T.C. Sağlık Bakanlığı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

İstanbul Fatih Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Ayşe Özlem ÇOKAR

YENİ TANI TİP II DİABETES MELLİTUS HASTALARINDA İNCE LİF NÖROPATİSİ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Tez Danışmanı

Uzm. Dr. Sefer GÜNAYDIN

Dr. Zülfikar MEMİŞ

Nöroloji Uzmanlık Tezi

İstanbul-2017

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ……3

ÖZET……4

SUMMARY……5

SİMGE ve KISALTMALAR……7

ŞEKİLLER LİSTESİ……8

TABLOLAR LİSTESİ……9

1. GİRİŞ……10

2. GENEL BİLGİLER……11

2.1. DİABETES MELLİTUS……11

2.2. DİYABETİK NÖROPATİ ……19

2.3. OTONOM SİNİR SİSTEMİ……29

3. HASTALAR VE METOD ……35

4. BULGULAR……30

5. TARTIŞMA……50

6. SONUÇ VE ÖNERİLER……55

KAYNAKLAR……56

EKLER……65

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve becerilerini hiçbir zaman esirgemeyip ufkumu açan; sabırla hatalarımı düzeltmemi bekleyen; asistanlığını yapmış olmaktan her zaman gurur duyacağım değerli hocam
Sn. Doç. Dr. Ayşe Özlem ÇOKAR' a,

Mesleki eğitimin yanı sıra kişiliği ile bana eşsiz değerler katan ve tezimin hazırlanması aşamasında büyük yardımları olan Sn. Uzm. Dr. Sefer GÜNAYDIN' a,

Meslek aşkıyla büyük ilham kaynağım, açık sözlü, iyi kalpli, yorulmayan, tezimde ve meslek hayatımda büyük emekleri olan Sn. Uzm. Dr. Birgül BAŞTAN TÜZÜN' e,

Uzmanlık eğitimim süresince emeklerini esirgemeyen, tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin değerli uzman doktorlarına,

Hep birlikte uyum içinde çalışma fırsatı bulduğum sevgili asistan arkadaşlarıma,

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım servisimizin hemşireleri ve personeline,

Doğduğum günden bu yana desteklerini eksik etmeyen, evladı olmaktan her zaman onur duyduğum annem ve babama,

Her şartta yanımda olup destek veren sevgili eşime teşekkür ederim.

Dr. Zülfikar MEMİŞ

ÖZET

Diyabetik nöropati, diabetes mellitus komplikasyonlarından biri olup tanısında elektrofizyolojik testlerden faydalanılır. Ancak, diabetik ince lif nöropatisinde standart elektrofizyolojik testler normaldir. Bizim bu çalışmadaki amacımız; yeni tanı almış tip 2 DM'li hasta grubunda otonom sinir sistemi testlerini kullanarak diyabetik ince lif nöropatisini araştırmaktı.

Çalışmamız son 3 ay içinde yeni tanı almış tip 2 DM'li 49 hasta (24 kadın, 25 erkek) ve 25 gönüllü kontrol grubu ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların yaş ortalamaları 49,2±8,7 idi. Her iki grubun en az bir üst ve en az bir alt ekstremitesinden periferik sinir iletileri çalışılmış ve sempatik deri yanıtı (SDY) ve R-R interval değişkenliği (RRIV) testleri uygulanmıştır.

Elektrofizyolojik tanı kriterlerine göre hiçbir hastada polinöropati saptanmamıştır. Ancak hasta ve kontrol grubu sinir ileti çalışmaları karşılaştırıldığında, hasta grubunda ulnar duysal, median motor, ulnar motor, tibial motor ve peroneal motor sinirlerin amplitüd ortalamaları düşük, tibial motor distal latansı uzun bulunmuştur. Hasta grubun üst ekstremite SDY latans ortalaması kontrol grubuna göre daha uzun süreli, alt ekstremite SDY amplitüd ortalaması ise kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Hasta grupta üst ekstremite SDY latansı ulnar motor distal latans ile pozitif yönde; üst ekstremite SDY amplitüdü ulnar motor sinir latansı ile negatif yönde korelasyon göstermektedir.

İstirahat (R) ve derin inspirasyon (D) RRIV değerleri ortalamaları kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Hasta grupta istirahat ve derin inspirasyon RRIV ortalamaları ise yaş ile negatif yönde korelasyon göstermektedir Hasta grupta RRIV ortalaması tibial F yanıt latansı ile; D-RRIV ortalaması sural duysal amplitüd ve peroneal motor amplitüd ile negatif yönde korelasyon göstermektedir. Hasta grupta R-RRIV ve D-RRIV ortalamalarının alt ekstremite SDY amplitüd ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Hasta grubunun R-RRIV ve D-RRIV ortalaması değişim oranı R/(D-R) kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulunmuştur. Bu oranın, hasta grupta median duysal hız ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Biz çalışmamızda, standart elektrofizyolojik inceleme ile diyabetik polinöropatinin eşlik etmediği saptanmış, yeni tanı almış tip 2 DM'li hastalarda otonomik fonksiyon testlerinde bozukluk olduğunu gösterdik. Bu bulgular, hastalığın erken döneminde standart elektrofizyolojik testlerin yeterli olmadığına işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes Mellitus, Nöropati, Sempatik Deri Yanıtı, R-R interval değişkenliği, Otonom Sinir Sistemi

SUMMARY

Diabetic neuropathy is one of the complications of diabetes mellitus (DM) and electrophysiologic studies are used for its diagnosis. However, in diabetic small fiber neuropathy, standard electrophysiologic studies are normal. In this study, we aimed to assess diabetic small fiber neuropathy in new-onset DM II via autonomic function tests.

Our study includes 49 patients (24 males, 25 females) with new-onset DM II (diagnosed in the preceding 3 months) and age/sex matched 25 healthy controls. The mean age of the patients was 49,2±8,7. Nerve conduction studies were done at least in one upper and one lower extremity. Sympathetic Skin Response (SSR) and R-R interval variability (RRIV) were applied.

None of the patients were diagnosed as polyneuropathy according to electrophysiologic diagnostic criteria. However, when compared with controls, the amplitudes of ulnar sensory, median motor, ulnar motor, tibial motor and peroneal motor nerves were lower, the distal latency of tibial motor was longer. In the patient group, SSR latency in the upper extremity was longer and the amplitude of SSR in the lower extremity was lower. SSR latency in the upper extremity of the patient group was positively correlated with distal latency of tibial motor nerve. The amplitude of SSR in the upper extremity of the

patient group was negatively correlated with distal latency of ulnar motor nerve.

Resting(R) and deep inspiration (D)- RRIV values were lower in the patient group. The means of R-RRIV and D RRIV of the patient group were negatively correlated with age. The means of R- RRIV in the patient group showed negative correlation with F latency of tibial nerve. The means of D-RRIV showed negative correlation both with the amplitudes of sural sensory and peroneal motor nerve.The means of R-RRIV and D-RRIV in the patient group showed positive correlation with the amplitude of SSR in the lower extremity. The difference ratio (R/D-R) in the patient group was lower compared to controls and showed positive correlation with median sensory nerve conduction velocity.

Our study showed abnormalities in autonomic function tests in patients with new-onset DM II without polyneuropathy as assessed by standart electrophysiologic studies. These findings point out that standart electrophysiologic tests are not sufficient for screening of diabetic neuropathy at early stages of the disease.

Key words: Diabetes Mellitus, neuropathy, sympahetic skin response, R-R interval variation, Autonomic nervous system

SİMGE VE KISALTMALAR

DM **:** Diabetes Mellitus

RRIV : R-R interval değişkenliği

SDY : Sempatik deri yanıtları

OGTT **:** Oral glukoz tolerans testi

DKA **:** Diyabetik ketoasidoz

KTS **:** Karpal tünel sendromu

PNP **:** Polinöropati

EMG **:** Elektromiyografi

MRG **:** Magnetik rezonans görüntüleme

OSS **:** Otonom sinir sistemi

MSS **:** Merkezi sinir sistemi

SSS **:** Sempatik sinir sistemi

PSS **:** Parasempatik sinir sistemi

EEG **:** Elektroensefalografi

APB **:** Abduktör pollisis brevis

BKAP **:** Bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdü

MDL **:** Motor distal latansı

MMDH: Median sinir ileti hızı

DSAP **:** Duysal aksiyon potansiyel amplitüdü

AKŞ **:** Açlık kan şekeri

NSS : Nöropati semptom skoru

LANSS: *Leds Asseesment of Neuropathic Symptoms and Signs*

BMI : Vücut kitle indeksi

R : İstirahat R-R interval değişkenliği

D : İnspirasyon R-R interval değişkenliği

TABLOLAR LİSTESİ

TABLO 1: Diabetes mellitus tanı kriterleri……..14

TABLO 2: Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı…….…….40

TABLO 3: Hasta grubunda klinik değerlendirme ve laboratuvar sonuçlarının dağılımı.....40

TABLO 4: Hasta ve kontrol grubunda demografik özelliklerin karşılaştırılması.....41

TABLO 5: Hasta ve kontrol grubunda sinir ileti çalışmalarının karşılaştırılması……...42

TABLO 6: Hasta ve kontrol grubunda otonom sinir sisteminin elektrofizyolojik incelemelerinin karşılaştırılması…….…….....43

TABLO 7: Hasta grubunda otonom sinir sisteminin elektrofizyolojik incelemelerine göre klinik değerlendirme ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması…….....43

TABLO 8: Hasta grubunda sempatik deri yanıtlarına göre sinir ileti incelemelerinin karşılaştırılması…….....44

TABLO 9: Hasta grubunda R-R interval değişkenliğine göre klinik değerlendirme, laboratuvar sonuçları ve sinir ileti incelemelerinin karşılaştırılması……..…...45

TABLO 10: Hasta grubunda R-R interval değişkenliğine göre ile sempatik deri yanıtlarının karşılaştırılması…….....46

TABLO 11: R-R istirahat-inspirasyon % değişim oranının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması……..…….....47

TABLO 12: R-R istirahat-inspirasyon % değişim oranına göre klinik değerlendirme, laboratuvar sonuçları ve sinir ileti incelemelerinin karşılaştırılması……..……..48

TABLO 13: Hasta grubunda R-R istirahat-inspirasyon % değişim oranına göre sempatik deri yanıtlarının karşılaştırılması…….....49

TABLO 14: Sigara içimine göre sempatik deri yanıtları ve R-R istirahat-inspirasyon % değişim oranının karşılaştırılması……..…….....49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Sempatik Sinir Sistemi……30

Şekil 2: Parasempatik Sinir Sistemi……31

Şekil 3: R-R İnterval Değişkenliği Kayıt Örneği……38

Şekil 4: Sempatik Deri Yanıtı Kayıt Örneği……39

Şekil 5: R-R istirahat-inspirasyon % değişim oranı hasta ve kontrol grubu karşılaştırma grafiği……47

1. GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), genetik ve immün yapının neden olduğu bir seri patolojik olaylar sonucu, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun, mutlak veya göreceli azlığı veya etkisizliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozukluklara yol açan, hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan, kronik, hiperglisemik, metabolik bir hastalıktır (1,2). Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik olduğundan gelişmiş ülkelerde bile diyabetiklerin bilinen diyabetiklere oranı 2/1 dir (3). Tüm DM'li olguların %90-95'i tip 2 diyabetiklerden oluşmaktadır (4). Diyabetli hastaların erken ölümlerinden ve morbiditeden sorumlu nedenlerin başında diyabetin komplikasyonları gelmektedir (5).

Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, DM seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur (6). Diyabetik hastalarda uzun süreli yüksek kan glukoz düzeyinin nöropatiye neden olduğu bilinmektedir. Glukoz regülasyon bozukluğunun erken döneminde de nöropati ortaya çıkabilmektedir (7). Küçük miyelinli ve miyelinsiz somatik duysal lifler glukoz metobolizması bozukluğunda başlangıçta etkilenen ve en erken bulguları gösteren nöropati şeklidir (8). İnce liflerdeki etkilenme diyabetin başlamasından önceki azalmış glukoz toleransı dönemine eşlik edebilmektedir.

Geniş çaplı miyelinli lifler diyabet tanısı konulduktan uzun süre sonra tutulmaktadır. Geniş çaplı miyelinli liflerin tutulumu olan nöropati elektrofizyolojik olarak standart ileti çalışmaları ile tespit edilebilmektedir. İnce lif nöropatisi standart elektrofizyolojik testlerde kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. Ayrıca hastanın kas gücü refleksleri ve elektofizyolojik bulguları normal bulunabilmektedir. Bu sebeple standart klinik duysal değerlendirmeler erken dönem ince lif tutulumu saptamada yeterli olmayabilmekte ve yeni başlayan ince lif nöropatisi tanısı gözden kaçabilmektedir.

Yüksek oranda görülmesine ve klinik önemine rağmen periferik ince lif disfonksiyonunun tespit edilebildiği az sayıda metod bulunmaktadır. Kalp hızı değişikliği analizi R-R interval değişkenliği (RRIV) ve sempatik deri yanıtları (SDY) değerlendirmesi bu yöntemlerden ikisidir. İnce lif nöropatisinin erken tanısı ile tedavi yöntemlerinin belirlenmesi, komorbit hastalıklarda kullanılan ilaçların seçiminde bu bulguların dikkate alınmasını ve ağır nörolojik komplikasyonların azaltılmasını sağlayabilmektedir. Diabetes Mellitus tanısı

konuluncaya kadar geçen süre belirsizdir ve uzun süreli bir glisemik kontrol bozukluğu olduğunda yeni tanı hastalarda da diyabetik ince lif nöropatisi gelişmesi olasıdır. Bu nedenle çalışmamızda; yeni tanı konulmuş DM'li hasta grubunda otonom sinir sistemi tetkiklerini kullanarak diyabetik ince lif nöropatisinin varlığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİABETES MELLİTUS

Tanım

Diabetes mellitus, genetik ve immün yapının neden olduğu bir seri patolojik olaylar sonucu, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun, mutlak veya göreceli azlığı veya etkisizliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozukluklara yol açan, hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan, kronik, hiperglisemik, metabolik bir hastalıktır (1,2). DM; glukoz intoleransının ortak payda olduğu genetik ve klinik olarak heterojen bir grup bozukluğu içermektedir (9,10). Bu nedenle DM tüm vücut enerji metabolizmasını etkilese de tanısı spesifik olarak plazma glukoz anormallikleriyle konulmaktadır (11). Diabetes mellitus; patogenez, doğal gidiş ve tedaviye cevap açısından farklı birçok tabloyu kapsadığı için glukoz intoleransı olan hastaların sınıflamasında standardize sınıflama ve tanısal kriterlerin kullanılması gerekir. Temmuz 1997'de Amerikan Diyabet Cemiyeti tanı ve sınıflama kriterleri yayınlamıştır. Bu kriterler 2003 ve 2005 yıllarında yeniden revize edilmiştir (10,11). Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik olduğundan gelişmiş ülkelerde bile diyabetiklerin bilinmeyen diyabetiklere oran 2/1 dir. Dünya Sağlık

Örgütünün tahminlerine göre dünya diyabetli nüfusu halen 200 milyon civarındadır ve bu sayının 2025 yılında 300 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (3). Tüm DM olgularının %90-95'i tip 2 diyabettir (4). Yaşam ve beslenme tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde diyabet prevalansı hızla artmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve bu ülkelerden gelişmiş ülkelere göç eden topluluklarda diyabet epidemisinden bahsedilmektedir (12).

Diabet Mellitusun Etiyolojik Sınıflandırılması

Diabetes mellitusun en son kabul edilen teşhis kriterleri ve sınıflandırması Amerikan Diyabet Cemiyeti ve Dünya Sağlık Örgütü raporlarına göre yapılmaktadır (1).

Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet etiyopatogenetik olarak insulin direncinin ve insulin salgılanma bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır. İleri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık görülür, ancak genetiği komplekstir ve tam olarak tanımlanamamıştır. Tüm DM'li hastaların %90-95'lik kısmını oluşturur. Hastaların çoğu obez olup, obezitenin getirdiği insulin direnci de tabloya eklenmektedir. Bu hastalarda tanı yıllarca gecikebilir, çünkü hiperglisemi çok yavaş gelişmektedir ve diyabetin klasik semptomları ortaya çıkana kadar geçen zaman çok uzun olabilir. Bu dönemde henüz tanısı konulmamış tip 2 DM'liler arasında hastalık bazen diyabete bağlı makrovasküler ve/veya mikrovasküler hastalıkların ortaya çıkmasıyla tanınabilmektedir. Ketoasidoza eğilim söz konusu olmamakla birlikte ağır stres hallerinde veya infeksiyonların seyri sırasında ortaya çıkabilmektedir (4).

Patogenez

1. Beta hücre fonksiyon bozukluğu
2. İnsulin direnci
3. Hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur.

Tip 2 Diabetes mellitus için risk faktörleri:

1-Yaşlanma: Tip 2 diyabet sıklığı yaşlanma ile artış göstermektedir. İlişki toplumdaki kümülatif insidans ve mortalite oranına bağlıdır.

2-Cinsiyet: Gelişme sürecinde olan toplumlarda hastalık kadınlarda daha sık görüldüğü halde gelişmiş toplumların çoğunda cinsiyet farkı bildirilmemiştir. Buna karşılık İskandinav ülkelerinde erkeklerde prevalans daha yüksektir.

3-Genetik faktörler: Monozigot ikizlerde tip 2 diyabetin %90'a varan çok yüksek oranda gözlenmesi hastalığın gelişmesinde genetik faktörlerin önemli ölçüde rolü olduğunu düşündürmektedir.

4-Genetik karışma: Amerika'da saf Nauruan ve Pima yerlilerindeki diyabet sıklığının, bu etnik grupların normal Amerikan toplumu ile karışmış olduğu topluluklara nazaran daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

5- Ailevi kümelenme: Ailede 1. derecede akrabalarda diyabet bulunması, diyabet riskini 2-6 kat arttırmaktadır. Ailedeki diyabetli sayısı arttıkça risk de yükselmektedir.

6- Genetik belirteçler: Bazı etnik gruplarda tip 2 diyabetin bazı HLA grupları ile ilişkili olabileceği bildirilmiş; ayrıca bazı ailevi özel diyabet formlarında da spesifik gen mutasyonları gösterilmiştir.

7- Obezite ve vücut yağ dağılımı: Obezite tip 2 DM'ye sıklıkla eşlik eden bir metabolizma bozukluğu olmasının yanı sıra, kişide diyabet gelişeceğini belirleyen önemli bir risk faktörüdür. Toplumsal araştırmalar, diyabet gelişme riskinin beden kitle indeksinden başka vücut yaş kitle artışı ile paralel olarak arttığını ortaya koymuştur. Hatta bazı çalışmalarda intraabdominal yağ kitlesi diyabetin beden kitle indeksinden daha güçlü bir belirleyicisi olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle en azından bel çevresi veya bel/kalça oranı ile abdominal yağ kitlesi tahmin edilmelidir.

8- Fiziksel inaktivite: Sedanter yaşam biçiminin tip 2 DM gelişmesinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada düzenli egzersiz alışkanlığı kazanmış bozulmuş glukoz toleranslı olgularda, diyabete dönüşme riskinin azaldığı gözlenmiştir.

9- Diyet: Yağdan zengin, karbonhidrattan nisbeten fakir diyetle beslenen bireylerde tip 2 diyabete yakalanma riskinin yüksek olduğu ileri sürülmektedir.

10- Cinsiyet hormonları: Seks hormonlarının bağlayıcı globulin düzey düşüklüğü kadınlarda erişkin tip diyabet gelişeceğinin habercisi olarak görülmektedir. Hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin direncinin birlikte olduğu polikistik over sendromunda diyabet prevalansının yüksek olduğu bildirilmiştir.

11- Alkol ve sigara kullanımı: Alkol ve sigara kullanımı ile tip 2 DM gelişmesi arasında pozitif ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Ancak beden kitle indeksi ve fizik aktivite derecesine göre düzeltildikten sonra bu çalışmalarda istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır (13).

Tanı:

TABLO 1: Diabetes Mellitus tanı kriterleri

	Aşikar DM(*)	İzole IFG(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole IFG', 'İzole IGT' ve 'IFG + IGT' için her iki kriterin bulunması şarttır.

(**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal AKŞ kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir.

(***)Standardize metotlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N. Diabetes MellitusVe Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. Ankara: Pelin-Ofset Matbaacılık 2015. s.17.

