

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Armağan Tuğrul**

**TIP II DİABETES MELLİTUS'TA KARDİYAK OTONOM
NÖROPATİNİN ÇEŞİTLİ TESTLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr.Sibel Güldiken

88513

EDİRNE - 1999

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

TEŞEKKÜR

Asistanlık süresi içinde yetişmemde önemli desteği olan değerli tez hocam Prof. Dr. Armağan TUğRUL'a ve değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Gülbın DÖKMECİ'ye, Prof. Dr. Özden VURAL'a, Doç. Dr. Saniye ŐEN'e ve Yard. Doç. Dr. Muzaffer DEMİR'e, uzman ve asistan arkadaşlarıma, yine eğitimim ve tezimin hazırlanması sırasındaki yardımlarından dolayı T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.B.D.'dan Prof. Dr. Gültaç ÖZBAY'a ve tüm yardımcı doçentlere, asistan arkadaşlarıma, her konuda beni destekleyen eşim Uzm. Dr. Babürhan GÜLDİKEN'e ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Sibel GÜLDİKEN

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
YÖNTEM VE GEREÇLER.....	34
BULGULAR.....	38
TARTIŞMA.....	48
SONUÇLAR.....	56
ÖZET.....	57
ÖZET (İngilizce).....	58
KAYNAKLAR.....	59

TABLO LİSTESİ

TABLO-I:Dünya Sağlık Teşkilatı'nın diabetes mellitus ve glikoz intoleransı ile ilgili sınıflandırması.....	5
TABLO-II:Diabetik nöropatinin sınıflaması.....	13
TABLO-III:Diabetik nöropatinin ayırıcı tanısı.....	15
TABLO-IV:Ağrılı diabetik nöropatinin tedavisi.....	17
TABLO-V:Diabetik otonom nöropatinin klinik tipleri.....	20
TABLO-VI:Kardiyovasküler otonom fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi.....	30
TABLO-VII:QTc aralığını etkileyen faktörler.....	32
TABLO-VIII:Otonom nöropatili diabetik hastalarda cinsiyet, yaş, diabet süresi, kan basıncı dağılımı, vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeylerinin dağılımı.....	39
TABLO-IX:Otonom nöropati tespit edilmeyen diabetik hastalarda cinsiyet, yaş, diabet süresi, kan basıncı dağılımı, vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeylerinin dağılımı.....	40
TABLO-X:Sağlıklı grupta yaş, kan basıncı, vücut kitle indeksi, HbA1c düzeylerinin dağılımı.....	40
TABLO-XI:Üç grubun sayı, cinsiyet, yaş, diabet süresi, kan basıncı, vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması.....	41
TABLO-XII:Otonom nöropati diabetik hastalarda kardiyovasküler refleks testlerinin sonuçları.....	42
TABLO-XIII:Otonom nöropatisi olmayan diabetik hastalarda kardiyovasküler refleks testlerinin sonuçları.....	43
TABLO-XIV:Kontrol grubunun kardiyovasküler refleks testlerinin sonuçları.....	43
TABLO-XV:Üç grubun kardiyovasküler refleks test ortalamalarının karşılaştırılması.....	44
TABLO-XVI:Valsalva oranı ve derin solunuma kalp hızı yanıtı test sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması.....	44
TABLO-XVII:Otonom nöropati saptanan ve saptanmayan iki grup arasındaki diabet süresi ve otonom skorlarının karşılaştırılması.....	45
TABLO-XVIII:Otonom nöropatili grupta QT ve QTc dağılımları.....	46
TABLO-XIX:Otonom nöropati saptanmayan diabetiklerde QT ve QTc dağılımları.....	47
TABLO-XX:Kontrol grubunda QT ve QTc dağılımları.....	47
TABLO-XXI:Üç grubun QT ve QTc dağılımlarının karşılaştırılması.....	47

ŞEKİL LİSTESİ

ŞEKİL-1:Hipergliseminin nöropati gelişimindeki rolü.....	9
ŞEKİL-2:Poliyol yolu.	10
ŞEKİL-3:Kalp ventrikül kasının aksiyon potansiyel eğrisi ve EKG bulgusu.....	31

KISALTMALAR

ADA:	The American Diabetes Association
aFc:	Hızlı anterograd akım
AGES:	İleri glikolizasyon ürünleri
DCCT:	Diabet kontrol ve komplikasyon çalışması
DKB:	Diastolik kan basıncı
EKG:	Elektrokardiyografi
ENMG:	Elektromiyografi
HbA1c:	Gliko Hemoglobin
IDDM:	İnsülin Dependent Diabetes Mellitus
msn:	Milisaniye
NCV:	Sinir ileti hızı
NIDDM:	Noninsülin Dependent Diabetes Mellitus
OGGT:	Oral glikoz tolerans testi
QTc:	Düzeltilmiş QT intervalı
QTcd:	Düzeltilmiş QT dağılımı
QTd:	QT dağılımı
Sca:	Yavaş akım komponent a
Scb:	Yavaş akım komponent b
SKB:	Sistolik kan basıncı
TNF:	Tümör nekroz faktör
VKİ:	Vücut kitle indeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus, kronik hiperglisemi ile karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasında, insülin miktarının ve/veya etkinliğinin azalmasından dolayı meydana gelen bozukluklar ile karakterize bir sendromdur (1). Diabetes mellitus endokrin hastalıklar içinde en sık görülenidir. Akut metabolik komplikasyonların yanı sıra, uzun dönemde vasküler, renal, retinal ve nörolojik bozukluklara yol açar (2).

Diabetes mellitus dünya üzerinde yaygın, kronik bir hastalık olup, toplumdaki dağılım ve sıklığı, neden olduğu komplikasyonlar, yüksek mortalite ve morbidite riski nedeniyle epidemiyolojisi açısından da önemlidir. Dünya popülasyonunun %0.5'inde insüline bağımlı diabetes mellitus (IDDM, Tip I Diabetes Mellitus) saptanırken, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM, Tip II Diabetes Mellitus, yetişkin tip diabetes mellitus) için oran vermek oldukça zordur. NIDDM'un ülkeler arasındaki prevalansı %2-50 arasında değişmektedir (3). Satman ve arkadaşlarının (4) 1999'da yayınladıkları Ulusal Diabet Taraması'nda, NIDDM dağılımının Türkiye'de %7.2 oranında olduğu bildirilmiştir. Tarama metodlarının geliştirilmesi, tanı kriterlerindeki değişimler, diabetik hastaların yaşam sürelerinin uzaması, obesitenin gelişmiş ülkelerde artması nedeniyle her geçen yıl diabet taramalarında saptanan oran artmaktadır (3).

Diabetik nöropati diffüz yada fokal, periferik somatik yada otonomik sinir liflerinde oluşan hasar ile karakterize, değişik klinik ve laboratuvar bulguları ile seyreden nöropati tablosudur (5). Diabetik nöropati, diabetin kronik komplikasyonları içerisinde başta ağrı ve paresteziler olmak üzere sebep olduğu trofik ülserler, duyuların azalması nedeniyle meydana gelen travmatik lezyonlar gibi sonuçlarıyla önem kazanmaktadır. Nöropatinin diabetik popülasyondaki prevalansı tanı kriterlerinin değişik olmasından dolayı %10-90 arasında değişir. Diabetik kontrol ve

komplasyonları çalışmasında (DCCT) vakaların %50'sinde belirgin nöropati saptanmış olup, komplasyonlar arasında sıklık açısından ilk sırada bulunmuştur (6).

Otonom nöropati diabetes mellitus'un önemli bir komplasyonudur. Diabetik hastalarda otonom sisteme ait hasar sık ve yaygın olarak tespit edilmekle beraber, bu hastalarda otonom hasara bağlı semptomlar son derece azdır. Diabetik otonom nöropati prevalansı ile ilgili tahminler otonom nöropatiyi tanımlamada kullanılan kriterlere bağlı olarak %10-90 arasında değişir (7). Diabetik otonom nöropati en sık kardiyovasküler sistemi etkiler. Diabetik popölasyonun %40'ında kardiyovasküler sisteme ait otonom bozukluklar saptanmaktadır. Kardiyovasküler otonom refleks testlerinin klinikte kullanılmaya başlanmasıyla diabetik hastalarda otonom fonksiyon bozukluğunun beklenenden daha fazla olduğu ve semptomları olmayan vakalarda da fonksiyon bozukluğu olabileceği tespit edilmiştir (8).

Çeşitli yazarlar, otonom nöropatili vakalarda artmış ani ölüm oranına dikkat çekmişlerdir. Otonom nöropatide görülen ani ölüm oranındaki artışın altında yatan nedenler; sessiz kardiyak iskemi, uyku apneleri, hipoksiye verilen uygunsuz yanıtlardır. Kardiyak otonom nöropatide başlangıçta oluşan parasempatik aktivite bozukluklarını sempatik aktivite bozuklukları izler. Parasempatik ve sempatik aktivite arasındaki dengenin bozulması sonucu ani ölüm riskinin yükseldiği öne sürülmektedir (9). Bu nedenle kardiyak otonom tutulumun erken dönemde belirlenebilmesi için klinik testler uygulanmaktadır.

Ventriküler repolarizasyonda bölgesel farklılıkların, ventriküler aritmi gelişiminde bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Geliştirilen noninvazif inceleme yöntemlerinden QT dağılımı (QT dispers) bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır. QT dağılımının saptanması kardiyak sempatik innervasyon değişikliklerini gösteren basit bir metottur. QT dağılım bozukluğu diabetik otonom nöropatili vakalarda artmış kardiyak nedenli ani ölümlerin olası öncü göstergesi olarak kabul edilebilir (10).

