



**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**DIYABETİN ERKEN VE GEÇ DÖNEMİNDE**  
**ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR**

**Dr. Özlem ASLAN DEMİR**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Vedat NACİTARHAN**

**KAHRAMANMARAŞ -2016**



**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**FİZİKSEL TIP ve REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**DIYABETİN ERKEN VE GEÇ DÖNEMİNDE**  
**ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR**


**Dr. Özlem ASLAN DEMİR**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Vedat NACİTARHAN**

**KAHRAMANMARAŞ -2016**

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na**

Arş. Gör. Dr. Özlem ASLAN DEMİR tarafından hazırlanan “**Diyabetin Erken ve Geç Döneminde Elektrofizyolojik Bulgular**” adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylıyorum.

  
Prof. Dr. Vedat NACİTARHAN  
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi **Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık tezi olarak **22/01/2016** tarihinde kabul edilmiştir.

**Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:**

		<b>İmza:</b>
Başkan Prof. Dr. Vedat NACİTARHAN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	
Üye Prof. Dr. Savaş GÜRİSOY	Gaziantep Üniv. Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon A. D. Öğretim Üyesi	
Üye Yrd. Doç. Dr. Adnan DEMİREL	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı	

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

Tarih : **22/01** / 2016

**Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN**  
**Dekan V:**

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi birikimi ve deneyimleriyle bana önderlik ederek bilimsel ufkumu genişleten, yetişmemde büyük emeği olan saygıdeğer anabilim dalı başkanımız ve tez hocam Sayın Prof. Dr. Vedat NACİTARHAN'a;

Asistanlığım süresince her zaman tecrübelerinden ve bilgi birikiminden faydalandığım, Sayın Yrd.Doç.Dr. Adnan DEMİREL ve Sayın Yrd.Doç.Dr. Ejder BERK'e;

Rotasyonlarım sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE'ye, Sayın Prof. Dr. Deniz TUNCEL'e, Sayın Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN'e ve Sayın Doç. Dr. Kamile GÜL'e;

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmakta hep mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her zaman desteğini arkamda hissettiğim çok sevgili asistan arkadaşlarıma;

Her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen, her zaman güler yüzlü ve hoşgörülü tavırlarıyla pozitif enerji dağıtan, kliniğimizde görevli tüm hemşire ve personele;

Beni bugünlere getiren, tüm yaşantım boyunca bana güvenen, desteğini esirgemeyen ve her konuda, daima başarıma cesareti aşıl原因an sevgili ANNEM ve BABAM'a;

Tezimin her aşamasında anlayışı, sonsuz desteği ile hep yanımda olan, hayatı onunla paylaşmaktan gurur ve sonsuz mutluluk duyduğum sevgili eşim Dr. Hakan DEMİR'e ve dünyaya gelmek için sabırsızlanan oğluma sonsuz TEŞEKKÜRLER...

Dr. Özlem ASLAN DEMİR

# DIYABETİN ERKEN VE GEÇ DÖNEMİNDE ELEKTROFİZYOLOJİK BULGULAR

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Özlem ASLAN DEMİR

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

Şubat-2016

## ÖZET

Diyabetes mellitus (DM), dünya nüfusunun en az %8.3 etkileyen küresel bir epidemidir. Diyabetik nöropati, farklı bireylerde farklı sinir liflerinin değişik derecelerde etkilenmesi sonucu gelişir. Bu çalışmada amaç; diyabetik hastaların erken ve geç döneminde standart sinir iletim çalışmalarının yanı sıra, ince lif nöropatisi tanısında kullanılan sempatik deri yanıtı, kutanöz sessiz periyot ve kalp hızı değişkenliği ölçümlerindeki elektrofizyolojik bulguları saptamaktır.

Çalışmaya tip 2 DM tanısı konulan, 51 hasta ile 51 sağlıklı kontrol alındı. Hastalar, erken DM (DM süresi  $\leq 60$  ay) ve geç DM (DM süresi  $>60$  ay) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastalara Michigan Nöropati Tarama Enstrümanı, Michigan Otonom Semptom Anketi ve DN4 anketi uygulandı. Hastaların motor ve duyu sinir iletim çalışmaları yapıldı ve kutanöz sessiz periyot (KSP), sempatik deri yanıtı (SDY) ve kalp hızı değişkenliği parametreleri (RR max/min ve Ekspirasyon/İnspirasyon [E/İ] indeksi) kaydedildi.

Rutin sinir iletim çalışmalarında, alt ekstremitte sinir iletim anormalliklerinin üst ekstremiteden daha önce geliştiği, duyu sinir iletim çalışmalarının motor sinir iletim çalışmalarından daha erken etkilendiği saptandı.

Gruplar ince lif nöropatisi bulguları açısından karşılaştırıldığında; üst ekstremitte (ÜE) ve alt ekstremitte (AE) SDY amplitüdü ( $p<0,001$ ), AE SDY latansı ( $p<0,001$ ), AE KSP latansı ( $p<0,001$ ) ve süresi ( $p<0,001$ ), E/İ indeksi ( $p=0,005$ ), RR max/min oranı ( $p=0,017$ ) açısından anlamlı fark saptandı.

Sonuç olarak, standart sinir ileti incelemelerinin yanısıra, AE SDY ve AE KSP ölçümlerinin yapılmasının ince lif nöropatisi tanısına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik polinöropati, İnce lif nöropatisi, Elektromiyografi, Sempatik deri yanıtı, Kutanoz sessiz periyot, Kalp hızı değişkenliği

**Sayfa Adedi:** 83

**Danışman:** Prof Dr. Vedat NACİTARHAN

# ELECTROPHYSIOLOGICAL FINDINGS IN EARLY AND LATE PERIOD OF DIABETES

(Specialization Thesis)

MD. Özlem ASLAN DEMİR

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY  
FACULTY OF MEDICINE

February-2016

## ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a global epidemic that affects at least %8.3 of the world population. Diabetic neuropathy develops as a result of different nerve fibers are affected to varying degrees in different individuals. This study aims to determine the electrophysiological findings in the early and late period of diabetes which is used to diagnosis of small fiber neuropathy such as cutaneous silent period, sympathetic skin response and heart rate variability measurements in addition to standard nerve conduction studies.

This study were included 51 patients who diagnosed type 2 DM and 51 healthy controls. Patients were divided into two groups as early DM (DM duration  $\leq 60$  months) and late DM (DM duration  $> 60$  months). Patients were administered the Michigan Neuropathy Screening Instrument, the Michigan Autonomic Symptom Survey and the DN4 questionnaire. Cutaneous silent period (CSP), sympathetic skin response (SSR) and heart rate variability parameters (RR max/min and expiration/inspiration [E/I] index) were recorded in all patients in addition to motor and sensory nerve conduction studies.

Nerve conduction abnormalities were detected in lower extremity evolved earlier from which of the upper limbs on routine nerve conduction studies and the sensory nerve conduction studies are affected earlier from motor nerve conduction.

The groups were compared in terms of small fiber neuropathy. Significant differences were detected in SSR amplitudes ( $p < 0,001$ ) of upper extremity (UE) and lower extremity (LE), LE SSR latency ( $p < 0,001$ ), LE CSP latency ( $p < 0,001$ ) and duration ( $p < 0,001$ ), E/I index ( $p = 0,005$ ), R max/min ratio ( $p = 0,017$ ).

In conclusion, the measurements of the SSR and KSP in addition to standard nerve conduction studies would contribute to the diagnosis of small fiber neuropathy.

**Key Words:** Diabetic polyneuropathy, small fiber neuropathy, electromyography, sympathetic skin response, cutaneous silent period, heart rate variability

**Page Number:** 83

**Advisor:** Prof. MD. Vedat NACİTARHAN

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ.....	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
KISALTMALAR.....	VII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Diyabetes Mellitusa Genel Bakış.....	3
2.1.1. Diyabetes Mellitusun Tanımı.....	3
2.1.2. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları.....	3
2.1.3. Diyabetes Mellitusun Tanısı.....	3
2.1.4. Diyabetik Nöropati ve Tipleri.....	5
2.1.4.1.Distal simetrik sensorimotor polinöropati:.....	6
2.1.5. Diyabetik Polinöropatide Patogenez.....	6
2.1.5.1. Hiperglisemi ve oksidatif stres:.....	6
2.1.5.2.İnflamasyon:.....	7
2.1.5.3. Sinir Büyüme Faktörleri:.....	7
2.1.5.4. Diğer:.....	7
2.1.6. Diyabetik Polinöropati Tanısı.....	7
2.1.7. Diyabetik Polinöropatide Elektrofizyoloji.....	8
2.1.7.1.Motor sinir iletim çalışmaları:.....	8
2.1.7.2. Duysal sinir iletim çalışmaları:.....	8
2.1.7.3. İğne EMG:.....	8
2.1.7.4. Geç Yanıtlar:.....	8
2.2. İnce Lif Nöropatisi.....	9
2.2.1. İnce Lif Nöropatisi Tanımı.....	9
2.2.2. İnce Lif Nöropatisi Tanı Kriterleri.....	10
2.2.3. İnce Lif Nöropatisi Epidemiyolojisi.....	10
2.2.4. İnce Lif Nöropatisi Etyolojisi.....	11
2.2.5. İnce Lif Nöropatisinde Patogenez.....	12
2.2.6. Diyabetik İnce Lif Nöropatisi.....	13
2.2.7. İnce Lif Nöropatisinde Laboratuar Testleri.....	13
2.2.8. İnce Lif Nöropatisinde Elektrofizyolojik Çalışmalar.....	13
2.2.8.1. Kantitatif Duyusal Test:.....	14
2.2.8.2. Kutanöz Sessiz Periyot:.....	14
2.2.8.3. Epidermal Sinir Lifi Yoğunluğu:.....	15
2.2.8.4. Mikronörografi:.....	16
2.2.8.5. Lazer uyarılmış potansiyeller:.....	16
2.2.8.6. Deri kan akımı:.....	16
2.2.9. İnce Lif Nöropatisinde Klinik.....	16
2.2.10. İnce Lif Nöropatisinde Muayene.....	17
2.2.11. İnce Lif Nöropatisinde ve DSPN’de Nöropatik Ağrı ve Tarama Anketleri.....	17
2.2.12. İnce Lif Nöropatisinde ve DSPN’de Tedavi.....	19
2.3. Diyabetik Otonom Nöropati.....	20
2.3.1. Diyabetik Otonom Nöropati Tanımı.....	20

2.3.2. Kardiyak Otonom Nöropati Tanımı .....	20
2.3.3. Diyabetik Otonom Nöropatinin Diğer Bulguları .....	21
2.3.4. Diyabetik Otonom Nöropatinin Epidemiyolojisi .....	22
2.3.5. Diyabetik Otonom Nöropatinin Tanısında Kullanılan Testler .....	23
2.3.5.1. Sempatik Deri Yanıtı: .....	23
2.3.5.2. Kantitatif Sodomotor Akson Refleks Testi: .....	24
2.3.5.3. Termoregülatör ter testi: .....	24
2.3.5.4. Kardiyovasküler Otonom Testler: .....	24
2.3.6. Diyabetik Otonom Nöropatinin Önlenmesi .....	26
2.3.7. Diyabetik Otonom Nöropatinin Tedavisi .....	27
3- MATERYAL VE METOD .....	29
3.1. Elektrofizyolojik Çalışmalar .....	32
3.1.1. Sinir iletim çalışmaları .....	32
3.1.2. R-R İnterval Değişkenliği (RRIV) (Derin solunuma kalp hızı yanıtı) .....	33
3.1.3. Sempatik deri yanıtları .....	34
3.1.4. Kutanöz sessiz periyot çalışması .....	35
3.2. İstatistiksel Analiz .....	36
4. BULGULAR .....	37
5. TARTIŞMA .....	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	63
7. KAYNAKLAR .....	64
8. ŞEKİLLER DİZİNİ .....	73
9. TABLOLAR DİZİNİ .....	74
10. EKLER DİZİNİ .....	75
11. EKLER .....	76



## KISALTMALAR

- AE:**Alt ekstremité
- AGE:** İleri glikozilasyon son ürünleri
- AGE-RAGE:** Gelişmiş glikasyon son ürünlerin için reseptör
- APB:** Abduktor Pollicis Brevis
- APG:** Açlık plazma glukozu
- BAG:** Bozulmuş açlık glukozu
- BGT:** Bozulmuş glukoz toleransı
- BKAP:** Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli
- DM:** Diyabetes Mellitus
- DN4:** Douleur Neuropathique en 4 Questions
- DON:** Diyabetik otonom nöropati
- DPN:** Diyabetik polinöropati
- DSAP:** Duyusal Sinir Aksiyon Potansiyeli
- DSPN:** Distal simetrik periferik nöropati
- DSRAR :**Dorsal sural sinir amplitüdünün radial sinir amplitüdüne oranı
- E/İ:** Ekspiryum-İnspiryum Oranı
- EMG:** Elektromiyografi
- ESL:** Epidermal sinir lifleri
- GDNF:** Glial hücre hattından türeyen nörotrofik faktör
- Gİ:** Gastrointestinal
- HbA1c:** Glikozillenmiş hemoglobin A1c
- HF:** Yüksek frekanslı bileşen
- HL:** Hiperlipidemi
- HR:** Kalp hızı
- HT:** Hipertansiyon
- İESL:** İntraepidermal sinir lifleri
- İLN:** İnce Lif Nöropatisi
- KAH:** Kalp atım hızı
- KDT:** Kantitatif Duyusal Test
- KH:** Kalp hızı
- KHD:** Kalp hızı değişkenliği

**KON:** Kardiyak otonom nöropati  
**KORT:** Kardiyovasküler otonom refleks testleri  
**KSART:** Kantitatif Sudomotor Akson Refleksi Testi  
**KSP:** Kutanöz Sessiz Periyot  
**LANSS:** Leeds Nöropatik Belirti ve Bulgu Değerlendirmesi  
**LF:** Düşük frekans bileşen  
**MNTA:** Michigan Nöropati Tarama Anketi  
**MOSA:** Michigan Otonomik Semptom Anketi  
**NGF:** Sinir büyüme faktörü  
**OGTT:** Oral glukoz tolerans testi  
**OH:** Ortostatik hipotansyon  
**OSS:** Otonom sinir sistemi  
**PNP:** Polinöropati  
**RONs:** Reaktif oksijen ve nitrojen türleri  
**RRIV:** R-R İnterval Değişkenliği  
**SDY:** Sempatik Deri Yanıtı  
**SİÇ:** Sinir iletim çalışmaları  
**SNRI:** Serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri  
**TSA:** Trisiklik antidepresanlar  
**UAS:** Uyku apne sendromu  
**ÜE:** Üst ekstremiteler  
**VKİ:** vücut kitle indeksi  
**VLF:** Çok düşük frekans bileşen

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet insülin eksikliği, insülin direnci veya her ikisinin birlikteliği sonucu kanda glikoz seviyesinin yükselmesine bağlı olarak gelişen, akut ve kronik komplikasyonlara neden olabilen sistemik bir hastalıktır. Dünya’da bir epidemi olarak nitelendirilen diyabetin ülkemizdeki prevalansı ile ilgili son veriler TURDEP-II çalışması ile elde edilmiştir. Çalışma Ocak 2010 ile Haziran 2010 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş ve Türkiye’de erişkin popülasyonda diyabet, prediyabet ve ilişkili metabolik risk faktörlerinin 12 yıllık süreç içerisindeki trendinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada diyabet sıklığı %13.7 olarak belirlenmiştir. Genel olarak, toplumun %7.5’inde bilinen diyabet varken, %6.2’si diyabet hastası olduğunu bilmemektedir. Diyabete paralel şekilde TURDEP-II çalışmasında belirlenen prediyabet prevalansı da oldukça artmıştır. Buna göre izole bozulmuş açlık glikozu (BAG) prevalansı %14.7, izole bozulmuş glukoz toleransı (BGT) prevalansı %7.9 ve bunların kombine olarak bulunma prevalansı %8.2 olarak saptanmış, toplamda çalışılan grupta %30.8 oranında prediyabet olduğu ortaya konmuştur[1].

Diyabet nedeniyle, diyabetik nöropati dahil pek çok komplikasyon oluşabilmektedir [2]. Diyabetik periferik nöropati tüm diyabetik hastaların %30-50’ sini etkileyen diyabetin en ciddi komplikasyonlarından biridir[3]. Periferik nöropati artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir[2]. Bu yüzden diyabetik periferik nöropatinin erken tanısı ve tedavisi önemlidir.

Diyabetik periferik nöropatinin ince lif nöropatisi ve kalın lif nöropatisi olmak üzere iki alt tipi vardır[4]. Vibrasyon, pozisyon duyusu gibi derin duyular ve tendon refleksi kalın liflerle taşınır ve bu liflerin tutulumunda vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybı, duysal ataksi ve yaygın arefleksi gelişir.

Diyabetin erken döneminde (bozulmuş glukoz toleransı [BGT] olan kişilerde bile) kalın liflerde herhangi bir değişiklik olmadan önce, ince liflerin etkilendiğine dair kanıtlar vardır[5]. Kalın lif nöropatisi ile karşılaştırıldığında, ince lif nöropatisinin tanısı ve yönetimi ile daha az ilgilenilmiştir. İnce lif nöropatisi (İLN), genellikle diyabetin erken döneminde oluşur ve sıklıkla objektif bulgu ya da sinir hasarı belirtisi eşlik etmez. İLN kendini ağrılı ayak, hiperaljezi, hiperestezi, sıcak ve soğuk termal duyu kaybı ve

otonomik disfonksiyon ile ilişkili semptomlarla gösterir. Diyabetik polinöropati (DPN) patogenezinin daha iyi anlaşılması için, belirli sinir lif tipleri hedeflenerek kantitatif ölçüm yapılmalıdır. İnce lif nöropatisinin (İLN) taraması ve tanınmasında ilk adım periferik nöropatiye neden olacak diğer nedenlerin dışlanmasıdır, daha sonra vibrasyon algılama, propriyosepsiyon, derin tendon refleksi, basınç duyusu ve hafif dokunma duyusu gibi testleri içeren nörolojik muayene gerçekleştirilir. Dikkatli klinik muayene ile termal ve pinprick duyusunda azalma gösterilebilir, ancak kas gücü, propriyosepsiyon, vibrasyon duyusu ve tendon refleksleri genellikle normaldir. İLN'nin tanısında kantitatif duyu testleri (KDT), intraepidermal sinir liflerinin (IESL) değerlendirilmesi, deri kan akımı ölçümü, kardiyovagal ve adrenerjik otonomik testler klinik ortamda kullanılabilir[6].

Kalın lifleri kapsayan bir nöropati varlığında, nöropati tanısı, standart sinir iletim çalışmalarıyla elektrofizyolojik olarak tespit edilebilir. Ancak, standart sinir iletim çalışmaları İLN varlığında bile sıklıkla normal bulunur[7]. İLN'nin erken tanısı, kalın lif nöropatisine ilerlemeyi ve bunun komplikasyonlarını önlemek açısından oldukça önemlidir.

Bu çalışmanın amacı, diyabetik hastaların erken ve geç döneminde standart sinir iletim çalışmalarının yanı sıra, ince lif nöropatisi tanısında kullanılan sempatik deri yanıtı, kutanöz sessiz periyot ve kalp hızı değişkenliği ölçümlerindeki elektrofizyolojik bulguları saptamaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabetes Mellitusa Genel Bakış

#### 2.1.1. Diyabetes Mellitusun Tanımı

Diyabetes mellitus (DM); pankreas insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif yetersizliği veya insülin etkisizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucu gelişen, hiperglisemi ve glukagon yüksekliği ile karakterize; karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmalarının bozukluğu ile seyreden, akut metabolik ve kronik dejeneratif komplikasyonlara neden olan bir sendromdur. Günümüzde diyabet, sıklığı ve yarattığı sorunlar nedeniyle tüm dünyada önemi gittikçe artan bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde özellikle tip 2 diyabet prevalansı hızla yükselmektedir[8].

#### 2.1.2. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Hastalığın sonucu olarak ortaya çıkan hiperglisemi kontrol altına alınmazsa zaman içinde diyabetin kronik komplikasyonları olan retinopati, nefropati, periferik ve otonom nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonlar gelişir. Diyabetin varlığı, ayrıca koroner kalp hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları gibi makrovasküler sorunların daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına ve daha agresif seyretmesine de neden olabilir[9, 10].

Hiperglisemi yavaş yavaş geliştiğinden, diyabetin klasik semptomlarının fark edilmesine yol açacak ciddiyete ulaşması zaman alabilir. Buna karşın tanı almamış oldukları yıllarda bile, bu hastalar, mikro ve makrovasküler komplikasyon gelişimi açısından risk altındadırlar.

#### 2.1.3. Diyabetes Mellitusun Tanısı

Diyabet veya prediyabet tanısı; açlık plazma glukozu (APG), 2 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) ölçümleri ile konur. Bir test ile tanı koymadan önce, test mutlaka tekrarlanmalı veya diğer bir testle

doğrulanmalıdır. Bakılan ilk test tanı kriterlerinin üzerinde, ikinci test altında ise 3-6 ay sonra testin tekrarlanması önerilmektedir. Diyabet tanı yöntemleri aşağıda özetlenmiştir[11]:

- **Açlık plazma glukoz ölçümü:** En az 8 saatlik gece boyu açlığı takiben plazma glukoz düzeyinin ölçülmesi halen en fazla kabul gören ve pahalı olmayan yaklaşımdır. APG düzeyi 126 mg/dL veya üzerinde ise diyabet tanısı konulur.
- **Oral glukoz tolerans testi:** Diyabet riski yüksek kişilerde OGTT yapılması diyabet ve prediyabet tanısı konmasında faydalıdır. Bunun için 75 gram glukozlu sıvı içirildikten 2 saat sonra kan glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması diyabet tanısını koydurur.
- **Rastgele kan glukoz ölçümü:** Diyabet semptomları (poliüri, polidipsi) varlığında rastgele bir zamanda ölçülen plazma glukoz düzeyinin 200 mg/dL veya üzerinde olması da diyabet tanısı koydurur.
- **HbA1c:** Yakın zamanda, standardize edilmiş HbA1c ölçümü de diyabet tanı kriterleri arasına girmiştir (18). Buna göre HbA1c  $\geq$  %6.5 (48 mmol/mol) olması diyabet tanısı için eşik değer kabul edilmiştir. Bir başka deyişle HbA1c  $\geq$  %6.5 olması tanı koydurur. HbA1c'nin açlık gerektirmemesi, akut hastalık ve stres durumlarında değişkenlik göstermemesi gibi avantajları olmakla birlikte; daha pahalı olması, plazma glukoz ölçümü kadar yaygın olmaması, (bazı tayin yöntemleri ile) kan kaybı, hemoliz, hemoglobinopati, anemi gibi nedenlerden etkilenmesi gibi dezavantajları da vardır.

Normal glukoz metabolizması ile aşikar diyabet arasındaki süreç 'prediyabetik dönem' olarak adlandırılır. Bu süreç, normal kan glukoz değerleri ile diyabetik değerler arasında gri bölge olarak ifade edilebilir. Prediyabet tanımlamasına giren durumlar şunlardır[11]:

- **Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG):** APG düzeyinin 100 mg/dL ile 125 mg/dL arasında olması,
- **Bozulmuş Glukoz Toleransı (BGT):** 75 gram glukozlu OGTT testinde 2. saat PG düzeyinin 140-199 mg/dL olması,
- **Yüksek Risk Grubu:** HbA1c'nin %5.7-6.4 (39-46 mmol/mol) olması.

Prediyabet, ileride diyabet gelişme riskinin yüksek olduğunun bir göstergesidir ve sadece diyabet için değil, komplikasyonlar için de yüksek risk oluşturur. Popülasyon özelliklerine ve prediyabet tanımına göre değişmekle birlikte, çalışmalarda yılda %5-10 prediyabetik hastanın diyabet aşamasına geçtiği gösterilmiştir[12]. Yaşam boyu izlenen

prediyabetli hastaların yaklaşık %70'i hayatlarının ileriki dönemlerinde diyabet hastası olmaktadır.

Diyabetin kronik komplikasyonları üç başlık altında incelenebilir:

**1-Mikrovasküler komplikasyonlar:** retinopati, nefropati, nöropati (periferik ve otonomik)

**2-Makrovasküler komplikasyonlar:** Aterosklerotik kalp hastalıkları, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar

**3-Diğer komplikasyonlar:** Cilt, diyabetik ayak, eklem, kemik ile ilgili sorunlar, psikolojik sorunlar, seksüel sorunlar vs. Diyabet hastalarının önemli bir kısmında hipertansiyon ve lipid metabolizması bozuklukları da klinik tabloya eşlik eder[1].

#### 2.1.4. Diyabetik Nöropati ve Tipleri

Diyabetik nöropati, diyabetin periferik ve otonom sinirlerde yol açtığı bozukluklardır. Diyabetik polinöropati (PNP) farklı bireylerde farklı sinir liflerinin değişik derecelerde etkilenmesi sonucu gelişir. Bu nedenle oldukça heterojen bir klinik tablo oluşturur. Nöropati prevalansı, kullanılan yöntemlere ve popülasyona bağlı olarak %10-90 arasında değişmektedir[13]. Nöropati taramasına tip 1 diyabetli hastalarda tanıyı izleyen beşinci yıldan itibaren, tip 2 diyabetli hastalarda ise tanı anında başlanmalı ve daha sonra yılda bir tekrarlanmalıdır[1]. Diyabetik nöropati tipleri tablo 2.1.'de verilmiştir[14].

**Tablo 2.1:** Diyabetik nöropati tipleri

Diyabetik nöropatiler	
1-Simetrik jeneralize	
a)Akut PNP	
Akut ağrılı duysal PNP Kaşektik PNP	Hiperglisemik PNP Hiperinsülin PNP
b)Kronik PNP	
Distal sensorimotor PNP Otonomik PNP Kronik inflamatuvar demiyelizan PNP ile kombinasyon	
2-Asimetrik multifokal	
Proksimal diyabetik PNP (Diyabetik amiyotrofi-Lomber radikülopleksopati) Trunkal PNP (Torakolomber radikülopati)	
3-Diyabetik mononöropatiler	
Kraniyal nöropatiler Ekstremitte nöropatileri Mononöropati mülipleks	

**2.1.4.1. Distal simetrik sensorimotor polinöropati:** Distal simetrik sensorimotor polinöropati (DSPN), diyabetik polinöropati tipleri içerisinde en sık görülen tiptir. Çok yavaş ilerler ve uzun süre asemptomatik kalabilir. En sık belirtiler bacaklarda distallerde belirgin karıncalanma, soğukluk hissi, ağrı ve parestezilerdir. Bu belirtiler geceleri artar. Nörolojik muayenede en sık olarak el ve ayaklarda eldiven/çorap tarzı hipoestezi, azalmış veya kaybolmuş aşıl refleksi, özellikle ayak başparmağında azalmış vibrasyon algılaması ve ayak intrinsek kaslarında ılımlı atrofi saptanır. Diyabetik sensoriyal polinöropati bir kez semptomatik hale geldi mi geri dönüşsüz hale gelmiş demektir.

### **2.1.5. Diyabetik Polinöropatide Patogenez**

Kronik hiperglisemi lipid ve miyoinozitol metabolizmasında bozukluğa yol açar. Üzerinde en çok durulan metabolik bozulma, poliöl yolağı ile ilgilidir. Glikoz, aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitole dönüştürülür. Hiperglisemi nedeniyle bu metabolik yolun aşırı çalışması sonucu, hücre içinde artan sorbitol, miyoinozitol ve taurinin azalmasına ve sonuçta hücre metabolizmasının bozulmasına neden olmaktadır. Hücre içinde miyoinozitol ve taurin azalması sonucunda  $Na^+ - K^+ - ATPaz$  aktivitesi azalır, aksiyon potansiyeli yayılımı etkilenir ve sinir iletim hızı düşer.

