



T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

NÖROLOJİ KLİNİĞİ

EĞİTİM SORUMLULARI:

Doç. Dr. Orhan YAĞIZ

Doç. Dr. Ufuk EMRE

**NÖROPATİK AĞRI YAKINMALARI OLAN  
DİYABETİK HASTALARDA OTONOM NÖROPATİ  
TANISINDA R-R İNTERVALİNİN KAYDEDİLMESİ  
VE SİNİR İLETİM ÇALIŞMALARI İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Abdulkadir TUNÇ**

**NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2013**



**T.C**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**

**İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**EĞİTİM SORUMLULARI:**

**Doç. Dr. Orhan YAĞIZ**

**Doç. Dr. Ufuk EMRE**

**NÖROPATİK AĞRI YAKINMALARI OLAN  
DİYABETİK HASTALARDA OTONOM NÖROPATİ  
TANISINDA R-R İNTERVALİNİN KAYDEDİLMESİ  
VE SİNİR İLETİM ÇALIŞMALARI İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Abdulkadir TUNÇ**

**NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanları:**

**Doç Dr. Ufuk EMRE, Uzm. Dr. Hüsniye ASLAN**

**İSTANBUL 2013**

## TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Eğitim sorumluları, saygıdeğer hocalarım, Doç. Dr. Orhan YAĞIZ ve Doç. Dr. Ufuk EMRE'ye,

Tezime katkılarından dolayı uzmanlarımızdan Dr. Hüsniye ASLAN'a,

Rotasyon eğitimlerim boyunca bilgilerinden yararlandığım; İ.Ü. Cerrahpaşa tıp fakültesi çocuk nörolojisi öğretim üyelerinden Prof. Dr. Veysi DEMİRBİLEK, Prof. Dr. Barış KORKMAZ ve Prof. Dr. Cengiz YALÇINKAYA'ya, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği Şefi Ömer Akil ÖZER'e, İstanbul EAH Radyoloji Kliniği İdari Sorumlusu Uzm. Dr. İlhan Nahit MUTLU'ya, İstanbul EAH 3. Dahiliye Kliniği Eğitim Görevlisi Uzm. Dr. M. Emin PİŞKİNPASA'ya, Şişli Etfal EAH Endokrinoloji Klinik Şefi Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a, Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas EAH Kardiyoloji Kliniği Eğitim Görevlisi Doç. Dr. Osman Cevat KIRMA'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince, birlikte çalıştığım İstanbul EAH Nöroloji Kliniği uzman doktorları ve tüm klinik çalışanlarına,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

EMG çalışmalarında yardımlarından dolayı EMG teknisyenlerimiz Yunus AKTAŞ ve Perihan ATAŞ'a,

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimi Sayın Doç. Dr. Özgür YİĞİT'e,

Tüm yaşamım boyunca yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime,

Desteği ve ilgisi ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Aybike Ezgi TUNÇ'a, saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Abdulkadir TUNÇ

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
KISALTMALAR.....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. DİABETES MELLİTUS .....	3
2.1.1. Tanı Kriterleri .....	3
2.1.2. DM Sınıflaması.....	4
2.1.3. DM Komplikasyonları .....	6
2.1.3.1. DİYABETİK NÖROPATİ .....	8
2.1.3.1.1. Diyabetik Nöropatinin Tanımı .....	8
2.1.3.1.2. Diyabetik Nöropatinin Prevalansı .....	8
2.1.3.1.3. Diyabetik Nöropatinin Risk Faktörleri.....	9
2.1.3.1.4. Diyabetik Nöropatinin Patogenezi: .....	9
2.1.3.1.5. Diyabetik Nöropatinin Patolojisi.....	12
2.1.3.1.6. Diyabetik Nöropatinin Sınıflaması .....	13
2.1.3.1.7. Küçük Lif Polinöropatiler: .....	18
2.1.3.1.8. Diyabetik Nöropatinin Önlenmesi .....	20
2.1.4. DM'nin Tedavisi.....	21
2.1.5. Elektrofizyolojik İncelemeler .....	21
2.2. PERİFERİK SİİR ÖZELLİKLERİ.....	24
2.2.1. Periferik Sinirlerin Anatomisi.....	24
2.2.2. Periferik Sinirlerin Fizyolojisi .....	25

2.3.	OTONOM SİNİR SİSTEMİ.....	26
2.3.1.	Anatomi ve Fizyolojisi.....	26
2.3.2.	OTONOMİK SİNİR SİSTEMİNİ DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN NÖROFİZYOLOJİK TESTLER .....	30
2.3.2.1.	OSS TUTULUMUNDA ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞİŞİMLER .....	31
2.3.2.1.1.	Sempatik Cilt Yanıtları Anormallikleri.....	31
2.3.2.1.2.	R-R İnterval Değişkenliği Anormallikleri .....	32
3.	MATERYAL METOD .....	35
3.1.	İncelenen Parametlerin Ölçüm Teknikleri:.....	37
3.1.1.	Motor İleti Çalışmalarının Tekniği.....	37
3.1.2.	Duysal İleti Çalışmalarının Tekniği:.....	38
3.2.	İstatistiksel İncelemeler .....	40
4.	BULGULAR.....	41
5.	TARTIŞMA .....	59
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
7.	KAYNAKLAR .....	67

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. DM'un Tanı Kriterleri (ADA 2006).....	4
Tablo 2. Diyabetes Mellitus'un Sınıflaması (ADA 2004).....	5
Tablo 3. DM Komplikasyonları.....	7
Tablo 4. Diyabetik Nöropati Sınıflaması.....	13
Tablo 5. Otonomik disfonksiyon ve ilgili testler.....	30
Tablo 6. Gruplara Göre Demografik Bilgilerin Değerlendirilmesi.....	41
Tablo 7. Hasta Grubunda Duyu ve Motor Sinir İletim Ortalamaları.....	42
Tablo 8. Cinsiyete göre Sinir İletim Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	43
Tablo 9. Yaş ve DM Süresine Göre Sinir İletim Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	44
Tablo 10. Yaş Gruplarına Göre Sinir İletim Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	45
Tablo 11. DM Süresine Göre Sinir İletim Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	49
Tablo 12. Tedavi Gruplarına Göre Sinir İletim Çalışmalarının Değerlendirilmesi.....	53
Tablo 13. Hasta ve Kontrol Gruplarında R-R İnterval Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	54
Tablo 14. Hasta Grubunda R-R İnterval Ölçümlerinin Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi.....	55
Tablo 15. R-R İnterval Ölçümlerinin Tedavi Gruplarına Göre Değerlendirilmesi.....	55
Tablo 16. R-R İnterval Ölçümlerinin Yaş Ve DM Süresine Göre Değerlendirilmesi.....	56
Tablo 17. Hasta Grubunda R-R İnterval Ölçüm Değerlerinin Sinir İletim Çalışmaları İle Karşılaştırılması.....	57
Tablo 18. Yaşa Göre Düzeltilmiş R-R İnterval Ölçüm Değerlerinin Hasta Ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması.....	58

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ağrılı KL- PNP’de El Ve Ayak Sempatik Cilt Yanıtları (SSR) Amplitüdüleri İleri Derecede Ufalınış (2.A), R-R İnterval Değişkenliği Azalmış (2.B).....	19
Şekil 2. Santral Otonomik Ağın Anatomik Yapısı .....	29
Şekil 3. R-R-İnterval Değerlendirme Tekniği .....	40
Şekil 4. Yaş Gruplarına Göre Elde Edilen Yanıtların Amplitüd Ortalamaları .....	46
Şekil 5. Yaş Gruplarına Göre Elde Edilen Yanıtların Latans Ortalamaları.....	47
Şekil 6. Yaş Gruplarına Göre Elde Edilen Yanıtların Hız Ortalamaları.....	48
Şekil 7. DM Süresine Göre Elde Edilen Yanıtların Amplitüd Ortalamaları .....	50
Şekil 8. DM Süresine Göre Elde Edilen Yanıtların Latans Ortalamaları .....	51
Şekil 9. DM Süresine Göre Elde Edilen Yanıtların Hız Ortalamaları .....	52
Şekil 10. Hasta ve Kontrol Gruplarında R-R İnterval Ölçüm Ortalamaları .....	54

## KISALTMALAR

<b>ADA</b>	: American Diabetes Association (Amerikan Diyabet Derneđi)
<b>AFT</b>	: Autonomic Function Test (Otonomik Fonksiyon Testi)
<b>ATP</b>	: Adenozin Tri Fosfat
<b>DCCT</b>	: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon alışması
<b>DON</b>	: Diyabetik Otonomik Nöropati
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>EMG</b>	: Elektromiyografi
<b>ENG</b>	: Elektronörografi
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
<b>IFG</b>	: Impaired Fasting Glucose (Bozulmuş Tokluk Şekeri)
<b>IGT</b>	: Impaired Glucose Tolerance (Bozulmuş Glukoz Toleransı)
<b>IDDM</b>	: Insulin Dependent Diabetes Mellitus (İnsülin Bağımlı Diabetes Mellitus)
<b>KVONP</b>	: Kardiyovasküler Otonom Nöropati
<b>MODY</b>	: Maturity Onset Diabetes of the Young
<b>NIDDM</b>	: Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (İnsülin Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus)
<b>OAD</b>	: Oral Antidiyabetik
<b>OSS</b>	: Otonomik Sinir Sistemi
<b>PNP</b>	: Polinöropati
<b>SIH</b>	: Sinir İleti Hızı
<b>QST</b>	: Kantitatif Duyu Testleri
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>SSR</b>	: Sempatik Cilt Yanıtları



## ÖZET

Otonom nöropati diabetes mellitus'un (DM) sık karşılaşılan, ciddi bir komplikasyonudur ve kendini kardiyovasküler, gastrointestinal, genitouriner sistemler gibi farklı organ sistemlerinin disfonksiyonuyla gösterir.

Diyabetik hastalarda otonomik fonksiyonu değerlendiren testlerin başında kardiyovasküler otonomik fonksiyon testleri ( tilt table testi, kalp hızı değişkenliği ve Valsalva manevrası vs) gelir. Kalp hızı değişkenliği parametreleri, klinik değişiklikler olmadan önce hastalığı saptayabilmektedir.

Bu çalışmada nöropatik ağrı yakınmaları olan, sinir iletim çalışmaları polinöropati açısından negatif olarak değerlendirilmiş diyabetik hastalarda otonomik fonksiyonu gösteren kalp hızı değişkenliği, R-R interval ölçümleri ile kaydedilmiştir. Çalışmanın amacı diyabetik otonom nöropatinin erken dönemde teşhis edilmesinde R-R interval kaydının sensitivitesinin değerlendirilmesidir.

Bu amaçla Aralık 2012 - Ağustos 2013 tarihleri arasında S.B. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniklerine başvurmuş, klinik olarak diyabetik polinöropati düşünülen, sinir iletim çalışmalarında patolojik bulguya rastlanmamış 30-70 yaş aralığında, 20' si erkek ve 40' ı kadın olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu; diyabeti ve nöropatik yakınmaları olmayan 31 sağlıklı gönüllüden seçildi. İstirahatte ve derin solunum sırasında R-R intervali her iki elin dorsumuna yerleştirilen disk elektrodlar ile kaydedildi.

Gruplar arası karşılaştırmalar Student t test ile analiz edildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki farkları Ki kare analizi ile test edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

Hasta ve kontrol gruplarının istirahat ve derin solumada R-R interval ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Diyabetik grupta normal soluma (R%) R-R interval değerleri oral antidiyabetik ilaç kullananlarda insülin kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,019$ ). Derin solumada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

R-R interval ölçümlerinde normal soluma (R%) ve derin soluma (D%) yaş ile orta derecede negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi ( $p<0,001$   $p=0,003$ ). Değerlendirilen parametrelerin diyabet süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi yoktu.

Bu bulgular ışığında sinir ileti incelemelerinde polinöropati lehine patolojik bulguya rastlanmayan diyabetik hastalarda, otonom nöropatinin elektrofizyolojik tanısında R-R interval ölçümlerinin istirahat ve derin soluma ile yapılmasının anlamlı olacağına dair veri elde edilememiştir. Daha geniş hasta gruplarında valsalva manevrası ve tilt table testi gibi yöntemlerin de eklenmesiye yapılacak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** diabetes mellitus, otonom nöropati, R-R intervali

## ABSTRACT

Autonomic neuropathy is a common and serious complication of diabetes mellitus and shows itself with dysfunction of different organ systems such as cardiovascular, gastrointestinal and genitourinary.

Cardiovascular autonomic function tests ( tilt table test, heart rate variability and valsalva maneuver ) are common methods which estimates autonomic function in diabetic patients. Heart rate variability parameters can diagnose disease before the clinical changes.

In this study, heart rate variability which shows autonomic function was recorded with R-R interval measurements on diabetic patients with neuropathic pain and whose nerve conduction studies were interpreted negatively with polyneuropathy. The aim of this study is to estimate the sensitivity of R-R interval recording to diagnose diabetic autonomic neuropathy on early stages.

60 patients who were admitted to the Neurology Outpatient Clinics of Istanbul Research and Education Hospital, were clinically thought of diabetic polyneuropathy and referred to Electromyography laboratory of the neurology department, whose nerve conduction studies were normal enrolled in the study, 20 of these patients were female and 40 were male. They were aged between 30-70. Control group consisted of 31 healthy volunteers without neuropathic complaints and diabetes. R-R interval was recorded with disc electrodes which were placed on the dorsal side of both hands during rest and deep breath.

Between-group comparisons were analyzed with Student t test. The differences of categorical variables between groups were tested with Ki kare analysis. Statistical alfa significance level was considered as p number smaller than 0,05.

Statistically, no significant difference was determined with R-R interval records between patient and control groups at rest and deep breath.

On diabetic group between OAD and insulin users, R-R interval records with normal breathing (R%) was statistically significantly higher at OAD users ( $p=0,019$ ). No statistically significant difference were determined with deep breath.

R-R interval records at rest (R%) and deep breath (D%) were statistically significantly related with age in a negative way ( $p<0,001$   $p=0,003$ ). There was no statistically significant relation between the evaluated parameters and diabet duration.

In the light of these findings, at nerve conduction studies of diabetic patients at whom no findings of polyneuropathy were observed, no meaningful data were obtained during R-R interval measurement of electrophysiological diagnosis of autonomic neuropathy at rest and deep breath. More sophisticated studies are needed on wider patient groups by adding methods like valsalva maneuver and tilt table tests.

**Key Words:** diabetes mellitus, autonomic neuropathy, R-R interval

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, toplumda yaygın görülen, birçok farklı sistem tutulumuna neden olan önemli bir toplumsal sorundur. Hiperglisemi ve diğer bulgularla karakterize metabolik bir hastalık olan DM, bir hastalık grubu olarak kabul edilir ve ortak paydaları defektif ya da eksik insülin salgısıdır (1).

DM, otonomik nöropatinin (ON) en yaygın görülen ve en çok araştırılan nedenidir. Periferik sinir tutulumu genellikle eşlik eder. Dikkatin çoğu diyabetik otonomik nöropati'nin (DON) uzun dönemde yaşamda kalıma etkisine odaklanmıştır.

Son dönemdeki çalışmalara göre diğer başlangıç komplikasyonlarına sahip olmayan DON hastalarında mortalite oranı ( 8 yılda %23 ) ON'ye sahip olmayan diyabetiklere oranla ( 8 yılda %3 ) artmıştır (2). Diyabetik nöropatinin, özellikle DON'nin erken dönemde saptanması gelecekte ortaya çıkabilecek irreversible nörolojik hasarın önlenmesi ya da geciktirilmesi açısından önemlidir (3).

Kardiyovasküler otonom nöropati, DON'nin klinik olarak önemli bir formudur. DM'nin tüm ciddi komplikasyonları içerisinde belki de en fazla gözden kaçan komplikasyondur (4,5). Kardiyovasküler otonom nöropati, kalp hızı kontrolü ve vasküler dinamiklerde anormalliklerle sonuçlanan, kalp ve kan damarlarını innerve eden otonom sinir liflerindeki hasarı kapsar (6).

Diyabetik nöropatinin önlenmesi ve tedavisi ile ilgili çalışmalarda diyabetik nöropatinin ortaya konması, yani klinik ve laboratuvar olarak tanısı için elektrofizyolojiden yararlanılmaktadır. Konvansiyonel elektrofizyolojik yöntemlerde sinirlerin distal latans,

amplitüd ve ileti hızları kayıt edilerek değerlendirilmektedir. Klinik nöropatinin gelişimi, muayenede belirlenebilen ve dizestezik veya parestezik yakınmalarla birlikte olabilen duysal, motor veya otonomik defisitlerin saptanması ile anlaşılır (7).

Bu çalışmanın amacı nöropatik ağrı yakınmaları olan, sinir ileti çalışmalarında polinöropati saptanmamış diyabetik hastalarda kalp hızı değişkenliğini gösteren R-R intervalinin kaydedilmesi ve erken dönemde otonomik nöropati teşhisinde sensitivitesinin değerlendirilmesidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

Diabetes Mellitus (DM), birçok klinik ve biyokimyasal bozukluğun eşlik ettiği kan şekeri yüksekliği, dislipidemi ve glikozüri ile seyreden ilerleyici ve kronik bir metabolizma hastalığıdır. Pankreasın insülin sekresyonunun mutlak veya rölatif yetersizliği ya da insülin molekülündeki yapısal bozukluklar sonucunda oluşan hastalık; etyolojisi, genetik ve klinik tablosu ile heterojen bir özellik gösterir (8).

DM, bütün toplumlarda ve ırklarda görülebilen bir hastalıktır. Dünyada görülme sıklığı %1-3'tür (9). Ülkemizde ise Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi (TURDEP) verilerine göre DM prevalansı % 7.2 civarındadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2030 itibarıyla tüm dünyada 366 milyon insanın hastalığa maruz kalacağını öngörmektedir (10).

DM tanısı klinik ve laboratuvar bulgularına dayanır. Klinik bulgular; kilo kaybı, poliüri, polidipsi, polifaji, kas güçsüzlüğü ve yorgunluktur. Laboratuvar bulguları; hiperglisemi, glikozüri ve yüksek glikolize hemoglobin (HbA1c)'dir. Laboratuvar testlerinden hiperglisemi ve glikozüri anlık değerleri gösterirken, HbA1c daha uzun (2-5hafta) bir periyottaki değişiklikleri ifade eder (11-13).

### 2.1. DİABETES MELLİTUS

#### 2.1.1. Tanı Kriterleri

Amerikan Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association, ADA) DM tanı kriterlerini 2006 yılında revize ederek yeniden yayınladı. ADA 2006 tanı kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir (14).

**Tablo 1. DM'un Tanı Kriterleri (ADA 2006)**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Diyabet semptomları* ile birlikte rastgele plazma glukoz düzeyinin <math>200 \geq</math> mg/dl olması veya</li><li>• Açlık plazma glukozunun <math>\geq 126</math> mg/dl olması veya</li><li>• Oral glukoz tolerans testi esnasında 2. saat glukozu 200 mg/dl veya üzerinde bulunması</li></ul>
---

\*Diyabet semptomları arasında poliüri, polidipsi, glukozüri ve ketonüri ile birlikte açıklanamayan ağırlık kaybı sayılmaktadır.

Diyabet için yüksek risk taşıyan bireyler, tanı amaçlı olarak OGTT ile değerlendirilmelidir (15).

Tip 2 DM için yüksek risk grupları:

1. Soygeçmişinde diyabet öyküsü
2. Obezite (VKI  $> 27$  kg/m<sup>2</sup>, bel/kalça oranı  $> 1.0$  ve/veya android obez)
3. Yaş  $> 45$
4. Irk, etnisite (Hispanik Amerikalılar, Pasifik adalılar, vs.)
5. Gestasyonel diyabet veya makrozomi öyküsü ( $> 4$  kg)
6. Glikozüri
7. Diyabetojenik ilaç kullanımı
8. Sekonder diyabete yol açabilecek hastalığı olanlar
9. Polikistik over sendromu
10. Daha önce IFG veya IGT tanısı alanlar
11. Hipertansiyon (Kan basıncı  $> 140/90$  mmHg)
12. Yüksek dansiteli kolesterol (HDL) kolesterol değeri 35 mg/dl'den az ve/veya trigliserid (TG) değeri 250 mg/dl'den fazla olanlar (16,17).

### **2.1.2. DM Sınıflaması**

ADA' nın 1997 yılında önerdiği ve 2004 yılında güncellediği sınıflama Tablo 2'de gösterilmiştir (18).