Buna göre diyabet tanısı dört yöntemden herhangi birisi ile konulabilir. Çok ağır diyabet semptomlarının bulunmadığı durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, tercihen aynı (veya farklı bir) yöntemle doğrulanması gerekir. Eğer başlangıçta iki farklı test

yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine anlamlı ise diyabet tanısı konulmalıdır.

Tanı için 75 g glukoz ile standart OGTT yapılması, AKŞ'ye göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte, bu testin aynı kişide günden güne değişkenliğinin yüksek, emek yoğun ve maliyetli olması rutin kullanımını güçleştirmektedir. Diğer taraftan, AKŞ'nin daha kolay uygulanabilmesi ve ucuz olması klinik pratikte kullanımını arttırmaktadır. Hastalığın aşikar klinik başlangıcı nedeniyle tip 1 diyabet tanısı için çoğu kez OGTT yapılması gerekmez. Tanı kriterleri venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile yapılan ölçümleri baz almaktadır (14).

Klinik bulgular: Hastaların önemli bir kısmında herhangi bir semptom saptanmaz ve çok defa sinsi bir başlangıç gözlenir. Bu nedenle hasta kan şekerinin belli bir değeri geçmesinden sonra ortaya çıkan belirtilerle başvurur ya da akut veya kronik komplikasyonlarla kendini gösterir. Ailede diyabet öyküsü çoğunlukla vardır. Ortaya çıkış yaşı genellikle 40 yaşın üzerindedir. Hastaların yaklaşık %85'i obez olup çoğunda abdominal bir obezite mevcuttur. Bazen kısa sürede fazla miktarda kilo alımı ile bozulmuş glukoz toleransı şeklindeki hastalık aşikâr diyabete dönüşebilir. Aşağıdaki klinik bulgularla karakterizedir.

a) Poliüri; plazma glukoz değerinin, böbrek glomerüllerinin glukoz için eşiği olan 180 mg/dl'nin üzerine çıkması sonucunda, plazma glukozunun idrara geçmesi ile oluşan osmotik diüreze bağlı olarak gelişir. Noktüri sayısındaki artış diyabetten şüphelenilmesine yol açar.

b) Polidipsi; poliüri nedeniyle oluşan hiperosmolariteye bağlıdır.

c) Bulanık görme; hiperosmolar sıvının lensi etkilemesi ve retina fonksiyonlarının bozulmasına bağlıdır.

d) Parestezi; kronik hiperglisemiye bağlı nörotoksisite ile duyu sinirlerinin geçici disfonksiyonu ile oluşur ve normoglisemi sağlanması ile düzelir.

e) Ortostatik hipotansiyon ve taşikardi; hastalığın başlangıcında ve uzun süre tedavisiz veya kontrolsüz kalınan durumlarda dehidratasyon ve hipovolemiye, ilerlemiş evrelerde ise otonomik nöropatiye bağlı olarak gelişir.

f) Halsizlik; ortostatik hipotansiyon ve hipopotasemi nedeniyledir.

g) Kilo kaybı; iştahın iyi olması ve polifajiye rağmen görülür. Dehidratasyon ile glukozun yeterince kullanılamaması sonucunda başlangıçta karaciğerden glikojen, adipoz dokudan trigliserid kaybı sonucunda oluşur. Daha ileri dönemlerde ise aminoasitlerin daha çok glukoz yapımında kullanılması ve kas dokusunun yine aynı amaç için yıkılması ile gelişmektedir.

ğ) Anoreksi ve kusma; tedavinin yapılmadığı veya metabolik kontrolü bozan koşullarda, diyabetik ketoasidoz geliştiği durumlarda, lipoliz kontrolsüz hale gelince ortaya çıkan keton cisimciklerinin dolaşımda artmasına bağlı olarak görülür. Bu durumda nefeste aseton kokusu belirir.

h) Deri semptomları; genelde kaşıntı ve kronik deri infeksiyonları hastalığın ilk tanısında yer alabilir. Genital bölgede; kadınlarda vulvavaginit özellikle kronik kandidiyazis durumunda görülebilir.

ı) Erektil fonksiyon bozukluğu; erkeklerde hastalığın başlangıcında kronik hastalık tanısı almanın verdiği psikolojik bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkabildiği gibi, daha ileri dönemlerde bölge kanlanmasının ateroskleroz nedeniyle bozulması ve gelişen otonomik nöropati nedeniyle de oluşabilir.

i) Hipertansiyon hastalığın ileri dönemlerinde oluşan kronik komplikasyonlara bağlı olarak gelişebileceği gibi bağlı bulunduğu metabolik sendromun bir komponenti olarak hastanın obez olmasına bağlı veya doğrudan hastalığın bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir (1,2,14).

Komplikasyonlar: Diyabetli hastaların erken ölümlerinden ve morbiditelerinden genellikle gelişen komplikasyonlar sorumludur.

A) Akut komplikasyonlar: Diyabetik ketoasidoz, nonketotik hiperosmolar koma, hipoglisemik koma, laktik asidoz.

B) Kronik komplikasyonlar:

(1) Mikrovasküler komplikasyonlar: Retinopati, nefropati, nöropati (simetrik sensorimotor polinöropati, otonom nöropatiler, mononöropatiler).

(2) Makrovasküler komplikasyonlar: Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, diyabetik ayak ve infeksiyonlar.

Tüm bu komplikasyonlar hem tip 1 hem de tip 2 DM'de görülebilmekle birlikte bazı farklılıklar vardır. Tip 2 DM'li hastaların mortalitesinde en çok suçlanan makrovasküler komplikasyonlar iken, tip 1 DM'li hastalarda nefropatiye bağlı oluşan kronik böbrek yetmezliği ölümlerin çoğunlukla sebebidir (1).

Diabetes mellitus komplikasyonları:

Diyabetik ketoasidoz (DKA) ve hiperozmolar hiperglisemik durum: İnsülin eksikliği ve ağır hiperglisemi ile kendini gösteren iki farklı metabolik bozukluktur. Hiperozmolar hiperglisemik durum insulin ihtiyacına göre göreceli insülin eksikliğinin hiperglisemiye yol açtığı durumda ortaya çıkar. Bu durum dehidratasyona yol açar ve sonuçta ağır hiperozmolar durumla sonlanır. DKA daha ağır insülin eksikliğinde ortaya çıkar. DKA; hiperglisemi (glukoz>250mg/dl), asidemi (PH<7.3) , ketoz varlığı ile tanımlanır (15). DKA her yıl hastaneye başvuran hastaların %2-9 kadarını içermektedir (16,17,18,19). DKA 24 yaşından daha genç olan diyabetli hastalardaki ölüme neden olan başlıca sebeptir. Bu yaş grubunda diyabete bağlı ölümlerin yaklaşık olarak yarısına sebep olmaktadır (20).

Diyabetik retinopati: Hiperglisemi ya da insülin yetersizligi sonucu ortaya çıkan, retinada kapillerlerin, venüllerin ve arteriyollerin tutuldugu spesifik bir anjiyopati ve buna eşlik eden bir nöropati olarak tanımlanabilir (21). Tip 1 ve 2 diyabetin spesifik damar komplikasyonudur ve diyabetin süresi retinopatinin gelişiminde belirgin risk faktörüdür (22). Yirmi yıldan daha uzun süreli tip 1 diyabetlilerin hemen hemen hepsinde tip 2 diyabetlilerin ise %60'dan fazlasında değişik derecelerde retinopati görülür (23). Günümüzde, diyabetik retinopati, gelişmiş batılı ülkelerindeki 40-65 yaş grubunda en sık görülen körlük nedenidir (24,25). Kraniyal sinir nöropatileri: 3, 4 ve 6. kraniyal sinir mononöropatileri diyabetik hastalarda sık olarak görülür (26,27). DM'a bağlı bütün ekstraoküler kas felçlerinin oranı %4.5-6 olarak tahmin edilmektedir (27).

Glokom: Açık açılı glokom DM populasyonda DM olmayanlara oranla 1.4 kat daha fazla görülmektedir (28,29).

Diyabetik nefropati: İlk defa 1936'da Kimmelsteil ve Wilson tarafından tanımlanan diyabetik nefropati, diyabetin en önemli ve yaşam kalitesini bozan komplikasyonlarından birisidir (30,31,32). Genellikle böbrek yetersizliği ile sonuçlanır. Son dönem böbrek yetersizliğine yol açan en önemli neden de diyabetik nefropatidir (33). Diyabetik nefropatinin diyabetin teşhisinden sonra geçen 3 yıldan daha erken görülmesi oldukça ender bir durumdur.

Genellikle tip 1 diyabetli hastalarda teşhisi takiben 5-15 yıl içinde görülür (34). Tip 2 diyabetli hastalığın süresi tam olarak bilinmediğinde böbrek hastalıkları taraması ile başlanmalıdır. Diyabetli böbrek hastalığının bilinen en erken bulgusu mikroalbüminüri olarak isimlendirilen idrarda çok küçük miktarda albümin varlığıdır. Mikroalbüminüri 24 saatlik süre içinde toplam 30-300 mg kadar albümin atılmasıdır (35,36). Üç aylık periyod içinde yapılan 3 tetkikin iki veya daha fazlasında persistan albüminüri > 300 mg/24 saat veya > 200 μg/dak ile karakterize klinik sendrom diyabetik nefropati olarak tanımlanmaktadır (31,32,35). Diyabetik nefropati tip 1 veya tip 2 DM vakaların %30-50'sinde görülür (36). Son yıllarda diyabetik nefropati insidansı ve prevalansı giderek artmakta ve nefropatisi olan tip 2 DM hasta oranı tip 1 DM hastalarında görülen orana yaklaşmaktadır (37).

Diabetes mellitus ve kalp hastalığı: Kardiyovasküler komplikasyonlar tip 2 DM hastaları arasında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (38). DM'li bireylerde koroner arter hastalığı 2-4 kat artmıştır ve bu artış çeşitli etnik ve ırk gruplarını kapsayan birçok prospektif çalışma sonucu gösterilmiştir (39). Kardiyovasküler risk artışı özellikle kadınlarda daha sıktır. Ayrıca DM ciddi karotis ateroskloruzu riskini de arttırmaktadır ve DM'li hastalarda inmeye bağlı mortalite 3 kat artmıştır (40,41,42). Bu yüzden hem tip 1 hem de tip 2 DM, koroner arter hastalığı, inme ve periferik arter hastalığı için güçlü ve bağımsız risk faktörleridir (42,43,44). Son zamanlarda Amerikan Kalp Cemiyeti diyabetin kardiyovasküler bir hastalık olduğunu ifade etmiştir (43). Miyokard infarktüsünde tromboliz ve anjiyoplasti çalışmalarında, diyabetiklerde hastane içi mortalite, konjestif kalp yetmezliği oranı ve klinik olarak belirlenmiş reinfarktus oranı DM olmayanlara nazaran 2 kat daha fazladır (45).

Diabetes mellitus ve erektil disfonksiyon: Erektil disfonksiyon ya da empotans, tatminkar cinsel ilişkiye izin vermeyen kalıcı olarak ereksiyona ulaşamama veya sürdürememe durumudur (46). Kişinin kendi bulgularından hareket ile tanı koyması sonrası

yapılan araştırmalarda empotans diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre 3 kat daha fazla bulunmuştur. Empotans yaşa bağlı bir hastalıktır ve diyabetik erkeklerde nondiyabetiklere oranla 10-15 yıl daha erken ortaya çıkmaktadır (47,48). Başka bir çalışmada DM'li olgularda empotansın genel popülasyona göre daha sık görüldüğü saptanmıştır. Araştırıcısına ve çalışılan topluluğa göre diyabetik empotans görülme sıklığı %35-75 aralığında değişmektedir (49,50). DM'li hastalarda ereksiyon bozukluğu nadiren geri dönüşümlüdür ve organik nedenler ön plandadır (51,52).

Diabetes mellitus ve infeksiyon: Genellikle infeksiyon insidansının diabetes mellitusu olan kişilerde daha yüksek olduğuna yaygın olarak inanılır ve böylesi infeksiyonların diğer hallerde sağlıklı olan kişilere göre daha sık komplikasyon ve ölümle sonuçlandığı düşünülmektedir (53,54). DM'li hastaların immün savunma mekanizmaları genellikle bozulmuştur. Hiperglisemi ve asidoz, lökositlerin infeksiyon bölgelerine migrasyonunun bozulmasına ve fagositik aktivitelerinin değişmesine neden olmaktadır (55).

2.2. DİYABETİK NÖROPATİ

Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, DM seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur (6). DM tanısı konulduğunda hastaların %10'unda nöropati bulunurken, 20 yılın sonunda bu oran %50 olmaktadır. Tip 2 DM tanısı konulduktan sonra 9 yıl içinde nöropati başladığını gösteren çalışmalar vardır (56).

Epidemiyoloji

Diabetes mellitusda nöropati prevalansını %5 ile %60 arasında bildiren çalışmalar bulunmaktadır (56). Nöropati bulgu ve semptomları olmaksızın EMG'de sinir ileti anormallikleri bulunduğunda ise bu oran %100'e kadar çıkabilmektedir (57). Yıllık insidans, diyabetin bilinen süresi ile ilgilidir ve plato yapmaya eğilim göstermez. En sık görülen nöropati formu distal duyusal ve otonomik polinöropatidir. Mononöropatilerden ise en sık olarak karpal tünel sendromu (KTS) görülür (57). Yirmi yıldan uzun süreli diyabetiklerde ve diyabet kontrolü kötü olan hastalarda risk iki kat artmaktadır (56). DM'li çocuklarda nöropatinin nadir görüldüğü kabul edilmektedir. Bununla birlikte Türkiye'de yapılan bir çalışmada diyabetik çocuklarda subklinik ya da klinik nöropatinin oranı yüksek bildirilmiştir (6). Tip 1 DM'de semptomatik polinöropati prevalansı %15, tip 2 DM'de %13 olarak

bulunmuştur (6). Nöropatinin mortaliteye katkısı çok azdır. 1991'de diyabete atfedilen 48951 ölümden sadece 329'unda diyabetin herhangi bir nörolojik komplikasyonu bildirilmiştir (58). Bununla birlikte, bu çalışmada doğal ölümle ilgili veriler eksiktir. Tip 1 DM'li ve kesin nöropatisi olanların %44'ünde dizabilite ve tip 2 DM'si olan ve duysal nöropatisi bulunan hastaların %74'ünde aktivitede kısmi kısıtlanma bildirilmiştir (58).

Risk Faktörleri

Onsekiz ve daha yukarı yaş grubunda; diyabet süresi, glikozillenmiş HbA1C, sigara içme ve HDL kolestrolün düşüklüğünün nöropati ile birlikteliği saptanmış ve bu 30 yaş ve üstünde daha fazla oranda bulunmuştur. Boy uzunluğu, maksimal vücut kitle indeksi, alkol kullanımı, sigara içme, sistolik ve diastolik kan basıncı, estradiol, kolestrol düzeyleri nöropatili olan ve olmayanlarda farklı bulunmamıştır. Açlık plazma glukoz düzeyi nöropatiyi belirleyen en önemli faktördür (57).

Sınıflama

Diyabetik nöropatinin tanımından beri çeşitli sınıflamalar öne sürülmüştür. En kabul gören ve pratik olan sınıflama Thomas tarafından ileri sürülen, nöropatilerin; simetrik polinöropatiler (PNP), fokal ve multipl fokal nöropatiler olarak ayrılmasıdır (59).

Distal duysal ve sensorimotor polinöropati: Diyabet olgularında en sık ortaya çıkan sinsi başlangıçlı nöropati formudur. En erken duyu etkilenmesi ayak baş parmağında ortaya çıkar ve yukarı ilerler. Üst ekstremiteler daha nadir etkilenir. Daha ciddi olgularda abdomenin anterior orta hattı etkilenir, daha sonra duysal kayıp gövdeye ve laterale yayılır. Sırtın korunduğu saptanmazsa miyelopati ile karışabilir. Semptomu olmayan hastalarda bile aşil refleksi kaybı ve vibrasyon duyusunda azalma vardır. Distal duysal ve sensorimotor polinöropati geniş lif ve küçük lif tipi olarak ikiye ayrılır. Sıklıkla bu iki form birlikte olsa da selektif lif tutulumu olabilir (56,60).

İnce lif nöropatisi: Sıklıkla derin ağrı, yanma, burkulma, acı duyusu, spontan şimşekvari ağrı ve hafif dokunmaya aşırı duyarlılık (allodynia) ile birliktedir. Bu nöropatide

otonomik dokulara karşı oto antikorlar ve aktif T lenfositlerin varlığı ve olguların 1/3'ünde iritis saptanması etiyolojide otoimmün nedeni düşündürmektedir (56,60).

Akut ağrılı diyabetik nöropati: Ani ve belirgin kilo kaybını izleyen ciddi, geri dönüşü olmayan yanıcı ağrı ile karakterizedir ve bulgular alt ekstremitenin distalindedir. Sinir biyopsisinde bütün lifleri etkileyen akut aksonal bozulma bulgusu vardır. Yeterli diyabetik kontrol ve kilo alımı ile nöropatik semptomlar azaltılabilir. Ağrının kesilmesi tedaviye cevap alındığını göstermeyebilir, sinir lifi harabiyeti artışıyla ağrı duyusu alınamayabilir (56,59).

Ataksik ve akrodistrofik nöropati: Büyük çaplı liflerin hasarı dokunma ve basınç duyusunun, vibrasyon ve eklem pozisyon duyusunun, derin tendon reflekslerinin kaybına götürür. Romberg testi pozitif olup, böyle olgularda tablo oldukça sinsi veya hızlı gelişebilir (59).

Ayak ülserasyonu: Ülserasyonlar, ayak baş parmaklarda, bazen topuk veya malleollerdedir ve ağrı, ısı duyusunun kaybına bağlı olarak ortaya çıkar. Otonomik nöropati varlığı da ülserasyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Nöropatik ülserli ayak sıcaktır. Nabızlar kolayca palpe edilebilir. Lokal arteriyovenöz şantın sonucu ayağa giden kan akımının arttığı gösterilmiştir. DM'de amputasyon 15 kat fazladır ve amputasyon sonrası karşı ekstremitede ortalama 4 yılda tekrarı gerekebilir. Periferik nöropati iskemik ağrıyı maskeleyebilir (56).

Nöropatik artropati (Charcot eklemi): Nadir görülen bir durumdur. Ağrı duyusu kaybı ile birlikte otonomik nöropati vardır. Duysal ataksi, tendon refleksi kaybı, nöropatik ayak ülserasyonu ve artropati ile otonomik bulguların kombinasyonu diyabetik psödotabes olarak bilinir (58).

Tedavinin yaptığı nöropati: İnsülinin tedaviye girmesinden sonra, insüline bağlı duyusal nöropatinin arttığı gösterilmiştir (insülin nöriti) (56). Etkilenen hastalarda alt ekstremitede distal duysal semptomlar gelişir. Diyabetik hastalarda normogliseminin sağlanmasında hiperinsülinizmden kaçınmak gerekir. İnsülin arteriyovenöz şant akımını artırarak besleyici akımı azaltır, hipoksiyi arttırır. İnsülinin aterojen, hipoglisemi üzerinden nöropatiyi hızlandırıcı ve sinire direkt toksik etkisi vardır (60).

Proksimal simetrik motor nöropati: Kalça ve uyluğu etkileyen rölatif olarak simetrik, kuvvetsizlik ve ağrı vardır. Patella refleksi kayıptır. Gliseminin iyi bir kontrolü ile iyileşme sağlanabilir. Olguların yarısında unilateral başlangıç olur, diğer taraf yaklaşık 8 hafta sonra kuvvetsiz ve ağrılı olur. Asimetrik tutulumlar "mononöritis multipleks "mi, yoksa daha sonra simetrik forma dönüşüm mü olmaktadır? sorusu, halen cevap bulamamıştır (59).

Distal motor nöropati: Hafif distal kas güçsüzlüğü ile atrofi diyabetik duyusal polinöropatiye eşlik edebilir. Progresif motor güçsüzlük bilateral düşük ayağa neden olabilir. Hiperozmolar nonketotik komalı bir DM'li hastada PNP'ye bağlı reversibl tetrapleji gösterilmiştir (60).

