş sendromu dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların başlaması ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (73). Ayrıca obezite ve insülin direncinin gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (77,78). NLRP3'ün baskılanması insülin duyarlılığını artırır (79). NLRP3 inflamazomunun hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin başlangıcı ve ilerlemesinde rolü son yıllarda netlik kazanmaktadır. Tip 2 diyabet hastalarının miyeloid hücrelerinde inflamazom aktivitesinin diyabeti olmayanlardan daha yüksek olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (80). Diyabete bağlı komplikasyonların (nefropati, retinopati, nöropati), obezite ve yağlı karaciğer hastalığı gibi durumların da NLRP3 ile ilişkili olduğu görülmektedir (81).

Standart koşullar altında bulunan NLRP3 eksikliği olan farelerin genellikle sağlıklı olduğu bildirilmektedir (82). NLRP3 sağlık için gerekli değilse ve hatta zararlı ise sağlıklı bireylerde hangi fizyolojik işlevi yerine getirdiği merak uyandırmaktadır. NLRP3'ün fizyolojik rolünün hücresel ortamdaki günlük dalgalanmalar sırasında homeostazı yeniden sağlamak olabileceği düşünülmektedir (83). NLRP3 inflamazomunun sağlıklı bireylerde metabolik bozuklukları algılayarak homeostatik dengeyi yeniden sağlamak amacıyla düzenleyici mekanizmaları başlatmada önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ancak, metabolik sorunlara uzun süreli ve kronik maruziyet durumunda, NLRP3'ün homeostatik eşik değeri aşılabilir ve bu durum aşırı inflamasyona yol açarak doku hasarı ve hastalık gelişimine neden olabilir. Özellikle tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklar, genellikle yaşam tarzı ile ilişkilidir ve çoğunlukla orta ve ileri yaşlarda ortaya çıkar. Bu bağlamda, NLRP3 inflamazomu, organizmada hem koruyucu hem de zararlı etkiler gösterebilen antagonistik pleiotropi mekanizmasına örnek teşkil edebilir (84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmamız olgu-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışma Gaziantep Üniversitesi Müdahalesiz Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No: 2024/64). Etik kurul onayının alındığı 13.03.2024 tarihinden itibaren Gaziantep Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı'na başvuran diyabet tanısı olan hastalar ve diyabet tanısı olmayan sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 227 birey çalışmaya alınmıştır. Katılımcılar diyabeti olmayan kontrol grubu, nöropatisi olmayan diyabetliler ve nöropati derecelerine göre hafif, orta şiddette ve şiddetli nöropati grupları olmak üzere beş gruba ayrılmıştır. Çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma konusu ile ilgili bilgilendirilmiş ve tüm katılımcılardan aydınlatılmış yazılı onam alınmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Çalışmaya katılmaya gönüllü 18-65 yaş arası nöropati semptomları olan tip 1 ve tip 2 DM tanılı bireyler
- Çalışmaya katılmaya gönüllü 18-65 yaş arası nöropati semptomu olmayan tip 1 ve tip 2 DM tanılı bireyler
- Diyabet ya da nöropatiye sebep olabilecek ek hastalığı olmayan gönüllü sağlıklı kontrol grubu

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olmak
- Nöropatiye sebep olabilecek ek hastalığı (travma ve kazalara bağlı yaralanmalar, çeşitli bakteriyel, viral, parazitik enfeksiyonlar, metabolik problemler, kalıtsal ve genetik bozukluklar, toksin maruziyeti) olanlar
- Aktif diyabetik ayak ülseri olan hastalar
- Amputasyon yapılmış olan hastalar
- Aktif enfeksiyon varlığı
- Kronik böbrek hastalığı (GFR<60 ml/dk)
- Kronik karaciğer hastalığı
- Romatolojik hastalık varlığı
- Malignite tanısı olan hastalar

3.2. Veri Toplama ve Hastaların Değerlendirilmesi

Başvuran hastaların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı kaydedildi. Beden kitle indeksi (BKİ) hastanın vücut ağırlığı (kg)/boyunun karesi (m²) (kg/m²) formülüyle hesaplandı. Hastaların diyabet tipi ve hastalık süresi, kullanmakta olduğu ilaçlar, sigara kullanım durumu kaydedildi. Eşlik eden hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı/periferik arter hastalığı/serebrovasküler hastalık, albuminüri ve retinopati varlığı değerlendirildi.

Hastalara nöropati taraması ve şiddetinin belirlenmesi için 2 anket formu uygulandı. Michigan Nöropati Tarama Testi ve Birleşik Krallık Tarama Testi anket formları doldurulduktan sonra Gaziantep Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniği Podoloji ünitesinde fizik muayeneleri yapıldı. Kan basıncı ölçümü 15 dakika istirahat sonrası sfingomanometri ile yapıldı. Michigan Nöropati Tarama Testi'nin fizik inceleme bölümünde ayakların görünümü (deformite varlığı, kuru cilt, enfeksiyon, fissür ve diğer özellikler), ülserasyon, ayak bileği refleksleri, baş parmakta vibrasyon her bir ayak için değerlendirilmiştir. Birleşik Krallık Tarama Testi muayene skorlamasında aşıl tendon refleksi, vibrasyon duyusu, 10 g monofilament (Semmes Weinstein) test ile dokunma duyusu, metal bir çubuk ile ısı duyu muayenesi yapılmıştır. Aşıl tendon refleksi muayenesi için refleks çekicinden yararlanılmıştır. Vibrasyon duyusu için nörotezyometre (Vibrotest Digital Biotheisometer) kullanılmış olup ayağın çeşitli bölgelerinden değerlendirme yapılmıştır. 10 g monofilament testi için de hastanın gözlerini kapatması, dokunulduğu hissedip hissetmediği sorulduğunda evet ya da hayır şeklinde cevap vermesi istenmiştir. Muayene sırasında ortamın sessiz olmasına dikkat edilmiştir. Yapılan semptom sorgulama anketleri ve fizik muayene bulguları doğrultusunda hastalar hafif, orta şiddette, şiddetli nöropati ve nöropati olmayan diyabet gruplarına ayrılmıştır.

Hastaların tam kan sayımı, açlık kan glukozu, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, spot idrarda albumin/kreatinin oranı, ürik asit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP), B12 vitamini tetkikleri yapıldı. Son 3 ay içinde yapılmış HbA1c değerleri kaydedildi. Her hastanın GFR değeri hesaplandı. Spot idrarda

albümin/kreatinin oranına göre hastaların makroalbuminüri ve mikroalbuminüri varlığı kaydedildi. Nötrofil/lenfosit oranı hesaplandı.

NLRP3 düzeyinin belirlenmesi için biyokimya tüplerine 5 ml periferik venöz kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 4000 devir/dakika 10 dakika santrifüj edildikten sonra analizin yapılacağı güne kadar -80 °C de dondurularak saklandı.

Hastalara Nöroloji Polikliniği'nde Natus® UltraPro S100 cihazı ile EMG incelemesi yapıldı. Hastalar işlem öncesi bilgilendirildi ve kontrendikasyon durumları açısından kontrol edildi. Hastanın üzerinde takı ya da metal aksesuarları varsa çıkarıldı. Cilt temizliği sonrası elektrotlar yerleştirildi. Elektriksel uyarı verilerek sinir iletim hızı, latans ve amplitüd ölçümü yapıp sisteme kaydedildi.



Şekil 3.1. EMG ünitesi

Gaziantep Üniversitesi yürüme analizi ünitesinde pedobarogram (Diasu Health Technologies) ile hastaların yürüme analizi ve plantar basınç değerlendirmesi yapıldı. Hastalar öncelikle yapılacak işlemle ilgili bilgilendirildi. Analiz öncesi hastaların doğum tarihi, cinsiyet, boy, kilo ve ayak numarası bilgileri kaydedildi. Analiz deneyimli operatör tarafından yapıldı. Katılımcılar önce platform dışı alanda standart yürüme hızıyla serbest yürütüldü. Sonrasında platform üzerinde çıplak

ayakla yürütüldü ve her ayakta üç adım kaydedildi. Normal yürüyüşü temsil eden en iyi adım operatör tarafından değerlendirildi ve analiz edilerek elde edilen bulgular sisteme kaydedildi. Maksimum plantar basınç, basınç platformu üzerinden yürüyüş sırasında belirli bir temas alanında kaydedilen en yüksek basınç değeri olarak hesaplanmıştır. Ortalama plantar basınç ise, toplam temas süresi boyunca belirli bir bölgeye uygulanan basınçların ortalaması alınarak belirlenmiştir. Bu ölçümler g/cm^2 cinsinden değer vermiştir. Ön ayak yük dağılımı özellikle 1. ve 5. metatars başları üzerinde analiz edilmiştir. Ön ayak yükü oransal (%) olarak hesaplanmıştır (ön ayak basıncı / toplam plantar basınç \times 100). Orta ayak için medial ve lateral ark bölgesi ve arka ayak için ise topuk bölgesi basıncı değerlendirilmiştir. Yük dağılımının oransal hesaplaması ön ayak yük oranındaki gibi yapılmıştır.

Yürüme analizi ile spatiotemporal ölçümler de yapılmıştır. Adım uzunluğu, çift adım uzunluğu, adımlar arası uzunluk, adım genişliği, ayak hızlanma ve yavaşlama ölçümleri, duruş fazı, salınım fazı ve yürüme hızı gibi veriler sistem tarafından otomatik olarak hesaplanmış ve kaydedilmiştir.



Şekil 3.2. Yürüme analizi ünitesi

3.3. İstatiksel Analiz

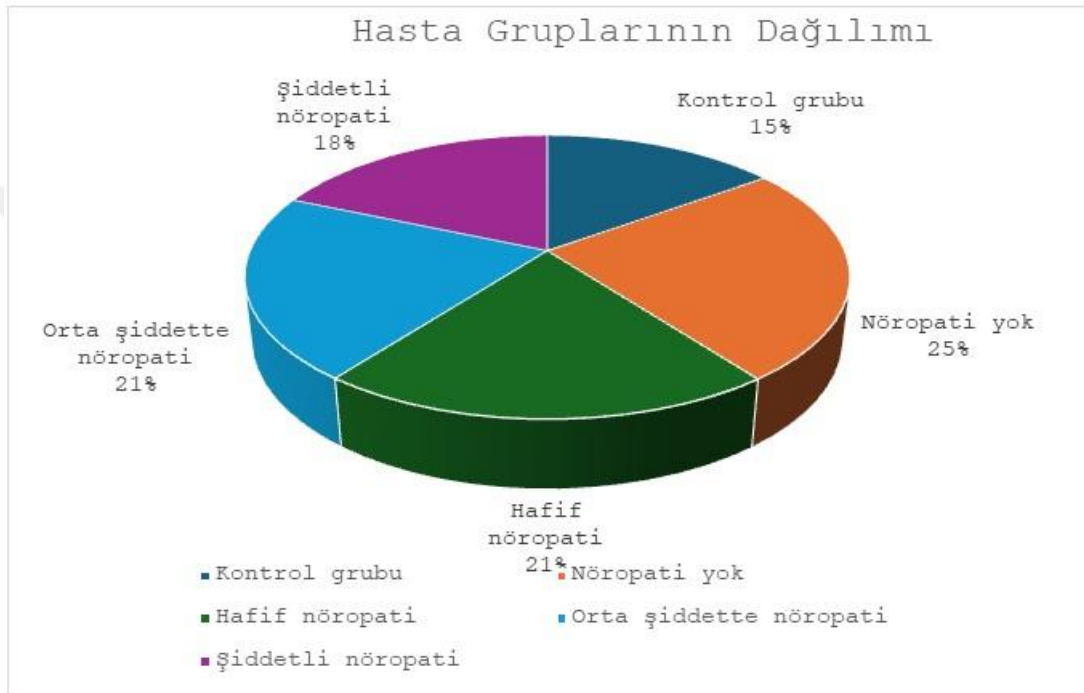
Çalışma kapsamında 227 katılımcıya ait veriler IBM SPSS Statistics 23 paket programı ile analiz edilmiştir.

Analiz sürecinde ilk olarak belirlenen değişkenlerin kategorik ve sürekli olma durumlarına göre tanımlayıcı istatistik bulgularına bakılmıştır. Daha sonra ilişkisel analizler kapsamında; kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında, Ki Kare Testleri, iki sürekli değişkenin arasındaki ilişkilerin görülebilmesi için; normal dağılım göstermeyen değişkenleri için nonparametrik bir yöntem olan Spearman Korelasyon Analizi yöntemi kullanılmıştır. Fark testlerinde ise, iki gruptan oluşan kategorik değişkenler ile sürekli değişkenlerle arasındaki farklılaşmanın görülebilmesi için; normal dağılım gösteren değişkenler için parametrik bir yöntem olan Bağımsız Örneklem T Testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için nonparametrik bir yöntem olan Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. İki'den fazla kategorisi olan kategorik değişkenler ile sürekli değişkenlerle arasındaki farklılaşmanın görülebilmesi için; normal dağılım gösteren değişkenler için parametrik bir yöntem olan Tek Yönlü Anova Testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için nonparametrik bir yöntem olan Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır. İstatistiki olarak anlamlı farklılaşma bulunan bulgular için farklılaşmanın kaynağının görülebilmesi için post Hoc testleri yapılmıştır.

Tüm analizlerde anlamlılık (p) değeri 0,05 olarak kabul edilmiş ve p değerinin 0,05'ten küçük olduğu analiz bulgularında istatistiksel bir anlamlılık olduğu, aksi durumda istatistiksel olarak anlamlılık olmadığı kabul edilmiştir.

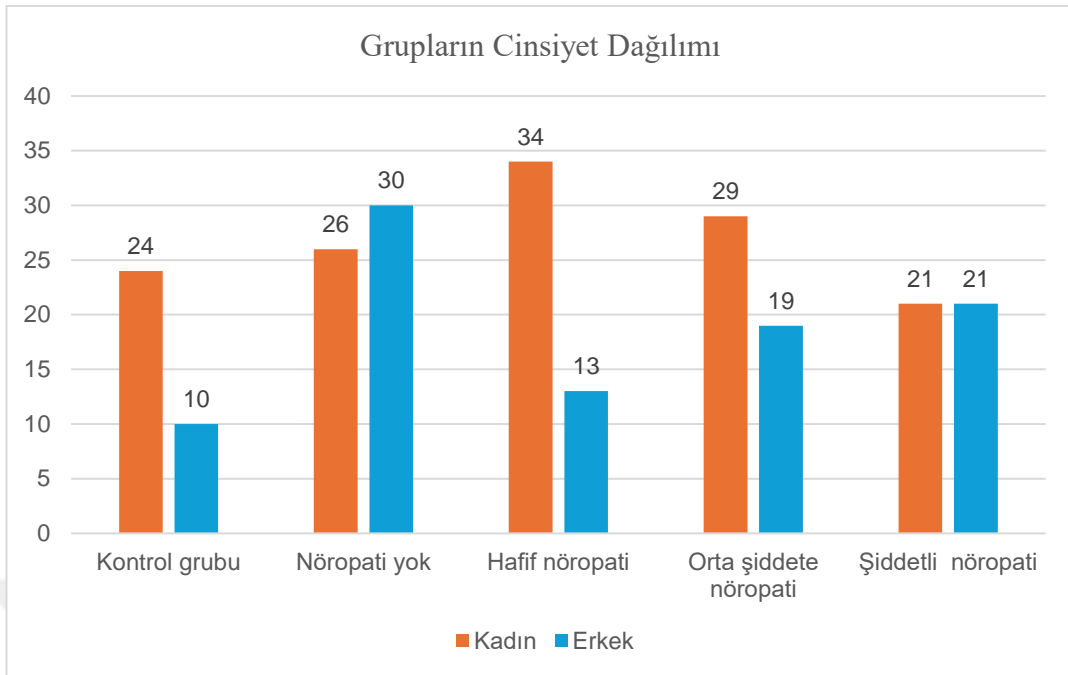
4. BULGULAR

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine başvuran nöropatisi olmayan diyabet hastaları, hafif, orta şiddette ve şiddetli nöropati hastaları ve diyabeti olmayan kontrol grubu olmak üzere toplam 227 birey dahil edildi (Şekil 4.1).