**Tablo 2. Diyabetes Mellitus'un Sınıflaması (ADA 2004)**

<p><b>1. Tip 1 DM</b> (Genellikle mutlak insülin eksikliğine sebep olan <math>\beta</math> hücre yıkımı vardır)</p> <p><b>A. Otoimmün</b></p> <p><b>B. İdiopatik</b></p> <p><b>2. Tip 2 DM</b> (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)</p> <p><b>3. Diğer spesifik diyabet tipleri</b></p> <p><b>A. <math>\beta</math> hücre fonksiyonunda genetik defektler</b> (monogenik diyabet formları)</p> <p>a) MODY 3 (HNF-1<math>\alpha</math>)</p> <p>b) MODY 2 (glukokinaz)</p> <p>c) MODY 1 (HNF-4<math>\alpha</math>)</p> <p>d) MODY 4 (IPF-1)</p> <p>e) MODY 5 (HNF-1<math>\beta</math>)</p> <p>f) MODY 6 (NeuroD1)</p> <p>g) Mitokondrial DNA</p> <p>e) Diğerleri</p> <p><b>B. İnsülin etkisinde genetik defektler</b></p> <p>Tip A insülin direnci, Leprechaunism, Rabson-Mendenhall Sendromu, Lipoatrofik diyabet, vd.</p> <p><b>C. Ekzokrin pankreas hastalıkları</b></p> <p>Pankreatit, Travma/pankreatektomi, Neoplazi, Kistik fibrozis, Hemokromatozis, Fibrokalkülöz pankreatopati, vd.</p> <p><b>D. Endokrinopatiler</b></p> <p>Akromegali, Cushing sendromu, Glukagonoma, Feokromasitoma, Hipertiroidizm, Somatostatinoma, Aldosteronoma, vd.</p> <p><b>E. İlaç ya da kimyasal maddeler</b></p> <p>Vakor, pentamidin, nikotinik asit, glukokortikoidler, tiroid hormonu, diazoksit, <math>\beta</math>-adrenerjik agonistler, tiyazidler, dilantin, <math>\alpha</math>-interferon, atipik antipsikotikler, antiviral ilaçlar vd.</p> <p><b>F. İnfeksiyonlar</b></p> <p>Konjenital rubella, CMV, vd.</p> <p><b>G. İmmün kökenli nadir görülen diyabet formları</b></p> <p>Stiff-man sendromu, anti-insülin reseptör antikorları, vd.</p> <p><b>H. Diyabetle birlikte olan diğer genetik sendromlar</b></p> <p>Down sendromu, Klinefelter sendromu, Turner sendromu, Wolfram (DIDMOAD) sendromu, Friedreich ataksisi, Huntington koresi, Laurence-Moon-Biedl sendromu, Myotonik distrofi, Porfiriya, Prader-Willi sendromu, Alström sendromu vd.</p> <p><b>4. Gestasyonel DM</b> (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)</p> <p><b>HNF-1<math>\alpha</math></b>: Hepatosit nükleer faktör-1<math>\alpha</math>, <b>MODY 1-6</b>: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-6 (maturity onset diabetes of the young 1-6), <b>HNF-4<math>\alpha</math></b>: Hepatosit nükleer faktör-1<math>\alpha</math>, <b>IPF-1</b>: İnsülin promotör faktör-1, <b>HNF-1<math>\beta</math></b>: Hepatosit nükleer faktör-1<math>\beta</math>, <b>NeuroD1</b>: Nörojenik diferansiyasyon 1.</p>
--

### 2.1.3. DM Komplikasyonları

21. yüzyılda diyabetteki asıl terapötik sorun metabolik bozukluğun tedavisi değil, kronik mikro ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi ve tedavisidir. Diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar, ABD’de 20 ila 74 yaş arası kişilerde yeni oluşan körlüğün ve son dönem böbrek hastalığının başlıca nedenidir. Diyabetin özellikle kronik komplikasyonlarına bağlı makrovasküler hastalıklar (inme ve iskemik kalp hastalıkları) hastalığın önlenebilir ölüm nedenleridir. Bu hastalıkların 2030’lu yıllarda daha belirgin olarak artması beklenmektedir (19).

Dünyada diyabetik hastalarda komplikasyonlara baktığımızda oldukça çarpıcı bir tablo görülmektedir. Yeni nefropati olgularının %43’ü diyabete bağlıdır. Diyabetik hastalar, renal diyalizin ve transplant alıcılarının en hızlı büyüyen grubudur. Diyabetik son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların yaşam beklentileri sadece 3 ya da 4 yıldır.

Diyabetik hastaların %60’dan fazlasında distal simetrik polinöropati; mononöropatiler, erektil disfonksiyon, üriner inkontinans, gastroparezi ve noktürnal diyareyi içeren çeşitli otonom nöropatiler mevcuttur. Tip 2 diyabetik hastaların yaklaşık %60’ında hipertansiyon vardır. Diyabetin neden olduğu hızlanmış arteriyel hastalıklar, nöropatiyle birlikte diyabeti, ABD’de tüm non-travmatik amputasyonların %50’sinden sorumlu yapmaktadır (19).

Genel popülasyonda kalp hastalığı görülme oranı % 2.5 iken diyabetlilerde bu oran % 14.9’u bulmaktadır. Diyabetik hastalarda aynı zamanda genç yaşlarda kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gelişebilir. Diyabetik kardiyak otonomik disfonksiyon genellikle lethal aritmilere ve ani kardiyak ölümlere neden olabilmektedir (20). Diyabetik hastaların koroner kalp hastalıklarından ölüm oranı, diyabetik olmayan hastalardan 2 ila 4 kat daha fazladır. Benzer bir risk artışı inmede de olmaktadır (19).

Diyabetik hastaların yaşamlarında kalp hastalıkları daha erken görülmektedir ve sıklıkla daha ölümcüldür. Diyabetik hastalar için yaşam beklentisi, diyabetik olmayan kişilere göre yaklaşık 7-10 yıl daha kısadır (19).

Epidemiyolojik çalışmalar, tip 1 ve tip 2 diyabette, glisemik kontrol ve diyabetik vasküler komplikasyonlar arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bunlar mikrovasküler (retinopati, nöropati ve nefropati) ve makrovasküler (prematür

kardiyovasküler hastalık, KVH) komplikasyonları içermektedir. KVH'lar (koroner ve serebrovasküler) tip 2 diyabetli hastalardaki ölümlerin %65'inden sorumludur (21).

Hiperglisemiye ek olarak, tip 2 diyabetli hastalar sıklıkla kardiyovasküler riski arttıran, dislipidemi, hipertansiyon, fibrinoliz ve koagülasyon anormalliklerini içeren çok sayıda diğer metabolik anormalliklere sahiptirler (22-23).

**Tablo 3. DM Komplikasyonları**

A) Akut Komplikasyonları	B) Kronik Komplikasyonları
1-Diyabetik Ketoasidoz	1- Diyabetik Mikroanjopati
2-Hiperosmolar non-ketotik koma	a) Diyabetik Retinopati
3-Hipoglisemi	b) Diyabetik Nefropati
	2- Diyabetik Makroanjiopati
	a) Koroner Arter Hastalığı
	b) Serebro Vasküler Hastalık
	c) Periferik Arter Hastalığı
	3-Diyabetik Nöropati
	a) Simetrik Periferik PNP
	b) Otonom Nöropati
	c) Asimetrik Mononöropati
	d) Diyabetik Amiyotrofi
	4- Enfeksiyonlar
	5- Dermopatiler
	6- Depresyon
	7-Diyabetik ayak yaraları

### **2.1.3.1. DİYABETİK NÖROPATİ**

#### **2.1.3.1.1. Diyabetik Nöropatinin Tanımı**

Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri dışlandığında, DM seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen periferik sinir tutulumudur (24).

Diyabetik nöropati oluşumunda diyabetin süresi, yaş, hipertansiyon, hipoinsülinemi ve hiperinsülinemi etkilidir. Ayrıca alkol ve sigara kullanımı, albüminüri, uzun boylu olmak, hiperlipidemi, obezite gibi bazı bağımsız risk faktörleri de etyolojide suçlanmaktadır. Diyabetik nöropati erkeklerde, kadınlara oranla daha sık görülür (25).

Diyabetik nöropatinin varlığının saptanmasında klinik semptomlar, nörolojik muayene, elektrofizyolojik testler, kantitatif duyu testleri (QST) ve otonomik fonksiyon testleri (AFT)'nin herbirinden en az bir ölçüm önerilmektedir (12).

Elektrofizyoloji: Motor sinir iletimi, duysal sinir iletimi, iğne elektromiyografisi (EMG), geç yanıtlar, spinal uyarılmış potansiyeller incelemelerini içerir.

Kantitatif Duyu Testleri: Dokunma basıncı, vibrasyon, soğuk-sıcak duygusu, ısı ağrısı, soğuk ağrısı ve mekanik ağrıyı saptama eşikleridir.

Otonomik Fonksiyon Testleri: Vasomotor kontrol, baroreseptör refleksler, sudomotor fonksiyon, pupil, mesane ve barsak innervasyonu ile ilgili testlerdir.

#### **2.1.3.1.2. Diyabetik Nöropatinin Prevalansı**

Diyabet popülasyonunda, diyabetik nöropati prevalansı (kabul edilen kriterlere göre değişmekle beraber) %10 ile %90 arasında değişmektedir (26).

Pirart'ın yaptığı çalışmada diyabet tanısı sırasında %8, tanıdan 25 yıl sonra ise %50 oranında nöropati saptanmıştır (27). Bu klinik değerlendirmeye EMG ve diğer yardımcı testler de eklendiğinde DM'de PNP oranı % 60'ın üzerine çıkmaktadır. Bu orana subklinik PNP'ler de eklendiğinde % 90'lara çıkmaktadır (25).

Yıllık insidans, diyabetin bilinen süresi ile ilgilidir ve plato yapmaya eğilim göstermez. En sık görülen nöropati formu distal duyuşal ve otonomik polinöropatidir. Mononöropatilerden ise en sık karpal tünel sendromu (KTS) görülür (28). 20 yıldan uzun süreli diyabetiklerde ve diyabet kontrolü kötü olan hastalarda risk iki kat artmaktadır (29).

Diyabetik çocuklarda nöropatinin nadir görüldüğü kabul edilmektedir. Bununla birlikte Türkiye’de yapılan bir çalışmada diyabetik çocuklarda subklinik ya da klinik nöropatinin oranı yüksek bildirilmiştir (24). Tip 1 DM’de semptomatik polinöropati prevalansı %15, Tip 2 DM’de %13 olarak bulunmuştur (24).

#### **2.1.3.1.3. Diyabetik Nöropatinin Risk Faktörleri**

Diyabetik nöropati gelişimi için en önemli risk faktörleri arasında yetersiz glisemik kontrol, diyabetin süresi, yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, eşlik eden vasküler hastalık olması bildirilmiştir (30).

Boy uzunluğu, maksimal vücut kitle indeksi, etanol kullanımı, sigara içme, estradiol, kolestrol düzeyleri nöropatili olan ve olmayanlarda farklı bulunmamıştır. Açlık plazma glikoz düzeyi nöropatiyi belirleyen en önemli faktördür (24).

#### **2.1.3.1.4. Diyabetik Nöropatinin Patogenezi:**

DM’de patogenez oldukça karışık ve çok etmenlidir. Diyabetik nöropatilerin sebebi halen bilinmese de günümüzde kabul gören hipotezler sinir hasarında muhtemel metabolik ve iskemik faktörlere ve bunların etkileşimlerine odaklanmış durumdadır. Hipergliseminin diyabetik nöropatide birçok patogenetik mekanizmada rolü üzerinde çok durulmuştur (31).

Diyabetik PNP’de başlıca 5 önemli patogenez ileri sürülmektedir:

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

İlk üç patogeneze özellikle simetrik duysal PNP için geçerlidir. Buna karşılık proksimal asimetrik motor PNP ile akut pandisotonik PNP'nin immun aracılı mekanizma ile oluştuğu öne sürülmektedir.

Kronik hiperglisemi, patogeneze en önemli rolü taşımaktadır. Burada genetik yatkınlığa bağlı vasa nervorum anormalliği ve mikrovasküler komplikasyonları da birlikte düşünmek gerekecektir (25).

Yapılan çalışmalarda, kapiller endotel hücrelerinin şişmesi, damar duvarının kalınlaşması ve kapiller lümenin fibrin veya agregasyona uğramış plateletlerle oklüzyonu gösterilmiştir (32,33). Hidrojen klirens metodu ile periferik kan akımının diyabet oluşturulan ratlarda ilk birkaç günde %80 kadar azaldığı, daha uzun sürede ise %40 kadar azaldığı görülmüştür (34).

Diyabetiklerde, fokal nöropatinin klinik bulgularının ani başlangıcı vasküler nedeni destekler. Nitrik oksit yapımında azalma, eicosanoid yapımında anormallikler ve oksidatif yolunda artış, endonöral mikrovaskülerizasyonda vazokonstriksiyona ve sinir hipoksisine neden olur (34).

Hiperglisemi sinirleri birkaç yoldan etkileyebilir. Son zamanlara kadar dikkatler polyol yolu üzerindedir, fakat bu hipotezle ilgili hayvan deneylerindeki veriler insanlara tamamı ile uygulanamamaktadır. Bununla birlikte metabolitlerin polyol yoluna artmış akışı, indirekt yol ile sinir hasarını etkileyebilir.

Hipergliseminin bir sonucu da proteinlerin nonenzimatik glikasyonudur. Hiperglisemi periferik sinirlerde artmış glikoz konsantrasyonlarına neden olur ve sonra aldoz redüktaz'ın aktivitesinin artması ile sorbitol ve fruktozun konsantrasyonları yükselir. Diyabetik hayvanların periferik sinirlerindeki sorbitol ve fruktozun yükselmesi ile myoinozitolun konsantrasyonu azalır ve anormal fosfoinositidler ortaya çıkar. Membran Na-K-ATPase aktivitesi azalır (35).

Hayvan deneylerindeki bulgular insan diyabetik nöropati patogeneze uygulanamaz. İnsanlarda periferik sinirde sorbitol birikimi ile myoinositolde azalma gösterilememiştir ve diyetle myoinositol eklenmesi kesin bir yarar sağlamamıştır (35).

Primaquine bir peroksidan olup, serbest radikal oluşumunu sağlar. Diyabetik ratlarda sinirde kan akımını, intranöral oksijen miktarını ve sinir ileti hızlarını azaltır. Serbest radikal temizleyici probucol, primaquine'in bu etkilerini engeller (32).

Diyabette diğer bir bozukluk karnitin azalmasıdır. Karnitin, yağlı acyl COA derivelerinin oksidasyonu için mitokondriye taşınmasında rol oynar, karnitin yetmezliği ATP üretimini bozar. Diyabetik ratlara karnitin verilmesi sinir fonksiyonlarını değişik oranlarda düzeltmiştir (35).

Hiperglisemi, sinir gibi insülinde bağımsız dokularda, intraselüler proteinlerin glikasyonunu artırır. Nöronda glikasyondan en fazla etkilenen proteinler aksonal transport için gerekli olan mikrotübüllerin tübülindir. Tübülünlerin glikasyonu diyabetik sinirde aksonal transportun yavaşlamasına neden olur.

Nonenzimatik glikozilasyon inhibitörü olan aminoguanidine'nin deney hayvanlarında endonöral kan damarlarının ve sinir liflerinin fonksiyonunu iyileştirdiği, sinir ileti değerlerini düzelttiği gösterilmiştir (34).

Diyabetik otonomik ve diyabetik lumbosakral radikülopleksonöropati'de immünolojik faktörler ön plandadır (29). İnsüline bağımlı diyabetik hastalarda, sempatik gangliya karşı otoantikolar gelişmektedir. Diyabetik hastaların sural sinir biopsisinde endonöral veya epinöral lenfositik infiltrasyon gösterilmiştir. Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati ile diyabetik nöropatinin birlikteliği de immün veya sitotoksik faktörleri düşündürür (28,29).

Son 15 yılda; brain derived neurotropic faktör (BDNF), neurotrophin 3 (NT-3) ve neurotrophin 4/5 (NT-4/5) adında nerve growth faktör'ün (NGF) yapısal homoloğu olan 3 büyüme faktörü bulunmuştur. GF'lerin ikinci ailesi olan IGF'nin insüline benzer metabolik aktivitesi vardır (IGF1 ve 2).

NGF, NT-3, IGF1 ve IGF2 ile yapılan in vitro ve nöropatili hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar bu faktörlerin sinir dejenerasyonunu etkilediğini göstermektedir. Rekombinant human NGF'ün subkutan enjeksiyonu, duyu semptomları ve soğuğu tespit eşliğini değiştirmektedir (36).

NGF'ün retrograd transportu vardır, Schwann hücresi ve nöronun kendisi tarafından salgılanabilir. NGF'ün diyabetik hayvan modellerinde retrograd transportu bozuktur.

NGF'ün insan üzerindeki çalışmalarında faz 1 ve 2 çalışmaları yapılmış ancak faz 3'de yararı gösterilemeyince bırakılmıştır. Çalışmada soğuk ve sıcak algılama ile sinir ileti hızlarına bakılmış ve özellikle faz 2'de plaseboya oranla daha fazla görülen hiperaljzik etkisi çalışmanın bırakılmasına neden olmuştur.

Diyabetik ratlarda ilk dönemlerde NGF'ün ilk 1-2 ayda sinirin dejenerasyona bağlı olarak serbest kalıp ortamda artmasıyla, cilt biyopsilerinde sinir lif dansitesi artmaktadır. 3-6 ay arasında ise NGF azalmasıyla orantılı olarak sinir liflerinde azalma görülmektedir.

Nörotrofik faktörlerle nöropatilerin önlenmesi tedavisini amaçlayan prelinik araştırmalar olumlu sonuçlar vermekle birlikte, bu güne kadar yapılan klinik çalışmalarda birbiri ile uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir (36). Nörotrofinlerin aktif kısımları izole edilememiştir ve dozları azaltılıp oral verilememektedir.

Kardiovasküler otonomik nöropati ile HLADR3 ve DR4 haplotipleri arasında birliktelik vardır. Deneysel diyabetiklerde Schwann hücresi ve dorsal kök ganglion hücresinde nükleusun büzüştüğü ve apoptozis gözlenmiştir (36). Epidemiyolojik çalışmalar, aşırı alkol ve sigaranın diyabetik nöropatiyi kolaylaştırdığını düşündürmektedir (28).

#### **2.1.3.1.5. Diyabetik Nöropatinin Patolojisi**

Daha sık görülmesi ve araştırılması nedeniyle distal simetrik PNP'nin patolojisi iyi açıklanmıştır.

En belirgin bulgu miyelinli sinir liflerinin kaybıdır. Ayrıca kalan aksonların segmental demiyelinizasyon ve remiyelinizasyonu sinir lifi preparatlarında gösterilmiştir. Bu bulgular aksonal dejenerasyonun basit bir göstergesi olmayacak kadar şiddetli ve yaygındır. Nadiren, tekrarlayan enflamatuvar nöropatilerdeki gibi tekrarlayan demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon schwann hücrelerinde ve fibroblastlarda soğan kabuğu görünümüne yol açar. Miyelinsiz liflerde de azalma saptanmıştır.

Benzer lezyonlar posterior köklerde ve spinal kordun posterior kolumnalarında, komünikan dallarda ve sempatik ganglionlarda da bulunur. Elektron mikroskopunda, intranöronal kapillerlerin bazal membranları kalınlaşmış ve duplike olmuş halde görülür (37).



### 2.1.3.1.6. Diyabetik Nöropatinin Sınıflaması

Diyabetik nöropati, tek bir nörolojik klinik tabloya değil, çeşitli dağılımda periferik sinir tutulumlarına neden olabilmektedir (tablo 4) (25).

**Tablo 4. Diyabetik Nöropati Sınıflaması**

<b>I. Simetrik Jeneralize PNP</b> 1- Kronik PNP a) Distal sensorimotor PNP b) Otonomik PNP c) Kronik inflamatuvar demiyelizan PNP ile kombinasyon 2- Akut PNP a) Akut ağırlı duysal PNP b) Hiperglisemik PNP c) Kaşektik PNP d) Hiperinsülin PNP	<b>II. Asimetrik Multifokal PNP</b> 1- Proksimal diyabetik PNP (Diyabetik amiyotrofi-Lumbal radikülopleksopati) 2- Trunkal PNP (Trokolomber radikülopati) <b>III. Diyabetik Mononöropatiler</b> 1-Kranial nöropatiler 2- Ekstremitte nöropatileri 3- Mononöropati multipleks
---	--

### **Distal Simetrik PNP**

Diyabetik PNP'lerin en sık rastlanan klinik formudur. İlerleyici karakterde miyelinli lif kaybı ve azalmış lif rejenerasyonu ile karakterize bir “dying-back” aksonopati tipidir (38). Tip 2 DM'de daha sık ortaya çıkar. Distal simetrik PNP oldukça yavaş ilerler ve uzun süre asemptomatik ve sinsi kalabilir.