Otonomik nöropati: Duysal nöropatinin otonomik anormalliklerle birlikte olması nadir değildir, fakat semptomatik otonom nöropati nadirdir. Somatik sinir içindeki otonomik lifler organlara giden liferden daha kolay tutulur. Otonom nöropati semptomu olmayan hastalarda kardiyovasküler reflekslerde anormallikler saptanabilir ve diyabet tanısından çok kısa bir süre sonra gözlenebilir. Bu klinik tablo subklinik otonom nöropati olarak tanımlanır. Otonom nöropati diyabetin ilk yılında %4, beşinci yılda %20-30 olup, ortalama %30-40 sıklıktadır (58). Pupil çapları küçülmüştür. Işığa cevap yoktur ya da azalmıştır. Karanlıkta pupiller dilatasyonun olmaması sık görülen bir bulgudur, sempatik innervasyonun bozulduğunu gösterir. Diyabete uzun süre maruz kalmış kişilerde topikal midriatik ajanlara yanıtta azalma görülür. Lakrimal gland disfonksiyonuyla göz yaşı sekresyonunda ve kornea sensitivitesinde azalma görülür. Aldoz redüktaz inhibitörlerinin başarıyla uygulandığı en önemli alandır (8). C lifleri nörojenik inflamasyonun başlangıcında etkilenebilir ve travmaya cevap olarak oluşan nörojenik inflamasyonun miktarı azalır. Bu da diyabetik ayak lezyonlarının orijinini oluşturabilir (56). Disfaji, özofagial dilatasyon, peristaltizmin azalması veya kaybı olabilir. Midenin atonik dilatasyonu (gastroparezi diabeticorum) sıklıkla asemptomatiktir. Diyabetiklerde peptik ülser prevalansı azdır, vagal denervasyon sonucu azalmış gastrik asit sekresyonuna bağlıdır (59).

Safra kesesinin diyabetik hastalarda genişlediği, kontraktilite defekti olduğu ve bu durumun semptomatik seyrettiği gösterilmiştir. Erken evrelerde afferent duyusal liflerin etkilenmesine bağlı olarak mesane dolgunluğu hissi olur ve idrara çıkma sıklığı azalır. İleri evrelerde detrüsor aktivitesinin azalmasına ve internal sfinkterin yetmezliğine bağlı olarak

mesane boşalması bozulur. Erektil empotans %30-60 oranındadır. Hipogliseminin farkına varılamaması, ani açıklanamayan kardiyorespiratuar arrestler ve mesane atonisine sekonder renal infeksiyonlar diyabette yüksek mortalite nedenleridir (60).

Hipoglisemik nöropati: İnsanlarda gliseminin, hipoglisemik epizotların ortaya çıkmasına neden olabilecek şekilde sıkı kontrolü, ağrılı diyabetik nöropati gelişmesine neden olabilir. İnsülinle tedavi edilen diyabetik hayvanlarda, tedavi edilmeyenlere göre daha fazla lif dejenerasyonu saptanmıştır. İnsülinin yaptığı hipoglisemi, aksonal sinir lifi dejenerasyonuna neden olabilir (61).

Fokal ve multifokal nöropatiler:

1-Kraniyal sinir lezyonları: En sık gözlenen bozukluk üçüncü kraniyal sinire ait izole lezyonlardır. Altıncı sinir lezyonları daha az sıklıkla görülür. Dördüncü sinir ise tek başına nadiren etkilenir. Başlangıç genellikle ani ve ağrısızdır veya birlikte baş ağrısı olabilir. Diyabetik üçüncü kraniyal sinir hasarı olgularında pupiller inervasyon sıklıkla etkilenmez. İzole üçüncü kraniyal sinir lezyonunun periferik lezyondan ziyade mezensefalon infarktından olabileceği düşüncesi ileri sürülmüştür. Üçüncü sinir lezyonu 3-6 ayda düzelir, rekürrens nadirdir. Elli yaş altı, pupil tutulumu olsun veya olmasın ek nörolojik bulgusu olan veya karşı tarafta süperior oblik kas paralizisi olan hastalarda kraniyal MRG ve anjiyografi yapılmalıdır. Dördüncü kraniyal sinir felcinin %20 nedeni diyabettir. Fasiyal paralizili hastaların geniş bir kısmında bozulmuş glukoz tolerans testi saptanmıştır. Diyabetin fasiyal paralizideki rolünün %6-66 arasında olduğunu bildiren çalışmalar vardır (62).

2-Ekstremite ve gövde mononöropatileri: Tuzak nöropatilerden KTS en sık görülenidir. Normal popülasyonda KTS sıklığı %10 iken, diyabetiklerde %23'dür (5). KTS'de EMG'deki bilek segmenti median duysal sinir iletimi belirgin şekilde yavaş iken parmak ve önkol segmentlerindeki yavaşlama hafiftir (60). KTS ve PNP birlikteliğinde median ve ulnar sinir elektrofizyolojik bulguları karşılaştırılır. KTS olguları PNP olsa da cerrahiden yarar görür düşüncesi ile yapılan dekompresyon uygulamalarında, motor bulgular %44, duysal semptomların %67 düzeldiği gösterilmiştir (8,62). Diyabetik trunkal veya torakoabdominal nöropatili olgular genelde yaşlıdır ve prognoz iyidir. Semptom ve bulgular genellikle 6 ile 24

ay içinde kendiliğinden düzelir (60).

3-Diyabetik lumbosakral radikülopleksonöropati: Tip 1 DM'de %0.3, tip 2'de %1.1 sıklığındadır. Tipik olarak kalçada ve anterior uylukta ciddi ağrı ile başlar, ağrı bazen lomber bölgede veya perinede de olur. Alt ekstremitelerde proksimal kaslarda asimetrik kuvvetsizlik ve atrofi vardır. Patella refleksi azalmış ya da kaybolmuştur, fakat duyu kaybı sıklıkla görülmez. Olguların yarısından fazlasında kilo kaybı görülür. İyileşme 24 aya kadar uzayabilir. Birçok olguda hafif ya da orta derecede güçsüzlük kalıcı olabilir. Birlikte distal simetrik PNP sıklığı %60'a kadar bildirilmiştir (60,63). Beyin omurilik sıvısında protein yüksekliği, oligoklonal band pozitifliği saptanabilir. Sedimentasyon sıklıkla yüksektir. Tipik EMG bulguları, femoral sinir latanslarının uzaması, torasik ve lomber paraspinal kaslarda belirgin fibrilasyon potansiyelleri ve etkilenen kaslarda aktif reinervasyondur. Destek tedavisi ve diyabetin iyi kontrolü önerilir. Diyabetik amyotrofide bazı hastalarda T hücresi infiltrasyonu gösterilmiştir (63).

Diyabetik Nöropatide Patoloji

Ağrılı distal diyabetik polinöropati küçük miyelinli ve miyelinsiz liflerin kaybı bulunur ve aktif aksonal rejenerasyon vardır. Bu da anormal impulsların ortaya çıkışına ve nöropatik ağrıya neden olur. Ağrısız distal polinöropatide ise öncelikle geniş lifler etkilenir. Sural sinir biyopsisinde miyelinli lif kaybı, akut aksonal dejenerasyon, bir derecede miyelinizasyon ve hemen daima vaskülopati bulguları saptanmıştır (8).

Diyabetik Nöropati Patogenezi

Metabolik, vasküler, genetik, immün ve nörotropizm gibi birçok faktör patogenezde rol oynamaktadır. Majör faktörlerin metabolik ve vasküler olabileceği düşünülmektedir (8,62).

a) Vasküler hipotezler: Yapılan çalışmalarda, kapiller endotel hücrelerinin şişmesi, damar duvarının kalınlaşması ve kapiller lümenin fibrin veya agregasyona uğramış plateletlerle oklüzyonu gösterilmiştir (8,62). Hidrojen klirens metodu ile periferik kan akımının, diyabet oluşturulan ratlarda ilk birkaç günde %80 kadar azaldığı, daha uzun sürede ise %40 kadar azaldığı görülmüştür. Diyabetiklerde, fokal nöropatinin klinik bulgularının ani

başlangıcı vasküler nedeni destekler. Nitrik oksit yapımında azalma, eicosanoid yapımında anormallikler ve oksidatif yolda artış, endonöral mikrovaskülarizasyonda vazokonstriksiyona ve sinir hipoksisine neden olur (61).

b) Metabolik hipotezler: Hiperglisemi sinirleri birkaç yoldan etkileyebilir. Son zamanlara kadar dikkatler polyol yolu üzerindeydi, fakat bu hipotezle ilgili hayvan deneylerindeki veriler insanlara tamamı ile uygulanamamaktadır. Bununla birlikte metabolitlerin polyol yoluna artmış akışı, indirekt yol ile sinir hasarını etkileyebilir. Hipergliseminin bir sonucu da proteinlerin nonenzimatik glikasyonudur. Hiperglisemi periferik sinirlerde artmış glukoz konsantrasyonlarına neden olur ve sonra aldoz redüktazın aktivitesinin artması ile sorbitol ve fruktozun konsantrasyonları yükselir. Diyabetik hayvanların periferik sinirlerindeki sorbitol ve fruktozun yükselmesi ile myoinositolun konsantrasyonu azalır ve anormal fosfoinositidler ortaya çıkar. Membran Na-K-ATPase aktivitesi azalır. Hayvan deneylerindeki bulgular insan diyabetik nöropati patogenezine uygulanamaz. İnsanlarda periferik sinirde sorbitol birikimi ile myoinositolde azalma gösterilememiştir ve diyete myoinositol eklenmesi kesin bir yarar sağlamamıştır (64). Hiperbarik oksijen tedavisi ile yeterli endonöral oksijen sağlanması mümkündür. Primaquine bir peroksidan olup, serbest radikal oluşumunu sağlar. Diyabetik hastalarda sinirde kan akımını, intranöral oksijen miktarını ve sinir ileti hızlarını azaltır. Serbest radikal temizleyici probucol, primaquine'nın bu etkilerini engeller (8). Diyabette diğer bir bozukluk karnitin azalmasıdır. Karnitin, yağlı açil koenzim A derivelerinin oksidasyonu için mitokondriye taşınmasında rol oynar, karnitin yetmezliği ATP üretimini bozar. Diyabetik hastalara karnitin verilmesi sinir fonksiyonlarını değişik oranlarda düzeltmiştir (64). Hiperglisemi, sinir gibi insülinden bağımsız dokularda, intrasellüler proteinlerin glikasyonunu artırır. Nöronda glikasyondan en fazla etkilenen proteinler aksonal transport için gerekli olan mikrotübüllerin tübülinleridir. Tübülinlerin glikasyonu diyabetik sinirde aksonal transportun yavaşlamasına neden olur. Nonenzimatik glikozilasyon inhibitörü olan aminoguanidine'nin deney hayvanlarında endonöral kan damarlarının ve sinir liflerinin fonksiyonunu iyileştirdiği, sinir ileti değerlerini düzelttiği gösterilmiştir (61).

c) İmmünolojik mekanizmalar: Diyabetik otonomik ve diyabetik lumbosakral radikülopleksonöropatide immünolojik faktörler ön plandadır (1). İnsüline bağımlı diyabetik hastalarda, sempatik gangliaya karşı otoantikorlar gelişmektedir. Diyabetik hastaların sural

sinir biyopsisinde endonöral veya epinöral lenfositik infiltrasyon gösterilmiştir. Kronik inflamatuar demiyelinizan PNP ile diyabetik nöropatinin birlikteliği de immün veya sitotoksik faktörleri düşündürmektedir (56,57).

d) Nörotrofik faktörler: Son 15 yılda "*brain derived neurotropic factor*", "*neurotrophin-3*" ve *neurotrophin 4/5*" adında "*nerve growth factor*"ün (NGF) yapısal homoloğu olan 3 büyüme faktörü bulunmuştur. Büyüme faktörlerinin ikinci ailesi olan insülin büyüme faktörünün insüline benzer metabolik aktivitesi vardır. NGF, "*neurotrophin-3*", "*insulin growth factor-1*" ve " *insulin growth factor-2*" ile yapılan in vitro ve nöropatili hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar bu faktörlerin sinir dejenerasyonunu etkilediğini göstermektedir. Rekombinant human NGF'ün subkutan injeksiyonu, duyusal semptomları ve soğuğu tespit eşiğini değiştirmektedir (65). NGF'ün retrograd transportu vardır, Schwann hücresi ve nöronun kendisi tarafından salgılanabilir. NGF'ün diyabetik hayvan modellerinde retrograd transportu bozuktur. NGF'ün insan üzerindeki çalışmalarında faz 1 ve 2 çalışmaları yapılmış ancak faz 3'de yararı gösterilemeyince bırakılmıştır. Çalışmada soğuk ve sıcak algılama ile sinir ileti hızlarına bakılmış ve özellikle faz 2'de plaseboya oranla daha fazla görülen hiperaljezik etkisi çalışmanın bırakılmasına neden olmuştur. Diyabetik ratlarda ilk dönemlerde NGF'ün ilk 1-2 ayda sinirin dejenerasyona bağlı olarak serbest kalıp ortamda artmasıyla, cilt biyopsilerinde sinir lif dansitesi artmaktadır. Üç-altı ay arasında ise NGF azalmasıyla orantılı olarak sinir liflerinde azalma görülmektedir. Nörotrofik faktörlerle nöropatilerin önlenmesi tedavisini amaçlayan preklinik araştırmalar olumlu sonuçlar vermekle birlikte, bu güne kadar yapılan klinik çalışmalarda birbiri ile uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir. Nörotrofinlerin aktif kısımları izole edilememiştir ve dozları azaltılıp oral verilememektedir (66).

e) Diğer faktörler: Kardiyovasküler otonomik nöropati ile HLA-DR3 ve DR4 haplotipleri arasında birliktelik vardır. Deneysel diyabetiklerde Schwan hücresi ve dorsal kök ganglion hücresinde nükleusun büzüştüğü ve apoptozis gözlenmiştir (66). Epidemiyolojik çalışmalar, aşırı alkol ve sigaranın diyabetik nöropatiyi kolaylaştırdığını düşündürmektedir (57).

Diyabetik Nöropatinin Evreleri

Diyabetik nöropati incelemesinde elektrofizyolojik test uygulanırken en az iki sinire bakılması, vibrasyon algılama eşiği ve ısı ayırımı eşiği ölçümlerinin yapılması zorunludur. Thomas, bu yaklaşımı kullanarak şu evreleme sistemini önermiştir:

I-Nöropati yok: Semptom yoktur ve otonom testleri de içeren çalışmalarda ikiden daha az sayıda anormallik vardır.

II-Asemptomatik nöropati: Semptom yoktur, fakat fonksiyonel testlerde iki veya daha fazla anormallik vardır.

III-Semptomatik nöropati: Semptomlar hafif derecededir ve birlikte iki veya daha fazla fonksiyonel anormallik vardır.

IV-Sakatlık yapan nöropati: Semptomlar sakatlık ile birliktedir ve iki veya daha fazla fonksiyonel anormallik vardır (59).

Diyabetik Nöropatinin Tanısı

Diyabete özgü polinöropati yoktur. Diyabetik nöropati tanısı için öykü ve fizik muayene bulgularının ve hastanın klasik klinik değerlendirmesinin yanısıra; morfolojik, ve elektrofizyolojik incelemeler, kantitatif sensoryel testlerin yapılması büyük önem taşır. Hastada klinik yakınma, muayene bulgusu, elektrofizyolojik inceleme ve kantitatif duyu testlerinden en az ikisi mevcutsa nöropati var denebilir (6,56). Sinir iletilerinin anormalliği, derin solumaya kalp atımı cevabının azalması veya valsalva manevrasına anormal cevap en sık ve erken ortaya çıkan bulgulardır (59). Sinir ileti anormalliğinden daha sonra veya aynı anda ortaya çıkan klinik bulgular aşil refleksinin azalması veya kaybı, baş parmakta vibrasyon duyusunun kaybıdır. Semptomlar iki tiptir;

1-Negatif semptomlar; nöronal hipofonksiyon ile gelişir. Taktil ve diğer mekanoreseptör duyularda kayıp, duyusal ataksi, termal ve ağrı duyuları kaybı, erkeklerde empotans, gastroparezi, sudomotor kayıp gibi otonomik bozukluklar ve atrofidir.

2-Pozitif semptomlar; olasılıkla nöronal hiperfonksiyon nedeniyledir. Karıncalanma, sıkıca bastırılma duyusu, parmak ve ayakların altında pamuk varmış hissi veya ağrıdır (67).

Diyabetik Nöropati Ayırıcı Tanısı

Diyabetik hastaların %10'unda nöropatinin diyabete bağlı olmayan nedenlerden oluştuğu bildirilmiştir. Nörolojik hastalıklar hakkında yeterli bilgisi olmayanların tanı koyması, nöropati semptomunun hafif veya nonspesifik olması ve nörolojik olmayan nedenlerin düşünülmesi (özellikle fokal ve multifokal nöropatilerde) yanlış tanıların konulmasına neden olmaktadır. Rutin testlere (tam kan sayımı ve serum biyokimyası) ek olarak yapılması gereken laboratuvar incelemeleri; serum ve idrar protein elektroforezi (monoklonal protein varsa immunoelektroforez), tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, bağ dokusu hastalıkları için; anti nükleer antikor, romatoid faktör, SS-A vb. ve vitamin B12 düzeyleridir. Bazı testler her hastada yapılmamakla birlikte ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. İnfeksiyöz ajanlar için seroloji (sifiliz, lyme, HIV, hepatit), serum lipid profili (Tangier hastalığı, abetalipoproteinemi), göğüs radyografisi, metastatik kemik incelemesi (osteosklerotik myeloma veya metastatik hastalık), idrarda ağır metal taraması bunlardan bazılarıdır. Öykü ve klinik bulgular spesifik tanıyı düşündürdüğünde, amiloid için abdominal yağ aspirasyonu veya diğer dokulardan biyopsi yapılabilir. Spondiloz, disk herniasyonu veya maligniteyi dışlamak için lumbosakral görüntüleme (MRG veya tomografi, myelografi) yapılabilir. Spesifik kalıtsal hastalıklar için biyokimyasal/enzimatik testler yapılır. Moleküler genetik testler (herediter motor ve duyusal nöropati tip 1 ve tip 3, basınca duyarlı herediter nöropati, spinoserebellar ataksi 1 ve 3) yapılabilir (67).

Elektrofizyolojik Bulgular

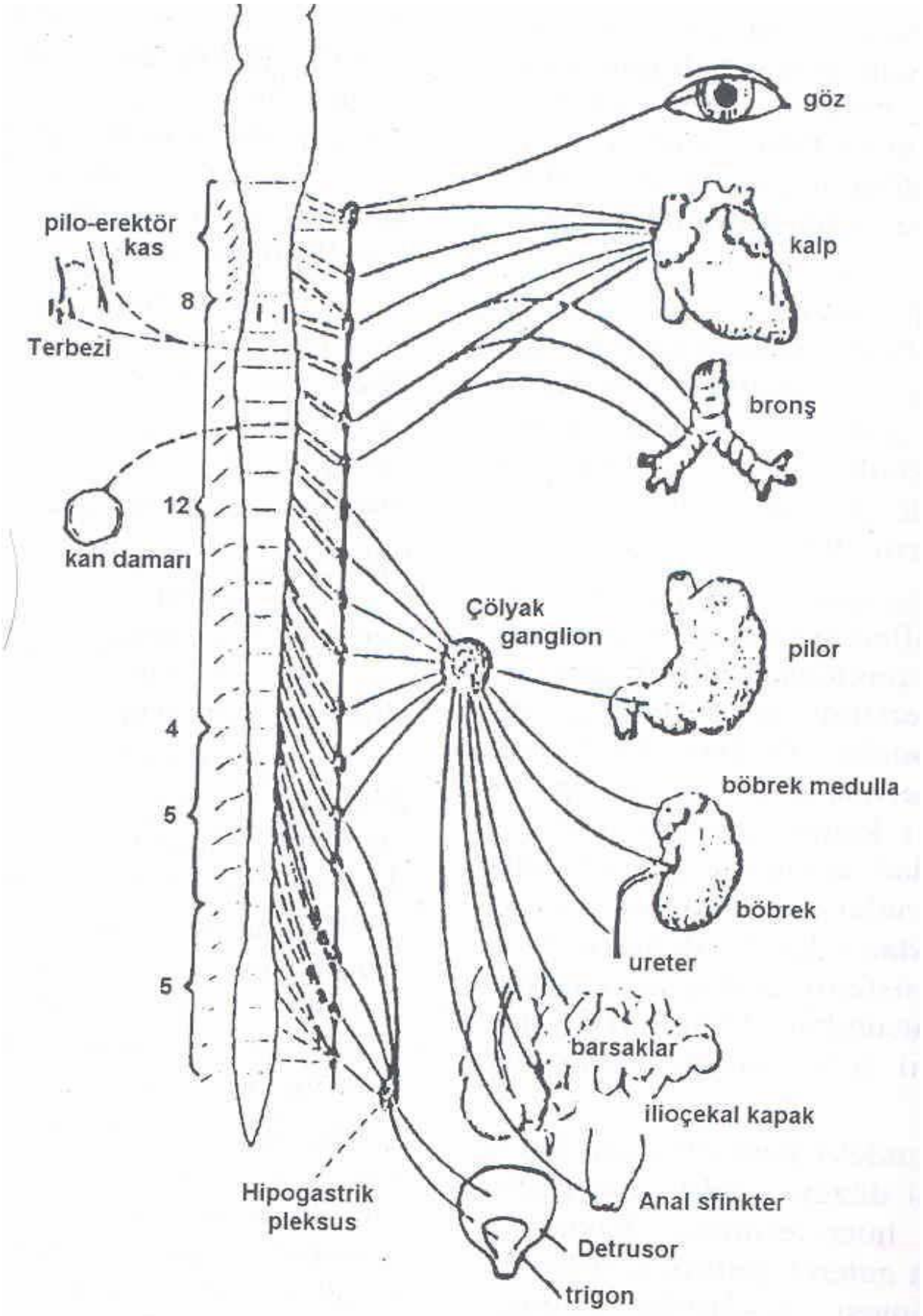
Sinir kan akımı azlığında ilk olarak elektrofizyolojik etkilenme olmaktadır. Hiçbir elektrodiagnostik sonuç diyabet için spesifik değildir. Etkilenmiş kasların EMG'si denervasyonun beklenen bulgularını gösterir. Buna rağmen klinik olarak diyabetik amyotrofi tanısı almış bir olguda miyopatik tipte bulgular gösterilmiştir. Duyusal sinir ileti bozuklukları diyabetik sinir hasarının erken göstergesidir ve subklinik nöropatinin en sık görülen bulgusudur. Değişiklikler, sinir ileti hızında azalma ile birlikte duyusal aksiyon potansiyellerinde amplitüd düşmesi ve temporal dispersiyonun artmasını kapsar. Lumbosakral radikülopleksopatide paraspinal ve interkostal EMG'den yararlanılır. PNP'ye eşlik eden tuzak nöropati varlığında sinirler arasında karşılaştırma yapılmalıdır (68).