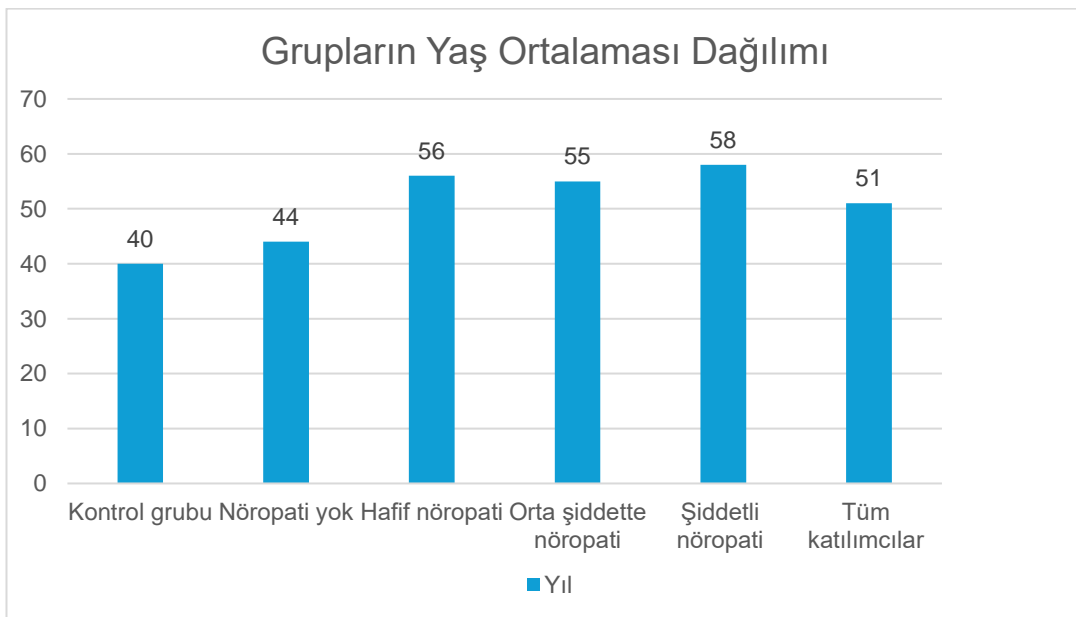
Şekil 4.1. Hasta gruplarının dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 227 hastadan 134'ü (% 59) kadın, 93'ü (% 41) erkeklerden oluşmaktaydı. Kadın katılımcıların sayısının kontrol grubunda 24 (% 17,9), nöropati olmayan diyabetli grupta 26 (% 19,4), hafif nöropati grubunda 34 (% 25,4), orta şiddette nöropati grubunda 29 (% 21,6) ve ağır şiddette nöropati grubunda 21 (% 15,7) olduğu bulundu (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Grupların cinsiyet dağılımı

Çalışmaya dahil edilen bireyler 18-65 yaş arasındaydı ve bireylerin yaş ortalaması 51 yıl idi. Katılımcıların yaş ortalaması kontrol grubunda 40 yıl, nöropati olmayan grupta 44 yıl, hafif nöropati grubunda 56 yıl, orta şiddetli nöropati grubunda 55 yıl ve şiddetli nöropati grubunda 58 yıl olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Grupların yaş ortalaması dağılımı

Çalışma gruplarının demografik ve klinik özellikleri tablo 4.1.'de gösterilmiştir. Nöropati gruplarında kadın hasta sayısının erkeklerden daha fazla olduğu, bu farkın en fazla hafif nöropati grubunda olduğu görüldü ($p=0,033$). Tip 1 diyabet en çok nöropatisi olmayanlarda görülürken ($p=0,001$), tip 2 diyabet ise tüm gruplarda benzer sayılarda görüldü. Hipertansiyonu olmayan katılımcılarda nöropati daha az görülürken, hipertansiyonu olan katılımcılarda nöropatinin daha şiddetli olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Hiperlipidemi, retinopati ve makrovasküler hastalık varlığının da nöropati gruplarında daha fazla olduğu görüldü ($p<0,001$). Albuminüri olan hastalarda orta şiddette ve şiddetli nöropatinin daha fazla olduğu görüldü ($p<0,001$). Hasta gruplarındaki sigara kullanım oranları benzerdi ($p=0,797$).

Tablo 4.1. Grupların demografik verileri ve klinik özelliklerinin Ki-Kare Testi ile karşılaştırılması

		Kontrol grubu	Nöropati yok	Hafif nöropati	Orta şiddette nöropati	Şiddetli nöropati	p değeri
	n	34	56	47	48	42	
Cinsiyet	Kadın	24 (% 17,9)	26 (% 19,4)	34 (% 25,4)	29 (% 21,6)	21 (% 15,7)	0,033
	Erkek	10 (% 10,8)	30 (% 32,3)	13 (% 14)	19 (% 20,4)	21 (% 22,6)	
Diyabet tipi	Tip 1	0	14 (% 66,7)	1 (% 4,8)	4 (% 19)	2 (% 9,5)	0,001
	Tip 2	0	41 (% 24)	46 (% 26,9)	44 (% 25,7)	40 (% 23,4)	
	Hipertansiyon varlığı	3 (% 2,6)	14 (% 12)	27 (% 23,1)	38 (% 32,5)	35 (% 29,9)	<0,001
	Hiperlipidemi varlığı	4 (% 2,5)	32 (% 20,4)	42 (% 26,8)	45 (% 28,7)	34 (% 21,7)	<0,001
	Retinopati varlığı	0	6 (% 10)	6 (% 10)	21 (% 35)	27 (% 45)	<0,001
Albuminüri	Mikroalbuminüri	0	12 (% 17,1)	19 (% 27,1)	22 (% 31,4)	17 (% 24,3)	<0,001
	Makroalbuminüri	0	1 (% 3,8)	2 (% 7,7)	12 (% 46,2)	11 (% 42,3)	
	Makrovasküler hastalık (KAH/PAH/SVH) varlığı	0	3 (% 5,1)	8 (% 13,6)	22 (% 37,3)	26 (% 44,1)	<0,001
	Sigara kullanımı	11 (% 16,2)	17 (% 25)	15 (% 22,1)	13 (% 19,1)	12 (% 17,6)	0,797

n: hasta sayısı, % : oran, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Çalışmaya katılan bireylerin ortalama ağırlığının 81,77 kg, ortalama boy uzunluğunun ise 165,5 cm olduğu bulundu. BKİ değeri ise ortalama 29,92 kg/m² idi. Ortalama hastalık süresinin 12,94 yıl olduğu bulundu. Hastalara ait diğer laboratuvar bulguları tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Katılımcılara ait antropometrik ölçümler ve laboratuvar parametrelerinin tanımlayıcı istatistikleri

	min-max	Ortalama ± SS
Ağırlık (kg)	47-124	81,77± 13,78
Boy (cm)	144-189	165,5± 9,1
BKİ (kg/m²)	17,26-42,9	29,92± 4,80
Hastalık süresi (yıl)	1-40	12,94± 7,54
HbA1c (%)	4,3-17,3	8,9± 2,8
Toplam kolesterol (mg/dl)	94-366	201± 51
HDL kolesterol (mg/dl)	20-88	49± 12
LDL kolesterol (mg/dl)	59-249	131± 36
Trigliserid (mg/dl)	44-1311	184± 134
Lökosit sayısı (10³/µL)	3830-10850	7908± 1516
Nötrofil sayısı (10³/µL)	1860-7560	4576± 1131
Lenfosit sayısı (10³/µL)	750-4560	2496± 652
Nötrofil/Lenfosit oranı (%)	0,57-6,23	1,9480± 0,712
Trombosit sayısı (10³/µL)	100-575	284± 80
ESR (mm/h)	2-30	13,46± 6,45
CRP (mg/dl)	0,15-5	3± 1
GFR (ml/dk/1.73 m²)	60,00-298,6	104± 30
Ürik asit (mg/dl)	1,00-9,9	4,86± 1,52
TSH (mIU/L)	0,50-4,89	1,58± 0,78
B12 (pg/mL)	150-1200	326,81± 215,83

Çalışmadaki katılımcıların laboratuvar parametrelerinin bazılarının normal dağılım gösterdiği bazılarının normal dağılım göstermediği bulunmuştur. Normal dağılım gösteren parametrelerin analizi tek yönlü Anova testi ile normal dağılım göstermeyen parametrelerin analizi ise Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır.

Orta şiddette ve şiddetli nöropati gruplarının HbA1c düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4.3. Çalışma gruplarının ortalama HbA1c değerlerinin tek yönlü anova testi ile karşılaştırılması

	Kontrol grubu	Nöropati yok	Hafif nöropati	Orta şiddette nöropati	Şiddetli nöropati	p değeri
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
HbA1c %	5,188 ± 0,38	9,519 ± 2,819	8,951 ± 2,414	10,36 ± 2,537	9,535 ± 2,115	<0,001

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

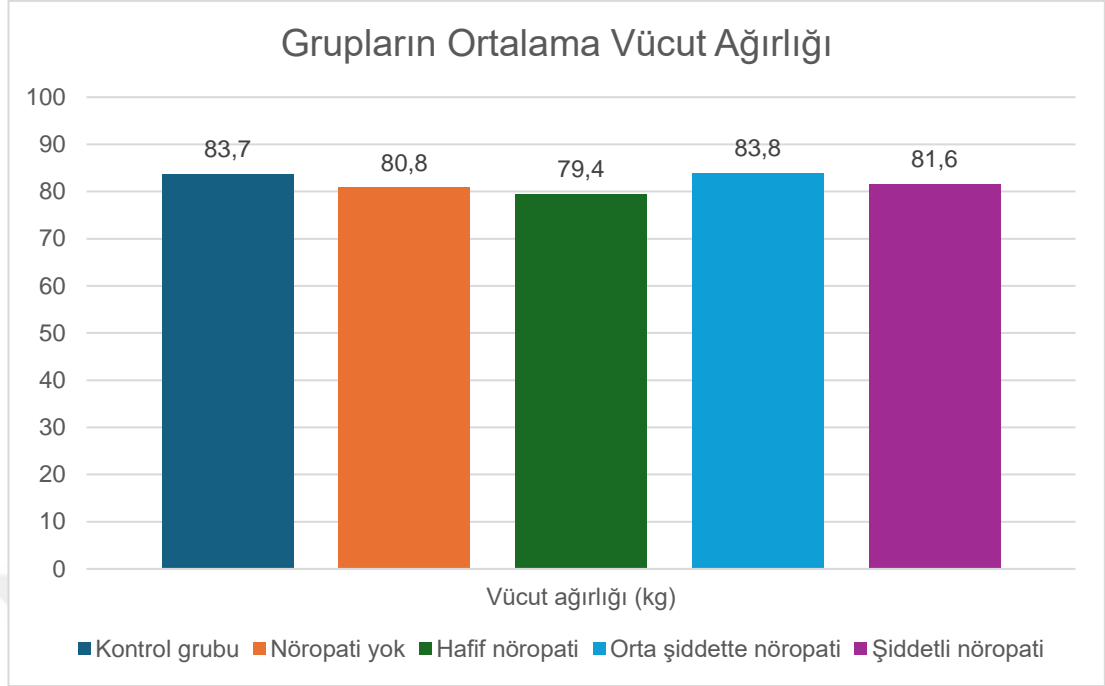
Nöropatisi olmayan ve diyabeti olmayan grupların GFR ortalamalarının en yüksek olduğu ve nöropati şiddeti arttıkça GFR'de anlamlı bir düşüş izlendi ($p<0,001$).

Tablo 4.4. Çalışma gruplarının ortalama GFR değerlerinin Kruskal-Wallis Testi ile karşılaştırılması

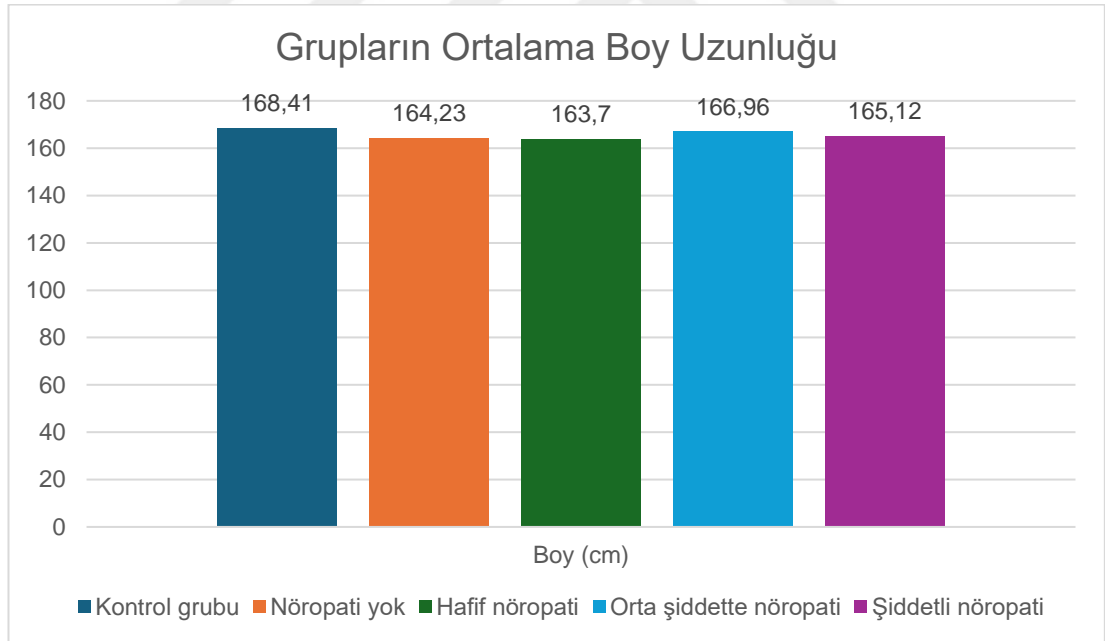
	Kontrol grubu	Nöropati yok	Hafif nöropati	Orta şiddette nöropati	Şiddetli nöropati	p değeri
GFR (ml/dk/1.73 m ²)	Ort 109,879	121,648	98,214	93,858	95,25	<0,001
	Sıra ort 136,47	152,17	105,15	91,73	80,27	

Ort: Ortalama, sıra ort: sıra ortalaması, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

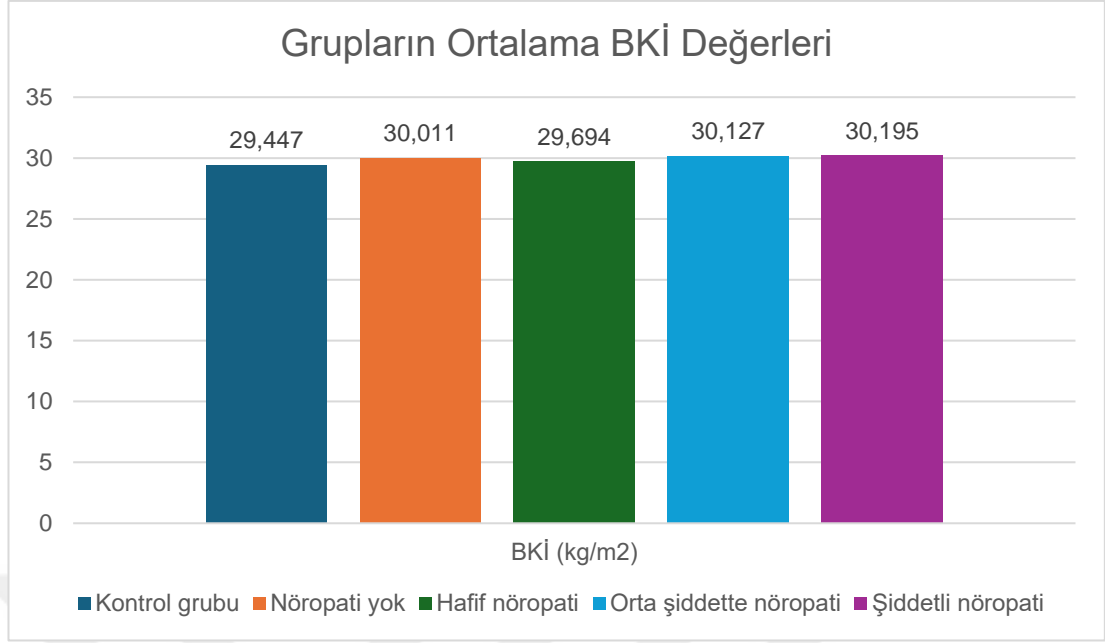
Katılımcıların vücut ağırlığı, boy ve BKİ değerlerinin tüm gruplarda benzer olduğu görüldü ($p>0,05$) (Şekil 4.4, 4.5, 4.6). Şiddetli nöropati grubunda hastaların yaş ve hastalık süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$) (Şekil 4.7).