Hastalarda en sık karşılaşılan belirtiler geceleri daha fazla hissedilen bacaklarda, distallerde belirgin karıncalanma, soğukluk hissi, ağrı ve parestezilerdir.

Muayenede eldiven çorap tarzı his kusuru saptanır. Semptomu olmayan hastalarda bile aşıl refleksi kaybı ve vibrasyon duyusunda azalma vardır. Erken dönemde aşıl refleksi kaybı saptanırken ileri dönemlerde genel bir hipo/arefleksi görülür. Ayak intrinsek kaslarında ılımlı atrofi ve parezi görülebilir.

Distal simetrik nöropati kalın lif ve ince lif tipi olarak ikiye ayrılır. Sıklıkla bu iki form birlikte olsa da selektif lif tutulumu olabilir. Kalın lif nöropatisinde yüzeysel duyu göreceli olarak korunur. Kas güçsüzlüğü (intrensek ayak kaslarında atrofi, ayak parmağı ve bilek dorsifleksörlerinde güçsüzlük ve düşük ayak), vibrasyon, eklem pozisyonu kaybı ve derin tendon refleksi kaybı ön plandadır.

İnce lif nöropatisinde ise derin duyu ve tendon refleksleri korunur. Yüzeysel duyu genellikle bozulur. Ağrı, parestezi, hiperestezi görülür. Ağrısız ayak ülserleri, nöropatik eklem dejenerasyonu ve otonomik nöropati sıklıkla tabloya eşlik eder (39,40).

### **Otonom Nöropati**

DM, otonom periferik nöropatinin en sık nedenidir. Geç ortaya çıkar ve hem Tip 1 hem de Tip 2 DM'de görülebilir (41,42). Otonomik nöropati DM sonucunda ortaya çıkan subklinik morbidite ve mortalitenin önemli bir kısmından sorumludur (43).

### **Diyabetik Otonom Nöropatinin Klinik Biçimleri:**

1. Pupilla ve gözyaşı bezi işlevi bozukluğu
2. Kardiyoasküler bozukluklar
  - a) Kalp hızı anormallikleri
  - b) Postural hipotansiyon
3. Termoregülasyon bozuklukları
  - a) Terleme bozuklukları
  - b) Isı değişikliklerine vasomotor yanıtta anormallikler
4. Gastrointestinal sistem bozuklukları
  - a) Özefagus, mide ya da duodenum atonisi

b) Safra kesesi atonisi

c) Diyabetik diyare

d) Kolon atonisi

e) Fekal inkontinans

5. Genitoüriner sistem bozuklukları

a) Mesane atonisi

b) Retrograd ejakülasyon

c) Empotans

d) Kadınlarda cinsel işlev bozuklukları

6) Subklinik hipoglisemi

7) Solunum işlevinin kontrolündeki bozukluklar

**Akut Ağrılı Diyabetik PNP**

Ani ve belirgin kilo kaybını izleyen ciddi, geri dönüşü olmayan yanıcı ağrı ile karakterizedir ve bulgular alt ekstremitenin distalindedir. Sinir biyopsisinde bütün lifleri etkileyen akut aksonal bozulma bulgusu vardır.

Yeterli kan şekeri ve kilo kontrolü ile nöropatik semptomlar azaltılabilir. Ağrının kesilmesi tedaviye cevap alındığını göstermeyebilir, sinir lifi harabiyeti artışıyla ağrı duyusu alınamayabilir (44).

## **İnsülin Nöropatisi**

İnsülin tedavisine geçildikten sonra insülinin metabolik yollar üzerine etkisi ile ortaya çıkan bir PNP'dir. 3-4 hafta içinde kaybolur. Tedavisinde ise düşük doz insülin ile glisemi kontrolüne başlamak ve yavaş yavaş dozu artırmak gerekmektedir.

## **Kaşektik PNP**

Akut ağrılı PNP'nin bir formudur. Diyabetin kontrolünün güç olduğu kadın hastalarda ortaya çıkar. Hasta hızla kilo kaybeder, buna ağrılı PNP'nin özellikleri eşlik eder ve insülin tedavisine dramatik bir şekilde cevap verir (45).

## **Diyabetik Amiyotrofi (Proksimal Diyabetik PNP)**

İliopsoas ve quadrisepsi etkileyen rölatif olarak simetrik kuvvetsizlik ve ağrı vardır. Patella refleksi kayıptır. Gliseminin iyi kontrolü ile iyileşme sağlanabilir. Olguların yarısında unilateral başlangıç olur, yaklaşık 8 hafta sonra diğer ekstremitede de benzer bulgular saptanır (44).

Bu PNP formu akut veya subakut, gürültülü, sıklıkla asimetric başlangıç şekli ile dikkati çeker. Özellikle yapılı erkeklerde görülen ve genellikle bir alt ekstremitede, başlıca kalça ve uyluk üzerinde şiddetli bir ağrı ile başlar. Birçok olguda 6-12 ay içinde spontan kısmi veya tam düzelme gösterilmiştir (46).

## **Trunkal radikülopati**

Nedeni tam olarak ortaya konulamamış diyabet seyrinde gözlenen akut veya yavaş ilerleyici olabilen bir tablodur. Tip 2 diyabet seyrinde orta ve ileri yaşlarda gözlenir (45).

Başlıca belirti ağrıdır. T4-T12 köklerini tutarak göğüs ve karın duvarında ağrı ve dizestezilere neden olur. Ağrıların karakteri yanıcı, batıcı ve kuşak tarzında olmalarıdır.

Klinik bulgular intraabdominal, torasik veya intraspinal hastalıkları taklit edebilir. Paraspinal ve abdominal kas EMG'sinde akut denervasyon görülebilir (47).

Tanıda tam güvenilir olmamakla birlikte, iğne EMG ile torasik bölgede paravertebral kaslar incelenebilir. Ayırıcı tanıda mutlaka görüntüleme tetkiklerinden yararlanılmalıdır.

### **Kranial nöropatiler**

İzole üçüncü sinir felci en sık rastlanan bozukluktur. Altıncı sinir lezyonları daha az sıklıkla görülür. Dördüncü sinir ise tek başına nadiren etkilenir. Başlangıç genellikle ani ve ağrısızdır veya birlikte baş ağrısı olabilir. Diyabetik üçüncü sinir hasarı olgularında pupiller inervasyon sıklıkla etkilenmez. İzole üçüncü sinir lezyonunun periferik lezyondan ziyade mezensefalik infarktten olabileceği düşüncesi ileri sürülmüştür (33).

Üçüncü sinir lezyonu 3-6 ayda düzelir, rekürrens nadirdir. 50 yaş altı, pupil tutulumu olsun veya olmasın ek nörolojik bulgusu olan veya karşı tarafta süperior oblik kas paralizisi olan hastalarda kranial MR ve anjiyografi yapılmalıdır.

Dördüncü kranial sinir felcinin %20 nedeni diyabettir. Fasiyal paralizili hastaların geniş bir kısmında bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır. Diyabetin fasiyal paralizideki rolünün %6-66 arasında olduğunu bildiren çalışmalar vardır (33).

### **Fokal Ekstremitte Nöropatileri**

Fokal ekstremitte nöropatilerinin genel popülasyona göre diyabetik bireylerde daha yaygın olarak görüldüğü görüşü genellikle kabul görmektedir. Genelde tuzak nöropatiler ile karşılaşılır.

Karpal tünelde median sinirin, kubital tünelde ulnar sinirin veya fibula başı seviyesinde peroneal sinirin tuzak nöropatisi ile hasta başvurabilir (44).

Normal popülasyonda KTS sıklığı %10 iken, diyabetiklerde %23'tür (44). KTS'de EMG'deki bilek segmenti sinir iletimi belirgin yavaş iken parmak ve önkol segmentlerindeki yavaşlama hafiftir (29). KTS ve polinöropati birlikteliğinde median ve ulnar sinir elektrofizyolojik bulguları karşılaştırılır (32,33).

Bunun yanında ekstremitelerde sinirlerin tuzaklanmaya eğilimli olmadığı yerlerde, olasılıkla iskemik olduğu düşünülen fokal sinir lezyonları görülebilir (11).

### **2.1.3.1.7. Küçük Lif Polinöropatiler:**

Küçük lif Polinöropatiler (KL- PNP), bir tür jeneralize polinöropatidir. Küçük çaplı miyelinli sinir lifleri ile miyelinsiz sinir lifleri, geniş çaplı miyelinli liflere göre çok daha büyük oranda tutulmuştur.

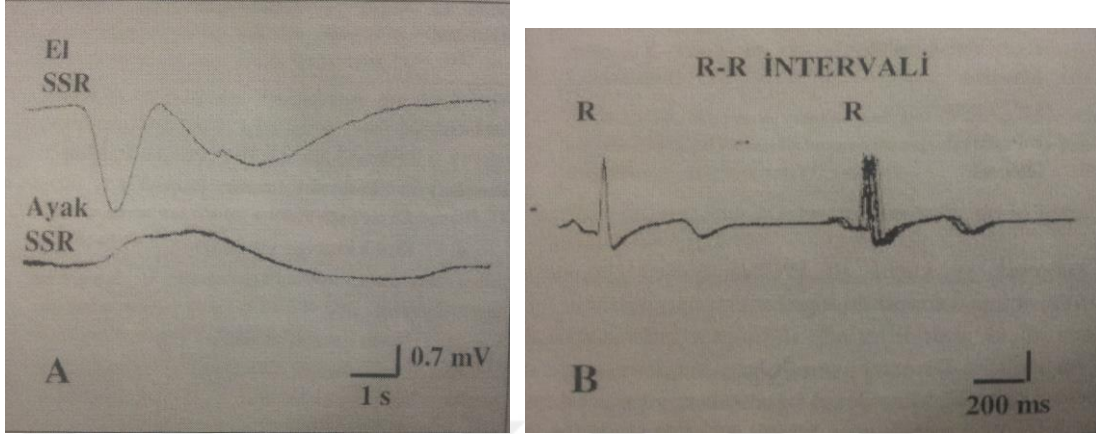
Geniş çaplı miyelinli sinir lifleri, alfa- motor nöronların kaslara giden motor dalları, tendon refleks afferentleri, vibrasyon ve pozisyon duyumu afferentleri ve deri dokunma duyumu afferentlerinden oluşmuştur. Bunlar klinik nörofizyoloji yöntemleri ile kolaylıkla incelenirler.

Küçük çaplı miyelinli lifler, preganglioner sempatik efferent lifler, kas içciklerine giden gamma- motor lifler ve ısıyı taşıyan duysal afferentlerden oluşur.

Küçük çaplı miyelinsiz sinir lifleri ise, sıcak duyumu taşıyan termal afferentler, ağrı afferentleri, bazı taktil deri afferentleri, otonomik afferent ve efferent sinir liflerinden oluşmuştur. Otonomik lifler, sempatik postganglioner, parasempatik pre ve postganglioner efferent lifler şeklindedir.

Deriye ait ağrı ve ısı duyumu KL- PNP'de öncelikli olarak bozulur. Buna ek olarak ekstremitelerde yanıcı, iğneleyici, tırmalayıcı duyular şeklinde 'paresteziler' sıklıkla erken dönemde ayaklarda görülür. Ağrılar olabilir.

Miyelinsiz küçük- otonomik- C lifleri tutulmasına bağlı, sudomotor ve vazomotor anormallikler de ilk önce ayaklarda belirir. Bunları diğer otonomik işlev bozuklukları izler. KL- PNP'nin en önemli iki örneği diyabetik ve amiloid PNP'dir.



**Şekil 1. Ağrılı KL- PNP’de El Ve Ayak Sempatik Cilt Yanıtları (SSR) Amplitüdüleri İleri Derecede Ufalmiş (2.A), R-R İnterval Değişkenliği Azalmış (2.B)**

KL- PNP başlıca 3 tipte karşımıza çıkabilir:

- 1) Geniş çaplı miyelinli liflerde aşağı yukarı, yakın derecede tutulmuşlardır. Hem somatik ve hem de otonomik PNP bulguları birlikte. KL- PNP’lerin çoğu bu şekildedir. Diyabet, amiloidoz gibi.
- 2) Otonomik sinir sistemi yaygın bir şekilde tutulmuştur. Klinik tabloya otonomik PNP egemendir.
- 3) Nöropati, distal küçük liflere sınırlı kalmıştır. Özellikle ayağa ait yanıcı ağrılar ve sınırlı distal otonomik bozukluklar söz konusudur. Örneğin Fabry Hastalığı ve idiyopatik KL- PNP gibi.

Otonomik KL- PNP’de termal duyumun azalması ve otonomik hipofonksiyon, dejenere olmuş küçük sinir liflerinde iletimin ortadan kalkmasına bağlıdır. Dizestezi ve ağrıların açıklanması ise o denli basit değildir. Genel kavramlara göre nosiseptif lifler gibi zedelenmiş küçük lifler aşırı derecede sinir aksiyon potansiyelleri meydana getirir. Bunların sayısının fazlalığı ve anormal deşarj örnekleri santral sinir sistemi tarafından dizestezi ve nöropatik ağrı şeklinde algılanır. Bu anormal sinir impulsları için olası jeneratörün üç değişik yerde olabileceği tartışılmıştır.

- a) Tahrip olmuş küçük lif aksonları
- b) Tahrip olmuş aksondan ayrılan rejenere lifçikler
- c) Periferik aksonların tahrip olmasından sonra ileri derecede aktive olan dorsal kök ganglion hücresi (25).

#### **2.1.3.1.8. Diyabetik Nöropatinin Önlenmesi**

Diyabetik PNP'de erken tanı ve tedavi, PNP gelişimini önlemede en önemli faktörlerdir.

Tip I diyabette PNP ve otonom nöropati gelişimi önlenemezken, Tip II diyabette yoğun tedavi ile PNP gelişimi üzerine kısmi yavaşlatıcı etki saptanmış, otonom nöropati gelişimi ise önlenememiştir (12).

Diyabetik simetrik distal nöropatinin belirli bir noktadan sonra geri döndürülemeyeceği bilinmelidir. Daha sonraki dönemlerde aksonal dejenerasyon ve sensoriel akson yitimi arttığına ancak bazı semptomları hafifletme şansı elde kalır (25).

Diyabetik nöropati gelişiminin ve ilerlemesinin engellenmesinde hipergliseminin kontrolü ana ilke olmakla beraber bu amaçla kullanılan yüksek doz insülin tedavisi ile çok nadir de olsa insülin nöropatisi adı verilen akut ağrılı bir PNP tablosu oluşabilmektedir.

İnsülin, diyabette erkilenen sinirde önce metabolik bir düzenleme yapıp normal hale getirmekte, ardından sinirde normal life benzer şekilde insülin hipoksine (özellikle endonöral hipoksi) neden olmaktadır.

Hipoksi ise aksonal dejenerasyona yol açarak nöropati gelişimine sebep olmaktadır. Bu olay küçük dozlarda insülin tedavisi ile hipergliseminin yavaş düzelmesi ile önlenebilir (25).

Mikrovasküler iskemi kuramı ışığında mikroanjyopatilerin önlenmesi ve normogliseminin korunması ve devamlılığı en önemli hedeflerdir.



1. Normogliseminin korunması ve devamlılığı
2. Hiperinsülinizmden kaçınma
3. Sıkı kan şekeri kontrolü
4. Risk faktörlerinin giderilmesi: Sigara bırakılmalı, alkol alımı kısıtlanmalı, hipertansiyon ve obezite önlenmeli, düzenli egzersiz yapılmalıdır (25,48).

#### **2.1.4. DM'nin Tedavisi**

1. Diyet
2. Oral antidiyabetik tedavi
3. İnsülin

#### **Diyabet Tedavisinin Ana İlkeleri:**

1. Semptomların rahatlatılması
2. Hayat kalitesinin artırılması
3. Mortalitenin azaltılması
4. Eklenen hastalıkların tedavisi
5. Psikolojik, sosyal ve ekonomik problem gelişiminin önlenmesi
6. Akut ve kronik komplikasyonların önlenmesi

#### **2.1.5. Elektrofizyolojik İncelemeler**

Diyabetik hastalarda elektrofizyolojik incelemeler uzun sürer ve bulguları yorumlamak zor olabilir. Çoğu zaman inceleme sonuçları nonspesifik aksonal dejenerasyon ile birlikte segmenter demiyelinizasyon bulgularını içerir (38).

Elektrodiagnostik sonuçların hiçbiri diyabet için spesifik değildir. Edinilmiş ve herediter birçok PNP tablosunda da elektrofizyolojik bulgular benzer özellikler

göstermektedir.

Saptanan PNP tablosunu açıklayacak başka bir hastalığın olmaması, klinik veya subklinik diyabet tablosunun varlığı nedeniyle diyabetik nöropati tanısı konur (25).

Tip 2 diyabetik hastalarda yaşın ilerlemesine bağlı olarak ayak distal kaslarında parsiyel denervasyon bulguları, motor sinir ileti hızı yavaşlaması ve duysal yanıt aksiyon potansiyeli amplitüdünü düşmesi veya kaybolması gelişebilir. Yine Tip 2 diyabetik hastalar sıklıkla obez olmaktadır ve bu da incelemeyi teknik olarak güçleştirmektedir (25).

Genellikle distal simetrik sensorimotor PNP’de klinik tutulum alt ekstremitelerde belirgin olduğu için EMG’de öncelikle alt ekstremitelerde anormallik saptanır.

Sinir lifi patolojisinde ağırlıklı olarak aksonal dejenerasyon söz konusudur ve sensoriyel gangliyonların tutulumuna bağlı “dying back” mekanizması öne sürülmüştür. Motor sinir liflerinin tutulumu daha geri planda ve seyrekir.

**a. Motor sinir iletimi:** Motor sinir iletim hızlarında normale oranla %10-30 iletim yavaşlaması saptanır (sıklıkla fibüler ve tibial sinirde). Distal motor sinirin maksimal uyarımı ile beliren M-yanıtı genliğinde ufalma meydana gelir. Bazı olgularda bu normalin %50-80’ine kadar düşebilir. Bazen maksimal motor iletim hızlarının normal limitlerde kalmasına karşın, M yanıtı amplitüdünü normalin alt sınırına düşebilir.

**b. Duysal sinir iletimi:** Duysal sinirlerde aksonal dejenerasyon ve geniş çaplı sinir lif kaybına bağlı olarak, aksiyon potansiyellerinin amplitüdünü giderek ufalır ve standart kayıtlama yöntemleriyle elde edilemez hale gelir. Bacak duysal sinirlerinde aksiyon potansiyel yitimi, yüzeysel kayıtlama tekniği ile olguların %75’inde saptanabilir.

Eğer duysal sinirden yakın iğne yöntemi ile kayıt yapılırsa ise sinir iletiminde yaklaşık %30 oranında yavaşlama saptanabilir. İğne elektrod ile sinire yakın kayıtlamada, normalde görülen dispersiyonun arttığı, birçok “spike”dan oluşan komponentlerin olduğu görülür. Duysal iletim bozukluklarına, motor ileti bozukluklarına oranla üst ekstremitelerde daha sık rastlanır.

**c. İğne EMG:** İntrensek ayak kaslarında, spontan difazik ve pozitif denervasyon aktivitesi ile motor ünitlerde sayısal azalma ve yer yer geniş süreli polifazik motor ünit değişimlerine rastlanır. Bu bulgu parsiyel denervasyon ve kollateral reinnervasyon için oldukça tipiktir. Bazen alt ekstremitelerin ısısının azalması nedeniyle denervasyon aktivitesi kaybolabilir. Motor sinir iletimi değişiklikleri ile böylesi EMG değişimleri, bu tip diyabetik PNP'lerde geniş çaplı liflerin aksonal dejenerasyonunu gösterir. Ayrıca motor sinir tutuluşu duysal ve otonomik sinir liflerinin tutuluşuna göre daha geri plandadır.

**d. Geç Yanıtlar:** F dalgası diyabette incelenmiştir. En sık olarak ekstansör digitorum brevis, abduktor hallusis, tibialis anterior ve soleus kaslarından fibuler ve tibial sinir uyarımları çalışılmıştır ve genel olarak F-dalgası maksimal iletiminde diffüz olarak yavaşlama, kaybolma, 'chronodispersiyon'da artma gibi patolojik değişimlere değinilmiştir. F dalgasının rutin incelemede daha yararlı olduğu öne sürülmüştür fakat bu durum pek kabul görmemiştir.

**e. Somatosensoriel "Evoked" potansiyeller (SEP):** SEP çalışmasında diyabetiklerde N9 ile N13 komponentleri arasındaki zamanın açıldığı ve uzadığı saptanmıştır. Bu, sensoriel liflerin proksimalde de iletim yavaşlamasını gösterse de bu konuda tatmin edici başka çalışma yoktur (25).