Bu çalışmanın amacı, yukarıda belirtilen bilgiler ışığında NIDDM'lu vakalarda kardiyak otonom nöropatinin araştırılması, kardiyak otonom nöropati testlerinden en erken hangisinin bozulduğunun saptanması ve sempatik bozukluğun indirekt göstergesi olarak QT dağılımının diabetik ve sağlıklı kişilerde gösterdiği farklılıkları incelemektir.

GENEL BİLGİLER

Diabetes mellitus (şekerli diabet, şeker hastalığı) insülinin mutlak veya rölatif eksikliğinden kaynaklanan kronik bir metabolizma hastalığıdır. Açlık ve/veya tokluk hiperglisemisine yol açarak, uzun dönemde retina, böbrek ve sinirlerde hasar meydana getirirken, aterosklerozun da hızlanmasına neden olur. Klinik olarak asemptomatik seyreden çoğu vakada rutin kan tahlilleri sırasında saptanırken, bazı olgularda koma ve şok tablosu geliştiğinde tespit edilir (11).

Diabetes mellitus ilk olarak milattan önce 1500 yıllarında Ebers papirüslerinde bol su içme ve bol idrar yapma şeklinde tanımlanmıştır. Milattan önce 100 yıllarında Kapadokya'lı Areteus ilk defa hastalığı çok idrar yapma, zayıflama, yağ ve kasların eriyip idrara dönüşmesi olarak tanımladı. Bu duruma akıp gitme, öteye geçme anlamında "diabetes" adını verdi. Orta çağda ünlü Türk hekim İbn-i Sina diabetik hastaların idrarları buharlaştırıldığında tatlı kahverengi bir kalıntı bıraktığını tespit etti. 1664'te diabetiklerin idrarlarının tatlı olduğunu tadarak bulan İngiliz Thomas Willis bu hastalığa ilk defa "ballı" sıfatını ilave ederek "diabetes mellitus" adını verdi. 1850'de Fehling idrarda kantitatif olarak idrarda şeker arama metodunu tanımladı. XIX. asrın sonunda Naunyn ve Kussmaul şeker komasının klinik bulgularını tariflediler. İlk kez 1864'te Marchal de Calvi tarafından nörolojik, 1877'de Mac Kenzie tarafından göz ve 1936'da Kimmelstiel ve Wilson tarafından renal komplikasyonlar tanımlandı. 1889'da Minkowski köpekte pankreasın çıkarılmasıyla diabetin geliştiğine dikkat çekti. 1921'de Banting ve Best insülini bularak hastalığın patogenezinin aydınlatılmasında ve tedavisinde önemli bir çağ başlattılar. 1942'de Laubatieer sülfonamidlerin hipoglisemik etkilerini tespit ettikten sonra sülfonilüre türevleri tedavide kullanılmaya başlandı.

1966 yılından itibaren diabet üzerindeki çalışmalar pankreas transplantasyonu ve immünoterapi üzerine yoğunlaşmıştır (12).

Diabet tanısında 1985'te Dünya Sağlık Teşkilatı'nın (WHO) belirlediği aşağıdaki kriterler kullanılmaktaydı (13).

1. Poliüri, polidipsi beraberinde glikozüri ve ketonürisi olup kilo kaybı tanımlayan semptomatik vakalarda günün herhangi bir saatinde bakılan plazma glikoz düzeyinin 200mg/dl (11.1mmol/ L) ve üzerinde olması.
2. 10-12 saatlik açlık döneminden sonra sabah bakılan açlık plazma glikoz düzeyinin 140mg/dl (7.8mmol/L) ve üzerinde olması.
3. Şüpheli durum söz konusu ise oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılır. 75 gr şeker oral alındıktan sonra 2.saat plazma glikoz düzeyi 200mg/dl ve üzerinde ise "diabet", 140-200mg/dl arasında ise "bozulmuş glikoz toleransı" , 140mg/dl' den azsa "normal glikoz tolerans testi" tanısı konur.

Diabetiklerde mikrovasküler komplikasyonların açlık glikoz düzeyi 126mg/dl (7mmol/L) üzerinde olduğunda belirgin bir artış gösterdiğinin belirlenmesinden sonra 1997'de The American Diabetes Association (ADA) tanı kriterlerini tekrar düzenledi (13). ADA'nın yayınladığı yeni kriterlere göre;

1. Semptomatik olgularda günün herhangi bir saati bakılan plazma glikoz düzeyinin 200mg/dl ve üzerinde olması.
2. Açlık plazma glikoz düzeyinin 126mg/dl ve üzerinde olması.
3. OGTT'nin 2.saatinde ölçülen plazma glikozunun 200mg/dl ve üzerinde olması "diabet" , 140mg/dl–200mg/dl arasında olması "bozulmuş glikoz toleransı" , 126 mg/dl altında olması "normal glikoz toleransını" göstermektedir.
4. Açlık plazma glikoz düzeyleri 110mg/dl–126mg/dl (6.1mmol/L-7mmol/L) arasında olanlar için "bozulmuş açlık glikozu" tanımı önerildi.

Klinisyenler uzun yıllardır diabetes mellitus'lu hastaların başvuru semptomları ve klinik seyirdeki farklılıklarını gözlemlemişlerdir. Kişinin genetik özelliklerinin, beslenme durumunun, kilo ve boyunun, gebelik halinin önemli olduğu görülmüştür. Bu nedenle bugüne dek pek çok sınıflama yapılmıştır. 1985 yılında Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından son şekli verilen diabet sınıflaması Tablo-1'de gösterilmektedir (1, 14).

TABLO-I: Dünya Sağlık Teşkilatı'nın diabetes mellitus ve glikoz intoleransı ile ilgili kategorilerinin sınıflandırılması.

<p>1. KLİNİK SINIFLAR</p> <p>A) DİABETES MELLİTUS</p> <p>a. İnsüline Bağımlı olan Diabetes Mellitus</p> <p>b. İnsüline Bağımlı olmayan Diabetes Mellitus</p> <p>Nonobes</p> <p>Obes</p> <p>c. Malnütrisyonla ilgili Diabetes Mellitus</p> <p>d. Spesifik durum ve sendromlarla ilgili Diabetes Mellitus</p> <p>Pankreas Hastalıkları</p> <p>Hormonal kaynaklı hastalıklar</p> <p>İlaçlara ve diğer kimyasal maddelere bağlı durumlar</p> <p>İnsülin yapısında veya insülin reseptörünün yapısındaki bozukluklar</p> <p>Bazı genetik sendromlar</p> <p>Diğer nedenler</p> <p>B) GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS</p> <p>C) BOZULMUŞ GLİKOZ TOLERANSI</p> <p>Nonobes</p> <p>Obes</p> <p>Bazı durum ve sendromlarla ilgili olanlar</p>
<p>2. İSTATİSTİKSEL OLARAK RİSK ALTINDA OLAN SINIFLAR (glikoz toleransı normal olmasına karşın ileride diabet gelişme riski yüksek olanlar)</p> <p>A) Daha önceden glikoz intoleransı saptanmış olup, daha sonra normale dönenler</p> <p>B) Potansiyel glikoz tolerans anomalisi olanlar</p>

ADA'nın 1997'de aldığı kararlar doğrultusunda yukarıdaki sınıflamadaki tanı kriterlerine "bozulmuş glikoz toleransı" grubuna "bozulmuş açlık glikozu" ilave edilmiştir (13).

Diabete bağlı komplikasyonların gelişiminde diabetin süresi, genetik faktörler, metabolik kontrol önemli rol oynamaktadır. Kronik komplikasyonlar genellikle diabetin gelişiminden 10-15 yıl sonra belirgin hale gelir. Bozulmuş glikoz toleransı olanlarda bile diabet kliniği oluşmadan da aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı tespit edilmiştir (15).

Diabetes mellitus, akut ve kronik komplikasyonları ile bir yandan yaşam süresini kısaltmakta, diğer yandan yaşam kalitesini azaltmaktadır (16).

DIABETİK NÖROPATİ

TANIMI, TARİHÇESİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Diabetik nöropati; hastalığın seyri sırasında ortaya çıkan periferik somatik veya otonom sinir liflerinde fokal veya diffüz hasar ile seyreden klinik veya subklinik bir nöropati tablosudur (17).

Diabetik nöropati hakkındaki ilk bilgi 1864'te Marchal de Calvi tarafından verilmiştir (12). Bouchard alt ekstremitede derin tendon refleks kaybına, Althaus tabes dorsalis vakaları ile olan benzerliğe, Pavy de özellikle geceleri olan alt ekstremitelerdeki ağrı ve hiperesteziye dikkat çekmiştir. Charcot tarafından da alt ekstremitedeki motor tutulumlar açığa çıkarılmıştır (18). 1978'de John Rollo diabetin nörolojik komplikasyonu ile ilgili klinik ilerlemeler kaydetmiştir (19).