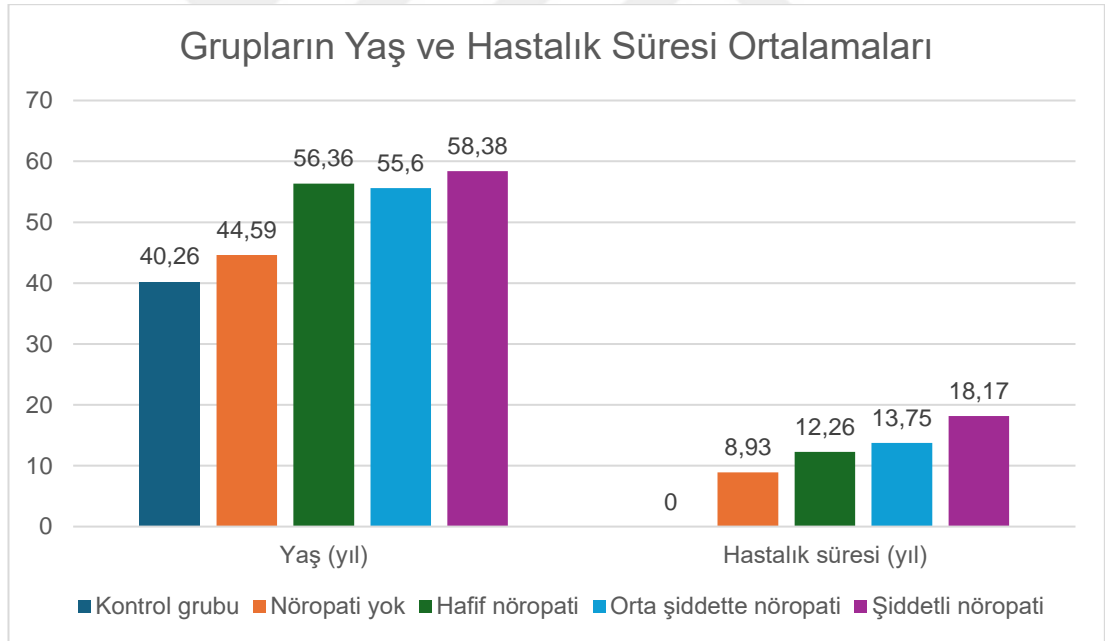
Şekil 4.4. Grupların ortalama vücut ağırlığı



Şekil 4.5. Grupların ortalama boy uzunluğu



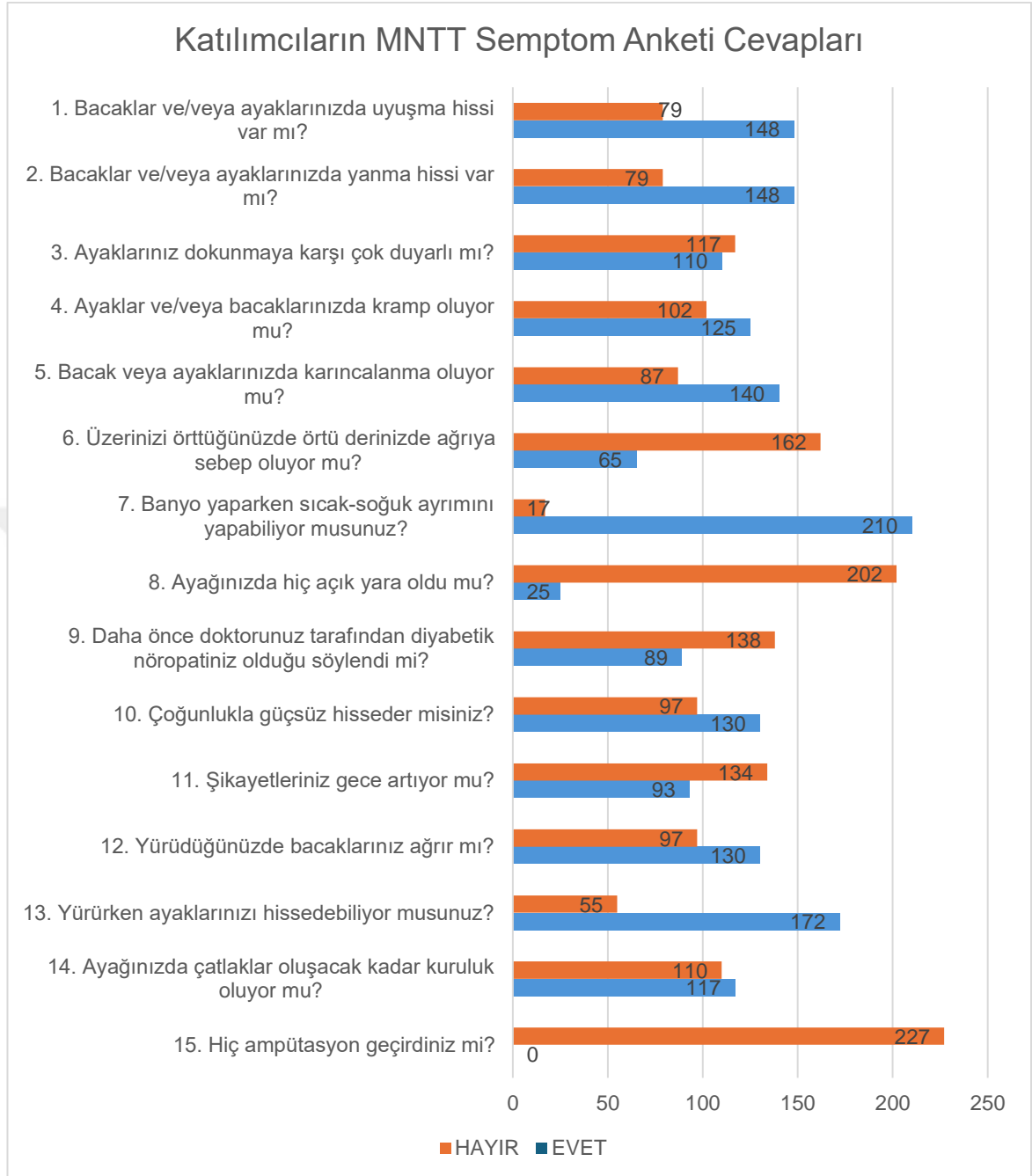
Şekil 4.6. Grupların ortalama BKİ değerleri



Şekil 4.7. Grupların yaş ve hastalık süresi ortalamaları

Michigan semptom anketine göre bacaklar ve/veya ayaklarda uyuşma ve yanma hastaların en yaygın şikayeti idi ve çalışmaya katılan hastaların % 65,2'sinde görüldü. Karıncalanma ise en yaygın görülen ikinci şikayetti ve hastaların % 61,67'sinde görüldü. Ayaklarınız dokunmaya karşı çok duyarlı mı sorusuna evet

cevabı verenlerin sayısı 110 (% 48,5) olarak bulundu. Katılımcıların 125'i (% 55) kramp varlığını bildirdi. Ankete göre hastaların % 28,63'ünde allodini mevcuttu. Sıcak-soğuk ayırımını yapamadığını söyleyen hastaların % 7,5 oranında olduğunu bulduk. Çalışmaya katılan 25 hastanın (% 11) daha önce diyabetik ülser öyküsü mevcuttu. Daha önce diyabetik nöropati tanısı alan 89 hasta mevcuttu, nöropatisi olanların % 39,45'i diyabetik nöropatisi olduğu ile ilgili bilgi sahibi değildi. Çoğunlukla güçsüz hisseder misiniz sorusuna evet cevabı veren 130 hastanın (% 57,26) olduğu görüldü ancak Michigan semptom anketinde bu cevap puanlamaya dahil değildi. Semptomların gece artışı 93 hastada (% 41) ve yürürken bacak ağrısı hastaların % 57,26'sında görüldü. Hastaların 55'i (% 24,3) yürürken ayaklarını hissetmiyordu. Ayakta çatlak oluşacak kadar kuruluk da sık görülen şikayetlerden biriydi ve 117 hastanın (% 51,5) bu soruya evet cevabı vermişti. Katılımcıların hiçbirinin amputasyon öyküsü yoktu.



Şekil 4.8. Katılımcıların MNTT semptom anketi cevapları

Katılımcıların Michigan fizik muayene bulguları incelendiğinde 73 hastanın (% 32,15) ayaklarının normal görünümde olduğu, 154 hastanın (% 67,85) ayaklarının normal görünümde olmadığı izlendi. Deformite varlığı 51 hastada (% 22,46), kuru cilt varlığı 141 hastada (% 62,11), fissür varlığı 48 hastada (% 21,14) ve diğer özellikler 21 hastada (% 9,25) mevcuttu. Çalışmaya enfeksiyon bulguları ve ayak

ülseri bulguları olan hastalar alınmadı. Ayak bileği refleksleri 76 hastada (% 33,48) alınamadı, 96 hastada (% 42,3) var idi ve 55 hastada (% 24,22) destekle vardı. Baş parmakta vibrasyon duyusu MNTT’de her ayak için ayrı ayrı puanlandırılır. Sağ baş parmakta 138 (% 60,8) hastada ve sol baş parmakta 140 (% 61,6) hastada vibrasyon duyusunun varlığı görüldü. Azalmış vibrasyon duyusunun sağ ayakta 28 hastada (% 12,33) ve sol ayakta 27 hastada (% 11,9) görüldü.

Tablo 4.5. MNTT fizik muayene formu bulguları

	Sağ ayak (n/%)	Sol ayak (n/%)	
Ayakların görünümü	Normal	73 (% 32,15)	73 (% 32,15)
	Normal değil	154 (% 67,85)	154 (% 67,85)
	Deformite	51 (% 22,46)	51 (% 22,46)
	Kuru cilt	141 (% 62,11)	141 (% 62,11)
	Enfeksiyon	0	0
	Fissür	48 (% 21,14)	48 (% 21,14)
	Diğer özellikler	21 (% 9,25)	21 (% 9,25)
	Ülserasyon varlığı	0	0
Ayak bileği refleksleri	Var	96 (% 42,3)	
	Destekle var	55 (% 24,22)	
	Yok	76 (% 33,48)	
Baş parmakta vibrasyon	Var	138 (% 60,8)	140 (% 61,6)
	Azalmış	28 (% 12,33)	27 (% 11,9)
	Yok	61 (% 26,87)	60 (% 26,5)

Birleşik Krallık anket formunun ‘nasıl bir his oluyor?’ sorusuna hastaların 161’i (% 70,92) yanma/uyuşma/karıncalanma şeklinde olarak cevap vermiştir. Semptomların yeri en fazla ayaklarda (% 56,38) olarak cevaplanmıştır. Katılımcıların 193’ü (% 85) şikayetlerinin gece uykudan uyandırmadığını belirtirken, 91 hastanın (% 40,08) şikayetleri gece kötüleşiyordu. Hastaların 24’ü (% 10,57) yürümeyle, 8’i (% 3,52) ayakta durmakla semptomların rahatladığını belirtmişti.

Tablo 4.6. Birleşik Krallık anket formu cevapları

		(n/%)
Nasıl bir his oluyor?	Yanma/Uyuşma/Karıncalanma	161 (% 70,92)
	Yorgunluk/Kramp/Ağrı	14 (% 6,14)
Semptomların yeri neresi?	Ayaklar	128 (% 56,38)
	Baldır bölgesi	41 (% 18)
	Diğer bölgeler	24 (% 10,57)
Semptomlar gece uykudan uyandırıyor mu?	Evet	34 (% 15)
	Hayır	193(% 85)
Semptomlar ne zaman ortaya çıkıyor?	Gece kötüleşme	91 (% 40,08)
	Gece gündüz var olan semptomlar	15 (% 6,6)
	Sadece gündüz semptomları	87 (% 38,32)
Semptomlar nasıl rahatlıyor?	Yürümekle	24 (% 10,57)
	Ayakta durmakla	8 (% 3,52)
	Oturarak, yatarak veya rahatlama olmaması	105 (% 46,25)

n: hasta sayısı, % : Oran

Birleşik Krallık muayene formuna bakıldığında 74 hastanın (% 32,6) sağ ayakta, 72 hastanın (% 31,72) sol ayakta aşil tendon refleksinin kaybolduğu görüldü. Aşil tendon refleksinin 56 hastada (% 24,67) sağ ayakta ve 57 hastada (% 25,11) da sol ayakta destekle var olduğu bulundu. Vibrasyon duyusu 101 hastanın (% 44,5) sağ ayağında, 95 hastanın (% 41,85) sol ayağında yok veya azalmış olarak izlendi. 10 g monofilament testi 142 hastanın (% 62,55) sağ ayağında ve 84 hastanın (% 37) sol ayağında yok veya azalmış olarak bulundu. Isı duyusunun 75 hastanın (% 33,03) sağ ayağında ve 74 hastanın (% 32,6) sol ayağında azalmış veya kaybolduğu görüldü.

Tablo 4.7. Birleşik Krallık muayene formu bulguları

		Sağ ayak (n/%)	Sol ayak (n/%)
Aşil tendon refleksi	Yok	74 (% 32,6)	72 (% 31,72)
	Destekle var	56 (% 24,67)	57 (% 25,11)
	Var	97 (% 42,73)	98 (% 43,17)
Vibrasyon duyusu	Yok veya azalmış	101 (% 44,5)	95(% 41,85)
	Normal	125 (% 55)	132 (% 58,15)
10 g monofilament test	Yok veya azalmış	85 (% 37,45)	84 (% 37)
	Normal	142 (% 62,55)	143 (% 63)
Isı duyu muayenesi	Yok veya azalmış	75 (% 33,03)	74 (% 32,6)
	Normal	152 (% 66,97)	153 (% 67,4)

Hasta gruplarının aldığı tedaviler tablo 4.8’de gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların en sık kullandığı iki ajanın metformin ve insülin olduğu görüldü. Şiddetli nöropati grubunda 25 (% 59,52), orta şiddette nöropati grubunda 30 (% 62,5), hafif nöropati grubunda 37 (% 78,72), nöropati yok grubunda 33 (% 58,92) hastanın metformin tedavisi almakta olduğu görüldü. İnsülin kullanan hasta sayısı şiddetli nöropati grubunda 31 (% 73,8), orta şiddette nöropati grubunda 34 (% 70,83), hafif nöropati grubunda 19 (% 40,2) ve nöropati yok grubunda 31 (% 55,35) olarak bulundu. Nöropati şiddeti arttıkça hastaların insülin, metformin, DPP4 inhibitörü ve SGLT-2 inhibitörü kullanımının arttığı görülmüştür ($p<0,001$).

Tablo 4.8. Diyabet gruplarında antidiyabetik tedavi modalitelerinin Ki-Kare testi ile karşılaştırılması

			Nöropati yok	Hafif nöropati	Orta şiddette nöropati	Şiddetli nöropati	p değeri
Metformin	n	125	33	37	30	25	<0,001
	%		(% 26,4)	(% 29,6)	(% 24)	(% 20)	
Sülfonilüre	n	35	7	13	9	6	0,014
	%		(% 20)	(% 37,1)	(% 25,7)	(% 17,1)	
DPP4 inhibitörü	n	94	25	23	23	23	<0,001
	%		(% 26,6)	(% 24,5)	(% 24,5)	(% 24,5)	
GLP-1 analogu	n	9	3	2	2	2	0,778
	%		(% 33,2)	(% 22,2)	(% 22,2)	(% 22,2)	
Tiazolidindion	n	23	6	7	5	5	0,271
	%		(% 26,1)	(% 30,4)	(% 21,7)	(% 21,7)	
SGLT-2 inhibitörü	n	78	19	23	21	15	<0,001
	%		(% 24,4)	(% 29,5)	(% 26,9)	(% 19,2)	
İnsülin	n	115	31	19	34	31	<0,001
	%		(% 27)	(% 16,5)	(% 29,6)	(% 27)	

n: Hasta sayısı, % : Oran, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Katılımcıların plantar basınç ölçümü ve dağılımı verileri incelendiğinde bazı verilerin normal dağılım gösterdiği, bazılarının ise normal dağılım göstermediği görülmüştür. Sağ ortalama basınç ve sol ortalama basınç değerleri en yüksek şiddetli nöropati grubunda iken bunu orta şiddette nöropatinin takip ettiği, hafif nöropati, nöropati yok ve kontrol gruplarında sırayla azaldığı görüldü (sağ ortalama basınç $p=0,030$, sol ortalama basınç $p=0,144$). Sağ ve sol ayak yükleri hasta gruplarında benzerdi ($p=0,252$, $p=0,208$). Sol ön ayak yük oranının şiddetli nöropati grubunda en yüksek olduğu ve sonrasında orta şiddette nöropati grubunda olduğu bulundu ($p<0,001$).