2.3. OTONOM SİNİR SİSTEMİ

Otonom sinir sistemi (OSS); merkezi sinir sisteminden (MSS) çıkış yerine, periferik ganglionların dağılımına, iç organlar üzerine olan fizyolojik etkileri arasındaki farklara ve farmakolojik ajanlara verdikleri yanıtlara göre sempatik (torakolomber) ve parasempatik (kraniyosakral) olmak üzere iki ayrı bölüme ayrılır (69). Bu iki ayrı yapının etkileri çoğu kez birbirine zıttır.

Sempatik Sinir Sistemi (SSS)

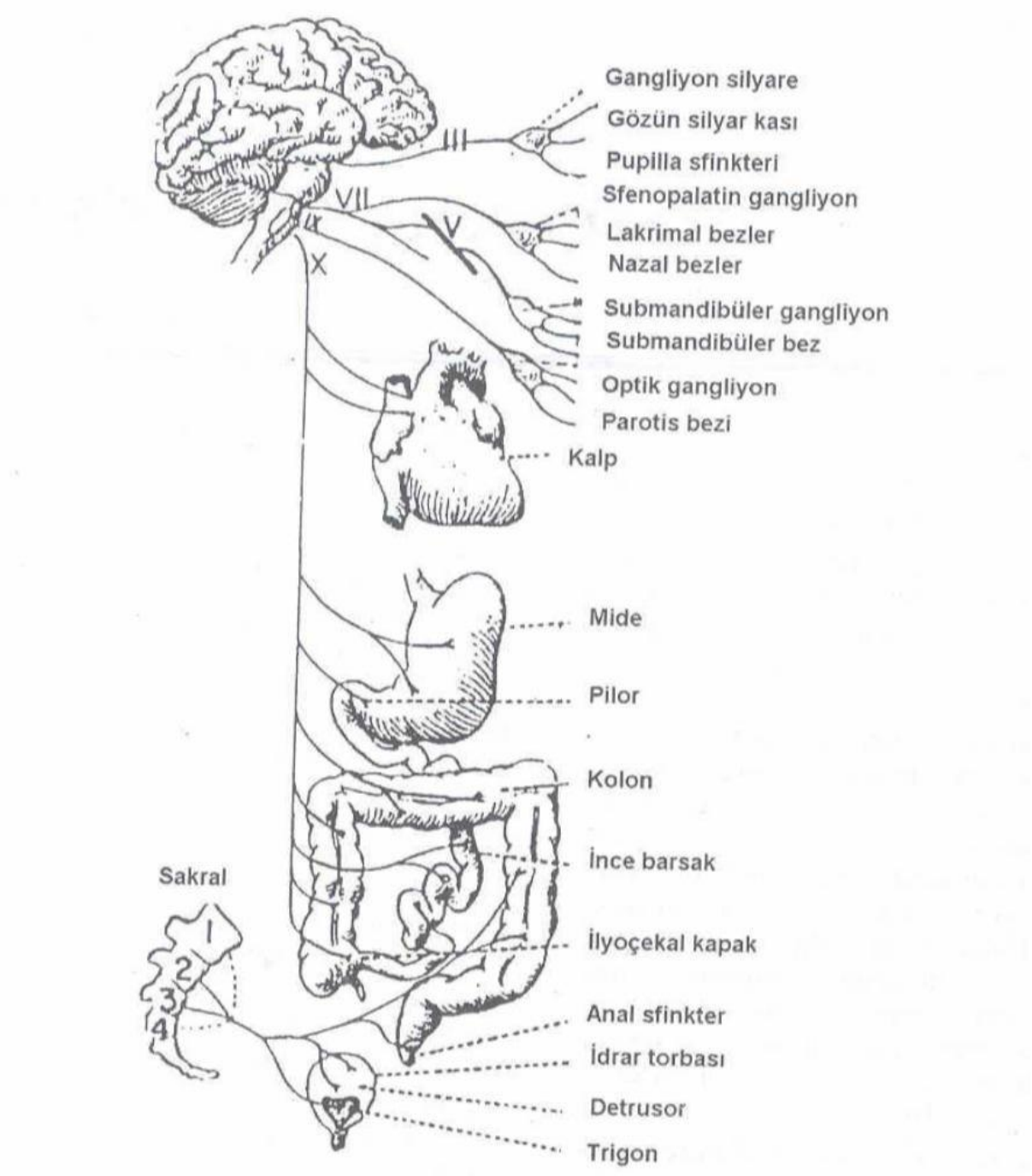
Sempatik lifler omurilikte C8 ve L2 segmentleri arasından kaynaklanır ve buradan ilk önce hepatik zincire ve daha sonra sempatik sinirler tarafından stimüle edilen doku ve organlara geçerler (70). Merkezi posterior hipotalamusdadır. SSS'nin genel organizasyonuna bakıldığında; vertebral kolonun her iki tarafında uzanan paravertebral sempatik ganglion zinciri, çöliak ve hipogastrik ganglionlar ile bu ganglionlardan çıkıp farklı iç organlara giden sinirlerden oluşur (71).



Şekil 1. Sempatik Sinir Sistemi (71)

Parasempatik Sinir Sistemi (PSS)

Parasempatik sinir sisteminin kraniyal ve sakral olmak üzere iki parçası vardır. Kraniyal parça orta beyin, pons ve medülladaki visseral çekirdeklerden köken alır. Parasempatik sistemin sakral bölümü S2-S4 segmentlerin lateral boynuz hücrelerinden orijin alır. Bu sakral nöronların aksonları preganglionik lifleri oluşturur, sakral sinirleri geçerek distal kolon, mesane ve diğer pelvik organların duvarında yer alan ganglionda sinaps yapar (72).



Şekil 2: Parasempatik Sinir Sistemi (71)

Otonom Sinir Sistemi Fizyolojisi

OSS'nin en önemli iki nörotransmitteri asetil kolin ve noradrenalindir. Dopamin, GABA ve seratonin gibi bazı diğer nörotransmitterler de yapısında yer alır. Parasempatik sistemin (PSS) pre ve postganglionik nöronlarının tümü, SSS'nin preganglioner nöronlarının tümü ve ter bezlerine giden sempatik postganglioner nöronları nörotansmitter olarak asetil kolini kullanır. Kolinerjik reseptörler muskarinik ve nikotinik reseptörler olmak üzere iki gruba ayrılır. Muskarinik reseptörler, parasempatik postganglionik ve sempatik kolinerjik liflerdeki reseptör tipidir. Nikotinik reseptörler ise merkezi sinir sistemi (MSS), otonom ganglionlar, sempatik ve parasempatik preganglionik nöronlarda, adrenal medullada, ter bezlerinde ve iskelet-kas kavşağında bulunur.

Parasempatik sistem kalpte kardiyak kontraksiyonu zayıflatır, iletim hızını ve kalp hızını azaltır. Bronşiyal kaslar gibi bazı düz kaslarda konstriksiyona neden olur. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemde ise düz kasları kasarken, sfinkterleri gevşetir. Kolinerjik stimülasyon genellikle glandular sekresyonu arttırır. Ayrıca periferik vazodilatasyon, pupil konstriksiyonu, erkeklerde penil ereksiyon ortaya çıkar. Sempatik sinir sistemi ise bronkodilatasyon yaparak ventilasyonu arttırır, (+) inotropi ve kronotropi ile kardiyak outputu arttırır, gastrointestinal ve genitoüriner sistemlerin düz kaslarını gevşetip, sfinkterlerini kasarak bu organların fonksiyonlarını azaltır, adrenal medullar aktiviteyi artırır, vücuda daha fazla yakıt sağlamak için metabolizma ve stres hormonlarının salınımı artar. Ayrıca; terleme, piloereksiyon, pupil dilatasyonu, periferik vazokonstriksiyon, hiperglisemi, erkeklerde ejekulasyon oluşmasına neden olurken PSS genelde SSS'ni dengeleme yönünde hareket eder.

Otonomik Fonksiyon Bozukluğu Araştırma Yöntemleri

İnsanda OSS periferik aktivitesini direkt olarak ölçmek çok zordur. OSS için kullanılan testler hedef organlardan yazdırım yapmaya yöneliktir. Bunlar da ya nörofizyolojik yöntemler şeklinde olabilir, ya da farmakolojik testler şeklinde uygulanabilirler (70). Bazıları özellikle sempatik işlev anormalliklerine, diğerleri parasempatik veya baroreseptör fonksiyonlarına duyarlı olduklarından testlerin kombinasyonu gereklidir.

Sempatik Deri Yanıtı

Herhangi bir iç veya dış uyaranla uyarılma sonrası ciltte meydana gelen elektriksel potansiyel değişimi sempatik deri yanıtını ifade eder. Aslında sudomotor aktiviteyi yansıtan polisinaptik bir reflekstir. Son organ olarak ter bezlerine ulaşır (73). Ter bezi sekresyonu sempatik sinir sistemi tarafından aktive olan nöronlarla sağlanır ve asetilkolin nörotransmitterdir. Ter bezlerine gelen lifler hipotalamustaki preoptik ter merkezinden başlar, beyin sapı, medulla ve medulla spinalis torakolomber intermediolateral bölgeye gelir ve burada sinaps yapar. Preganliyonik sempatik lifler, ön boynuzdan sempatik zincire ilerler, miyelinsiz postgangliyonik sempatik C lifleri periferik sinirlerle ter bezlerine ulaşır.

Derinin elektriksel olarak aktif olduğu uzun yıllardır bilinmesine rağmen SDY ile ciltteki ter bezleri ilişkisi Tarchanoff tarafından ortaya konulmuştur (74). Vergaut psikogalvanik refleks fenomenini tanımlanmış, bu da SDY'nin temelini oluşturmuştur (73). Klinik nörolojide SDY'nin kullanılması görece yenidir. İnsanda ilk klinik uygulama 1960'lı yıllarda yapılmış, 1973'te Goadby ve Dowman, 1984'te ise Shahani ve arkadaşları disotonomik bazı hasta gruplarında SDY'i incelemişlerdir (73). SDY'nin santral ve periferik sinir sisteminde sempatik sudomotor akışı temsil ettiği ileri sürülmüştür. Bazı çalışmalarda, anormal SDY ile otonomik disfonksiyon arasında tam net bir ilişki kurulamadığı söylenmesine rağmen, yapılan son çalışmalarda böyle bir ilişkinin olabileceği ve hatta yanıt amplitüd ve latanslarında da anlamlı değişikler olduğu gösterilmiştir (75,76,77).

İki farklı tipte elektrodermal aktivite olduğu bilinmektedir. Birinde derinin iki ayrı bölgesine birer yüzeyel elektrot yerleştirilir ve ilişkili deri bölgesinden bir dış kaynaktan sağlanan elektrik akımı geçirilir ve elektrik akımının geçişine karşı olan deri direnci ölçülür. Bu biçimde elde edilen değer, derinin elektriksel direncini verir. Bir diğerinde ise, spontan ya da uzaktan verilen değişik afferent uyarımlarla deri yüzeyine yerleştirilen iki elektrot arasında oluşan elektriksel potansiyel farkı ölçülür. Bir osiloskop veya bir osilogram yardımı ile iki elektrot arasında ortaya çıkan gerilim farkı yazdırılır. İşte buna da deri potansiyeli denir. Refleks SDY'ler dış ve iç uyaranlarla, örneğin öksürme, gözlerin açılması veya inspiriyum ile ani değişmeler gösterirler. Tüm deri aktiviteleri mental, aritmetik ve psikofizyolojik süreçlerle de ortaya çıkar veya değişirler. Bu nedenle deneysel psikolojide, emosyonları ölçmede kullanılırlar. SDY'ler ağrı, dokunma, termal uyarımlarla da ortaya çıkarılabilirler (73).

SDY kayıtları klasik incelemelerde deri direncinin en düşük olduğu avuç içleri ve ayak tabanlarından alınır. En sık kullanılan uyarım yöntemi kol veya bacağın mikst sinirlerinin elektriksel olarak uyarılmasıdır. Uyarımın hastanın tahammül edebileceği şiddette olması ve habituasyonu önlemek için düzensiz aralıklarla verilmesi gerekir. 0.2- 0.5 msn süreli 10-30 mA şiddetinde uyarım genellikle yeterli olmakla birlikte, bazen daha yüksek uyarım şiddetine çıkmak gerekebilmektedir. Klasik inceleme yerleri olan el ve ayakta, kayıt elektrodu derideki kılsız bölgeye ve referans elektrot ise derideki kıllı olan bir bölüme konur. Gümüş klorür disk elektrotlar (EEG elektrotları), elde aktif olarak avuç içine, referans olarak elin sırtına ya da önkol anterior yüzeyine konur. Ayak için ise aktif elektrot ayak tabanının medial kısmına, referans elektrot ayağın dorsal yüzeyine yapıştırılır. Topraklama elektrotları elde bileğe, ayakta ise ayak bileği hizasına sarılır ve aynı anda her iki ekstremiteden kayıt yapılabilir. Analiz zamanı 5 veya 10 sn olmalıdır. Kaydedici sistemin alt frekans limiti 0,1-2 Hz ve üst limit 100-2000 Hz'e ayarlanmalıdır. Amplifikasyon duruma göre değiştirilir. Bu sistemde özellikle alt frekans limiti çok önemlidir. SDY kayıtlamasında dalga formu genellikle bifazik, trifazik ve nadiren monofaziktir (69).

R-R İnterval Değişkenliği: Normal kalp atım hızının değişiminden vagal aktivite sorumludur. İnspirasyonla kalp atım hızı artarken ekspirasyonla yavaşlamaktadır. Test sonuçları hastanın postürüne, yaşına ve inspirasyonun derinliğine göre değişmektedir. Hasta yatar pozisyonda iken dakikada 5-6 kez, optimal olarak forse vital kapasitesi 1,5 litreyi geçecek şekilde derin inspirasyon yapmakta ve R-R mesafeleri takip edilerek kalp atım hızındaki artış izlenmektedir. Yirmi yaş üzerinde genç bir erişkinde kalp atım hızı dakikada 20 artarken 60 yaş üzeri bir hastada ancak dakikada 5-8 atım artacaktır. Solunumla ortaya çıkan kalp ritim düzensizlikleri sık görülen aritmilerdendir (78,79,80,81). Aynı işlem, elektromiyografi (EMG) cihazı kullanılarak da R-R interval değişkenliği değerlendirilebilir. Sırtüstü uzanmış, 5 dakika dinlenmiş hastanın göğsüne standart EMG yüzey elektrotları sol da klavikula'nın orta noktası ile sağda sternum üzerine yerleştirilir. Topraklama elektrodu bilek çevresine bağlanır. İlk olarak istirahat esnasındaki daha sonra da derin nefes alıp verme (dakikada 6 derin nefes alıp verir) esnasındaki R-R interval değişkenliği saptanır. R-R frekans topluluğu, tetik aktivitesi ve süpürme hızına göre, ekranda iki QRS kompleksinin görünümüne göre ayarlanır. İlk QRS kompleksi tetikleyici potansiyelden itibaren, ikinci QRS kompleksi R-R

interval değişkeni olarak ayarlanır. Yirmi trase kayıtlanarak üst üste getirilir. İstirahat ve hiperventilasyon latans ve amplitüdleri hesaplanarak oranlar değerlendirilir (82,83).

3. HASTALAR VE METOD

HASTALAR

Bu çalışmada, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Diyabet polikliniklerinde son 3 ay içerisinde yeni tanı almış tip 2 DM'li hastalara Nöroloji Kliniği Elektrofizyoloji laboratuvarında EMG incelemesi yapılmıştır. Çalışma Eylül 2015 ve Eylül 2016 tarihleri arasında son 3 ay içerisinde yeni tanı almış DM tanılı 49 hasta ve 25 gönüllü kontrol grubu ile gerçekleştirildi. Kontrol grubu, Elektrofizyoloji laboratuvarında EMG incelemesi yapılmış ve diyabeti veya yüksek açlık kan şeker değerleri olmayan, hasta grubuyla benzer yaş diliminde olan ve çalışmaya katılmaya onay veren gönüllüler olarak belirlendi. Hastaların 25'i (%51) erkek ve 24'ü (%49) kadın olup, hastaların yaş ortalaması 49,2±8,7 idi. Tüm hastaların ayrıntılı tıbbi öyküsü sorgulanmış, nörolojik muayenesi yapılmış olup; Nöropati Semptom Skorlaması (Ek-1), LANSS Ağrı Skalası (Ek-2) testleri uygulanmıştır. Tüm hasta ve kontrol grubunun en az bir üst ve en az bir alt ekstremiteden periferik sinir iletileri çalışılıp polinöropati için elektrofizyolojik kriterler değerlendirilerek polinoropatisi olanlar çalışmanın dışında bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilenlere Sempatik Deri Yanıtı (SDY) ve R-R interval değişkenliği (RRIV) testleri uygulanmıştır.

Hastalar ve kontrol grubu çalışma öncesi yapılacak işlem hakkında bilgilendirilmiş olup rıza onam formları doldurulmuştur (Ek-3). Çalışma protokolünün amacı, gereç ve yöntemleri, gönüllü bilgilendirme metninin gözden geçirilmesi sonucunda, Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallarına uygun olarak tasarlandığına ilişkin Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 16.09.2015 tarihinde 258 kodlu etik kurul onay belgesi alınmıştır (Ek-4).