## **2.2. PERİFERİK SİİR ÖZELLİKLERİ**

### **2.2.1. Periferik Sinirlerin Anatomisi**

Periferik sinirler duysal, motor ve otonomik sinir liflerini içerir. Omurilik ön boynuzunda yerleşmiş alt (ikinci) motor nöronların aksonları ön kökten omuriliği terkederler ve periferik motor sinir liflerini oluşturur.

Periferik duysal aksonların hücre gövdeleri ise omuriliğin dışında, intervertebral foramende yerleşimli arka kök ganglionu içindedir. Buradaki bipolar duysal nöronların periferik uzantıları periferik sinir içinde yer alırken santral uzantıları arka kök yoluyla omuriliğe girerler.

Her bir segmentte ön ve arka kökler omurilik dışında birleşip spinal siniri oluşturur. Otuzbir çift spinal sinir vardır (8 servikal, 12 torasik, 5 lumbar, 5 sakral, 1 koksigeal). Spinal sinirler arka (dorsal rami) ve ön (ventral rami) dallara ayrılırlar.

Arka dallar, omurganın üzerindeki cildin duyusunu ve paraspinal kasların innervasyonunu sağlar. Ön dallar ise göğüste interkostal sinirleri oluştururken, boyunda ve ekstremitelerde servikal, brakial ve lumbosakral pleksusları oluşturur (49).

Brakial pleksusu oluşturan sinir lifleri önce üst, orta ve alt trunkusları yapar. Bunlar daha sonra anterior ve posterior divizyonlar halinde devam eder ve sonunda lateral, posterior ve medyal kordlar olarak son bulur. Kordlardan üst ekstremitenin periferik sinirleri çıkarlar. Alt ekstremitede ise lomber ve sakral pleksus net bir ayırım göstermediği için lumbosakral pleksus olarak birlikte anılırlar. Lumbosakral pleksus dorsal ve ventral divizyonlara ayrılır. Daha sonra periferik sinirleri oluşturur.

Periferik sinir lifleri kalınlık ve ileti özelliklerine göre başlıca üç gruba ayrılır: A, B ve C lifleri. A lifleri en hızlı iletilen en kalın miyelinli liflerdir. Kas içciklerinden gelen afferent lifler, derinin kalın miyelinli hızlı ileten duysal afferentleri ve omurilik ön boynuzunda yer alan motor hücrelerin kaslara giden efferent lifleri bu gruptadırlar.

B lifleri daha ince miyelinli olup preganglionik otonomik efferent lifleri içerir. C

lifleri küçük çaplı miyelinsiz lifleri içerir. Postganglionik otonomik efferent lifler ve ağrı, ısı duyumunda görevli somatik afferent liflerin çoğunluğu bu gruptadırlar. En kalın miyelinli aksonların çapları 20 µm kadarken miyelinsiz aksonların çapları 0.2-3.0 µm arasında olup en çok 1.5 µm civarındadır.

Periferik mikst (motor ve duysal lifler taşıyan) bir sinirin enine kesitinde en dışta, sinirin bütününe örten epinöryum tabakası yer alır. Bunun altında gruplar halinde motor ve duysal aksonları içeren fasiküller yer alır.

Bir periferik sinir içinde ortalama 3-5 fasikül bulunur. Fasikülü perinöryum çevreler. Periferik sinir boyunca fasikülün lif içeriği değişir. Yani, bir fasiküldeki sinir lifi, periferik sinir boyunca bir başka fasiküle geçebilir. Fasikülün içinde aksonların arasındaki bağ dokusuna ise endonöryum adı verilir. Periferik sinir içinde kanı taşıyan kapiller damar sistemi vasa nervorum adını alır.

Bir periferik sinirin hücre gövdesi ve aksonu vardır. Hücre gövdesi arka kök ganglionunda veya omurilik ön boynuzda yerleşimli iken, aksonun uzunluğu 1 metreyi aşabilir. Miyelinli liflerde aksonun etrafını miyelin örter. Hızlı ileten sinir liflerinde iletim fonksiyonunda rol oynayan miyelin, Schwann hücrelerinin akson çevresinde kıvrılması ile oluşur. Schwann hücreleri, akson boyunca birbiri ardına dizilerek miyelin kılıfını oluştururlar. Her bir hücrenin miyelin sargısı arasında Ranvier nodu adı verilen kısa bir aralık bulunur (49).

### **2.2.2. Periferik Sinirlerin Fizyolojisi**

Sinir hücresinin yarı geçirgen zarı hücre içi ve hücre dışı sıvı arasında membran potansiyel farkının oluşumuna neden olur. Akson zarı sodyum ( $\text{Na}^+$ ) iyonuna karşı geçirgen değildir.

$\text{Na}^+$  transferi aktif olarak zardaki  $\text{Na}^+$ /potasyum ( $\text{K}^+$ ) pompası yoluyla olur. Bu sayede, hücre içi sıvıda yüksek yoğunlukta  $\text{K}^+$  iyonu ve diğer anyonlar, düşük yoğunlukta  $\text{Na}^+$  ve klor ( $\text{Cl}^-$ ) iyonu bulunur.

Zarın denge halindeki potansiyeli 70mV'dur. Zar elektrik uyarılarla uyarıldığında, depolarizasyon olur. Zardaki Na<sup>+</sup> kanallarının Na<sup>+</sup> geçirgenliği artar, Na<sup>+</sup> dengelenir ve zar potansiyeli +30mV'a ulaşır, aksiyon potansiyeli açığa çıkar. Bu potansiyel sinir lifi boyunca yayılım gösterir.

Miyelinsiz sinir liflerinde potansiyelin yayılımı zar boyunca kesintisiz iletim şeklinde olurken, miyelinli sinirlerde depolarizasyon yalnızca Ranvier nodlarında olmakta ve akım, bir noddan diğerine sıçrayarak ilerlemektedir (sıçrayıcı iletim). Miyelinli liflerde bu sıçrayıcı ileti sayesinde elektriği miyelinsiz liflerden çok daha hızlı iletirler (49).

## **2.3. OTONOM SİNİR SİSTEMİ**

### **2.3.1. Anatomi ve Fizyolojisi**

Vücudun kan basıncı, terleme, vücut ısısı, gastrointestinal motilite, salgılar ve idrar çıkarma gibi iç organların fonksiyonlarını kontrol eden sisteme Otonom sinir sistemi (OSS) adı verilir. OSS; başlıca medulla spinalis, beyin sapı, hipotalamus ve limbik sistemde bulunan merkezlerden aktive olur. Otonomik aktivitenin santral kontrolünde esas olarak frontal korteks, limbik sistem (hipokampus, amigdala ve olfaktor korteks) ve hipotalamus yer almaktadır. Frontal korteks, mesane ve bağırsak fonksiyonlarının kontrolünde rol oynarken; limbik sistem, duygusal ve dürtüsel davranışlardan; hipotalamus ise duygusal davranışlar, beslenme ve salgı fonksiyonlarından sorumludur.

OSS, anatomik ve fizyolojik olarak sempatik ve parasempatik olmak üzere iki ayrı gruba ayrılır ve bu ayrım ilk kez 1905 yılında Langley tarafından yapılmıştır.

Sempatik sinir sisteminin (SSS), birinci sıra nöronları omurilikte sekizinci servikal segmentten başlayıp ikinci lomber segmente kadar uzanan bölgede bulunur. Bu hücreler, omuriliğin enine kesitinde gri maddenin dış yüzünde ön ve arka boynuzlar arasında yer alan intermediolateral sütunu oluştururlar.

Sempatik birinci sıra nöronların aksonları, buldukları segmentler içerisinde çıkan ön kökler içerisinde omuriliği terk ederler. Ön ve arka köklerin birleşmesiyle oluşan spinal sinirler intervertebral deliklerden geçerken ayrılırlar; rami communicans albi diye

adlandırılan ve spinal sinirlerden paravertebral sempatik ganglionlara kadar uzanan kısa sinir dallarını oluştururlar.

Bu aksonların bir kısmı paravertebral ganglionlarda sonlanırken, bir kısmı da ganglionlardan transit geçerek prevertebral ganglionlarda (çölyak, superior ve inferior mezenterik ile aortikorenal ganglionlar) sonlanarak ganglionik hücrelerle sinaps yaparlar.

Ganglionlardaki ganglion hücreleri sempatik sistemin ikinci sıra nöronlarının somasıdır. Bunların aksonları düz kas, dış salgı bezi, kalp, adiposit, hepatosit ve jukstraglomerüler hücreler gibi hücreleri innerve ederler. SSS'de birinci sıra nöronların aksonları (preganglionik aksonlar) kısa; ikinci sıra nöronların aksonları (postganglionik aksonlar) ise uzundur.

Parasempatik sinir sisteminin(PSS) birinci sıra nöronları, SSS'nin tersine santral sinir sisteminde tek bir yerde kesintisiz bir şekilde toplanmamıştır. PSS, beyin sapında III., VII., IX ve X. kranial sinirlerin nukleuslarındaki ve medulla spinalisin S2-S4 segmentlerindeki preganglionik nöronlardan başlar. Beyin sapında tegmental bölgede Edinger-Westphal, lakrimal, superior salivatuvar, inferior salivatuvar ve vagusun dorsal nukleusu olmak üzere beş parasempatik nukleus vardır (50).

Edinger-Westphal nukleusundan başlayan preganglionik lifler III. sinir içinde silyer gangliona, lakrimal ve superior salivatuvar nukleuslardan başlayan preganglionik lifler VII. sinir içinde sırasıyla sfenopalatin ve submandibuler gangliona, inferior salivatuvar nukleustan başlayan preganglionik lifler ise IX. kranial sinir içinde otik gangliona ulaşır.

Tüm parasempatik liflerin %75'i vagus siniri içinde yer alır. Vagusun dorsal nukleustan başlayan preganglionik lifler; kalp, akciğer, özafagus, mide, ince bağırsak, kolonun üst yarısı, karaciğer, safrakesesi, pankreas ve üreterlerin üst bölümünün innervasyonunu sağlamaktadır.

Santral Otonomik Alan (SOA), beynin internal düzenleyici sisteminin bütünleyici bir komponenti olup; temel yaşam ve adaptasyon için viseromotor, nöroendokrin ve kompleks motor düzenleyici kontrol mekanizmalarını içerir. Bu alan, preganglionik

sempatik ve parasempatik girişleri kontrol eden beyin sapı, diensefalon ve telensefalon arasındaki bağlantılardan oluşur.

SOA; amigdala, anterior insula, anterior singulat korteksi içeren kortikal limbik alanlar ve posterior orbitofrontal korteksi içerisine almaktadır. Bu alanlar; doğrudan hipotalamus, periaquaduktal gri madde, ponsta yer alan parabrakial bölge, nükleus traktus solitarius ve ventrolateral medullayı içeren santral otonomik alanların subkortikal bölgeleri ile bağlantılıdır.

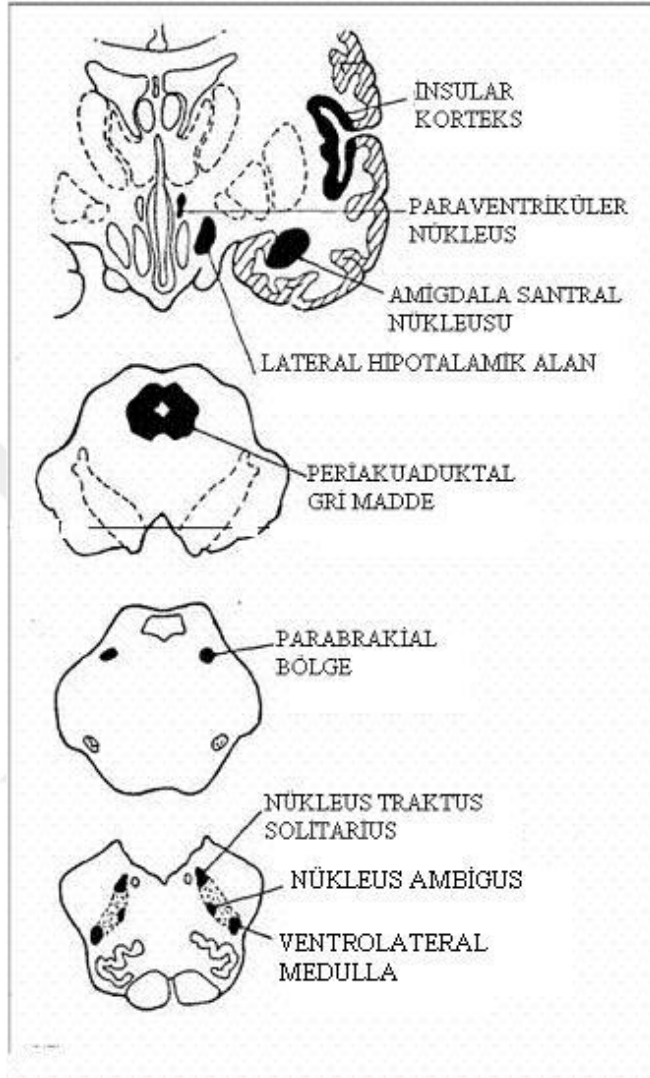
SOA'nın fonksiyonel özellikleri; otonomik ve respiratuar motor nöronların tonik eksitasyonu, spinal preganglionik ünitlerin koordinasyonu, kardiyovasküler ve diğer otonomik cevapların refleks regülasyonu, hemostaz, emosyonel değişiklik ve stres yanıtının oluşması şeklinde sayılabilmektedir (50).

Santral otonomik ağın en önemli yapısı nucleus traktus solitarius (NTS)'dir. NTS; bulbusun dorsomedial bölümünde, vagusun dorsal motor nükleusunun ventralinde yer alır. NTS; neokortikal bölgeler, ön beyin diensefalon ve üst beyin sapındaki nükleuslarla karşılıklı etkileşim içerisindedir.

SOA; parasempatik ve sempatik, kranial ve spinal kord yerleşimli nöronlarla resiprokal bağlantıların dışında hipotalamus, amigdala ve ön beyinle de bağlantılıdır. Superior frontal girus, insuler korteks ve primer sensorimotor korteks otonomik regülasyon ile yakından ilişkilidir. Bu bölgenin stimülasyonu ile elde edilen yanıtların spesifik nöral yolları bilinmemektedir.

Bu yanıtlar kan basıncı, kalp ve solunum hızı değişiklikleri, piloereksiyon, pupil dilatasyonu, gastrik motilite değişiklikleri, peristaltik aktivite, salivatuvar ve adrenal sekresyondaki değişiklikler şeklinde olduğu görülmektedir.





**Şekil 2. Santral Otonomik Ağın Anatomik Yapısı**

SSS aktivasyonu ile; kalp hızında artış, tansiyon yükselmesi, terleme, piloereksiyon, bronkodilatasyon, periferik vazokonstriksiyon, hiperglisemi, peristaltizmin inhibisyonu, intestinal sfinkterde kasılma ve ejakülasyon ortaya çıkmaktadır.

PSS aktivasyonunda ise kalp hızında yavaşlama, pupil konstriksiyonu, periferik vazodilatasyon, bronkonstriksiyon, peristaltizm artışı, ekzojen glandların sekresyonunda artış, mesane konstriksiyonu ve penil ereksiyon ortaya çıkmaktadır (52).

## 2.3.2. OTONOMİK SİNİR SİSTEMİNİ DEĞERLENDİRMEDE KULLANILAN NÖROFİZYOLOJİK TESTLER

Tablo 5’te OSS disfonksiyonu ile ortaya çıkan önemli nörolojik bulgular ve ilgili testler sıralanmıştır (4).

**Tablo 5. Otonomik disfonksiyon ve ilgili testler**

I. Disfonksiyon	II. Testler
<b>A- Kardiyovasküler</b> Postural Hipotansiyon Taşikardi, Bradikardi Paroksizmal Hipertansiyon	<b>EKG</b> <ul style="list-style-type: none"><li>R-R- interval değişkenliği</li></ul>
<b>B- Gastrointestinal</b> Dismotilite Diyare Konstipasyon Xerotomia	<ul style="list-style-type: none"><li>Motilite testleri</li><li>Elektrogastrografi</li><li>Anal Manometre</li></ul>
<b>C- Genito-üriner</b> Nörojenik Mesane Eretil Disfonksiyon Retrograd Ejakülasyon Anejakülasyon Priapizm	<b>Elektrosistometri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Spontan kavernosal aktivite</li><li>Genital SSR</li><li>Sakral refleksler</li><li>Diğer testler</li></ul>
<b>D- Sudomotor</b> Anhidroz Hiperhidroz Gustatory Sweating Hipotermi Hiperpireksi Isıya dirençsizlik	<ul style="list-style-type: none"><li>SSR</li><li>Pletismografi</li><li>QSART, TST vb gibi Deri kan akışı testleri</li></ul>
<b>E- Göz</b> Alakrimia Pitoz Pupil anormallikleri	<ul style="list-style-type: none"><li>Pupillografi</li></ul>

Bunların çoğunda somatik sinir sistemi tutuluşu ön düzeydedir. OSS tutuluşu hastanın yaşamında günlük sorunlar yarattığı için ve bazen de fatal olabildiği için, tanı ve tedavi açısından ciddi olarak ele alınmalıdır. Klinik nörofizyoloji açısından kullanılabilecek testlerin başında Sempatik cilt yanıtları (SSR) ve R-R interval değişikliği gelir.

DM, kardiyovasküler sistemin yanısıra gastrointestinal ve ürogenital sistemleri de etkileyen otonomik disfonksiyona neden olur. Buna karşın, otonom disfonksiyonun araştırılmasında kardiyovasküler sisteme odaklanılmıştır. Bunun iki ana nedeni vardır. Birincisi kalp etkilendiye, otonomik disfonksiyon diğer sistemleri de etkilemiş sayılabilir. İkincisi ise kardiyovasküler sistemin otonom disfonksiyonunun saptanması noninvaziv, güvenilir ve tespitinin göreceli ucuz olmasıdır (53).

### **2.3.2.1. OSS TUTULUMUNDA ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞİŞİMLER**

#### **2.3.2.1.1. Sempatik Cilt Yanıtları Anormallikleri**

Oldukça değişken olması göz önüne alınarak , SSR'nin sadece alınmaması halinde anormal olarak kabul edilmesi genel bir eğilimdir. Buna diğer bazı patolojik değişkenlikler de eklenmiştir. Örneğin ipsilateral ve kontralateral ekstremitelerden birlikte kayıtlama yapıldığı zaman, iki ekstremitte arasında %50 veya üzerinde bir amplitüd farkı olması da bir anormallik olarak kabul edilmiştir (25).

Diğer bir anormallik ise SSR'nin dört ekstremiteden kaydı halinde, bir ekstremiteden yanıt alınmaması durumudur. Burada asimetrik bir PNP ile bir spinal kord anormalliği veya santral bozukluğu ayırt etmede dikkatli olmak gerekir. SSR'nin amplitüdünde gecikme periferik nöropati olgularında değerli olabilir. Ancak burada normal ve nöropatili populasyon arasında anlamlı derecede çakışma vardır.

Nöropatide SSR yitiminin, aksonal dejenerasyonu gösteren bir kriter olduğu kabul edilir. Miyelinsiz aksonların disfonksiyonunu gösteren bir kanıt olarak SSR yokluğunun ele alınması gerektiği savunulur. Buna rağmen SSR anormallikleri ile KL-PNP arasında tam bir korelasyon kurulamamıştır.

Beden ve dört ekstremitte yerine, SSR anormalliğinin belirli bir bölgede ısrarla

lokalize olması da önem taşır. Örneğin ellerde SSR'lerin alınması ve buna karşılık ayaklarda elde edilememesi orta dorsal spinal enine kesitlerde de önemli bir OSS bulgusudur. Bunun yanı sıra tek yanlı kol ve bacakta elde edilmesi ve diğer yarıda SSR yokluğu, beyin sapı ve üzeri santral lezyonlarda görülebilen bir bulgudur.

Bazen tek bir frontal bölgesinden SSR alınamayabilir. Oysa karşı frontal deriden elde edilebilir. Bu durum en çok tek yanlı Horner Sendromu'nda görülebilir. Öte yandan diyabetik erkek ve kadınlarda otonomik- sudomotor tutuluşun ilk belirtisi genital deri yanıtlarının yitimi olabilir. Bu durum çoğu kez cinsel disfonksiyonlarla birlikte gider (25).

#### **2.3.2.1.2. R-R İnterval Değişkenliği Anormallikleri**

Kalp hızı değişkenliği basit bir elektrokardiyografik marker olup organizmada olası gizli patolojilerin erken göstergesi olabilir. Kalp hızı değişkenliği kalbin her atımında gösterdiği değişimleri ifade eder. Kalbin sinus nodunda otonom sinir sisteminin parasempatik ve vagal komponentlerinin aktivitelerini yansıtır (54).