Tablo 4.9. Grupların plantar basınç ölçümlerinin tek yönlü anova testi bulguları

	Kontrol grubu (n=34)	Nöropati yok (n=56)	Hafif nöropati (n=47)	Orta şiddette nöropati (n=48)	Şiddetli nöropati (n=42)	p değeri
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
Sağ ayak ortalama basınç (g/cm ²)	60,675 ± 6,793	60,771 ± 5,312	61,484 ± 5,230	61,639 ± 5,764	64,506 ± 7,891	0,030
Sol ayak ortalama basınç (g/cm ²)	59,957 ± 8,450	62,672 ± 5,164	62,887 ± 5,570	62,130 ± 5,425	63,711 ± 8,252	0,144
Sağ ayak yükü (%)	49,383 ± 3,858	49,678 ± 3,669	49,053 ± 2,779	49,765 ± 2,571	50,522 ± 2,312	0,252
Sol ayak yükü (%)	50,616 ± 3,858	50,321 ± 3,669	50,944 ± 2,771	50,276 ± 2,616	49,405 ± 2,255	0,208
Sağ orta ayak yükü (%)	21,741 ± 5,284	21,913 ± 5,108	22,116 ± 5,141	19,836 ± 4,352	17,442 ± 4,767	<0,001
Sol ön ayak yükü (%)	41,444 ± 6,999	44,105 ± 4,561	43,430 ± 5,200	46,215 ± 5,992	49,770 ± 7,796	<0,001

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Sağ ve sol maksimum plantar basınçlarının şiddetli nöropati grubunda en yüksek olduğu, orta şiddette nöropati, hafif nöropati, nöropati yok ve kontrol gruplarında sırayla azaldığı bulundu ancak istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$).

Sağ ön ayak yük oranının şiddetli nöropati grubunda en yüksek olduğu ve bunu orta şiddette nöropati grubunun izlediği görüldü ($p<0,001$). Sağ arka ayak yük oranının şiddetli nöropati grubunda en az olduğu bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Grupların plantar basınç ölçümlerinin Kruskal Wallis Testi ile analizi

		Kontrol grubu (n=34)	Nöropati yok (n=56)	Hafif nöropati (n=47)	Orta şiddette nöropati (n=48)	Şiddetli nöropati (n=42)	p değeri
Sağ maksimum basınç (g/cm ²)	Ort	223,058	228,062	228,988	235,716	244,437	0,126
	Sıra ort	107,85	101,89	105,95	125,42	131,08	
Sol maksimum basınç (g/cm ²)	Ort	223,535	229,505	232,644	236,875	239,851	0,616
	Sıra ort	105,43	106,46	115,53	124,42	117,37	
Sağ ön ayak yükü (%)	Ort	40,359	42,935	42,553	45,690	48,107	<0,001
	Sıra ort	83,03	108,75	97,62	129,53	146,65	
Sol orta ayak yükü (%)	Ort	22,640	21,698	24,159	19,064	16,686	<0,001
	Sıra ort	136,59	128,70	147,72	94,02	61,21	
Sağ arka ayak yükü (%)	Ort	37,898	34,507	35,331	34,473	33,995	0,038
	Sıra ort	143,10	107,26	120,18	107,81	99,58	
Sol arka ayak yükü (%)	Ort	35,916	34,195	33,048	34,721	33,098	0,392
	Sıra ort	124,53	114,95	106,23	123,84	101,65	

n: Sayı, ort: Ortalama, sıra ort: Sıra ortalaması, p:% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Diyabetik ayak ülseri öyküsü ile ayak basınçlarının ilişkisi incelendiğinde ayakların ortalama basınç değerlerinin ülser öyküsü olan ve olmayanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olmadığı görüldü ($p>0,05$). Ancak ülser öyküsü olanlarda ön ayak yükü daha yüksek bulundu ($p=0,04$).

Tablo 4.11. Diyabetik ayak ülseri öyküsü olan ve olmayan bireylerde ayak basınçlarının Bağımsız Örneklem T Testi ile karşılaştırılması

	Diyabetik ayak ülseri öyküsü		p değeri
	Evet (n=25)	Hayır (n=202)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Sağ ayak ortalama basınç	63,772 ± 6,515	61,532 ± 6,203	0,092
Sol ayak ortalama basınç	63,936 ± 7,516	62,196 ± 6,425	0,212
Sol ön ayak yükü %	47,608 ± 7,535	44,745 ± 6,409	0,040

n: Sayı, ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Diyabetik ayak ülseri öyküsü olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında her iki ayağın maksimum basınçlarının ve sağ ön ayak yükünün benzer olduğu görüldü ($p>0,05$).

Tablo 4.12. Diyabetik ayak ülseri öyküsü olan ve olmayan bireylerde ayak basınçlarının Mann Whitney U Testi ile karşılaştırılması

	Diyabetik ayak ülseri öyküsü				p değeri
	Evet (n=25)		Hayır (n=202)		
	Ort	Sıra ort	Ort	Sıra ort	
Sağ ayak maksimum basınç	242,235	136,20	230,905	111,25	0,073
Sol ayak maksimum basınç	238,131	122,64	232,065	112,93	0,486
Sağ ön ayak yükü (%)	46,870	131,14	43,656	111,88	0,167

Ort: ortalama, sıra ort: sıra ortalaması, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Sağ ve sol uzun plantar açısı ortalamalarının şiddetli nöropati grubunda en düşük olduğu görüldü ($p=0,019$ ve $p=0,015$). Sağ adım uzunluğu, sağ çift adım uzunluğu ve sağ adımlar arası uzunluk değerleri ortalamasının büyükten küçüğe

sırayla kontrol grubu, nöropati yok, hafif nöropati, orta şiddette nöropati ve şiddetli nöropati grubu şeklinde sıralandığı görüldü ($p<0,001$). Sol adım uzunluğu ortalaması şiddetli nöropati grubunda en düşük bulundu ($p<0,001$). Sağ ve sol adım genişliği ortalamaları şiddetli nöropati grubunda en yüksekti ve bunu orta şiddette nöropati izliyordu ($p<0,001$). Sağ ve sol çift adım uzunluğu ortalaması kontrol grubunda en yüksek iken şiddetli nöropati grubuna doğru sırayla azalmaktaydı ($p<0,01$). Çift adım/dakika oranı kontrol grubunda en yüksek bulundu, bunu hafif nöropati ve nöropati yok grupları izliyordu ($p=0,043$). Her iki ayakta ortalama hız değerlerinin şiddetli nöropati ve orta şiddette nöropati gruplarında en düşük olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Grupların uzun plantar açısı ve yürüme parametrelerinin tek yönlü ANOVA testi ile analizi

	Kontrol grubu	Nöropati yok	Hafif nöropati	Orta şiddette nöropati	Şiddetli nöropati	P değeri
	Ort ±SS	Ort ±SS	Ort ±SS	Ort ±SS	Ort ±SS	
Sağ uzun plantar açısı (°)	17,719 ± 2,579	17,127 ± 2,808	17,232 ± 2,873	17,074 ± 2,327	15,628 ± 3,166	0,019
Sol uzun plantar açısı (°)	17,254 ± 1,779	16,787 ± 2,668	17,43 ± 2,774	16,673 ± 2,083	15,622 ± 2,845	0,015
Sağ adım uzunluğu (cm)	54,37 ± 12,632	53,917 ± 13,246	48,527 ± 11,097	47,638 ± 14,679	42,616 ± 11,689	<0,001
Sol adım uzunluğu (cm)	55,196 ± 11,796	53,653 ± 12,9	47,58 ± 9,666	48,208 ± 12,169	39,936 ± 0,269	<0,001
Sağ çift adım uzunluğu (cm)	93,759 ± 21,072	91,14 ± 17,428	83,684 ± 17,595	78,904 ± 20,374	73,32 ± 17,446	<0,001
Sol çift adım uzunluğu (cm)	99,777 ± 15,735	94,872 ± 17,361	87,498 ± 18,289	83,962 ± 17,496	73,054 ± 17,565	<0,001
Sağ adımlar arası uzunluk (cm)	30,231 ± 9,040	28,077 ± 8,239	24,186 ± 10,265	23,947 ± 14,426	18,795 ± 12,512	<0,001
Sağ adım genişliği (cm)	14,245 ± 3,936	13,651 ± 3,186	14,278 ± 2,987	15,175 ± 3,536	16,987 ± 4,674	<0,001
Sol adım genişliği (cm)	14,572 ± 3,850	14,071 ± 3,502	14,891 ± 2,94	15,524 ± 3,774	17,163 ± 4,289	0,002
Çift adım/dakika oranı	19,776 ± 3,691	18,601 ± 3,785	19,22 ± 4,27	17,118 ± 3,961	18,01 ± 4,954	0,043
Sağ ayak hızı (cm/s)	26,062 ± 5,612	26,958 ± 6,731	24,864 ± 6,155	22,939 ± 5,189	22,95 ± 6,596	0,004
Sol ayak hızı (cm/s)	25,674 ± 4,487	25,4 ± 5,725	25,291 ± 6,1	22,471 ± 5,217	22,407 ± 6,32	0,007

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Diyabetik ayak ülseri öyküsü olanlarda ve olmayanlarda uzun plantar açılar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Diyabetik ayak ülseri öyküsü ile uzun plantar açısı arasındaki ilişkinin Mann-Whitney U Testi ile değerlendirilmesi

	Diyabetik ayak ülseri öyküsü				p değeri
	Evet (n=24)		Hayır (n=195)		
	Ort	Sıra ort	Ort	Sıra ort	
Sağ uzun plantar açısı	16,4492	100,88	17,0148	111,12	0,455
Sol uzun plantar açısı	16,2796	102,46	16,8165	110,93	0,537

n: Sayı, Ort: Ortalama, sıra ort: Sıra ortalaması, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.15'e göre; sağ uzun plantar açısı ile sağ ortalama basınç, sağ arka ayak ve sağ orta ayak yükleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu bağlamda; sağ uzun plantar açısı ile sağ ortalama basınç arasında pozitif yönlü ve 0,145 büyüklüğünde, sağ uzun plantar açısı ile sağ arka ayak yükü arasında negatif yönlü ve 0,310 büyüklüğünde, sağ uzun plantar açısı ile sağ orta ayak yükü arasında ise pozitif yönlü ve 0,385 büyüklüğünde korelasyonlar olduğu görülmüştür.

Tablo 4.15. Sağ uzun plantar açısı ile sağ ayak basınç parametreleri arasındaki ilişkinin Spearman Korelasyonu Analizi ile değerlendirilmesi

	Sağ uzun plantar açısı	
	r	p
Sağ maksimum basınç	-0,015	0,822
	n	219
Sağ ortalama basınç	0,145	0,032
	n	219
Sağ arka ayak yükü (%)	-0,310	<0,001
	n	219
Sağ orta ayak yükü (%)	0,385	<0,001
	n	219
Sağ ön ayak yükü (%)	-0,030	0,655
	n	219

r: korelasyon katsayısı, n: sayı, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Tablo 4.16'ya göre; sol uzun plantar açısı ile sol arka ayak ve sol orta ayak yükleri değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). Sol uzun plantar açısı ile arka ayak yükü arasında negatif yönlü ve 0,352 büyüklüğünde, orta ayak yükü ile arasında ise pozitif yönlü ve 0,318 büyüklüğünde korelasyonlar olduğu görülmüştür. Ön ayak yükü ile anlamlı korelasyon görülmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4.16. Sol uzun plantar açısı ile sol ayak basınç parametreleri arasındaki ilişkinin Spearman Korelasyonu Analizi ile değerlendirilmesi

		Sol uzun plantar açısı
Sol ayak maksimum basınç	r	-0,075
	p	0,270
	n	219
Sol ayak ortalama basınç	r	0,119
	p	0,078
	n	219
Sol arka ayak yükü (%)	r	-0,352
	p	<0,001
	n	219
Sol orta ayak yükü (%)	r	0,318
	p	<0,001
	n	219
Sol ön ayak yükü	r	0,115
	p	0,099
	n	219

r: korelasyon katsayısı, n: sayı, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Sağ ayak hızlanma değerinin nöropati olmayan grupta en yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,030). Sol ayak hızlanma değeri ise orta şiddette nöropati grubunda en düşük olduğu bulundu (p=0,051). Sağ ayak yavaşlama değerlerinin kontrol grubu, nöropati yok ve hafif nöropati gruplarında, orta şiddette ve şiddetli nöropati gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0,042).

Hem sağ hem de sol ayak için duruş ve salınım fazları sürelerinin gruplar arasında benzer olduğu görülmüştür (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Grupların yürüme analizi parametrelerinin Kruskal-Wallis Testi ile karşılaştırılması

		Kontrol grubu	Nöropati yok	Hafif nöropati	Orta şiddette nöropati	Şiddetli nöropati	p değeri
Sağ ayak hızlanma (cm/s ²)	Ort	814,843	847,336	761,674	704,218	760,280	0,030
	Sıra ort	126,10	125,16	106,07	88,91	105,99	
Sol ayak hızlanma (cm/s ²)	Ort	774,95	757,908	774,276	670,371	758,532	0,051*
	Sıra ort	121,67	115,52	118,34	85,36	112,74	
Sağ ayak yavaşlama (cm/s ²)	Ort	732,894	770,998	677,641	622,777	665,166	0,042
	Sıra ort	123,00	125,16	106,07	88,91	105,99	
Sol ayak yavaşlama (cm/s ²)	Ort	724,081	677,933	652,495	616,804	680,920	0,088
	Sıra ort	129,57	117,01	106,49	90,70	112,37	
Sağ salınım fazı (s)	Ort	0,419	0,417	0,420	0,460	0,433	0,734
	Sıra ort	88,20	92,09	92,46	105,49	95,41	
Sol salınım fazı (s)	Ort	0,415	0,431	0,416	0,449	0,443	0,873
	Sıra ort	96,27	104,17	98,52	109,88	101,25	
Sağ duruş fazı (s)	Ort	1,159	1,121	1,170	1,251	1,329	0,075
	Sıra ort	98,25	95,96	108,06	120,90	128,40	
Sol duruş fazı (s)	Ort	1,210	1,166	1,171	1,303	1,367	0,147
	Sıra ort	101,43	102,35	100,48	118,14	129,24	

Ort: Ortalama, sıra ort: sıra ortalaması, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Sağ ve sol peroneal-fibula başı ileti hız ortalamaları şiddetli nöropati ve orta şiddette nöropati gruplarında en düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Tablo 4.18. Nöropati şiddetine göre peroneal-fibula başı ileti hızlarının tek yönlü anova ile karşılaştırılması

	Nöropati yok	Hafif nöropati	Orta şiddette nöropati	Şiddetli nöropati	p değeri
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
Sağ peroneal-fibula başı ileti hızı (m/s)	51,600 ± 6,502	51,952 ± 7,450	48,033 ± 8,385	42,916 ± 7,879	<0,001
Sol peroneal-fibula başı ileti hızı (m/s)	51,420 ± 6,369	51,804 ± 6,380	45,000 ± 9,833	44,100 ± 9,678	<0,001

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Sağ ve sol tibial-popliteal fossa ortalama ileti hızlarının şiddetli nöropati grubunda en düşük olduğu ve bunu orta şiddette nöropati grubunun takip ettiği saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4.19. Nöropati şiddetine göre tibial-popliteal fossa ileti hızlarının kruskal-wallis testi ile karşılaştırılması