Diabetik nöropati teşhisinde ortak tanı kriterlerinin kullanılmaması nedeniyle literatürlerdeki diabetik nöropati prevalansı %10-90 arasında verilmektedir. Bazı klinisyenler sadece klinik olarak semptom ve bulgular açığa çıktığında nöropati tanısı koymaktadır. Oysa duysal ve motor sinir ileti hızının yavaşladığı, duyu eşliğinin yükseldiği veya anormal otonom nöropati testlerinin kayıtlandığı dönemlerde bile diabetik kişi asemptomatik olabilmektedir. DCCT çalışmasında diabetik nöropati prevalansı %50 olarak saptanmıştır. Eğer nöropati için tanı kriterleri olarak belirgin semptom varlığı ve/veya fizik muayene bulguları, anormal laboratuvar bulgularının saptanması kabul edilirse prevalansı %20-30 arasındadır (6, 18, 20, 21). 1947-1973 yılları arasında yapılan ve 4400 diabetik hastayı içeren prospektif bir çalışmada, diabet teşhisi sırasında nöropati prevalansı %7.5 iken , 25 yıl sonra %50 olarak tespit edilmiştir (20) . Diğer bir çalışmada, yeni teşhis edilen diabetiklerde nöropati

prevalansı %11.6 iken, bu grubun %19'unda teşhisten 15 ay önce nöropati semptomlarının mevcut olduğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik bir diğer çalışmada ise, hem IDDM hem de NIDDM vakaları retrospektif olarak incelendiğinde teşhisten 5 yıl sonraki distal simetrik polinöropati riski %4, 20 yıl sonra %15 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada nöropatinin teşhisten ortalama 9 yıl sonra geliştiği de saptanmıştır (20).

Klinik olarak ileri yaş, obezite, uzun boy, erkek olma, uzun diabet süresi, yüksek HbA1c düzeyi, sigara alışkanlığı, düşük yüksek dansiteli lipoprotein düzeyi, hipertansiyon, mikroalbuminüri diabetik nöropati gelişimini arttıran faktörlerdir (6, 20). Diabetin sekonder formlarında da (pankreatektomi, nonalkolik pankreatitis, hemokromatozis) nöropati gelişebilmektedir (20).

DIABETİK NÖROPATİNİN PATOGENEZİ

Diabetik nöropatinin kesin nedeni tam tespit edilemediği gibi, patogenezinde bir çok mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Patogenezele ilgili mekanizmalar (18) :

1. VASKÜLER HİPOTEZLER
2. METABOLİK HİPOTEZLER
3. PROTEİN SENTEZİ VE AKSONAL TRANSPORT DEĞİŞİMLERİ
4. İMMÜNOLOJİK MEKANİZMALAR

1. VASKÜLER HİPOTEZLER

İlk defa 100 yıl kadar önce siniri besleyen damarda gelişen ateroskleroz sonrasında nöropati geliştiği öne sürüldü. 1950'li yıllarda Fagerberg, sinirleri besleyen küçük damarların periyodik asid schiff (+) materyal birikiminden dolayı kalınlaştığını ve elektron mikroskopisinde görülen bazal lamina duplikasyonunun ilk değişimler olduğunu ve daha sonra nöropati geliştiğini ileri sürdü (18, 22). Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda bu değişimlerin yaşa ve cinse bağlı olarak diabetik olmayan vakalardan alınan biyopsi örneklerinde de tespit edilmesinden dolayı bu hipotez güncelliğini kaybetti (18, 22, 23).

Periferik sinir iskemisini açıklamak üzere yapılan deneysel bir çalışmada, diabetik nöropatideki patolojik değişikliklerin, yaralanma sonucu oluşan hasarlara

benzer olduğu görüldü (24). Bir başka çalışmada ise, diabetik vakaların otopsilerden alınan sural sinir biopsilerindeki iskemik değışikliklerin vaskülitte görülen değışikliklere benzediği saptandı. Bu sinirlerde belirgin lif kaybı ve yama şeklinde lezyonlar tespit edildi (25).

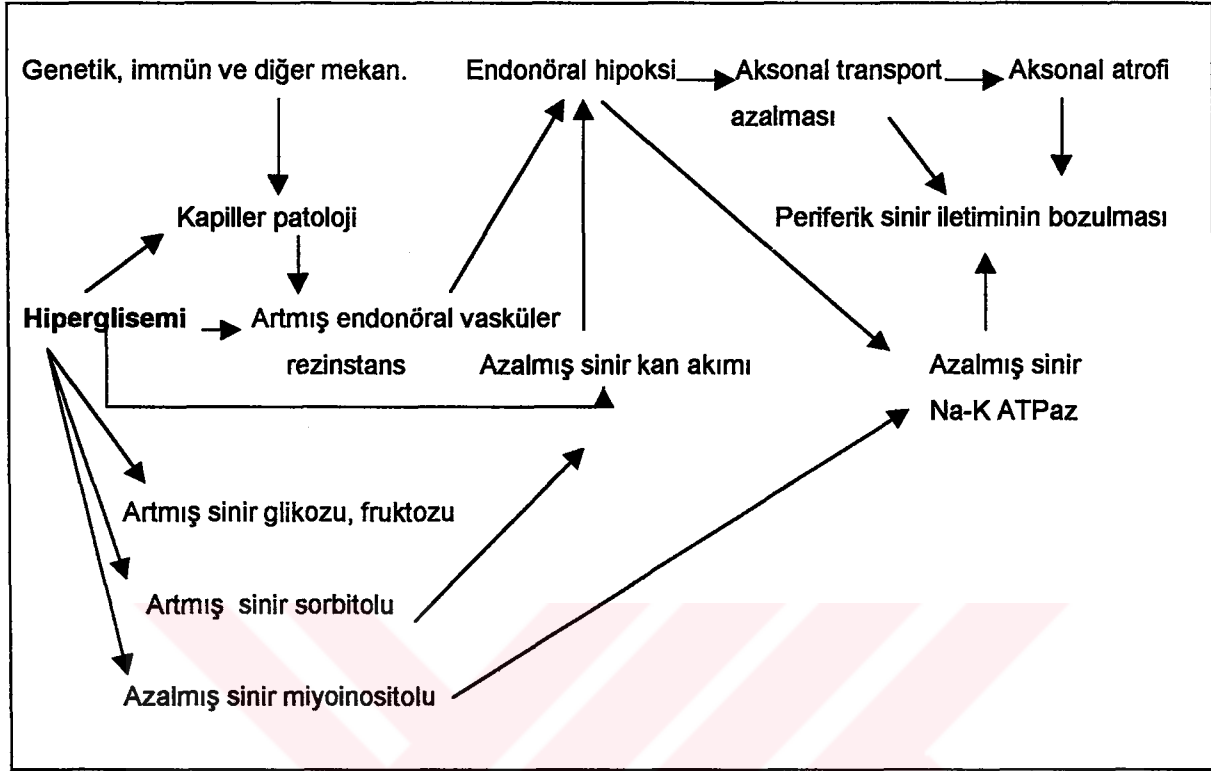
Bugün diabetik hastalarda endonöral mikrovasküler değışimlerin (bazal membran kalınlaşması, reduplikasyon, endotel hücrelerinde şişme ve proliferasyon, trombosit agregasyonu sonucu tıkanma, multifokal iskemik lezyonlar, tıkanmış kapiller sayısının artması) sinirlerde multifokal iskemiye ve hipoksiye yol açarak sonuçta polinöropatiye neden olduğu düşünölmektedir (20, 23). Son yıllarda simetrik duysal ve otonom nöropatiden vasküler değışimler sorumlu tutulmaktadır (18).

Hiperglisemi sonucunda meydana gelen ileri glikolizasyon ürünlerinin (advanced glycosylation end-products, AGEs) mikrovasküler patolojiyi başlattığı ve bunun plazma membranının dayanıklılığını bozduğu öne sürölmektedir. Plazma membranının etkilenmesi, diabetiklerde kan viskozitesinin artması ve eritrosit fleksibilitesinin azalması ile birlikte periferel kapillerlerde serbest radikaller açığa çıkar. Serbest radikaller endotel hücrelerini ve kan-sinir bariyerini hasara uğratar. Prostaglandin aktivitesini inhıbe eder. Prostaglandin-tromboksan A₂ dengesi bozularak vasokonstriksiyon ve trombosit agregasyonu meydana gelir, ardından endonöral iskemi meydana gelir ve sonuçta sinir liflerinde kayıplar oluşur (20).

2. METABOLİK HİPOTEZLER

Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarda, diabetik nöropatinin patogenezinde uzun süre devam eden hipergliseminin ana neden olduğuna dair deliller tespit edilmiştir. Deneysel çalışmalarda hiperglisemi sonucunda poliyol-miyoinositol metabolizmasında ve Na-K ATPaz sisteminde değışiklikler meydana geldiği gösterilmiştir. Nonenzimatik glikolizasyon sonucunda akson çapında ve transportunda azalma, sinir iletisinde azalma, aksoglyal bileşke bozuklukları, mikroanjiyopati, endonöral hipoksi, demyelinizasyon geliştiiği tespit edilmiştir. Hiperglisemi sinir dokusuna direkt etki ederek erken metabolik değışikliklere neden olurken, geç dönemde elektrofizyolojik morfolojik değışikliklere neden olmaktadır (18, 20).

Şekil-1'de hipergliseminin diabetik nöropatinin patogenezindeki rolü gösterilmektedir (23).