Kalp ritmindeki değişimlerin analizi, kardiyak otonom fonksiyonlar hakkında bilgi vermektedir. Buna yönelik testler 1970'lerden itibaren başlıca Ewing tarafından geliştirilmiştir (52).

R-R-interval değişkenliğinin oluşması 4 farklı sistemin etkilerinin dengede tutulmasını yansıtır:

- 1) Otonomik parasempatik yavaşlatıcı etkiler (kalp ritmini yavaşlatır)
- 2) Otonomik sempatik inervasyonun hızlandırıcı, kolaylaştırıcı etkileri (kalp ritmini hızlandırır)
- 3) Humoral mekanizmalar
- 4) Kardiyak 'pacemaker' dokusunun intrinsek ritmisitesi.

Kalp atım frekansında başlıca fizyolojik değişkenlikler şunlardır:

- 1) Solunum ile birlikte giden frekans değişimleri. Buna sinus aritmisi denir.
- 2) Kan basıncı dalgalanmaları ve baroreflaks mekanizmaları ile daha yavaş meydana gelen ritm değişimleri olur.
- 3) Hormonal değişimler

4) Termoregülasyon özelliklerinin-angiotensin sistemi

5) Sirkadien ritm (gündüz/gece) etkisi.

Tüm bu fizyolojik durumlar dikkate alınarak kalp ritmini etkileyen çeşitli otonomik refleks mekanizmalardan söz edilebilir (25).

İstirahat halinde, sağlıklı bireylerde R-R interval değişkenliği periyodik bir varyasyon sergiler. Bu ritmik fenomen, respiratuvar sinus aritmisi olarak bilinir. Kalbin daha çok parasempatik aktivitesini yansıtır (55). Kalp hızı değişkenliği yaşla düşer ve yatariken maksimum olmak üzere sirkadiyen bir ritm gösterir (56,57).

Derin solunumda R-R-intervali sinusoidal biçimde değişir: İnspirasyon sırasında uzar ve ekspirasyon sırasında kısalır. Bu değişkenlikler öncelikli olarak, kardiyak parasempatik sinirlerle ayarlanır.

Ayağa kalkarken ve kalkınca kalp ritmi değişik bir yanıt verir. Önce hemen ve hızlı olarak ritm artar ve bunu oldukça hızlı bir yavaşlama periyodu izler. Normal bireylerde ayağa kalkmanın başlangıcından itibaren 15. kalp vuruşunda kalp ritmi maksimal iken, göreceli bradikardi 30. vuruş civarında ortaya çıkar. Burada da yine parasempatik etkiler egemendir. Sempatiklerin etkisi daha azdır. Yaş ile bu yanıt giderek azalır.

Valsalva manevrası ile yine kendine özgü kalp ritm değişimleri meydana gelir. Valsalva manevrası, zorlu bir ekspirasyon ya da bir dirence karşı üfürme şeklinde yapılabilir (25).

Genel olarak R-R interval değişkenliğinde azalma kardiyak parasempatik tutuluşun önemli bir göstergesidir. R-R interval istirahat, valsalva, hiperventilasyon, postüral değişme gibi testler içinde incelenir. Bunların hepsinde R-R-interval değişkenliği, normal değerlere göre %50'den fazla sapma göstermiş ise kardiyak parasempatik otonomik sinir tutuluşundan söz edilebilir. Bu sonuçlar hem diğer otonomik belirti ve testlerle doğrulanmalı, hem de klinik nörolojik bulgularla karşılaştırılmalıdır.

Aynı durum SSR için de geçerlidir. Aslında otonomik disfonksiyondan şüphelenilen hastalarda tam klinik olarak genellikle konmuş olur. OSS testleri, OSS bozukluğunun varlığını, şiddetini anlamaya yöneliktir. Otonomik sinir sistemi tutuluşunun bilinmesi, klinik tanıya yardımdan çok, prognozu ve hatta morbiditeyi ön görme bakımından önem taşır (55).

Kalp hızı değişkenliği kaydının önde gelen major bir sebebi myokard infarktüsü (MI) sonrası sağ kalımın ön görülmesindeki başarısıdır. Azalmış kalp hızı değişkenliğinin MI sonrası ani ölümü öngörebildiği, fatal ventriküler aritmilerde de bir marker olarak kullanılabileceği kabul görmüştür. Bazı çalışmalarda da gösterilmiştir ki kalp hızı değişkenliğinin azalması koroner arter hastalığında hayatta kalma riskini öngörebilmektedir (55).

Valsalva manevrası, derin solunum, istirahat ve tilt table yöntemleri kardiyovasküler refleksleri saptamanın güvenilir yöntemleridir ve yapılması kolaydır. Ancak otonom sinir sisteminin yalnızca parasempatik komponentini yansıtmaması, ölçülebilir olmaması ve hasta kooperasyonu gerektirmesi, değerlerin diurnal değişimler göstermesi dezavantajlarıdır (43,58).

### 3. MATERYAL METOD

Aralık 2012 - Ağustos 2013 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniklerine başvuran, klinik olarak diyabetik PNP düşünülen ve nöroloji kliniği EMG Laboratuvarı'na elektrofizyolojik inceleme için yönlendirilen, 20'si erkek ve 40'ı kadın olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu; diyabeti ve nöropatik yakınması olmayan 31 sağlıklı gönüllüden seçildi. Çalışma için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı.

Olguların çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1- Çalışmada yer almak konusunda gönüllü olması
- 2- En az 6 aydır klinik olarak kesinleşmiş DM tanısı almış olması
- 3- 30-70 yaş arası olgular
- 4- Olguların diyabetik nöropati semptom skalası değerinin 1 ve üzerinde olması.
- 5- Olguların standart elektrofizyolojik testlerinde polinöropati lehine elektrofizyolojik bulgunun saptanmamış olması

Dışlanma kriterleri;

- 1- Öyküsünde nöropatiye neden olabilecek diyabet dışında hastalığı ve/veya nöropatiye neden olabilecek ilaç ve madde kullanımı olması

2- Üst ve alt ekstremitte tuzak nöropatisi olanlar

3- Gebelik

5- OSS fonksiyonlarını etkileyebilecek diyabet dışında herhangi bir hastalığın olması

6- Başvuru anında kardiyak otonom nöropati testlerini etkileyecek ilaçları kullanan hastalar (aldoz redüktaz inhibitörleri, b-blokerler, Ca kanal blokerleri vs)

7- Herhangi bir kalp hastalığı olması ( koroner arter hastalığı, ritm bozukluğu vs)

8- Herhangi bir akciğer hastalığı olması (KOAH, astım vs)

Olguların değerlendirilmesi:

Klinik değerlendirme testleri, anamnez ve muayene bulguları, yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve kullandığı ilaçlar kaydedildi.

Hasta semptomları diyabetik nöropati semptom (DNS) skoru ile değerlendirildi. DNS dört değişkenli bir semptom skorum sistemidir. Her semptom 1 puan değerindedir ve 1 ve üzerindeki puanlar diyabetik PNP lehine değerlendirilir (39).

DNS;

1-Yürürken dengesizlik

2-Nöropatik ağrı

3-Parestezi

4-Uyuşma

Kontrol grubu diyabeti ve nöropatik yakınması olmayan ve ilaç ve toksik madde maruziyeti olmayan sağlıklı gönüllülerden seçildi. Kontrol grubunun tamamında nörolojik muayene normal saptandı. Kontrol grubuna nöroloji kliniği EMG laboratuvarında hasta grubuyla aynı koşullarda ve aynı sinir ileti incelemeleri uygulandı.

Tüm olguların elektrofizyolojik incelemeleri Alpine Biomed firmasının 2 kanallı Dantec Keypoint Portable model EMG cihazı (Natus Medical Incorporated Corporate



Headquarters 1501 Industrial Road San Carlos, CA 94070 USA) kullanılarak yapıldı.

Sinir ileti çalışmaları 22 - 24 °C oda sıcaklığında yapıldı. Tüm olgularda inceleme öncesinde deri alkol ile temizlenerek deri rezistansı en aza indirildi. İleti incelemelerinde stimülasyon ve kayıt için bar ve yüzük elektrodlar kullanılmaktadır. Toprak elektrod test edilen ekstremitede stimulatör ve kayıt elektrodları arasına yerleştirildi.

### 3.1. İncelenen Parametlerin Ölçüm Teknikleri:

#### 3.1.1. Motor İleti Çalışmalarının Tekniği

Motor sinir iletim parametreleri:

Frekans filtresi : 20 Hz - 10 kHz

Duyarlılık : 1 mV

Süpürüm hızı : 5 ms/D

Stimulus süresi : 0.1 msn

Uyarım Şiddeti : Supramaksimal

Kayıt elektrodu : Bar elektrod

**Median motor sinir iletim incelemesi:** Aktif yüzeyel kayıt elektrod başparmak metokarpofalengeal eklemi ile distal bilek çizgisi arasında abduktor pollisis brevis kası üzerine, referans elektrod başparmak proksimal falanksı üzerine, toprak elektrod ön kol fleksör yüzeyine yerleştirildi. Distalden uyarım, katot aktif elektrodta 8 cm uzak olacak şekilde bilek seviyesinde, proksimalden uyarım ise antekubital alanda brakiyal arterin hemen lateraline uygulandı. Sinirin distal latans, amplitüd ve ileti hızı ölçüldü.

**Ulnar motor sinir iletim incelemesi:** Aktif yüzeyel kayıt elektrod 5. parmak proksimali ile distal bilek çizgisi arasında adduktor digiti minimi kası üzerine, referans elektrod 5. parmak üzerine, toprak elektrod ön kol fleksör yüzeyine yerleştirildi. Distalden uyarım, katot aktif elektrodta 8 cm proksimalde olacak şekilde fleksör carpi ulnaris

tendonu üzerinden, proksimalden uyarım ise dirsek sulkusundan uygulandı. Sinirin distal latans, amplitüd ve ileti hızı ölçüldü.

**Tibial motor sinir ileti incelemesi:** Yüzeysel kayıt elektrodu abductor hallucis kası üzerine yerleştirildi. Sinir distalde iç malleol arkasından ve proksimalde fossa popliteadan uyarıldı. Sinirin distal latans, amplitüd ve ileti hızı ölçüldü.

### 3.1.2. Duysal İleti Çalışmalarının Tekniği:

Duysal sinir iletim parametreleri:

Frekans filtresi : 20 Hz - 2 kHz

Duyarlılık : 20  $\mu$ V

Süpürüm hızı : 1 ms/D

Stimulus süresi : 0.1 msn

Uyarım Şiddeti : Supramaksimal

Kayıt elektrodu : Tek kullanımlık yüzeysel elektrod

Üst ekstremitte duyu ileti çalışmaları ortodromik yöntemle yapıldı.

**Median duysal sinir iletim incelemesi:** Katot 2. ve 4. parmak tabanına, anot 3 cm distaline yerleştirildi. Aktif elektrod katottan 11 cm proksimalde olacak şekilde fleksör carpi radialis ve palmaris longus tendonları arasında median sinir üzerine yerleştirildi. Uyarım 2. ve 4. parmağın tabanından yapılarak ortodromik teknikle çalışıldı. Referans elektrod aktif elektrodun 3 cm proksimaline yerleştirildi. Toprak elektrod, kayıt elektrodu ile uyarıcı elektrod arasına yerleştirildi. Sinirin distal latans, amplitüd ve ileti hızı ölçüldü.

**Ulnar duysal sinir iletim incelemesi:** Katot 5. parmak tabanına, anot 3 cm distaline yerleştirildi. Aktif elektrod katottan 11 cm proksimalde olacak şekilde fleksör karpis ulnarisin hemen radialine yerleştirildi. Uyarım 5. parmak tabanından yapılarak

ortodromik teknikle çalışıldı. Referans elektrod aktif elektrodun 3 cm proksimaline yerleştirildi. Toprak elektrod ise kayıt elektrodu ile uyarıcı elektrod arasına yerleştirildi. Sinirin distal latans, amplitüd ve ileti hızı ölçüldü.

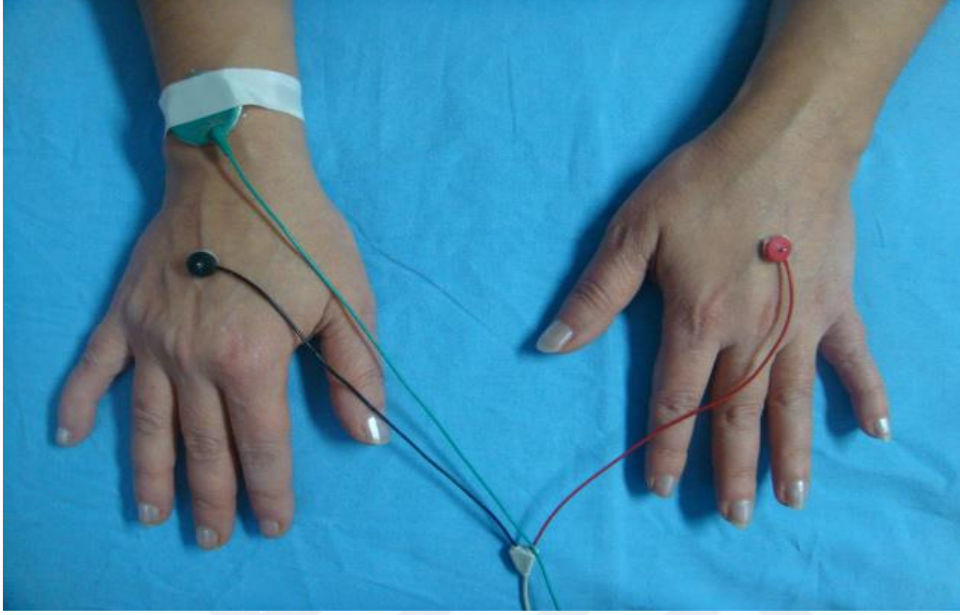
**Sural sinir iletim incelemesi:** Kayıt elektrodu lateral malleol arkasına yerleştirildi. Kayıt elektrodunun 12-15 cm proksimalinde sinir uyarılarak antidromik olarak kaydedildi. Sinirin distal latans, amplitüd ve ileti hızı ölçüldü. Elektrofizyoloji laboratuvarımızda sural sinir için amplitüd: 9 mV, İleti hızı: 40m/s'nin altında ki değerler anormal kabul edilmektedir.

**R-R-interval ölçümü:** RRIV kayıtları, hasta yatar pozisyonda iken disk elektrodların her iki elin dorsumuna yerleştirilmesi ile alındı. Cihazın filtre ayarı 20 Hz - 2 kHz, sensitivitesi 20  $\mu$ V, süpürme aralığı 1 msn/D olarak ayarlandı. Trigger mode ve uygun süpürme hızı kullanılarak, iki QRS dalgası simültan olarak ekran üzerinde görüldü.

Gözlenen birinci potansiyel kompleksi, tetikleyici potansiyel olarak alındı ve ikinci potansiyelin ortaya çıkışındaki varyasyonun RRIV'nu temsil ettiği kabul edildi. İstirahat halinde ve dakikada 6 frekanslı derin solunum sırasında R-R kaydı alındı. En kısa ve en uzun R-R aralık değerlendirilmesi yapıldı.

En uzun R-R aralığının, en kısa R-R aralığına oranı E:I oranı olarak ifade edilip bu oran  $R-R \text{ max. interval} / R-R \text{ min. interval}$  formülü kullanılarak istirahat ve derin solunum sırasında olmak üzere ayrı ayrı hesaplandı. (Cihaz tarafından otomatik olarak) Bu oranın yaşa bağlı olarak değiştiği ve belirlenen referans değerlerin yaş artışı ile azaldığı bilinmektedir (25).

İstirahatte elde edilen değer R %, derin solunum sırasında elde edilen değer D % , iki eğerin farkı  $D \% - R \%$  ve birbirine oranı  $D \% / R \%$  olarak ifade edildi.



**Şekil 3. R-R-İnterval Değerlendirme Tekniği**

### **3.2. İstatistiksel İncelemeler**

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum olarak verildi.

Gruplar arası karşılaştırmalar sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığında iki grup karşılaştırmaları Student t test, ikiden çok grup karşılaştırmaları One Way Anova, sağlamadığında iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi, ikiden çok grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi ile analiz edildi.

Çoklu grupların postop analizleri parametrik analizde Tukey, nonparametrik analizde Mann Whitney U test ile analiz edildi. Nonparametrik analizler Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki farkları Ki kare analizi ile test edildi. Koşulların sağlanmadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu ile yorumlandı.

Sayısal değişkenlerin ilişkileri Spearman korelasyon analizi ile test edildi. Karıştırıcı faktörün etkisi linner regresyon analizi ile düzeltilerek yorumlandı. İstatistiksel alfa anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

1. Çalışmaya katılan hastaların 20'si erkek (%33.3), 40'ı kadındı (%66.6). Yaş ortalamaları  $55,17 \pm 8,11$  idi. Kontrol grubunun 14'ü erkek (%49.25), 17'si kadın (%54.84) olup yaş ortalamaları  $49,00 \pm 12,09$  idi. Hasta grubun yaş ortalaması sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,014$ ). Gruplar arasında cinsiyet açısından fark yoktu ( $p=0,269$ ). Hastaların diyabet süreleri ortalama  $8,78 \pm 7,54$  yıl idi. Hastaların %21,6'sı insülin, %78,3'ü oral antidiyabetik kullanmaktaydı (Tablo 6).

**Tablo 6. Gruplara Göre Demografik Bilgilerin Değerlendirilmesi**

		Hasta	Kontrol	p
Yaş Ort. $\pm$ SD (ortanca)		55,17 $\pm$ 8,11 (56,20)	49,00 $\pm$ 12,09 (49,25)	0,014
Cinsiyet n (%)	Erkek	20 (33,33)	14 (45,16)	0,269
	Kadın	40 (66,67)	17 (54,84)	
DM süresi Ort. $\pm$ SD (ortanca)		8,78 $\pm$ 7,54 (6,25)		
Tedavi n (%)	İnsülin	13 (21,6)		
	OAD	47 (78,3)		

Hasta grubunda duysal ve motor sinir iletim çalışmalarında bulgular normal sınırlardaydı. PNP lehine patolojik bulgu saptanmadı. Hasta grubunun sinir iletim çalışmaları sonuçları tablo 7'de belirtilmiştir.