**2.1.5.1. Hiperglisemi ve oksidatif stres:** Hipergliseminin diyabetik komplikasyonların temel nedeni olduğu bilinmektedir. Kan ve sitoplazmik glikoz artışı, birkaç metabolik yolu etkileyerek, bir kısır döngü içinde kronik doku hasarına neden olur. Hücrenin içinde, süperoksit radikal anyon, peroksinitrit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (RONS) mitokondriyal aşırı üretimi, glikoz aşırı yüküne sekonder anahtar olaydır[15]. RONS da sırasıyla, DNA hasarına neden olur bunun sonucunda poli-ADP riboz polimeraz uyarılır, bir onarım enzimi, NAD tüketimini uyararak zaten RONS tarafından bozulmuş olan gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz aktivitesini azaltır. Bu, endotelial disregülasyonun ve pro-apoptotik sinyallerin başlamasına neden olur. Bozulmuş hücresel çevre, protein kinaz C ve heksozamin yollarını geliştirir, bu da sırasıyla, NADPH oksidaz kompleksi vasıtasıyla daha fazla RONS üretimi ve vasküler patolojiye neden olan PAI-1, TGF-a ve TGF-b gibi faktörlerin transkripsiyonu ile sonuçlanır[16]. Hiperglisemi bir etkisi de AGE (advanced glycation endproducts-ileri glikozilasyon son ürünlerin) meydana getirmesidir. Bu son ürünler kapillerin yapısını



bozarak serbest radikal oluşumuna neden olur ve sinir kan akımını etkileyerek aksonal transportun azalmasına yol açarak sinir iletim hızını etkilerler.

**2.1.5.2. İnflamasyon:** Diyabetik otonom nöropati (DON) patogeneğinde inflamasyonun rolü giderek vurgulanır olmuştur. Adezyon moleküllerin ekspresyonu, sitokin aşırı üretimi, fagositik hücrelerin infiltrasyonu, ve toll-like reseptör 2 ve 4 aracılığıyla doğuştan gelen (doğal) bağışıklık sisteminin aktivasyonu, sekonder nöronal ve vasküler hasara neden olur[17]. C-reaktif protein, IL-6, IL-8, TNF-a, ve endotelin-1 gibi dolaşımdaki klasik inflamatuvar belirteçlerin artışı, ürokinaz, plazminojen aktivatör reseptörü gibi son belirteçler, tip 1 ve tip 2 DM'de çeşitli çalışmalarda tespit edilmiştir. Bu belirteçlerin, diyabetik komplikasyonlar için, özellikle kardiyak otonom nöropati (KON) için prediktif olduğu kabul edilmiştir[18].

**2.1.5.3. Sinir Büyüme Faktörleri:** Uzun seyirli nöronlarda sinir büyüme faktörleri oldukça önemli yer tutar. Nörotropik faktörlere ilişkin bozuklukların diyabetik nöropatiden sorumlu olabileceğine ilişkin bulgular da elde edilmiştir. Nörotrofik faktörlerden en çok bilineni sinir büyüme faktörü (nerve growth factor-NGF)'dür. Diyabetik hastalarda NGF, nörotrofin-3 ve insülin-benzeri büyüme faktörü düzeyinin azalması nedeniyle sinir hücre gövdesinde protein sentezi için gerekli retrograd aksonal transportunun bozulduğu gösterilmiştir[19].

**2.1.5.4. Diğer:** Diyabetik popülasyonda, oksidatif strese genetik yatkınlık ve süperoksit dismutaz, glutasyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin polimorfizminin neden olduğu artmış nöropati riski de gösterilmiştir[20].

### **2.1.6. Diyabetik Polinöropati Tanısı**

Nöropatinin tanımı ve tanısal değerlendirmesi üzerinde anlaşma olmaması nedeniyle bunu aşmak için çeşitli toplantılar düzenlenmiş ve tipik DSPN tanısı için asgari ölçütleri Toronto sınıflandırmasında belirtilmiştir:

**1. Olası DSPN:** DSPN ait aşağıdaki semptom ve bulguların varlığını içerebilir.

Semptomlar: Ağır olarak ayak parmakları, ayak ya da bacaklarda olan his azalması, pozitif nöropatik duyuşsal belirtiler (örneğin; uykuda uyuşma, diken batma hissi, bıçak batma hissi, yanma veya acıma ağrısı)

**2. Muhtemel DSPN:** Semptomlar ve aşağıdakilerden herhangi ikisi ya da daha fazlasını içeren nöropati işaretlerinin kombinasyonunun mevcudiyeti. Nöropatik semptomlar ve azalmış ya da hiç alınmayan ayak bileği refleksleri ya da distal duyuda azalma.

**3. Kesin DSPN:** Sinir iletiminde bir anormallik varlığı ve DSPN'yi doğrulayan nöropatik semptom veya semptomlar veya bulgu veya bulguların varlığı. Sinir iletimleri normale bu durumda ince lif nöropatisine yönelik ileri tetkikler yapılmalıdır.

**4. Subklinik DSPN:** Anormal sinir iletiminin ya da ölçümle doğrulanmış ince lif nöropatisi varlığına karşın nöropatik belirti veya bulgunun olmaması.

**5. İnce lif nöropatisi:** Mümkün, muhtemel ve kesin İLN olarak 3 alt gruba ayrılır.

### **2.1.7. Diyabetik Polinöropatide Elektrofizyoloji**

Diyabetik polinöropati tanısında motor ve duysal sinir iletimlerinin yanı sıra geç yanıtlar ve iğne EMG bulguları da yardımcıdır[14].

**2.1.7.1. Motor sinir iletim çalışmaları:** Distal simetrik sensorimotor polinöropati, alt ekstremitte distalinden başladığı için, peroneal ve tibial motor sinirler incelenmeli ve ileti yavaşlaması, amplitüd düşüklüğü mutlaka araştırılmalıdır. Yanısıra üst ekstremitte median ve ulnar motor sinirler de incelmeye dahil edilmelidir[14].

**2.1.7.2. Duysal sinir iletim çalışmaları:** Distal simetrik sensorimotor polinöropatide sensoriyal tutulum daha ön plandadır. Alt ekstremitte duysal sinirlerde yavaşlama sural, safen, süperfisiyal peroneal ve posterior tibial sinirlerde gösterilebilir. Üst ekstremitte ise median, ulnar, radial duysal sinirlerin iletim hızı ve duysal sinir aksiyon potansiyelleri de çalışmaya dahil edilmelidir.

**2.1.7.3. İğne EMG:** Ayak kaslarında distal simetrik sensorimotor PNP'ye bağlı olarak spontan denervasyon bulguları, motor ünitelerin interferens paterninde seyrelme, MUP süresinde uzama veya polifazi saptanabilir.

**2.1.7.4. Geç Yanıtlar:** Diyabette F dalgaları incelenmiş ve en sık olarak ekstensör digiorum brevis, abduktor hallusis, tibialis anterior ve soleus kaslarından, tibial ve peroneal sinir uyarımlarıyla çalışılmıştır. Genel olarak F dalgası maksimal iletiminin diffüz olarak yavaşlaması, kaybolması, kronodispersiyon artması gibi patolojik

bulgulara değinilmiştir. Bazı araştırmacılar F-dalgasının rutin sinir iletimlerinden daha değerli olduğunu öne sürmüşlerdir ancak bu durum genel kabul görmemiştir.

Soleus H-reflekse ait iletim yavaşlaması ve yanıt yitimi tanımlanmış ise de özellikle S1 kök tutulumundan ayırt etmekte zorluklar söz konusudur. Ayrıca yaş artımı ile elde edilebilme oranı zaten düşer, bu nedenlerle pratik bir seçim değildir.

Hiçbir semptomatik bulgusu olmayan tip 2 DM'li hastalarda yapılan bir çalışmaya göre subklinik PNP oranı oldukça yüksektir. Olguların %53'ünde motor iletim yavaşlamaları, %70'inde duyuusal sinir iletim yavaşlamaları saptanmıştır. Diyabetik duyuusal PNP'nin ileri evrelerinde somatik ve otonomik liflerin birlikte tutulması ile ayak ülserasyonu (diyabetik ayak), nöropatik osteoartropati görülebilmektedir[14].

Diyabetik nöropati kalın çaplı miyelinli liflerin etkilendiği kalın lif nöropatisi ile ince çaplı miyelinli ve miyelinsiz liflerin etkilendiği ince lif nöropatisi olarak sınıflandırılabilir.

## **2.2. İnce Lif Nöropatisi**

### **2.2.1. İnce Lif Nöropatisi Tanımı**

İnce çaplı lifler, periferik sinir liflerinin %79.6[21] ile %91.4[22]'ünü oluşturmaktadır. İLN, periferik aksonların termal ve nosiseptif duyuunu taşıyan somatik fonksiyon gören, ince çaplı yani ince miyelinli A $\delta$  ve miyelinsiz C liflerinin hasarıyla giden bir durumdur. İnce çaplı liflerin, otonom fonksiyon gören alt grubu izole ya da daha baskın olarak hasarlandığında otonom nöropati olarak adlandırılır. İnce çaplı lifler, periferik sinirlerin büyük çoğunluğunu oluşturur. Ancak sinir iletim çalışmaları kalın miyelinli akson hasarında, duyu aksiyon potansiyeli amplitüdünde azalmayı ve miyelin kılıf hasarında iletim hızı yavaşlamasını gösterirken, ince çaplı liflerin selektif hasarını değerlendirmekte yetersiz kalmaktadır. Gerçekten de ince liflerin fizyolojik özellikleri ve çok düşük iletim hızına sahip olmaları nedeniyle rutin EMG ile sağlıklı bireylerde dahi değerlendirilemezken kalın lif fonksiyonunun normal olduğu ve ince liflerin selektif hasar gördüğü hastalarda bu hasarı göstermek imkansızdır. Öte yandan mikronörografi, nosiseptif refleks çalışmaları, lazer ve kontak ısı uyarılmış potansiyeller ve kantitatif duyuusal test gibi geleneksel olmayan nörofizyolojik ve psikofizyolojik tekniklerin klinik pratikte kullanılması, kompleks olmaları ve güvenilirlik tartışmaları

nedeniyle sınırlıdır. Sonuç olarak termal ve nosiseptif hipoestezi bulguları, hiperaljezi ve taktil allodini gibi pozitif bulguların arkasına gizlenebilir. Bu sınırlamalar ve homojen olmayan yaklaşım İLN'nin tanısını güçleştirmektedir[23].

### 2.2.2. İnce Lif Nöropatisi Tanı Kriterleri

NeuroDiab uzman paneli tarafından tanı kriterlerinin son değerlendirmesinde klinik temelli bir tanım sağlanmış ve İLN düşündürülen semptom ve bulguların ve bunların olası dağılımlarının belirtilmesine ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır. Buna göre İLN tanısı aşağıdaki gibi derecelendirilmelidir[24]:

- **Olası İLN:** Uzunluk bağımlı semptomların ve/veya ince lif hasarı klinik bulgularının varlığı;
- **Muhtemel İLN:** Uzunluk bağımlı semptomların, ince lif hasarı klinik bulgularının varlığı ve normal sural sinir iletim çalışması;
- **Kesin İLN:** Uzunluk bağımlı semptomların, ince lif hasarı klinik bulgularının varlığı, normal sural sinir iletim çalışması, ayak bileğinde değişmiş intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ve/veya ayakta anormal QST termal eşiği.

Bu kriterler, diyabetik İLN'nin uzunluk bağımlı semptomlarını karşılaması için önerilmiştir. Bununla birlikte altta yatan sebepten bağımsız olarak, uzunluk bağımlı olmayan ve fokal semptomları olan hastalar da dahil olmak üzere İLN'den şüphe edilen her hastada uygulanması önerilmiştir.

### 2.2.3. İnce Lif Nöropatisi Epidemiyolojisi

İLN'nin prevalansı ve insidansı üzerine kesin veri sağlayan hiçbir çalışma yoktur. Geçmişte kullanılan tanı kriterleri retrospektif analizlere uygun değildi. Ayrıca, vaka serilerindeki İLN sıklığında, dahil etme kriterlerine göre büyük olasılıkla taraflı davranılmıştı[25].

Hiçbir epidemiyolojik çalışma mevcut olmamasına rağmen İLN'nin, özellikle diyabet, BGT ve bağ dokusu hastalığı olan hastalarda sık olduğu kabul edilmektedir.

Bir çalışmada, öncesinde idiyopatik İLN tanısı olan hastaların 6'sında (%42) İLN'nin nedeni diyabet ve BGT'ye bağlanmıştır[26]. Daha büyük bir olgu serisinde ise, diyabetik hastaların %25 ve BGT olan hastaların %11'inde İLN bulunmuştur[27].

## 2.2.4. İnce Lif Nöropatisi Etiyolojisi

Saf İLN, çok sayıda sistemik hastalık ile ilişkili olarak tarif edilmiştir[25].

**Tablo 2.2.** İnce Lif Nöropatisi Etiyolojisi

<b>1-İdiyopatik</b>
<b>2-Kalıtımsal</b>
Fabry hastalığı Hereditör duyuşsal otonomik nöropati(HSAN) tip 4 Familyal amiloid polinöropati Hemokromatozis Sodyum kanal mutasyonu(SCN9A) Familiyal burning feet syndrome
<b>3-Metabolik</b>
Diabetes mellitus ve bozulmuş glikoz toleransı Diyabette hızlı glisemi kontrolü Hipotiroidi B12 eksikliği
<b>4-Enfeksiyöz</b>
HIV enfeksiyonu İnfluenza Hepatit C
<b>5-Otoimmün</b>
Sarkoidoz Sjögren SLE Romatoid artrit Çölyak İnflamatuvar bağırsak hastalıkları Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1 Paraneoplastik sendrom Monoklonal gamopati
<b>6-İlaçlar</b>
Antiretroviral ilaçlar Metronidazole Bortezomib Statin Nitrofurantoin Flecainide Linezolid
<b>7-Diğer</b>
Alkol Toksin Beslenme bozuklukları

Diyabet ve BGT en yaygın durumlardır. Hastaların %20-40'ında İLN teşhisinden sonra metabolik disfonksiyon tespit edilmiştir[27]. Diyabetik hastalarda, hiperglisemide hızlı bir düşüş geçici somatik ve otonom İLN'ne neden olabilir[28]. İLN, kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1'de mikrovasküler disregülasyon ve nörojenik enflamasyonun olası bir nedeni olarak savunulmaktadır[29]. Amiloid ilişkili nöropatide en sık kalın sinir lifleri hasarlanmasına rağmen[30, 31], İLN belirtileri, klinik tabloya hakim olabilir[32]. Altmış beş hastalık bir seride, sadece 3 hastada normal sinir iletim çalışmasına (SİÇ) dayanarak İLN tanısı konulmuştur[33]. Genetik

hastalıklar arasında, somatik ve otonomik İLN ile karakterize, kalıtsal duyuşal nöropati tip IV konjenital olarak ağrıya duyarsızlık ve anhidroz olarak bilinmektedir[34]. Ailesel İLN vakalarının tanımlanmasından yaklaşık on yıl sonrasında, daha önce idiyopatik İLN tanısı olan hastaların yaklaşık %30'unda sodyum kanalının Nav1.7 sub ünitesini kodlayan SCN9A genin tek bir amino asit mutasyonu gösterilmiştir[35]. Hastaların %25 ile %90'ı arasında önemli bir bölümünde, saf İLN nedeni bilinmemektedir[27]. İnce lif nöropatisi etyolojisi tablo 2.2'de verilmiştir[36].

### 2.2.5. İnce Lif Nöropatisinde Patogenez

İLN'nin çok sayıda edinilmiş ve genetik nedeni olmasına rağmen, ince lif dejenerasyonu altında yatan patogenez bilinmemektedir. Örneğin, diyabet ve HIV'de intraepidermal sinir lifi rejenerasyon yeteneği azalır, bu aksonal trasportta bozulmayı düşündürmektedir, bununla beraber, buna dair hiçbir ipucu yoktur[37, 38]. Şaşırtıcı şekilde, diyabetik hastalarda hipergliseminin hızlı düzeltilmesi, somatik ve otonom deri liflerinin dejenerasyonuna neden olabilir ve ancak metabolik stabilizasyon sonrasında iyileşme izlenir[28]. İmmün aracılı mekanizmaların, bağ dokusu bozuklukları (örneğin, sarkoidoz ve sjögren sendromu) ile ilişkili İLN'de, vaka sunumu ya da küçük vaka serilerinde immünglobulin veya immunesupresif tedavilere verilen yanıtı dayalı olduğu savunulmuştur[39-41]. Ancak, bu varsayım henüz ne kanıtlanmıştır ne de serum transfeksiyon deneyleri ile hayvan modellerinde gösterilmiştir.

Dorsal kök gangliyonunda küçük nöron hipereksitabilitesine neden olan Nav1.7 mutasyonu bile ince sinir liflerinin dejenerasyonunu açıklamada yeterli bir delil değildir. Nöronlarda ve aksonlarda aşırı sodyum yükü, Nav1.7 ile birlikte lokalize olarak sodyum-kalsiyum değiştirici gibi, hücre içi kalsiyumu artırabilir, ancak bu henüz kanıtlanmış değildir[42]. Ayrıca, bu fenotip, genotip, ve hücreselektrofizyolojik değişiklikler arasındaki ilişkiyi tanımlamak şimdiye kadar mümkün olmamıştır.

Saf İLN'nin yer aldığı bir kohortta, hastaların %60'ında nöropatinin nedeni saptanmış. Özellikle diyabet veya BGT vakaların yaklaşık %35'inden sorumlu bulunmuşken, %5'inde Sjögren sendromu ve %7'sinde hipotiroidi saptanmış ve İLN'nin yaklaşık %40'ı idiyopatik olarak kalmıştır. 2 yıllık takipte, öncesinde idiyopatik İLN tanısı alan hastaların %20'sinde diyabet veya BGT bulunmuş. İLN tanılı hastaların yaklaşık %10'u mix tip (kalın ve ince lif) nöropatiye progresyon göstermiş. İLN olan

hastaların çoğunda, klinik tablo zamanla değişmezken, bunların yaklaşık %30'unda nöropatik ağrı şiddetinde artış gözlenmiş[27].

### **2.2.6. Diyabetik İnce Lif Nöropatisi**

Diyabetes mellitusta ilk etkilenen periferik sinirler genellikle ince liflerdir. Diyabetik nöropati sıklıkla distal ekstremitelerde çeşitli belirtilerle ortaya çıkar. Distal simetrik sensorimotor polinöropati en sık görülen tip olup, ince lifler genellikle erken dönemde etkilenmiştir ve klinik tabloya bunların disfonksiyonuna ait bulgular hakimdir.

### **2.2.7. İnce Lif Nöropatisinde Laboratuvar Testleri**

İLN, öncelikle altta yatan sistemik bir hastalığın komplikasyonu gibi düşünülmeli ve buna yönelik tanısal testler yapılmalıdır. Diyabet, İLN'nin en sık nedenlerinden biri olduğundan açlık glikozu, glikozile hemoglobin ve oral glukoz tolerans testi yapılmalıdır. İmmün aracılı bozukluklar arasında, sjögren sendromu, sarkoidoz ve çölyak hastalığı düşünülmelidir. Amiloidoz, esas olarak disotonomisi olan ve kardiyak ve/veya karaciğer tutulumu olan hastalarda, akla gelmelidir. Fabry hastalığı İLN'nin nadir görülen bir nedenidir; şüphe edildiğinde ve aşık klinik tablosu olan kadın taşıyıcılarda alfa-galaktosidaz geninde mutasyonlar aranmalıdır. SCN9A geninin taranması, özellikle idiyopatik İLN olan hastalarda pozitif aile öyküsü varsa düşünülmelidir[25].

### **2.2.8. İnce Lif Nöropatisinde Elektrofizyolojik Çalışmalar**

Sinir iletim çalışmaları (SİÇ), saf İLN'de normal olmalıdır. Bazı hastalarda plantar duyuusal sinir kayıtlarında anormallik[43], bazı hastalarda en distal kalın miyelinli liflerin katılımı bildirilmiştir. Konvansiyonel olmayan teknikler arasında, kutanöz sessiz periyot[44], laser uyarılmış potansiyeller[45], kontak ısı uyarılmış potansiyeller[46], ağrı ile ilişkili uyarılmış potansiyeller[47] ve intraepidermal elektrik stimülasyonu[48] İLN olan hastaları araştırmak için kullanılmıştır. Kontrollü çalışmaların eksikliği, bu teknikleri bireysel hastalarda İLN'yi teşhis etmede nonspesifik kılmaktadır. Mikronörografi, tek A delta ve C lif aktivitesinin kaydını sağlayarak nosiseptörlerin fizyolojisi ve duyarlılığının altında yatan mekanizmalar üzerine önemli ölçüde katkıda bulunur ve İLN'nin spesifik disfonksiyonunu gösterir.

**2.2.8.1. Kantitatif Duyusal Test:** İnce sinir liflerinin, (ince miyelinli A delta ve miyelinsiz C lifleri) hasarı rutin elektromiyografi (EMG) ile tespit edilemez. Kantitatif duyusal test (KDT), ince lif nöropatisini belirlemede ve takip etmekte yararlıdır. İlk olarak 1976 yılında Frustofer tarafından kullanılmıştır ve hala nöropatik ağrı değerlendirilmesinde önemli ve objektif bir yöntem olarak yerini korumaktadır. Bu yöntem ile vibrasyon algılama eşiği, sıcak-soğuk algılama eşiği ve ısı-soğuk ağrı eşiği gibi farklı modaliteler değerlendirilir. KDT, bilgisayar ölçümleriyle yapılan termal ve termal ağrı değerlendirmesiyle, ince lif nöropatisi değerlendirilmesine ilişkin daha objektif ve tekrarlanabilir sonuçlar sunarak, önemli katkılar getirmektedir. Duyarlılık oranı birçok çalışmada %60-85 olarak rapor edilmiştir ve yaş, cinsiyet, eğitim durumu, sosyo-kültürel çevre, motivasyon, etnik ve ırksal farklılıklar, teknik faktörler ve test alanı gibi birçok faktörün değerlendirmede önemli olduğu belirtilmiştir. Sıcak-soğuk algılama eşiği ve ısı-soğuk ağrı eşikleri termal prob ile santigrat olarak (°C) değerlendirilir. Değerlendirmede, temel sıcaklık seçilir ve sıcaklığın artırılma/azaltılma hızı (°C/s) seçilir ve eşik değerler alınır. Ölçümler üst ve alt ekstremitede belirli aralıklarla tekrarlanır ve ortalama değerler hesaplanır.

**2.2.8.2. Kutanöz Sessiz Periyot:** Kutanöz sessiz periyot (KSP), standart elektromiyografi cihazı kullanılarak ince liflerin işlevini araştırmada kullanışlı bir elektrofizyolojik yöntemdir. KSP, kutanöz duyu sinirlerinin ağırlı elektriksel stimülasyonunu takiben, istemli kas kasılmasında geçici baskılanma olarak tanımlanır. KSP, çoğunlukla A-delta afferent liflerinin aracılık ettiği nosiseptif bir refleksi temsil eder. Bu lifler motor nöronları inhibe eden oligosinaptik bir devreyi harekete geçirir. Spinal düzeyde A-delta afferentleri tarafından presinaptik inhibisyon yoluyla elektromiyografik supresyon şeklinde bir açıklama öne sürülmesine rağmen, motor nöronların KSP sırasında spinal inhibitör internöronlar aracılığıyla post-sinaptik inhibisyonu daha yaygın kabul görmüştür. KSP'nin spinal devresi hala iyi bilinmemesine rağmen, son yıllarda internöronların inhibitör olduğu ve güvenli bir post-sinaptik inhibisyon üretme kapasitesine sahip oldukları görüşü yaygındır. Elektriksel stimulusla uyartılan KSP, hem kalın hem de ince çaplı lifleri aktive etmesine rağmen KSP latansındaki gecikme yavaş ileten afferentler tarafından üretilen bir spinal refleks ile ilişkilidir. Ayrıca KSP, DSAP veya somatosensoryal uyarılmış potansiyellerin kaybolduğu kalın çaplı lif duyusal nöropatilerinde normal olarak kaydedilir. KSP



latansı, A-delta afferentleri ve efferent motor aksonların iletim işlevi ile sinaptik gecikmeyi yansıtırken; KSP süresi aktive liflerin miktarını ve nosiseptif giriş değişikliklerini yansıtır. Demiyelinizan PNP hastalarında bulunan KSP anormallikleri ile kolaylıkla ince lif disfonksiyonu tespit edilebilir ve bu KSP mekanizmasında ince miyelinli A-delta liflerinin önemli rolünü destekler niteliktedir. KSP'nin süresindeki kısalma ise özellikle aksonal PNP'de akson sayısının etkisini kuvvetli bir şekilde göstermektedir[49].

**2.2.8.3. Epidermal Sinir Lifi Yoğunluğu:** Cilt biyopsileri, periferik sinir bozukluklarının teşhisinde ve evrelemede değerli bir araç olarak ortaya çıkmaktadır. Minimal invaziv bir teknik olarak deri biyopsileri, başka yollarla değerlendirilmesi zor olan miyelinsiz ince lifler de dahil olmak üzere çeşitli lif türlerinin değerlendirilmesine olanak tanır. Diyabetik nöropati gibi distal simetrik nöropatilerde hem evreleme yapmak, hem de nöropatinin progresyonunu değerlendirmek ve potansiyel terapötik tedavilerin etkinliğini saptamak açısından kullanılmaktadır. Yakın zamana kadar klinik çalışmalar; elektrofizyolojik çalışmalar ve duysal testlerle sınırlı olmuştur, sinir patolojindeki belirteçler ya da sural sinir biyopsilerinin değerlendirilmesi, invaziv olarak görülmüş ve yaygın bir tanı aracı olarak onaylanmamıştır.

Cildin innervasyonu düşük eşikli mekanoreseptörler, termoreseptörler, nosiseptörler ve onların miyelinli ve miyelinsiz aksonlarından oluşur. Epidermal sinir lifleri (ESL) ağırlıklı olarak kapsaisin duyarlı, termal nosiseptif ağrıyı algılayan miyelinsiz C liflerinden oluşur. Bu lifler dorsal kök gangliyon nöronlarından köken alır ve epidermiste stratum bazalenin hemen yanında yer alırlar. Bazı liflerin aksonları, dermo-epidermal kavşağı geçerken ve epidermisdeki keratinositlere yaklaşırken schwann hücre koruyucu kılıfı kaybederler. Bu epidermal sinir lifleri peptiderjik ve non-peptiderjik olarak ikiye ayrılabilir. Peptiderjik nöronlar, NGF'ye yanıt olarak kalsitonin gen ilişkili peptid, P maddesi eksprese ederler. Peptiderjik olmayan sinirler glial hücre hattından türeyen nörotrofik faktöre (GDNF) yanıt olarak GDNFRa ve P2X3 reseptörü eksprese ederler. Bu nöronal belirteç proteinlerine karşı geliştirilen çeşitli antikörlerin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi sayesinde intraepidermal sinir lifleri (İESL) değerlendirilebilmektedir. İESL kantifikasyonu özellikle 'dying back' nöropatilerin erken tespitinde değerli bir tanı aracı olarak ortaya çıkmaktadır[50].

**2.2.8.4. Mikronörografi:** Mikronörografi ile C liflerinin farklı fonksiyonel türlerinin tanımlanması yapılır. Yalıtımlı tungsten mikroelektrot, incelenecek duyuşal sinire yerleştirilir ve intranöral mikrostimölasyonla duyuşal fasikölle yönlendirilir. Cilde yakın içine yerleştirilen ikinci bir tungsten iğne ile intranöral sinyal amplifiye edilir ve gürölüü elimine edilir. Elektriksel uyarı, ayak sırtında üzerinde deri yüzeyi üzerinde duran iki iğneye verilir ve intranöral mikrostimölasyonla duyuş lifleri indüklenerek oklu C-ölitleri kaydedilir[51].

**2.2.8.5. Lazer uyarılmış potansiyeller:** Nosiseptif duyuşu taşıyan somatosensoriyel sistemi değerlendirmek için en duyarlı yöntemlerden biri lazer uyarılmış potansiyellerdir. Lazer uyarımlar ile yapılan nosiseptif refleks çalışmalar nosiseptif yolları, özellikle A delta ve C liflerini değerlendirir. Lazer uyarısıyla A delta liflerini yansıtan geç lazer uyarılmış potansiyeller, C lifi aktivitesini yansıtan ultra geç lazer uyarılmış potansiyeller kaydedilir[52].