		Nöropati yok	Hafif nöropati	Orta şiddette nöropati	Şiddetli nöropati	p değeri
Sağ tibial-popliteal fossa ileti hızı (m/s)	Ort	47,520	48,238	40,666	37,277	<0,001
	Sıra ort	87,66	83,36	52,02	38,81	
Sol tibial-popliteal fossa ileti hızı (m/s)	Ort	48,163	47,690	41,741	38,142	<0,001
	Sıra ort	82,17	80,63	48,10	33,79	

Ort: Ortalama, sıra ort: Sıra ortalaması, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Sağ peroneal-fibula başı amplitüdünün ortalama değeri, nöropati olmayan grupta en yüksek bulunmuş; hafif, orta şiddette ve şiddetli nöropati gruplarında ise sırasıyla azaldığı gözlenmiştir ($p<0,001$). Benzer şekilde, sağ ve sol tibial-popliteal fossa amplitüd ortalamalarının nöropati olmayan grupta en yüksek olduğu ve sırasıyla hafif, orta şiddette ve şiddetli nöropati gruplarında azaldığı saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4.20. Nöropati şiddetine göre peroneal ve tibial sinir amplitüdlерinin tek yönlü anova ile karşılaştırılması

	Nöropati yok	Hafif nöropati	Orta şiddette nöropati	Şiddetli nöropati	P değeri
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
Sağ peroneal-fibula başı amplitüd (mV)	3,234 ± 1,577	2,747 ± 1,266	1,653 ± 1,154	1,436 ± 1,278	<0,001
Sol peroneal-fibula başı amplitüd (mV)	3,030 ± 1,502	2,780 ± 1,378	1,626 ± 1,171	1,795 ± 1,910	<0,001
Sağ tibial-popliteal fossa amplitüd (mV)	8,110 ± 2,757	6,607 ± 2,987	3,887 ± 2,882	3,222 ± 3,354	<0,001
Sol tibial-popliteal fossa amplitüd (mV)	7,944 ± 3,104	6,557 ± 3,009	4,210 ± 2,640	3,728 ± 3,294	<0,001

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Yapılan analizlerde NLRP3'ün normal dağılım göstermediği bulunmuş ve parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Çalışma gruplarının NLRP3 ile ilişkisi tablo 4.21'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda NLRP3 düzeyinin diğer gruplardan yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Tablo 4.21. NLRP3 düzeylerinin kontrol grubu ve farklı nöropati şiddetine sahip hasta gruplarında Kruskal-Wallis Testi ile karşılaştırılması

	NLRP3 Düzeyi		p değeri
	Ort	Sıra ort	
Kontrol grubu	466,613	180,38	
Nöropati yok	175,951	112,96	
Hafif nöropati	139,888	101,06	<0,001
Orta şiddette nöropati	128,303	94,05	
Şiddetli nöropati	126,706	98,92	

n: Sayı, ort: Ortalama, sıra ort: sıra ortalaması, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

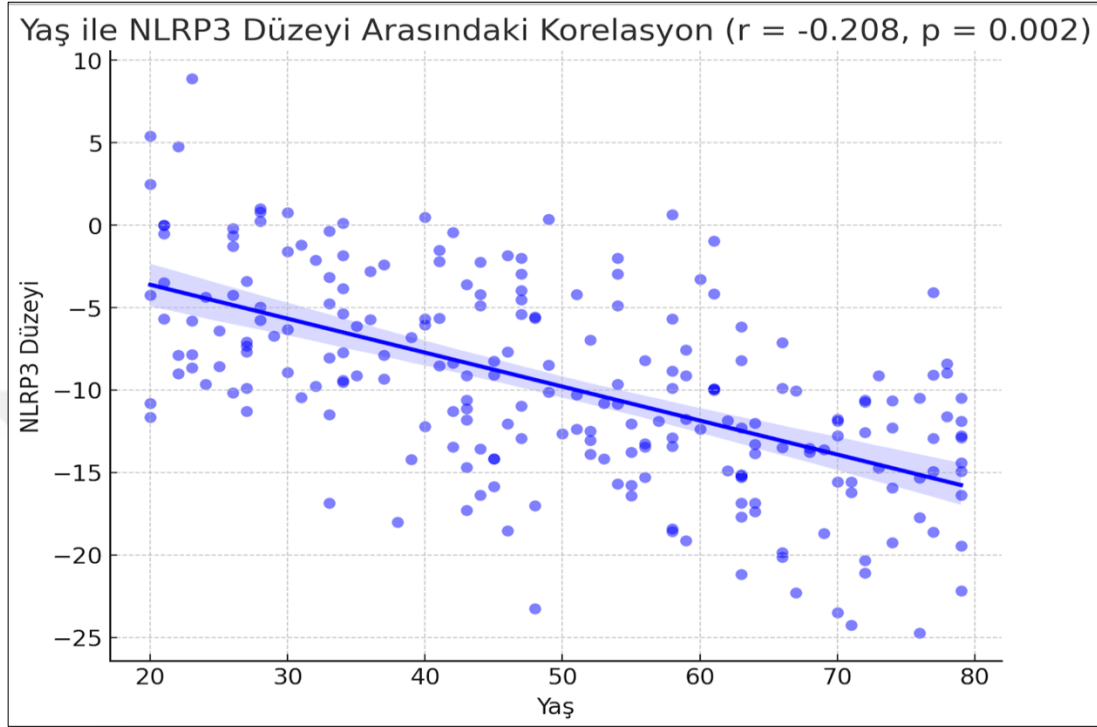
NLRP3 düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,142$). Buna karşın, hipertansiyon ($p<0,001$), retinopati ($p=0,038$), hiperlipidemi ($p=0,005$), albuminüri ($p=0,031$) ve makrovasküler hastalık ($p=0,031$) varlığında NLRP3 düzeyinin düşük olduğu bulunmuştur. Sigara kullanımı ile NLRP3 ilişkisine bakıldığında fark olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 4.22. NLRP3 düzeylerinin cinsiyet, mikrovasküler komplikasyonlar ve diğer klinik parametreler arasındaki ilişkinin Mann-Whitney U Testi ile değerlendirilmesi

		Hasta sayısı (n)	NLRP3 düzeyi (pg/ml)		p değeri
			Ort	Sıra Ort	
Cinsiyet	Kadın	134	196,753	119,33	0,142
	Erkek	93	187,185	106,32	
Hipertansiyon	Yok	110	250,494	131,38	<0,001
	Var	167	138,622	97,66	
Retinopati	Yok	167	215,855	119,43	0,038
	Var	60	128,753	98,89	
Hiperlipidemi	Yok	70	279,015	132,25	0,005
	Var	157	154,408	105,86	
Albuminüri	Yok	130	235,256	123,27	0,009
	Var	96	135,987	100,27	
Makrovasküler hastalık (KAH/PAH/SVH)	Yok	160	218,936	115,63	0,031
	Var	59	130,773	94,75	
Sigara kullanımı	Yok	130	196,233	107,60	0,205
	Var	97	188,276	118,78	

n: Sayı, Ort: Ortalama, , Sıra Ort: Sıra Ortalaması, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

Hastaların yaşı ile NLRP3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Yaşın her bir birim artışı NLRP3 düzeyinde % 20,8 oranında bir azalmayla ilişkilendirilmiştir (Şekil 4.9).



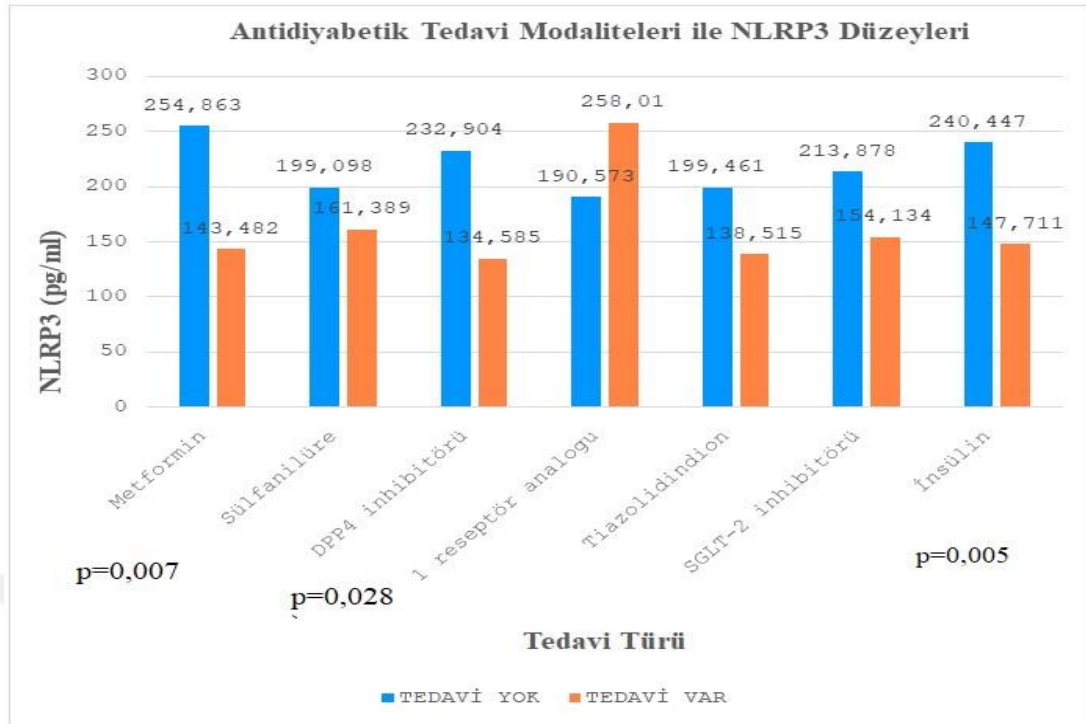
Şekil 4.9. Yaş ile NLRP3 korelasyonu

NLRP3 düzeyleri ile hastaların ağırlığı, BKİ değeri ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır ($p > 0,05$).

NLRP3 düzeyleri ile platelet, lökosit, nötrofil ve lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, ESR, CRP, trigliserid ve ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Katılımcıların NLRP3 düzeyleri ile ayaklardaki maksimum plantar basınç, ortalama basınç ve ön ayak yükü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmaya katılan hastaların aldığı antidiyabetik tedaviler ile NLRP3 düzeyleri arasındaki ilişki Şekil 4.10'da gösterilmiştir. Özellikle insülin kullanan hastalarda en belirgin olmak üzere, metformin ve DPP4 inhibitörü kullanan hastalarda da NLRP3 düzeylerinin belirgin şekilde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir ($p < 0,05$).



Şekil 4.10. Antidiyabetik tedavi modaliteleri ile NLRP3 düzeyleri arasındaki ilişki

Bilateral peroneal-fibula başı ve tibial-popliteal fossa ileti hızları ile NLRP3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.23. NLRP3 düzeyleri ile peroneal ve tibial sinirlerin ileti hızlarının spearman korelasyon analizi sonuçları

	NLRP3 düzeyi	
Sağ peroneal-fibula başı hızı (m/s)	r	0,147
	p	0,076
	n	147
Sol peroneal-fibula başı hızı (m/s)	r	0,131
	p	0,119
	n	142
Sağ tibial-popliteal fossa hızı (m/s)	r	0,029
	p	0,726
	n	144
Sol tibial-popliteal fossa hızı (m/s)	r	0,148
	p	0,084
	n	137

r: Korelasyon katsayısı, n: Sayı, p: % 95 güven aralığında anlamlılık değeri

NLRP3 ile sağ peroneal-ayak bileği amplitüd, sağ tibial-ayak bileği amplitüd ve sol tibial-ayak bileği amplitüd değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı ve pozitif korelasyonlar olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). NLRP3 ile sağ peroneal-ayak bileği amplitüd değerinin bir birim artması halinde NLRP3'ün % 17,1 oranında arttığı, sağ tibial-ayak bileği amplitüd değerinin bir birim artması halinde NLRP3'ün % 16,2 oranında ve sol tibial-ayak bileği amplitüd değerinin bir birim artması halinde NLRP3'ün % 18,6 oranında arttığı görülmüştür.

Tablo 4.24. NLRP3 düzeyleri ile peroneal ve tibial sinir amplitüdlерinin spearman korelasyon analizi sonuçları

	NLRP3 düzeyi	
Sağ peroneal-ayak bileği amplitüd (mV)	r	0,171
	p	0,033
	n	155
Sol peroneal-ayak bileği amplitüd (mV)	r	0,064
	p	0,434
	n	150
Sol peroneal-fibula başı amplitüd (mV)	r	0,062
	p	0,457
	n	147
Sağ tibial-ayak bileği amplitüd (mV)	r	0,162
	p	0,037
	n	166
Sağ tibial-popliteal fossa amplitüd (mV)	r	0,120
	p	0,153
	n	144
Sol tibial-ayak bileği amplitüd (mV)	r	0,186
	p	0,022
	n	152
Sol tibial-popliteal fossa amplitüd (mV)	r	,077
	p	0,373
	n	136

r: Korelasyon katsayısı, n: Sayı, p :% 95 güven aralığında anlamlılık değeri

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine başvuran DM tanıli hastalar semptom sorgulaması, fizik muayene ve elektrofizyolojik inceleme ile nöropati yok, hafif nöropati, orta şiddette nöropati ve şiddetli nöropati gruplarına ayrılmış; katılımcıların plantar basınç ölçümü, plantar basınç dağılımı ve yürüme analizi bulguları ile inflamatuvar bir belirteç olan NLRP3'ün ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen bulgular kontrol grubuyla karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Çalışmamızda diyabetik periferik nöropati şiddeti arttıkça yürüme analizi parametrelerinden ortalama basınç ve ön ayak yük oranının arttığını; adım uzunluğu, çift adım uzunluğu, adımlar arası uzunluğun azaldığını, adım genişliğinin arttığını, yürüme hızının ve dakikada atılan adım sayısının azaldığını ve diyabeti olmayanlarda NLRP3'ün daha yüksek olduğunu bulduk.

DPN, diyabetin en yaygın görülen mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve diyabetli bireylerin yaklaşık % 50'sinde geliştiği bilinmektedir (85). DPN'li hastaların yaklaşık yarısı asemptomatik olup tanı erken konulamadığında veya uygun şekilde tedavi edilemediğinde yaşam kalitesinde düşüşe, morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (85). Diyabetik periferik nöropati gelişimiyle ilgili çeşitli risk faktörleri prospektif ve kesitsel çalışmalarla tanımlanmıştır (86). Hiperglisemi süresi ve şiddeti, nöropati ve diğer mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için önemli belirleyiciler arasındadır (87). HbA1c düzeyi, ileri yaş, hastalık süresi, uzun boylu olmak, erkek cinsiyet, hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyi, hipertansiyon ve obezite nöropati gelişimi için önemli risk faktörleri olarak gösterilmiştir (86, 88, 89).

Çalışmamızda 227 katılımcının yaş ortalaması 51 yıl olarak bulunmuş ve grupların yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Şiddetli nöropati grubundaki hastaların yaş ortalaması en yüksek olup, 58 yıl olduğu hesaplanmıştır. Ayrıca şiddetli nöropati grubunda hastalık süresinin ortalama 18,17 yıl olduğu ve bu grubun en uzun diyabet süresine sahip olduğu belirlenmiştir. Orta şiddetli nöropati, hafif nöropati ve nöropati bulunmayan gruplarda ise hastalık süresinin giderek azaldığı gözlemlenmiştir. Tantigegn ve ark. diyabetik nöropati gelişimi için ortalama sürenin 179,5 ay olduğunu bulmuşlardır (90).

Çalışmamıza katılan hastaların % 59'unu kadınlar oluştururken, nöropatisi bulunan hastaların ise % 62'si kadınlardan oluşmaktaydı. Özellikle hafif nöropati grubunda kadın hasta oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve BKİ açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatürde DPN'nin erkek bireylerde ve uzun boylularda daha sık görüldüğü belirtilmektedir (88). Bununla birlikte, Kaplan ve ark tarafından yapılan bir çalışmada diyabet süresi ile nöropati skoru arasında anlamlı bir korelasyon saptanmış ancak yaş, cinsiyet ve boy uzunluğu ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (86). Çalışmamızın kesitsel oluşu nedeniyle yalnızca belirli bir dönemde başvuran hastalar değerlendirilmiş olup, bu durum hasta popülasyonu ile ilgili genelleme yapma konusunda bazı sınırlılıklar doğurabilir.