**Tablo 7. Hasta Grubunda Duyu ve Motor Sinir İletim Ortalamaları**

		Ort.±SD	Ortanca	Minumum	Maksimum
Sağ Median Duysal	Amplitüd (uV)	15,17±4,05	13,64	12,00	30,00
	Latans (ms)	2,47±0,38	2,43	1,71	3,80
	Hız (m/s)	50,60±4,70	49,24	45,00	62,50
Sağ Median Motor	Amplitüd (uV)	8,05±2,20	8,00	5	13
	Latans (ms)	3,41±0,35	3,49	2,60	3,90
	Hız (m/s)	56,18±4,48	56,23	50,00	71,00
Sağ Sural Duysal	Amplitüd (uV)	13,24±4,72	11,90	10,00	33,00
	Latans (ms)	2,09±0,37	2,07	1,35	2,90
	Hız (m/s)	57,53±9,67	56,23	42,80	88,00
Sağ Tibial Motor	Amplitüd (uV)	5,00±1,19	4,56	4,00	11,10
	Latans (ms)	4,65±0,62	4,71	3,20	5,90
	Hız (m/s)	48,22±6,22	46,87	40,20	69,10
Sağ Ulnar Duysal	Amplitüd (uV)	10,62±2,83	9,70	8,00	21,00
	Latans (ms)	1,80±0,24	1,78	1,10	2,40
	Hız (m/s)	54,89±4,96	55,20	45,50	70,40
Sağ Ulnar Motor	Amplitüd (uV)	7,04±1,33	6,83	5,00	11,70
	Latans (ms)	2,48±0,36	2,49	1,33	3,40
	Hız (m/s)	59,95±7,02	60,17	50,00	78,60

Sinir iletim çalışmasında elde edilen değerlerin ortalamalarına cinsiyetlere göre bakıldığında, sağ sural sinir duysal latansı erkeklerde uzun, sural duysal ileti hızı kadınlarda yüksekti ( $p=0,001$   $p=0,002$ ). Sağ ulnar sinir duysal ileti hızı, amplitüdü; sağ ulnar sinir motor amplitüdü kadınlarda yüksekti ( $p=0,003$   $p=0,047$   $p=0,009$ ). Sağ ulnar sinir duysal latansı erkeklerde yüksekti ( $p=0,010$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8. Cinsiyete göre Sinir İletim Çalışmalarının Değerlendirilmesi**

		Erkek	Kadın	P
		Ort.±SD	Ort.±SD	
Sağ Median Duysal	Amplitüd (uV)	14,60±4,24	15,46±3,97	0,227
	Latans (ms)	2,48±0,31	2,47±0,42	0,664
	Hız (m/s)	50,72±4,53	50,54±4,84	0,981
Sağ Median Motor	Amplitüd (uV)	7,56±2,17	8,29±2,20	0,272
	Latans (ms)	3,46±0,35	3,39±0,36	0,630
	Hız (m/s)	55,44±4,15	56,56±4,65	0,368
Sağ Sural Duysal	Amplitüd (uV)	12,04±1,94	13,85±5,55	0,428
	Latans (ms)	<b>2,31±0,32</b>	1,98±0,35	<b>0,001</b>
	Hız (m/s)	52,48±6,95	<b>60,05±9,92</b>	<b>0,002</b>
Sağ Tibial Motor	Amplitüd (uV)	4,80±0,89	5,11±1,32	0,353
	Latans (ms)	4,70±0,63	4,63±0,62	0,683
	Hız (m/s)	46,65±3,96	49,00±7,00	0,456
Sağ Ulnar Duysal	Amplitüd (uV)	9,50±1,52	<b>11,18±3,17</b>	<b>0,047</b>
	Latans (ms)	<b>1,91±0,31</b>	1,75±0,18	<b>0,010</b>
	Hız (m/s)	52,26±4,05	<b>56,20±4,89</b>	<b>0,003</b>
Sağ Ulnar Motor	Amplitüd (uV)	6,42±1,09	<b>7,35±1,33</b>	<b>0,009</b>
	Latans (ms)	2,42±0,41	2,50±0,34	0,424
	Hız (m/s)	58,51±6,57	60,67±7,21	0,312

Sinir iletim çalışmasında elde edilen değerlerin ortalamalarına yaşa göre bakıldığında, sağ median sinir motor ileti amplitüdü ve sağ ulnar sinir duysal amplitüdü yaş ile istatistiksel olarak negatif yönde ilişkiliydi ( $p=0,035$   $p<0,001$ ). DM süresine göre bakıldığında ise sağ median sinir duysal- motor ileti amplitüd ve hızları, sağ tibial sinir motor ileti hızı ve sağ ulnar sinir duysal ileti amplitüd ve hızı DM süresine göre istatistiksel olarak negatif yönde ilişkiliydi (sırası ile  $p=0,004$   $p=0,001$   $p=0,016$   $p=0,014$   $p=0,021$   $p=0,006$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. Yaş ve DM Süresine Göre Sinir İletim Çalışmalarının Değerlendirilmesi**

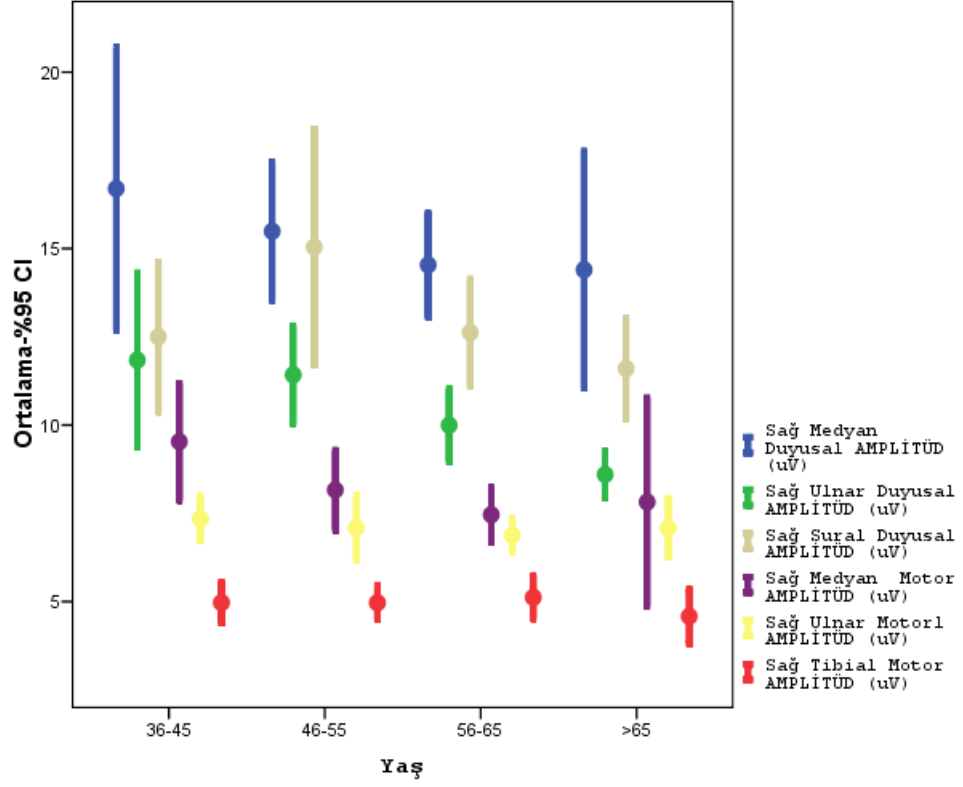
		Yaş (yıl)		Diyabet süresi (yıl)	
		rho	p	rho	P
Sağ Median Duysal	Amplitüd (uV)	-0,144	0,271	-0,369	<b>0,004</b>
	Latans (ms)	-0,002	0,985	-0,025	0,851
	Hız (m/s)	0,098	0,458	0,104	0,431
Sağ Median Motor	Amplitüd (uV)	-0,273	<b>0,035</b>	-0,405	<b>0,001</b>
	Latans (ms)	0,174	0,185	0,144	0,273
	Hız (m/s)	-0,250	0,054	-0,309	<b>0,016</b>
Sağ Sural Duysal	Amplitüd (uV)	-0,188	0,151	-0,003	0,983
	Latans (ms)	0,044	0,738	0,058	0,661
	Hız (m/s)	0,014	0,914	-0,099	0,451
Sağ Tibial Motor	Amplitüd (uV)	-0,124	0,345	-0,061	0,644
	Latans (ms)	0,164	0,211	0,225	0,084
	Hız (m/s)	-0,031	0,816	-0,315	<b>0,014</b>
Sağ Ulnar Duysal	Amplitüd (uV)	-0,449	<b>&lt;0,001</b>	-0,298	<b>0,021</b>
	Latans (ms)	0,019	0,885	0,173	0,187
	Hız (m/s)	-0,130	0,321	-0,349	<b>0,006</b>
Sağ Ulnar Motor	Amplitüd (uV)	-0,017	0,897	-0,060	0,647
	Latans (ms)	0,181	0,166	0,053	0,688
	Hız (m/s)	-0,196	0,134	-0,182	0,165



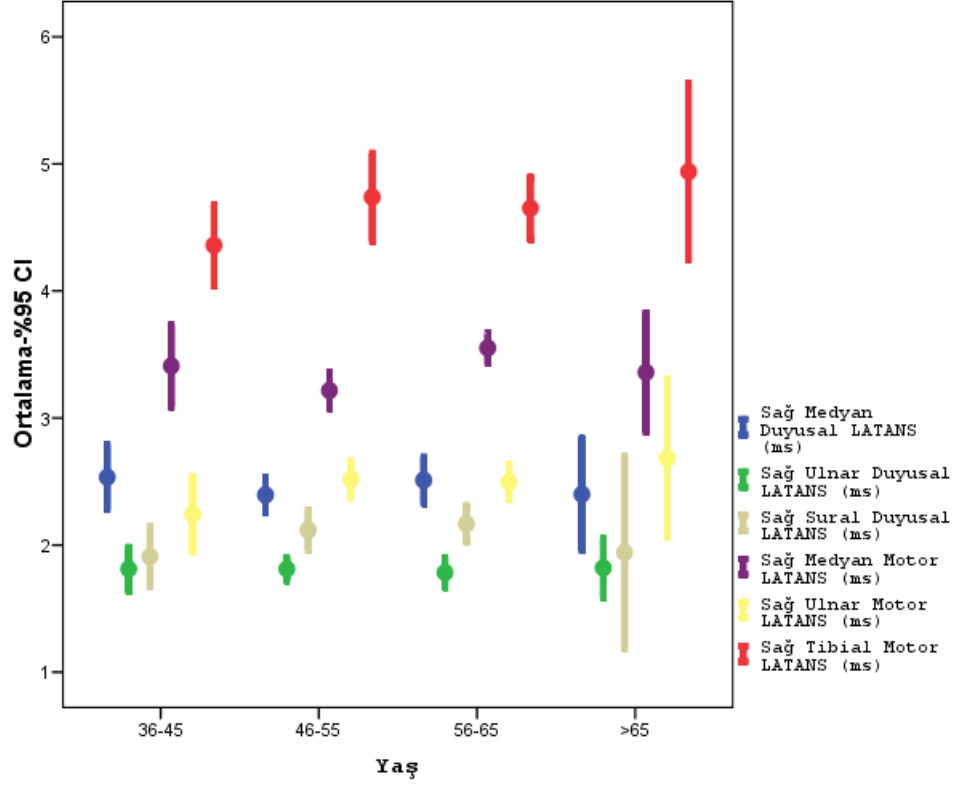
Sinir iletim çalışmasında elde edilen değerlerin ortalamaları ile yaş grupları arasında sağ median sinir motor ileti latans ve hız ortalamaları dışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,019 p=0,036) (Tablo 10).

**Tablo 10. Yaş Gruplarına Göre Sinir İletim Çalışmalarının Değerlendirilmesi**

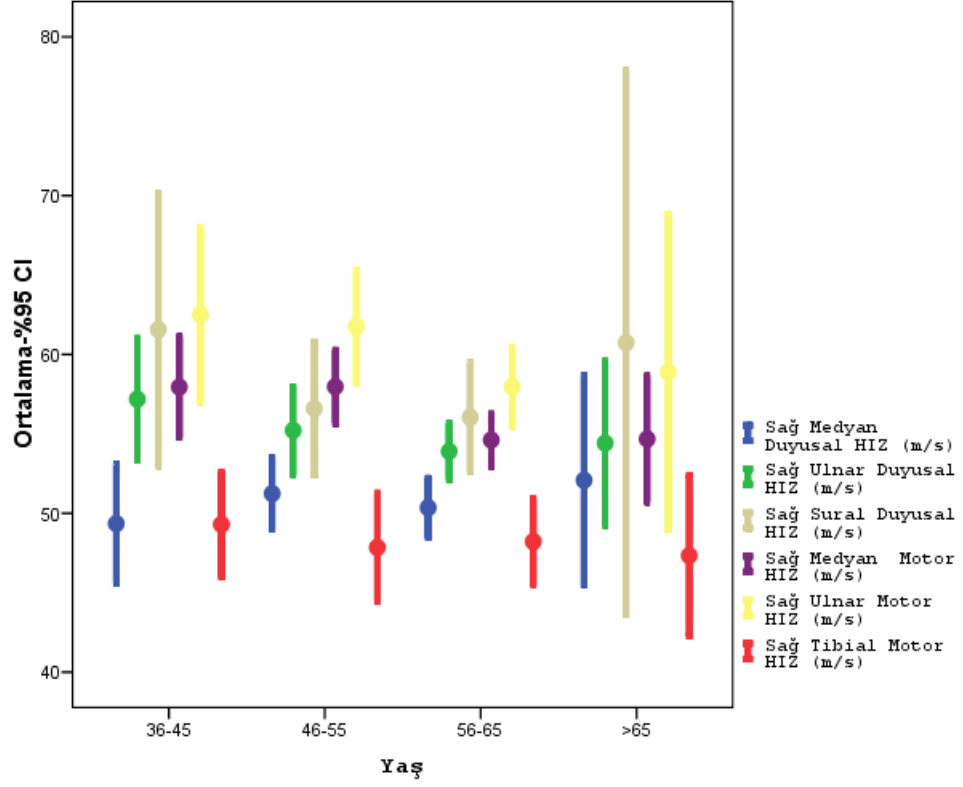
		36-45 yaş	46-55 yaş	56-65 yaş	>65 yaş	P
		Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	Ort.±SD	
Sağ Median Duysal	Amplitüd (uV)	16,70±5,60	15,49±3,92	14,54±3,69	14,40±2,70	0,127
	Latans (ms)	2,53±0,36	2,39±0,28	2,51±0,46	2,40±0,35	0,534
	Hız (m/s)	49,35±5,21	51,24±4,51	46,73±19,67	52,08±5,30	0,900
Sağ Median Motor	Amplitüd (uV)	9,53±2,31	8,16±2,26	7,46±1,93	7,82±2,38	0,112
	Latans (ms)	3,41±0,45	<b>3,22±0,28</b>	<b>3,55±0,30</b>	3,36±0,38	<b>0,019</b>
	Hız (m/s)	57,95±4,43	<b>57,97±4,61</b>	<b>54,61±4,12</b>	54,68±3,19	<b>0,036</b>
Sağ Sural Duysal	Amplitüd (uV)	12,50±2,95	15,04±6,72	12,62±3,80	11,60±1,14	0,537
	Latans (ms)	1,91±0,33	2,12±0,32	2,17±0,35	1,94±0,61	0,238
	Hız (m/s)	61,57±11,97	56,59±8,41	56,05±8,72	60,74±13,79	0,706
Sağ Tibial Motor	Amplitüd (uV)	4,97±0,81	4,97±0,97	5,12±1,51	4,58±0,61	0,887
	Latans (ms)	4,36±0,45	4,74±0,69	4,65±0,62	4,94±0,56	0,304
	Hız (m/s)	49,30±4,60	47,85±6,87	48,22±6,80	47,34±4,08	0,727
Sağ Ulnar Duysal	Amplitüd (uV)	11,84±3,45	11,42±2,77	10,00±2,61	8,60±0,54	0,719
	Latans (ms)	1,81±0,24	1,81±0,18	1,78±0,29	1,82±0,19	0,113
	Hız (m/s)	57,19±5,32	55,22±5,56	53,90±4,47	54,42±4,14	0,347
Sağ Ulnar Motor	Amplitüd (uV)	7,35±0,88	7,09±1,85	6,89±1,16	7,08±0,66	0,823
	Latans (ms)	2,24±0,41	2,52±0,29	2,50±0,34	2,68±0,50	0,104
	Hız (m/s)	62,51±7,66	61,77±7,13	57,97±6,28	58,90±7,99	0,243



**Şekil 4. Yaş Gruplarına Göre Elde Edilen Yanıtların Amplitüd Ortalamaları**



**Şekil 5. Yaş Gruplarına Göre Elde Edilen Yanıtların Latans Ortalamaları**



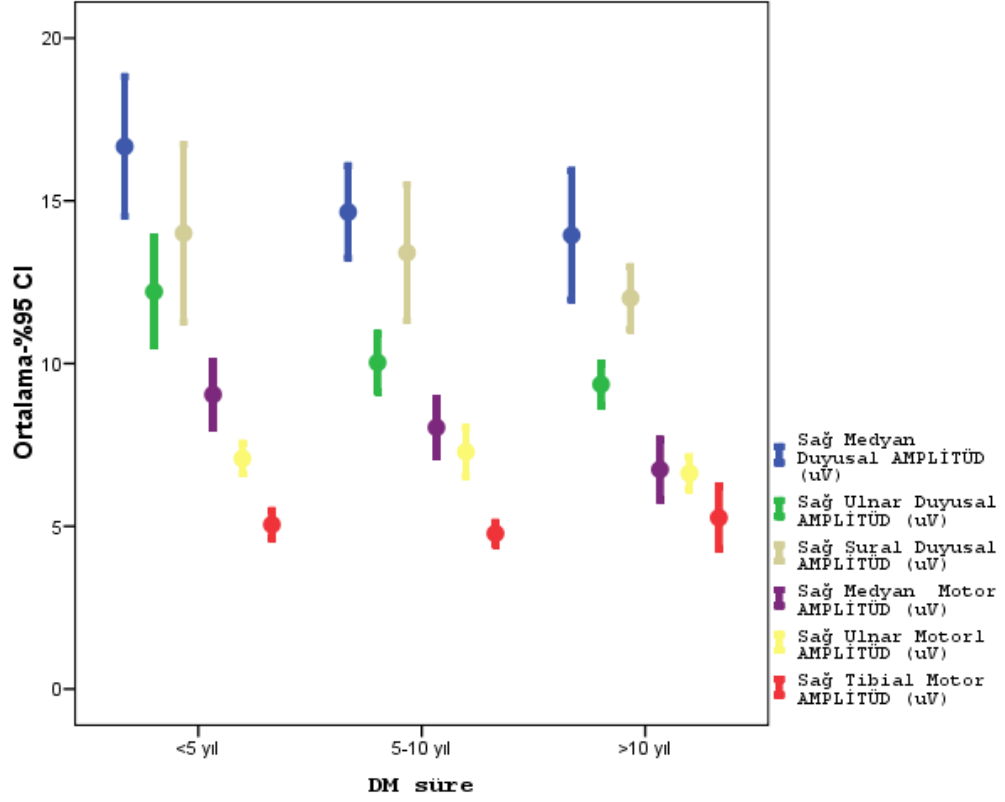
**Şekil 6. Yaş Gruplarına Göre Elde Edilen Yanıtların Hız Ortalamaları**

Sinir iletim çalışmasında elde edilen değerlerin ortalamaları hastalık süresi gruplarına göre değerlendirildi. Sağ median sinir duysal- motor ileti amplitüd ve hızları, sağ tibial sinir motor ileti hızı, sağ ulnar sinir duysal amplitüd ve hız ortalamaları ile DM süresi grupları arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,009 p=0,007 p=0,002 P=0,039 p=0,008 p=0,034). Hastalık süresi uzadıkça bu değerlerin ortalamalarında düşüş söz konusuydu (Tablo 11).