**2.2.8.6. Deri kan akımı:** Lazer doppler ölöllebilen deri kan akımının diyabetik hastalarda nöropatiye bağlı olarak artmış olduğu bulunmuştur. Deri kan akımı soğuğa karşı vazokonstrüksiyon veya sıcağa karşı vazodilatasyon cevabını ölçer[53].

### **2.2.9. İnce Lif Nöropatisinde Klinik**

Bu grup liflerin hasarı, ağrılı diyabetik nöropatinin temelini oluşturur. Tipik olarak distal simetrik tutulum gösterir ve semptomlar geceleri kötölleşir. Hastalar diken batması, ağrı, yanıcı ağrı, aralıklı elektrik çarpması benzeri ağrıdan şikayet ederler. Ayaklarda yanma İLN'de en sık yakınmadır. Hastalarda aynı zamanda lokal disotonik bulgular nedeniyle ayakta ve bacakta kas krampları, anormal terleme, anormal vasküler regölasyon göröllebilir. En sık spontan yanma, güneş yanığı, paroksizmal ağrı, kaşıntı, ya da derin ağrı olarak tariflenmesine rağmen nöropatik ağrının karakteri kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir. Ağrı dinlenmeyle kötölleşir, sıklıkla geceleri olur ve uykuya engel olur. Ağrı sıcak ya da soğuk gibi termal uyarımlar veya dinamik mekanik yani taktil allodini ile uyarılabilir. Bazı hastalar dokunulduğunda sıcak olmasına rağmen ayaklarını soğuk hissettiklerini ya da sıkı kompres uygulanmış gibi sıkışmış hissettiklerini ifade ederler. Allodini, arşafın değmesini dayanılmaz hale getirebilir ve bazen ayakkabı giyildiğinde ya da yürüyüş yapıldığında ağrıya neden

olabilir. Huzursuz bacak sendromu semptomları birlikte bulunabilir ve dopaminerjik ilaçlara iyi yanıt verir[23].

İLN, bu sıkıntılı semptomların yanı sıra sudomotor liflerin hasarı[54], basınç kaynaklı vazodilatasyon[55, 56] ve ısı ve ağrı algısının[57] bozulmasıyla ayak ülseri oluşumunda anahtar rol oynar. Ayrıca giderek artan veriler, ince lif nöropatisinin kalın lif nöropatisinin öncüsü olabildiğini göstermektedir[58]. Bu nedenle distal simetrik periferik nöropati tanımlanırken ince lif tutulumunun varlığı mutlaka araştırılmalıdır.

### **2.2.10. İnce Lif Nöropatisinde Muayene**

Duyu muayenesinin hem negatif (termal ve/veya iğne hipoestezi) ve hem pozitif (allodini, hiperaljezi) semptomları tespit etmek için ayak ve ayak tabanı odaklı olması gereklidir. Çünkü uzunluk bağımlı nöropatide ince liflerin dejenerasyonunun alt ekstremitenin en distalinde başlaması beklenir[59]. Vibrasyon duyusu 128 Hz diyapozon kullanılarak incelenebilir ve normal değerlerle karşılaştırılır. Saf İLN'de ayak vibrasyon duyusu normal olmalıdır. Benzer şekilde, saf İLN'de hastalarda kas atrofisi ya da güçsüzlük olmamalıdır ve derin tendon refleksleri normal olmalıdır.

İLN'de kolinergic ve cilt vazomotor lifler aracılığıyla olan otonom fonksiyonların, sistemik adrenerjik liflerin aracılık ettiği otonom fonksiyonlardan daha fazla bozulmuş olduğu bildirilmiştir, alt ekstremitedeki vasküler deregülasyonun kardiyovasküler otonom bozukluktan daha sık olması da bunu desteklemektedir[60].

### **2.2.11. İnce Lif Nöropatisinde ve DSPN'de Nöropatik Ağrı ve Tarama Anketleri**

Ağrılı diyabetik polinöropati, diyabetik polinöropatinin doğrudan bir sonucu olarak nöropatik ağrı ile ilişkili diyabetik sensorimotor polinöropati şeklindedir. Yaklaşık prevalansı %15 olmasına ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisine rağmen, bu durum genellikle az tanı alır ve ağrı tedavisinde gecikme ile sonuçlanır. Diyabetik sensorimotor polinöropatiyi destekleyen duysal semptom ve bulguların kombinasyonu, nöropatik ağrı ile aynı bölgede olduğundan, ağrılı diyabetik polinöropati için de kabul edilebilir tanı kriterleri gibi görünmektedir. Son zamanlarda nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmak ve yanı sıra nöropatik ağrıyı değerlendirebilmek için çeşitli tarama yöntemleri geliştirilmiştir.

Bunlardan biri olan DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) anket soruları ve kısa fiziksel muayeneden oluşmaktadır. Fransızca ve İspanyolca geçerliliği

gösterilmiş ve diğer dillere çevrilmiştir. DN4, farklı etiyojideki kronik nöropatik ağrı belirlenmesinde iyi duyarlılık ve özgülük göstermiştir. Ankete ilişkin yedi öge ve nörolojik muayeneye ilişkin üç öge olmak üzere toplam 10 ögeden oluşmaktadır. Ağrı ile ilişkili yanma, ağrılı üşüme-donma, elektriklenme, anormal duyumla ilgili karıncalanma, iğnelenme, uyuşma, kaşınma sorgulanır ve ağrılı bölgede kısa nörolojik muayene ile dokunma hipoestezi, iğne hipoestezi ve dokunsal dinamik allodini değerlendirilir. Puanlamada her pozitif cevaba 1 puan, her negatif cevaba 0 puan verilerek toplam skor hesaplanır (Toplam puan aralığı 0-10). Yedi maddelik anket formatında cut-off değeri 3 anormal iken, on maddelik toplam skorda nöropatik ağrı tanısında cut-off değeri 4 puandır[61].

LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs: Leeds Nöropatik Belirti ve Bulgu Değerlendirmesi) ağrı skalası 5 soruluk ağrı anketi ve 2 duyu değerlendirilmesinden oluşur. Hastalara;

- “Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu?”,
- “Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı?”,
- “Ağrınız o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu?”,
- “Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu?”,
- “Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir değişiklik hissediyor musunuz?” şeklinde 5 soru sorulur.

Duyu değerlendirilmesinde ise allodini ve pin-prick değerlendirilir. Toplam puanın 24 olduğu LANSS skalasında, skor 12 puan ve fazlası ise, nöropatik mekanizmaların hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynadığı söylenebilmektedir.

PainDETECT 9 sorudan oluşan bir ankettir. PainDETECT muayene gerektirmeyen, hastanın kendi kendine cevaplandığı bir ankettir. Hastanın ağrısını şu anda nasıl değerlendirdiği, önceki 4 hf boyunca en şiddetli ağrısının ne kadar şiddetli olduğu ve önceki 4 hf boyunca ağrının ortalama şiddetini içeren soruları 10 üzerinden değerlendirilmesi istenir. Ardından ağrı alanında yanma, karıncalanma veya iğnelenme, elektrik çarpması, uyuşmanın varlığı, hafif basıncın, hafif dokunmanın ağrıyı tetikleyip tetiklemediği, sıcak veya soğğun etkilenen alanda ağrıya sebep olup olmadığını içeren 7 soru 5 puan üzerinden puanlanır (toplam 35 puan). Ağrı seyrinin paterni ise aralarda tamamen düzelmenin olduğu ağrı atakları ve ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı 1'er puan, yansıyan ağrı varlığı 2 puan olarak puanlanır (toplam 3 puan).

Testte 38 puan üzerinden 12 puanın altı nöropatik ağrı bileşeni olası değil, 13-18 arası sonuç belirsiz ancak nöropatik ağrı bileşeni bulunabilir, 19 puan ve üstü ise nöropatik ağrı bileşeni olası olarak yorumlanır.

### **2.2.12. İnce Lif Nöropatisinde ve DSPN'de Tedavi**

Tedavi sıkı glisemi kontrolü, fiziksel terapi, kinezyoterapi ve semptomatik ilaç tedavisidir. Pek çok çalışma, hipergliseminin periferik sinir de dahil olmak üzere diyabet komplikasyonlarına duyarlı dokularda oksidatif strese neden olduğunu göstermiştir. Oksidatif stresi azaltmak için bilinen tedaviler bu nedenle tavsiye edilir. Araştırma altındaki tedaviler aldoz redüktaz inhibitörleri, a-lipoik asit, g-linolenik asit, benfotiamin ve protein kinaz C inhibitörlerini içerir[62]. Alfa-lipoik asitin, bir antioksidan bileşiği olarak çeşitli çalışmalarda nöropatide anlamlı düzelme sağladığı analiz edilmiştir[63].

Avrupa Nöroloji Derneği'nin ve aynı zamanda Hırvat Nöroloji Derneği'nin tedavi rehberine göre antidepresanlar, antiepileptik ilaçlar ve opioidler tavsiye edilir. Antidepresanlar ve antiepileptik ilaçlar iyon kanalları üzerinde spesifik bir etkiye sahiptir. Tedavide antidepresan olarak trisiklik antidepresanlar (TSA) ve selektif serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI) kullanılır. Bunlar sodyum kanallarını bloke ederek etki gösterirler. Tavsiye edilen antiepileptik ilaçlar, pregabalin ve gabapentindir. Bu ilaçlar afferent liflerin kalsiyum kanallarına etki ederek nörotransmitterlerin salınımını azaltır. Opioidler ağrılı durumun akut fazında kullanılır. Ancak, kronik kullanım bağımlılık yaratma riski nedeniyle tartışmalıdır. Opioidler dorsal boynuzda presinaptik ve postsinaptik reseptörler seviyesinde ağrıyı inhibe eder[63].

Birinci basamak tedavi antiepileptik ilaçlarla tedavi: gabapentin (1200-3600 mg/gün), pregabalin (150-600 mg/gün), ve antidepresanlarla tedavi:SNRI grubundan duloxetine (60-120 mg/gün) ve TSA olan amitriptilin (10-60 mg/gün) şeklindedir. İkinci ya da üçüncü basamak tedavi lamotrijin (200-400 mg/gün), SNRI ve opioid gruptan tramadol (250-400 mg/gün)'den oluşmaktadır[63].

Sonuç olarak, diyabetik polinöropatinin bugünkü tedavisi iyon kanallarının spesifik ve selektif bir şekilde bloke edilmesine dayanmaktadır. Diyabetik polinöropati tedavisine yönelik yeni yaklaşım, nöronların doğrudan insülin sinyalizasyonu olan AGE-RAGE (advanced glycation endproducts-receptor for advanced glycation

endproducts [İleri glikasyon son ürünleri için ileri glikasyon son ürünleri reseptörü]) yolunu içermektedir. Fare modeli kullanılarak yapılan çalışmalar AGE-RAGE sinyalizasyon kesintisinin nöronları nöropatiden koruyabileceğini göstermiştir[64].

## **2.3. Diyabetik Otonom Nöropati**

### **2.3.1. Diyabetik Otonom Nöropati Tanımı**

Diyabetik otonom nöropati (DON), yanlışlıkla son yüzyılda uzun bir süre, daha nadir bir olay olarak düşünülmüştür ve gerçekten iki ana nedenden dolayı otonom sinir sisteminin herhangi bir yolunu etkileyerek, diyabetin ciddi ve genellikle göz ardı edilen bir komplikasyonudur: DON organların geniş bir spektrumunu kapsamaktadır ve morbidite ve mortalitede belirgin artışa yol açan sistemik çapta bir bozukluktur; üstelik erken aşamalarında DON genellikle asemptomatik olabilir[65]. Aslında ilk belirtiler yıllar sonra başlarken subklinik DON, tip 2 DM'de tanıdan sonra ilk bir yıl içinde ve tip 1 DM'de 2 yıl içinde oluşabilir[66].

### **2.3.2. Kardiyak Otonom Nöropati Tanımı**

DON'un en yaygın olan ve en çok çalışılan bulgusu, hayatı tehdit eden komplikasyonları (aritmî, sessiz miyokard iskemisi ve ani ölüm) ve diğer mikroanjyopatik komorbiditeler ile ilişkisi nedeniyle kardiyovasküler otonom nöropati (KON)'dir. KON, kardiyovasküler sistemin otonomik kontrolünde bozulma olarak tanımlanır[67].

Son yıllarda, en çok ilgi, KON'un erken belirtilerine yönelik olmuştur, yeni prosedürler tarafından desteklenen ve geçerliliği onaylanmış kardiyovasküler refleks testlerle, KON, diyabetin başlangıcından sonraki ilk yıllarda saptanabilmektedir[68].

Alarm işaretleri, derin solunum sırasında kalp atım hızı (KAH) değişkenliği azalması, QT aralığı uzaması, dinlenmeyi takiben geçici taşikardi, bozulmuş egzersiz toleransı ve baroreflaks duyarlılığı azalması sonucunda anormal kan basıncı regülasyonu ile ortostatik hipotansiyondur[69].

Üç yüz seksen yedi diyabetik erişkin hastada yapılan bir kesitsel çalışma, istirahat kalp hızı artışıyla birlikte KON prevalansında artış yönünde bir eğilim olduğunu gösterdi ve KON için prediktif bir değer olarak istirahat sırasında KAH'ın önemi vurgulanmıştır[70].

Diyabetik nöropati öncelikle vagus siniri gibi parasempatik sistemin uzun liflerini etkilediği için, kardiyak değişiklikler ilk olarak sempatik tonusta göreceli bir artış ile başlar. Sonraki aşamada sempatik denervasyon gelişmekte, apeksden tabana doğru kalbi etkileyip, kademeli olarak ventrikül fonksiyonunu bozarak kardiyomiyopati ile sonuçlanmaktadır[69].

### **2.3.3. Diyabetik Otonom Nöropatinin Diğer Bulguları**

Solunum kontrol merkezi ve sempatik bronşial innervasyon da otonomik bozukluk nedeniyle tehlikeye girebilir. Hipoksiye karşı hem periferik hem de santral kemosenitivite değişir. Bu bulgunun akciğerde mikrovasküler komplikasyonlar, endokrin bozukluklar, obezite ve hipertansiyon gibi diğer risk faktörleriyle birlikteliği, diyabetik hastada uyku apne sendromunun (UAS) daha yüksek prevalansda görülmesine yol açar[71].

UAS'ın klinik etkileri arasında olan uyku hali nedeniyle yaşam kalitesinde azalma ve ani ölüm riskinde artma olmaktadır[72]. Fujihara ve ark. yaptığı meta analizde, DON olan hastalarda, DON olmayan hastalara göre UAS prevalansının yaklaşık iki kat daha yüksek oranda olduğu belirtilirken, tip 2 DM olan genç hastalarla UAS arasındaki ilişkinin daha dikkat çekici olduğu vurgulanmıştır[73].

Ayrıca, DON diyabetin neden olduğu enterik sinir sisteminin remodelling'inin bir sonucu olarak, gastrointestinal (Gİ) belirtilerle kendini gösterebilir[74]. İnhibitör enterik nöronların kaybı, eksitatör enterik nöronların artışı, duyuusal nöropeptitlerde azalmanın yanı sıra, gastroparezi, özofagus dismotilitesi, kabızlık, ishal, fekal inkontinans veya safra kesesi atonisini indükleyebilir. Genel olarak, gastroparezinin varlığı tip 1 DM ve tip 2 DM hastalarında çok yaygın olan üst Gİ otonom belirtiler (bulantı, kusma, erken doyma, postprandiyal dolgunluk, şişkinlik ve karın ağrısı) ile zayıf korelasyon gösterir. Bununla birlikte, gastrik dismotilitenin, glikoz emilim süresini geciktirerek akut glisemik kontrolde bir etkiye sahip olduğu, öte yandan, akut glisemik dengesizliğin, geçici fonksiyonel gastrointestinal anormalliklere neden olabildiği rapor edilmiştir[75].

Sakral parasempatik liflerin daha erken dönemde hasarlanması, genitoüriner disfonksiyon katkıda bulunur, bozulmuş mesane hissi başlayarak, idrar retansiyonunda artma ile dizüri, noktüri ve tam olmayan mesane boşaltımına neden olur. Motor sempatik ve somatik sinirlerin progresif tutulumu, ani sıkışma hissinden taşma

inkontinansına kadar değişik bulgulara neden olur[65,67]. Mesane disfonksiyonu, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarına yatkınlığın yanı sıra ve uzun vadede böbrek yetmezliği gelişimi için prediktif olabilir.

Diyabetik otonom nöropati; vaskülopati, bağ dokusu hasarı ve diğer psikolojik, endokrin, beslenme ve farmakolojik faktörlerle birlikte erkeklerde erektil disfonksiyon ve retrograd ejakülasyona, kadınlarda cinsel istekte azalma, disparoni veya yetersiz lubrikasyona neden olarak cinselliği etkileyebilir[76-78].

DON'da, otonom pupillomotor fonksiyon ve sudomotor fonksiyon korunmuş değildir. Pupil kontrolündeki sempatik hakimiyet istirahat halinde pupil çapını azaltır[79]. Ter bezi denervasyonu sonucu cilt kuruluğu gelişmesi, tipik ayak ülserasyonlarının gelişimi ile güçlü şekilde ilişkilidir[80].

#### **2.3.4. Diyabetik Otonom Nöropatinin Epidemiyolojisi**

Diyabetik otonom nöropatinin prevalansı, otonomik disfonksiyon tanımlamak için kullanılan farklı kriterlere, farklı tip testlere ve benzeri faktörlere bağlı olarak değişir.

1966-2001 yılları arasında, yetişkin hastaları içeren 15 çalışmadan oluşan bir meta analizde, KON prevalansı %1 ile %90 arasında raporlanırken[81], Dimitropoulos tip 2 DM hastalarında %20-70 tip 1 DM hastalarında %1 ile %90 değişen KON prevalansı bildirmiştir[68].

Öte yandan, toplum temelli nüfus çalışmasında, otonom nöropati prevalansı, bir ya da daha fazla anormal HR değişkenliği test sonuçlarına göre %16.7 olarak saptanmıştır[82, 83]. 1992 yılında, Ziegler ve arkadaşlarının yaptıkları çok merkezli bir çalışmada tip 1 DM ve tip 2 DM hastalarında KON sıklığı sırasıyla (altı otonomik fonksiyon testinden ikiden fazlasında anormal sonuç), %25.3 ve %34.3 olduğu bildirilmiştir[84].

Diyabetik otonom nöropati, aynı zamanda, gecikmiş özefagal geçişi (%50), gastroparezi (%40), ishal (%20) ve kabızlık (%25) ile giden düzensiz bir ince ve kalın bağırsak hareketi gibi Gİ traktusun her bölümünü etkileyen Gİ bozukluklara neden olabilir[81].

Organik cinsel işlev bozukluğunun (erektil disfonksiyon %35-90 ve retrograd ejakülasyon %32) prevalansı da yüksektir. Mesane bozukluğu tip 1 DM'li hastalarda %43-85, tip 2 DM'li hastalarda %25 olarak tespit edilmiş[81].



### **2.3.5. Diyabetik Otonom Nöropatinin Tanısında Kullanılan Testler**

**2.3.5.1. Sempatik Deri Yanıtı:** Sudomotor fonksiyon (veya ter bezi aktivitesi), sempatik sistem ve asetilkolin aracılı postsempatik kolinerjik sinir lifleri ile kontrol edilir. Asetilkolin mikrovasküler cilt akımını ve ter çıkışını artırır. Mikrosirkülatuar kılcal damarlar, vazodilatasyon (hiperemi), deri sıcaklığında artış ve ter çıkışına aracılık eder. Sudomotor disfonksiyon, sudomotor aktivitede azalma olarak tanımlanır. Endotel disfonksiyonunun ateroskleroza predikte etmesine benzer şekilde, sudomotor disfonksiyon olarak bilinen patolojik durum, otonom nöropatinin klinik olarak saptanabilir en erken aşamasıdır. Ayakta kronik ağrı ve/veya karıncalanma ile ilişkili olabilen mikro dolaşım bozukluklarında ve aktif ter bezlerinde C-lifleri yoğunluğunun azalması ile sudomotor fonksiyon etkilenir[85].

Sempatik deri yanıtı (SDY), internal veya eksternal çeşitli uyaranlarla kolayca uyarılabilen, derinin elektrik potansiyelinde geçici bir değişikliktir. Elektrik stimülasyonu tarafından uyarıldığında, ciltte ekrin ter bezleri etkinleşir ve afferent yolunu kalın miyelinli duyu liflerinin, merkezi geçiş ve efferent yolunu sempatik pregangliyonik ve postgangliyonik ince sinir liflerinin oluşturduğu bir refleks ark vasıtasıyla sempatik deri yanıtı oluşur. SDY, karmaşık doğasına rağmen, benzer deri bölgelerinde senkron aktivite gösterdiğinden, bu aktivitenin kesin seviyesini belirlenememesine rağmen sempatik sudomotor aktivitenin varlığını göstermek için kullanılabilir. SDY potansiyellerinin doğru bir şekilde elde edilmesini etkileyen çok sayıda faktör tarif edilmiştir. Bununla birlikte, birçok araştırmacı, polinöropatide otonomik fonksiyonu değerlendirmek, özellikle diyabetik otonom nöropatiyi değerlendirmek için bu tekniği kullanır. SDY'nin tüm sağlıklı bireylerde korunmuş olmasından dolayı SDY potansiyellerinin kaybı patolojik olarak kabul edilir. Birçok araştırma SDY'nin tekrarlayan uyarılarda habitüasyona uğrama eğilimi olduğunu kaydetmiştir. Diyabetik nöropatide özellikle kısa ve miyelinli olan pregangliyonik nöronların kaybı otonom sistemi etkileyerek çeşitli fonksiyonları etkiler. Nöronlarda %50'den fazla kayıp olduğunda semptomlar ortaya çıkar. Bu kayıp, amplitüd azalmasına katkıda bulunabilir ve hastalığın ileri seyrinde, SDY kaybına neden olabilir. Ancak kaybın alt ekstremitelerde daha belirgin olmasının nedeni bununla açıklanamamıştır. Burada, 'dying-back-hipotezi' yararlı olmaktadır. Bu hipotez daha uzun periferik sinirlerin daha kolay hasarlandığını göstermektedir. Postgangliyonik otonomik lifler miyelinsizdir, bu nedenle, sadece akson kaybı olması SDY'de amplitüd

düşmesine neden olabilir. Latans uzaması pregangliyonik miyelinli liflerde meydana gelen değişiklikler, kalın akson veya ter bezi kaybı nedeniyle olabilir[86].

SDY dalga tiplerinin tanımlamaları ve oluşum paternleri ayrıntılı olarak tarif edilmiştir. SDY'nin P ve N olarak sınıflandırılan iki tip dalga formu vardır. P tipi dalga, ilk polariteden veya faz sayısından bağımsız olarak, en büyük pozitif bileşenin, en yüksek negatif bileşenden büyük olduğu dalga tipidir. N tipi dalgada ise baskın olan negatif bileşendir. Tüm SDY'ler P ve N tipteyse sırasıyla P ve N paterni olarak adlandırılır. Ardışık kayıtlar sırasında, her iki tip (P ve N) birlikte bulunuyorsa M paterni olarak adlandırılır[87].

**2.3.5.2. Kantitatif Sodomotor Akson Refleks Testi:** Kantitatif Sodomotor Akson Refleks Testi (KSART), miyelinsiz post ganglionik sudomotor C-liflerinin fonksiyonunu değerlendiren ve asetilkolin iyontoforez yoluyla ekrin ter bezlerinin uyarılmasını içeren bir testtir. Hem KSP hem KSART, üst ve alt ekstremitelerde ince lif fonksiyonunu ölçmekte ve uzunluk bağımlı özellik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda KSART, %59-80 oranında tanı duyarlılığı göstermiştir[88]. Hastalardan, KSART'ı etkileyecek potansiyeli olan antikolinergikler, sempatomimetikler, parasempatomimetikler, fludrokortizon veya diüretikler gibi ilaçları test öncesi en az 48 saat önce kesmeleri istenir. Testte oluşturulan ter üretimi toplanır ve sudorometer cihazı içinde ölçülür. Ön kol, proksimal bacak, distal bacak, ayak olmak üzere dört bölgeden ölçüm yapılır. Çıkan değerler normatif değerlerle karşılaştırılır[89].

**2.3.5.3. Termoregülatör ter testi:** Termoregülatör ter testi, santral ve periferik her iki sudomotor sistemi değerlendirir. Kişinin tüm cildine terlemeyle birlikte renk değiştiren bir indikatör madde sürülür ve sonra özel bir ısı kabiniinde belli bir süre bekletilip anhidroz tespit edilir. İLN'de distal anhidroz beklenir[90].

**2.3.5.4. Kardiyovasküler Otonom Testler:** Son Toronto Konsensus sonucuna göre şu anda KON varlığını değerlendirmek için en hassas ve özel beş yöntem seçilmiştir. Bunlar kalp hızı değişkenliği (KHD) yani elektrokardiyogramda RR aralık oranının incelenmesi, baroreflaks duyarlılığı, kas sempatik sinir aktivitesi, katekolaminlerin plazma seviyelerinin ölçülmesi ve kalp sempatik haritalamadır[91].

Kalp hızı değişkenliği gizlenmiş bileşenleri ile kaotik bir sinyal olarak kabul edilmektedir. KHD, sinüs nodu üzerinde sempatik ve parasempatik aktivitenin bir sonucu olarak ortaya çıkan RR aralıklarının bir salınımı olarak tanımlanabilir. KHD'nin azalmasının hipotezi vagus modülasyonunun supresyonu ve sempatik baskınlığa dayanmaktadır ve yüksek mortalite ve aritmi ile sonuçlanır. Bu durum çok sayıda araştırmalar için temel olarak kullanılmış ve bu ilişki sürekli doğrulanmıştır. KHD ölçümleri spontan bir analiz ile veya deneysel olarak indüklenen RR aralık dalgalanmalarıyla elde edilir. şu anda kabul edilen yöntemler kardiyovasküler otonom refleks testleri (KORT [Deneysel olarak indüklenmiş RR varyasyonları]) ile zaman ve frekans tabanlı (spontan RR varyasyonları) metodlarıdır. Spektral analiz, KHD'ye dönüştürmek için matematiksel bir algoritma (otoregresyon analizi veya hızlı Fourier transformasyonu) kullanır. KHD'nin toplam spektral amplitüdünün üç anahtar frekans banttandır meydana geldiği ortaya konmuştur. Bunlar çok düşük frekans bileşeni VLF (0.01-0.04 Hz), düşük frekans bileşeni LF (0.04-0.15 Hz) ve yüksek frekanslı bileşen HF (0.15-0.5 Hz)'dir. VLF bileşeni termoregülasyon ve terleme (sempatik kontrolü) ile ilişkili vazomotor tonus dalgalanmaları ile ilgilidir. LF bileşeni baroreflaks (vagal modülasyonun sempatik kontrolü) ile ilgilidir. HF bileşeni ise parasempatik kontrol altındadır ve solunum fazları olan inspiryum ve ekspiryumla göre değişkenlik gösteren RR değişkenleri ile ilgilidir.

Ambulatuvar kan basıncı takibi, 24 saatteki kan basıncı paternini değerlendiren güvenilir bir parametre olmasına rağmen, QT aralığı gibi KON teşhisi için yeterince duyarlı olmayan bir testtir ve bu tür testlerin kardiyovasküler otonomik refleks testleri ile değiştirilmesi (B seviyesi öneri) önerilmektedir.

Baroreflaks duyarlılığı, kalp hızı ve kan basıncı bilgilerini birleştirerek kardiyak baroreflaks fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan bir tekniktir. Teorik olarak bu teknik, kardiyovasküler otonom sinir sisteminin iki afferent bölümünü değerlendirir: Bunlar kan basıncı kaynaklı değişikliklere karşılık olarak sempatik ve vagal bölümlerdir. Ancak uygulamada çeşitli teknik zorluklar nedeniyle sadece kardiyovagal bölümün analizi yapılır. Bugüne kadar, KON teşhisi için bu yöntemin duyarlılık ve özgülüğüne dair hiçbir veri yoktur ve teknik finapress yoluyla kan basıncının sürekli izlenmesini gerektirir.