Çalışmamızda, nöropati şiddeti arttıkça hipertansiyon, hiperlipidemi, retinopati, albuminüri ve makrovasküler hastalık prevalansının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Bu komorbiditelerin diyabetik nöropati patogenezinde de yer alması, elde edilen bulguların literatürle uyumlu ve beklenen bir sonuç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda nöropati şiddetinin artmasıyla birlikte ayakların plantar basınç ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Şiddetli nöropati grubunda maksimum plantar basınç değerleri daha yüksek saptanmış olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Diyabetli bireylerde plantar basınç değerlerinin, diyabeti olmayan bireylere kıyasla daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (91, 92). Sacco ve ark. nöropatik olmayan bireyler ile hafif, orta ve şiddetli nöropati gruplarını karşılaştırdığı çalışmada, hafif nöropati grubunda tepe basınç değerlerinin daha düşük olduğu, buna karşın orta ve şiddetli nöropati gruplarında basınç-zaman integralinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (93).

Optik pedobarograflar plantar basınç ölçümünde güvenilir yöntemlerdir, ölçüm sırasında plantar basıncın hastanın yaşı ve kilosundan etkilenmediği gösterilmiştir (94). Ancak yine de çalışmamızda farklı gruplardaki hastaların vücut ağırlığı ve BKİ açısından benzer olmasına dikkat ettik.

DPN'de plantar basınç artışına katkıda bulunan çeşitli mekanizmalar rol oynamaktadır. Periferik sinirlerde ilerleyici dejenerasyon sonucunda ayağın

biyomekaniğinde, plantar basınç dağılımında ve yürüme parametrelerinde belirgin değişiklikler meydana gelmektedir (4) . DPN duyuşal sinirlerde fonksiyon kaybına yol açarak koruyucu duyunun azalmasına neden olur. Bu durum tekrarlayan mikrotravmaların fark edilememesine ve dolayısıyla ayakta kronik doku hasarının oluşmasına zemin hazırlayabilir (95). Bunun yanı sıra plantar bölgedeki aşırı biyomekanik yükün algılanmasının bozulmasına ek olarak, DPN farklı mekanizmalarla da aşırı yüklenmeye katkıda bulunabilir. Sinirlerdeki fonksiyon kaybı cilt ve cilt altı dokuların fizyolojik süreçlerini bozarak dokuların basınca karşı dayanıklılığını ve uyum sağlama kapasitesini değiştirebilir, kaslarda atrofi görülebilir (96, 97). Mikrovasküler perfüzyonun bozulması plantar dokunun beslenmesini bozar ve yük taşıma kapasitesi azalabilir (98). Bağ dokuların, kıkırdakların, kasların ve tendonların non enzimatik glikozilasyonu, özellikle ayak bileği, subtalar ve birinci metatarsofalangeal eklemden sınırlı eklem hareketliliğine neden olarak ve daha sert, supinasyon pozisyonunda bir ayak tipinin ve yükselmiş plantar basınçların gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (94, 99). Sensörimotor nöropatinin, ayak deformitesi ve eklem hareket kısıtlılığı nedeniyle özellikle ön ayakta plantar basınç artışına neden olarak diyabetik ayak ülseri gelişme riskini artırdığı öne sürülmüştür (97, 100). Diyabetik ayak lezyonlarının gelişiminin mekanik etyolojisine dayanarak ülser oluşumu ile plantar basınçlar arasındaki ilişki araştırılmıştır (101) . Plantar yük ölçümünde en yaygın kullanılan plantar bölgedeki en yüksek basıncı tanımlayan tepe plantar basınç ölçümüdür. Yaygın olarak kullanılan diğer bir parametre basınç zaman integralidir. DPN’de özellikle ön ayak tepe basıncı ve basınç zaman integralinin yüksek olması eğilimi görünmektedir (60).

Çalışmamızda nöropati şiddetinin artmasıyla birlikte ön ayak yük oranı ortalamasının da belirgin şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Sacco ve ark. yaptıkları çalışmada orta ve şiddetli nöropati gruplarında ayağın tüm ön bölgelerinde daha yüksek basınç değerleri izlemiştir. Özellikle şiddetli nöropati vakalarında, her iki ayakta da ön ayak yük oranlarının en yüksek seviyeye ulaştığı belirlenmiştir (93). Bu bulgular, metatarsal yüklenmenin dejenerasyon ve duyu kaybı ile ilişkilendirilebileceğinin ve bunun sonucunda ön ayak yüklenmesinde artış meydana gelebileceğini düşündürmektedir (5).

Çalışmamızda diyabetik ayak ülseri öyküsü olan bireylerde nöropatinin daha şiddetli olduğunu gördük. Ülser öyküsü olmayan bireylerle karşılaştırıldığında, ayakların maksimum ve ortalama basınç değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamış; ancak sol ayakta ön ayak yük ortalamasının belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Önceleri, diyabetik ayak ülseri gelişiminde tepe basıncının belirleyici bir faktör olduğu öne sürülmüşken, daha sonraki çalışmalar tepe basıncındaki artışın yanı sıra, nöropatiye bağlı duyu kaybının da ülser oluşumunda önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. (94). Tepe basıncı ile diyabetik ayak lezyonlarının gelişimi arasında orta derecede bir korelasyon gösterilmiştir (101). Armstrong ve ark. diyabetik ayak ülseri bulunan hastalarda tepe plantar basıncın kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada ülser grubunda ön ayak tepe plantar basıncının daha yüksek olma eğilimi gösterdiği ve kontrol grubunun ise ters yönde eğilim sergilediği belirlenmiştir (102). Lavery ve ark. yürüttüğü prospektif çalışmada iki yıllık takip süresi boyunca 263 hastada (% 15,8) ülser geliştiği rapor edilmiştir (103). Takip sürecinde ülser gelişen hastaların pik plantar basınç değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (103). Ayrıca ülserasyon veya amputasyon öyküsü olan hastaların ortalama tepe plantar basınç seviyelerinin yalnızca nöropatiye sahip hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir (103). Başka bir çalışmada ise plantar ülserlerin % 38'inin tepe basınç alanı altında lokalize olduğu tespit edilmiş, ancak plantar basıncın diyabetik ayak ülserini lokalize etmek için zayıf bir öngörücü olduğu ifade edilmiştir (101). DPN'nin varlığı amputasyon riskini yaklaşık iki kat artırır, eşlik eden deformite varlığında 12 kata kadar ve ülser varlığında 36 kata kadar risk artışı görülebilmektedir (104). Diyabetik ayak ülserinin önlenmesi ve ülser öngörüsünün daha hassas bir şekilde yapılabilmesi, plantar yumuşak doku mekaniğinin ve ayak-zemin etkileşiminin daha iyi anlaşılmasıyla mümkün olacaktır. Polinöropatik diyabetik ayak ülseri olan hastalarda ayak tabanlığı kullanımı halluks, medial ve lateral ön ayak bölgelerindeki tepe basıncını ve basınç-zaman integralini azaltmada etkili bir müdahale olabilir. Bu durum basınç yüklenmesini optimize ederek daha fazla komplikasyon gelişimini önlemede önemli bir rol oynayabilir (105). Uygun tabanlık kullanımı, çeşitli terapötik manevralar, mevcut ise kallus dokusuna yönelik uygun bakımın yapılması riskli ayağı korumak için yapılması gerekenlerdendir (94).

Çalışmamızda nöropati şiddeti arttıkça uzun plantar açının anlamlı derecede azaldığı, sağ ayak için uzun plantar açısı ile ortalama plantar basınç arasında pozitif korelasyon, arka ve orta ayak yük oranları ile negatif korelasyon olduğu bulundu. Sol ayakta ise basınç ölçümleri ile korelasyon saptanmazken, arka ayak yükünde negatif korelasyon olduğu görüldü. Diyabetik ayak ülseri öyküsünün varlığı ile uzun plantar açısı arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda nöropati şiddeti arttıkça adım uzunluğu, çift adım uzunluğu ve adımlar arası uzunluğun azaldığı bulundu. Diyabetli bireylerin daha yavaş yürüdüğü, adım uzunluklarının daha kısa, duruş fazının daha uzun ve ayaklarda basınç dağılımının uygunsuz olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (106). Balak ve ark. DPN'li olan ve olmayan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada DPN'li bireylerin yürüme hızında azalma, yürüyüş döngüsü süresinde uzama ve çift adım uzunluğunda artış olduğunu bulmuşlardır (107).

Özellikle adım uzunluğunun kısılması ve yürüme hızının düşmesi, nöropatinin şiddetiyle doğru orantılıdır. Adım uzunluğu ve çift adım uzunluğundaki azalmalar, yürüyüş stabilitesinin bozulduğunu ve nöropatik hastaların hareket kabiliyetinin kısıtlandığını göstermektedir. Bu parametrelerdeki değişimler, hastaların düşme riskini artırarak yaşam kalitesini düşürebilir.

Çalışmamızda şiddetli nöropati grubunda adım genişliği yüksek bulunmuştur. Adım genişliğinin denge kontrolü ile ilgili olduğu ve dengeyi sağlamaya katkısı olduğu düşünülmektedir (108). Nöropati şiddetlendikçe yürüyüşün destek fazı ve çift destek süresi uzar. Bunun sebebi hastanın dengeyi sağlama çabasıdır. Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında yer alan nöropati proprioseptif duyunun bozulmasına, retinopati görme fonksiyonlarının kaybına katkıda bulunurken; vestibüler disfonksiyon ise vestibüler sistemin etkilenmesine yol açarak denge bozuklukları ve düşme riskini arttırmaktadır (109). İleri yaş, denge kaybına katkıda bulunurken, diyabetin neden olduğu denge bozukluğu yaştan bağımsız olarak ortaya çıkmakta ve hastaları bu duruma karşı daha duyarlı hale getirmektedir (109). Erken dönemde denge ve yürüme eğitimi programlarına başlanması, kas kuvvetini arttırmaya yönelik egzersiz uygulamaları ve yürüme analizinin erken dönemde yapılarak bu verilere dayanarak uygun ayakkabı seçimi hastanın yaşam kalitesini iyileştirmede önem arz eder.

Çalışmamızda katılımcıların yürüme hızlarının nöropati şiddeti arttıkça azaldığı, duruş fazı ve salınım fazı parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur. Diyabetli bireylerde genellikle yürüyüş biyomekaniğinde değişiklikler görülür; örneğin yürüyüş hızı azalması, ayak bileği eklemi hareket açıklığı azalması ve plantar basınç dağılım paternlerinde değişiklik olur ve bu da plantar ülser geliştirme riskini artırır (110). Diyabetik periferik nöropatide motor sinir hasarına bağlı kas atrofisi ve yağlı infiltrasyon gelişebilir ve bu durum dinamik yürüyüş fonksiyonunu etkiler (111).

Çalışmamızda hastaların ayak bileği hareket açıklığı değerlendirilmemiştir. DPN hastalarında ayak bileği hareket açıklığının önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir; bu durum esas olarak ayak bileği eklemindeki plantar fleksiyonu kısıtlar. Ayak bileği ekleminin hareketinin sınırlandırılması, azalmış şok emilimi ve plantar basınç dağılımının değişimi dahil olmak üzere çeşitli klinik belirtileri vardır (112). Arka ayak (R) ve ön ayak (F) basınçları diyabetik periferik nöropatik ayakta yükselir, ancak F/R oranı yalnızca şiddetli diyabetik periferik nöropatide artmış olarak görülür (110). Ayrıca duysal bozukluk, ayak deformiteleri, sınırlı eklem hareketliliği, azalmış plantar doku kalınlığı gibi bulgular yüksek ön ayak plantar basıncına neden olmak için birbirleriyle ilişkilidir. DPN'li hastaların yürüme analizi bulgularının erken dönemde değerlendirilmesi olası basınç ülseri gelişimini önlemek amacıyla kullanılabilir.

Çalışmamızda tibial ve peroneal sinirlerin ileti hızı ve amplitüdlerinin nöropati şiddeti arttıkça anlamlı ölçüde azaldığını gözlemledik. NCS periferik sinir fonksiyonunun ölçümünde kullanılan güvenilir, doğru, hassas ve noninvazif yöntemlerdir (113). Diyabetik periferik nöropati tanısında sinir ileti çalışmalarından yararlanılabilmektedir. NCS ile medyan, ulnar, peroneal ve tibial sinirlerin motor fonksiyonunun ve medyan, ulnar ve sural sinirlerin başlangıç latansı, amplitüdü ve ileti hızı açısından duysal fonksiyonunu değerlendirilebilmektedir (113). Subklinik nöropati tanısında NCS'nin yeri sınırlıdır (113). Agarwal ve ark. diyabet tanılı 44 hasta ve aynı sayıda diyabeti olmayan olguları karşılaştırdığı çalışmada diyabetik olgularda latansın yüksek, amplitüd ve ileti hızının anlamlı ölçüde daha düşük olduğunu buldu (113). Siddiqui ve ark. semptomatik DPN'si olan 111 hasta, DPN'si olmayan 109 hasta ve 100 kişilik kontrol grubunu inceledikleri çalışmada diyabetik

gruplarda medyan, posterior tibial ve sural sinirlerde motor ve duysal amplitüdüleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük buldu, bu fark DPN grubunda daha belirgindi. Diyabet grubundaki hastaların da % 61,36'sında sinir ileti anormalliği bulundu (114). 26 çalışmanın dahil edilerek literatürün sistematik tarandığı bir çalışmada diyabetik popülasyonda sural sinir ileti hızı ve amplitüdünün azaldığı gösterildi (115). Tang ve ark. DPN tanılı 96 hastayı alfa lipoik asit ve baicalin kapsül verilen araştırma grubu ve yalnızca alfa lipoik asit verilen kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayırdıkları çalışmada semptom skoru, serum süperoksit dismutaz (SOD), malondialdehit (MDA), TNF-alfa, IL-6 ve CRP düzeylerinin araştırma grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da azaldığını gösterdi. Ayrıca, tibial ve peroneal sinir ileti hızları araştırma grubunda daha belirgin olmak üzere her iki grupta da arttığını bulmuşlardır (116). Diyabet ve DPN olan hastalarda alt ekstremitelerin sinir iletim çalışmalarında farklı egzersizler ve manuel terapinin etkisini incelen 13 çalışmanın derlemesinde 8-12 haftalık fiziksel egzersizin DPN olan veya olmayan diyabetlilerde motor tibial, peroneal sinir ve duysal sural sinirin iletim hızını iyileştirdiğini öne sürmüştür (117).

Çalışmamızda diyabeti olmayan kontrol grubunda NLRP3 düzeyinin diyabetli gruplara kıyasla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, hipertansiyon, hiperlipidemi, retinopati ve makrovasküler hastalığı bulunmayan bireylerde NLRP3 seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Katılımcıların yaşı ile NLRP3 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir negatif korelasyon saptanırken, sigara kullanımı ve cinsiyetin NLRP3 düzeyi ile anlamlı bir ilişkisi olmadığı görülmüştür. NLRP3, bağışıklık düzenlemesi, metabolik bozukluklar ve çeşitli hastalıklara karşı inflamatuvar yanıtlarla yakından ilişkilidir (118). Hem klinik hem de laboratuvar verileri, NLRP3 inflamazomunun metaflamasyonda hayati bir rol oynadığını, diyabet ve çeşitli komplikasyonlarının ilerlemesine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Bu nedenle, NLRP3 inflamazom yolunu hedefleyen ajanların diyabet dahil olmak üzere inflamasyonla ilişkili kronik hastalıkların tedavisinde potansiyel bir terapötik seçenek olabileceği öne sürülmektedir (118-120).