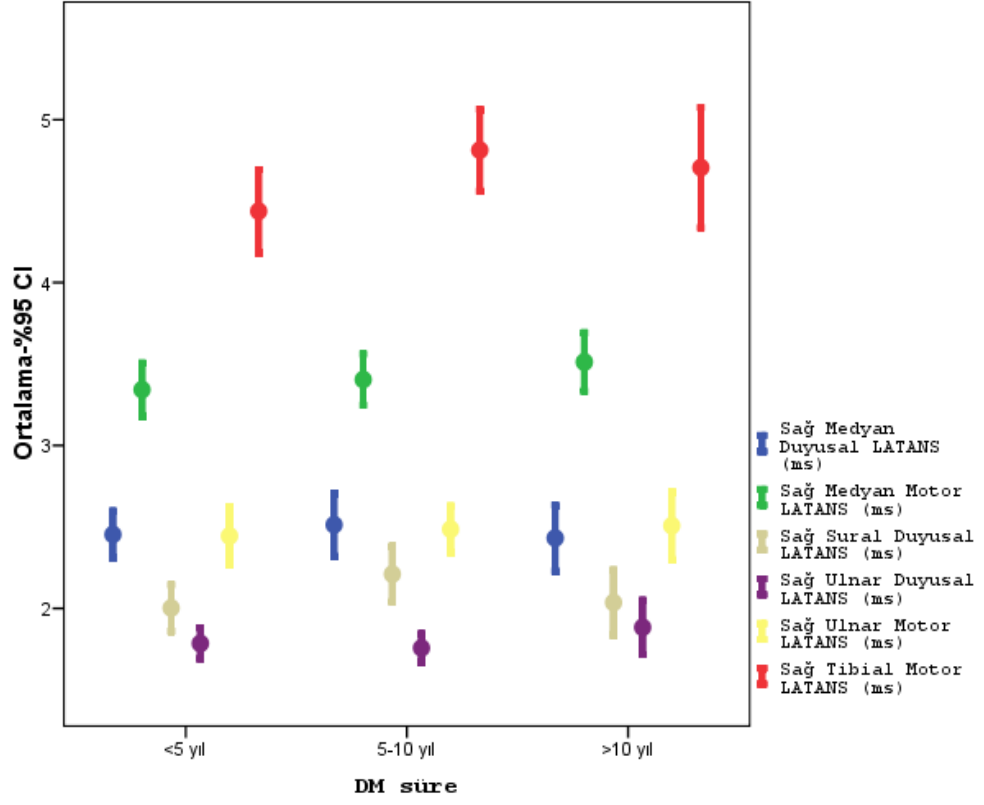
**Tablo 11. DM Süresine Göre Sinir İletim Çalışmalarının Değerlendirilmesi**

		<5 yıl Ort.±SD	5-10 yıl Ort.±SD	>10 yıl Ort.±SD	p
Sağ Median Duysal	Amplitüd (uV)	16,67±4,71 <sup>&amp;</sup>	14,66±3,28	13,94±3,73*	<b>0,009</b>
	Latans (ms)	2,45±0,32	2,51±0,45	2,43±0,38	0,952
	Hız (m/s)	50,30±4,89	46,36±21,33	50,96±4,45	0,742
Sağ Median Motor	Amplitüd (uV)	9,05±2,24 <sup>&amp;</sup>	8,03±2,05	6,74±1,74*	<b>0,007</b>
	Latans (ms)	3,34±0,36	3,40±0,36	3,51±0,34	0,357
	Hız (m/s)	56,59±3,63 <sup>&amp;</sup>	57,98±4,92 <sup>&amp;</sup>	53,06±3,24 <sup>¥*</sup>	<b>0,002</b>
Sağ Sural Duysal	Amplitüd (uV)	14,00±5,98	13,40±4,83	12,01±1,81	0,763
	Latans (ms)	2,00±0,31	2,21±0,40	2,04±0,38	0,241
	Hız (m/s)	59,93±9,76	55,53±8,56	57,24±10,93	0,346
Sağ Tibial Motor	Amplitüd (uV)	5,05±0,95	4,78±0,80	5,26±1,82	0,716
	Latans (ms)	4,44±0,56	4,81±0,58	4,71±0,69	0,122
	Hız (m/s)	49,48±5,37 <sup>&amp;</sup>	49,25±7,75	45,08±3,34*	<b>0,039</b>
Sağ Ulnar Duysal	Amplitüd (uV)	12,21±3,67 <sup>&amp;</sup>	10,03±2,07	9,36±1,23*	<b>0,008</b>
	Latans (ms)	1,78±0,21	1,76±0,20	1,88±0,31	0,144
	Hız (m/s)	56,78±5,20 <sup>&amp;</sup>	54,78±5,20	52,55±3,19*	<b>0,034</b>
Sağ Ulnar Motor	Amplitüd (uV)	7,08±1,03	7,29±1,72	6,63±0,95	0,316
	Latans (ms)	2,44±0,39	2,49±0,33	2,51±0,39	0,866
	Hız (m/s)	60,74±7,54	61,20±6,81	57,11±6,19	0,198

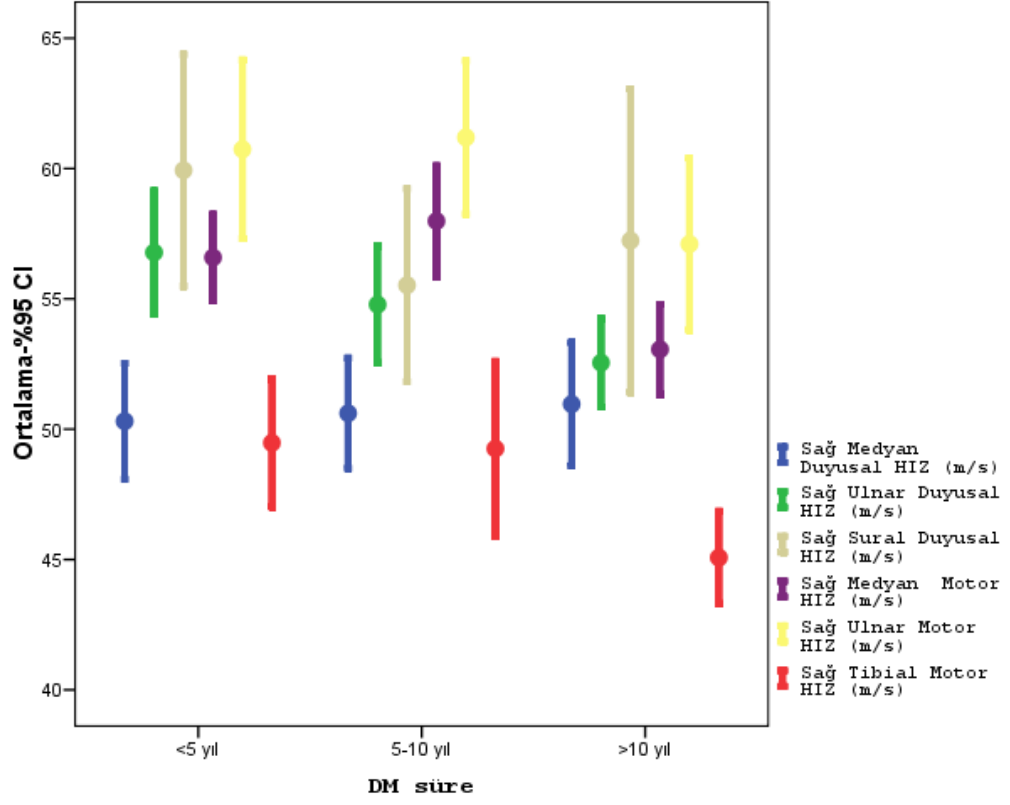
\* < 5 yıldan farklı    † 5-10 yıldan farklı  
& > 10 yıldan farklı



Şekil 7. DM Süresine Göre Elde Edilen Yanıtların Amplitüd Ortalamaları



**Şekil 8. DM Süresine Göre Elde Edilen Yanıtların Latans Ortalamaları**



**Şekil 9. DM Süresine Göre Elde Edilen Yanıtların Hız Ortalamaları**



Sinir iletim çalışmasında elde edilen değerlerin ortalamaları kullanılan tedaviye göre değerlendirildiğinde, insülin ve OAD kullanan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

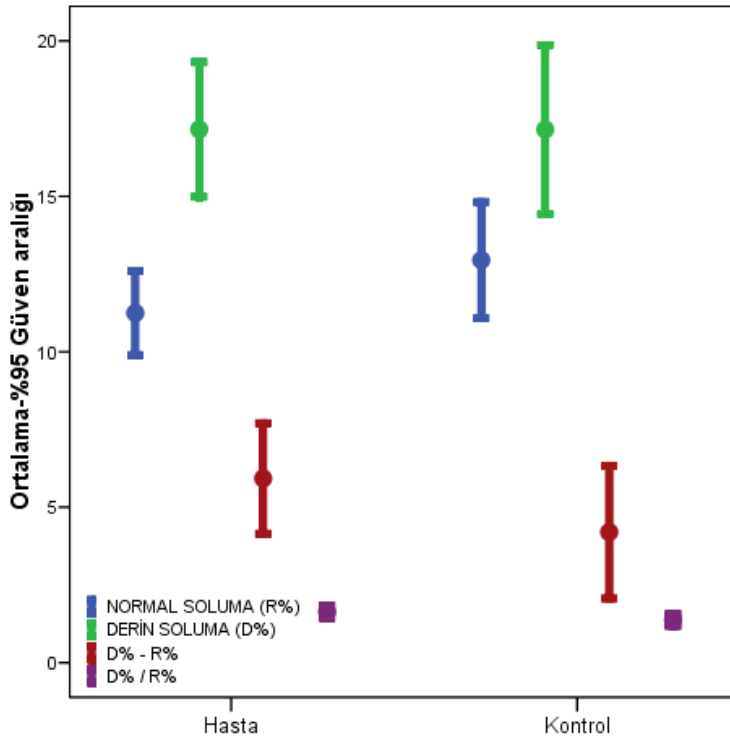
**Tablo 12. Tedavi Gruplarına Göre Sinir İletim Çalışmalarının Değerlendirilmesi**

		İnsülin	OAD	P
		Ort.±SD	Ort.±SD	
Sağ Median Duysal	Amplitüd (uV)	14,25±3,43	15,43±4,20	0,127
	Latans (ms)	2,48±0,36	2,47±0,39	0,534
	Hız (m/s)	43,35±28,05	50,52±4,84	0,900
Sağ Median Motor	Amplitüd (uV)	7,52±2,53	8,19±2,11	0,209
	Latans (ms)	3,48±0,37	3,39±0,35	0,339
	Hız (m/s)	54,44±3,56	56,67±4,62	0,114
Sağ Sural Duysal	Amplitüd (uV)	12,40±2,89	13,48±5,11	0,537
	Latans (ms)	1,98±0,38	2,12±0,37	0,238
	Hız (m/s)	57,28±11,67	57,59±9,19	0,706
Sağ Tibial Motor	Amplitüd (uV)	4,99±1,92	5,01±0,93	0,142
	Latans (ms)	4,78±0,45	4,62±0,66	0,391
	Hız (m/s)	45,42±3,37	48,99±6,62	0,070
Sağ Ulnar Duysal	Amplitüd (uV)	10,61±3,50	10,62±2,66	0,719
	Latans (ms)	1,90±0,29	1,77±0,22	0,113
	Hız (m/s)	53,62±4,24	55,24±5,13	0,303
Sağ Ulnar Motor	Amplitüd (uV)	6,72±1,18	7,13±1,36	0,334
	Latans (ms)	2,42±0,34	2,49±0,37	0,560
	Hız (m/s)	57,72±6,58	60,56±7,08	0,243

Hasta ve kontrol gruplarının R-R interval ölçümleri (R%, D%, D%/R%, D%-R%) değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0,120 p=0,715 p=0,235 p=0,244) (Tablo 13).

**Tablo 13. Hasta ve Kontrol Gruplarında R-R İnterval Ölçümlerinin Değerlendirilmesi**

		Hasta	Kontrol	p
R-R interval ölçümleri	Normal soluma (R%)	11,25±5,22 (10,57)	12,95±5,09 (12,33)	0,120
	Derin soluma (D%)	17,15±8,38 (16,00)	17,15±7,41 (18,25)	0,715
	D% - R%	5,93±6,88 (4,73)	4,20±5,81 (4,07)	0,235
	D% / R%	1,64±0,79 (1,44)	1,37±0,52 (1,40)	0,244



**Şekil 10. Hasta ve Kontrol Gruplarında R-R İnterval Ölçüm Ortalamaları**

Hasta grubunda R-R interval ölçüm ortalamaları cinsiyet gruplarına göre değerlendirildiğinde, derin solumada (D%) R-R interval değerleri kadınlarda erkeklere

kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,030$ ). Diğer ölçümlerde cinsiyet gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,082$   $p=0,150$   $p=0,333$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14. Hasta Grubunda R-R İnterval Ölçümlerinin Cinsiyete Göre Değerlendirilmesi**

		Erkek	Kadın	p
R-R interval ölçümleri	Normal soluma (R%)	9,09±5,99 (7,90)	11,84±4,89 (11,15)	0,082
	Derin soluma (D%)	15,42±8,20 (15,67)	17,63±8,45 (15,90)	<b>0,030</b>
	D% - R%	6,32±4,58 (7,13)	5,82±7,43 (4,20)	0,150
	D% / R%	1,79±0,58 (1,81)	1,60±0,84 (1,40)	0,333

R-R interval ölçüm ortalamaları tedavi gruplarına göre değerlendirildi. Normal solumada (R%) R-R interval değerleri OAD kullananlarda insülin kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,019$ ). Diğer ölçümlerde tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,445$   $p=0,818$   $p=0,159$ ) (Tablo 15).

**Tablo 15. R-R İnterval Ölçümlerinin Tedavi Gruplarına Göre Değerlendirilmesi**

		İnsülin	OAH	p
R-R interval ölçümleri	Normal soluma (R%)	9,09±5,99 (7,90)	11,84±4,89 (11,15)	<b>0,019</b>
	Derin soluma (D%)	15,42±8,20 (15,67)	17,63±8,45 (15,90)	0,445
	D% - R%	6,32±4,58 (7,13)	5,82±7,43 (4,20)	0,818
	D% / R%	1,79±0,58 (1,81)	1,60±0,84 (1,40)	0,159

Hasta grubunda normal soluma (R%) ve derin solumada (D%) R-R interval ölçümleri yaş ile orta derecede negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiydi

( $p < 0,001$   $p = 0,003$ ). D% - R%, D% / R% düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p = 0,537$   $p = 0,637$ ). Değerlendirilen parametreler ile diyabet süresi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (sırası ile  $p = 0,095$   $p = 0,449$   $p = 0,581$   $p = 0,383$ ) (Tablo 16).

**Tablo 16. R-R İnterval Ölçümlerinin Yaş Ve DM Süresine Göre Değerlendirilmesi**

	Yaş (n=91)		DM süresi (n=60)	
	rho	p	rho	p
Normal soluma (R%)	-0,374	<b>&lt;0,001</b>	-0,218	0,095
Derin soluma (D%)	-0,305	<b>0,003</b>	-0,100	0,449
D% - R%	-0,066	0,537	0,073	0,581
D% / R%	0,050	0,637	0,115	0,383

R-R interval ölçümleri ile sinir iletim çalışmalarında elde edilen veriler karşılaştırıldı. Normal solumada (R%) R-R interval ölçüm değerleri, sağ median ve ulnar sinir duysal latansları ile negatif yönde orta düzeyde, sağ tibial sinir motor ileti hızı değerleri ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu. Derin soluma, D% - R%, D% / R% değerleri, sağ sural sinir duysal ileti hızı ile pozitif yönde orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiliydi (Tablo 17).

**Tablo 17. Hasta Grubunda R-R İnterval Ölçüm Değerlerinin Sinir İletim Çalışmaları İle Karşılaştırılması**

		Normal soluma (R%)		Derin soluma (D%)		D% - R%		D% / R%	
		rho	p	Rho	p	rho	p	rho	p
Sağ Median Duysal	Amplitüd (uV)	0,175	0,182	0,175	0,181	0,115	0,381	0,069	0,602
	Latans (ms)	-0,267	<b>0,039</b>	-0,093	0,481	0,047	0,723	0,179	0,170
	Hız (m/s)	0,092	0,483	0,014	0,914	0,037	0,777	-0,056	0,673
Sağ Median Motor	Amplitüd (uV)	0,127	0,332	0,199	0,127	0,107	0,415	0,064	0,625
	Latans (ms)	-0,110	0,405	0,010	0,941	0,160	0,221	0,186	0,155
	Hız (m/s)	0,038	0,771	0,143	0,277	0,130	0,322	0,110	0,403
Sağ Sural Duysal	Amplitüd (uV)	0,183	0,162	-0,029	0,828	-0,147	0,261	-0,187	0,153
	Latans (ms)	-0,006	0,964	-0,239	0,066	-0,230	0,077	-0,248	0,056
	Hız (m/s)	0,085	0,520	0,353	<b>0,006</b>	0,322	<b>0,012</b>	0,318	<b>0,013</b>
Sağ Tibial Motor	Amplitüd (uV)	0,186	0,155	0,211	0,106	0,127	0,333	0,092	0,487
	Latans (ms)	-0,113	0,392	-0,044	0,738	0,041	0,757	0,028	0,832
	Hız (m/s)	0,266	<b>0,040</b>	0,204	0,118	0,022	0,867	-0,038	0,776
Sağ Ulnar Duysal	Amplitüd (uV)	0,248	0,056	0,122	0,355	-0,004	0,974	-0,067	0,614
	Latans (ms)	-0,280	<b>0,030</b>	-0,164	0,212	-0,059	0,655	0,033	0,803
	Hız (m/s)	0,194	0,138	0,231	0,075	0,142	0,280	0,104	0,429
Sağ Ulnar Motor	Amplitüd (uV)	0,105	0,425	0,224	0,085	0,168	0,199	0,126	0,338
	Latans (ms)	-0,035	0,792	-0,105	0,424	-0,152	0,247	-0,130	0,323
	Hız (m/s)	0,225	0,083	0,123	0,350	0,009	0,947	-0,107	0,418

Normal soluma (R%) ve derin solumada (D%) R-R interval düzeylerini belirlemede tedavi grubu yaşa göre düzeltildiğinde de hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,677 p=0,336) (Tablo 18).

**Tablo 18. Yaşa Göre Düzeltilmiş R-R İnterval Ölçüm Değerlerinin Hasta Ve Kontrol Gruplarında Karşılaştırılması**

	B	Beta	p
<b>Normal soluma (R%)</b>			
Sabit	21,828		
Yaş	-0,200	-0,385	<0,001
Hasta-Kontrol	0,467	0,043	0,677
<b>Derin soluma (D%)</b>			
Sabit	34,159		
Yaş	-0,277	-0,347	0,001
Hasta-Kontrol	-1,713	-0,102	0,336

## 5. TARTIŞMA

Periferik sinir sistemi tutulumu ile giden diyabetik polinöropati büyük mortalite, morbidite ve ekonomik harcamalara neden olan diyabetes mellitusun (DM) en sık karşılaşılan komplikasyonudur (3).

DM, otonom sinir sisteminde yaygın hasara neden olur. Diyabeti olan hastaların yaklaşık yarısı sinir hasarının herhangi bir formu ile yüz yüzedir (59).

Otonom nöropati, periferik sinir sisteminin afferent ve efferent küçük liflerinin hasarlanmasına neden olur ve bu lifler kalbi de içeren viseral organları innerve etmektedir. Kardiyovasküler otonom nöropatinin (KVONP) tip 1 diyabetlilerin en az %25'inde, tip 2 diyabetlilerin ise % 30'unda var olduğu tahmin edilmektedir.

Diyabetik otonom nöropati (DON), diyabeti olmayan popülasyonla karşılaştırıldığında ventriküler aritmi ve kardiyak mortalite riskini arttırmaktadır (60).

DM seyrinde otonom sinir sistemi hasarına bağlı gelişen kardiyovasküler değişiklikler hastalığın herhangi bir zamanında görülebilir. Kalp hızı değişkenliği parametreleri, klinik değişiklikler olmadan önce hastalığı saptayabilmektedir (1,20,60-64). Klasik kural olarak azalmış kalp hızı değişkenliği, diyabetik polinöropatinin erken ve asemptomatik bir bulgusu olarak kabul edilmiştir (65).

Diyabetik nöropatinin önlenmesi ve tedavisi ile ilgili çalışmalarda diyabetik nöropatinin ortaya konmasında laboratuvar yöntemlerinden elektrofizyolojik incelemeler kullanılmaktadır. Konvansiyonel elektrofizyolojik yöntemlerde sinirlerin motor ve duysal liflerinin distal latans, amplitüd ve ileti hızları kaydedilerek değerlendirilmektedir (7).

R-R interval ölçümleri istirahat, valsalva, hiperventilasyon ve postüral değişme gibi testler içinde incelenir. R-R-interval değişkenliği, normal değerlere göre %50'den fazla sapma göstermiş ise kardiyak parasempatik otonom sinir tutulumundan söz edilebilir. Bu sonuçlar hem diğer otonomik belirti ve testlerle doğrulanmalı, hem de klinik nörolojik bulgularla karşılaştırılmalıdır (25).

Bu çalışmanın amacı nöropatik ağrı yakınmaları olan, sinir ileti çalışmalarında polinöropati saptanmamış hastalarda kalp hızı değişkenliğini gösteren R-R intervalinin kaydedilmesi ve erken dönemde otonomik nöropati teşhisinde sensitivitesinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamızda hasta grubunda duysal ve motor sinir iletim çalışmalarında bulgular normal sınırlardaydı. PNP lehine patolojik bulgu saptanmadı.

Hasta grubunda yapılan sinir iletim çalışmalarında elde edilen değerlerin ortalamalarına DM süresine göre bakıldığında, sağ median sinir duysal- motor ileti amplitüd ve hızları, sağ tibial sinir motor ileti hızı ve sağ ulnar sinir duysal ileti amplitüd ve hızı DM süresine göre istatistiksel olarak negatif yönde ilişkiydi.

Diyabet süresi diyabetik nöropati için en önemli risk faktörlerinden biri olarak gösterilmektedir (30). Ancak İmed ve arkadaşları yaptıkları çalışmada diyabet süresi ile elektrofizyolojik bulgular arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (66).

Bizim çalışmamızda da bazı değerlerde hastalık süresi ile istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı ilişki saptanmış olmasına karşın incelemelerin tamamında anlamlı sonuç saptanmadı.

DM süresi ile DON arasında da güçlü bir ilişki gösterilmiştir. Jaffe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada DM süresi KVONP ile ilişkili bulunmuştur (67).

Çalışmamızda R-R interval ölçümlerinde normal soluma (R%), derin soluma (D%),  $D\% - R\%$ ,  $D\% / R\%$  düzeyleri ile diyabet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Khoharo ve arkadaşlarının 2009 yılında 186 tip 2 diyabet hastasıyla yaptığı bir çalışmada diyabet süresi 5 yıldan uzun olanlarla 5 yıldan kısa olanlar karşılaştırılmış, 5



yıldan uzun olanlarda KVONP riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kalp hızı değişkenliği diyabet süresinin yanında diyabetin kontrol düzeyi ile de ilişkili bulunmuştur. Çalışma sonunda 5 yıldan uzun süreli diyabetiklerde testin yapılmasının faydalı olabileceği belirtilmiştir (68).