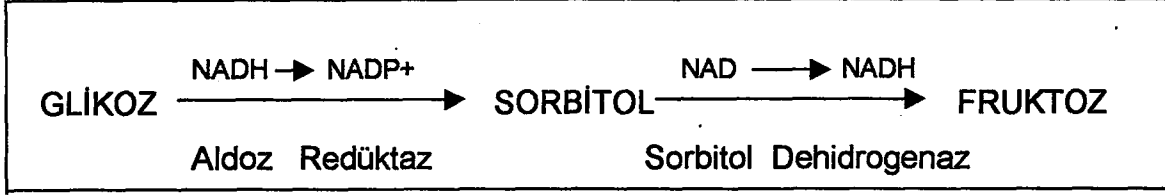
ŞEKİL 1 : Hipergliseminin nöropati gelişimindeki rolü.

SORBITOL METABOLİZMASI

Normal sinir aksonu için tek enerji kaynağı glikozdur. Sinir hüresine glikozun alınması sırasında insüline ihtiyaç duyulmaz. Kan glikoz konsantrasyonu arttığında sinir hüresi içine alınan glikoz miktarı da artar (6).

Poliyol yolu enzimi olan aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz hücreye glikozun girişi sırasında insüline ihtiyaç göstermeyen dokularda bulunur. Her iki poliyl yolu enzimi de substrat bağımlıdır. Glikozun sorbitole redüksiyonu ve fruktoza oksidasyonu başlıca intrasellüler glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak meydana gelir (Şekil-2). Sorbitol hücre membranından diffüze olamadığı için hücre içinde birikir. Hücre içinde biriken sorbitol ve fruktozun yarattığı osmotik etkiden dolayı hücre içinde su miktarı artar. Sinirlerdeki poliyl yolu aktivitesinin çoğu Schwann hücrelerinde olmaktadır. Bu nedenle özellikle Schwann hücrelerinde ödem, ardından hücre ölümü ve demyelinizasyon geliştiği düşünülmektedir (6, 26, 27). Daha sonra yapılan çalışmalarda sentez edilen aşırı miktardaki fruktozun endonöral aralığa sızarak

endonöral ödeme yol açabileceği, akson ile Schwann hücrelerinin büzüşmesine neden olabileceği üzerinde durulmuştur (27). Aldoz redüktaz inhibitörlerinin de diabetik polinöropatide kısmen de olsa faydalı olması bu mekanizmanın sorumlu olabileceğini göstermektedir (28, 29).



ŞEKİL 2: Poliyol yolu.

Ancak diabetiklerde sadece osmotik hipoteze dayanarak periferik nöropati geliştiğini söylemek zordur. Sinir hücrelerinde biriken sorbitol mikromolar konsantrasyonlarda birikmektedir. Sorbitolün hücrede miyoinositol düzeyini azaltarak sinir hücrelerinde hasara yol açabileceği bildirilmiştir (27, 30).

MİYOİNOSİTOL METABOLİZMASINDAKİ BOZUKLUKLAR

Miyoinositol gıdalarla alınan ve barsaktan sodyum bağımlı spesifik taşıyıcılar ile emilen bir hekzostur. Plazma düzeyi 10-50mikromol/kg iken, sinirlerde 1-50 milimol/kg düzeyinde bulunur. Plazma düzeyi böbreklerde oksidasyon yöntemi ile glukuronik aside çevrilmesiyle sabit tutulur. Dokulardaki düzeyi ise, glikoz-6-fosfat aracılığı ile glikozdan çevrilerek ve barsaktan emilerek sabit tutulmaktadır (9, 23, 26, 30).

Miyoinositol hücre membranına fosfoinositidleri oluşturmak üzere reversibl olarak bağlanır. Membran fosfoinositidleri ekstrasellüler ve intraaksonal alan arasında sekonder haberci olarak rol oynar. Aktive olan fosfoinositid iki hücre içi mediatörü salgılatır. 1) İnositol 1,4,5-trifosfat; akson içi depo yerlerinden kalsiyum salınımını sağlar. 2) Diaçilgliserol; pek çok intrasellüler olayı düzenleyen protein kinaz C'i aktive eder (18, 23, 25, 26, 30).

Hiperglisemi durumunda akson içi miyoinositol düzeyi azalmaktadır. Glikoz ve miyoinositol moleküllerinin birbirine benzerliği nedeniyle sodyum bağımlı transport sırasında kompetatif inhibisyon meydana gelir. Hiperglisemide membran fosfoinositidleri azalırken aktif transport için gerekli olan Na-K ATPaz düzeyi de azalmaktadır. Azalan Na-K ATPaz aktivitesi sinir iletilinde azalmaya, paranodal

şışmeye, aksogial birleşke bozukluklarına ve sonuç olarak aksonal dejenerasyon veya demyelinizasyona neden olur (18, 23, 25, 26, 31).

Ancak tüm bu bulgulara rağmen miyoinositol ile zenginleştirilmiş diyet ile beslenen diabetiklerin uzun dönemde sinir fonksiyonlarında düzelme gözlenmemiştir (20).

NONENZİMATİK GLİKOLİZASYON

Diabetik vakalarda özellikle insüline ihtiyaç duyulmayan dokularda proteinler nonenzimatik glikolizasyona uğrar. Reaksiyon sonucunda Amodori ürünleri meydana gelerek, vaso nervosum ve endonöral matrix etkilenir. Amodori ürünleri erken glikolizasyon ürünleridir ve plazma glikoz düzeyine bağlı olarak geri dönüşümlü meydana gelirler. Ancak myelin, elastin, kollajen ve kristalin gibi uzun ömürlü proteinlerin glikolizasyonu geri dönüşümlü değildir ve bunlar “ileri glikolizasyon ürünleri” olarak isimlendirilirler. Bu ürünlerin birikimi sonucunda makrofajlardan salgılanan tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-1 sekresyonu artar. Bu araçların etkisi ile damar geçirgenliği artar, damar duvarı kalınlaşır, kan akımı azalır ve sonuçta iskemi meydana gelir (20, 23-25, 27).

Diabetik hastalarda periferik sinir myelinlerinde ileri glikolizasyon ürünleri tespit edilmiştir. Hiperglisemi özellikle sinirlerdeki tubulinlerin glikolizasyonuna neden olarak aksonal transportu engeller. Ayrıca ileri glikolizasyon ürünlerinin nitrik oksidi absorbe ederek mikrovasküler aktiviteyi bozduğu ve buna bağlı olarak sinir-kan akımının azaldığı tespit edilmiştir (32).

İleri glikolizasyon ürünlerinin birikimini engelleyen nükleofilik hidrazin türevi olan aminoguanidinin kullanıldığı hayvan çalışmalarında, sinir ileti hızının ve sinir-kan akımının arttığı, anatomik bozukluğun gerilediği gösterilmiştir (33, 34).

3. PROTEİN SENTEZİ VE AKSONAL TRANSPORT BOZUKLUKLARI

Nöronun perikaryon bölümünde sentezlenen makromoleküller, enzimler ve nörotransmitterlerin aksone iletilmesine “aksonal transport” denir. Santraldan periferik doğru olan anterograd akım ile sentezlenen moleküller taşınırken, retrograd akım ile büyüme faktörleri taşınır. Anterograd aksonal transportun 3 komponenti vardır. Hızlı anterograd akım (aFC); daha çok enzim ve glikoproteinlerle ilişkili

endoplasmik retikulumda meydana gelir. Yavaş anterograd transport 2 kısma ayrılır. Yavaş komponent a (SCa); tubulin ve polipeptid nörofilamentlerinin hareketini gösterirken, yavaş komponent b (SCb); tubulindeki aldoz, asetilkolin transferaz, pürivat kinaz, nöron spesifik enolaz, kreatin fosfokinazın hareketini göstermektedir (23).

Deneysel diabet çalışmalarında yavaş aksonal transportun bozulduğuna dair bulgular elde edilmiştir. Streptozotosin ile diabetik yapılan ratların motor ve duysal sinirlerinde SCa' nın miktarı ve hızında azalma saptanmıştır (35). Retrograd akım ile ekzojen sinir büyüme faktörünün transportunda da bozukluk olduğu gösterilmiştir (36, 37). Bu tespitlere rağmen aldoz redüktaz inhibitörleri ve diyetle miyoinositol miktarının artırılmasıyla SCa bozukluğunda düzelme olmamıştır (38).

4. İMMÜNOLOJİK MEKANİZMALAR

Diabetik otonom nöropatili vakaların yapılan otopsilerinde otonomik ganglionların inflamatuvar hücrelerle infiltre olduğunun tespit edilmesinden sonra patogeneizde immünolojik mekanizmaların da rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (18). Bir çalışmada özellikle IDDM hastalarında ayağa kalkmaya yanıt olarak oluşan katekolamin artışının azaldığı, bunun da sempatik ganglion antikorlarına bağlı olduğu gösterilmiştir (39).

DIABETİK NÖROPATİNİN HİSTOPATOLOJİSİ

Polinöropati gelişiminden hem myelinli hem de myelinsiz aksonlarda meydana gelen dejenerasyon suçlanmaktadır. Proksimalden daha çok distal sahalar tutulmaktadır (18). Myelinsiz ve myelinli liflerdeki kayıp oranı vakaların kliniğindeki farklılıkları ortaya çıkarırken, kliniğe yansıyan daha çok geniş myelinli liflerdeki kayıplardır (23). Aynı zamanda sinirlerde meydana gelen diğer patolojik değişiklikler; aksonal rejenerasyon, demyelinizasyon ve remyelinizasyon, vaso nervosum bozuklukları ve kapiller sahadaki tıkanmalardır (6).