Kas sempatik sinir aktivitesi periferik sempatik sinir sistemi iletimini doğrudan mikronörografi yoluyla değerlendiren (rutin klinik uygulaması mümkün değildir) invaziv bir yöntemdir ve KON tanısı için rutin kullanımı tavsiye edilmez.

Plazma katekolamin seviyesi ölçümünün (adrenalin, noradrenalin ve onun metabolitleri) feokromositoma ve medüller adrenal yetmezlik diğer endokrin patolojilerin ayırıcı tanısında belirgin bir rolü olmasına rağmen KON evreleme veya tanısı için faydalı olduğu henüz kanıtlanmamıştır.

Kardiyak sempatik görüntüleme teknikleri (PET ve SPECT) doğrudan sintigrafi ile sempatik innervasyonu değerlendirmekte ya da sempatik sinir terminalleri tarafından aktif olarak yakalanan radyoaktif işaretli katekolaminleri kullanarak kardiyak sempatik haritalama yapmaktadır. Yüksek maliyeti, referans değerleri, standart metodolojinin bulunmaması ve ayrıca iskemideki duyarlılık şüphesi (çünkü sonuç miyokard perfüzyonuna doğrudan bağlıdır) nedeniyle KON'un rutin tanısı için bu teknikler tavsiye edilmez ve şu anda araştırma alanında sınırlıdır.

Özetle, KON'un erken tanısı DM olan hastalarında şarttır. Tip 2 DM tanısından hemen sonra ve tip 1 DM'de tanıdan 5 yıl sonra KON taranmalıdır. Şu anda KORT, DM olan kişilerde, KON tanısında altın standarttır. KORT derin solunum testi (E:I), Valsalva testi, ortostatik test (30:15) ve ortostatik hipotansiyon (OH) testi olmak üzere dört testten oluşur. Derin solunum testi, Valsalva testi ve ortostatik testte KH değişikliklerine neden olacak manevralar kullanılarak öncelikle parasempatik OSS değerlendirilir (İtalyan Toronto konsensusları tarafından B seviyesi öneri olarak belirlenmiştir). Buna karşılık, OH testi veya yatar ve ayakta pozisyonlarda sistolik kan basıncı değişimi OSS'nin sempatik fonksiyonunu değerlendirir (B seviyesi öneri).

### **2.3.6. Diyabetik Otonom Nöropatinin Önlenmesi**

Yoğun glisemik kontrol, otonomik disfonksiyonu önlemek ya da başlamasını geciktirmek ve ilerlemesini yavaşlatmak için tip 2 DM'li hastalarda tip 1 DM'li hastalara göre daha az etkili bir yol olarak görünmektedir[92]. Tip 2 DM hastalarında otonomik disfonksiyonun önlenmesine dair en iyi sonuçlar, multifaktöryel stratejik tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile elde edilebilir gibi görünmektedir. STENO-2 çalışmasında, davranışçı terapiye (diyet, sigarayı bırakma ve fiziksel egzersiz) dayalı olan multifaktöryel kardiyovasküler risk müdahalesinin ve farmakolojik müdahalenin (hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemiyi kontrol etmek için) tip 2 DM'li ve

mikroalbuminürisi olan hastalarda KON gelişimi ve ilerlemesini geciktirdiğini göstermiştir[93]. 2007 yılında yayınlanan bir derleme, diyabet ve obez olan kişilerde, kilo kaybı ile otonom fonksiyonda gelişme gösterilmiştir[94]. Öte yandan, başka bir derlemede orta derecede dayanıklılık egzersizleri ve aerobik egzersizlerin, tip 1 DM'li ve tip 2 DM'li hastalarda, vücut kitle indeksi (VKİ), kan basıncı, glisemik kontrol ve diyabet süresinden bağımsız olarak kardiyak otonomik fonksiyonu geliştirdiği gösterilmiştir[95].

### **2.3.7. Diyabetik Otonom Nöropatinin Tedavisi**

Diyabetik otonom nöropati klinik olarak belirgin hale geldiğinde, nöropatiyi etkin bir şekilde durduracak veya geriye döndürecek hiçbir tedavi yoktur. En son çalışmalar, yoğun insülin tedavisinin, hem diyabetik periferik nöropati[96] hem DON'un[97] ilerlemesini yavaşlatmada etkin olduğunu doğrulamıştır. Tip 2 DM'de sülfonilüreler, GLP-1 agonistleri, tiazolidindionlar gibi çeşitli antihiperglisemik ilaçların diyabet komplikasyonlarına faydalı etkileri gösterilmiştir. Buna karşılık, metforminin B12 vitamini üzerindeki etkisi nedeniyle nöropatik hasarı kötüleştirdiği görülmüştür[98].

Özellikle, geçtiğimiz yıllarda, dikkatler KON'un sonuçlarına çekilmiştir. KON'un patogenetik yollarına karşı veya onun semptomlarını iyileştirmek için tedavide bir dizi hedef gösterilmiştir. A-lipoik asit veya E vitamini gibi antioksidanların, KHD'ni artırıcı etkisi tartışmalıdır[68]. KHD, antihipertansif ilaçlar (ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, kardiyoselektif beta-blokerler, digoksin ve verapamil) ile tedavi edilebilir[99].

Semptomatik ortostatik hipotansiyon tedavisi yoğun olarak araştırılmıştır. Yaşam tarzı değişikliği, davranış önlemleri ve fiziksel manevralar artık etkili olmadığından, farmakolojik müdahale düşünülmelidir. Sadece alfa-1 adrenerjik agonist olan midodrin, ortostatik hipotansiyon tedavisi için Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration) tarafından onaylıdır. alfa-2 antagonist (klonidin), mineralokortikoid (fluorohidrokorizon), non-selektif beta-blokerler, somatostatin ve analogları (oktreotid), eritropoietin, desmopressin asetat, kolinesteraz inhibitörü (piridostigmin bromid), kafein ve akarboz, sınırlı etkinlikleri olsa da farklı mekanizmalarla semptomları iyileştirmede etkili bulunmuştur[100].

Gastropareziye yönelik olarak sık ve küçük öğünler ve sıvı diyet önerilir. Yemeklerden önce metoklopramid yararlı olabilir. Diyabetik diyarenin bakteriyel kökenli olduğu düşünülüyorsa antibiyoterapi uygulanır. Anormal motiliteden kaynaklandığı düşünülüyorsa loperamid verilebilir. Genitoüriner semptomlara yönelik üroloji konsültasyonuna ihtiyaç olabilir. Nörojenik mesanesi olan hastalara gün içinde sık idrara giderek rezidüel idrar miktarını azaltmaları önerilir. Nörojen mesane semptomları bununla düzelmeyorsa temiz aralıklı kateterizasyon önerilebilir. Erektile disfonksiyon için hasta ürolojiye yönlendirilir ve oral sildenafil, kavernoöz cisimler içine vazodilatatör madde uygulaması yapılabilir ya da penil implant uygulamasına gidilir[101].

Son olarak, kök hücre ve gen tedavisi yeni bir umut olmuştur.

### 3- MATERYAL VE METOD

Çalışmamız 07-09-2015 ile 07-12-2015 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı EMG Laboratuvarı'nda prospektif olarak yürütüldü.

Çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Üniversitesi, Tıp Fakültesi etik kurulundan 28.09.2015 tarihinde, 08 karar numaralı etik kurul onayı (Ek-1) alındı. Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı tüm gönüllülerden, bilgilendirme sonrası imzalı gönüllü onam formları (Ek-2) alındı.

Çalışmaya Endokrin ve Metabolizma polikliniğine çeşitli yakınmalarla başvuran, yaşları 33 ile 65 arasında değişen, American Diabetes Association kriterlerine göre tip 2 DM tanısı almış olan 25'i erken DM (DM süresi 60 ay ve daha az olanlar), 26'sı geç DM (DM süresi 61 ay ve daha fazla olanlar) olmak üzere toplam 51 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak, hasta grubu ile benzer yaş aralığında bulunan herhangi bir nöropatik yakınması olmayan, nörolojik muayeneleri normal olan, nörolojik hastalığı olmayan ve açlık plazma glukozu 100 mg/dl altında olan 51 sağlıklı gönüllü kontrol olgusu dahil edildi.

#### **Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri;**

- 18-70 yaş arasında olmak,
- Amerikan Diyabet Derneği tanı kriterlerine göre tip 2 DM tanısı almış olmak,

#### **Çalışmadan dışlanma kriterleri;**

- 18 yaşından küçük, 70 yaşından büyük olmak
- Gönüllü onam formunu imzalamaması
- Polinöropatiye neden olabilecek başka bir hastalığı, madde ve ilaç kullanımı olması,
- Radikülopati veya pleksopati varlığı
- Nörolojik hastalık varlığı
- Kardiyak ritm bozukluğu olması

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, boy, kilo, VKİ, DM süreleri, insülin kullanımları, oral antidiyabetik kullanımları ve tedavi süreleri belirlendi; nöropatik semptom varlığı,

süresi ve tedavi süresi, sigara ve alkol alımı, retinopati öyküsü, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL) öyküsü, aile öyküleri sorgulandı, tam kan, biyokimya değerleri (BUN, Cr, AST, ALT), HbA1c, Kolesterol, Trigliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol değerleri kaydedildi (Ek-3).

Tüm hastalardan Michigan Nöropati Tarama Enstrümanı (MNTE) (Ek-4) ve Michigan Otonom Semptom Anketlerini (MOSA) (Ek-5) cevaplandırmaları istendi. MNTE, diyabetik distal simetrik periferik nöropatiyi değerlendirmek için kullanılır. MNTE, 15 maddelik bir anket ve inspeksiyon, vibrasyon duyusu, ayak bileği refleksi değerlendirmesini içeren bir alt ekstremite muayenesi olmak üzere iki ayrı değerlendirme içermektedir. Anketi hastalar kendi kendine cevaplar ve toplam skoru elde etmek için cevaplar toplanır. 1-2-3-5-6-8-9-11-12-14-15 sorularına 'evet' yanıtlarının her biri bir puan olarak sayılır. 7. ve 13. sorulara 'hayır' yanıtlarının her biri bir puan olarak sayılır. 4. soru bozulmuş dolaşımın bir ölçüsü ve 10. soru genel halsizlik ölçüsü olarak kabul edilmiş ve skorlama algoritmasına dahil edilmemiştir. 7 puan ve üzeri anormal olarak kabul edilmiştir. 15 sorunun tümü yeni skorlama algoritmasına alınmıştır. MNTE'da muayene sırasında, bir sağlık uzmanı deformite, kuru cilt, kallus, enfeksiyon ve fissür açısından her iki ayağı inceler. Her bir ayaktaki her hangi bir anormallik için 1 puan verilir. Her bir ayak aynı zamanda ülseri açısından incelenir ve her bir ayaktaki ülser için 1 puan verilir. Ayak bileği refleksleri de muayene edilmelidir. Refleks için, ayak pasif konumda ve kasta optimal bir gerilme elde etmek hafifçe dorsifleksiyonda olmalıdır. Bu konumda aşil tendonuna doğrudan refleks çekiciyle vurulur. Aşil refleksi alınıyorsa refleks var denir. Refleks yoksa, hastadan Jendrassic manevrası yapması istenir. Refleks bu durumda mevcut olarak belirlenmişse 0.5 olarak puanlanır. Refleks Jendrassic manevrası ile yok ise, refleks yok olarak kabul edilir ve 1 puan verilir. Vibrasyon duyusu, 128-Hz diyapazon kullanılarak ayak baş parmağının DIF ekleminden dorsumundan test edilir. Gözleri kapalı olan hastadan, diyapozondan gelen titreşimi algılayıp algılamadığı, algılıyorsa titreşimin sonlandığı anı belirtmesi istenir. Genel olarak, muayene eden kişinin elinde tuttuğu diyapazondan gelen titreşimi, normal bir ayak başparmağından 5 saniye daha uzun kendi işaret parmağında hissetmesi gerekir. Muayene eden kişi kendi parmağında 10 sn veya daha fazla süre titreşimi hissediyorsa, vibrasyon duyusu azalmış olarak kabul edilir. Diyapazon titreşimli değilken hastanın basınca ya da başka bir şeye yanıt vermediğinden, titreşime yanıt verdiğinden emin olmak için bir deneme yapılmalıdır. Muayene eden kişi 10 saniyeden



daha az süre kendi parmağında titreşimi algılıyorsa vibrasyon duyusu var, 10 saniye veya daha uzun süre algılıyorsa vibrasyon duyusu azalmış, hasta titreşimi hiç algılamıyorsa vibrasyon duyusu yok denir. Monofilament testinde hastanın ayağının desteklenmesi bu inceleme için önemlidir. Genellikle 10 gr monofilament kullanılır. Muayene eden kişi birinci parmağının sırtında 4-6 dik uygulama yaparak filamentin başlangıçta gergin olduğunu görmelidir. Sonrasında filament ayak başparmağının dorsalinde, tırnak yatağı ile DIF eklemi arasındaki mesafenin ortasına uygulanır. Doğrudan ayak parmağına tutulmaz. Filament, dik ve 1 saniyeden kısa bir süre eşit basınçla uygulanır. Filament büküldüğü zaman 10 gram kuvvet uygulanmış demektir. Gözleri kapalı halde olan hastadan, filament hissettiğinde evet cevabı istenir. On uygulama arasından sekiz doğru yanıt normal olarak kabul edilir. Yedi doğru yanıt azalmış hissi gösterirken hiçbir doğru cevap yoksa filaman hissi yok olarak kabul edilir[102]. (Ek-4). MNTE anketinde  $\geq 7$ , muayenede  $\geq 2,5$  anormal kabul edilir.

MOSA, semptom veya sağlık problemi ile ilgili 12 adet sorudan oluşmaktadır. Anketin birinci bölümünde (Q1a) “Aşağıdaki semptomlardan son 6 ay içinde hiç geçirdiniz mi?” şeklinde sorulurken, 1=Evet 0=Hayır olarak skorlanmakta ve semptomların skoru hesaplanmaktadır. İkinci bölümde ise (Q1b) Q1a'da hastanın cevabı evet ise “Semptomları ne kadar sıklıkta yaşıyorsunuz?” şeklinde sorulmakta ve devam niteliği taşımaktadır. Evet olarak cevaplanan her soru 5 puan üzerinden (1-hiç, 2-çok az, 3-biraz, 4-ılımlı, orta miktarda, 5-çok miktarda) skorlanmakta ve skorlar toplanarak, total semptom etkilerinin skoru Q1b'nin toplamı (0-60 erkekler için, 0-55 kadınlar için) hesaplanmaktadır. Ortostatik belirtiler (baş dönmesi, sersemlik), vazomotor (ayaklarda solukluk, morluk, soğukluk), sekretomotor (ağız, göz kuruluğu), sudomotor (elde terleme fazlalığı ve ayakta terleme azlığı), postprandiyal bulgular (bulantı, kusma, şişkinlik), otonomik diyare, konstipasyon, mesane etkilenimi (idrara kaçırma) ve cinsel problemlerle (ereksiyon zorluğu) ilgili kadınlar için 11 erkekler için 12 maddeden oluşmaktadır (Ek-5).

Fizik muayenede bilateral üst ve alt ekstremitte proksimal ve distal kasları kas gücü değerlendirilmesi, Medical Council Research (MCR) kas gücü puanlamasına göre 5 derece üzerinden değerlendirildi (Ek-6).

Duyu muayenesinde işaret parmağı ve ayak baş parmağından, yüzeysel duyu pamukla, hafif dokunma-derin basıncı duyusu 10 gr monofilaman ile, vibrasyon 128 Hz'lik diyapozon ile, pin-prick toplu iğnenin sivri ve düz ucu ile değerlendirildi.

Nöropatik ağrısı olan olgularda mekanik allodini fırça ile değerlendirildi. Derin duyu işaret parmağı ve ayak baş parmağında eklem pozisyon muayenesi ile değerlendirildi (Ek-6).

Refleks muayesinde bilateral biceps, brakioradial, patella ve aşıl refleksleri değerlendirildi (Ek-6).

Tüm hastalara nöropatik ağrıya yönelik olarak DN4 (Ek-7) anketi uygulandı. Ankete ilişkin yedi öge ve nörolojik muayeneye ilişkin üç öge olmak üzere toplam 10 ögeden oluşmaktadır. Ağrı ile ilişkili yanma, ağrılı üşüme-donma, elektriklenme, anormal duyumla ilgili karıncalanma, iğnelenme, uyuşma, kaşıntı sorgulandı ve ağrılı bölgede kısa nörolojik muayene ile dokunma hipoestezisi, iğne hipoestezi ve dokunsal dinamik allodini değerlendirildi. Puanlamada her pozitif cevaba 1 puan her negatif cevaba 0 puan verilerek toplam skor hesaplandı (Toplam puan aralığı 0-10). Yedi maddelik anket formatında cut-off 3 değeri anormal iken, nöropatik ağrı tanısında toplam skorda cut-off değeri 4'tür.

### **3.1. Elektrofizyolojik Çalışmalar**

Elektrofizyolojik çalışmalar, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı EMG Laboratuvarında, Neurosoft EMG cihazı (Neuro-MEP-Micro, Neurosoft medical diagnostic equipment, Ivanovo, Russia) ile gerçekleştirildi. Elektrofizyolojik çalışmalar tüm hasta ve sağlıklı gönüllülere uygulandı.

#### **3.1.1. Sinir iletim çalışmaları**

Yüzeysel disk elektrotlar kullanarak sol üst ekstremitede (ÜE) median ve ulnar motor sinir iletim çalışmaları, yüzük elektrotlar kullanılarak median, ulnar, radial duyu sinir iletim çalışmaları yapıldı. Yüzeysel disk elektrotlar ile sağ alt ekstremitede posterior tibial ve peroneal motor sinir iletim çalışmaları ile sural, süperfisiyal peroneal ve dorsal sural duyu sinir iletim çalışmaları yapıldı. Ölçümler yapılırken olguların ekstremitte cilt sıcaklığının 31-34 °C olmasına dikkat edildi.

Motor sinir iletim çalışmalarında N.medianus bilek ve dirsekten uyarılarak abduktör pollicis brevis (APB) kasından, N.ulnaris bilek ve dirsek bölgesinden uyarılarak abduktör digiti minimi kasında, N.tibialis posterior iç malleolden ve diz ardından uyarılarak abduktör hallusis kasından ve N.peronous profundus bilek, fibula

başı ve popliteal fossa uyarılarak ekstensor digitorum brevis kasından bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) kaydedildi. Motor sinir iletim çalışmalarında BKAP amplitüdü, distal latans, sinir iletim hızı değerlendirildi. Patoloji saptandığında karşı ekstremitede de sinir ileti çalışmaları yapıldı.

Duysal sinir iletim çalışmalarında, üst ekstremitede bilekten ve avuç içinden uyarı ile parmaktan kayıtlı median sinir, bilekten uyarı ve 5. parmaktan kayıtlı ulnar sinir, ön koldan uyarı ve 1. parmaktan kayıtlı radial sinir duysal yanıt distal latansları ve duysal sinir aksiyon potansiyelleri ölçüldü. Alt ekstremitede (AE) kruristen uyarı ve lateral malleolün posteriorundan kayıtlı sural sinir, kruristen uyarı ve lateral malleolün anteriorundan kayıtlı süperfisial peroneal sinir, lateral malleolün posteriorundan uyarı ve ayak dorsalinde 4. ve 5. ayak parmağının birleşim hattından kayıtlı dorsal sural sinir duysal yanıt distal latansları ve duysal sinir aksiyon potansiyelleri ölçüldü. Patoloji saptandığında karşı ekstremitede de sinir ileti çalışmaları yapıldı.

F yanıtları üst ekstremitede ulnar ve median ve alt ekstremitede posterior tibial ve peroneal sinirlerden kaydedildi. En az on beş F yanıtı kaydedilerek minimal F yanıtı latansı değerlendirildi.

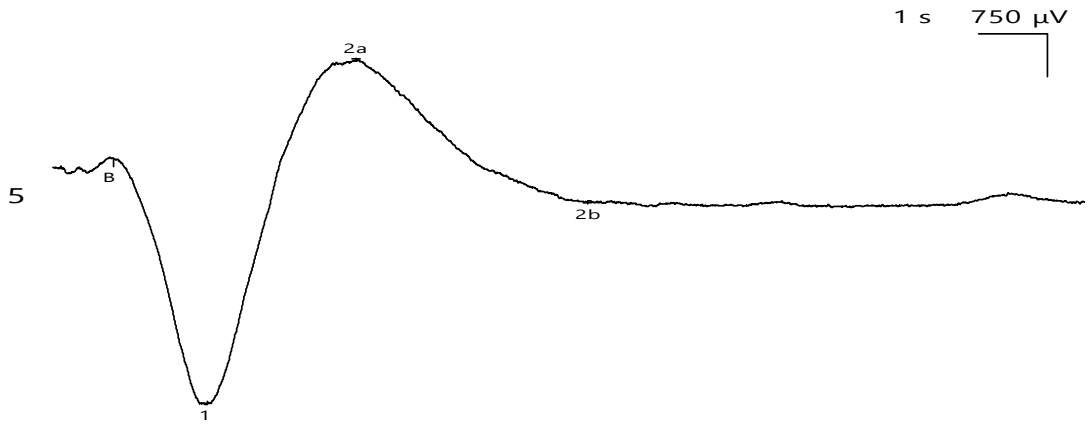
Tüm duysal sinirler antidromik olarak değerlendirildi. Motor sinir ileti çalışmaları için filtreler 5 Hz-10 kHz, duyarlılık 1 mV ve süpürme hızı ise 50 ms olarak ayarlandı. Duyusal çalışmalar için ise filtreler 5 Hz-2 kHz, duyarlılık 10 µV ve süpürme hızı 20 ms olarak ayarlandı. Motor ve duysal sinir iletimleri değerlendirilirken, sinirin değerlendirildiği ekstremiteye toprak elektrot bağlandı. Tüm değerler laboratuvarımızda kullandığımız normal değerlerimize göre yorumlandı.

Oh tarafından tanımlanmış olan polinöropati protokolüne göre; bir üst ekstremitede median motor ve duyu (parmak-bilek, bilek-dirsek) çalışması, bir alt ekstremitede posterior tibial, peroneal sinir motor iletim ve iki tarafta sural sinir iletim çalışmalarının yapılması gerekir[103]. En az iki sinirde hızda yavaşlama veya aksiyon potansiyelinin küçük amplitüdü olması veya elde edilememesi elektrofizyolojik olarak polinöropati olarak tanımlandı[104].

### **3.1.2. R-R İnterval Değişkenliği (RRIV) (Derin solunuma kalp hızı yanıtı)**

Hastalardan kayıt öncesi ağır fiziksel aktivite ve kafeinli içeceklerden kaçınmaları istendi. Hastalar 15 dk dinlenme periyodu sonrasında kayda alındı. Kayıt için disk elektrotlardan aktif elektrot sağ el dorsaline referans elektrot sol el dorsaline,

toprak elektrot ise sol alt ekstremiteye bağlandı. EMG cihazının filtreleri 1 Hz-50 Hz'e ayarlandı. Duyarlılık QRS kompleksinin büyüklüğüne göre genellikle 100 $\mu$ V, süpürme hızı 2 s olarak ayarlandı. İlk etapta hastaların supin pozisyonda dinlenim halinde QRS kompleksleri 60 sn boyunca kaydedildi ve KHD'nin toplam spektral amplitüdünü oluşturan yüksek frekanslı bileşen HF (parasempatik kontrol) ve düşük frekans bileşeni LF (sempatik kontrol) yüzdeleri belirlendi. İkinci etapta hastalardan 60 sn boyunca, 5 s inspiryum ve 5 s ekspiryumdan oluşan, toplam 10 saniyelik sikluslarla art arda 6 kez derin solunum yapması istendi ve HF, LF yüzdeleri belirlendi. HF bileşeni parasempatik kontrol altındadır ve solunum fazları olan inspiryum ve ekspiryuma göre değişkenlik gösteren RR değişkenleri ile ilgilidir. Ekspiryum-İnspiryum Oranı (E/İ) da kardiyak otonom nöropati hakkında bilgi verir.



Manus  
sağ, Manus

**Şekil 3.1.** Sağlıklı bir bireyin üst ekstremitte SDY trasesi

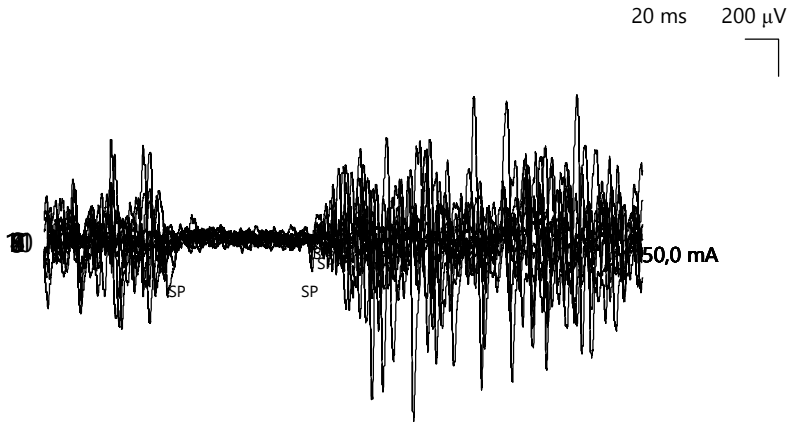
### 3.1.3. Sempatik deri yanıtları

Sempatik deri yanıtı (SDY) kayıtlanırken kayıtlamanın yapıldığı ortamın ısısının 23- 25°C arasında olması ve sessiz olması sağlandı. EMG cihazının filtreleri 0,2 Hz-20 Hz'e, duyarlılık 500  $\mu$ V ve süpürme hızı 10 s olarak ayarlandı. Sol üst ve sağ alt ekstremitelerden kayıt alındı. Palmar SDY kaydı için disk elektrotlardan aktif elektrot avuç içine referans elektrot el dorsaline yerleştirildi ve sağ el bileğinde median sinir trasesi üzerinden duyu eşliğinin 8-15 katı şiddetinde stimulus verildi. Plantar SDY kaydı için ise aktif elektrot ayak tabanı medialine, referans elektrot ayak dorsaline yerleştirildi ve sol ayak bileğinde posterior tibial sinir üzerinden duyu eşliğinin 8-15 katı şiddette

stimulus verildi. SDY'nin kayıtlanması sırasında sık rastalanan habitüasyondan kaçınmak için stimulus en az 30-60 saniyelik düzensiz aralıklarla, akım süresi 0,5 ms olarak verildi. Sol üst ve sağ alt ekstremiteden 5 ardışık SDY kaydı alındı. Elde edilen sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüdüleri belirlendikten sonra üst ve alt ekstremitede için bu değerlerin ortalaması alındı. SDY latansı, stimulus başlangıcından ilk defleksiyonun başlangıcına kadar olan süre, SDY amplitüdü ise tepeden tepeye ölçüldü.

### 3.1.4. Kutanöz sessiz periyot çalışması

Hasta ve sağlıklı tüm bireylerin sol üst ve sağ alt ekstremitelerinde KSP kaydedildi. KSP kaydı için EMG cihazının filtreleri 5 Hz-10 kHz, duyarlılığı 100  $\mu$ V ve süpürme hızı 360 ms olarak ayarlandı.



**Şekil 3.2.** Sağlıklı bir bireyin APB kasından elde edilen KSP traselerinin süperimpoze görüntüsü

Üst ekstremitede KSP kaydı için disk elektrotlardan aktif olan abduktor pollicis brevis kası üzerine referans elektrot kasın tendonuna yerleştirildi. Elektriksel stimulus ikinci parmak median duyuşal sinir üzerinden verildi. Hastalardan maksimum kuvvetin yaklaşık %50-60'ı kadar baş parmak abdüksiyonu yapmaları istendi. Kontraksiyonu sabitlemek için istemli kasılma esnasında ekrandaki traselerin görüntüsüne dikkat edildi. Hasta istemli kası yaparken median dijital sinire 50 mA şiddetinde, 0,5 ms süresince elektriksel uyarılar verildi ve KSP elde edildi. En az 10 ardışık uyarı verildi ve elde edilen yanıtlar süperempoze edildi.