60 yaşın üzerindeki bireylerde alt ekstremitelerde duysal sinir aksiyon potansiyellerinin amplitüdü küçülür veya alınmayabilir. Bu durumun DM'si olan yaşlı hastalarda yaşa bağlı değişimlerden ayırt edilmesi her zaman kolay olmayabilir (13). Bizim çalışmamızda sinir iletim çalışmalarında elde edilen değerlerin on dekatlık yaş gruplarında sağ median sinir motor latans ve hız ortalamaları dışında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yaş arttıkça sağ median sinir motor latansının uzadığı, ileti hızının ise yavaşladığı saptandı.

Birçok çalışmada yaş ile diyabete bağlı KVONP ilişkili bulunmuştur (67,69). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda normal soluma (R%) ve derin solumada (D%) R-R interval ölçümleri yaş ile orta derecede negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiydi. D% - R%, D% / R% düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

KVONP'un DM'nin ilk iki yılı içinde bile olabilen erken bir komplikasyonu olduğu (74) ve kronik hipergliseminin KVONP'un patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı birçok çalışma tarafından güçlü şekilde desteklenmiştir (71,72).

Yaşın artması muhtemelen kronik hiperglisemiye maruziyeti arttırarak KVONP oluşumunu hızlandırmaktadır. Ayrıca yaş ilerledikçe hem sempatik hem de parasempatik ganglionlarda fonksiyon kaybı gelişmekte ve OSS'nin farklı yollarında çeşitli nedenlerden dolayı (oksidatif hasar, nöron koruyucu maddelerin azalması, organellerin sinaptik bozulması, ekstraselüler matrikste değişim gibi) sinir iletimi azalmaktadır (73,74).

Stein PK ve arkadaşlarının sağlıklı bireyler üzerinde yaptığı 5 yıllık gözlemsel çalışmada da yaş arttıkça kalp hızı değişkenliğinin azaldığı saptanmıştır (75). Özetle yaşlanmayla kronik hiperglisemiye maruziyetin artması ve OSS'de meydana gelen çeşitli fizyolojik değişiklikler, yaş ve KVONP ilişkisini izah edebilir.

Çalışmamızda R-R interval ölçümleri cinsiyet gruplarına göre değerlendirildiğinde, derin solumada (D%) R-R interval değerleri kadınlarda erkeklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Diğer ölçümlerde cinsiyet gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Spallone ve arkadaşlarının çalışmasında DM'ye bağlı KVNOP ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (76). DCCT hastalarında erkek cinsiyetin Valsalva oranı üzerine negatif etkiye sahip olduğu (77), bir başka çalışmada da kadın cinsiyetin insülin bağımlı DM hastalarında kalp hızı değişimindeki azalmayla bağımsız bir ilişkide olduğu gösterilmiştir (78).

Jaffe ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada diyabet hastalarında KVONP gelişimi diyabetik retinopati olması, erkek cinsiyet, diyabet süresi ve ileri yaş ile ilişkili bulmuştur (67).

Bizim çalışmamızda ise derin inspiryumda R-R interval değişkenliği erkek grubunda düşük bulundu. Çalışmalardaki çelişkili sonuçlar dikkate alındığında cinsiyetin otonom nöropati üzerine etkisi belirsizliğini koruyor görünmektedir.

Diyabetik PNP'de insülin tedavisinin etkilerini araştıran bir çalışmada Satılmış ve arkadaşları, insülin tedavisine başlanmasından sonra başlangıçta PNP olmayan olguların kontrol elektrofizyolojik incelemelerinde özellikle duysal ileti amplitüdlerinin iyileştiğini ancak başlangıçta PNP'si olan olguların kontrol elektrofizyolojik incelemelerinde anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir (79).

Bizim çalışmamızda OAD kullanan hastaların sinir ileti incelemeleri insülin kullanan hastaların ileti incelemeleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak bu çalışmada hastaların kullandıkları tedavi ile glisemik kontrolün ne düzeyde sağlandığı değerlendirmeye alınmamıştır. Bu nedenle bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza sinir iletileri patolojik olan diyabet hastaları alınmadığından sinir iletilerinin tedavi grubu, yaş ve diyabet süresine göre analizi de önceki yapılan çalışmalarla örtüşmeyebilir.

Hasta grubunda R-R interval ölçüm ortalamaları tedavi gruplarına göre değerlendirildiğinde, normal solumada (R%) R-R interval değerleri OAD kullananlarda insülin kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Diğer değerlerde tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Kullanılan antidiyabetik tedavi rejimi ve otonom nöropati ilişkisi önceki çalışmaların birçoğunda gösterilememiştir (67,76), ancak bazı çalışmalarda insülin tedavisinin KVONP'un gerilemesini sağlayabildiği bildirilmiştir (80,81).

Bizim çalışmamızda istirahatte elde edilen bu farkın derin solumada izlenmemesi, ayrıca tedavi gruplarında glisemik kontrol düzeyinin bilinmemesi nedeniyle otonom nöropati ile tedavi rejimi arasındaki ilişki net değildir, daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diyabetik otonom nöropatide, tanıda kullanılan testlerdeki standardizasyon eksikliği nedeni ile daha önce yapılmış birçok çalışmada %1 ile %90 arasında değişen prevalans oranları bildirilmiştir (4).

Veglio ve arkadaşları %66.5'luk bir prevalans bildirmiştir (69). Murroy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın bir subgrup analizinde kardiyak otonom nöropati prevalansı % 60 bulunmuştur (82). Ewing ve arkadaşlarının 534 diyabetik hasta ile yaptığı 10 yıllık çalışmanın sonuçlarına göre kardiyak otonom nöropati prevalansı % 60'a yakındır (51).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının R-R interval ölçümleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Birçok çalışma diyabetin otonom sinir sistemi hasarına ve kalp hızı değişkenliğinde azalmaya yol açtığını göstermiştir (43,53,61,83,84).

42 hasta ve 42 kontrol gruplarıyla yapılan bir çalışmada istirahatte R-R interval değişkenliğinde iki grup arasında fark gözlenmemişken derin soluma ve tilt table testleriyle birlikte değerlendirildiğinde diyabetik grupta anlamlı düşüş izlenmiştir (85). Bizim çalışmamızda hastalara valsalva manevrası ve tilt table testi uygulanmadı.

Bu bulgular ışığında diyabetik PNP'nin elektrofizyolojik incelemelerinde sinir iletim çalışmalarının normal saptandığı hastalarda, istirahatte ve derin solumada kalp hızı değişkenliğini gösteren R-R interval ölçümlerinin kaydedilmesinin anlamlı olacağına dair

veri elde edilememiştir. Daha geniş hasta gruplarında, valsalva manevrası ve tilt table testi yöntemlerinin de eklenmesiyle yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda hasta grubunda duysal ve motor sinir iletim çalışmalarında bulgular normal sınırlarda olup PNP lehine patolojik bulgu saptanmadı.

R-R interval ölçümlerinde normal soluma (R%), derin soluma (D%), (D% - R%), (D% / R%) düzeyleri ile DM süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Normal soluma (R%) ve derin solumada (D%) R-R interval ölçümleri yaş ile orta derecede negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişkilidir. D% - R%, D% / R% düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Cinsiyet gruplarında derin solumada (D%) R-R interval değerleri kadınlarda erkeklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Diğer ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tedavi gruplarında normal solumada (R%) R-R interval değerleri OAD kullananlarda insülin kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Diğer değerlerde tedavi gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hasta ve kontrol gruplarının R-R interval ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Diyabetik hastalarda subklinik otonomik disfonksiyonun tespiti, risk belirlenmesi, hastalığın sonraki dönemde yönetimi, ilaç tedavisi ve yaşam beklentileri açısından önemlidir.

Bizim çalışmamızda bulgular, diyabetik hastalarda erken dönemde kardiyovasküler otonom nöropatinin elektrofizyolojik tanısında, istirahat ve derin solumada kalp hızı

değişkenliğini gösteren R-R interval ölçümlerinin kaydedilmesinin anlamlı olmadığını göstermiştir. Otonom nöropatinin elektrofizyolojik tanısında R-R interval ölçümlerinin, valsalva manevrası ve tilt table gibi yöntemlerin eklenmesi ile daha geniş hasta gruplarında ve sempatik sinir sistemini değerlendiren SSR gibi testlerle kombine şekilde yapılmasının daha yararlı olacağı görüşündeyiz.



## 7. KAYNAKLAR

1. Geevarghese PJ, Abraham AK, Annie P. The mechanism of diabetes mellitus. in: A Hand Book for Diabetics. ed: Geevarghese PJ. 8th Edition. Cochin, India, 1999:8-9.
2. Weimer LH. Otonomik Bozukluklar. in: Merritt's Neurology. ed: Rowland LP. Çeviri ed: Baslo B, Gürses C. 11. baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri, 2008:973.
3. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology 2003;60(1):108-10.
4. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 2003;26(5):1553-79.
5. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2003;26(6):1895-901.
6. Pfeifer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present, and future. Diabetes 1995;44(12):1355-61.
7. Ortancıl Ö. Diyabetik polinöropatili hastalarda nöropati semptom skoru ve nöropati disabilite skoru ile elektrofizyolojik bulguların karşılaştırılması. SSK Ankara Eğitim Hastanesi. Uzmanlık Tezi. Ankara 2002.S 2-20.
8. Bağrıacık N. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, sürekli tıp eğitimi etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu. İstanbul 1997, s. 9-18.

9. Hatemi H. Diyabet Komplikasyonlari İstatistikleri. Folia 2000;1:29-35.
10. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004;27(5):1047-53.
11. Gries FA, Cameron NE, Low PA. Diabetes Mellitus. in: Textbook of Diabetic Neuropathy. ed: Gries FA, Cameron NE. 1st edition. New York: Thieme Publishing, 2003:15-16,200.
12. Goldstein BJ, Wieland DM. Tip II Diyabetin Epidemiyolojisi ve Tanısı. Tip II Diyabet'de. 1. baskı, İstanbul: And Danışmalık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti., 2003:1-22.
13. Williams G, Pickup JC. Classification of Diabetes. in: Handbook of Diabetes. 3rd edition, Oxford: Blackwell Publishing, 2000:20.
14. American Diabetes Association. Standarts of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care January 2006 vol. 29:1; 4-42.
15. İnci H. Tip 2 Diyabet hastalarında kan ürik asit düzeyi ile idrar albumin atılımı düzeyi arasındaki ilişki. Uzmanlık tezi. Sivas 2007. S 1-16.
16. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, ve ark. Diabetes Mellitus. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. 15. edisyon. Çev. ed: Sağlıker Y. 2.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004;2109-38.
17. Altuntas Y. Diabetes Mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflanması. Her Yonuyle Diabates Mellitus. ed: Yenigun M, Altuntas Y. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:51-62.
18. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care January 2006 vol. 29:1; 43-48.
19. Marks JB. Pathogenesis of Type 2 Diabetes. in: Atlas of Diabetes. ed: Skyler JS. Third Edition, Philadelphia: Springer Science + Business Media, 2006:150-163.
20. Uehara A, Kurata C, Sugi T, et al. Diabetic cardiac autonomic dysfunction: parasympathetic versus sympathetic. Ann. Nucl. Med. 1999;13(2):95-100.



21. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ. Mortality in non-insulin dependent diabetes. In diabetes in America, edn 2. National Diabetes Data Group, National Institutes of Health, NIDDK. NIH pub no. 95-1468; 1995: 233-257.
22. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular complications of type 2 diabetes (UKPDS;36). *Br Med J* 2000;321:412-419.
23. Meigs JB, Mittleman MSA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired homeostasis. The Framingham Offspring Study. *JAMA* 2000;283: 221-228.
24. Fıçıoğlu C, Aydın A, Hakan M, Kızıltan M. Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Türk J. Pediatr* 1994;36:97-104.
25. Ertekin C. Diyabetik Nöropatiler. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik'te. 1. baskı, İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri, 2006;211,228,897-908.
26. Vinik AL, Mitchell BD, et al. Epidemiology of the complications of diabetes. In *Diabetes: Clinical Science and Practice*, Cambridge University Press 1995;15:221.
27. Pirart J. Diabetes Mellitus and its degenerative complications. *Diabetes Care* 1978; 252:168. Region of Turkey. *Neuroepidemiology*, 1998;17:30.
28. Younger DS, Bronfin L. Overview of Diabetic Neuropathy. *Seminers in Neurology* 1996;16:107-113.
29. Said G. Diabetic Neuropathy. On updata. *J Neurol* 1996;243:431-440.
30. Dyck PJ. et al. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: Design, criteria for types of neuropathy, selection bias and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology* 1991;41:799-807.
31. Simmon Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2002; 15:595-603.
32. Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD, et al. Endoneurial localization of microvascular damage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1993;36:454-459.
33. Hopf HC. Diabetic third nerve palsy: Evidence for a mesencephalic lesion. *Neurology* 1990;40:1041.

34. Archer AG, Roberts VC. Blood flow patterns in painful diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1984;27:563.
35. Sima AF. Metabolic alterations of peripheral nerve in diabetes. *Seminars in Neurology* 1996;16:129-137.
36. Zochodne DW. Neurotrophins and other Growth factors in Diabetic Neuropathy. *Seminars in Neurology* 1996;16:153-159.
37. Allan HR, Robert HB. Diabetic Neuropathy. in: *Adam's and Victor's principles of neurology*. ed: Allan HR, Samuels M. Ninth Edition. Boston: McGraw Hill Professional, 2009:1134-36.
38. Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, et al. Jr. Diabetic Neuropathy. in: *Peripheral Neuropathy*. 13th edition, Philadelphia: WB Saunders Company, 1993:1219,41.
39. Said G, Goulon-Goeau C, Slama G, Tchobroutsky G. Severe early-onset polyneuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. A clinical and pathological study. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1257-63.
40. Said G, Slama G, Selva J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy. a clinical and pathological study. *Brain* 1983; 106: 791-807.
41. Sunderland S, Hughes ESR. The pupilloconstrictor pathway and nerves to the ocular muscles in man. *Brain* 1946;69:301.
42. Levitt NS, Stansberry KB, Wynchank S, Vinik A.I. The natural progression of autonomic neuropathy and autonomic function tests in a cohort of people with IDDM. *Diabetes Care* 1995; 19(7): 751-4.
43. Tarsy D, Freeman R. Nervous system and diabetes. in: *Joslin's Diabetes Mellitus*. ed: Kahn CR, Joslin EP. 13th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1994:792-817.
44. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 54-8.
45. Guy R. JC, Gilbey SG, Sheehy M, Asselman P, Watkins PJ. Diabetic neuropathy in the upper limb and the effect of sorbinil treatment. *Diabetologia* 1988; 31: 214-20.

46. Feingold KR, Gavin LA, Schambelan M, et al. Endokrin Hastalıklar, in: Cecil Essentials of Medicine Türkçesi. Ed: Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, Plum F, Smith L. 3. edition, İstanbul: WB Saunders. Yüce Yayınları Aİ. 1995; 461-527.
47. Beyazova M, Gökçe KY. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2000:2058-9, 1493,1817.
48. Watkins PJ. Aims of Treatment. in: ABC of Diabetes. 4. Edition, London: BMJ Publishing Group, 1998:8.
49. Ertaş M. Periferik sinirlerin anatomi ve fizyolojisi. İ.T.F. Nöroloji ders kitabı'nda. ed: ÖGE AE, Baykan B. 2.Baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 2007:649-652.
50. Benarroch Eduardo E. The central autonomic network: Functional organization, dysfunction, and perspective. Mayo Clin Proc 1993; 68: 988-1001.
51. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji. 8. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş Yayınları, 1998;2:1102-1135.
52. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. Diabetes Care 1985;8 (5):491-8.
53. Bellavere F. Heart rate variability in patients with diabetes and other noncardiological disease. In: *Heart Rate Variability* (Malik M, Camm AJ, eds). Armonk, NY: Futura Publishing, 1995:507– 516.
54. Sztajzel F. Heart rate variability: A noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss Med. Wkly 2004;134:514–522.
55. John D, Katherine T. Heart rate variability. MacArthur Research Network on SES&Health, University of California, San Francisco, Article, 1997.
56. Perciaccante A, Fiorentini A, Paris A, et al. Circadian rhythm of the autonomic nervous system in insulin resistant subjects with normoglycemia, impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus. BMC Cardiovasc. Disord. 2006; 19: 1–10.
57. Al-Hazimi A, Al-Ama N, Syiamic A, et al. Time-Domain analysis of heart rate variability in diabetic patients with and without autonomic neuropathy. Ann. Saudi Med 2002; 22(5–6):400-403.

58. Malpas SC, Maling TJ. Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990; 39: 1177 – 1181.
59. Boulton AJM, Vinik AI, et al. Diabetic Neuropathy, A Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, Article, May 2007:1–2.
60. Jelinek H, Flynn A, Warner P. Automated assessment of cardiovascular disease associated with diabetes in rural and remote health care practice. The National SARRAH Conference, 2004. pp. 1–7.
61. Schroeder EB., Chambless LE, Liao D, et al. Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability. *Diabetes Care* 2005; 28(3):668–674.
62. Ahamed P, Seyd VI, Ahamed T, et al. Time and frequency domain analysis of heart rate variability and their correlations in diabetes mellitus. *Int. J. Biol. Life Sci. (WASET)* 2008; 4(1):24–27.
63. Cugini P, Bernardim F, Cammarota C, et al. Is a reduced entropy in heart rate variability an early finding of silent cardiac neurovegetative dysautonomia in type 2 diabetic mellitus?. *J. Clin. Basic Cardiol.* 2001; 4(4):289–294.
64. Rajendra AU, Joseph KP, Kannathal N, et al. Heart rate variability: A review. *Med. Biol. Eng. Comput.* 2006; 1–21.
65. Dyck JB, Dyck PJ. Diabetic polyneuropathy. In *Diabetic Neuropathy*. ed: Dyck PJ, Thomas PK. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999:255–278.
66. Imed F, et al. Correlation between nerve conduction studies and clinical scores in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 2001; 24: 555-8.
67. Jaffe RS, Aoki TT, Rohatsch PL, et al. Predicting cardiac autonomic neuropathy in type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Clin Auton Res.* 1995; 5 (3):155-8.
68. Khoharo HK, Abdul Waheed H. QTc-interval, heart rate variability and postural hypotension as an indicator of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *Journal of Pakistan Medical Association* 2012; 62(4):328-331.

69. Veglio M, Carpano-Maglioli P, Tonda L, et al. Autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetic patients: correlation with age, sex, duration and metabolic control of diabetes. *Diabete Metab.* 1990; 16 (3):200-6.
70. Valensi P, Huard JP, Giroux C, Attali JR. Factors involved in cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 1997;11 (3):180-7.
71. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41 (4):416-23.
72. Jakobsen J, Christiansen JS, Kristoffersen I, et al. Autonomic and somatosensory nerve function after 2 years of continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes* 1988;37 (4):452-5.
73. Docherty JR. Age-related changes in adrenergic neuroeffector transmission. *Auton Neurosci.* 2002;96 (1):8-12.
74. White M, Roden R, Minobe W, et al. Agerelated changes in beta-adrenergic neuroeffector systems in the human heart. *Circulation.* 1994; 90 (3):1225-38.
75. Stein PK, Barzilay JI, Chaves PH, et al. Heart rate variability and its changes over 5 years in older adults. *Age Ageing.* 2009;38 (2):212-28.
76. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Menzinger G. Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997;34 (3):169-79.
77. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. *Diabetes Care* 1987;10 (1):1-19.
78. Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, Kuller LH, et al. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. *Arch Intern Med.* 1990;150 (6):1218-22.
79. Satılmış Z.I. Diyabetes Mellitusda İnsulin Tedavisinin Periferik Sinir Sistemine Etkileri: Klinik ve Elektrofizyolojik Değerlendirme. Nöroloji uzmanlık tezi. İstanbul 2007: 20-29.

80. Cerutti F, Rabbia F, Rabbone I, et al. Impairment of cardiovascular autonomic pattern in obese adolescents with Type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest.* 2010;33 (8):539-43.
81. Schnell O, Kilinc S, Rambeck A, Standl E. Insulin therapy improves cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients (in German). *Herz* 2004; 29: 519 – 523.
82. Murray DP, O'Brien T, Mulrooney R, O'Sullivan DJ. Autonomic dysfunction and silent myocardial ischaemia on exercise testing in diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1990;7 (7):580-4.
83. Maser RE, Lenhard MJ. Cardiovascular autonomic neuropathy due to diabetes mellitus: clinical manifestations, consequences, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5896 – 5903.
84. Meyer C, Milat F, McGrath BP, et al. Vascular dysfunction and autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21: 746 – 751.
85. Asahina M, et al. Measurements of sweat response and skin vasomotor reflex for assessment of autonomic dysfunction in patients with diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2008; 22: 278– 283.