Periferel sinirlerde yer alan bağ dokusunda ve vasküler dokuda da değişiklikler olmaktadır. Kapiller bazal membranında reduplikasyon, endotel hücre proliferasyonu ve hipertrofisi (40–43), lümende daralma (41), trombosit agregasyonu ile kapillerlerde

tıkanma (43), endonöral kapiller yoğunluğunun azaldığı (41) çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Otonom sinirlerle ilgili çalışmalar son derece azdır. Sempatik ganglion hücrelerinde dejeneratif değişiklikler, demyelinizasyon ve akson kaybı tespit edilmiştir (23).

DİABETİK NÖROPATİNİN SINIFLANDIRILMASI

Diabetik periferik nöropatinin patofizyolojisi ve etyolojisi hakkındaki bilgiler tam olmadığı için sınıflamada klinik bulgular dikkate alınmıştır. Diabetik nöropati için yapılan bir çok sınıflamadan sonra Thomas ve Dyck tarafından yapılan ve Tablo-II'de gösterilen sınıflama kabul edilmiştir (18).

Tablo- II: Diabetik nöropatinin sınıflandırılması.

<p>A. Simetrik Polinöropatiler</p> <ul style="list-style-type: none">• Sensoriyal veya sensorimotor polinöropatiler• Simetrik proksimal alt ekstremite motor nöropatisi• Akut veya subakut distal motor nöropati• Otonom nöropati <p>B. Fokal veya multifokal nöropatiler</p> <ul style="list-style-type: none">• Kraniyal nöropati• Gövde ve ekstremite mononöropatisi• Asimetrik alt ekstremite motor nöropatisi <p>C. Mikst formlar</p>
--

DİABETİK NÖROPATİDE KLİNİK BULGULAR

Diabetik nöropatilerin çoğu hem büyük hem de küçük sinirlerin tutulduğu mikst tiptedir. Nöropatisi olan her hastada fizik bulgu saptanamayacağı gibi, bulgu tespit ettiğimiz hastaların bir kısmında semptom olmayabilir (44).

Nöropati lezyonlarının büyük kısmı yavaş ve sinsi şekilde ilerlerken (distal simetrik veya otonom nöropati), bir kısmı da (kraniyel sinir felçleri, ağrılı simetrik nöropati) ani olarak ortaya çıkar (45).

Diabetik periferik nöropatilerden en sık görüleni distal simetrik duysal polinöropatidir. Önce ayak parmaklarındaki duysal sinirler tutulur. Daha sonra yukarıya doğru yayılır. Üst ekstremiteler daha nadir etkilenir. El parmaklarındaki tutulum alt ekstremitede olduğu gibi yukarı doğru yayılım gösterir. Bu nedenle klinikte "eldiven- çorap tarzı his kusuru" denilmektedir. Trunkal nöropati ise çok nadir görülür (18). Distal simetrik sensoriyel nöropati sinsi başlar. Sıklıkla önce küçük sinirler tutulur. Klinikte hastalar özellikle geceleri artan ağrı veya duyu azalmasından şikayet ederler. Ağrılı dönemde yapılan elektronöromiyografik (ENMG) incelemede ileti hızı normal veya azalmış olarak saptanır. Oysa büyük sinir lifleri tutulduğunda fizik muayenede orta derecede kaslarda zayıflık, derin tendon reflekslerinde azalma, vibrasyon-pozisyon duyusunda azalma saptanır. Yapılan ENMG incelemesinde denervasyonla uyumlu bulgular gösterilebilir (8, 9, 17, 18).

Akut ağrılı diabetik nöropati; özellikle daha çok erkeklerde görülen, alt ekstremitede geceleri artan ağrılarla karakterize diabetik nöropati tipidir. Genellikle asimetriktir. Bazen beraberinde paresteziler ve daha az olarak derin tendon refleks kaybı olabilir. İleri derecede kilo kaybı ve depresyonla seyreden tipine "diabetik nöropatik kaşeksi, Ellenberg Sendromu" denilmektedir (9, 17, 18, 44).

Otonom nöropatinin en sık nedeni diabetittir. Tip I diabetiklerin erken dönemlerinde genelde görülmeyen otonom nöropati , Tip II diabetiklerde tanı sırasında bile saptanabilir. Genellikle otonom nöropati periferik nöropatiden sonra gelişir. Sessiz, subklinik veya semptomatik olabilir. Kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital, termoregülatuar, sudomotor ve pupillomotor fonksiyonları etkileyerek geniş bir semptom spektrumuna neden olur. Hasta kliniğe egzersiz intoleransı, istirahat taşikardisi, ortostatik hipotansiyon, hipoglisemiyi fark edememe, mide boşalmasında gecikme, diare, konstipasyon, idrar kaçırma ve impotans şikayetleri ile başvurabilir. Hatta sessiz miyokard infarktüsü, solunum yetersizliği ve ani ölüm görülebilir (9, 16, 18, 44, 46).

DİABETİK NÖROPATİ TANISI

Diabetik nöropati teşhisinde anamnez ve fizik muayene önem taşımaktadır. Klinik bulguların subjektif olması nedeniyle EMNG, kantitatif duyu ve otonomik fonksiyon testleri ile teşhisin desteklenmesi gerekmektedir (5, 9).

En sık kullanılan elektrodiagnostik yöntemler; sinir ileti hızı (NCV) ve iğne ENMG'sidir. ENMG'sinde en sık duyu aksiyon potansiyelindeki küçülme ve belirgin ileti yavaşlaması saptanmaktadır (5, 9, 18).

DİABETİK NÖROPATİNİN AYIRICI TANISI

Diabetik nöropatinin ayırıcı tanısı Tablo- III' te gösterilmiştir (47).

Tablo- III: Diabetik nöropatinin ayırıcı tanısı.

1. Distal simetrik nöropati	2. Nörolojik defisiti olmayan ağrı ve parestezi
A. Metabolik	A. Erken ince-lif duysal nöropatisi
a. Diabetes mellitus	B. Psikofizyolojik hastalık
b. Üremi	3. Somatik komponentsiz otonom nöropati
c. Folik asid / siyanokobalamin yetersizliği	A. Shy-Drager sendromu
d. Hipotiroidizm	B. Hafif somatik tutulumlu diabetik nöropati
e. Akut intermittan porfiri	C. Riley- Day sendromu
B. Toksik	D. İdiopatik ortostatik hipotansiyon
a. Alkali edici ilaçlar	4. Duysal defisit olmadan diffüz motor nöropati
b. Ağır metaller (kurşun, civa, arsenik)	A. Gullian- Barre sendromu
c. Endüstriyel hidrokarbonlar	B. Primer miyopatiler
d. Çeşitli ilaçlar	C. Myastenia Graves
C. Enfeksiyöz veya inflamatuvar	D. Ağır metal toksisitesi
a. Sarkoidoz	5. Femoral nöropati
b. Lepra	A. Dejeneratif spinal disk hastalığı
c. Periarteritis nodosa	B. Ekstremsk medulla spinalis kitle lezyonu
d. Diğer bağ dokusu hastalıkları	C. Kauda equina lezyonları
D. Diğer	D. Koagülopatiler
a. Disproteinemiler	6. Kranyal nöropatiler
b. Paraneoplazik sendromlar	A. Karotis nöropatileri
c. Lösemi ve lenfomalar	B. İntrakraniyel kitle
d. Amiloidoz	C. Artmış kafa içi basıncı
e. Herediter nöropatiler	7. Mononöropati multipleks
	A. Vaskülitler
	B. Amiloidoz
	C. Hipotiroidizm
	D. Akromegali
	E. Koagülopatiler

DIABETİK NÖROPATİNİN TEDAVİSİ

İster ağrılı ister ağrısız olsun diabetik nöropatinin tedavisine hipergliseminin kontrolü ile başlanmalıdır. Kan şekerinin kontrolü en önemli kuraldır (18, 20, 26).

Diabetik nöropatinin, örneğin akut üçüncü kraniyal sinir lezyonu, asimetric proksimal alt ekstremite motor nöropatisi ve akut ağrılı diabetik nöropati gibi alt grupları reversibl iken, distal sensoriyel polinöropati ve otonom nöropati glisemik kontrole rağmen ilerleme gösterebilir (18).

DCCT çalışmasında , 1441 IDDM'lu hasta randomize olarak ayrılmış, bir gruba yoğun insülin tedavisi diğer gruba konvansiyonel insülin tedavisi uygulanmıştır (48). Yoğun insülin tedavisi ile glisemik kontrol daha iyi sağlanmış olup, bu grupta klinik nöropati %60 azalırken, konvansiyonel tedavi alanlarda %10 oranında azalma saptanmıştır.

Aldoz redüktaz inhibitörlerinin (sorbinil, ponalrestat, tolrestat), sinir ileti hızını hasara uğramış aksondaki rejenerasyonu arttırdığı gösterilmiştir (49, 50). Sorbinil ile yapılan klinik çalışmalarda, ileti hızında oldukça az artış (29, 51, 52) saptanmasına rağmen bu ilaçla tedavi edilmiş hastaların sural sinir biopsilerinde myelinize liflerde düzelme ve rejenerasyon gösterilmiştir (29). Tolrestat da, sorbinile yapısal olarak benzeyen, plasebo kontrollü çalışmalarda klinik yararı gösterilmiş bir ilaçtır (53). Bu ilaçların yararları sınırlı olmasına rağmen semptomların hafifletilmesinde faydaları saptanmıştır (26).

Diyete miyoinositol ilavesi sonucunda sinir ileti hızı ve sinir Na-K ATPaz aktivitesinde düzelme olduğu deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat insanlar üzerinde çalışma bildirilmemiştir (18).