Alt ekstremitede de aynı şekilde kayıt için disk elektrotlardan aktif olan tibialis anterior kası üzerine referans elektrot kasın tendonuna yerleştirildi. Elektriksel stimulus lateral malleolun posteriorundan sural duyuşal sinir üzerinden verildi. Hastalardan maksimum kuvvetin yaklaşık %50-60'ı kadar ayak bileği dorsifleksiyonu yapmaları

istendi. Kontraksiyonu sabitlemek için istemli kasılma esnasında ekrandaki traselerin görüntüsüne dikkat edildi. Hasta istemli kası yaparken sural duyuşal sinire 50 mA şiddetinde, 0,5 ms süresince elektriksel uyarılar verildi ve KSP elde edildi. En az 10 ardışık uyarı verildi ve elde edilen yanıtlar süperempoze edildi. Süperempoze sessiz periyot trasesinde elektromiyografik sessizliğin başladığı ve bittiği yerler belirlendi ve bu noktalardan KSP latans ve süreleri hesaplandı.

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows (versiyon 17.0, SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Sayısal değişkenlerin analizlerinde aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri, sayısal olmayan değişkenlerin analizlerinde yüzde oranları kullanıldı. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişki korelasyon analizi ile test edildi. Verilerin karşılaştırılmasında iki grup karşılaştırılması için t-testi, ikiden fazla grup karşılaştırılması için ANOVA testi kullanıldı. Sayısal olmayan değişkenlerin dağılımlarını araştırmak için Ki-Kare testi kullanıldı.  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya 07-09-2015 ile 07-12-2015 tarihleri arasında, yaşları 33 ile 65 arasında değişmekte olan, DM tanısı ile izlenen 51 hasta ve nöropatik şikayeti olmayan 51 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 102 hasta dahil edildi. Hastalar, erken ve geç DM olmak üzere iki grup altında incelenmiştir (Tablo 4.1)

**Tablo 4.1:** Olguların demografik verileri

Parametre	Erken DM	Geç DM	Kontrol	P değeri
Sayı	25 (%24,51)	26 (%25,49)	51 (%50,00)	
Yaş	49,72 ±11,39	56,07±8,89	47,98±6,48	0,001
VKİ	31,15±6,04	32,04±6,06	30,22±4,13	>0,05
Dm süresi (ay)	45,96±31,95	191,07±62,66	-	<0,001*
Dm tedavi süresi	41,16±31,44	189,69±63,04	-	<0,001*
Nöropati semptom süresi	20,44±26,41	55,26±63,75	-	0,015*
Nöropati tedavi süresi	3,40±10,6	8,30±24,42	-	>0,05*

\*t-testi

**Tablo 4.2:** Eşlik eden bulgular

Parametre	Erken DM	Geç DM	P değeri
Hipertansiyon	12	21	0,014*
Hiperlipidemi	13	18	>0,05*
Retinopati	4	10	0,072*
Nöropati tedavisi alanlar	5	3	>0,05**

\*Ki-kare testi, \*\*Fisher exact testi

Olguların demografik verileri ve eşlik eden bulguları tablo 4.1 ve 4.2’de verilmiştir. Erken DM grubu yaş ortalaması 49,72 ±11,39, geç DM grubu yaş ortalaması 56,07±8,89 ve kontrol grubu yaş ortalaması 47,98±6,48 olarak saptandı. Gruplar arası yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). Yaştaki anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında bulundu (p=0,001).

Çalışmaya alınan olguların 75’i (%73,5) kadın, 27’si (%26,5) erkek cinsiyette idi. Erken DM grubundaki olguların 15’i (%60) kadın, 10’u (%40) erkek, geç DM grubundaki olguların 20’si (%76,9) kadın, 6’sı (%23,1) erkek ve kontrol grubundaki

olguların 40'ı (%78,4) kadın, 11'i (%21,6) erkek cinsiyette idi. Gruplar arası cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak fark saptanmadı ( $\chi^2=3,135$ ,  $p>0,05$ ).

Erken DM grubu ile geç DM grubu ve kontrol grubu VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Erken ve geç DM grupları arasında DM süresi istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). DM süresi ile nöropati semptom süresi, nöropati tedavi süresi, retinopati, MNTE 1. ve 2. Kısım, MOSA Q1a, MOSA Q1b, DN4, AE KSP latansı arasında pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ), ÜE SDY amplitüdü, AE SDY amplitüdü, AE KSP süresi, RR max/min ve E/İ indeksi arasında negatif korelasyon ( $p<0,05$ ) saptandı.

Erken ve geç DM grupları arasında DM tedavi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ). Nöropati semptom süresi erken ve geç DM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). Erken DM grubunda 5 hasta, geç DM grubunda 3 hasta nöropati tedavisi almaktaydı. Erken DM ve geç DM grupları arasında nöropati semptom süresi istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,015$ ).

Erken DM grubundaki olguların %48'inde hipertansiyon, %52'sinde hiperlipidemi %16'sında retinopati mevcuttu. Geç DM grubundaki olguların %80,7'sinde hipertansiyon, %9,2'sinde hiperlipidemi %38,4'ünde retinopati mevcuttu. Erken ve geç DM grupları arasında hipertansiyon açısından anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,014$ ).

**Tablo 4.3:** Olguların DM tedavileri

Parametre	Erken DM	Geç DM	P değeri
OAD	10	9	>0,05 ki kare
İnsülin	15	17	

Olguların DM tedavileri tablo 4.3'te verilmiştir. Erken DM ve geç DM grupları arasında DM tedavi çeşidi (OAD, insülin) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4.4:** Olguların laboratuvar değerleri

Parametre	Erken DM	Geç DM	Kontrol	P değeri
HbA1c	8,82±2,21	9,06±2,04	-	>0,05 * t-test
Kreatinin	0,68±0,12	0,76±0,27	0,66±0,13	>0,05
Total kolesterolu	185,84±43,32	192,42±40,99	165,45±20,04	0,002
LDL kolesterolu	122,16±39,04	114,34±34,23	97,31±16,30	0,001
Trigliserid	178,64±106,74	190,76±158,38	100,88±40,06	<0,001



Olguların laboratuvar değerleri tablo 4.4'te verilmiştir. Erken ve geç DM grupları arasında ortalama HbA1c değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Üç grup arasında ortalama serum kreatinin değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Geç DM ve kontrol grubu serum total kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,01$ ). Erken DM ve kontrol grubu serum LDL kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,015$ ). Geç DM ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte p değeri fark anlamlılığa yakındı ( $p=0,066$ ). Erken DM ve geç DM ile kontrol grubu arasında serum trigliserid değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0,005$ ,  $p=0,025$ ).

**Tablo 4.5:** Olguların anket skorları

Parametre	Erken DM	Geç DM	Kontrol	P değeri
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
<b>MNTE 1. Kısım puan</b>	4,40±2,14	5,23±2,55	0,39±0,75	<0,001
<b>MNTE ≥ 7 hasta sayısı</b>	3	9	-	0,057*
<b>MNTE &lt; 7 hasta sayısı</b>	22	17	-	
<b>MNTE ≥ 2,5</b>	10	19	-	0,017**
<b>MNTE &lt; 2,5</b>	15	7	-	
<b>MOSA Q1a</b>	5,80±2,23	6,69±1,84	0,33±0,62	<0,001
<b>MOSA Q1b</b>	17,44±7,47	21,61±6,67	0,64±1,21	<0,001
<b>DN4 puanı</b>	4,00±2,59	4,69±2,57	0,31±0,70	<0,001
<b>DN4 ≥ 4</b>	14	17	-	>0,05**
<b>DN4 &lt; 4</b>	11	9	-	

\*Fisher exact testi, \*\* Ki-kare testi

Olguların anket skorları tablo 4.5'te verilmiştir. Gruplar arasında MNTE 1. kısım puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P<0,001$ ). Bu farklılık erken ve geç DM grup ile kontrol grubu arasında idi. (Sırasıyla  $p=0,001$   $p=0,001$ ). MNTE ≥ 7 olan hasta sayısı erken ve geç dm grupları arasında anlamlılığa yakın olarak saptandı (ki-kare,  $p=0,057$ ). MNTE 1. kısım puanı ile DM süresi, nöropati semptom süresi, MNTE 2. Kısım, MOSA Q1a, MOSA Q1b, DN4, AE SDY latansı, AE KSP latansı ile pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ), ÜE SDY amplitüdü, AE SDY amplitüdü, RR max/min ve E/İ indeksi ile negatif korelasyon ( $p<0,05$ ) saptandı.

Gruplar arasında MNTE 2. kısım puan ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P<0,001$ ). Bu farklılık erken ve geç DM grubu ile kontrol grubu arasında sırasıyla  $p=0,001$ ,  $p=0,001$  iken erken ve geç DM arasında  $p=0,018$  düzeyindeydi. MNTE ≥ 2,5 olan hasta sayısı erken ve geç dm grupları arasında anlamlı

olarak saptandı (ki-kare,  $p=0,017$ ). MNTE 2. kısım puanı ile DM süresi, nöropati semptom süresi, MNTE 1. Kısım, MOSA Q1a, MOSA Q1b, DN4 ile pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ), ÜE SDY amplitüdü, RR max/min ve E/İ indeksi ile negatif korelasyon ( $p<0,05$ ) saptandı.

Gruplar arasında MOSA Q1a ve Q1b skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P<0,001$ ). Bu anlamlılık kontrol grubu ile diğer gruplar arasında idi ( $p<0,001$ ). Erken ve geç DM gruplar kendi arasında MOSA Q1a açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) ancak MOSA Q1b açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ( $p=0,04$ ). MOSA Q1a skoru ile DM süresi, nöropati semptom süresi, MNTE 1. ve 2. Kısım, MOSA Q1b, DN4, AE SDY latansı, AE KSP latansı ile pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ), ÜE ve AE SDY amplitüdü, AE KSP süresi, RR max/min ve E/İ indeksi ile negatif korelasyon ( $p<0,05$ ) saptandı.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 25 erken DM olgusunun 14'ünde, 26 geç DM olgusunun 17'sinde, DN4 anketine göre nöropatik ağrı olduğu saptandı. Gruplar arasında DN4 skorunda anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Bu anlamlılık kontrol grubu ile diğer gruplar arasında idi ( $p<0,001$ ). Erken ve geç DM gruplar kendi arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). DN4 skoru  $\geq 4$  olan ve olmayan olgular açısından değerlendirildiğinde erken ve geç DM grupları arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

MNTE 1.kısım MNTE 2.kısım değerlendirmeleri, MOSA Q1a ve Q1b skorlamaları, DN4 anketi ile median, ulnar, peroneal, tibial sinirlerin distal latansları, F dalga latansları ve median, sural, süperfisiyal peroneal, dorsal sural sinirlerin duyu latansları ile pozitif korelasyon saptanırken, median motor ve duyu, ulnar motor ve duyu, peroneal, tibial, sural, süperfisiyal peroneal, dorsal sural sinirlerin amplitüd ve hızı ile negatif korelasyon saptandı.

Üst ve alt ekstremitte SDY yanıtlarının latans ve amplitüdüleri tablo 4.6'da verilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunun tamamında üst ve alt ekstremitelerde, erken ve geç DM gruplarının tamamında üst ekstremitte SDY elde edildi. Erken DM grubunda 2, geç DM grubunda 6 olguda alt ekstremitte SDY elde edilemedi. Gruplar arasında ÜE SDY latansında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaz ( $p>0,05$ ) iken, ÜE SDY amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Bu anlamlılık erken ve geç DM grupları ile kontrol grubu arasında idi ( $p<0,001$ ). Gruplar arasında AE SDY latansında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Bu anlamlılık erken DM

grubu ile kontrol grubu arasında idi ( $p<0,001$ ). AE SDY amplitüdü açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Bu anlamlılık erken ve geç DM grupları ile kontrol grubu arasında idi ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.6:** Üst ve alt ekstremitelerde SDY yanıtlarının latans ve amplitüdüleri

Parametre	Erken DM	Geç DM	Kontrol	P değeri
ÜE SDY latansı (msn)	1,36±0,34	1,47±0,27	1,32±0,27	>0,05
ÜE SDY amplitüdü (mV)	4,20±2,98	3,95±2,60	7,97±3,52	<0,001
AE SDY latansı (msn)	2,15±0,39	1,83±0,57	1,68±0,37	<0,001
AE SDY amplitüdü (mV)	2,45±1,82	1,75±1,24	4,27±1,07	<0,001

ÜE SDY latansı ile ulnar distal latans, ulnar F dalga latansı ile pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ) saptandı. ÜE SDY amplitüdü ile median motor ve duyu amplitüdü, ulnar motor ve duyu amplitüdü, tibial, sural amplitüd ve ulnar, peroneal, tibial, median ve ulnar duyu hızları ile pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ) var iken, median, ulnar, peroneal ve tibial F dalga latansları ile negatif korelasyon ( $p<0,05$ ) vardı. ÜE SDY amplitüdü ile AE SDY amplitüdü ve E/İ indeksi arasında pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ) mevcuttu. ÜE SDY latansı E/İ indeksi arasında zayıf negatif korelasyon ( $p<0,05$ ) vardı.

AE SDY latansı ile tibial latans arasında zayıf pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ), tibial hız ve sural hız ile zayıf negatif korelasyon ( $p<0,05$ ) saptandı. AE SDY amplitüdü ile çalışılan motor ve duyu sinirlerin amplitüdü ve hızı arasında pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ) vardı.

**Tablo 4.7:** Üst ve alt ekstremitelerde KSP süre ve latansları

Parametre	Erken DM	DM	Kontrol	P değeri
ÜE KSP latansı (msn)	64,29±15,75	67,43±19,35	61,38±13,61	>0,05
ÜE KSP süresi (msn)	66,27±18,04	73,99±21,55	71,34±13,90	>0,05
AE KSP latansı (msn)	98,14±13,96	99,77±17,97	88,64±6,63	<0,001
AE KSP süresi (msn)	62,46±25,31	48,98±14,68	67,82±12,25	<0,001

Üst ve alt ekstremitelerde KSP süre ve latansları tablo 4.7’de verilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunun ve geç DM grubunun tamamında üst ekstremitelerde KSP elde edilebilirken, erken DM grubunda 1 hastada KSP elde edilemedi. Gruplar arasında ÜE KSP latansında ve süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Sağlıklı kontrol grubunun tamamında alt ekstremitelerde KSP elde edilebilirken, erken

DM grubunda 2, geç DM grubunda 5 hastada KSP elde edilemedi. Gruplar arasında AE KSP latans ve süre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Bu anlamlılık latans açısından erken ve geç DM grupları ile kontrol grubu arasında idi (sırasıyla  $p=0,013$ ,  $p=0,033$ ). Kontrol grubunda KSP süresi  $67,82\pm12,25$  ms iken erken DM grubunda  $62,46\pm25,31$  ms, geç DM grubunda  $48,98\pm14,68$  ms olarak saptandı. Anlamlılık süre açısından geç DM grubu ile kontrol grubu arasında idi ( $p<0,001$ ).

ÜE KSP latansı ile çalışılan tüm sinirlerin F dalga latansları ve sural sinir ile süperfisiyal peroneal sinir latansı arasında pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ) saptandı. ÜE KSP süresi ile EMG bulguları arasında korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ). ÜE KSP latansı ile ÜE KSP süresi arasında negatif korelasyon ( $p<0,05$ ) mevcuttu. ÜE KSP süresi ile AE KSP süresi arasında pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ) mevcuttu.

AE KSP latansı ile çalışılan tüm sinirlerin F dalga latansı ve sural sinir latansı arasında pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ), çalışılan tüm sinirlerin hızı ile negatif korelasyon saptandı ( $p<0,05$ ). AE KSP süresi ile alt ekstremitede özellikle tibial, sural ve süperfisiyal peroneal sinirlerinin hızları ve amplitüdü ile pozitif korelasyon ( $p<0,05$ ), tibial sinirin F dalga latansı ile negatif korelasyon ( $p<0,05$ ) saptandı.

AE KSP latansı ile AE KSP süresi ve RR max/min arasında negatif korelasyon ( $p<0,05$ ), AE KSP süresi ile ÜE KSP süresi arasında zayıf pozitif ( $p<0,05$ ), ÜE KSP latansı ile güçlü negatif korelasyon ( $p<0,05$ ) saptandı.

**Tablo 4.8:** Kalp hızı değişkenliği

Parametre	Erken DM	Geç DM	Kontrol	P değeri
HR istirahat	80,06±13,64	80,14±11,76	73,25±7,72	0,006
SDNN istirahat	25,41±18,98	17,13±5,72	29,15±11,92	0,001
RMSSD istirahat	16,71±15,59	13,48±7,68	23,45±11,54	0,002
R-R max/min	1,13±0,10	1,11±0,07	1,17±0,07	0,017
E/İ İndeksi	1,18±0,15	1,14±0,11	1,24±0,12	0,005
HF istirahat	30,56±15,14	38,53±20,58	49,84±18,26	<0,001
LF istirahat	69,44±15,14	61,46±20,58	50,15±18,26	<0,001

Kalp hızı değişkenliğine ait parametreler tablo 4.8'de verilmiştir. Gruplar arasında E/İ indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,005$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol grubu arasında idi ( $p=0,006$ ). Geç DM grubunda E/İ indeksinin kontrol grubuna göre azalmış olduğu gözlemlendi.

Gruplar arasında RR max/min oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,017$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol grubu arasında idi ( $p=0,016$ ).

RR max/min ve E/İ indeksi ile trigliserid düzeyi arasında zayıf negatif korelasyon ( $p<0,05$ ) tespit edildi.

**Tablo 4.9:** Üst ekstremitte motor sinir iletim çalışmaları

Parametre	Erken DM	Geç DM	Kontrol	P değeri
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Median sinir distal latansı (msn)	3,69±0,62	4,26±0,91	3,56±0,63	<0,001
Median sinir BKAP amplitüdü (mV)	8,61±2,30	6,84±2,40	9,18±3,18	0,003
Median sinir ileti hızı ( m/s)	52,02±4,34	51,5±7,15	55,03±4,26	0,008
Ulnar sinir distal latans (msn)	2,70±0,27	2,92±0,33	2,68±0,28	0,004
Ulnar sinir BKAP amplitüdü (mV)	8,03±1,82	6,85±1,91	8,02±1,85	0,025
Ulnar sinir ileti hızı (m/s)	60,68±6,47	59,06±5,57	63,91±3,90	<0,001

Üst ekstremitte motor sinir iletim çalışmalarına ait veriler tablo 4.9’da verilmiştir. Gruplar arasında median sinir distal latansında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P<0,001$ ). Post hoc analizinde farklılığın geç DM grubu ile kontrol grubu arasında ( $<0,001$ ) ve erken ile geç DM grubu arasında  $p=0,015$  idi. Gruplar arasında median sinir BKAP amplitüdü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,003$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM ile kontrol grubu arasında idi ( $p=0,002$ ). Erken ve geç DM grupları arasındaki p değeri ise anlamlılığa yakın idi ( $p=0,067$ ). Gruplar arasında median sinir ileti hızında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,008$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM ile kontrol grubu arasında idi ( $p=0,016$ ). Erken DM grubu ile kontrol grubu arasında ise anlamlılığa yakın değer mevcuttu ( $p=0,05$ ).

Gruplar arasında ulnar motor sinir distal latansında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,004$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM ile kontrol grubu arasında  $p<0,004$  iken erken ile geç DM grubu arasında  $p=0,028$  idi. Gruplar arasında ulnar motor sinir BKAP amplitüdüde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,025$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM ile kontrol grubu arasında  $p=0,029$  iken erken ile geç DM grubu arasında  $p=0,066$  idi. Gruplar arasında ulnar motor sinir ileti hızında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM ile kontrol grubu arasında idi ( $p=0,001$ ).

**Tablo 4.10:** Alt ekstremite motor sinir iletim çalışmaları

Parametre	Erken DM	Geç DM	Kontrol	P değeri
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Peroneal sinir distal latans (msn)	4,10±0,58	3,95±0,88	3,80±0,65	>0,05
Peroneal sinir BKAP amplitüdü (mV)	3,81±1,93	3,34±1,84	5,44±3,27	0,004
Peroneal sinir ileti hızı (m/s)	46,04±5,12	43,88±4,37	49,98±3,18	<0,001
Tibial sinir distal latans (msn)	3,81±0,73	3,97±0,96	3,50±0,55	0,021
Tibial sinir BKAP amplitüdü (mV)	8,08±4,11	7,05±3,87	10,45±4,05	0,002
Tibial sinir ileti hızı (m/s)	44,36±6,41	42,22±5,40	48,86±4,94	<0,001

Alt ekstremite motor sinir iletim çalışmalarına ait veriler tablo 4.10'da verilmiştir. Gruplar arasında peroneal motor distal sinir latansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Gruplar arasında peroneal motor sinir amplitüdü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,004$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,008$  iken erken DM grubu ve kontrol arasında  $p=0,04$  idi. Gruplar arasında peroneal motor sinir hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında  $p<0,001$  iken erken DM grubu ve kontrol arasında  $p=0,004$  idi. Peroneal sinir iletimi geç DM grubunda 4 hastada elde edilemedi.

Gruplar arasında tibial motor distal sinir latansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,021$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında idi ( $p=0,024$ ). Gruplar arasında tibial motor sinir amplitüdü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,002$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,003$  iken erken DM grubu ve kontrol arasında  $p=0,046$  idi. Gruplar arasında tibial motor sinir hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında  $p<0,001$  iken erken DM grubu ve kontrol arasında  $p=0,003$  idi. Tibial sinir iletimi geç DM grubunda 2 hastada elde edilemedi.

Üst ekstremite duyu sinir iletim çalışmalarına ait veriler tablo 4.11'de verilmiştir. Gruplar arasında median sinir avuç içi latansı, avuç içi hız ve avuç içi-bilek segmenti duyu latansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P>0,005$ ). Gruplar arasında median sinir bilek segmenti duyu amplitüdü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında  $p<0,001$ , erken DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,027$  iken erken ve

geç DM grupları arasında  $p=0,049$  idi. Gruplar arasında median sinir bilek segmenti duyu hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,004$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,003$  iken erken ve geç DM grupları arasında  $p=0,033$  idi. Geç DM grubunda 2 hastada median sinir avuç içi distal latans ve hız elde edilemedi.

**Tablo 4.11:** Üst ekstremitte duyu sinir iletim çalışmaları

Parametre	Erken DM	Geç DM	Kontrol	P değeri
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Median sinir avuç içi duyu latansı (msn)	1,14±0,15	1,17±0,15	1,12±0,11	>0,05
Median sinir avuç içi-bilek duyu latansı (msn)	2,84±0,54	3,15±0,89	2,80±0,53	>0,05
Median sinir DSAP amplitüdü (mV)	22,71±10,24	15,55±8,24	29,56±11,92	<0,001
Median sinir avuç içi ileti hızı ( m/s)	62,02±7,41	61,36±7,89	63,70±5,48	>0,05
Median sinir bilek ileti hızı ( m/s)	44,14±10,25	36,89±9,36	45,10±10,49	0,004
Ulnar sinir duyu latans (msn)	2,10±0,23	2,27±0,35	2,07±0,20	0,006
Ulnar sinir DSAP amplitüdü (mV)	20,41±9,69	18,41±11,97	31,18±12,41	<0,001
Ulnar sinir ileti hızı (m/s)	58,50±6,62	53,82±6,85	59,09±4,81	0,001
Radial sinir duyu latans (msn)	2,06±0,19	2,18±0,29	2,09±0,21	>0,05
Radial sinir DSAP amplitüdü (mV)	9,71±3,21	7,86±2,69	10,10±3,25	0,014
Radial sinir ileti hızı (m/s)	58,94±5,14	55,86±7,08	58,01±5,76	>0,05

Gruplar arasında ulnar duyu sinir latansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,006$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,005$  iken erken ve geç DM grupları arasında anlamlılığa yakın  $p=0,053$  idi. Gruplar arasında ulnar duyu sinir amplitüdü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında  $p<0,001$  iken erken ve kontrol DM grupları arasında  $p=0,001$  idi. Gruplar arasında ulnar duyu sinir hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,001$  iken erken ve geç DM grupları arasında  $p=0,014$  idi.

Gruplar arasında radial duyu sinir latansı ve sinir hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,005$ ). Gruplar arasında radial duyu sinir amplitüdü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,014$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,011$  idi. Radial duyu sinir iletimi erken ve geç DM gruplarında birer hastada elde edilemedi.

**Tablo 4.12:** Alt ekstremitte duyu sinir iletim çalışmaları

Parametre	Erken DM	Geç DM	Kontrol	P değeri
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Sural sinir duyu latans (msn)	2,33±0,53	2,36±0,36	2,11±0,42	0,041
Sural sinir DSAP amplitüdü (mV)	8,85±4,91	6,46±3,75	13,12±7,83	<0,001
Sural sinir ileti hızı (m/s)	47,50±7,39	48,55±8,17	54,41±6,17	<0,001
Süperfisial peroneal sinir duyu latansı (msn)	1,90±0,37	2,19±0,60	1,65±0,34	<0,001
Süperfisial peroneal sinir DSAP amplitüdü (mV)	9,16±5,24	5,21±3,05	12,06±6,81	<0,001
Süperfisial peroneal sinir ileti hızı (m/s)	50,62±5,72	44,75±8,39	55,21±5,41	<0,001
Dorsal sural sinir duyu latansı (msn)	2,73±0,86	2,90±0,71	2,73±0,47	>0,05
Dorsal sural DSAP amplitüdü (mV)	3,70±1,90	3,45±1,83	6,26±4,25	0,01
Dorsal sural ileti hızı (m/s)	37,48±8,80	37,87±6,80	40,57±6,23	>0,05

Alt ekstremitte duyu sinir iletim çalışmalarına ait veriler tablo 4.12’de verilmiştir. Gruplar arasında sural sinir latansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,041$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında idi ( $p=0,046$ ). Gruplar arasında sural sinir amplitüdü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık erken DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,016$  iken geç DM grubu ile kontrol arasında  $p<0,001$  idi. Gruplar arasında sural sinir hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık erken DM grubu ve kontrol arasında  $p<0,001$  iken geç DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,004$  idi. Sural sinir iletimi erken DM grubunda 1, geç DM grubunda 4 hasta elde edilemedi.

Gruplar arasında süperfisial peroneal sinir latansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık erken DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,048$  iken geç DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,004$  idi. Gruplar arasında süperfisial peroneal sinir amplitüdü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık erken ve geç DM grupları arasında  $p=0,024$  iken geç DM grubu ile kontrol arasında  $p<0,001$  idi. Gruplar arasında süperfisial peroneal sinir hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık erken DM ve kontrol arasında  $p=0,015$ , geç DM grubu ile kontrol arasında  $p<0,001$  iken erken DM ve geç DM grupları arasında  $p=0,05$  idi. Süperfisial peroneal sinir iletimi erken DM grubunda 6, geç DM grubunda 7 hastada elde edilemedi.

Gruplar arasında dorsal sural sinir latansı ve hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Gruplar arasında dorsal sural sinir amplitüdü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,01$ ). Post hoc analizinde



anlamlılık erken DM grubu ve kontrol arasında  $p=0,004$  iken geç DM ile kontrol arasında  $p=0,003$  idi. Dorsal sural sinir iletimi erken DM grubunda 9, geç DM grubunda 14 hastada elde edilemedi.

Gruplar arasında dorsal sural sinir amplitüdü/radial sinir amplitüdü oranları (DSRAR) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık erken DM ve kontrol grupları arasında  $p=0,001$  iken geç DM ile kontrol arasında  $p<0,001$  idi. Erken DM grubunda 9 hastada, geç DM grubunda 6 hastada DSRAR 0,4'den küçük saptandı. Sural sinir amplitüdü/radial sinir amplitüdü (SRAR) oranı erken DM grubunda 4 hastada, geç DM grubunda 5 hastada 0,4'den küçük idi.