ARAŞTIRMAYA KATILMA KRİTERLERİ

1-18 yaşından büyük-65 yaşından küçük olmak

2- Yeni tanı almış tip 2 diabetes mellitus varlığı

3- Endokrin veya metabolik başka hastalıkların olmaması

4- Morbid obez olmaması

5- Herhangi bir malignite bulunmaması

6- Herhangi bir genetik hastalık bulunmaması

7-Gebe olmaması

8-Servikal ve lomber spinal patoloji olmaması

9-Brakiyal ve lomber pleksus patolojileri olmaması

10-Bilinen yaygın polinöropatisinin bulunmaması

11-Bilinen başka organlara ait diyabet komplikasyonlarının olmaması

Koşullarını sağlayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Kontrol olgularının hiçbirinin otonom sinir sistemini etkileyebilecek, santral veya periferik sinir sistemi hastalığı öyküsü, diabetes mellitus, amiloidoz, kronik alkolizm, porfiri ve tiroid hastalığı öyküsü yoktu. Serebral vazoreaktiviteyi etkileyebilecek beta ve alfa bloker, kalsiyum kanal blokeri, antiaritmik veya trisiklik antidepresan ilaç kullananlar hasta ve kontrol grubuna dahil edilmedi. Yine elektrofizyolojik inceleme öncesi hasta ve kontrol grubunun en az 3 saat süreyle sigara, kafein veya alkol alıp almadıkları sorgulanarak bu maddeleri alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Elektrofizyolojik İnceleme

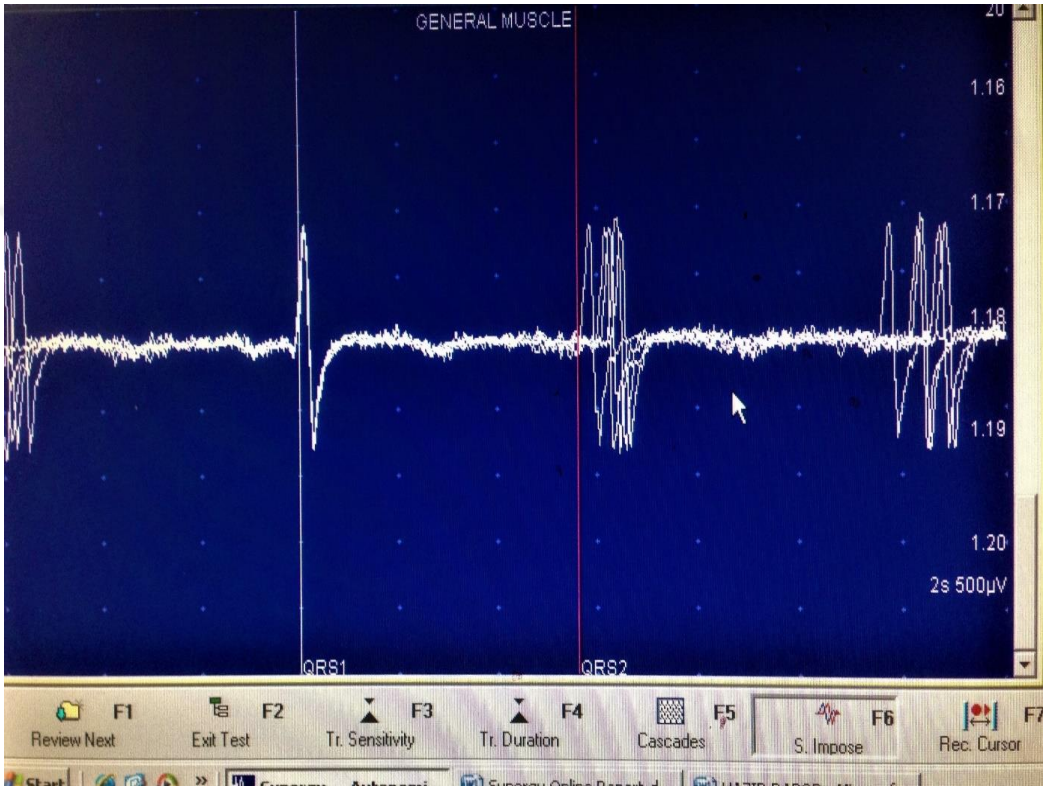
Elektrofizyolojik incelemeler Medelek Synergy EMG-EP cihazında yapıldı. Olguların ekstremite ısılarına dikkat edilerek üst ve alt ekstremitelerde konvansiyonel duysal ve motor ileti çalışmaları yapıldı.

Motor ileti çalışmalarında; üst ekstremitede median sinir bilek ve dirsekten uyarılarak APB kasından kayıtla bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdü (BKAP), motor distal latansı (MDL) ve el bileği dirsek arası median sinir ileti hızı (MMDH) kaydedildi. Ulnar sinir bilek, dirsek altı, dirsek üstünden uyarılarak abduktör digiti minimi kasından BKAP kayıt edildi. Tibial motor sinir iletimi kayıt kası abduktor hallucis olacak şekilde, iç malleolden, ve popliteal fossadan stimulasyon yapılarak uyarıldı. Peroneal motor sinir iletim çalışması ise, ekstansör dijitorum brevis kasından kayıt alınarak, sinirin ayak bileği, diz altı ve diz üstünden uyarılması ile gerçekleştirildi. Motor ileti incelemelerinde distal latans, ileti hızı, BKAP amplitüdü değerlendirildi. Üst ekstremitede N.Ulnaris ve alt ekstremitede N.Tibialis'den F yanıtı bakıldı.

Duysal ileti çalışmalarında; dijital yüzük elektrotla ortodromik 2. parmaktan uyarı verilerek bilekten median sinir ve dijital yüzük elektrotla ortodromik 5. parmaktan uyarı verilerek bilekten ulnar sinirlerin duysal kayıtları yapıldı. Sural sinir duyu iletim çalışmasında duysal aksiyon potansiyeli, ayakta lateral malleolün arka kısmına disk elektrotlar yerleştirilerek yaklaşık 14 cm proksimalden baldır ortasından uyarı verilerek kayıt edildi. Duysal aksiyon potansiyel distal ve tepe latansları, duysal ileti hızları ve duysal aksiyon potansiyel amplitüdleri (DSAP) değerlendirildi. Filtre ayarları, duyu sinir çalışmalarında 20-2000 Hz, motor sinir çalışmalarında ise 2-10000 Hz, aralığında ayarlandı. Duysal sinir kayıtlamasında averajlama yapıldı, averaj sayısı 8-10 potansiyel olarak belirlendi. Tüm olgularda ekstremite sıcaklık ölçümleri yapıldı ve ortalama 32ºC ve üstünde tutuldu. Gerekli olduğu durumlarda ekstremite ısıtıldı.

R-R interval değişkenliği: İstirahatte ve derin solunum esnasında değerlendirildi. Aktif ve referans kayıt elektrotları sağ, sol başparmağa ve toprak elektrot, bir kol üzerine yerleştirildi. Kayıtlama Medelec Synergy marka EMG makinesi ile gerçekleştirildi. Süpürme hızı 100-200 msn/div, sensitivite 200-500 mikrovolt/div, frekans bandı 10-100 Hz olarak ayarlandı. Tetik modu kullanarak ekranda iki QRS kompleksi gözlenecek şekilde süpürme hızı ve tetik duyarlılığı düzenlendi ve ilk QRS kompleksi tetik potansiyel olarak belirlendi. İkinci

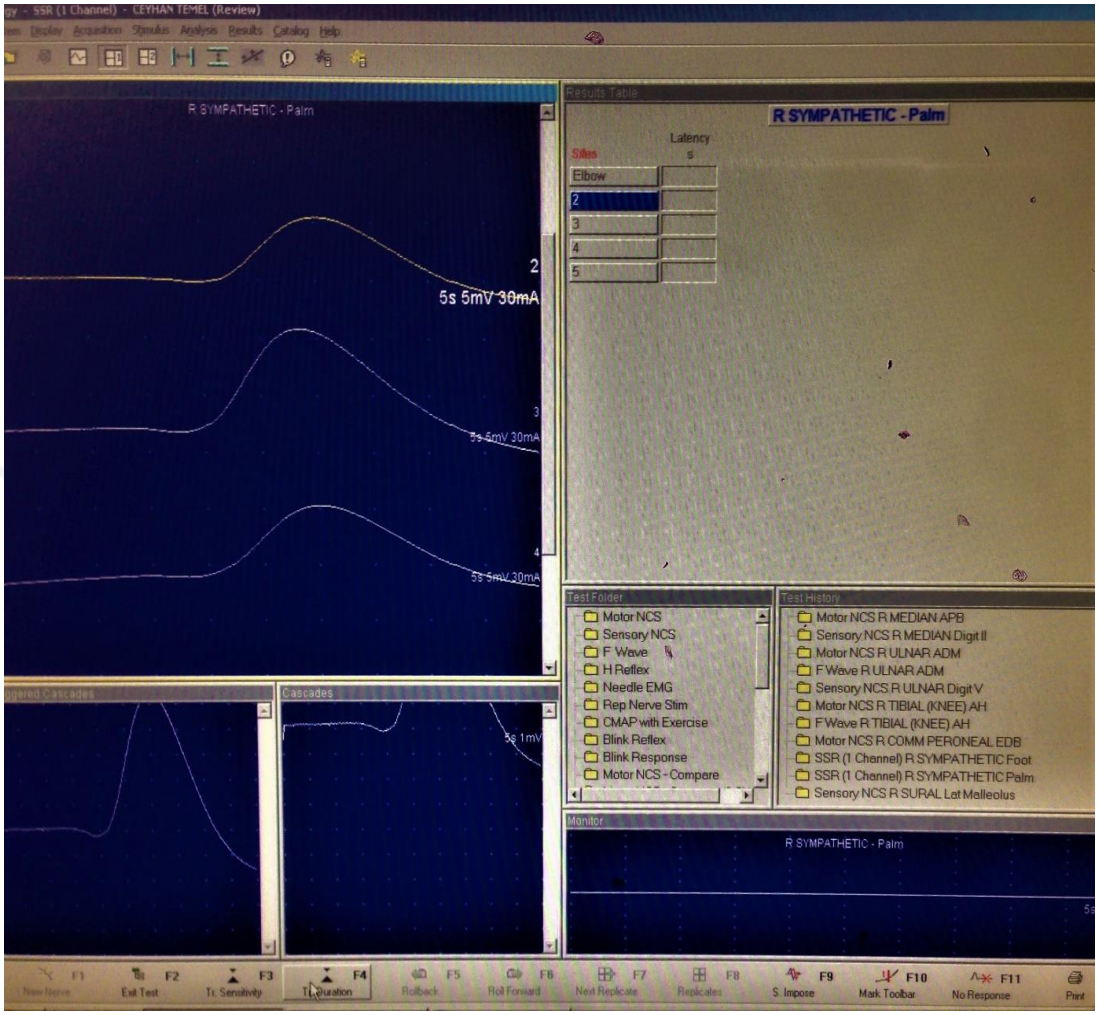
QRS kompleksinin ilk komplekse göre zamansal değişim ortalaması R-R interval değişkenliği olarak kabul edildi. Yirmi trase kayıt edilerek üst üste getirildi. Yirmi traseden oluşan beş grup istirahat sırasında ve iki grupta derin solunum sırasında kaydedildi. R-R interval değişkenliği (R-Rmax - RRmin) x 100/R-Rmean formülü kullanılarak ortalama R-R interval değerinin yüzdesi olarak hesaplandı.



Şekil 3. R-R İnterval Değişkenliği Kayıt Örneği

Sempatik deri yanıtı (SDY): Aktif elektrot ellerde avuç içine, ayaklarda ise ayak tabanının mediyal kısmına, referans elektrot el ve ayak sırtına, topraklama elektrodu kayıt elektrodunun proksimal kısmına, el ve ayak bileğine yerleştirildi. 0,1 milisaniye süreli ve 1-30 mA akım şiddetindeki elektriksel stimülasyon kayıt yapılan ekstremitenin aynı tarafındaki ekstremiteden; üst ekstremite de median sinir, alt ekstremitede tibial sinirden verildi. Kayıtlama sağ taraftan olmak üzere tek taraflı yapıldı. Habitüasyona engel olmak için uyarılar en az bir dakika aralıklarla verildi ve 5 cevaptan amplitüdü en yüksek olanı seçildi. Yanıt alınamadığına karar verebilmek için en az 10 kayıtlama yapıldı. Sempatik deri yanıtının

latansı ilk potansiyelin izoelektrik hattan ayrıldığı yer, amplitüd ise tepeden tepeye olarak hesaplandı.



Şekil 4. Sempatik Deri Yanıtı Kayıt Örneği

İstatistiksel Metod

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, median olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında bağımsız bağımsız iki grup karşılaştırmaları Student t Test ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Gruplarda oranlar Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Son 3 ay içinde yeni tanı almış tip 2 DM'li 49 hasta ile kontrol grubundan 26 olgu çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 49,2±8,7, kontrol grubunun ise 48,4±7,3 olarak bulundu. Cinsiyet ve yaş dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Hasta grubunda ortalama tanı süresi 22,1±24,3 gün, ortalama açlık kan şekeri 161,6±53,4 mg/dl, %ortalama HBA1C % 8,4±2,1 olarak bulundu.

TABLO 2: Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı

		Hasta (n=49)		Kontrol (n=26)		
		n	%	n	%	p
Cinsiyet	Erkek	25	51,0	12	46,2	0,688
	Kadın	24	49,0	14	53,8	
Yaş		49,2±8,7	50	48,4±7,3	46	0,697

TABLO 3: Hasta grubunda klinik değerlendirme ve laboratuvar sonuçları dağılımı

	Hasta	
	Ort.± SD	**Median**
Tanı Süresi (gün)	22,1±24,3	7
AKŞ mg/dl	161,6±53,4	145
HBA1C %	8,4±2,1	7,4
NSS	2,0±1,3	2
LANSS	0,8±1,8	0

***AKŞ**: Açlık kan şekeri, **NSS**:Nöropati semptom skoru, **LANSS**:LANSS ağrı skalası*

Hasta ve kontrol gruplarının meslek, sigara kullanımı, alkol kullanımı, boy uzunluğu ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hasta ve kontrol gruplarının ek hastalık ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,009). Hasta grubunda hiperlipidemi ve hipertansiyon oranı yüksekti. Hasta grubunun kilo, vücut kitle indeksi, göbek çevresi ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla p=0,017 p=0,017 p=0,002).

TABLO 4: Hasta ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırması

		Hasta (n=49)		Kontrol (n=26)		
		n	%	n	%	p
Meslek	Esnaf	3	6,1	0	0,0	0,678
	İşçi	43	87,8	25	96,2	
	Memur	3	6,1	1	3,8	
Ek hastalık	BPH	2	4,1	0	0,0	0,009
	HL	6	12,2	0	0,0	
	HT	11	22,4	1	3,8	
	KAH	1	2,0	0	0,0	
	Yok	29	59,2	25	96,2	
Sigara		17	34,7	12	46,2	0,332
Alkol		1	2,0	0	0,0	
		Ort.	Median	Ort.	Median	p
Kilo		82,8±12,3	85	75,9±10,2	75	0,017
Boy		165,4±8,2	165	165,9±9,0	165	0,960
BMI		30,3±5,0	30,2	27,6±3,5	27,25	0,017
Göbek Çevresi		101,5±19,8	104	88,7±8,8	88,5	0,002

***BPH**:Bening prostat hiperplazisi, **HL**:Hiperlipidemi, **HT**:Hipertansiyon, **KAH**:Koroner arter hastalığı **BMI**: Vücut kitle indeksi*

Son 3 ay içinde yeni tanı almış DM'li hasta grubu ile kontrol grubu median, ulnar sural, tibial, ulnar ve peroneal sinirleri elektrofizyolojik parametreleri açısından karşılaştırıldığında, ulnar sinir duysal amlitüd, median, ulnar, tibial, peroneal sinirler BKAP amplitüd ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düşük (p= 0,013 p=0,004 p=0,006 p=0,014 p=0,002), tibial sinir motor distal latansı istatistiksel olarak anlamlı uzun (p=0,0039), tibial sinir motor ileti hızı ise istatistiksel olarak anlamlı yavaş (p=0,001) bulundu. İncelenen diğer sinir ileti çalışma oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

TABLO 5: Hasta ve kontrol grubunda sinir ileti çalışmalarının karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		
		Ort.	Median	Ort.	Median	p
S.M.	Latans	2,4±0,4	2,4	2,5±0,5	2,325	0,807
	Amplütüd	17,4±7,5	14,5	17,3±7,0	15,95	0,652
	Hız	56,9±7,7	56,1	52,8±8,7	53,7	0,108
S.U.	Latans	1,9±0,3	1,9	2,0±0,2	1,95	0,378
	Amplütüd	13,3±5,8	11,6	14,9±3,5	14,95	0,013
	Hız	59,7±8,0	57,9	56,2±5,2	55,8	0,122
S.SUR.	Latans	2,6±0,5	2,6	2,6±0,5	2,65	0,741
	Amplütüd	13,4±4,7	12,5	15,4±5,8	13,7	0,133
	Hız	54,7±7,8	53,8	54,9±8,9	55,1	0,919
M.MED.	Latans	3,5±0,5	3,45	3,4±0,7	3,15	0,631
	Amplütüd	11,3±2,8	10,7	13,3±2,6	13,4	0,004
	Hız	55,6±3,9	55,4	57,5±4,5	57,45	0,069
M.UL.	Latans	2,6±0,4	2,6	2,6±0,4	2,5	0,672
	Amplütüd	12,5±3,9	11,9	15,1±3,5	13,595	0,006
	Hız	59,3±6,4	60,3	60,2±5,4	60,15	0,541
M.TIB.	Latans	4,8±1,1	4,8	4,3±0,9	4,275	0,039
	Amplütüd	8,4±3,2	8,6	10,6±4,4	9,92	0,014
	Hız	43,5±3,9	42,5	48,4±6,9	46,45	0,001
M.PER.	Latans	4,0±1,0	4,05	3,8±0,7	3,8	0,320
	Amplütüd	3,3±2,0	2,6	4,4±1,7	3,95	0,002
	Hız	49,6±5,7	50	50,4±5,0	49,6	0,554
F	Ulnar	25,9±2,2	26	25,4±1,9	25,2	0,324
	Tıbıal	47,2±4,1	46,9	47,3±2,5	47,15	0,616

S.M: *Duysal median sinir,* ***S.U:*** *Duysal ulnar sinir* ***S.SUR.:*** *sural sinir,* ***M.MED.:*** *Motor median sinir,* ***M.UL.:*** *Motor ulnar sinir,* ***M.TIB.:*** *Tibial sinir* ***M.PER.:****Common peroneal sinir,* ***F:*** *F yanıtlar*

DM'li hasta grubunda sağ el SDY latansı ortalama 144,23±218,5 msn, sağ ayak SDY ortalama 2024,0±562,6 msn, RRIV istirahat ortalama 11,1±6,0, RRIV inspirasyon ortalama 15,7±7,6 bulundu. Kontrol grubunda ise sağ el SDY latansı ortalama 1367,5±80,9 msn, sağ ayak SDY latansı ortalama 2015,0±277,1 msn, RRIV istirahat ortalama 13,4±5,2, RRIV inspirasyon ortalama 22,7±5,7 bulundu. Hasta grubunun üst ekstremite SDY latans ortalaması istatistiksel olarak anlamlı uzun süreli, alt ekstremite SDY amplitüd ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Hasta grubunun RRIV istirahat ve inspirasyon

değerleri ortalaması kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,002 p=<0,001 p=0,037 p=<0,001).

TABLO 6: Hasta ve kontrol grubunda otonom sinir sisteminin elektrofizyolojik incelemelerinin karşılaştırılması

		Hasta		Kontrol		
		Ort.	Median	Ort.	Median	p
SDY Üst	Latans	1442,3±218,5	1455	1367,5±80,9	1370	0,002
	Amplitüd	1890,8±1068,2	1696	2600,8±2158,7	1571	0,755
SDY Alt	Latans	2024,0±562,6	2100	2015,0±277,1	2010	0,308
	Amplitüd	913,5±525,9	864	1791,9±1064,4	1508,5	<0,001
R-R	İstirahat	11,1±6,0	10	13,4±5,2	14,4	0,037
	İnspirasyon	15,7±7,6	13,2	22,7±5,7	23,1	<0,001

SDY Üst: *Üst ekstremite sempatik deri yanıtı, **SDY Alt**: Alt ekstremite sempatik deri yanıtı, **R-R**: R-R interval değişkenliği*

Hasta grupta üst ekstremite SDY latansı ile Nöropati Semptom Skoru arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,024).