Nöropatinin nonspesifik tedavisinde vitamin desteği sıklıkla yapılmaktadır. Tiamin, B12 vitamini, pantotenik asid, piridoksin ve metil kobalaminin yararlı etkileri gösterilmiştir (18).

Sinir hücre membranında yer alan ve siyaloglikoprotein olan gangliosidlerin deneysel çalışmalarda sinaps rejenerasyonunda ve Na-K ATPaz üzerinde olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Aminoguanidin AGEs ve nitrik oksid sentezini azalttığı için tedavide gündeme gelmiş olup, ilgili çalışmalar devam etmektedir (5).

Diabetik nöropatinin ağrılı tipinin tedavisi oldukça zordur. Bazı vakalarda spontan düzelme görülür (17, 18, 20). Tablo-IV'da ağrılı diabetik nöropati tedavisinde spesifik öneriler sıralanmıştır (17).

Tablo- IV: Ağrılı diabetik nöropatinin tedavisi.

- Glisemik kontrolün sağlanması
- Nonsteroidal ilaçlar; ibuprofen, sulindak
- Trisiklik antidepresanlar; amitriptilin, imipramin
- Kısmen analjezik özellikleri olanlar; karbamazepin, fenitoin, lidokain, meksiletin
- Diğerleri; capsaicin, flufenazin, klonidin, transkutenal sinir stimülasyonu

Amitriptilin en sık kullanılan trisiklik antidepresandır. Spinal kord'ta ağrıyı ileten norepinefrin ve serotoninin geri alımını inhibe eder. Sedasyon, ortostatik hipotansiyon, idrar retansiyonu gibi yan etkileri vardır. Yan etkileri görüldüğünde daha spesifik olan ve noradrenalinin geri alımını bloke eden desipramin önerilmektedir. Sadece serotoninin geri alımını bloke eden fluoksetin ile iyi sonuçlar alınamamıştır (20, 54).

Özellikle diğer tedavilerden fayda görmeyen vakalara topikal capsaicin önerilmektedir. Capsaicin, küçük duysal sinirlerin terminallerinden substans P'i etkileyerek ağrıyı azaltır (20, 26). Tandan ve arkadaşları (55), capsaicin duysal sinirler üzerine etkilerini incelemiş, konsantre kullanımında özellikle myelinsiz ağrı lifleri ve duysal nöronlara etkisini saptamışlardır. Sıcak ve vibrasyon duyusunda değişiklik olmamış, soğuk duyusunda belirgin azalma tespit etmişlerdir.

Diabetik nöropati patogenezinde oksidatif stress ürünlerinin de suçlanmaya başlanmasından sonra antioksidan içerikli tedaviler üzerine de çalışmalar başlamıştır. Ziegler ve arkadaşları (56), 328 NIDDM vakasında, alfa-lipoik asidin antioksidan özelliğinden yararlanarak nöropati üzerindeki etkilerini incelediklerinde, üç haftalık intravenöz tedavi ile periferik nöropati, dört aylık oral tedavi ile otonom nöropati üzerinde belirgin düzelme saptamışlardır.

DIABETİK OTONOM NÖROPATİ

TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİ

Diabetik otonom nöropati ilk kez 19.yüzyılın sonlarına doğru tanımlanmış olmakla birlikte, sıklığı ilk kez 1936'da Jordon tarafından araştırılmıştır. Gerçek anlamda 1945 yılında Rundles tarafından ele alınmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, bu alanda yeni semptomlar tespit edilmekle beraber, diabetik nöropatinin anlaşılmasında da ilerlemeler kaydedilmiştir (18).

Diabetik hastalarda otonom sinir sistemine ait hasar sık ve yaygın olarak tespit edilmekle beraber, bu hastalarda otonom hasara bağlı semptomlar oldukça seyrek (46). Sıklıkla rutin incelemede otonom sinir sistemine ilişkin testlerin uygulanması üzerine saptanır (57).

Otonom fonksiyon bozukluğunu gösteren çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. IDMM'un ilk 5 yılı içinde otonom nöropati gelişimine pek rastlanmazken, NIDDM'lu vakalarda semptomlar açığa çıkmadan uzun süre önce otonom nöropati gelişebilmektedir. Diabetik popülasyonda sublinik olarak kardiyovasküler veya pupiller refleks yanıtlarında %11-40 oranında bozukluk olduğu, IDDM vakalarında ise bu refleks yanıtlarının prevalansının %0.5-1 olduğu saptanmıştır (8). Veglio ve arkadaşları (58) yaptıkları bir çalışmada, 221 NIDDM'lu vakanın %66'sında kardiyovasküler otonom nöropati testlerinden en az birisinin bozuk olduğunu göstermişlerdir. Töyry ve arkadaşlarının (59) 10 yıl yürüttükleri prospektif bir çalışmada ise, 133 NIDDM hastasında parasempatik nöropati sıklığı 5 yıl sonunda %8.2 , 10 yıl sonunda %28 iken, sempatik nöropati sıklığı 5 yıl sonunda %5.6, 10 yıl sonunda %9 olarak bulunmuştur.

TANIMI, RİSK FAKTÖRLERİ VE PROGNOZA ETKİSİ

Otonom nöropati diabetes mellitusun kronik veya sublinik seyreden, genelde belirli testler sonucunda açığa çıkartılan, hipoglisemiye duyarsızlık, gastrik boşalmanın uzaması, kabızlık, ishal, terleme bozukluğu, mesane atonisi, impotans, ağrısız infarktüs ve bozulmuş egzersiz toleransı gibi klinik semptomlara yol açan bir komplikasyondur (60).

Otonom nöropati gelişiminde NIDDM'a eşlik eden hipertansiyon, obezite, yüksek düşük dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyi, azalmış yüksek dansiteli

lipoprotein kolesterolü bağımsız risk faktörleridir. Yaş önemli bir risk faktörüdür. Zayıf kişilerde de otonom nöropati gelişebilmekle beraber, daha çok vücut kitle indeksi yüksek kişilerde görülmektedir (61). DCCT çalışmasında, kardiyovasküler otonom sinir aktivitesi ölçümünde kullanılan derin solunumla R-R değişimi ve Valsalva oranının, HbA1c ve C-peptid düzeyleri ile ilişki içinde olduğu saptanmıştır (62).

Otonom nöropatinin semptomatik hale gelmesi de prognozu belirgin olarak etkilemektedir. Nöropati bulgusu olmayan diabetiklerde 5 yıllık survi %99 iken, semptomatik olanlarda bu oran %25-40'a kadar azalır (61).

OTONOM NÖROPATİ TESTLERİ

Otonom nöropati genellikle refleks arkına yönelik testler aracılığı ile kontrol edilmektedir. Refleks arkı; uyarı, uyarıyı alan duyu sinirleri, götürücü sinir, santralde değerlendirilme, getirici sinir ve uç organ cevabından oluşur. Refleks arkının içinde çeşitli sinaptik aralıklar vardır. Bazı organlar sempatik ve parasempatik sinir sisteminin dengeli çalışması ile kontrol altında tutulurlar. Eğer bir sistemde bozulma meydana gelirse bunu diğer sistemin aktivitesinde artış izler. Otonomik disfonksiyon bu sistemlerin testler aracılığı ile uyarılmasıyla tespit edilebilmektedir (61).

KLİNİK BULGULAR

Diabet otonom sinir sisteminin her bölgesinde hasara yol açabilir. Sempatik sinir sistemi hasarı parasempatik sinir sistemi hasarı ile aynı anda veya daha sonra ortaya çıkar. Özellikle metabolik kontrolü kötü seyreden, hiperinsülinemisi olan ve kadın diabetiklerde parasempatik otonom sistemi daha ağırlıklı olarak bozulmaktadır (59).

Otonomik disfonksiyonun çoğu subklinik seyretmesine rağmen diabetik nöropati formlarından olan distal simetrik nöropati ile arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır (6). Klinikte genelde önce gustator terleme bozukluğu (bazı gıdalar ile gelişen yüzde terleme) meydana gelmekte, ardından postural hipotansiyon ve diare gelişmektedir. Kalp hızındaki değişiklikler ise otonom nöropatinin en erken gelişen subklinik bulgusudur (8). Diabetik otonom nöropatinin klinik tipleri Tablo-V'te gösterilmektedir (20).

TABLO-V: Diabetik otonom nöropatinin klinik tipleri.

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Postural hipotansiyon
İstirahat taşikardisi
Ağrısız miyokard infarktüsü
Ani ölüm (genel anestezi ile ilişkili/ilişkisiz)

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

Özefagus motor inkoordinasyonu
Gastrik disritmi, hipomotilite (gastroparesis diabetikorum)
Pilorospazm
İntestinal motor inkoordinasyon (diabetik diare, spazm)
İntestinal hipomotilite (konstipasyon)
Safra kesesi hipokontraksiyonu (diabetik kolesistopati)
Anorektal disfonksiyon (fekal inkontinans)

GENİTOÜRİNER SİSTEM

Diabetik sistopati (atonik mesane, miksiyon değişiklikleri)
Erkeklerde impotans
Ejakülasyon bozuklukları
Vajinal lubrikasyonda azalma, dispareni

SOLUNUM SİSTEMİ

Solunum kontrolünde bozukluk(?)
Uyku apnesi(?)
Soğuk hava veya metakoline bronşiyal yanıtta azalma

TERMOREGÜLATUAR SİSTEM

Sudomotor (azalma, artma veya gustator terleme)
Vasomotor (vasokonstriksiyon, vasodilatasyon, nöropatik ödem)

PUPİLLER

Miyozis
Dilatasyon değişiklikleri
Argyll-Robertson benzeri pupilla

NÖROENDOKRİN SİSTEM

Azalmış pankreatik polipeptid salınması
Azalmış somatostatin salınması
Azalmış motilin ve gastrik inhibitör peptid salınması
Artmış gastrin salınması
Azalmış norepinefrin salınması (ortostatik, egzersiz, ve hipoglisemi ile uyarılmış)
Azalmış paratiroid hormon sekresyonu (hipokalsemi ile uyarılmış)
Artmış immünreaktif atriyel natriüretik hormon
Bozulmuş glikoz kontr-regülasyonu (hipoglisemiye duyarsızlık)(?)