Çalışmamızda metformin, DPP4 inhibitörü ve insülin tedavisi alan hasta gruplarında NLRP3 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. NLRP3 düzeyindeki en belirgin azalma insülin tedavisi alan grupta

gözlenmiştir. Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçların farklı mekanizmalar ile NLRP3 aktivitesini düzenlediği bilinmektedir. Sülfonilüreler NLRP3 aktivasyonunu engeller ve sitokin düzeylerini azaltır, SGLT-2 inhibitörleri oksidatif stresi azaltarak ve hücre içi sinyal yollarını düzenleyerek inflamazom aktivitesini baskılar. DPP4 inhibitörleri ve GLP-1 analogları da NLRP3 aktivitesini inhibe eder. Tiyazolidindionlar NLRP3 aktivasyonunu doğrudan inhibe ederek antiinflamatuvar özellik gösterir (81, 121). Henüz tedavi almayan tip 2 diyabet tanılı 47 hasta ve 57 sağlıklı kontrol grubunun incelendiği bir çalışmada bazal NLRP3 ve ASC protein seviyeleri tip 2 diyabet grubunda daha yüksek bulundu. LPS stimülasyonu sonrası NLRP3 mRNA ekspresyonunun tip 2 diyabetli olgularda anlamlı şekilde arttığı gözlemlendi. 2 ay süreyle metformin tedavisi verilen bir grup hastanın inflamazom uyarılarına maruz kalmadan önce ve sonrasında IL-1 β maturasyonu ve caspaz-1 aktivasyon seviyelerinde önemli ölçüde azalma gözlenmiştir (80).

Çalışmamızda grupların ortalama BKİ değerleri arasında anlamlı fark yoktu ve hastalarımızın büyük kısmı fazla kilolu veya obeziteli bireylerden oluşmaktaydı. Katılımcıların BKİ değerleri ile NLRP3 arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. NLRP3 inflamazomunun obezite ve insülin direncinin patogenezinde rol oynadığını ileri süren çalışmalar mevcuttur (122, 123). Obezitenin yol açtığı steril kronik inflamasyon karmaşık bir durumdur (77). Yağ dokusundaki masif genişlemenin inflamasyon gelişiminde önemli bir ilk basamak olduğu öne sürülmektedir ancak altta yatan moleküler mekanizmalar netlik kazanmamıştır (124). Fazla kalori alımı ile NLRP3 inflamazomunu aktive eden proinflamatuvar sitokinler üretilir (122, 123). Tip 2 diyabetli obez bireylerde kalori kısıtlaması ve kilo kaybının adipoz dokuda NLRP3 ekspresyonunda azalma ve insülin duyarlılığında artışla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (77). NLRP3 inflamazomunun obezite patogenezindeki rolü, NLRP3^{-/-} ve ASC^{-/-} nakavt farelerin yüksek yağlı diyet kaynaklı obezite ve insülin direncine karşı korunduğunu gösteren verilerle desteklenmiştir (77, 125-127). NLRP3 inflamazom aktivasyonu, yağ hücresi farklılaşmasının temel düzenleyicisi gibi görünmektedir ve yağ hücrelerini insüline daha dirençli bir fenotipe yönlendirmektedir (124). Adipositler üzerinde IL-1 β ve IL-18'in etkilerinin zıt olduğu görülmektedir (123). IL-18/IL-18 reseptöründe eksiklik olan ve IL-18 bağlayıcı protein aşırı ekspresyonu olan farelerde hiperfaji, obezite ve insülin direnci

bildirilmiştir (128). IL-18 aracılı obezitenin NLRP1 kaynaklı olduğunun gösterilmesiyle paradoks çözümlenmiştir (129, 130). Çalışmamızda katılımcıların günlük kalori alımının ve beslenme içeriğinin bilinmemesi, obeziteyi değerlendiren tek parametrenin BKİ olması, adipoz doku kütlesi ya da dolaşımdaki serbest yağ asitleri gibi bu süreçte rol alan diğer faktörlerle ilgili yeterli düzeyde bilgi sahibi olmayışımız NLRP3 ile obezite ilişkisini aydınlatmak açısından çalışmamızı sınırlamaktadır.

Çalışmamızda farklı şiddetteki diyabetik nöropati grupları ile nöropatisi olmayan diyabetli bireyler arasında NLRP3 düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Literatürde NLRP3 inflamazom aktivasyonunun diyabetik nöropati patogenezinde rol oynadığı ve inflamasyonun sinir hasarına katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Han ve ark. tip 2 diyabetli ratlarda DPN patogenezinde TXNIP/NLRP3 inflamazom yolağı aktivasyonuna bağlı olabileceğini düşündüler (131). Thakur ve ark. ağırlı nöropatisi olan tip 2 diyabetli fare ve ratların spinal ve dorsal kök gangliyon nöronlarında NLRP3 düzeyini yüksek buldular (132). Luo ve ark. TLR4/NF-KB/NLRP3 sinyal yolunun inhibisyonunun serebral iskemili farelerde motor fonksiyonu iyileştirmek için mikrogial polarizasyonu düzenlendiğini bildirerek NF-kB ve NLRP3 inflamazomunun etkileşimini gösterdiler (133). Wang ve ark.nın çalışmasında nöropatik ağrısı olan 50 hasta ve 50 sağlıklı gönüllü incelenmiş ve NLRP3 aktivasyonunun nöropatik ağrı grubunda belirgin şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca, NLRP3 aktivasyonu ile nöropatik ağrı şiddeti arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (134).

Çalışmamızda peroneal ve tibial sinir ileti hızları ile NLRP3 arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Bununla birlikte sağ peroneal sinir ve bilateral tibial sinirlerde amplitüd değerleri ile NLRP3 düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu bulduk. Literatür gözden geçirildiğinde nöropati şiddeti arttıkça sinir ileti hızlarının azaldığı ve inflamatuvar yanıtın daha fazla olduğu görülmektedir.

Sinir amplitüdü ile NLRP3 korelasyonunun mekanizması net olarak anlaşılacakla beraber inflamazomun ılımlı aktivasyonunun sinir koruyucu olabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Bu farklılık katılımcı popülasyonumuzun özellikleri veya örneklem büyüklüğünden kaynaklanıyor olabilir. NLRP3 düzeyinin bireyler arası varyasyonu ve inflamazom aktivasyonunun karmaşık doğası da bu

farklılığa katkıda bulunabilir. İnflamazom aktivasyonunun sinir rejenerasyonu üzerindeki potansiyel etkileri ve bu sürecin diyabetik nöropati patogenezindeki rolünün örneklemin daha büyük olduğu, prospektif, randomize kontrollü çalışmalarla aydınlatılması gerekmektedir. Yapılacak çalışmalar diyabetik nöropati patofizyolojisini daha iyi anlamak ve yeni tedavi hedeflerini belirlemek için önemli katkılar sağlayabilir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada diyabetik periferik nöropati şiddetinin yürüme analizi parametreleri, plantar basınç dağılımı ve inflamatuvar belirteçlerden NLRP3 ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Nöropati şiddeti arttıkça ortalama plantar basınç ve ön ayak yük oranının yükseldiğini, adım uzunluğu, çift adım uzunluğu, adımlar arası mesafe ve uzun plantar açının azaldığını, adım genişliğinin arttığını, yürüme hızının ve dakikada atılan adım sayısının düştüğünü gördük. Ayrıca, diyabeti olmayan bireylerde NLRP3 düzeylerinin daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Diyabetik nöropati diyabetin en sık karşılaşılan mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve erken dönemde teşhis edilmediğinde yaşam kalitesinde belirgin düşümlere ve ciddi sekillere yol açabilmektedir. Çalışmamızda nöropati şiddetinin artışıyla birlikte hipertansiyon, hiperlipidemi, retinopati, albuminüri ve makrovasküler hastalık sıklığının anlamlı derecede arttığını gözlemledik. Plantar basınç ölçümlerinde, DPN şiddetinin artışıyla birlikte ortalama plantar basınç değerlerinde yükselme olduğunu gördük. Ön ayak yük oranının da nöropati şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığını bulduk.

Çalışmamızda diyabeti olmayan kontrol grubunda NLRP3 düzeyi diğer hasta gruplarından yüksek bulundu. NLRP3 inflamazomunun sağlıklı bireylerde metabolik bozuklukları algılayarak homeostatik dengeyi yeniden sağlamak amacıyla düzenleyici mekanizmaları başlatmada önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ancak, metabolik sorunlara uzun süreli ve kronik maruziyet durumunda, NLRP3'ün homeostatik eşik değeri aşılabilir ve bu durum aşırı inflamasyona yol açarak doku hasarı ve hastalık gelişimine neden olabilir. DM kronik inflamatuvar bir durumdur, hastaların uzun zamandır antidiyabetik tedavi alması inflamatuvar yanıtları değiştirebilir. Bununla birlikte diyabet ve komplikasyonlarının gelişimindeki tek inflamatuvar mekanizma NLRP3 değildir; farklı inflamatuvar yollar ve sitokinler de bu süreçte etkili olabilir. Antidiyabetik ajanların inflamasyonu modüle edici etkileri göz önünde bulundurulduğunda, bu ilaçların NLRP3 aktivitesini baskılaması diyabetli hasta gruplarında NLRP3 düzeylerinin daha düşük ölçülmesine katkıda bulunmuş olabilir. Diyabeti olmayan

grupta farmakolojik müdahale olmadığı için, doğal inflamatuvar yanıtın daha güçlü seyretmesi NLRP3 düzeylerinin görece yüksek bulunmasına neden olmuş olabilir.

Sinir ileti çalışmalarında tibial ve peroneal sinirlerin ileti hızı ve amplitüd değerlerinin nöropati şiddeti ile ters orantılı olduğu, peroneal ve tibial sinir amplitüdü ile NLRP3 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu gördük. Ancak bu ilişkinin mekanizmasını anlamak için daha kapsamlı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Yürüme analizi, diyabetik periferik nöropatiye bağlı motor ve duysal bozuklukların objektif olarak değerlendirilmesinde önemli bir tanısal ve prognostik araç olarak öne çıkmaktadır. Çalışmamızda da gösterildiği üzere, nöropati şiddetindeki artış, adım uzunluğu, çift adım uzunluğu, yürüme hızı ve dakikada atılan adım sayısında azalmaya neden olurken, adım genişliğinde ve plantar basınç değerlerinde artışa yol açmaktadır. Bu değişimler, DPN'li bireylerde yürüyüş stabilitesinin bozulmasına ve düşme riskinin artmasına neden olabilmektedir. Özellikle plantar basınç dağılımındaki düzensizlikler, yüksek riskli bölgelerin belirlenmesine ve diyabetik ayak ülserlerinin önlenmesine yönelik erken müdahale stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Dolayısıyla, yürüme analizi ve plantar basınç ölçümlerinin klinik pratiğe entegrasyonu, diyabetik periferik nöropatinin erken tanısı, hastalığın ilerleyişinin izlenmesi ve bireyselleştirilmiş önleyici yaklaşımların oluşturulması açısından büyük önem taşımaktadır. Gelecekte daha büyük hasta grupları ile yapılacak prospektif çalışmalar ile bu parametrelerin prognostik değeri ve tedavi süreçlerine etkisinin daha kapsamlı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Kesitsel tasarımı nedeniyle nedensel ilişkiler net olarak belirlenememiş ve uzun dönem takip yapılamamıştır. Ayrıca bireylerin metabolik süreçlerini etkileyebilecek beslenme düzeni ve fiziksel aktivite seviyeleri detaylı olarak analiz edilememiştir. Bunun yanı sıra inflamatuvar süreçlerin daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi için ileri biyokimyasal analizlerin yapılması gelecekteki çalışmalar için yol gösterici olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. McCoy RG, van Houten HK, Day JD, Jenkins CL, Ross JS, Shah ND. Enrollment in High-Deductible Health Plans and Incident Diabetes Complications. *JAMA Netw Open*. 2024;7(3):e243394.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2024;48(Suppl_1):252-265. doi:10.2337/dc24-S012.
3. Smith S, Brown J, Lee R, et al. Prevention and Management Strategies for Diabetic Neuropathy. *Life (Basel)*. 2022;12(8):1072.
4. Bus SA, Yang QX, Wang JH, et al. Elevated plantar pressures in neuropathic diabetic patients with claw/hammer toe deformity. *J Biomech*. 2005;38(9):1918-1925. doi:10.1016/j.jbiomech.2004.07.022.
5. Caselli A, Pham H, Giurini JM, Armstrong DG, Veves A. The Forefoot-to-Rearfoot Plantar Pressure Ratio Is Increased in Severe Diabetic Neuropathy and Can Predict Foot Ulceration. *Diabetes Care*. 2002;25(6):1066-1071.
6. Kelley N, Jeltama D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(13):3328. doi:10.3390/ijms20133328.
7. Sriwastawa K, Kumar A. Mitochondrial dysfunction in diabetic neuropathy: Impaired mitophagy triggers NLRP3 inflammasome. *Mitochondrion*. 2024;79:101972. doi:10.1016/j.mito.2024.101972.
8. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2024;48(Suppl_1):S27-S49. doi:10.2337/dc24-S002.
9. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 2024.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Introduction and Methodology: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2023;47(Suppl_1):S1-S4. doi:10.2337/dc23-S001.
11. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014;311(17):1778-1786. doi:10.1001/jama.2014.3201.
12. World Health Organization. Global Report on Diabetes. 2016. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf.
13. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-1556.

14. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(2):169-180. doi:10.1007/s10654-013-9771-5.
15. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Estimates and Forecasts on the Burden of Prediabetes and Diabetes in Adult and Elderly Population in Türkiye. *Eur J Epidemiol.* 2023;38(3):313-323. doi:10.1007/s10654-023-00992-4.
16. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843.
17. Tsirogianni A, Papi E, Soufleros K. Specificity of islet cell autoantibodies and coexistence with other organ-specific autoantibodies in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmun Rev.* 2009;8(8):687-691.
18. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care.* 2017;41:13-27. doi:10.2337/dc18-S002.
19. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2023;47(Suppl_1):S20-S42. doi:10.2337/dc23-S002.
20. Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prediabetes and What It Means: The Epidemiological Evidence. *Annu Rev Public Health.* 2021;42:59-77. doi:10.1146/annurev-publhealth-090419-102644.
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care.* 2024;48(Suppl_1):S167-S180. doi:10.2337/dc24-S008.
22. Jung SH, Ha KH, Kim DJ. Visceral Fat Mass Has Stronger Associations with Diabetes and Prediabetes than Other Anthropometric Obesity Indicators among Korean Adults. *Yonsei Med J.* 2016;57(3):674-680.
23. Jayedi A, Rahimi K, Bautista LE, et al. Anthropometric and adiposity indicators and risk of type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *BMJ.* 2022;376:e067516. doi:10.1136/bmj-2021-067516.
24. Duncan BB, Schmidt MI, Chambless LE, et al. Low-Grade Systemic Inflammation and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes.* 2003;52(7):1799-1805.
25. Eteläinen S, Korhonen P, Tervahartiala P, et al. Perinatal and neonatal outcomes in gestational diabetes: The importance of the number of abnormal values in an oral glucose tolerance test. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2025;104(1):130-138. doi:10.1111/aogs.14637.
26. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Does diabetes prevention translate into reduced long-term vascular complications of diabetes? *Diabetologia.* 2019;62(8):1319-1328. doi:10.1007/s00125-019-4915-x.

27. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2024;48:S86-S127. doi:10.2337/dc24-S005.
28. Uusitupa M, Khan TA, Vigiuliouk E, et al. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(11):2611. doi:10.3390/nu11112611
29. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2023;47(Suppl_1):S158-S178. doi:10.2337/dc23-S009.
30. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2023;47(Suppl_1):S231-S243. doi:10.2337/dc23-S012.
31. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62. doi:10.2337/diacare.28.4.956.
32. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973 (3rd and last part) (author's transl). *Diabete Metab*. 1977;3(4):245-56.
33. Yavuz DG. Classification, risk factors, and clinical presentation of diabetic neuropathy. In: Tavakoli M, ed. *Diabetic Neuropathy*. Elsevier; 2022:1-9.
34. Zhu J, Wang X, Li Y, et al. Diabetic peripheral neuropathy: pathogenetic mechanisms and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1265372. doi:10.3389/fendo.2023.1265372.
35. Dillon BR, Ang L, Pop-Busui R, et al. Spectrum of diabetic neuropathy: new insights in diagnosis and treatment. *Annu Rev Med*. 2024;75:293-306. doi:10.1146/annurev-med-042322-031636.
36. Carmichael J, Sood A, Jiwani T, et al. Advances in screening, early diagnosis and accurate staging of diabetic neuropathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:671257. doi:10.3389/fendo.2021.671257.
37. Acar İH, Sayiner ZA, Araz M, et al. Hospitalisation cost of diabetic patients with foot ulcers: a retrospective descriptive analysis from Turkey. *Turk J Endocrinol Metab*. 2021;25(3):157-64. doi:10.25179/tjem.2021-83755.
38. Román-Pintos LM, Rodríguez-Carrizalez AD, Miranda-Díaz AG, et al. Diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus: inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *J Diabetes Res*. 2016;2016:3425617.
39. Terzi DM, Canpolat C, Onar DMK, et al. Diyabetik nöropati. *J Exp Clin Med*. 2021;21(1):55-62.
40. Ziegler D, Papanas N, Vinik AI, et al. Diabetic neuropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2021;129(Suppl 1):S70-S81. doi:10.1055/a-1300-9246.