TABLO 7: Hasta grubunda otonom sinir sisteminin elektrofizyolojik incelemelerine göre klinik değerlendirme ve laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Hasta Grup	SDY Üst Latansı		SDY Üst Amplitüdü		SDY Alt Latansı		SDY Alt Amplitüdü	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	rho
BMI	-0,044	0,765	0,090	0,537	-0,025	0,867	-0,098	0,504
HBA1C	0,033	0,822	0,069	0,638	0,058	0,691	-0,060	0,681
AKŞ	-0,058	0,695	0,063	0,668	0,122	0,403	-0,059	0,689
NSS	0,055	0,710	-0,125	0,392	0,323	0,024	-0,233	0,106
LANSS	0,019	0,898	0,089	0,544	-0,141	0,335	0,057	0,696

***BMI**: Vücut kitle indeksi, **AKŞ**: Açlık kan şekeri, **NSS**: Nöropati semptom skoru, **LANSS**:LANSS ağrı skalası, **SDY Üst:** Üst ekstremite sempatik deri yanıtı, **SDY Alt:** Alt ekstremite sempatik deri yanıtı.*

Hasta grupta üst ekstremite SDY latansı ulnar sinir motor distal latansı ile pozitif yönde, tibial sinir motor hız ile negatif yönde korelasyon göstermekte, üst ekstremite SDY amplitüdü ulnar motor sinir distal latansı ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu saptandı (p=0,014 p=0,018 p=0,030).

TABLO 8: Hasta grubunda sempatik deri yanıtlarına göre sinir ileti incelemelerinin karşılaştırılması

Hasta Grup		SDY Üst Latansı		SDY Üst Amplitüdü		SDY Alt Latansı		SDY Alt Amplitüdü	
		rho	p	rho	p	rho	p	rho	rho
S.M.	Latans	0,160	0,271	-0,050	0,735	0,173	0,233	-0,017	0,910
	Amplütüd	-0,262	0,069	0,084	0,564	-0,276	0,055	0,118	0,419
	Hız	-0,151	0,301	0,007	0,964	-0,205	0,158	0,064	0,660
S.U.	Latans	0,084	0,564	0,207	0,153	-0,075	0,607	0,087	0,553
	Amplütüd	-0,007	0,963	-0,112	0,444	-0,115	0,431	-0,083	0,570
	Hız	0,017	0,905	-0,228	0,115	0,079	0,591	-0,158	0,277
S.SUR.	Latans	0,160	0,272	-0,083	0,570	0,060	0,682	-0,279	0,052
	Amplütüd	0,000	0,999	0,207	0,153	0,222	0,126	0,241	0,096
	Hız	-0,241	0,095	-0,074	0,613	-0,031	0,832	0,255	0,077
M.MED.	Latans	0,037	0,801	0,005	0,975	0,266	0,064	0,018	0,904
	Amplütüd	0,042	0,775	-0,139	0,341	0,250	0,083	-0,033	0,821
	Hız	-0,268	0,063	-0,051	0,726	-0,145	0,320	0,116	0,425
M.UL.	Latans	0,348	0,014	-0,310	0,030	0,087	0,551	-0,096	0,511
	Amplütüd	-0,155	0,288	-0,090	0,541	-0,005	0,975	0,139	0,340
	Hız	-0,215	0,139	-0,069	0,638	0,082	0,573	-0,084	0,564
M.TIB.	Latans	0,149	0,308	-0,177	0,225	0,163	0,263	-0,225	0,120
	Amplütüd	0,035	0,810	-0,105	0,473	0,200	0,167	0,017	0,909
	Hız	-0,338	0,018	0,048	0,744	-0,182	0,210	-0,019	0,896
M.PER.	Latans	0,132	0,367	-0,172	0,237	0,037	0,801	0,002	0,992
	Amplütüd	-0,037	0,802	0,091	0,536	-0,234	0,106	-0,098	0,503
	Hız	-0,242	0,093	-0,003	0,986	-0,200	0,169	-0,108	0,460
F	Ulnar	0,208	0,151	-0,165	0,258	0,106	0,468	-0,032	0,826
	Tıbıal	0,203	0,162	-0,072	0,624	0,166	0,255	-0,275	0,056

S.M: *Duysal median sinir,* ***S.U:*** *Duysal ulnar sinir* ***S.SUR.:*** *sural sinir,* ***M.MED.:*** *Motor median sinir,* ***M.UL.:*** *Motor ulnar sinir,* ***M.TIB.:*** *Tibial sinir* ***M.PER.:****Common peroneal sinir,* ***F:*** *F yanıtlar,* ***SDY Üst:*** *Üst ekstremite sempatik deri yanıtı,* ***SDY Alt:*** *Alt ekstremite sempatik deri yanıtı*

Hasta grupta istirahat RRIV ortalaması tibial sinir F yanıt latansı ile negatif yönde, inspirasyon RRIV ortalaması sural sinir duysal amplitüd ve peroneal sinir motor amplitüd ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,012 p=0,029 p=0,049). İstirahat ve inspirasyon RRIV'nin yaş ile negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu saptandı (p=0,013 p=0,021).

TABLO 9: Hasta grubunda R-R interval değişkenliğine göre klinik değerlendirme, laboratuvar sonuçları ve sinir ileti incelemelerinin karşılaştırılması

Hasta Grup		R-R İstirahat		R-R İnspirasyon	
		rho	p	rho	p
BMI		0,098	0,501	0,149	0,308
Yaş		-0,352	0,013	-0,328	0,021
HBA1C		-0,069	0,640	-0,145	0,321
AKŞ		-0,017	0,910	-0,050	0,733
NSS		-0,216	0,136	-0,114	0,435
LANSS		0,047	0,748	0,076	0,602
S.M.	Latans	0,091	0,533	0,026	0,861
	Amplütüd	-0,072	0,623	-0,062	0,670
	Hız	-0,097	0,507	-0,032	0,829
S.U.	Latans	0,104	0,478	0,240	0,097
	Amplütüd	-0,119	0,415	-0,125	0,391
	Hız	0,065	0,658	0,007	0,964
S.SUR.	Latans	0,074	0,612	0,049	0,740
	Amplütüd	-0,281	0,050	-0,312	0,029
	Hız	0,153	0,293	0,236	0,103
M.MED.	Latans	0,035	0,812	-0,015	0,917
	Amplütüd	0,050	0,732	0,070	0,633
	Hız	0,071	0,628	0,083	0,571
M.UL.	Latans	0,110	0,451	0,066	0,652
	Amplütüd	-0,046	0,754	-0,042	0,773
	Hız	-0,155	0,288	-0,060	0,680
M.TIB.	Latans	-0,275	0,055	-0,216	0,136
	Amplütüd	0,044	0,765	0,023	0,873

	Hız	-0,088	0,546	-0,110	0,453
M.PER.	Latans	0,145	0,322	0,269	0,062
	Amplütüd	-0,152	0,297	-0,283	0,049
	Hız	-0,014	0,922	-0,086	0,556
F	Ulnar	-0,063	0,667	0,007	0,961
	Tıbıal	-0,358	0,012	-0,253	0,080

***BMI**: Vücut kitle indeksi, **AKŞ**: Açlık kan şekeri, **NSS**: Nöropati semptom skoru, **LANSS**:LANSS ağrı skalası, **S.M:** Duysal median sinir, **S.U:** Duysal ulnar sinir **S.SUR.:** Sural sinir, **M.MED.:** Motor median sinir, **M.UL.:** Motor ulnar sinir, **M.TIB.:** Tibial sinir **M.PER.:**Common peroneal sinir, **F:** F yanıtlar*

Hasta grupta RRIV istirahat ve inspirasyon ortalamalarının alt ekstremite SDY amplitüd ortalaması ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu saptandı (p=0,006 p=0,011).

TABLO 10: Hasta grubunda R-R interval değişkenliğine göre ile sempatik deri yanıtlarının karşılaştırılması

Hasta Grup		**SDY Üst Latansı**		**SDY Üst Amplitüdü**		**SDY Alt Latansı**		**SDY Alt Amplitüdü**	
		rho	p	rho	p	rho	p	rho	rho
R-R	**İstirahat**	0,194	0,182	-0,243	0,093	-0,092	0,529	0,387	0,006
	İnspirasyon	0,108	0,459	-0,259	0,073	-0,106	0,469	0,359	0,011

***R-R:** R-R interval değişkenliği , **SDY Üst:** Üst ekstremite sempatik deri yanıtı, **SDY Alt:** Alt ekstremite sempatik deri yanıtı*

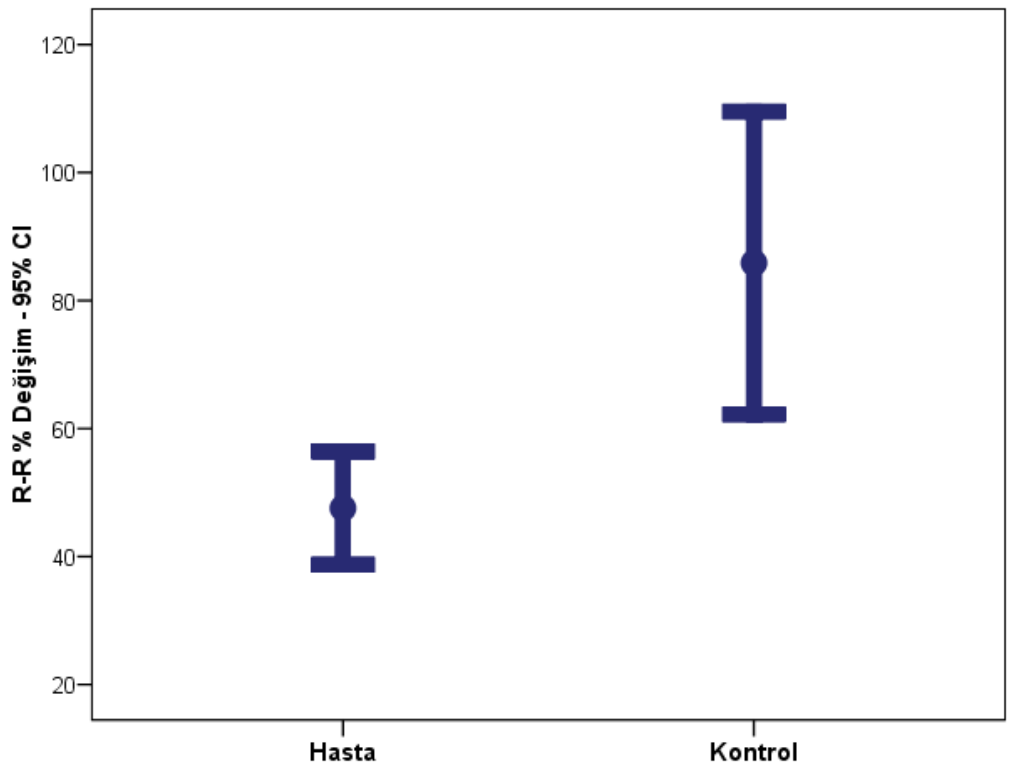
Hasta grubunun RRIV istirahat-inspirasyon % değişim oranı ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p=0,002).

TABLO 11: R-R istirahat-inspirasyon % değişim oranının hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

		R-R istirahat-inspirasyon % değişim			
		Ort.± SD	Min- Maks	Median	p
Grup	**Hasta**	47,6±30,8	1,7-147,1	40,4	0,002
	Kontrol	85,9±58,5	10,7-228,2	64,6	

R-R İstirahat-İnspirasyon % değişim: *Aynı hastada istirahat sırasında olan R-R interval değişkenliği ile inspirasyon sırasında olan R-R interval değişkenliği arasındaki oransal fark*

ŞEKİL 5: R-R İstirahat-İnspirasyon % değişim oranı hasta ve kontrol grubu karşılaştırma grafiği



Hasta grubunun RRIV istirahat-inspirasyon % değişim oranı ortalamasının median sinir duysal latansı ile negatif yönde, hızı ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı. (p=0,047 p=0,044).

TABLO 12: R-R istirahat-inspirasyon % değişim oranına göre klinik değerlendirme, laboratuvar sonuçları ve sinir ileti incelemelerinin karşılaştırılması

Hasta Grup		R-R İstirahat-İnspirasyon % değişim	
		rho	p
BMI		0,067	0,647
HBA1C		-0,152	0,296
AKŞ		-0,134	0,359
NSS		0,228	0,116
LANSS		-0,007	0,962
S.M.	Latans	-0,285	0,047
	Amplütüd	0,024	0,870
	Hız	0,289	0,044
S.U.	Latans	0,198	0,174
	Amplütüd	-0,038	0,793
	Hız	0,008	0,958
S.SUR.	Latans	-0,049	0,738
	Amplütüd	-0,035	0,813
	Hız	0,169	0,245
M.MED.	Latans	-0,169	0,245
	Amplütüd	-0,004	0,976
	Hız	0,031	0,830
M.UL.	Latans	-0,125	0,394
	Amplütüd	0,000	0,999
	Hız	0,223	0,124
M.TIB.	Latans	0,207	0,153
	Amplütüd	-0,067	0,646
	Hız	-0,135	0,355
M.PER.	Latans	0,218	0,132
	Amplütüd	-0,255	0,078
	Hız	-0,207	0,154
F	Ulnar	0,139	0,341
	Tıbıal	0,269	0,062

R-R istirahat-inspirasyon % değişim: *Aynı hastada istirahat sırasında olan R-R interval değişkenliği ile inspirasyon sırasında olan R-R interval değişkenliği arasındaki oransal fark,* ***BMI****: Vücut kitle indeksi,* ***AKŞ****: açlık kan şekeri,* ***NSS****:Nöropati semptom skoru,* ***LANSS****:LANSS ağrı skalası,* ***S.M:*** *Duysal median sinir,* ***S.U:*** *Duysal ulnar sinir* ***S.SUR.:*** *sural sinir,* ***M.MED.:*** *Motor median sinir,* ***M.UL.:*** *Motor ulnar sinir,* ***M.TIB.:*** *Tibial sinir* ***M.PER.:****Common peroneal sinir,* ***F:*** *F yanıtlar*

RRIV değişim % oranı ortalaması ile üst ve alt SDY arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

Tablo 13. Hasta grubunda R-R İstirahat-İnspirasyon % değişim oranına göre SDY yanıtlarının karşılaştırması

Hasta Grup		R-R İstirahat-İnspirasyon % değişim	
		rho	p
SDY Üst	Latans	-0,128	0,382
	Amplitüd	-0,046	0,755
SDY Alt	Latans	0,027	0,855
	Amplitüd	-0,141	0,333

R-R İstirahat-İnspirasyon % değişim: *Aynı hastada istirahat sırasında olan R-R interval değişkenliği ile inspirasyon sırasında olan R-R interval değişkenliği arasındaki oransal fark,* ***SDY Üst:*** *Üst ekstremite sempatik deri yanıtı,* ***SDY Alt:*** *Alt ekstremite sempatik deri yanıtı*

Hasta grupta RRIV İnspirasyon ortalaması sigara içmeyen grupta sigara içen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,043).

Tablo 14: Sigara içimine göre sempatik deri yanıtları ve R-R istirahat-inspirasyon % değişim oranının karşılaştırılması

Hasta Grup		Sigara				
		Var		Yok		
		Ort.	Median	Ort.	Median	p
SDY Üst	Latans	1483,9±210,7	1500	1420,2±222,6	1430	0,057
	Amplitüd	1752,8±964,5	1551	1964,2±1127,3	1767,5	0,549
SDY Alt	Latans	1965,0±711,6	2110	2055,3±475,2	2065	0,753
	Amplitüd	959,7±531,3	982	888,9±529,9	821	0,456
R-R	İstirahat	10,7±7,7	9,2	11,4±5,0	10,55	0,344
	İnspirasyon	13,6±8,5	11,6	16,8±7,0	15,45	0,043
R-R istirahat-inspirasyon % değişim		40,6±36,3	26,3	51,3±27,4	42,7	0,051

R-R istirahat-inspirasyon % değişim: *Aynı hastada istirahat sırasında olan R-R interval değişkenliği ile inspirasyon sırasında olan R-R interval değişkenliği arasındaki oransal fark,* ***SDY Üst:*** *Üst ekstremite sempatik deri yanıtı,* ***SDY Alt:*** *Alt ekstremite sempatik deri yanıtı,* ***R-R:*** *R-R interval değişkenliği*

5.TARTIŞMA

Diabetes Mellitus, genetik ve immün yapının neden olduğu bir seri patolojik olaylar sonucu, pankreas beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonunun, mutlak veya göreceli azlığı veya etkisizliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozukluğa yol açan, hemen tüm sistemlerde komplikasyonlara neden olan, kronik, hiperglisemik, metabolik bir hastalıktır (1-2). Dünya Sağlık Örgütünün tahminlerine göre dünya diyabetli nüfusu halen 200 milyon civarındadır ve bu sayının 2025 yılında 300 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (3). DM; ileri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, hipertansiyon ve dislipidemisi olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık söz konusudur, ancak genetiği komplekstir ve tam olarak tanımlanamamıştır. Tüm DM olgularının %90-95'ini tip 2 DM oluşturmaktadır (4). DM hastalığında mikrovasküler (retinopati, nefropati) ve nöropatik komplikasyonların gelişme riski diyabetin süresi ve hipergliseminin şiddetiyle ilişkili bulunmuştur (84,85). Diyabetik hastalarda uzun süreli yüksek kan glikoz düzeyinin nöropatiye neden olduğu bilinmektedir (56). Glikoz regülasyon bozukluğunun erken döneminde de nöropati ortaya çıkabilmektedir (56). Küçük miyelinli ve miyelinsiz somatik duysal liflerin etkilenmesi glukoz metabolizması bozukluğunda başlangıçta etkilenen ve en erken bulguları gösteren nöropati şeklidir (57). İnce liflerdeki etkilenme diyabetin başlamasından önceki azalmış glukoz toleransı dönemine eşlik edebilir (57).

Geniş çaplı miyelinli lifler diyabet tanısı konulduktan uzun süre sonra tutulmaktadır (14). Geniş çaplı miyelinli liflerin tutulumu olduğu nöropati eloktrofizyolojik olarak standart ileti çalışmaları ile tespit edilebilir. İnce lif nöropatisi standart elektrofizyolojik testlerde kolaylıkla gözden kaçabilir. Bu sebeple standart klinik elektrofizyolojik değerlendirmeler erken dönem ince lif tutulumu saptamada yeterli olmayabilir ve yeni başlayan ince lif nöropatisini tanısız bırakabilir. Güncel DM tanı tedavi rehberleri tip 1 diyabetlilerde tanıdan 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerde ise tanıdan itibaren başlamak suretiyle her yıl nöropati taraması yapılmasını önermektedir (14). DM'li hastalardaki otonom nöropati tarama testleri ise genellikle hastalık seyrinde ileri dönemlerde yapılmaktadır.

Tuğru ve ark. insüline bağımlı olmayan tip 2 DM'li hastalarda otonom nöropati ve kardiyak otonom nöropati varlığı ve sıklığını araştırmıştır. Çalışmanın neticesinde RRIV otonom nöropatisi olan hastalarda anlamlı derecede bozulmuş olmasına karşın otonom

nöropatisi olmayan grupta anlamlı değişiklik göstermemiştir (86). Ayhan ve ark. tip 2 DM'li hastalarda klinik ve nörofizyolojik olarak duysal-motor nöropati saptananlarla sağlıklı kontrol grubunu sempatik deri yanıtlarına bakarak kıyaslamıştır. Çalışmada SDY'nin diyabetik duysal-motor nöropatili hastalarda otonomik tutulumunu göstermede değerli bir test olduğu sonucuna varılmıştır (87). Tural ve ark. DM'ye bağlı distal simetrik polinöropatisi olan hastalarda EMG'de SDY ve RRIV, EKG de QT ve QTc dispersiyonu çalışarak kontrol grubu ile kıyaslamıştır. Bu çalışmada sempatik deri yanıtı, RRIV ve QT dispersiyonunun, diyabetik otonom nöropati varlığının araştırılmasında tanı değeri yüksek olan testler olduğu bildirilmiştir (88).

Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalardan farklı olarak aşikar polinöropatisi olmayan tip 2 DM'li hastalar çalışmaya alınmıştır. Son 3 ay içinde yeni tanı almış tip 2 DM'li hastalarda rutin polinöropati protokolüyle ileti incelemeleri çalışılarak polinöropati saptananlar çalışma dışı bırakılmıştır. Sinir ileti çalışmalarında normal bulgular veren, yeni tanı almış tip 2 DM'li hastalarda ince lif nöropatisi olup olmadığı SDY ve RRIV değerleriyle araştırılmış olup bulgular kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Kökoğlu ve ark. erken dönem diyabetik nöropatili hastalarda dorsal sural sinir ileti çalışmalarında meydana gelen değişiklikleri incelemiştir. Dorsal sural sinir ileti çalışmalarının, erken dönem diyabetik nöropatinin belirlenmesinde kullanılabilecek etkin bir yöntem olduğu sonucuna varmışlardır (89). 1997 yılında Andersen ve arkadaşlarının diyabetik polinöropatisi olan 82 hastada yaptığı çalışmada standardize teknikler ile median, ulnar, tibial, peroneal ve sural ileti çalışmaları yapılmış; ve bu çalışma dahilinde 273 motor ve 55 sural sinir iletisine bakılmıştır. Diyabetik polinöropatinin saptanmasında F dalga latansının motor ileti hızları ve motor aksiyon potansiyellerinden daha sensitif olduğu bu nedenle diyabetik polinöropatinin saptanmasında F dalga latansının rutin bir inceleme olması gerektiği ifade edilmiştir (90). 1998 yılında Ohgaki ve arkadaşlarının 95 diyabetik nöropatili, 44 nondiyabetik nöropatili ve 24 sağlam olgu üzerinde yaptıkları çalışmada F dalga çalışmaları erken dönem diyabetik polinöropatide daha fazla bilgi verici ve kullanışlı bulunmuştur (91). 2000 yılında Jung Bin Shin ve arkadaşlarının yayınladıkları 37 diyabetik hastada ulnar, median, tibial ve peroneal sinirde motor ileti çalışması, BKAP, distal latans ve minimal F yanıtı bakarak yaptıkları çalışmada median, ulnar ve tibial sinirler için bakılan F latansı değişiklikleri motor ileti çalışmalarına göre anlamlı bulunmuştur ve F yanıt latansının daha hassas olduğu ifade

edilmiştir. Bu çalışmada subklinik nöropatisi olan hastaların %50'sinde, klinik polinöropatisi olan hastaların %51'inde anormal duysal sinir iletisi gösterilmiştir (92).

Bizim çalışmamızda; hasta ve kontrol grupları arasında sinir ileti çalışmalarında F yanıt latans ve amplitüd ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır, ancak hasta grubu ulnar sinir duysal amplitüdü, median, ulnar, tibial ve common peroneal sinirlerin BKAP amplitüd ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca tibial sinir motor distal latansı ortalaması hasta grubunda uzun, ileti hızı da yavaş bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki bu bulgular, yeni tanı almış bir DM'li hastada her ne kadar rutin sinir ileti çalışması parametreleri normal sınırlarda olsa da periferik sinir sisteminin kalın miyelinli liflerinde etkilenmenin başladığını düşündürmektedir.

SDY, ilk olarak 1984 yılında elektrofizyoloji laboratuvarlarında Shahani ve ark. tarafından kayıtlanmıştır (93). İnce miyelinli ve myelinsiz otonomik fonksiyonu olan sinir aksonlarının hasarının SDY kaybına neden olduğunu bildirmişlerdir (93). Shahani ve ark.nın 1990 yılında yaptığı diğer bir çalışmada ise, sağlıklı kontrol grubu ile periferik nöropati tanısı almış hasta grubunda SDY verileri karşılaştırılmıştır (94). Kontrol grubundaki bütün hastalarda SDY kayıt edilebilirken, hasta grubunun önemli bir yüzdesinde SDY kaydı yapılamamıştır. Bu hastaların büyük bir kısmında otonom nöropati yakınması olduğundan, SDY kaybının otonom nöropati varlığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (94). Yapılan birçok çalışmada da SDY kaybının otonomik disfonksiyon varlığı ile ilişkili olduğu, diyabetik otonom nöropatili hastalarda büyük oranda elde edilemediği ve otonomik fonksiyonların belirlenmesinde duyarlı bir test olduğu bildirilmiştir (95,96,97,98,99).

Bizim çalışmamızda polinöropatisi olan hastalar çalışmanın dışında bırakıldığı için 2 (%4) hastada sadece ayaktan SDY kayıt edilememiştir. Tüm hasta grubuna uyguladığımız NSS anketi ile alt ekstremite SDY latansı arasında pozitif ilişki saptanmıştır. Diyabetik nöropatik etkilenmenin ilk olarak alt ekstremitelerden başladığını, daha sonra üst ekstremitelere geçtiğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (88,98).

Literatürde SDY'nin değerlendirilmesinde hangi parametrenin dikkate alınması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı otoriteler yalnızca SDY kaybının anormal bulgu olarak kabul edilmesi gerektiğini bildirirken, bazıları iki taraf arasında %50'den fazla amplitüd farkını ve/veya latans farkını önermektedir (99,100,101). Diyabetik olgularda

SDY'ye ait amplitüd ve latans değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Çalışmalardaki sonuçlar oldukça değişkendir. Huang ve ark.'nın diyabetik nöropatisi olan hastalar ile kontrol grubunun SDY amplitüdünü karşılaştırdıkları çalışmasında, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (102). Braune ve Horter ise diyabetik nöropatili olgularda amplitüd değerini kontrol grubuna göre daha düşük saptamıştır (98). Amplitüdle ilgili anlamlı düşüklük tespit eden başka çalışmalar da vardır (95,96,99,103). Latans değeri ise Braune ve Horter'ın çalışmasında kontrol grubuna göre uzamış bulunurken, Soliven ve ark.'nın çalışmasında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (96,98). Yapılan diğer çalışmaların bazılarında latansın anormal olarak uzadığı gözlenmiştir (102,103). Buna karşın, anlamlı farklılık saptanmayan çalışma da vardır (93).

Bizim çalışmamızda hasta grubunun latans ve amplitüd değerleri kontrol grubunun latans ve amplitüd değerleri ile kıyaslandı. Hasta grubunun üst ekstremite SDY latans ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı uzun süreli bulundu. SDY alt ekstremite ampitüd ortalaması ise kontrol grubuna kıyasla düşük bulundu. SDY amplitüdü kıyaslamanın anlamlı olmadığı ifade edilen çalışmalar olsa da, bu bulgulardan her ikisinin de, diyabetik hastalarda nöropati gelişimi açısından anlamlı bir gösterge olduğu düşünülmüştür. Hasta grubu içinde SDY ile BMI, AKŞ ve HbA1c düzeyleri korele edildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde bazı çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bulunmuştur (95,96,98,103).

Çalışmamızda ayrıca hasta gruptaki SDY parametrelerinin sinir ileti çalışmaları ile korelasyonu olup olmadığı araştırıldı. Hasta grupta üst ekstremite sempatik deri yanıtı latansının ulnar sinir motor distal latans ile pozitif yönde, tibial sinir motor hız ile negatif yönde, SDY üst ekstremite amplitüdünün ulnar sinir motor distal latans ile negatif yönde korelasyonu saptandı. Çalışmamızdaki bu bulgular hasta grupta nöropati lehine tutarlı etkilenmeyi göstermekle birlikte bu konuda yapılan diğer çalışmalardaki sonuçlar çelişkilidir. Örneğin Soliven ve arkadaşları SDY'nin kaybı ile sinir iletilerinin hızı ve motor/duyusal amplitüdleri arasında korelasyon bulmamıştır (96). Buna karşın Niakan ve arkadaşarı, sinir iletim hızlarını SDY kayıt edilemeyen grupta, diğer gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulmuştur (97). Toyokura ve arkadaşlarının çalışmasında ise SDY'nin amplitüdü, diyabetik polinöropatisi olan hastalarda polinöropatisi olmayanlara göre düşük bulunmuştur (100). Bizim çalışmamızdaki bulgularda Niakan ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemektedir (97).

Kalp hızı değişkenliği ilk defa 1965 yılında Hon ve Lee tarafından, kalbin hızı değişmeksizin atımlar arası mesafedeki değişimlerin izlenmesi ile *fetal distress* değerlendirmesinde klinik uygulamada kullanılmıştır (104). 1970'lerde Ewing ve arkadaşları diyabetik hastalarda otonomik nöropatiyi tespit edebilmek için kalp hızı değişkenliğini kullanmışlardır (105). Yapılan bazı çalışmalar 24 saatlik ritim holter uygulaması ile bakılan RRIV'ın kardiyak otonom disfonksiyonu değerlendirmek için hassas ve güvenilir bir yöntem olduğunu belirtmektedir (106,107,108). Chessa ve arkadaşlarının 24 saatlik ritim holter ile yapılan çalışmasında DM'li çocuklarda kalp hızı değişkenliğinde anlamlı değişiklikler meydana geldiği ve otonomik disfonsiyonun DM'nin kötü metabolik kontrolü ve hastalık süresi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (106). Iwasaki ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada RRIV'nin tip 1 DM'li hastalarda glisemik kontrolün ve takibinin iyi bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (109). Teketaş ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada SLE tanılı hastalarda baktığı RRIV'ni kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuş ve EMG çalışmalarının semptomlar olmasa bile kardiyak otonom nöropatiyi belirlemede etkin bir yöntem olduğunu belirtmiştir (110). Turgut ve arkadaşlarının 2008 yılında sağlıklı gönüllüler ile tip 1 DM'li çocukların RRIV'lerini kıyasladığı çalışmasında istirahat RRIV değerleri diyabetik çocuklarda anlamlı olarak düşük bulunurken; gruplar arasında hiperventilasyon sırasında RRIV'de fark bulunmamıştır (111). Khoharo ve arkadaşları 2012 de RRIV bakmanın kardiyak otonomik disfonksiyonu bulmada etkin, kolay ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermiştir (112).

Shahani ve arkadaşlarının 1990 yılında periferik nöropatili hasta grubunda yaptığı çalışmada otonomik nöropati yakınması olsun veya olmasın RRIV'nin kontrol grubuna kıyasla istirahatte ve derin solunumda azalma gösterdiği tespit edilmiştir. Bu yanıttaki azalmanın otonom fonksiyon bozukluğu olan nöropati vakalarında olmayanlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada derin solunum sırasındaki RRIV ile istirahatteki RRIV'nin farkı (D-R) ve oranı (D/R) gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Derin solunum ve istirahattaki RRIV farkı, hem otonomik yakınması olan hem de otonomik yakınması olmayan grupta kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Ayrıca otonomik yakınması olan grupta olmayan gruba göre de düşük bulmuştur. Ancak D/R bakıldığında, otonomik yakınması olan ve olmayan grupta ne kendi aralarında ne de kontrol grubuna göre anlamlılık gösteren bir farklılık saptanmamıştır (94).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarına ait RRIV parametrelerine ait değerler karşılaştırıldığında, literatürdeki çalışmalara uygun olarak hasta grubunun, R-R interval değişkenliği istirahat ve inspirasyon değerleri ortalaması kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Hasta grupta RRIV istirahat ortalaması uzun bulunduğunda tibial sinir F yanıt latansı ortalaması kısa süreli olduğu görülmüş, RRIV derin inspirasyon ortalaması uzadığında sural sinir duysal amplitüd ve peroneal sinir motor amplitüd değerleri ortalamasının azaldığı görülmüştür. Ayrıca yaş arttıkça hem istrahat hem de inspirasyonda RRIV istatistiksel olarak azalmıştır. Bu sonuçlar; RRIV ortalamaları sinir ileti çalışmaları ile korele edildiğinde anlamlı olan tüm bulguların, RRIV ve sinir iletilerin nöropati açısından pozitif korelasyon gösterdiğini kanıtlamaktadır.

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubunun istirahat (R) ve derin inspirasyon (D) sırasındaki artış oranları (D-R)/R karşılaştırıldığında; hasta grubu artış oranı ortalamasının kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Hasta grubunun RRIV istirahat - inspirasyon değişim oranı ortalaması median sinir duysal latans ile negatif yönde, hız ile pozitif yönde korelasyon göstermektedir. Hasta grupta RRIV istirahat ve inspirasyon değişim oranı ortalamaları alt ekstremite sempatik deri yanıtı amplitüdü ile pozitif yönde korelasyon göstermektedir. Çalışmamızdaki bu bulgular; RRIV istirahat- inspirasyon değişim oranının nöropati açısından sinir ileti çalışmaları ortalamaları ve SDY çalışmaları ile örtüştüğünü göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda yeni tanı almış tip 2 DM'li hastalarda ince lifli sinirin tutulumunu gösteren bulgular saptanmıştır. Bunun yanında kalın miyelinli sinir liflerinin de etkilendiğini düşündüren sonuçlar mevcuttur. İnce lif tutulumunu gösteren testlerle saptanan veriler ile rutin incelemelerle normal sınırlarda saptanan ileti çalışmaları sonuçlarının nöropatik etkilenme lehine belirgin korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Diyabetin erken döneminde küçük miyelinli ve miyelinsiz otonomik liflerin tutulumunu araştırmak için yaptığımız çalışmamızda bu sinirlerin yanında geniş çaplı miyelinli liflerin de etkilendiğinin görülmesi dikkat çekici bulgudur. 2015 DM tanı ve tedavi kılavuzunda belirtildiği gibi tip 2 diyabetlilerde ilk tanıdan itibaren nöropati taraması yapılması gerektiği, nöropati taramasında ise otonom

sinir sisteminin disfonksiyonunu gösteren elektrofizyolojik testlerin de uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL(Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine 15 th ed. New York: McGraw-Hill Co; 2003. p. 2109-43.

2. Yenigün M. Diabetes mellitusun fizyopatolojisi. Yenigün M, Altuntaş Y (Editörler). Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2001.s.85-129

3.Zimmet P. Challenges in Diabetes epidemiology -from west to the Rest. Diabetes Care 1992; 15:232-52.

4. Arslan M. Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. Çağlayan V (editör). İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. s.2279-91.

5.Yıldırım KÖ. Diabetik ve non-diabetik hastalarda demansı etkileyen faktörlerle birlikte mini-mental test skorlarının karşılaştırılması (Tez). İstanbul: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Kliniği; 2007.

6. Fıçıoglu C, Aydın A, Hakan M, Kızıltan M. Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. Turk J Pediatr 1994; 36:97–104.

7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med, 1993;329:977-986.

8. Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD. Endoneurial localization of microvascular damage in human diabetic neuropathy. Diabetologia 1993; 36:454–459.

9. Lebovitz HE. Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. In: Lebovitz HE (Ed) Therapy for Diabetes mellitus and related disorders. American Diabetes Association clinical education series, 4 th ed. Virginia;1998. p.4–7.

10. National Diabetes data group. Classification and diagnosis of Diabetes mellitus and categories of glocose tolerance. Diabetes Care 1999; 28:1039–1057.

11. The expert commitee of the diagnosis and classification of the Diabetes mellitus: Report of the expert commitee on the diagnosis and clasification of Diabetes mellitus. Diabetes Care 2005;28(1):4-36,

12. Satman İ, Şengül AM, Uygur S, Salman S, Baştar İ, Sargın M. et al. The TURDEP group. Diabetologia 2000; suppl 11-1.

13. Altuntaş Y. Tip 2 diabetes mellitus için risk faktörleri. Yenigün M, Altuntaş Y (Editörler). Her Yönüyle Diabetes Mellitus'da. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. s.189-199.

14. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S, Dinççağ N. Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu. Ankara: Pelin-Ofset Matbaacılık 2015. s.17.

15. Ertekin C. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri 2006. s.403-27.

16. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et all. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes Care 2001;24(1):131-53.

17. Faich G, Fishbein H, Ellis S. The epidomiology of diabetic acidosis: a population-based study. Am J Epidemiol 1983; 117:551-58.

18. Murpy CC, Faulkenberry EH, Rumpel JD, Wheeler FC. The use of county hospital emergency room by diabetic patients. Diabetes care 1985; 8:48-51.

19. Scott R, Brown L, Clifford P. Use of healty services by diabetic persons. II. Hospital admissions. Diabetes Care 1985; 8:43-7.

20. White N. Diabetic ketoacidosis in children. Endocrinol Metab Clin North Am 2001; 29:657-82.

21. Barnet AH. Origin of the microangiopathic changes in diabetes. Eye 1993; ?:223-7.

22. Rand LI, Krowleski AS, Aiello LM, Warram JH, Baker RS, Maki T. Multiple factors in the prediction of risk of proliferative diabetic retinopathy. N Engl J Med 1985; 313:1433-8.

23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report no.9. Ophthalmology 1991;98 (5):776-85.

24. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. Arch Ophthalmol 1995 ;113: 1538-44.

25. Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, D'Amico DJ, Folkman J, Yeo TK. Elevated vascular permeability factor vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eye with proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 1994; 80:241-45.

26. Aiello LM, Aiello LP, Cavallerano JD. Diabetes mellitusun göz komplikasyonları (çeviri: D. Erşanlı). Yumuk V (Editör). Current diabetes mellitus'da. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi;2008. s.901-24.

27. Zorrilla E, Kozak GP. Opthalmoplegia in diabetes mellitus. Ann Intern Med 1967; 67: 968-76.

28. Armstrong JR, Daily RK, Dobson HL, Girard L. The incidence of glaucoma in diabetes mellitus: a comparison with the incidence of glaucoma in the general population. Am J Ophthalmol 1960; 50:55-63.

29. Klein BEK, Klein R, Moss SE. Intraocular pressure in diabetic persons. Ophthalmology 1984; 91:1356-60.

30. Orhan Y. Diabetes Mellitus. Endokrinoloji Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları' nda. Sencer E (Ed.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2001. s.246-86.

31. Yenigün M. Diabet mellitus geç komplikasyonları Yenigün M (editor). Her Yönüyle Diabetes Mellitus. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2001. s.458-530.

32. Candeğer Y, Temel Y, İmamoğlu Ş. Diyabetik Nefropati. Diabetes Mellitus'da. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2000. s.139-44.

33. Çorakçı A. Diyabetik nefropati patogenezi ve tedavisi. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji 2003; 1:223-31.

34. Gruden G, Viberti GC. Diabetik nefropatinin patogenezi (çeviri: R. Kazancıoğlu). Yumuk V (Editör). Current diabetes mellitus'da. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi;2008. s.853-66.

35. Candeğer Y, Temel Y, İmamoğlu Ş. Diabetes Mellitus'da kronik komplikasyonların patogenezi. Diabetes Mellitus'da. İstanbul: Gri Tasarım;2000. s.135-8

36. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. Diabetes Care 2003; 26(1):94-8.

37. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 1999; 341:1127-33.

38. Laasko M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. Diabetes Rev 1997; 5:294-315.

39. Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M. Diabetes and atherosclorosis:an epidemiologic view. Diabetes Metab Rew 1987; 3:463-524.

40. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK .et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. Stroke 1992;23(12):1752-60.

41. Folsom AR, Eckfeldt JH, Weitzman S, Ma J, Chambless LE, Barnes RW. et al. Relation of carotid artery wall thicness to diabetes mellitus, fasting glucose and insulin, body size, and physical activity. Atherosclerosis Risk in Communities. (ARIC) Study Investigators. Stroke 1994; 25:66-73.

42. Stamler j, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes,other risk factors,and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Riks Factor Intervention Trial. Diabetes Care 1993;16(2):434-44.

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

44. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Cayatte AJ, Rozek MM. Pathogenesis of the atheroscloretic lesion. Implications for diabetes mellitus. Diabetes Care 1992;15(9):1156-67.

45. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Anjioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. J Am Coll Cardiol.1993;21(4):920-5.

46. Krane RJ, Goldstein I, Saenz de Tejada I. Impotence. N Engl J Med 1989; 321:1648-59.

47. Munarriz R, Traish A, Goldstein I. Erektil disfonksiyon ve diabet (çeviri: H. Özkara). Yumuk V (Editör). Current diabetes mellitus'da. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi;2008. s.999-1013.

48. Akkus E, Carrier S, Baba K, Hsu GL, Padma-Nathan H, Nunes L et al. Structural alterations in the tunica albuginea of the penis: impact of Peyronie's disease, ageing and impotence BrJ Urol 1997;79(1):47-53.

49. Rubin A, Babbott D. Impotence and diabetes mellitus. JAMA 1958; 168:498-500.

50. Lester E, Grant AJ, Woodroffe PJ. Impotencein diabetic and nondiabetic hospital outpatients. BMJ 1980; 281:354-5.

51. Mc Cu1loch DK, Campbell JW, Wu FC, Prescott RJ, Clarke BF. The prevalence of diabetic impotence. Diabetologia 1980; 18:279-83.

52. Hakim LS, Nehra A, Kulaksizoglu H, Goldstein I. Penile microvascular arterial bypass surgery. Microsurgery 1995;16(5):296-308.

53. Sentochnik DE, Eliopoulos GM. İnfeksiyon ve diyabet (çeviri: Ö. Tabak, F. Tabak) Yumuk V (Editör). Current diabetes mellitus'da. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi;2008. s.1017-30.

54. Seymour A, Phear D. The causes of death in diabetes mellitus. A study of diabetic mortality in the Royal Adelaide Hospital from 1956 to 1960. Med J Aust 1963; 1:890-94.