DIABETİK OTONOM NÖROPATİDE SİSTEMLERE AIT KLİNİK BULGULAR

PUPİLLER VE LAKRİMAL KANAL DİSFONKSİYONU

Diabetik hastalarda anormal pupiller yanıtı sıklıkla rastlanmaktadır. Pupillanın ışığa karşı yanıtı azalmış veya kaybolmuştur. Bu değişimler diabetin süresi ile pozitif korelasyon gösterir. Diabete bağlı sempatik uyarıdaki bozulma sonucunda karanlıkta pupillalar yeterince dilate olamaz. Lakrimal kanal sekresyonu da bozulabilir. Pupillada meydana gelen yanıt bozukluğunu tespit etmek için pupil boyut ve pupillometri testleri uygulanmaktadır (18).

SOLUNUM SİSTEMİ BOZUKLUKLARI

Solunum sistemi ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada, provakasyon testleri ile (atropin benzeri ilaçlar, ipratropium bromid) bronkodilatasyonda azalma saptanırken, bir diğer çalışmada soğuk hava ile yapılan test sonucunda spesifik hava iletiminde azalma bulunmamıştır. Aynı şekilde hiperkapni ve hipoksiye solunum yanıtlarını normal veya azalmış bulan çalışmalar da mevcuttur. Elde edilen farklı sonuçlar diabetik otonom nöropatide santral solunum kontrol mekanizmalarının ve periferik kemoreseptörlerin aynı derecede tutulmaması ile açıklanmıştır (57).

Otonom nöropatili hastaların bir kısmında özellikle gece ani ölüm görülmektedir. Fakat uzamış uyku apnesi ile otonom nöropati arasındaki ilişki gösterilememiştir. Bir çalışmada, karışık olarak incelenmiş bir diabet grubunda %25 oranında uyku bozukluğu saptanmıştır (8, 57).

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM BOZUKLUKLARI

Gastrointestinal otonom nöropati sonucunda motilite, sekresyon, absorpsiyon bozuklukları meydana gelir. Bir çalışmada, karışık bir diabet grubunda %76 ve üzerinde gastrointestinal semptomlar tespit edilmiştir (9).

Özefagus Motilite Bozuklukları: Genelde asemptomatik olmasına rağmen retrosternal yanma ve disfajiye yol açabilir. Monometrik incelemeler ile vagal denervasyonun neden olduğu özefagus motor aktivitesinde ve alt sfinkter tonusunda azalma saptanırken, baryumlu radyolojik tetkiklerde özefagusta dilatasyon, tersiyer

dalgalar, primer dalgalarda azalma veya kaybolma, gecikmiş boşalma saptanır (9, 19, 57). Tedavisinde yatar pozisyonda başın elevasyonu, metoklopramid, antiasid veya H₂ reseptör blokerleri önerilmektedir (61).

Gastroparezi (Gastroparesis diabetikorum): Midenin atonik dilatasyonu genellikle asemptomatik olmakla beraber klinikte bulantı, hıçkırık, yemek sonrası kusma, şişkinlik, iştah kaybı gibi yakınmalara neden olabilir. Vagal denervasyon sonucunda antral kasılma süresi ve aktivitesinde azalma meydana gelir. Bu da midenin boşalmasında gecikmeye yol açar. Diabetik gastroparezisi olan hastalarda hipoglisemiye meyil nedeniyle diabetin kontrolü de güçleşir (9, 18, 57).

Ayrıca gastroparezili hastaların postmortem incelemelerinde midenin düz kas hücrelerinde subtotal atrofi saptanmış olup, bu sonuç gastromiyopati gelişimini düşündürmektedir (8).

Yine vagal denervasyon nedeniyle gastrik asidin daha az yapılmasından dolayı, peptik ülser prevalansı diabetik hastalarda normalden daha azdır (18).

Radyolojik incelemede gastrik dilatasyon, uzamış baryum retansiyonu, radyonükleik çalışmalarda gastrik boşalma zamanında uzama, monometrik çalışmalarda da azalmış alt ösefagus sfinkter tonusu, miyoelektrik aktivitede azalma saptanabilir (61). Endoskopik olarak yoğun yiyecek kalıntıları ve peristaltizmin azaldığı görülebilir (8).

Tedavisinde diyet ve nasogastrik uygulaması yanında metoklopramid, betanekol, domperidon, sisaprid ve son çalışmalarda gastrokinetik etkisinin saptandığı eritromisin önerilmektedir (9, 61, 63).

Safra Kesesi Atonisi: Asemptomatik olmakla beraber radyolojik olarak diabetiklerde safra kesesinde genişleme ve kasılma bozukluğu saptanabilir (18).

Diabetik Diare: Diabetiklerde gastroenteropatinin en geniş tanımlanmış örneğidir. Karakteristik olarak diare yemek sonrasında veya geceleri meydana gelir. Eksternal pankreas sekresyonu ve ince barsak absorpsiyonu normaldir. Diare intermittant seyredir. Diare atakları arasında barsak hareketleri normal veya konstipedir. Bazense steatore görülür (18). Diabetik diarenin mekanizması tam bilinmemekle beraber, diabetiklerde görülen hiperomotilineminin gastrik boşalma ve ince barsak motor aktivitesinde artışa yol açabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıca

azalmış sıvı emilimi, bakteriyel artış, pankreas yetersizliği, çöliak hastalığı ile birliktelik, safra tuzları metabolizmasındaki bozukluklar da suçlanmaktadır (8, 9, 18).

Tedavisinde laktozdan fakir diyet, bakteriyel artışa karşı tetrasiklin, metranidazol grubu antibiyotik, pankreas enzimleri, psyllium, özellikle koleratik diare için kolestimamin, klonidin, oktreatid önerilmektedir (9, 61).

Kabızlık: Otonom nöropati sonucunda gelişen en sık gastrointestinal semptomdur. Arada diare ataklarının görüldüğü intermittant bir seyir izler. Mekanizması tam bilinmemektedir. Radyolojik olarak kolonik dilatasyon gösterilebilir. Tedavisinde tuvalet alışkanlığının düzenlenmesi, uygun hidrasyon, düzenli egzersiz, lifli gıda, arada laksatifler, metoklopramid, domperidon ve sisaprid önerilir (18, 61).

Fekal İnkontinans: Özellikle geceleri ve diare dönemlerinde görülür. Eksternal anal sfinkter sağlam olmasına rağmen internal anal sfinkter basıncı azalmıştır. Antidiareik tedavi yanında sfinkter kasıcı egzersiz önerilir (18, 61).

GENİTOÜRİNER SİSTEM BOZUKLUKLARI

Mesane Atonisi: Sakral sinirlerin otonom nöropatisi sonucu mesane fonksiyonlarında bozulma olur. Klinikte miksiyon aralarında uzama, miksiyon zorlukları, çatıllanma, azalmış idrar akımı gibi şikayetlere neden olsa da uzun süre asemptomatik seyreder. Sonuçta mesane atonisinin gelişmesi ile özellikle geceleri taşma şeklinde inkontinanslar görülür. Akut retansiyon nadirdir. Residüel volümün artmasından dolayı süperenfeksiyona zemin hazırlar. Erken dönemde parasempatik sinir sisteminin tutulması ile detrüsör kaslarda arefleksi gelişir. Sistoskopi ve ürodinamik tetkiklerde, obstruksiyon olmaksızın dolum hissini kaybı, miksiyon sonrasında artmış residüel volüm ve idrar akımında azalma tespit edilir. Asemptomatik vakalarda elektrofizyolojik çalışmalar daha faydalıdır. Sempatik aktivitenin bozulduğu vakalarda retrograd ejakülasyon görülebilir (8, 9, 18, 57, 61). Tedavisinde tuvalet alışkanlığının düzenlenmesi, aralıklı sonda takılması, karbakol, betanekol gibi kolinerjikler ve gereğinde cerrahi operasyon uygulanır (9, 61).

İmpotans: Diabetik erkeklerde uzun yıllardır sık karşılaşılan, otonomik, vasküler ve psikojenik etyolojiye dayanan bir diabet komplikasyonudur. Genel olarak diabetiklerde impotansa %30-60 oranında rastlanır. 30-34 yaş arası diabetik erkeklerin %25'inde görülürken, bu oran 50-54 yaş arasında %50'ye ulaşır. İmpotans

diabetik otonom nöropatinin ilk bulgusu olabilir (9, 18). Hastada ereksiyon kusuru, ereksiyon sıklığında azalma tespit edilirken libido normaldir (61). Tedavisinde glisemi kontrolü, yohimbin, intrakavernöz prostaglandin, papaverin enjeksiyonu, gereğinde penil protez uygulanmaktadır (8, 9, 61).