**Tablo 4.13:** Üst ve alt ekstremitte minimal F dalga latansları

Parametre	Erken DM	Geç DM	Kontrol	P değeri
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Median sinir minimal F dalga latansı (msn)	26,75	28,34	25,90	0,001
Ulnar sinir minimal F dalga latansı (msn)	26,92	27,84	25,41	<0,001
Tibial sinir minimal F dalga latansı (msn)	53,08	53,04	48,38	<0,001
Peroneal sinir minimal F dalga latansı (msn)	50,38	49,18	46,49	0,025

Üst ve alt ekstremitte F dalga latansına ait veriler tablo 4.13'te verilmiştir. Median sinir F dalgası erken DM grubunda 3 hastada, geç DM grubunda 2 hastada, ulnar sinir F dalgası erken DM grubunda 2 hastada, geç DM grubunda 2 hastada alınamadı. Peroneal sinir F dalgası erken DM grubunda 17 hastada, geç DM grubunda 19 hastada, tibial sinir F dalgası erken DM grubunda 1 hastada, geç DM grubunda 4 hastada alınamadı.

Gruplar arasında median sinir F latansında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P=0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM ile kontrol grubu arasında  $p=0,007$  idi. Gruplar arasında ulnar sinir F latansında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P<0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,001$  iken erken DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,049$  idi. Gruplar arasında peroneal motor sinir F latansı istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $P=0,025$ ). Erken DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,042$  idi. Gruplar arasında tibial motor sinir F latansı istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Post hoc analizinde anlamlılık geç DM grubu ile kontrol arasında  $p=0,002$  iken erken DM grubu ve kontrol arasında  $p=0,005$  idi.

## 5.TARTIŞMA

Diyabetes mellitus (DM), dünya nüfusunun en az %8.3 etkileyen küresel bir epidemidir ve 371 milyon kişi (%50) gibi önemli bir bölümüne tanı konulmamıştır. Neredeyse altı kişiden birinde diyabet ile ilgili komplikasyon gelişme riski olduğu tahmin edilmektedir[104].

Diyabetli hastalarda periferik sinir sisteminde oluşan yapısal ve fonksiyonel bozukluklar diğer etiyolojik faktörler ekarte edilmek koşulu ile diyabetik nöropati olarak tanımlanmaktadır. Periferik sinir sistemin yanında otonom sinir sistemi ve merkezi sinir sistemi de etkilenmektedir. Morbidite ve mortalitesi yüksek seyretmekte ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Distal simetrik sensorimotor polinöropati diyabetik nöropatiler içinde en sık rastlanan nöropati tipidir. DSPN'nin ince lif nöropatisi kalın lif nöropatisi ve mikst tip nöropati olmak üzere 3 alt tipi vardır[105]. Diyabetik polinöropatinin en doğru tanısı nöropatik semptomlar, bulgular ve anormal elektrofizyolojik bulguların birlikte olması ile konur[106].

Diyabetik polinöropati için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. DSPN için risk faktörleri arasında en önemlileri kötü diyabetik kontrolü yansıtan HbA1c düzeyi, diyabet süresi ile yaş, boy ve erkek cinsiyet gibi demografik parametrelerdir. Bazı çalışmalarda hipertansiyon, sigara, artmış trigliserit, azalmış HDL kolesterol düzeyi gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin de DSPN için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir[107].

Kaplan ve ark. tip 2 DM olan 34'ü kadın, 33'ü erkek olmak üzere 67 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların ayrıntılı nörolojik muayenelerini yapmış, Michigan Nöropati Değerlendirme Ölçeği'nin Nöropati Tarama Anketini uygulamış, total nöropati skorlarını hesaplamış ve polinöropati protokolüne uygun olarak sinir iletim çalışmalarını yapmışlar. Total nöropati skoru ile diyabet süresi, nöropatik semptom süresi, retinopati, hipertansiyon ve kötü diyabet kontrolü arasında anlamlı ilişki bulmuşken, total nöropati skoru ile yaş, cinsiyet, boy, tedavi ile aterosklerotik risk faktörleri arasında olan hiperlipidemi ve sigara içme arasında herhangi bir ilişki

saptamamışlar. Sonuç olarak kendi çalışmalarını diyabetik polinöropati ile DM süresi arasındaki ilişkiyi bildiren diğer çalışmaları doğruladıklarını belirtmişler[108].

Bunun yanısıra ülkemizde son yıllarda yapılan bir çalışmada, klinik ve standart elektrofizyolojik bulguları olmayan iyi kontrollü, erken diyabetiklerde bile diyabeti olmayanlara göre bozuk sinir iletimleri bulunmuş ve diyabetik nöropatinin çok erken dönemde de başlayabileceği ifade edilmiştir[109].

Çalışmamızda da, hem MNTE hem MOSA hem de DN4 anket puanlarıyla ilişkili olan risk faktörü diyabet süresiydi. Bu da diyabet süresinin önemli ve değiştirilemeyen bir risk faktörü olduğunu doğrulamaktadır. Çalışmamızda DM süresi ile nöropati semptom süresi, nöropati tedavi süresi, retinopati, AE KSP latansı arasında pozitif, ÜE SDY amplitüdü, AE SDY amplitüdü, AE KSP süresi, RR max/min ve E/I indeksi arasında negatif korelasyon saptandı.

Bizim çalışmamızda sinir iletim çalışmalarında daha fazla elektrofizyolojik anormalliğin olduğu geç DM grubunda yaş, diyabet süresi, total kolesterol düzeyi, trigliserid düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Erken DM grubu ile kontrol grubu arasında yaş, trigliserid ve LDL kolesterol düzeyleri açısından anlamlı fark bulundu. Erken ve geç DM grupları arasında hipertansiyon açısından anlamlı fark vardı. VKİ, kreatinin, cinsiyet ve HbA1c değerleri açısından 3 grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Nöropati semptom süresi açısından erken ve geç DM grupları arasındaki yüksek derecedeki anlamlılık DM süresi ile sinir lifi hasarının korele olduğunu düşündürmektedir.

Yıldırım ve ark. tip 2 DM tanısı alan ve yapılan EMG incelemelerinde diyabetik polinöropati saptanan ardışık 50 hastayı retrospektif olarak incelemişler. Elektromiyografi sonucunda 50 hastadan 19'unda ağır derecede, 14'ünde orta derecede 17'sinde hafif derecede distal simetrik polinöropati saptamışlar. HbA1c değer ortalamalarını sırasıyla  $9,95 \pm 2,01$ ,  $8,92 \pm 1,96$  ve  $7,62 \pm 1,98$  olarak saptamışlar. ( $p < 0,05$ ). Sonuç olarak tip 2 diyabetes mellitus tanılı hastalarda distal simetrik polinöropatinin şiddeti ile HbA1c düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu ve HbA1c değerleri ortalamasıyla polinöropati şiddeti arasında anlamlı ilişki olduğunu bulmuşlardır ( $p = 0,007$ ). Ağır derecede distal simetrik polinöropati saptanan hastaların HbA1c değerleri ortalamasını, hafif derecede distal simetrik polinöropati saptanan hastalardan anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır ( $p = 0,01$ )[110].

Veterans Affairs Diabetes Trial ve Veterans Affairs Cooperative Çalışması, tip 2 DM hastalarında HbA1c değerlerinin diyabetik periferik nöropatide çok önemli bir risk faktörü olmadığını bildirseler de, Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (DCCT), HbA1c değerlerinin kontrol altında tutulmasıyla diyabetik nöropatinin önemli derecede azaldığını vurgulamışlardır[110].

Zhang ve ark. yaptığı çalışmada HbA1c değerinin %5.5 ile 6.0 arasında olması ile diyabet gelişim riskinin %9-25 oranında, %6.0 ile %6.5 arasında olması ile de %25-%50 oranında arttığı bildirilmiştir[111].

Bizim çalışmamızda erken DM grubunda HbA1c değeri %8,82±2,21, geç DM grubunda %9,06±2,04 olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Herman ve ark 1184 tip 1 DM hastasına nörolojik muayene, sinir iletim çalışmaları yapmış ve MNTE uygulamış. Hastaların %5'inde MNTE skoru yedi ve üzerinde, %33'ünde MNTE ikinci kısmındaki fizik değerlendirme iki buçuk ve üzerinde bulunmuş ve anketin basit, noninvaziv ve diyabetik polinöropati tanısında geçerli bir tarama yöntemi olduğunu vurgulanmışlardır[112].

MNTE, diyabetik distal simetrik periferik nöropatiyi değerlendirmek için kullanılır. MNTE, 15 maddelik bir anket ve inspeksiyon, vibrasyon duyusu, ayak bileği refleks değerlendirmesini içeren bir alt ekstremitte muayenesi olmak üzere iki ayrı değerlendirme içermektedir. Anket değerlendirmesinde 7 puan ve üzeri, muayenede 2,5 puan ve üzeri anormal olarak kabul edilir. Çalışmamızda erken ve geç DM grupları arasında anket kısmında anlamlılığa yakın, muayene kısmında anlamlı bir fark saptandı. Erken DM grubunun %12, geç DM grubunun %34,6'sında MNTE skoru yedi ve üzerinde iken, MNTE ikinci kısmındaki fizik değerlendirme erken DM grubunun %34,6, geç DM grubunun %73'ünde iki buçuk ve üzerinde idi. Elektrofizyolojik anormallik saptanan hastalarda anket puanlarının daha yüksek olması, çalışmada kullandığımız anketlerin diyabetik polinöropatiyi tarama açısından hassas olduğunu düşündürdü.

Spallone ve ark. yaptığı DN4 validasyon çalışmasında, 158 diyabet hastasında diyabetik polinöropati ve nöropatik ağrının varlığı, belirti ve bulgulara yönelik, kantitatif duyuşal test, sinir iletim çalışmaları, ağrı öyküsü, numerik değerlendirme skalası ve kısa form McGill ağrı anketi kullanılarak değerlendirilmiş. Ağrılı diyabetik polinöropati, diyabetik polinöropatiye ek olarak nöropatik defisit ile aynı bölgede kronik nöropatik ağrının varlığı olarak tanımlanmış. DN4 skoru, tüm nörolojik ve

elektrofizyolojik ölçümlerle ve kısa form McGill ağrı anketi ile anlamlı ilişkili ( $p < 0.0001$ ) olarak bulunmuş. DN4 cut-off değeri 4 olarak alındığında %92 özgüllük %80 duyarlılık gösterirken, cut-off 3 alındığında %84 duyarlılık ve özgüllük göstermiş[113].

Çalışmamızda cut-off değeri 4 alındığında erken DM grubunda 14, geç DM grubunda 17 hastada nöropatik ağrı saptandı. Bu iki grup arasında anlamlı fark saptanması nöropatik ağrının erken dönemde başladığını düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da DN4 skoru ile DM süresi, nöropati semptom süresi, MNTE 1. ve 2. Kısım, MOSA Q1A ve Q1b, AE SDY latansı, AE KSP latansı ile pozitif, ÜE ve AE SDY amplitüdü, AE KSP süresi, RR max/min ve E/İ indeksi ile negatif korelasyon saptandı.

Yunqian ve ark. 221 periferik nöropati semptomu olan 279 semptomu olmayan toplam 500 diyabetik hasta ve 100 sağlıklı kontrolde sinir iletim çalışması yapmışlar. Sinir iletim çalışmalarında, diyabetik grupta kontrol grubuna kıyasla, distal motor latansta uzama, duyu sinir iletim hızında yavaşlama ve duyu sinir aksiyon potansiyelinde ve median, ulnar, posterior tibial ve peroneal sinirlerde bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdünde anlamlı olarak düşüklük olduğunu ortaya koymuşlar. Ayrıca, değişiklikleri periferik nöropati semptomu olan hastalarda daha belirgin bulmuşlar. 500 diyabetik hastanın 358'inde (%71.6) sinir iletim anormallikleri tespit edilmiş. Bunların arasında en çok göze çarpan peroneal sinir iletim parametrelerinde patoloji olmuştur. Duyu sinir anormalliği, diyabetik gruplarda motor sinir anormalliğine kıyasla daha belirgin bulunmuş. Duyusal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdü, periferik nöropatinin en hassas ölçümü olarak tespit edilmiş. Sonuç olarak sinir iletim değişikliklerinin değişen derecelerde, diyabetik periferik nöropatinin erken, asemptomatik aşamasında mevcut olduğunu ortaya koymuşlardır[114].

Rota ve ark. 39 yeni tanı tip 2 DM hastasının nörolojik muayene, sinir iletim çalışmalarını yapmış, kantitatif duyu test ve kardiyovasküler otonom fonksiyon testleri uygulamışlar. Periferik nöropati, olguların %72'sinde (bu düzey uzun hastalık öyküsü olan hastalarla benzer oranlarda) gözlenmiş. Bunun dışında %10 hastada sınırdan nöropati gösterilmiş. Derin solunum testi hastaların %28'inde, ortostatik hipotansiyon testi %6'sında anormal bulunmuş. Diyabetik nöropati indeksini pozitif olarak puanlayan olgular ile sinir iletim anormalliği saptanan olgular aynı oranda (%82) iken bu grupta, kantitatif duyu sistem değerlendirmeleri nöropatiyi tespit etmede düşük bir duyarlılık göstermiş. Metabolik indekslerle ve Diyabetik Nöropati İndeksi/Diyabetik Nöropati

Skor parametreleri arasında ilişki saptanmamış. Periferik ve otonom fonksiyon değişikliklerinin yüksek prevalansı nedeniyle, bu komplikasyonların negatif prognoz etkisini azaltmak için her yeni teşhis diyabetik hastanın diyabetik nöropati indeksi ile nöropati açısından taranması gerektiğini vurgulamışlar[115].

Aaron de Souza ve ark. 50 presemptomatik diyabet (DPN'si olmayan), 52 semptomatik diyabet ve 51 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 153 hasta aldıkları çalışmada hasta grubunda sinir ileti çalışmaları yapmış ve glisemik kontrol ve klinik özellikleri ile korelasyonu değerlendirmişler. SİÇ'in yanısıra klinik anket uygulamış ve nörolojik muayene yapmışlar. Glikozile hemoglobin ve DM süresi, semptomatik diyabetiklerde (semptom süresi 1-60 ay, ortalama 14,5 ay olan) daha yüksek bulunmuş. Çalışmada median, ulnar ve peroneal sinirlerde distal ve proksimal BKAP latanslarında uzama, motor SİÇ'de yavaşlamanın DPN ile karakterize olduğunu göstermişler. Kontrol ile karşılaştırıldığında üst ekstremitte sinirlerinde değil ama alt ekstremitede distal ve proksimal motor amplitüde düşüklük, hatta presemptomatik diyabetiklerde de oldukça anlamlı motor SİÇ'de yavaşlama saptamışlar. Semptomatik grupta, asemptomatik grupla karşılaştırıldığında SİÇ'de yavaşlamayla birlikte motor latansta uzama ve BKAP amplitüdünde azalma tespit edilmiş. DSAP amplitüdü, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, asemptomatik hastalar da dahil olmak üzere tüm diyabetiklerde düşük bulunmuş. Asemptomatik grup ile kontrol grubu arasında duysal latans ve duysal SİÇ arasında fark yokken semptomatik grupta hem alt hem üst ekstremitte sinirlerinde duysal latanslarında uzamayla birlikte duysal SİÇ'de yavaşlama saptanmış. Nöropatik ağrı, klinik belirtiler ve glikozile hemoglobin SİÇ'indeki değişikliklerle ilişkili bulunmuş. Asemptomatik hastalarda bile, SİÇ'de öngörülebilir paternde yaygın değişiklikler gösterilmiş. Elektrofizyolojik parametreler, nöropatik ağrı, fiziksel bulgular ve glikozile hemoglobin düzeyleri ile ilişkili bulunmuş[116].

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, duyu sinir iletim anormallikleri, motor sinir iletim anormalliklerden daha fazla oranda ve daha erken dönemde (erken DM grubunda) saptandı.

Leventoğlu ve ark. 41 sağlıklı ve 41 erken dönem diabet tanısı alan hastaya geleneksel motor ve duyu iletim çalışmaları ve dorsal sural duyu iletim çalışmaları yapmışlar ve diabetik grupta dorsal sural sinir latansındaki uzama ve amplitüdüdeki azalmanın anlamlı olduğunu bulmuşlar ( $p<0,01$ ). Sonuç olarak da dorsal sural iletim

çalışmalarının diyabetik hasta grubunda elektrofizyolojik çalışmalar normal iken erken dönem patolojiyi yansıtması açısından değerli olduğunu belirtmişler[117].

Kökoğlu ve ark. 46 erken dönem diyabetik polinöropatili (Dyck sınıflaması N1) hasta ile yaş ve cinsiyet özellikleri benzer 44 sağlıklı gönüllü kontrol hastasına rutinde kullanılan elektrofizyolojik incelemelere ek olarak dorsal sural sinir (DSS) iletimleri çalışmışlar ve diyabetik hastalarda DSS parametreleri bilateral istatistiksel olarak farklı bulmuşlar. Polinöropati rutinindeki elektrofizyolojik incelemeleri normal olan erken dönem diyabetik hastaların %63'ünde DSS ileti çalışmalarında anormallik saptamışlar ve subklinik erken dönem diyabetik nöropatinin belirlenmesinde DSS iletim çalışmalarının kullanılabilir bir elektrofizyolojik bir yöntem olduğunu belirtmişler[118].

Bizim çalışmamızda üst ekstremit motor sinir iletim çalışmalarında median sinir distal latans, BKAP amplitüdü, median sinir ileti hızı, ulnar sinir distal latans ve BKAP amplitüdü açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Median sinir distal latansında geç DM ile kontrol grubu ve erken DM ile geç DM grupları arasında, BKAP amplitüdünde geç DM ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı. BKAP amplitüdünde erken ve geç DM grupları arasında anlamlılığa yakın fark vardı. Median motor ileti hızında geç DM ile kontrol grubu arasında anlamlı fark varken erken DM ile kontrol grubu arasında anlamlılığa yakın fark bulundu. Ulnar sinir distal latansında ve BKAP amplitüdünde geç DM ile kontrol grubu ve erken DM ile geç DM grupları arasında anlamlı fark varken ileti hızında geç DM grubu ile kontrol arasında anlamlı fark saptandı.

Alt ekstremit motor sinir iletim çalışmalarında peroneal sinir BKAP amplitüdü, ileti hızı, tibial sinir distal latans, BKAP amplitüdü, ileti hızında gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Peroneal ve tibial BKAP amplitüdü ve ileti hızında hem geç DM ile kontrol grubu hem erken DM ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı. Tibial sinir distal latansında ise sadece geç DM ve kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı. Peroneal sinir distal latansında anlamlı fark olmaması geç DM grubunda 4 olguda sinir iletiminin elde edilememesinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Geç DM grubunda 2 hastada tibial sinir iletimi elde edilemedi. Peroneal F dalga latansı da dikkate alındığında literatürle uyumlu olarak peroneal sinirin, motor sinirler arasında en fazla patolojiye rastlanan sinir olduğu gözlemlendi.

Üst ekstremit duyu sinir iletim çalışmalarında median sinir avuç içi ve avuç içi-bilek segmenti duyu latansı, avuç içi ileti hızı, radial sinir duyu latansı ve ileti hızı

açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken median, ulnar, radial duyu amplitüdü ve median sinir avuç içi-bilek segment hızı, ulnar sinir duyu latansı, ulnar sinir ileti hızı açısından anlamlı fark saptandı. Median DSAP amplitüdü açısından anlamlılık geç DM grubu ile kontrol, erken DM ile kontrol, erken DM ile geç DM grupları arasında iken avuç içi-bilek segment hızı açısından geç DM grubu ile kontrol, erken DM ile geç DM grupları arasında idi. Median sinir avuç içi-bilek segment hızındaki yavaşlamanın, avuç içi-parmak segmenti ileti hızları normal olduğundan dolayı polinöropatiden ziyade eşlik eden karpal tünel sendromuna bağlı olduğu düşünüldü. Ulnar sinir duyu latansı geç DM grubu ile kontrol arasında anlamlı iken erken DM ile geç DM grupları arasında anlamlılığa yakın idi. Ulnar sinir DSAP amplitüdü hem geç DM grubu ile kontrol hem de erken DM grubu ile kontrol arasında idi. Ulnar sinir ileti hızı geç DM grubu ile kontrol ve erken DM ile geç DM grupları arasında anlamlı saptandı. Radial sinir DSAP amplitüdü geç DM grubu ile kontrol arasında anlamlı derecede farklı idi. Bu bulgular literatürle uyumlu olarak diyabetik polinöropatide ilk etkilenimin duyu liflerinde olduğunu ve DSAP amplitüdünün diğer parametrelere göre daha önce etkilendiğini desteklemektedir.

Alt ekstremitelerde duyu sinir iletim çalışmalarında sural sinir ve süperfisiyal peroneal sinir duyu latansı, DSAP amplitüdü ve ileti hızı açısından, dorsal sural sinirde sadece DSAP amplitüdü açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı. Sural sinir iletimi erken DM grubunda 1, geç DM grubunda 4 hastada süperfisiyal peroneal sinir iletimi erken DM grubunda 6, geç DM grubunda 7 hastada, dorsal sural sinir iletimi erken DM grubunda 9, geç DM grubunda 14 hasta elde edilemedi.

Sural sinir latansı geç DM grubu ile kontrol, sural sinir DSAP amplitüdü ve ileti hızı açısından hem erken DM ile kontrol hem de geç DM ile kontrol grupları arasında anlamlılık vardı. Süperfisiyal peroneal sinir latansı erken DM ile kontrol, geç DM ile kontrol grubu arasında, DSAP amplitüdü geç DM ile kontrol ve erken DM ile geç DM grupları arasında anlamlı iken ileti hızı geç DM ile kontrol, erken DM ile kontrol arasında anlamlı bulundu. Erken DM ile geç DM grupları arasında ise anlamlılığa yakındı. Dorsal sural amplitüdü ise erken DM ile kontrol ve geç DM ile kontrol grupları arasında idi. Alt ekstremitelerde her 3 duyu sinirde özellikle en distalde yer alan dorsal sural sinirde birden çok hastada sinir iletiminin elde edilememesinin, diyabetik nöropatide sinir hasarının distalden başlamasına ve uzunluk bağımlı olmasından dolayı en uzun aksonlara sahip olan alt ekstremitelerde liflerinden etkilenmesine bağlı olduğunu



düşündük. Bu yüzden henüz sural sinir iletiminin etkilenmediği erken dönemlerde, dorsal sural sinir iletim çalışmasının diyabetik nöropati varlığını göstermede daha hassas olduğunu düşünüyoruz.

Yaşın dorsal sural sinirde oluşturacağı amplitüd düşüklüğünü ortadan kaldırmak için radial sinir amplitüdü ile oranlanması önerilmektedir. Çalışmamızda gruplar arasında dorsal sural/radial amplitüd oranlarında erken DM ve kontrol grupları arasında ve geç DM ile kontrol anlamlı fark tespit edildi. Sural sinir iletimi erken DM grubunda 1, geç DM grubunda 4 hastada, dorsal sural sinir iletimi erken DM grubunda 9, geç DM grubunda 14 hastada elde edilememesine rağmen DSRAR'ın 0,4'den küçük olduğu hasta sayısı, SRAR'dan daha fazla bulundu. Bu bulgu bize DSRAR'ın SRAR'dan daha sensitif olduğunu ve sural sinirin henüz etkilenmediği daha erken dönemde dorsal sinirin etkilendiğini, dolayısıyla polinöropatiyi teşhis etmede daha erken bir belirteç olduğunu düşündürdü.

Cvijanović ve ark. periferik sinirlerin ateşleme paterni, motor iletim hızı ve distal latansını, duyu iletim hızı ve geç yanıtlardan H refleksine ek olarak minimal F dalga latansı ve F dalgaları kronodispersyonu olmak üzere iki modalitesini değerlendirmişler. Çalışma örneğinde anormal ateşleme paternini %73 civarında bulmuşlar. Hastaların %56'sında periferik motor nöronun proksimalinde, %40'ında distal kısmında anormal motor iletim hızı bulmuşlar. Olguların %94'ünde anormal duyu iletim hızları bulunmuş. Anormal kronodispersiyon olguların %93'ünde ve anormal minimal F dalgası %59'unda bulunmuş. Polinöropati erken tespiti için en hassas EMG parametresi açıkça duyu iletim hızı olarak bulunmuş ve bu durum, duyu liflerinin daha ince çaplı ve çeşitli iç ve dış etkilere karşı da daha yüksek hassasiyette olması ile açıklanmış[19].

Driessens ve ark. polinöropati olduğu bilinen 25 diyabetik hasta ve 66 sağlıklı kontrolde yaptıkları çalışmada ayak bileğinden yapılan sinir uyarımı ile extensor digitorum brevis kasından iğne elektrot kullanarak F-dalga latansını kaydederek ölçmüşler. Diyabetik hastalarda elde edilen F-dalgası latansları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun olduğu ( $p<0,01$ ) bulunmuş. Yöntemin, özellikle geleneksel tekniklerin (alt ekstremitelerde motor ve/veya duyu iletim hızı ve/veya iletim hızlarının tayini) normal veya sınırda değerler verdiği erken vakalarda, polinöropatiyi tespit etmede uygun olduğunu vurgulamışlardır[119].

Diyabetik nöropatide San Antonio konferansı, en hassas ve tekrarlanabilir ölçüm olarak F-dalgası çalışmalarının elektrofizyolojik testlere mutlaka dahil edilmesini önermiştir[120].

Çalışmamızda median sinir F dalgası erken DM grubunda 3, geç DM grubunda 2, ulnar sinir F dalgası erken DM grubunda 2, geç DM grubunda 2, peroneal sinir F dalgası erken DM grubunda 17, geç DM grubunda 19, tibial F dalgası erken DM grubunda 1, geç DM grubunda 4 hastada alınamadı. Median sinir F dalga latansında geç DM ile kontrol, ulnar sinir F dalga latansında hem geç DM ile kontrol hem erken DM ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı. Peroneal F dalga latansında sadece erken DM ile kontrol grubu arasında fark saptanması hem erken hem de geç DM gruplarında çoğu olguda F dalgasının elde edilememesinden kaynaklanabileceği düşünüldü. Tibial F dalga latansında ise hem erken hem de geç DM grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı. F dalgası elde edilemeyen çoğu olguda motor sinir iletimlerinin elde edilmesi, F dalgasının motor sinir iletiminden daha önce etkilendiğini ve diyabetik polinöropatinin erken teşhisinde daha erken bir belirteç olarak kullanılabilirliğini desteklemektedir.

Son zamanlarda sinir iletim çalışmaları normal ise küçük lif nöropatisinin doğrulanmış bir ölçümünün (sınıf 1 kanıt), diyabetik sensorimotor polinöropatiyi tanımlamak ve şiddetini ölçmek için kullanılabilirliği ileri sürülmektedir. Sinir iletim çalışmaları, kalın miyelinli sinir lifi işlevini değerlendirir ve görece ölçüm kolaylığı, tekrarlanabilirlik, makul duyarlılık ve özgüllüğe bağlı olarak diyabetik nöropati klinik çalışmalarında tanısız amaçlı kullanılmıştır. İnce lifler, periferik sinir liflerinin %79.6 ile %91,4'ünü oluşturmaktadır ve rutin EMG çalışmaları ile ince lif hasarı gösterilememektedir. Bu sınıftaki liflerin hasarı genellikle distal simetrik olan ve gece alevlenme ile ilişkili olan ağrılı diyabetik nöropati belirtileri altında yatan sebeptir. Semptomları tanımlamak için hastalar tarafından kullanılan tanımlar değişken olabilir ama genellikle ağrı, yanma, ağrıyan iğnelenme, aralıklı keskin bıçaklama ile elektrik şoku gibi ağrıları içerebilir ve muayene dizestezi ve allodini ortaya çıkarabilir. Bu sınıftaki lifler, bu sorun yaratan belirtiler, disfonksiyon ve zarara ek olarak sudomotor fonksiyon, ısı ve ağrı algısı üzerindeki etkileri ile ayak ülseri oluşumunda anahtar rol oynarlar. Ayrıca, giderek artan veriler, diyabetik nöropatide ince lif hasarının kalın lif hasar başlamadan önce olabileceğini göstermektedir[121].

Bir çalışmada BGT'li altı hastadan üçünde kesin İLN, bir hastada muhtemel İLN saptanmışken yirmi dört diyabet hastasından oluşan başka bir çalışmada dokuz hastada kesin dört hastada muhtemel ve üç hastada mümkün İLN saptanmış. Oranlardaki bu farklılıklar İLN'yi tanımlamak için kullanılan farklı kriterler ile açıklanabilir denmiştir[122].