55. Lipsky BA, Berendet AR, Deery HG, Embil JM, Joseph WS, Karchmer AW at al. İnfectious Diseases Society of America Diagnosis and teratment of diabetic foot infections. Clin Infect Dis 2004;39(7):885-910.

56. Said G. Diabetic Neuropathy: on updata. J Neurol 1996; 243:431–40.

57. Younger DS, Bronfin L. Overview of Diabetic Neuropathy. Sem Neurol 1996; 16:107–13.

58. Bird SJ, Brown MJ. The Clinical Spectrum of Diabetic Neuropathy. Sem Neurol 1996; 16:115–21.

59. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. Diabetes 1997; 46:54–8.

60. Said G, Slama G, Selura J. Progressive Centripetal degeneration of axons in small fibre type diabetic poltneuropathy. A clinical and pathological study. Brain 1983; 106:791–807.

61. Archer AG, Roberts VC. Blod flow patterns in painful diabetic neuropathy. Diabetologia 1984;27-63.

62. Hopf HC. Diabetic third nerve palsy: Evidence for amesencephalic lesion. Neurology 1990; 40:1041-8.

63. Chokroverty S, Sander HW. AAEM case report: diabeticamyotrophy. Muscle Nerve 1996;19: 939–45.

64. Sima AF. Metabolic Alterations of peripheral Nerve in diabetes. Sem Neurol 1996; 16:129

65. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. 6th ed. New York: McGraw Hill;1997. p.1358-63.

66. Zochodne DW. Neurotrophins and other Growth factors in Diabetic Neuropathy. Sem Neurol 1996; 16:153–9.

67. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. Curr Diab Rep 2009;9(6):423-31.

68. Trajaborg W. The Electrophysiologic profile of Diabetic Neuropathy. Sem Neurol 1996; 16:123–7.

69. Akyüz G, Türkdogan D. Otonom sinir sistemi elektrofizyolojisi. Akyüz G. (Editör). Elektrodiagnoz. Ankara. Öncü Basımevi 2003; 437-463.

70. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M. (Çeviren). Otonom sinir hastalıkları, solunum ve yutma bozuklukları. Ankara, Günes Kitabevi, 2006; 452-480.

71. Oğul E. Temel Nöroloji. Birinci Baskı. Bursa: Nobel &Güneş, 2002; 70-72.

72. Guyton AC, Hall JE. Otonom sinir sistemi: böbreküstü bezi medullası. Textbook of Medical Physiology. 9. baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1996; 769-781.

73. Ertekin C. Santral ve periferik EMG Otonom sinir sistemi. 2006; 884-909.

74. Guida A. A new method of simultaneous recording of two effects of the psychogalvanic reflex (Tarchanoff effect and Fere effect) Riv Patol Clin. 1957; 12(6):303-1.

75. Braune HJ. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. Acta Neurol Scand 1987; 95 (5): 293-7.

76. Fusina S, Conte S, Bertolasi L, Fincati E, Nardelli E, Bongiovanni LG. Sympathetic skin response asymmetry in early stage idiopathic Parkinson's disease. Clin Neurophysiol 1999; 110: 358-366.

77. Zakrzewska-Pniewska B, Jamrozik Z. Are electrophysiological autonomic tests useful in the assessment of dysautonomia in Parkinson's disease? Parkinsonism Rel D 2002; 9(3):179-183.

78. Saari A, Tolonen U, Paakko E, Suominen K, Phytinen J, Sutaniemi K, et al. Cardiovasculer autonomic dysfunction correlates with brain MRI load in MS. Clin Neurophysiol 2004; 115(6): 1473-8.

79. Brinar V, Brzovic Z, Papa J, Malajcis B, Dawidowsk K. Autonomic dysfunction in patients with multiple sclerosis. Coll Antropol 1997; 21(2): 493-7.

80. Anema JR, Heijenbrok MW, Faes TJ, Heimans JJ, Lanting P, Polman CH. Cardiovascular autonomic function in multiple sclerosis. J Neurol Sci 1991; 104(2): 129-34.

81. Aminoff MJ. Neurology and General Medicine. Third Edition. New York: Churchill Livingston, 2001:115(7) 133-47.

82. Brezinova M, Goldenberg Z, Kucera P. Autonomic nervous system dysfunction in multiple sclerosis patients. Bratisl Lek Listy 2004; 105(12): 404-7.

83. Jun Kumura. Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle. Edition 3. New York: Oxford University Press, 2001: 91 (5) 113-19.

84. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. 6th ed. New York: McGraw Hill;1997.46(5) p.1358-63.

85. Cherney GS, Stuart CA. Diabetic polyneuropathy CME. Distal symmetric polyneuropathy. Diabetologia 2000;43(8):957-73.

86. Güldiken S. Tip II Diabetes Mellitus'ta Kardiyak Otonom Nöropatinin Çeşitli Testlerle Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Edirne. 1999. s.56.

87. Bölük A, Ekmekçi H, Şavlı H, Özcan C, Aladağ M, Müftüoğlu M, İlhan A. The Investigation of Sympathetic Skin Response in Diabetic Neuropathy. Journal of Turgut Özal Medical Center 1996;3(4):324-327.

88. Tunalı G, Bebek Yılmaz Z, Bek Y. Distal Simetrik Nöropati Tanısı Almış Diyabetik Hastalarda Otonom Nöropatinin Klinik ve Elektrofizyolojik Testlerile Araştırılması. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2014;34(2):152-64.

89. Kökoğlu F, Leventoğlu A, Erdemoğlu AK. Erken Dönem Diyabetik Nöropati Hastalarda Dorsal Sural Sinir İletim Çalışmaları ve Adiponektin ve hs-CRP Düzeyleri ile İlişkileri. Journal of Neurological Sciences 2009; 26(4):404-415.

90. Andersen H, Stalberg H, Falck B. F-wave latency, the most sensitive nevre conduction parameter in patient with diabetes mellitus. Muscle and nevre 1997; 20:1296-1301

91. Ohgaki K, Nakano K, Shigeta H, Kitagawa Y, Nakamura N. Ratio of motor nerve conduction Velocity to F-Wave conduction Velocity in Diabetic Neuropathy. Diabetes care 1998; l21(4):615-618

92. Shin JB, Seong JY, Lee HJ, Kim SH, suk Huen., Lee YJ. The Usefulness of Minimal F-wave Latency and Sural/Radial Amplutude Ratio in Diabetic Polyneuropathy. Yonsei Medical Journal 2000;41(3):393-397

93. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response--a method ofssessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. J Neurol NeurosurgPsychiatry 1984;47(5):536-42.

94. Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. Arch Neurol 1990;47(6):659-64.

95 Takebayashi K, Aso Y, Sugita R, Takemura Y, Inukai T. Relationship between sympathetic skin response and power spectral analysis of heart rate variation in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Complications 2004; 18(4):224-8.

96. Soliven B, Maselli R, Jaspan J, Green A, Graziano H, Petersen M, et al. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. Muscle Nerve 1987;10(8):711-6.

97. Niakan E, Harati Y. Sympathetic skin response in diabetic peripheral neuropathy. Muscle Nerve 1988;11(3):261-4.

98. Braune HJ, Horter C. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. J Neurol Sci 1996;138(1-2):120-4.

99. Bölük A, Ekmekçi H, Şavlı H, Özcan C, Aladağ M, Müftüoğlu M, et al. The investigation of sympathetic skin response in diabetic neuropathy. Journal of Turgut Özal Medical Center 1996;3(4):324-7.

100. Toyokura M, Takeda H. Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients. Clin Neurophysiol 2001;112(7):1229-36.

101. Ertekin C. [Diabetic neuropathy]. Santral ve Periferik EMG. 1. Baskı. İzmir: Meta; 2006. p.212

102. Huang YN, Jia ZR, Shi X, Sun XR. Value of sympathetic skin response test in the early diagnosis of diabetic neuropathy. Chin Med J (Engl) 2004;117(9):1317-20.

103. Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55(10):902-8.

104. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. Am J Cardiol. 1983; 52: 490-4.

105. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 144-8.

106. Chessa M, Butera G, Lanza GA, Bossone E, Delogu A, De Rosa G, et al (2002) Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. Herz; 27: 785-790.

107.Bellavere F, Balzani I, De Masi G, Carraro M, Carenza P, Cobelli C, et al. (1992) Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. Diabetes; 41: 633-40.

108.Bernardi L, Ricordi L, Lazzari P, Solda P, Calciati A, Ferrari MR, et al. (1992) Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. A possible explanation for altered temporal onset of cardiovascular disease. Circulation; 86: 1443-1152.

109. Iwasaki S, Kozawa J, Fukui K, Iwahashi H, Imagawa A, Shimomura I. Coefficient of variation of R-R interval closely correlates with glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring in insulin-depleted patients with type 1 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice 109 (2015):397–403.

110. Tekataş A, Koca SS, Tekataş DD, Aksu F, Doğru Y, Pamuk ÖN. R–R interval variation and sympathetic skin response in systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol (2014) 33:65–70.

111. Turgut N, Karasalihoğlu S, Küçükuğurluoğlu Y, Balcı K, Ekuklu G. R-R Interval Variability Analysis With Electromyography Detects Early Autonomic Neuropathy In Diabetic Children. New/Yeni Symposium Journal 2008; 46(3):137-142.

112. Khoharo HK, Halepoto AW. QTc-interval, heart rate variability and postural hypotension as an indicator of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. J Pak Med Assoc 2012; 62(4):328-331.

EK-1: NÖROPATİ SEMPTOM SKORU

NÖROPATİ SEMPTOM SKORU:

Semptom varlığında 1, yokluğunda 0 puan

1. Adale kuvvetsizliği semptomları

A. Bulbar

1. Ekstraokuler
2. Fasial
3. Dil
4. Boğaz

B. Ekstremiteler

5. Omuz çevresi
6. El
7. Gluteus ve uyluk
8. Bacaklar ve ayaklar

2. Duyu değişiklikleri

A. Negatif semptomlar

9. Ağızdaki objeleri tanımlayamama
10. Eldeki objeleri tanımlayamama
11. Yürümede düzensizlik

B. Pozitif semptomlar

12. Herhangi bir yerde hissizlik, karıncalanma, uyuflukluk
13. Herhangi bir yerde ağrı (yanma, derin sancı, hassasiyet)

3. Otonomik semptomlar

14. Postural baygınlık hissi
15. Erkeklerde impotans
16. idrar kontrolünün kaybı
17. Gece ishali

EK-2: LANSS AĞRI SKALASI

LANSS AĞRI SKALASI (Leeds Asseessment of Neuropathic symptoms and Signs)

AĞRI ANKETİ

Aşağıdaki soruları yanıtlarken: Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızın nasıl olduğunu düşünün, Yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam uyup uymadığını belirtin.

1)Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum. (0)

b. EVET- Bunları yoğun olarak hissediyorum. (5)

2) Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı? Bu görünüm benekli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor. (0)

b. EVET- Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor. (5)

3) Ağrınız o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgemde anormal bir duyarlılık yok (0)

b. EVET- İlgili cilt bölgemde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var (3)

4) Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor. (0)

b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)

5) Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir değişiklik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Böyle bir farklılık hissetmiyorum. (0)

b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (1)

DUYU DEĞERLENDİRMESİ

1) ALLODİNİ Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye, ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.

a. HAYIR- İki bölgede duyu normal. (0)

b. EVET- Ağrılı bölgede allodini var.(5) (ağrılı olmayan bölge normal)

2) PİN-PRİCK Eşik Değerinde Değişiklik (PPT) Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla 2 ml'lik enjektörün içine yarleştirilen 23g (mavi) bir iğne 8iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) hafifçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır.

Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his/duygu varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PTT) veya çok ağrılı bir his (düşük PTT), PTT değişmiştir.

Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi arttırılır ve inceleme tekrarlanır.

a. HAYIR- İki bölgede de eşit his/ duygu/ algılama. (0)

b. EVET- Ağrılı bölgede PPT farklı his /duygu/ algılama. (3)

PUANLAMA: Toplam puanı elde etmek için, duyusal tanımlamalar ve değerlendirmelerin parantez içindeki puanları toplanır. TOPLAM PUAN (en çok 24) Eğer toplam puan <12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaz. Eğer toplam puan ≥12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaktadır.

EK-3 :GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

''YENİ TANI TİP 2 DİYABETİK HASTALARDA İNCE LİF NÖROPATİSİ SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI" adlı klinik çalışmanın amacı hastaların yaşam kalitesinin ve bununla ilişkili durumların belirlenip uygun tedavi yöntemleri ile iyileştirilmesi amaçlanmıştır. Bu araştırma sırasından diyabet polikliniğine başvuran uygun hastalara tarafımdan Nöroloji uzmanı denetiminde ince lif nöropatisi varlığını ve sıklığını R-R interval değişikliğini ,sempatik deri yanıtı ,üst ve alt ekstremitelerde duysal ve motor ileti çalışmaları, iletisi çalışılan motor sinirlerin F yanıtları ,nöropati semptom skoru ve LANSS ağrı skalası kullanarak ve R-R interval ,sempatik deri yanıtı üst ve alt ekstremitelerdeki motor ve duysal ileti çalışmalarını incelenen motor sinirlerdeki F yanıtlarını sağlıklı gönüllülerde de uygulayarak karşılaştırılmasını planladık. Testlerin uygulanması sırasında hastanın tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verilecektir. Bu klinik araştırmanın bilime ve tıbba katkısı doğrudan olup hastanın memnuniyetini ve yaşam standartını yükseltmek, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilecek durumları ortadan kaldırmak ve hastalığın neden olduğu maliyeti azaltmak amaçlanmıştır. Çalışmamız 6 ile 12 ay arasında devam edecek olup yaklaşık 70-90 hasta araştırmaya dahil edilecektir. Gönüllü araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahiptir. Gönüllü istediği anda araştırmacıya haber vererek çalışmadan çekilebilir ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğünde araştırma dışı bırakılabilecektir. Gönüllünün araştırmayı kabul etmemesi durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılması veya çıkması halinde, hastalığı ile ilgili tedavisinde bir aksama olmayacaktır. Gönüllü araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyecektir ayrıca kendisine de bir ödeme yapılmayacaktır. Gönüllüden herhangi bir numune alınmayacaktır. Gönüllünün her türlü kimlik bilgileri gizli tutulacaktır.

Sayın Dr Zülfikar MEMİŞ tarafından, Nöroloji uzmanı Dr.Sefer GÜNAYDIN denetiminde Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji/EMG polikliniğinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Zülfikar MEMİŞ'ı, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniği ve 0212 5294400/1452 nolu telefondan arayabileceğimi biliyorum. (Doktor ismi, telefon ve adres bilgileri mutlaka belirtilmelidir)

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no, ...)

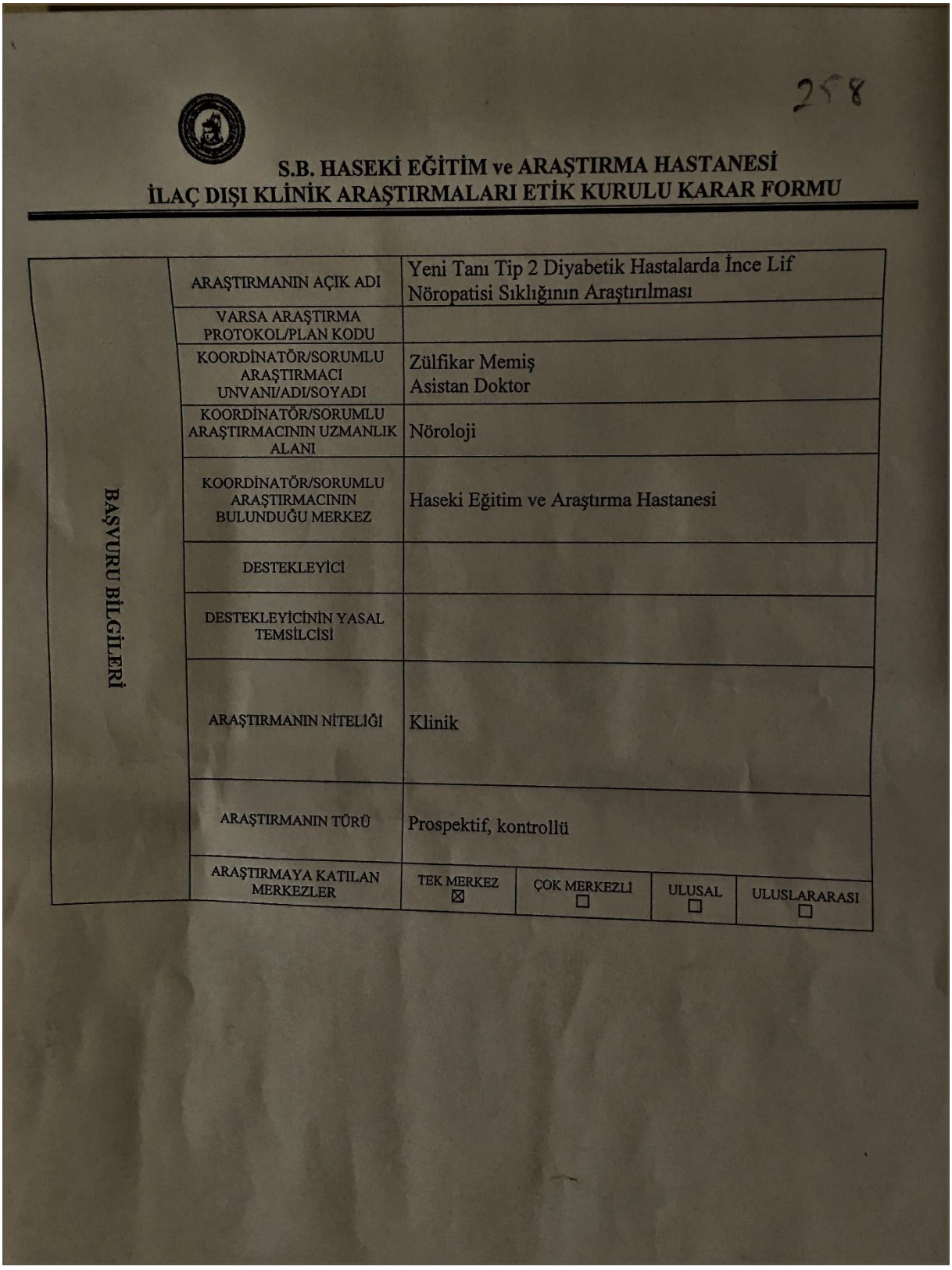
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no, ...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Yardımcı araştırıcının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi

EK-4: Etik Kurul Onay Belgesi



258

S.B. HASEKİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ					
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yeni Tanı Tip 2 Diyabetik Hastalarda İnce Lif Nöropatisi Sıklığının Araştırılması			
	VARSA ARAŞTIRMA PROTOKOL/PLAN KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Zülfikar Memiş Asistan Doktor			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Klinik			
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Prospektif, kontrollü			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

S.B. HASEKİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐	
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:258**	**Tarih: 16.09.2015**	
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		

SB HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Uzm. Dr.Fuat Şar

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Uz.Dr.Fuat ŞAR	Dahiliye	Sağlık Bakanlığı	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof.Dr.Şefik DURSUN	Biyofizik	İstanbul Üniversitesi	E☒	K☐	E☐	H☐	E☐	H☐	
Prof.Dr.Murat ELEVLİ	Çocuk Hastalıkları	Sağlık Bakanlığı	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof.Dr.Ahmet DİRİCAN	Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi	İstanbul Üniversitesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof.Dr. Zeliha Yazıcı	Farmakoloji	İstanbul Üniversitesi	E☐	K☒	E☐	H☐	E☐	H☐	
Doç.Dr.A. Özlem Çokar	Nöroloji	Sağlık Bakanlığı	E☐	K☒	E☒	H☐	E☒	H☐	
Doç.Dr.Macit KOLDAŞ	Biyokimya	Sağlık Bakanlığı	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr.Gönül ŞENGÖZ	Kl. Mikrobiyoloji	Sağlık Bakanlığı	E☐	K☒	E☐	H☐	E☐	H☐	

S.B. HASEKİ EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

Doç.Dr.Murat Haluk ÖZKUL	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Sağlık Bakanlığı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Op.Dr.Gamze Çıtlak	Genel Cerrahi	Sağlık Bakanlığı	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Engin Emre	Avukat	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Mehmet ÇOKLUK	Mak. Y. Mühendisi	Serbest Girişimci	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

* :Toplantıda Bulunma