41. Galiero R, Bruzzese D, Pafundi PC, et al. Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3554. doi:10.3390/ijms24043554.
42. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008;120(1):1-34.
43. Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:168039. doi:10.1155/2013/168039.
44. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S, et al. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des.* 2008;14(10):953-61.
45. Calcutt NA. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: a (con)fusion of pathogenic mechanisms? *Pain.* 2020;161(Suppl 1):S65-S86.
46. Shakher J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:289-305.
47. Dahiya R, Gautam HK, Mishra R, et al. Animal models of diabetic microvascular complications: relevance to clinical features. *Biomed Pharmacother.* 2022;145:112305. doi:10.1016/j.biopha.2021.112305.
48. Goddard K, Jensen MP, Shibata D, et al. Comparing the diagnostic accuracy of simple tests to screen for diabetic peripheral neuropathy: protocol for a cross-sectional study. *JMIR Res Protoc.* 2018;7(4):e72.
49. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 1994;17(11):1281-9.
50. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabet Med.* 2012;29(7):937-44. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x.
51. Choi JM, Di Maria G. Electrodiagnostic testing for disorders of peripheral nerves. *Clin Geriatr Med.* 2021;37(2):209-21.
52. Fateh HR, Razavi Z, Karbasi S, et al. Correlation of Michigan Neuropathy Screening Instrument, United Kingdom Screening Test and electrodiagnosis for early detection of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Metab Disord.* 2015;15:8. doi:10.1186/s40200-016-0230-x.
53. Schneider C, Adam G, Büter K, et al. Systematic evaluation of the 'efficacy-effectiveness gap' in the treatment of depression with venlafaxine and duloxetine. *Acta Psychiatr Scand.* 2021;144(2):113-24.
54. Guan Y, Yao M, Jiang L, et al. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Clin Ther.* 2011;33(2):159-66. doi:10.1016/j.clinthera.2011.02.004.

55. Yang K, Zhao Z, Jin Y, et al. Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Biomed Pharmacother.* 2022;148:112717.
56. Abubaker SA, Alonazy AM, Abdulrahman A, et al. Effect of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic neuropathy: a systematic review. *Cureus.* 2022;14(6):e25750. doi:10.7759/cureus.25750.
57. Sutkowska E, Piecha D, Chuchmacz M, et al. Distribution of the highest plantar pressure regions in patients with diabetes and its association with peripheral neuropathy, gender, age, and BMI: one centre study. *J Diabetes Res.* 2019;2019:7395769.
58. Zafra-Palma J, Garcia-Moreno M, Llamas-Nistal M, et al. Health & Gait: a dataset for gait-based analysis. *Sci Data.* 2025;12(1):44. doi:10.1038/s41597-025-02890-1.
59. Abri H, Mohseni-Bandpei MA, Rajabi R, et al. Plantar pressure distribution in diverse stages of diabetic neuropathy. *J Diabetes Metab Disord.* 2019;18(1):33-39.
60. Caselli A, Pham H, Giurini JM, et al. The forefoot-to-rearfoot plantar pressure ratio is increased in severe diabetic neuropathy and can predict foot ulceration. *Diabetes Care.* 2002;25(6):1066-71.
61. Bacarin TA, Sacco IC, Hennig EM. Plantar pressure distribution patterns during gait in diabetic neuropathy patients with a history of foot ulcers. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(2):113-20.
62. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. *Nat Med.* 2015;21(7):677-87.
63. Afonina IS, Zhong Z, Karin M, et al. Limiting inflammation-the negative regulation of NF-kappaB and the NLRP3 inflammasome. *Nat Immunol.* 2017;18(8):861-9.
64. Cui H, Banerjee S, Guo S, et al. MafB regulates NLRP3 inflammasome activation by sustaining p62 expression in macrophages. *Commun Biol.* 2023;6(1):1047.
65. Man SM, Kanneganti TD. Regulation of inflammasome activation. *Immunol Rev.* 2015;265(1):6-21.
66. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell.* 2002;10(2):417-26.
67. Sharma D, Kanneganti TD. The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation. *J Cell Biol.* 2016;213(6):617-29.
68. He Y, Hara H, Nunez G. Mechanism and Regulation of NLRP3 Inflammasome Activation. *Trends Biochem Sci.* 2016;41(12):1012-21.
69. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell.* 2014;157(5):1013-22.
70. Song N, Li T. Regulation of NLRP3 Inflammasome by Phosphorylation. *Front Immunol.* 2018;9:2305.

71. Vajjhala PR, Mirams RE, Hill JM. Multiple binding sites on the pyrin domain of ASC protein allow self-association and interaction with NLRP3 protein. *J Biol Chem*. 2012;287(50):41732-43.
72. Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:477-89.
73. Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, et al. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol*. 2015;6:262.
74. Fernandes-Alnemri T, Wu J, Yu JW, et al. The pyroptosome: a supramolecular assembly of ASC dimers mediating inflammatory cell death via caspase-1 activation. *Cell Death Differ*. 2007;14(9):1590-604.
75. Chen Y, Wu X, He J, et al. Contribution of redox-dependent activation of endothelial Nlrp3 inflammasomes to hyperglycemia-induced endothelial dysfunction. *J Mol Med (Berl)*. 2016;94(12):1335-47.
76. Place DE, Kanneganti TD. Recent advances in inflammasome biology. *Curr Opin Immunol*. 2018;50:32-8.
77. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*. 2011;17(2):179-88.
78. Fu J, Wu H. Structural Mechanisms of NLRP3 Inflammasome Assembly and Activation. *Annu Rev Immunol*. 2023;41:301-16.
79. Ding S, Wang X, Chen Z, et al. Modulatory Mechanisms of the NLRP3 Inflammasomes in Diabetes. *Biomolecules*. 2019;9(12):792.
80. Lee HM, Kim JJ, Kim WJ, et al. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2013;62(1):194-204.
81. Nițulescu IM, Man SM, O'Neill LA, et al. From Innate Immunity to Metabolic Disorder: A Review of the NLRP3 Inflammasome in Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2023;12(18):5762.
82. Youm YH, Grant RW, McCabe LR, et al. Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low-grade inflammation to functional decline in aging. *Cell Metab*. 2013;18(4):519-32.
83. Haneklaus M, O'Neill LA. NLRP3 at the interface of metabolism and inflammation. *Immunol Rev*. 2015;265(1):53-62.
84. Coll RC, O'Neill L, Schroder K. Questions and controversies in innate immune research: what is the physiological role of NLRP3? *Cell Death Discov*. 2016;2:16019.
85. Hershey DS. Diabetic Peripheral Neuropathy: Evaluation and Management. *J Nurse Pract*. 2017;13(3):199-204.e1.
86. Kaplan Y, Baloglu I, Ozturk B, et al. Risk Factors For Diabetic Polyneuropathy. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2014;51(1):11-4.
87. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton S, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):341-50.

88. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:42.
89. Tesfaye S, Selvarajah D. The Eurodiab study: What has this taught us about diabetic peripheral neuropathy? *Curr Diabetes Rep*. 2009;9(6):432-4.
90. Tantigegn S, Workneh BS, Melaku T, et al. Time to diabetic neuropathy and its predictors among adult type 2 diabetes mellitus patients in Amhara regional state Comprehensive Specialized Hospitals, Northwest Ethiopia, 2022: A retrospective follow-up study. *PLoS One*. 2023;18(4):e0284568.
91. Sarnow MR, Veves A, Murray HJ, et al. In-shoe foot pressure measurements in diabetic patients with at-risk feet and in healthy subjects. *Diabetes Care*. 1994;17(9):1002-6.
92. Veves A, Murray HJ, Young MJ, et al. A study of plantar pressures in a diabetic clinic population. *Foot*. 1991;1(2):89-92.
93. Sacco IC, Bacarin TA, Hennig EM, et al. Abnormalities of plantar pressure distribution in early, intermediate, and late stages of diabetic neuropathy. *Gait Posture*. 2014;40(4):570-4.
94. Veves A, Murray HJ, Young MJ, et al. The risk of foot ulceration in diabetic patients with high foot pressure: a prospective study. *Diabetologia*. 1992;35(7):660-3.
95. Melai T. Plantar pressures in diabetic polyneuropathy: the influence of gait pattern and exercise therapy. 2013.
96. Schaper NC, Havekes B. Diabetes: impaired damage control. *Diabetologia*. 2012;55(1):18-20.
97. Cheng A, Xu W, Zhang Y, et al. The relationship between Foot Posture Index and plantar pressure in a community-dwelling adult population with Type 2 diabetes. *J Tissue Viability*. 2024;33(4):579-83.
98. Schaper NC, Huijberts M, Pickwell K. Neurovascular control and neurogenic inflammation in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24 Suppl 1:S40-4.
99. Giacomozzi C, et al. Does the thickening of Achilles tendon and plantar fascia contribute to the alteration of diabetic foot loading? *Clin Biomech (Bristol)*. 2005;20(5):532-9.
100. Zimny S, Schatz H, Pfohl M. The role of limited joint mobility in diabetic patients with an at-risk foot. *Diabetes Care*. 2004;27(4):942-6.
101. Yavuz M, Botek G, Davis BL. Peak plantar pressure and shear locations: relevance to diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2643-2645.
102. Armstrong DG, Lavery LA, Bushman TR. Is there a critical level of plantar foot pressure to identify patients at risk for neuropathic foot ulceration? *J Foot Ankle Surg*. 1998;37(4):303-307.
103. Lavery LA, Armstrong DG, Vela SA, et al. Predictive value of foot pressure assessment as part of a population-based diabetes disease management program. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1069-1073.

104. Maiya AG, Kumar P, Lingadakai R, et al. Prevalence of foot complications in people with type 2 diabetes mellitus: a community-based survey in rural Udipi. *Int J Low Extrem Wounds*. 2018;17(3):169-175.
105. Elgohary HM, Aboelnasr EA, Ibrahim AM, et al. Effect of foot insole on plantar pressure distribution in patients with neuropathic diabetic foot ulcer: a prospective, randomized, double-blinded, controlled clinical trial. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(12).
106. Brach JS, Talkowski JB, Strotmeyer ES, et al. Diabetes mellitus and gait dysfunction: possible explanatory factors. *Phys Ther*. 2008;88(11):1365-1374.
107. Balak BK, Anafiroglu B. Examination time-distance characteristics of gait and pelvic kinematics in individuals with diabetic polyneuropathy: a case-control study. *Neurol Res*. 2024;46(10):933-938.
108. Gabell A, Nayak US. The effect of age on variability in gait. *J Gerontol*. 1984;39(6):662-666.
109. Lopatin T, Borngesser B, Haworth J. Cross-cutting effect of type 2 diabetes on the sensorimotor control of balance. *Front Clin Diabetes Healthc*. 2024;5:1441947.
110. Goyat M, Saxena A, Goyal M. Study protocol titled as "Effectiveness of neural mobilization in improving the ankle ROM and plantar pressure distribution in patients with diabetic peripheral neuropathy: a single group, pre post, quasi experimental study protocol". *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(2):2035-2041.
111. Henderson AD, Schnall BL, McGuirk TE, et al. Diabetic gait is not just slow gait: gait compensations in diabetic neuropathy. *J Diabetes Res*. 2019;2019:4512501.
112. Yavuz M, Botek G, Davis BL. Peak plantar pressure and shear locations: relevance to diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2643-2645.
113. Agarwal S, Meena R, Garg D, et al. Nerve conduction study in neurologically asymptomatic diabetic patients and correlation with glycosylated hemoglobin A1c and duration of diabetes. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2018;8:1.
114. Siddiqui AH, Malik RA, Alam A, et al. Association of sensory nerve action potential amplitude and velocity with type 2 diabetic peripheral neuropathy. *Cureus*. 2023;15(10):e46501.
115. Prashant P, Sharma D, Verma R, et al. Nerve conduction velocity studies in diabetic peripheral neuropathy involving sural nerve—a meta-analysis. *J Family Med Prim Care*. 2024;13(10):4469-4475.
116. Tang C, Liu W, Zhang Q, et al. Effects of baicalin capsules combined with α -lipoic acid on nerve conduction velocity, oxidative stress and inflammatory injury in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Am J Transl Res*. 2021;13(4):2774-2783.

117. Sharma J, Ahmad I, Singh AKC. Effects of exercises and manual therapy on nerve conduction studies of lower limb in patients with diabetes and diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2024;44(2):241-264.
118. Bai Y, Zhang Y, Wang J, et al. Targeting NLRP3 inflammasome in the treatment of diabetes and diabetic complications: role of natural compounds from herbal medicine. *Aging Dis.* 2021;12(7):1587-1604.
119. Jiang DB, Zhang XY. Relationship between the expression of NLRP3 inflammasome in renal biopsy and renal damage of diabetic nephropathy. *J Trop Med (Guangzhou).* 2021;21(1):99-102.
120. Sepehri Z, Kiani Z, Nasiri AA, et al. Inflammasomes and type 2 diabetes: an updated systematic review. *Immunol Lett.* 2017;192:97-103.
121. Satheesan A, Sharma A, Joseph T, et al. Review on the role of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome pathway in diabetes: mechanistic insights and therapeutic implications. *Inflammopharmacology.* 2024;32(5):2753-2779.
122. Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, et al. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: a systematic review. *Metabolism.* 2017;74:1-9.
123. Sokolova M, Liang Y, Mamontov P, et al. NLRP3 inflammasome: a novel player in metabolically induced inflammation—potential influence on the myocardium. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2019;74(4):276-284.
124. Stienstra R, Joosten LA, Koenen T, et al. The inflammasome puts obesity in the danger zone. *Cell Metab.* 2012;15(1):10-18.
125. Stienstra R, Joosten LA, Koenen T, et al. Inflammasome is a central player in the induction of obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(37):15324-15329.
126. Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation. *Nat Immunol.* 2010;11(2):136-140.
127. Wen H, Gris D, Lei Y, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol.* 2011;12(5):408-417.
128. Netea MG, Joosten LA. Deficiency of interleukin-18 in mice leads to hyperphagia, obesity and insulin resistance. *Nat Med.* 2006;12(6):650-656.
129. Murphy AJ, Kraakman MJ, Kammoun HL, et al. IL-18 production from the NLRP1 inflammasome prevents obesity and metabolic syndrome. *Cell Metab.* 2016;23(1):155-164.
130. Netea MG, Joosten LA. The NLRP1-IL18 connection: a stab in the back of obesity-induced inflammation. *Cell Metab.* 2016;23(1):6-7.

131. Han L, Zhang Q, Jiang X, et al. Expression and mechanism of TXNIP/NLRP3 inflammasome in sciatic nerve of type 2 diabetic rats. *Dis Markers*. 2022;2022:9696303.
132. Thakur V, Sadanandan J, Chattopadhyay M. High-mobility group box 1 protein signaling in painful diabetic neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3).
133. Luo L, Wang L, Zhang J, et al. Intermittent theta-burst stimulation improves motor function by inhibiting neuronal pyroptosis and regulating microglial polarization via TLR4/NF κ B/NLRP3 signaling pathway in cerebral ischemic mice. *J Neuroinflammation*. 2022;19(1):141.
134. Wang Y, Zhou X, Zhou X. Correlation analysis between the early diagnosis and severity of neuropathic pain and the activation level of NLRP3 inflammasome: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(28):e38356.