Daha önce idiyopatik İLN teşhisi alan hastaların bir kısmında diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı tespit edilmiş. Büyük bir olgu serisinde, İLN diyabetiklerin yaklaşık %25 ve BGT hastalarının %11'inde bulunmuştur[122].

Kutanöz sessiz periyot, kutanöz sinirlerin istemli izometrik aktivite sırasında ağırlı elektriksel uyarımını takiben elektromiyografik aktivitenin geçici supresyonudur. KSP, inhibitör spinal bir refleksir ve afferentini A delta lifleri oluşturmaktadır bu nedenle İLN tanısında kullanılmaktadır.

Önal ve ark. 43 hasta ve 41 sağlıklı gönüllü dahil ettikleri çalışmada, KSP latans ve süresinin yanı sıra üst ve alt ekstremitelerde KSP latans farkını incelemişler. Sinir iletim çalışmaları her iki grupta normal sınırlarda iken hasta grupta alt ekstremitelerde KSP latansını uzun ( $122,1 \pm 15,5$  vs  $96,4 \pm 6,4$  ms  $p < 0,001$ ), KSP süresini kısa ( $29,50 \pm 8,9$  vs  $43,1 \pm 5,0$  ms,  $p < 0,001$ ) ve latans farkını kontrollere göre uzun ( $48,1 \pm 12,6$  vs  $22,7 \pm 3,7$ ;  $p < 0,001$ ) saptamışlar. Fark, nöropatik ağrısı olan hastalarda daha belirgin bulunmuş. Üst ekstremitelerde KSP değerlendirmesinde anlamlı bir fark bulunmamış. İnce lif nöropatisi olan diyabetik hastalarda sinir iletim çalışması ile birlikte KSP değerlendirmenin değerli bir parametre olabileceğini belirtmişler[123].

Kamel ve ark. klinik olarak ince lif nöropati tanısı olan 26 hasta ve yaş olarak eşleştirilmiş 26 sağlıklı kontrol olgusunu değerlendirmişler. Dokuz tip 2 diyabet hastası, dokuz tip 1 diyabet hastası ve sekiz bozulmuş glikoz toleransı olan hasta çalışmaya dahil edilmiş. KSP başlangıç latansı ve süresi her ekstremiten kaydedilirken QSART sadece sağ taraftan kaydedilmiş. Hastaların %50'sinde (13/26) anormal KSP yanıtları, %58'inde (15/26) QSART ile elde edilen anormal ter hacimleri bulunmuş. Bu iki testin birleştirilmesi test duyarlılığını %77'ye kadar (20/26) artırmış. Anormallikler tüm hasta gruplarında eşit oranda görülmüş. Diyabet veya prediyabet ilişkili İLN olan hastaları değerlendirirken QSART ile KSP'nin birleştirilmesinin test hassasiyetini önemli ölçüde artırdığı sonucuna ulaşmışlar[124].

Lopergolo ve ark. demiyelinizan PNP'si olan 84 hasta, aksonal PNP'si olan 178 hasta ve 265 sağlıklı kontrol olgusuna DN4 anketi uygulamış, klinik muayene, standart

sinir iletim çalışması, motor kök stimülasyonu yapmış ve abductor digiti minimi kasından KSP kayıtları elde etmişler. KSP latansı-motor kök uyarılmış potansiyel latans formülü ile afferent iletim süresini (a-KSP zamanı) hesaplamışlar. Demiyelinizan PNP grubunda a-KSP zamanını anlamlı ölçüde uzun, aksonal PNP grubunda KSP süresini kontrol ( $p = 0.001$ ) ve demiyelinizan PNP ( $p = 0,010$ ) grubuna göre kısa bulmuşlardır. KSP parametrelerinde, nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında fark saptamamışlardır. Demiyelinizan PNP grubunda a-KSP zamanı anormalliğinin KSP mekanizmasında A-delta liflerinin önemli rolü olduğunu gösterdiğini, aksonal PNP grubunda daha kısa KSP süresinin, bu parametrede akson sayısının güçlü bir etkiye sahip olduğunu vurgulamışlardır[125].

Çalışmamızda gruplar arasında ÜE KSP latansı ve süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. AE KSP erken DM grubunda 2, geç DM grubunda 5 hastada elde edilemedi. Erken ve geç DM grupları ile kontrol grubu arasında AE KSP latansı açısından anlamlı fark varken, geç DM grubu ile kontrol grubu arasında AE KSP süresi açısından anlamlılık vardı. Kontrol grubunda KSP süresi  $67,82 \pm 12,25$  msn iken erken DM grubunda  $62,46 \pm 25,31$  msn geç DM grubunda  $48,98 \pm 14,68$  msn olarak saptandı. Geç DM grubunda AE KSP süresindeki kısalma kalın lif nöropatisinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. AE KSP latansındaki uzama ile birlikte süresindeki kısalmanın birlikte olması miks tip (kalın ve ince lif nöropatisi birlikteliği) nöropatiyi desteklemektedir.

ÜE KSP latansı ile çalışılan tüm sinirlerin F dalga latansları ve sural sinir ile süperfisiyal peroneal sinir latansı arasında pozitif korelasyon saptandı. ÜE KSP süresi ile EMG bulguları arasında korelasyon saptanmadı. ÜE KSP latansı ile ÜE KSP süresi arasında negatif korelasyon mevcuttu. ÜE KSP süresi ile AE KSP süresi arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

AE KSP latansı ile çalışılan tüm sinirlerin F dalga latansı ve sural sinir latansı arasında pozitif korelasyon, hızı ile negatif korelasyon saptandı. AE KSP süresi ile çalışılan tüm sinirlerin hızları ve amplitüdü ile pozitif korelasyon saptandı.

AE KSP latansı ile AE KSP süresi ve RR max/min arasında negatif korelasyon, AE KSP süresi ile ÜE KSP süresi arasında zayıf pozitif, ÜE KSP latansı ile güçlü negatif korelasyon saptandı.

Diyabetik otonom nöropati (DON), diyabetin en çok ihmal edilen, en ciddi komplikasyonlarından biridir. Diyabet hastalığı olan kişilerde (nöropatinin diğer

nedenleri dışlandığında) parasempatik ve/veya sempatik sinirlerin hasarlandığı periferik nöropati formudur. DON tanısında kullanılan kriterlerin tutarsızlığı, araştırma kapsamına giren hasta gruplarında, özellikle ilgili risk faktörlerinde (örneğin, hastanın yaşı, cinsiyeti, diyabet süresi) önemli farklılıklar nedeniyle, veriler büyük bir çeşitlilik gösterir[126].

Otonomik nöropati başladığında sıklıkla kalıcıdır. Diabetik otonomik nöropatinin klinik bulguları; pupiller ve lakrimal gland disfonksiyonu, kalp hızı anormallikleri ve postural hipotansiyon gibi kardiovasküler bozukluklar, distal anhidrozis, gustatuar terleme gibi termoregulator bozukluklar, hipogliseminin farkına varamama ve respiratuar kontrol bozukluklarıdır.

Diyabetik otonom nöropati, aynı zamanda, Gİ yolun her bölümünü etkileyerek Gİ bozukluklara neden olabilir. Bunlar gecikmiş özefagal geçiş (50%), gastroparezi (%40), düzensiz ince ve kalın barsak motilitesi: ishal (%20) ve kabızlık (%25) olarak sıralanabilir. Organik cinsel işlev bozukluğu prevalansı da erektil disfonksiyon (35-90%) ve retrograd ejakülasyon (%32) kadar yüksektir. Mesane bozukluğu tip 2 diyabetes mellitus hastalarında %25 olarak tespit edilmiştir[127].

Sempatik deri yanıtı, sudomotor ve dolayısıyla ince lif disfonksiyonu değerlendirir. Sudomotor disfonksiyon, otonom nöropatinin klinik olarak saptanabilir en erken aşamasıdır.

Üç yüz otuz yedi diyabetli hastada yapılan eski bir çalışmada SDY, nöropati varlığını ya da yokluğunu ayırt etmede başarısız olmuş. Ancak, son zamanlarda ayak ülseri riskini tahmin etmede, nöropati defisit skoru ve vibrasyon algılanmasında artış anormallikleri ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda diyabetik otonomik nöropatinin saptanmasında %87,5 duyarlılık ve %88,2 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir[128].

Shahani ve ark. periferik nöropatisi olan 33 hasta, 30 sağlıklı kontrol grubunda sempatik deri yanıtını ölçmüşler ve yanıt anormalliklerini, klinik, patolojik ve EMG gözlemleri ile ilişkili bulmuşlar. Sempatik deri yanıtı aksonal nöropatide genellikle alınamamışken demiyelinizan nöropatide elde edilmiş. Sempatik deri yanıtı anormallikleri, disotonomi klinik kanıtları ile iyi korele değilken miyelinsiz aksonları etkileyen bozukluklarda güvenilir bir gösterge olarak tespit edilmiş[129].

Braune ve ark. diyabetik nöropatisi olan 100 hasta ve yaş, cinsiyet uyumlu 100 sağlıklı gönüllüden oluşan bir popülasyonda el ve ayaktan SDY kayıtlarını almışlardır.

Tepeden-tepeye amplitüd ölçümü ile elde 2,91±1,10 mV ve ayak 1,37±0,54 mV amplitüd ölçülmüşler ve latansları elde 1,44±0,10 sn ve ayakta 2,12±0,15 sn olarak kaydetmişlerdir. Diyabetiklerin %37'sinde SDY kaybı saptanırken, %39'unda amplitüd kaybı veya latansta uzama saptanmış. Toplamda, tüm diyabetiklerin %76'sında anormal test sonuçları saptanmış. Diyabetik nöropati klinik evresinin önemli bir etkisi olduğunu, hastalığın klinik tablo geliştikçe daha da patolojik SDY sonuçları oluştuğunu ancak, nöropatinin erken aşamalarında bile hastaların %50'sinden fazlasında anormal değerlerde amplitüd azalması veya latansta uzama gözlenebildiğini vurgulamışlardır. Hafif nöropati kliniği olan ya da nöropatik hiçbir bulgusu olmayan diyabetiklerde gerçekleştirilen SDY taraması ile başlangıç aşamasındaki otonomik bozuklukları tespit etmenin mümkün olabileceğini tespit etmişler[130].

Çalışmamızda erken DM grubunda 2, geç DM grubunda 6 olguda alt ekstremitelerde SDY elde edilemedi. Gruplar arasında ÜE SDY latansında anlamlı fark saptanmazken kontrol grubu ile diğer gruplar arasında ÜE SDY amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu bulgu amplitüdün latanstan daha önce etkilendiğini ve akson kaybı ile ilişkili olduğunu düşündürdü. AE SDY latansında erken DM grubu ile kontrol grubu arasında, AE SDY amplitüdünde erken ve geç DM grupları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı. AE SDY latansında sadece erken DM ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olmasının nedeninin geç DM olgularının 6'sında SDY'nin elde edilememesine ve SDY amplitüdünün, SDY latansından daha değerli bir parametre oluşuna bağlı olabileceği düşünüldü. ÜE SDY latansı ile ulnar distal latans, ulnar F dalga latansı ile pozitif korelasyon saptandı. ÜE ve AE SDY amplitüdü ile çalışılan tüm motor ve duyu sinirlerinin amplitüdü arasında pozitif korelasyon vardı.

Kardiyak otonom nöropati diabetes mellitusun sık görülen ancak genellikle göz ardı edilen bir komplikasyonudur. KON artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hasta istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, postural hipotansiyon, kardiyak disfonksiyon ve diyabetik kardiyomiyopati gelişene kadar yıllarca subklinik olabilir. Subklinik aşamada, KON semptomatik olmadan önce, parasempatik ve sempatik tonlar arasındaki denge tarafından etkilenen kalp hızı değişkenliği tanıda yardımcı olabilir[131].

Dimitropoulos tip 2 DM hastalarında %20-70 arasında değişen KON bir prevalansı rapor ederken, 1966-2001 arasında yetişkin hastaları içeren 15 çalışmanın meta-analizinde KON yaygınlık oranları %1-90 arasında raporlandı. Bir toplum temelli

nüfus çalışmasında, bir veya daha fazla anormal HR değişkenliği test sonuçlarına dayanarak otonom nöropati prevalansı, %16,7 olarak saptanmış. 1992 yılında, Ziegler ve ark.'nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada tip 2 DM hastalarında KON sıklığı (altı otonomik fonksiyon testinde iki testten daha fazlasında anormallik) %34,3 olduğunu bildirmiş. Daha sıkı kriterler (altı otonom fonksiyon testlerinde en az üç anormallik) kullanıldığında, KON prevalansı tip 2 DM hastalarında %22,1 saptanmış. Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması 5 yıldan kısa süreli diyabeti olan hastaların %1,65'inde başlangıçta anormal HR değişkenliği olduğunu, beş yıldan fazla ama 9 yıldan kısa süreli olan diyabet hastalarında prevalansın %6,2'ye ve 9 yıllık diyabet süresi ile %12,2 ye kadar arttığını göstermiş. Hem tip 1 hem tip 2 DM hastalarının dahil edildiği seçilmemiş popülasyonda yapılan klinik çalışmalarda (en az iki kardiyovasküler HR sonucunun anormallik olarak tanımlandığı) KON prevalansı, %16,6 ile %20 arasında değiştiği ve bu yaygınlığın yaş ve diyabet süresi ile %65'e kadar artabildiği gösterilmiştir. Kardiyovasküler otonom nöropati, teşhis sırasında tip 2 DM hastalarında yaklaşık %7 tespit edilmiş ve KON yaygınlığında yıllık %6 artış tespit edilmiş[131].

Diyabetik Nöropati Konsensus Paneli'nin yayınladığı kapsamlı bildiri analizinde tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalardan oluşan seçilmemiş bir hasta grubunda kardiyovasküler otonom nöropati prevalansının yaklaşık %20 olduğu sonucuna varmışlar ancak artan yaş ve diyabet süresi ile %65 kadar artabileceğini vurgulamışlar. Bu diyabetik komplikasyon, 5-6 yıllık periyotta KON'u olan hastalarda ölüm oranının, diyabeti olan ancak aynı dönemde KON'u olmayan hastalardan 5-6 kat daha fazla olduğu gerçeği ile önemini göstermektedir denmiştir. DON belirgin morbidite ile sonuçlanır ve diyabetli bazı hastalarda mortaliteye neden olabilir. Longitudinal çalışmalar, KON'u olan tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda 5 yıllık mortalite oranlarının %16-50 olduğunu ve en sık mortalite nedeninin ani kardiyak ölüm olduğunu göstermiştir. 15 çalışmadan oluşan bir meta-analizde KON'u olan hastalarda mortalite rölatif riskinin 3,45 olduğu bildirilmiştir. KON'un hayatı tehdit edici aritmi riskini ve hipoglisemi, ilaç yan etkileri, hipokalemi, hipotansiyon, iskemi vb gibi diğer risk faktörlerinin katkısı ile ani ölüm riskini anlamlı derecede arttırdığı bilinmektedir[126].

Softeland ve ark. sensorimotor nöropatisi olan 20 hasta 16 sağlıklı kontrol aldıkları çalışmalarında hastaların %65'si tip 2 diyabetten oluşmaktaymış ve yaş ortalamaları  $58,3 \pm 12,0$  iken diyabet süreleri  $15,8 \pm 10,0$  yıl olmuş. Hastalarda kalp hızı değişkenliği çalışılmış ve kontrol grubunda ortalama kalp hızı  $61,3 \pm 9,0$  iken hasta

grupta  $76,1 \pm 9,4$  bulunmuş ( $p < 0,001$ ). SDNN kontrol grubunda  $43,2$  iken hasta grubunda  $20,4$  ( $p = 0,009$ ), RMSSD ise kontrol grubunda  $31,2$  iken hasta grubunda  $21,9$  ( $p = 0,056$ ) bulunmuş ve DM hastalarında kalp hızı değişkenlik parametrelerinde azalma olduğu vurgulanmış[132].

Tarvainen ve arkadaşları 93 tip 2 DM hastası, 189 kontrol aldıkları çalışmada kalp hızı değişkenliğinde hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı derecede azalma, ortalama kalp atım hızında anlamlı artış tespit etmiş ve bu azalmanın diyabet süresiyle güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve hastalığın ilk 5-10 yılında geliştiğini vurgulamışlardır. Çalışmalarında SDNN kontrol grubunda  $25,1$  ( $19,0-31,9$ ) DM grubunda  $20,3$  ( $14,2-27,7$ ) iken RMSSD kontrol grubunda  $25,0$  ( $18,1-33,1$ ), DM grubunda  $19,1$  ( $12,5-28,0$ ) saptanmış ( $p < 0,0001$ ) [133].

Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde gruplar arasında ortalama kalp hızında, SDNN ve RMSSD değerlerinde anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p = 0,006$ ,  $p = 0,001$   $p = 0,002$ ).

Subbalakshmi ve ark. 104 DM hastasını komplikasyonları olmayanları grup A, kardiyovasküler hastalığı olanları grup B, polinöropatisi olanları grup C, hem kardiyovasküler hastalık hem polinöropatisi olanları grup D olarak 4 gruba ayırmış ve HR, E/İ indeksi, SDNN ve RMSSD parametrelerini değerlendirilmişler. HR, E/İ indeksi açısından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmışken (sırasıyla  $p = 0,01$ ,  $p = 0,0001$ ) SDNN ve RMSSD açısından fark saptanmamış. Kalp hızı kontrol grubunda  $79,66 \pm 9,78$  hasta grubunda  $83,69 \pm 12,91$  iken E/İ indeksi kontrol grubunda  $1,40 \pm 0,14$  hasta grubunda  $1,28 \pm 0,14$  olarak saptanmış[134].

Çalışmamızda kalp hızı değişkenliğine ait parametrelerden istirahat kalp hızı, E/İ indeksi ve RR max/min oranı açısından geç DM grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- DM süresi ile nöropati semptom süresi, retinopati, MNTE 1. ve 2. Kısım, MOSA Q1a, MOSA Q1b, DN4, AE KSP latansı arasında pozitif, ÜE SDY amplitüdü, AE SDY amplitüdü, AE KSP süresi, RR max/min ve E/İ indeksi arasında negatif korelasyon olduğu,
- 2- MNTE 1. ve 2. kısım puanı ile DM süresi, nöropati semptom süresi, MOSA Q1a, MOSA Q1b, DN4 ile pozitif, RR max/min ve E/İ indeksi ile negatif korelasyon olduğu,
- 4- MOSA Q1a skoru ile DM süresi, nöropati semptom süresi, MNTE 1. ve 2. Kısım, MOSA Q1b, DN4, AE SDY latansı, AE KSP latansı ile pozitif, ÜE ve AE SDY amplitüdü, AE KSP süresi, RR max/min ve E/İ indeksi ile negatif korelasyon olduğu,
- 5- Elektrofizyolojik anormallik saptanan olgularda anket puanlarının daha yüksek olması, bu anketlerin diyabetik polinöropatiyi tarama açısından hassas olduğu,
- 6- Duyusal sinir iletim anormalliklerinin, motor sinir iletim anormalliklerinden daha erken geliştiği,
- 7- Henüz sural sinir iletiminin etkilenmediği erken dönemlerde, dorsal sural sinir iletim çalışmasının ve DSRAR oranının diyabetik nöropati varlığını göstermede daha hassas olduğu,
- 8- F dalga anormalliklerinin, motor sinirin latans, amplitüd ve hız anormalliklerinden daha önce geliştiği,
- 9- AE SDY amplitüdü ile motor ve duyu sinirlerin amplitüdü ve hızı arasında pozitif korelasyon olduğu,
- 10- Akson kaybı açısından SDY amplitüdünün latansından daha önemli olduğu,
- 11- KSP latans uzamasının İLN'yi, KSP süresindeki kısalmanın miyelini kalın liflerdeki akson kaybını düşündürdüğü,
- 12- Geç DM grubunda E/İ oranının ve RR max/min oranının kontrol grubuna göre azalmış olduğu sonucuna vardık.

Sonuç olarak standart sinir ileti incelemelerinin yanısıra, AE SDY ve AE KSP ölçümlerinin yapılmasının ince lif nöropatisi tanısına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

## 7.KAYNAKLAR

1. Gümüő, E., et al., TEKNİK ÇALIşMA GRUBU.
2. Dobretsov, M., Romanovsky, D., & Stimers, J. R. (2007). Early diabetic neuropathy: Triggers and mechanisms. *World Journal of Gastroenterology*, 13(2), 175.
3. Deshpande, A. D., Harris-Hayes, M., & Schootman, M. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical Therapy*, 88(11), 1254.
4. A.I. Vinik, A. Mehrabyan, Diabetic neuropathies, *Med Clin North Am* 88 (2004) 947–999.
5. Malik, R. A., Tesfaye, S., Newrick, P. G., Walker, D., Rajbhandari, S. M., Siddique, I., et al. (2005). Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia*, 48, 578–585.
6. T.S. Park, H.S. Baek, and J.H. Park. "Advanced diagnostic methods of small fiber diabetic peripheral neuropathy." *Diabetes research and clinical practice* 77.3 (2007): S190-S193.
7. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448–53.
8. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. 6th edition, 2013. [https://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](https://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf) Erişim Tarihi: 9.10.2015
9. The United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: U.K. prospective diabetes study. 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249–1258.
10. The 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. *N Engl J Med*. 1993;329:977–986.
11. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S14-80.
12. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*. 2012;379(9833):2279-2290. .
13. Vinik AI, Erbas T, Pfeifer MA; Feldman EL, Stevens MJ, Russell JW. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D, Sherwin RS, Baron A eds. *Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus*. 6th ed. New York: Mc Graw Hill;2002. P 789-804.
14. Ertekin C. Diyabetik nöropatiler. Ertekin C, editor. *Sentral ve periferikEMG icinde*. 1. Baskı. İzmir: Meta Basım; 2006; s.212-214.
15. de M Bandeira S, da Fonseca LJ, da S Guedes G, Rabelo LA, Goulart MO. Vasconcelos SM. Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* (2013) 14:3265–84. doi:10.3390/ijms14023265.
16. Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, Komirishetty P, Kumar A. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic

- strategies based on these targets. *Int J Endocrinol* (2014) 2014:674987. doi:10.1155/2014/674987.
17. Vinik AI. The conductor of the autonomic orchestra. *Front Endocrinol* (2012) 3:71. doi:10.3389/fendo.2012.00071.
  18. Verrotti, A., et al., Autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Frontiers in endocrinology*, 2014. 5.
  19. Cvijanović, M., et al., The sensitivity of electromyoneurography in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Medicinski preglod*, 2011. 64(1-2): p. 11-14.
  20. Kasznicki J, Kosmowski M, Sliwinska A, Mrowicka M, Stanczyk M, Majsterek I, et al. Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of diabetic neuropathy. *Mol Biol Rep* (2012) 39:8669–78. doi:10.1007/s11033-012-1722-9.
  21. Said G, Baudoin D, Toyooka K. Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy. *J Neurol* 2008; 255(11): 1693–1702.
  22. Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia* 2005; 48(3): 578–585.
  23. G.Lauria and R.Lombardi, Small fiber neuropathy: is skin biopsy the holy grail? *Current diabetes reports*, 2012. 12(4): p. 384-392.
  24. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33:2285–2293.
  25. Lauria, Giuseppe, Ingemar SJ Merkies, and Catharina G. Faber "Small fibre neuropathy" *Current Opinion in Neurology* 5.2 (2013): 107-118.
  26. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, et al. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003; 60:108–111.
  27. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008; 131:1912–1925.
  28. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010; 67:534–541.
  29. Oaklander AL, Fields HL. Is reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I a small-fiber neuropathy? *Ann Neurol* 2009; 65:629–638.
  30. Kodaira M, Morita H, Shimojima Y, Ikeda S. Electrophysiological features of familial amyloid polyneuropathy in endemic area. *Amyloid* 2011; 18:10–18.
  31. Vital C, Vital A, Bouillot-Eimer S, et al. Amyloid neuropathy: a retrospective study of 35 peripheral nerve biopsies. *J Peripher Nerv Syst* 2004; 9:232–241.
  32. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011; 10:1086–1097. An updated review on neuropathies associated with genetic amyloidosis that provides information on neuropathy features at clinical, neurophysiological, and neuropathological levels, and on available treatments.
  33. Wang AK, Fealey RD, Gehrking TL, Low PA. Patterns of neuropathy and autonomic failure in patients with amyloidosis. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1226–1230.
  34. Nolano M, Crisci C, Santoro L, et al. Absent innervation of skin and sweat glands in congenital insensitivity to pain with anhydrosis. *Clin Neurophysiol* 2000; 111:1596–1601.
  35. Faber CG, Hoeijmakers JG, Ahn HS, et al. Gain of function Na(V) 1.7 mutations in idiopathic small fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2012; 71:26–39.

- This study reported the first-ever evidence that mutations in the SCN9A gene encoding for Nav1.7 sodium channel are responsible for SFN.
36. Lauria, G., I.S. Merkies, and C.G. Faber, Küçük lif nöropatisi. *Current Opinion in Neurology*, 2013. 5(2): p. 107-118.
  37. Ebenezer GJ, O'Donnell R, Hauer P, et al. Impaired neurovascular repair in subjects with diabetes following experimental intracutaneous axotomy. *Brain* 2011; 134:1853–1863. In this elegant work, the authors demonstrate that diabetes impairs the ability of nerve and vessel in the skin to regenerate, and speculate on how these mechanisms may be involved in early diabetic neuropathy.
  38. Hahn K, Triolo A, Hauer P, et al. Impaired reinnervation in HIV infection following experimental denervation. *Neurology* 2007; 68:1251–1256.
  39. Wakasugi D, Kato T, Gono T, et al. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjogren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2009; 19:437–440.
  40. Hoitsma E, Faber CG, van Santen-HoeufftM, et al. Improvement of small fiber neuropathy in a sarcoidosis patient after treatment with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23:73–77.
  41. Parambil JG, Tavee JO, Zhou L, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with sarcoidosis. *Respir Med* 2011; 105:101–105.
  42. Persson AK, Black JA, Gasser A, et al. Sodium-calcium exchanger and multiple sodium channel isoforms in intra-epidermal nerve terminals. *Mol Pain* 2010; 6:84.
  43. Uluc K, Temucin CM, Ozdamar SE, et al. Near-nerve needle sensory and medial plantar nerve conduction studies in patients with small-fiber sensory neuropathy. *Eur J Neurol* 2008; 15:928–932.
  44. Onal MR, Ulas UH, Oz O, et al. Cutaneous silent period changes in type 2 diabetes mellitus patients with small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2010; 121:714–718.
  45. Liguori R, Giannoccaro MP, Di Stasi V, et al. Microneurographic evaluation of sympathetic activity in small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2011; 122:1854–1859.
  46. Wong MC, Chung JW. Feasibility of contact heat evoked potentials for detection of diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 2011; 44:902–906.
  47. Mueller D, Obermann M, Koeppen S, et al. Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy. *Eur J Neurol* 2010; 17:834–841.
  48. Otsuru N, Inui K, Yamashiro K, et al. Assessing Adelta fiber function with lidocaine using intraepidermal electrical stimulation. *J Pain* 2010; 11:621–627.
  49. Lopergolo, D., et al., Cutaneous silent period recordings in demyelinating and axonal polyneuropathies. *Clinical Neurophysiology*, 2014.
  50. Beiswenger, K.K., N.A. Calcutt, and A.P. Mizisin, Epidermal nerve fiber quantification in the assessment of diabetic neuropathy. *Acta histochemica*, 2008. 110(5): p. 351-362.
  51. Bostock, H., et al., Temperature-dependent double spikes in C-nociceptors of neuropathic pain patients. *Brain*, 2005. 128(9): p. 2154-2163.

52. Uludağ B. Nöropatik ağrı değerlendirilmesinde elektrofizyolojik yöntemler. Tan E. Editor. Nöropatik Ağrı. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2009, P.115.
53. Rayman G, Hassan A, Selva J. Blood flow in the skin of the foot related to posture in diabetes mellitus. *Br Med J* 1986;292:87-90.
54. Gibbons CH, Illigens BM, Wang N, Freeman R. Quantification of sudomotor innervation: a comparison of three methods. *Muscle Nerve* 2010; 42(1): 112–119.
55. Koitka A, Abraham P, Bouhanick B, Sigauco-Roussel D, Demiot C, Saumet JL. Impaired pressure-induced vasodilation at the foot in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(3): 721–725.
56. Fromy B, Sigauco-Roussel D, Gaubert- Dahan ML, et al. Aging-associated sensory neuropathy alters pressure-induced vasodilation in humans. *J Invest Dermatol* 2010; 130(3): 849–855.
57. Kuhtz-Buschbeck JP, Andresen W, Gobel S, Gilster R, Stick C. Thermoreception and nociception of the skin: a classic paper of Bessou and Perl and analyses of thermal sensitivity during a student laboratory exercise. *Adv Physiol Educ* 2010; 34(2): 25–34.
58. Umapathi T, Tan WL, Loke SC, Soon PC, Tavintharan S, Chan YH. Intraepidermal nerve fiber density as a marker of early diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 2007; 35(5): 591–598.
59. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008;131:1912–1925. A work focused on small fiber neuropathy, providing comparison between clinical examination, quantitative sensory testing, nerve conduction study, laser evoked potentials, and skin biopsy findings. It showed that skin biopsy has higher sensitivity and specificity for the diagnosis and is useful for the assessment of the natural course of neuropathy.
60. Novak V, Freimer ML, Kissel JT, et al. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology*. 2001;56:861–8.
61. Morganti, R., et al., 231 IS DN4 AS A SCREENING TOOL FOR NEUROPATHIC PAIN SUITABLE FOR PAINFUL DIABETIC POLYNEUROPATHY? *European Journal of Pain Supplements*, 2010. 1(4): p. 67-68.
62. Vinik, Aaron I., et al. "Diabetic neuropathy." *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 42.4 (2013): .
63. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* (2003) 26(5):1553–79. doi:10.2337/diacare.26.5.1553.
64. Jurjević, A., PAINFUL DIABETIC POLYNEUROPATHY (DPN). *Rad Hrvatske Akademije Znanosti i Umjetnosti. Medicinske Znanosti*, 2009. 501(33).
65. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* (2003) 26(5):1553–79. doi:10.2337/diacare.26.5.1553.
66. Said G, Bigo A, Améri A, Gayno JP, Elgrably F, Chanson P, et al. Uncommon early-onset neuropathy in diabetic patients. *J Neurol* (1998) 245:61–8. doi:10.1007/s004150050179.
67. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* (2010) 33:2285–93. doi:10.2337/dc10-1303.

68. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* (2014) 5:17–39. doi:10.4239/wjd.v5.i1.17.
69. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: a clinical perspective. *Diabetes Care* (2010) 33:434–41. doi:10.2337/dc09-1294.
70. Tang ZH, Zeng F, Li Z, Zhou L. Association and predictive value analysis for resting heart rate and diabetes mellitus on cardiovascular autonomic neuropathy in general population. *JDiabetes Res* (2014) 2014:215473. doi:10.1155/2014/215473.
71. Tantucci C, Scionti L, Bottini P, Dottorini ML, Puxeddu E, Casucci G, et al. Influence of autonomic neuropathy of different severities on the hypercapnic drive to breathing in diabetic patients. *Chest* (1997) 112:145–53. doi:10.1378/chest.112.1.145.
72. Ludka O, Konecny T, Somers V. Sleep apnea, cardiac arrhythmias, and sudden death. *Tex Heart Inst J* (2011) 38:340–3.
73. Fujihara K, Kodama S, Horikawa C, Yoshizawa S, Sugawara A, Hirasawa R, et al. The relationship between diabetic neuropathy and sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *Sleep Disord* (2013) 2013:150371. doi:10.1155/2013/150371.
74. Chandrasekharan B, Srinivasan S. Diabetes and the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* (2007) 19:951–60. doi:10.1111/j.1365-2982.2007.01023.x.
75. Chang J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Diabetic gastroparesis—backwards and forwards. *J Gastroenterol Hepatol* (2011) 26(Suppl 1):46–57. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06573.x.
76. Rutherford D, Collier A. Sexual dysfunction in women with diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* (2005) 21:189–92. doi:10.1080/09513590400021110.
77. Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, Joshi VS, Ingale KG, Mohite RJ. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. *J Diabetes Complications* (2011) 25:129–36. doi:10.1016/j.jdiacomp.2010.03.003.
78. Enzlin P, Mathieu C, Vanderschueren D, Demyttenaere K. Diabetes mellitus and female sexuality: a review of 25 years' research. *Diabet Med* (1998) 15:809–15. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199810)15:10<809::AID-DIA689>3.0.CO;2-Z.
79. Tang M, Donaghue KC, Cho YH, Craig ME. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatr Diabetes* (2013) 14:239–48. doi:10.1111/pedi.12039.
80. Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P, Karanti A, Diakoumopoulou E, Katsilambros N. Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. *Diabet Med* (2009) 26:302–5. doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02677.x.
81. Vinik AI, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Handb Clin Neurol* (2013) 117:279–94. doi:10.1016/B978-0-444-53491-0.00022-5.
82. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a metaanalysis. *Diabetes Care* (2003) 26:1895–901. doi:10.2337/diacare.26.6.1895.
83. Neil HA, Thompson AV, John S, McCarthy ST, Mann JJ. Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically define population. *Diabet Med* (1989) 6:20–4. doi:10.1111/j.1464-5491.1989.tb01133.x.

84. Ziegler D, Gries FA, Spüler M, Lessmann F. The epidemiology of diabetic neuropathy. diabetic cardiovascular autonomic neuropathy multicenter study group. *J Diabetes Complications* (1992) 6:49–57. doi:10.1016/1056-8727(92)90049-Q.
85. Gandhi, P.G. and G.H. Rao, Detection of Neuropathy Using Sudomotor Tests in Type-2 Diabetes. 2014.
86. Braune, H.-J. and C. Horter, Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. *Journal of the neurological sciences*, 1996. 138(1): p. 120-124.
87. Toyokura, M. and H. Takeda, Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients. *Clinical neurophysiology*, 2001. 112(7): p. 1229-1236.
88. Kamel, J., et al., Combining cutaneous silent periods with quantitative sudomotor axon reflex testing in the assessment of diabetic small fiber neuropathy. *Clinical Neurophysiology*, 2015. 126(5): p. 1047-1053.
89. Thaisethawatkul, P., J.A.M. Fernandes Filho, and D.N. Herrmann, Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle & nerve*, 2013. 48(6): p. 883-888.
90. Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve* 2003;27:646–661.
91. Rolim, Luiz Clemente, José Sérgio Tomaz de Souza, and Sérgio Atala Dib. "Tests for early diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy: critical analysis and relevance." *Frontiers in endocrinology* 4 (2013).
92. Karayannis G, Giamouzis G, Cokkinos DV, Skoularigis J, Triposkiadis F. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical implications. *Expert Rev Cardiovasc Ther* (2012) 10:747–65. doi:10.1586/erc.12.53.
93. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* (2003) 348:383–93. doi:10.1056/NEJMoa021778.
94. Maser RE, Lenhard MJ. An overview of the effect of weight loss on cardiovascular autonomic function. *Curr Diabetes Rev* (2007) 3:204–11. doi:10.2174/157339907781368931.
95. Voulgari C, Pagoni S, Vinik A, Poirier P. Exercise improves cardiac autonomic function in obesity and diabetes. *Metabolism* (2013) 62:609–21. doi:10.1016/j.metabol.2012.09.005.
96. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* (2012) 6:CD007543. doi:10.1002/14651858.CD007543.pub2.
97. Lee SS, Han HS, Kim H. A 5-yr follow-up nerve conduction study for the detection of subclinical diabetic neuropathy in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* (2010) 11:521–8. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00636.x.
98. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* (2010) 33:156–61. doi:10.2337/dc09-0606.
99. Vinik AI, Maser RE, Ziegler D. Autonomic imbalance: prophet of doom or scope for hope? *Diabet Med* (2011) 28:643–51. doi:10.1111/j.1464-5491.2010.03184.x.

100. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* (2014) 5:17–39. doi:10.4239/wjd.v5.i1.17.
101. <http://www.itfnoroloji.org/pnp/pnp.htm> Erişim tarihi: 16.11.2015.
102. Herman, W., et al., Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetic Medicine*, 2012. 29(7): p. 937-944.
103. Oh S. Anatomical guide for common nerve conduction studies. Oh Shin MD, editör. *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*. 1. Baskı. Baltimore: Park Press; 1984; s. 65-85. .
104. Federation ID. IDF Diabetes Atlas 2012 Update. 2012 Available from: URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012>
105. Ertekin C. Diyabetik nöropatiler. Ertekin C, editor. *Sentral ve periferikEMG icinde*. 1. Baskı. İzmir: Meta Basım; 2006; s.212-213, 219.
106. England JD, Gronseth GS, Franklin, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ; American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2005; 64:199-207.
107. Tesfaye S, Stevens L, Stephenson J, Fuller J, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, Pozz G, Ward JD. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB Type I Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39:1377-1384.
108. Kaplan, Y., et al., Diyabetik Polinöropati için Risk Faktörleri. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*, 2014. 51(1).
109. Dikmen-Yalınay P, Unlusoy Acar S, Dincağ N, Oğe E. Submaksimal uyarımla elde edilen iki tepeli ortodromik duysal yanıtların hastalık surelerine yönelik elektrofizyolojik incelemelerde kullanılması. *Noropsikiyatri Arşivi* 2010; 47:338-343
110. Yıldırım, A., et al., Tip 2 Diyabetes Mellitus Tanılı Hastalarda HbA1c Seviyesi ile Distal Simetrik Polinöropati Şiddeti Arasındaki İlişki. *Istanbul Medical Journal*, 2014. 15(3).
111. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, Imperatore G, Williams DE, Albright AL. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1665-1673. .
112. Herman, W. H., et al. "Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications." *Diabetic Medicine* 29.7 (2012): 937-944.
113. Spallone, V., et al. "Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy." *Diabetic Medicine* 29.5 (2012): 578-585.
114. Zhang, Yunqian, et al. "Amplitude of sensory nerve action potential in early stage diabetic peripheral neuropathy: an analysis of 500 cases." *Neural regeneration research* 9.14 (2014): 1389.



115. Rota, Eugenia, et al. "Clinical and electrophysiological correlations in type 2 diabetes mellitus at diagnosis." *Diabetes research and clinical practice* 76.1 (2007): 152-154.
116. de Souza, Rainha J., Aaron de Souza, and Meera D. Nagvekar. "Nerve conduction studies in diabetics presymptomatic and symptomatic for diabetic polyneuropathy." *Journal of Diabetes and its Complications* (2015).
117. Leventoğlu, Alev, Ali Kemal Oğuz, and Mehmet Zulkuf Ünal. "Research Article Clinical Utility of Facial and Dorsal Sural Nerve Conduction Studies in Patients With Early Stage Type II Diabetes Mellitus."
118. Kökoğlu, Fatma, Alev Leventoğlu, and A. Kemal Erdemoglu. "Erken Dönem Diyabetik Nöropati Hastalarda Dorsal Sural Sinir İletim Çalışmaları ve Adiponektin ve hs-CRP Düzeyleri ile İlişkileri." *Journal of Neurological Sciences (Turkish)* 26.4 (2009): 404-415.
119. Driessens, M., et al. "F-wave latencies of the deep peroneal nerve in diabetic polyneuropathy." *Electromyography and clinical neurophysiology* 29.6 (1988): 339-344.
120. Kohara N, Kimura J, Kaji R, Goto Y, Ishii J, Taguigushi M, et al. F-wave latency serves as the most reproducible measure in nerve conduction studies of diabetic polyneuropathy: multicentre analysis in healthy subjects and patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetologia* 2000;43:915–21.
121. Malik, R. A., et al. "Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy." *Diabetes/metabolism research and reviews* 27.7 (2011): 678-684.
122. Lauria, Giuseppe, and Raffaella Lombardi. "Small fiber neuropathy: is skin biopsy the holy grail?" *Current diabetes reports* 12.4 (2012): 384-392.
123. Onal, M. R., et al. "Cutaneous silent period changes in type 2 diabetes mellitus patients with small fiber neuropathy." *Clinical Neurophysiology* 121.5 (2010): 714-718.
124. Kamel, J. T., et al. "Combining cutaneous silent periods with quantitative sudomotor axon reflex testing in the assessment of diabetic small fiber neuropathy." *Clinical Neurophysiology* 126.5 (2015): 1047-1053.
125. Lopergolo, Diego, et al. "Cutaneous silent period recordings in demyelinating and axonal polyneuropathies." *Clinical Neurophysiology* (2014).
126. Vučković-Rebrina, S., A. Barada, and L. Smirčić-Duvnjak. "DIABETIC AUTONOMIC NEUROPATHY." *Diabetologia Croatica* 42.3 (2013).
127. Verrotti, Alberto, et al. "Autonomic neuropathy in diabetes mellitus." *Frontiers in endocrinology* 5 (2014).
128. Malik, R. A., et al. "Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy." *Diabetes/metabolism research and reviews* 27.7 (2011): 678-684.
129. Shahani, Bhagwan T., et al. "Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 47.5 (1984): 536-542.
130. Braune, H-J., and C. Horter. "Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients." *Journal of the neurological sciences* 138.1 (1996): 120-124.
131. Dimitropoulos, Gerasimos, Abd A. Tahrani, and Martin J. Stevens. "Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus." *World journal of diabetes* 5.1 (2014): 17. Scolardan alındı.

132. Softeland, Eirik, et al. "Association between visceral, cardiac and sensorimotor polyneuropathies in diabetes mellitus." *Journal of Diabetes and its Complications* 28.3 (2014): 370-377
133. Tarvainen, Mika P., et al. "Cardiac autonomic dysfunction in type 2 diabetes—effect of hyperglycemia and disease duration." *Frontiers in endocrinology* 5 (2014).
134. Subbalakshmi, N. K., et al. "Deterioration of cardiac autonomic function over a period of one year in relation to cardiovascular and somatic neuropathy complications in type 2 diabetes mellitus." *Diabetes research and clinical practice* 97.2 (2012): 313-321.

## 8. ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa

Şekil 3.1. Sağlıklı bir bireyin üst ekstremite SDY trasesi .....	34
Şekil 3.2. Sağlıklı bir bireyin APB kasından elde edilen KSP traselerinin süperimpoze görüntüsü .....	35

## 9. TABLOLAR DİZİNİ

	<b><u>Sayfa</u></b>
Tablo 2.1: Diyabetik nöropati tipleri.....	5
Tablo 2.2. İnce Lif Nöropatisi Etyolojisi.....	11
Tablo 4.1: Olguların demografik verileri .....	37
Tablo 4.2: Eşlik eden bulgular .....	37
Tablo 4.3: Olguların DM tedavileri.....	38
Tablo 4.4: Olguların laboratuvar değerleri.....	38
Tablo 4.5: Olguların anket skorları .....	39
Tablo 4.6: Üst ve alt ekstremite SDY yanıtlarının latans ve amplitüdleri.....	41
Tablo 4.7: Üst ve alt ekstremite KSP süre ve latansları .....	41
Tablo 4.8: Kalp hızı değişkenliği.....	42
Tablo 4.9: Üst ekstremite motor sinir iletim çalışmaları.....	43
Tablo 4.10: Alt ekstremite motor sinir iletim çalışmaları .....	44
Tablo 4.11: Üst ekstremite duyu sinir iletim çalışmaları .....	45
Tablo 4.12: Alt ekstremite duyu sinir iletim çalışmaları.....	46
Tablo 4.13: Üst ve alt ekstremite minimal F dalga latansları.....	47

## 10. EKLER DİZİNİ

EK 1: KSÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul Kararı.....	76
EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu.....	77
EK 3: Hasta Takip Formu.....	78
EK 4: Michigan Nöropati Tarama Enstrümanı.....	79
EK 5: Michigan Otonomik Semptom İncelemesi.....	81
EK 6: Hasta Muayenesi.....	82
EK 7: DN4 Anketi.....	83

## 11. EKLER

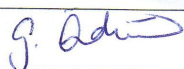

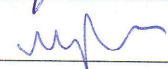
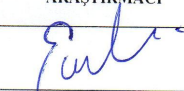

### EK 1: KSÜ Tıp Fakültesi Etik Kurul Kararı

#### KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	<b>Araştırmanın Başlığı</b>	Diyabetin Erken ve Geç Döneminde Elektrofizyolojik Bulgular		
	<b>Sorumlu Araştırmacı</b>	Prof. Dr. Vedat NACİTARHAN		
	<b>Başvuru Tarihi</b>	28.09.2015		
	<b>Protokol No</b>	177		
<b>ARAŞTIRMANIN TÜRÜ</b>	Muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilen kan, idrar, doku, radyolojik görüntü veya benzeri materyalle yapılacak araştırmalar			
<b>ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER</b>	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	<b>Oturum No: 2015/14</b>		<b>Karar No: 08</b>	
	<b>Tarih: 19.10.2015</b>			
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile <b>KABUL EDİLMİŞTİR.</b>			

#### KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
			E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gökhan ÖZDEMİR Başkan	Göz Hastalıkları	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin KILINC Üye	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU Üye	Genel Cerrahi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE Üye	Nöroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK Üye	Dermatoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Kamile GÜL Üye	Endokrinoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	ARAŞTIRMACI
Doç. Dr. Ekrem KİREÇCİ Üye	Tıbbi Mikrobiyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hamide SAYAR Üye	Patoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Yrd. Doç. Dr. B. Nürten SERİNĞEÇ Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
<b>ŞERH (VARSA)</b>							

## EK 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU:

Sayın hastamız sizlerden Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon bölümü tarafından yapılacak ‘ Prediyabetik ve Diyabetik Hastalarda Elektrofizyolojik Bulgular’ adlı çalışmaya katılmanızı istemekteyiz. Çalışmamızda amaç; prediyabeti ve diyabeti olan ve olmayan hastalardaki elektrofizyolojik bulguların karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Araştırmada size herhangi bir tedavi verilmeyecektir. Çalışmaya gönüllü olarak , prediyabetik hastalar, diyabetik hastalar ve sağlıklı kontrol grubu dahil edilecektir.

Araştırmadan beklenen yarar prediyabetik dönemde ve/veya diyabetin erken döneminde polinöropatinin teşhis edilmesi ve tedavi olanağı sunulmasıdır.

Sizin açınızdan çalışmanın faydası polinöropati açısından taramadan geçmiş olmanızdır. Size araştırma nedeniyle uygulanabilecek alternatif yöntemler veya tedavi şeması yoktur.

Araştırmaya katılmanız isteğe bağlıdır ve istediğiniz zaman , herhangi bir cezaya ve yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimde bulunabilirler, ancak bu bilgiler gizli tutulur, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla, siz veya yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olur.

İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulur, kamuoyuna açıklanamaz; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalır.

Araştırma konusu ile ilgili ve araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanla bilgilendirilir.

Araştırma hakkında haklarınız ile ilgili veya araştırmayla ilgili herhangi bir durum hakkında daha fazla bilgi temin edilebilmesi için temasa geçebileceğiniz kişi ve araştırmacı Dr. Özlem Aslan ‘dır.

Araştırmaya katılımınızın sona erdirilmesini gerektirecek durumlar ve/ veya nedenler araştırmayı tamamlamamanızdır. Araştırmaya devam etmeniz için öngörülen süre 1 gündür. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 90’ dir. Çalışmamızda deri üzerine yerleştirilen bir elektrot aracılığı ile uyarı verilerek sinirler uyarılacak. Uyarı verildiği yerde hoş gitmeyen fakat dayanılabilir bir his oluşturabilir. Verilen uyarı ile sinirde ortaya çıkan elektriksel aktiviteler yüzeysel elektrotlar ile ölçülecek. Çalışmada elektrofizyolojik incelemeye ek olarak dosyanızdan HbA1c, BUN, Cr, AST, ALT, Hemogram, Kolesterol, Trigliserid değerlerine bakılacaktır.

#### KATILIMCININ BEYANI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün ve Yasal Temsilcisinin Adı/ Soyadı / İmzası / Tarih

Araştırma Ekibinde Yer Alan ve Yetkin Araştırmacının Adı / Soyadı / İmza

Prof.Dr. Vedat Nacitarhan

KSÜ TIP FAK. FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON A.D

**EK 3: Hasta Takip Formu**

**HASTA TAKİP FORMU**

**TEL:**  
**DOSYA NO:**

1. Ad-Soyadı:
2. Yaş:
3. Cinsiyet:
4. Boy:
5. Kilo:
6. VKİ:
7. Diyabet Süresi (Ay):
8. DM Tedavisi Türü:
9. DM Tedavisi Süresi:
10. Nöropati semptom süresi (Ay):
11. Nöropati tedavisi:
12. Nöropati tedavi süresi:
13. HT:
14. HL:
15. Retinopati:
16. Sigara:
17. Alkol:
18. Ek hastalık :
20. Aile öyküsü:
21. Michigan nöropati anket skoru:
22. Michigan otonom nöropati anket skoru:
23. DN4:
24. HbA1c:
25. BUN:
27. AST:
29. Hb:
30. TG : Total kolesterol :

Cr :

ALT:

Hct:

LDL:



#### **EK 4: Michigan Nöropati Tarama Enstrümanı**

##### **MİCHİGAN NÖROPATİ TARAMA ENSTRÜMANI (Hasta versiyonu)**

Bacaklar ve ayaklarındaki hislerle ilgili birkaç dakikanızı alacak aşağıdaki soruları yanıtlanamanızı rica ediyoruz.

Lütfen ne hissettiğinizi evet veya hayır olarak cevaplayınız. Teşekkür ederiz.

1. Bacaklar ve/veya ayaklarınız uyuşuk mu?

Evet Hayır

2. Bacaklar ve/veya ayaklarınızda hiç yanıcı ağrı oldu mu?

Evet Hayır

3. Ayaklarınız dokunmaya çok hassas mı?

Evet Hayır

4. Bacaklar ve/veya ayaklarınızda kas krampları olur mu?

Evet Hayır

5. Bacaklar ve/veya ayaklarınızda batma tarzında hisler var mı?

Evet Hayır

6. Yatak çarşaf veya kılıfı derinize dokunduğunda acı verir mi?

Evet Hayır

7. Duşa veya banyoya girdiğinizde, sıcak suyu soğuk sudan ayırabiliyor musunuz?

Evet Hayır

8. Ayağınızda hiç açık yara oldu mu?

Evet Hayır

9. Hiç doktorunuz diyabetik nöropatiniz olduğundan bahsetti mi?

Evet Hayır

10. Çoğu zaman kuvvetsizlik hissediyor musunuz?

Evet Hayır

11. Semptomlarınız geceleri daha mı kötü?

Evet Hayır

12. Yürüdüğünüzde bacaklarınız acıyor mu?

Evet Hayır

13. Yürüdüğünüzde ayaklarınızı hissedebiliyor musunuz?

Evet Hayır

14. Ayağınızın derisi çatlayacak kadar kuru mu?

Evet Hayır

15. Hiç amputasyon (uzvun kesilmesi) geçirdiniz mi?

Evet Hayır

Toplam:

Fiziksel Değerlendirme (Doktor tarafından doldurulacak)

1. Ayakların Görünümü						
	Sağ			Sol		
a. Normal	0 Evet	1 Hayır		0 Evet	1 Hayır	
b. Normal değilse aşağıdaki belirtileri kontrol edin						
	Deformiteler Kuru deri kallus İnfeksiyon Fissür Diğer belirtiler			Deformiteler Kuru deri kallus İnfeksiyon Fissür Diğer belirtiler		
2. Ülserasyon	Yok 0	Var 1		Yok 0	Var 1	
3. Aşıl refleksleri	Var 0	Azalmış 0.5	Yok 1	Var 0	Azalmış 0.5	Yok 1
4. Başparmakta vibrasyonun algılanması	Var 0	Azalmış 0.5	Yok 1	Var 0	Azalmış 0.5	Yok 1
5. Monofilaman	Var 0	Azalmış 0.5	Yok 1	Var 0	Azalmış 0.5	Yok 1
Adı ve soyadı:						
İmza:						
Toplam skor: /10						

**EK 5: Michigan Otonomik Semptom İncelemesi****MICHIGAN OTONOMİK SEMPTOM İNCELEMESİ**

Semptom/Sağlık problemi	Q1a. Aşağıdaki semptomlardan son 6 ay içinde hiç geçirdiniz mi?	Q1b.Q1a'da cevabınız evet ise Semptomları ne kadar sıklıkta yaşıyorsunuz?
	1=Evet 0=Hayır	1=Hiç 2=Çok az 3=Biraz 4=İlmlı,orta miktarda 5=Çok miktarda
1. Baş dönmesi/sersemlik var mı?	1 0	1 2 3 4 5
2. Ağız kuruluğu veya göz kuruması var mı?	1 0	1 2 3 4 5
3. Ayaklarınız soluk veya mor mu?	1 0	1 2 3 4 5
4. Ayaklarınız diğer vücut bölgelerine göre soğuk mu?	1 0	1 2 3 4 5
5. Ayaklarınızda diğer vücut bölgelerine göre terleme azalmış ?	1 0	1 2 3 4 5
6. Ayaklarınızda terleme azalmış mı veya yok mu? (örneğin egzersizden sonra veya sıcak havada)	1 0	1 2 3 4 5
7. Ellerinizde diğer vücut bölgelerine göre terleme artmış mı?	1 0	1 2 3 4 5
8. Az bir yemekten sonra bulantı, kusma, veya şişkinlik olur mu?	1 0	1 2 3 4 5
9. Persistan (inatçı) ishaliniz var mı? (günden 3'den fazla)	1 0	1 2 3 4 5
10. Persistan (inatçı) kabızlığınız var mı? (gün aşırı l'den az)	1 0	1 2 3 4 5
11. İdrar kaçırmaları var mı?	1 0	1 2 3 4 5
12. Ereksiyon zorluğu var mı (erkeklerde)?	1 0	1 2 3 4 5
Semptomların skoru:		(Q1a'nın toplamı, 0-12 erkekler için, 0-11 kadınlar için)
Total semptom etkilerinin skoru:		(Q1b'nin toplamı, 0-60 erkekler için, 0-55 kadınlar için)

## EK 6: Hasta Muayenesi

### HASTA MUAYENESİ

Sağ

Sol

#### Adale Kuvvetsizliği

Omuz abduktörleri  
Dirsek fleksörleri  
Dirsek ekstansörleri  
Bilek fleksörleri  
Bilek ekstansörleri  
Parmak fleksörleri  
Parmak ekstansörleri  
intrensek el adaleleri  
Kalça fleksörleri  
Kalça ekstansörleri  
Kalça abduktörleri  
Diz ekstansörleri  
Diz fleksörleri  
Dorsifleksörler  
Plantar fleksörler

#### Refleksler

Biceps Brachii  
Triceps Brachii  
Brachioradialis  
Patella  
Aşil

Normal Azalmış Yok

#### Duyu

##### İşaret parmağı

Dokunma duyusu  
Pricking pain  
Vibrasyon  
Eklem pozisyonu

##### Ayak (Birinci parmak)

Dokunma duyusu  
Pricking pain  
Vibrasyon  
Eklem pozisyonu

Normal Azalmış duyu Total duyu kaybı

## EK 7: DN4 Anketi

### DN4 Anketi

Lütfen bu anketi aşağıdaki 4 sorunun her bir maddesi için bir cevap işaretleyerek doldurunuz:

#### *Hasta ile Görüşme*

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

	<i>EVET</i>	<i>HAYIR</i>
1. Yanma		
2. Ağrılı soğuk hissi		
3. Elektrik çarpması		

**Soru 2. Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlası ile ilişkili mi ?**

	<i>EVET</i>	<i>HAYIR</i>
4. Karıncalanma		
5. İğnelenme		
6. Hissizlik		
7. Kaşınma		

#### *Hastanın muayenesi*

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

	<i>EVET</i>	<i>HAYIR</i>
8. Dokunma hipoestezisi		
9. İğne hipoestezisi		

**Soru 4. Ağrılı bölgede, ağrıya neden olabiliyor ya da arttırabiliyor mu:**

	<i>EVET</i>	<i>HAYIR</i>
10. Fırçalama		

Hastanın puanı: /10.