TERMOREGÜLATUAR BOZUKLUKLAR

Terleme Bozukluğu: Sudomotor sinirlerin postganglionik sahadaki hasarından dolayı meydana gelen, özellikle alt ekstremitede anhidroz, gövde ve üst ekstremitede kompensatuar hiperhidroz ile seyreden durumdur. Ayaklardaki terleme kusurundan dolayı meydana gelen çatlaklar enfeksiyona zemin hazırlar (9, 18, 61).

Gustator Sekresyon Kusuru: Özellikle bazı gıdaların (yağ, çikolata, alkol, turşu, sirke, tuz, peynir, taze meyve ve ekmek) çiğneme sonrasında alından başlayan aşırı terleme yüze, saçlı deriye ve boyna doğru yayılır. Bu tip şikayetlerde ilgili gıdalardan kaçınılması, aşırı semptomatik olanlarda antikolinerjikler önerilmektedir (8, 9, 61).

Anormal Vasomotor Cevap: Gelişen sempatik denervasyon sonucunda vücut ısısında meydana gelen değişimler ile deride vasodilatasyon ve vasokonstrüksiyon yanıtlarında azalma olur. Hastalar özellikle alt ekstremitelerindeki soğumadan şikayet ederler. Anormal vasodilatasyon nedeniyle de ayaklarda genişlemiş venler ve deri ısısında artma saptanabilir (18, 61).

Artmış arteriyovenöz şant nedeniyle periferik ödem sık gelişir. Yine periferik kan akımının değişmesi ile Charcot artropatisine rastlanabilir (8).

NÖROENDOKRİN BOZUKLUKLAR

Hipoglisemiye Duyarsızlık Ve Yanıtsızlık: Otonom nöropatili hastalarda hipoglisemiye yanıt olarak beklenen glukagon ve epinefrin artışı azalmıştır. Özellikle insülin tedavisi alanlarda hipoglisemi riski artar. Klinikte de kan şekerinin düşmeye başlaması ile görülen nöroglikopenik semptomlar azalır. Bunun daha çok epinefrin ve norepinefrin sekresyonunda meydana gelen yetersizlikten dolayı olduğu düşünülmektedir (61, 64, 65).

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM BOZUKLUKLARI

Postural Hipotansiyon: Yatar pozisyondan ayağa kalkınca sistolik kan basıncının (SKB) 30mmHg'den daha fazla düşmesi durumuna postural hipotansiyon denir (18). Diastolik kan basıncında (DKB) da 10-15mmHg'lık düşme ve kardiyak debide %20-50 oranında azalma olur (8, 9).

Normal bir kişi yatar konumdan ayağa kalktığında 300-800ml kan alt ekstremitelerde ve batında göllenir. Bunun sonucunda sağ atriyum dolum basıncı derhal azalır, hem kardiyak debide hem de arteryel basınçta azalma olur. Arteryel basınçtaki azalma a.carotis communis bifürkasyonunun üzerinde bulunan sinüs karotikum ve arkus aorta duvarında bol miktarda bulunan baroreseptörlerce algılanır. Atriyumdan gelen ve baroreseptörlerde oluşan uyarılar IX. ve X. sinir aracılığı ile beyin sapındaki vasomotor merkeze ulaştırılır. Vasomotor merkezden çıkan sempatik yanıt spinal kordta intermediolateral kolumna aracılığı ile ilgili organlara ulaştırılır. Sonuçta refleks vasokonstriksiyon oluşur, miyokard kasılmasının gücü ve hızı artar. Ayrıca venöz dönüş alt ekstremitelerde ve batin duvar kaslarının izotonik kasılmaları ve tonuslarının artışı ile desteklenerek artırılır. Bu arada noradrenalin salınımı artar. Eğer ayakta durma süresi artarsa antidiüretik hormon salgılanır, renin-anjiyotensin sistemi aktive olarak aldosteron yapımı sağlanır. Sonuçta su ve tuz tutulumu artar. Sağlıklı bir kişide kan basıncı 15-30sn içinde normale döner (66).

Diabetik otonom nöropatide esas olarak refleks arteryel vasomotor konstriksiyonda azalma olmaktadır. Özellikle bu azalma splanik ve alt ekstremitelerde arteriyollerindeki sinirlerde görülür. Aynı zamanda buna ayağa kalkma sırasında görülen normal kalp hızındaki artışın azalması katkıda bulunur. Renin, noradrenalin düzeylerinde de gerekli olan artış olmaz (18).

Postural hipotansiyonu olan hastalarda ayağa kalkınca halsizlik, sersemlik, baş dönmesi, ense ağrısı ve görme bozuklukları, hatta bilinç kaybı ortaya çıkabilir (8, 9, 18, 66).

Ayrıca postural hipotansiyon bazı ilaçlarla (insülin, diüretikler, beta blokerler, trisiklik antidepressanlar, fenotiyazin, nitrat) belirgin hale gelebilir (8, 18). Postprandiyal dönemlerde sıklığı artabilir. Renal yetmezlik ve konjestif kalp

yetmezliğinde sıvı retansiyonundaki değişimlere bağlı olarak görülme sıklığı değişebilir (9).

Semptomatik olanların tedavisinde postural hipotansiyonu arttıran faktörleri öncelikle ortadan kaldırmak gerekir. Örneğin; ilgili ilaçlar, volüm azalması, uzamış yatak istirahati, alkol gibi. Gece başın yükseltilmesi ve destekleyici elastik çorapların kullanımı önerilir. Medikal tedavide mineralokortikoidler, semptomimetik ajanlar, indometazin, klonidin, dihidroergotamin, oktreatid verilebilir (8, 9, 26, 61, 67).

Ani Ölüm: Çeşitli çalışmalarda otonom nöropatili hastalarda ani ölüm riskinin yüksek olduğu saptanmıştır. Nedeni tam bilinmemekle beraber kardiyak aritmilerden dolayı kardiyopulmoner arrest gelişebileceği belirtilmekle beraber, sessiz kardiyak iskemi, hipoksiye yanıt bozukluğu ve uyku apnesinden dolayı bu riskin yüksek olduğu düşünülmektedir (9).

Burgos ve arkadaşlarının (67) yaptığı bir çalışmada, otonom nöropatinin diabetiklerde operasyon öncesi, operasyon esnasında ve sonrasında belirgin olarak kardiyovasküler problemlere sebep olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle diabetik hastaların operasyon öncesinde bu yönden de araştırılması gerekmektedir.

İstirahat Taşikardisi ve Diğer Kardiyovasküler Anormallikler: Kalbin bozulmuş otonom innervasyonunun en erken belirtisi vagal denervasyondur. Otonom nöropatili diabetiklerde parasempatik sinir tutulumuna bağlı olarak istirahat esnasında dahi kalp hızı artar. Ayrıca solunumsal aritmi (vurudan vuruya değişiklikler) azalmış veya kaybolmuştur. 24 saatlik kalp hızı kayıtlarında gece olması beklenen kalp hızı azalması görülmez. İlerlemiş vakalarda ise nadir olmakla birlikte sempatik sinir sisteminin de tutulumu ile transplante kalpte olduğu gibi fizyolojik uyarılara minimal yanıt veren sabit kalp hızı oluşur (9, 18).

Diğer kardiyovasküler anormallikler iskemi olmaksızın görülen kardiyomiyopati, sessiz kardiyak iskemi ve uzamış QT mesafesidir. Kardiyomiyopatide miyokard kasılması bozulurken, sol ventrikül diastolik dolumu azalır. Bu otonom nöropatide gelişen intrinsek miyokard hasarına veya katekolaminlere verilen yanıtın azalmasına bağlıdır (9).

KARDİYOVASKÜLER OTONOM FONKSİYON TESTLERİ

Kardiyovasküler otonom refleks testleri otonom fonksiyonun objektif değerlendirilmesine olanak sağlayan, değerli, güvenilir, noninvazif ve kolay uygulanabilir testlerdir. Kardiyovasküler otonom refleks testlerindeki anormallikler otonom sinir sistemindeki hasarı yansıtmaktadırlar (8). Kardiyovasküler otonom refleks testleri aşağıda özetlenmiştir.

A. PARASEMPATİK SİNİR FONKSİYON TESTLERİ

1. VALSALVA MANEVRASINA KALP HIZI YANITI

Valsalva manevrası hastanın glottisi kapalı iken ekspiryum sırasında zorlanması esasına dayanmakta olup sol ventrikül fonksiyonlarının, kardiyak üfürümlerin ve otonom nöropatinin ayrımı ve değerlendirilmesinde kullanılan yardımcı tanı yöntemi olmakla birlikte, supraventriküler taşikardilerin sonlandırılmasında da tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. Valsalva manevrası esnasında intratorasik basınç artmakta ve bu artışın baroreseptörlerce algılanmasından sonra refleks yanıtlarla kan basıncı ani olarak yükselmektedir (Evre 1). İntratorasik basınç artışının devam etmesi ile venlerin kompresyonuna bağlı olarak venöz dönüş engellenmekte, sağ ve sol ventrikül volümü, atım volümü, kardiyak debi, kan basıncı, nabız basıncı azalmaktadır (Evre 2). Kan basıncının azalmasından sonra refleks olarak 5-7sn içinde taşikardi gelişir. Evre 3'te ise ekspiryumun ani olarak sonlandırılmasıyla intratorasik basıncın normale dönmesiyle venöz dönüş artar. Evre 4'te ise kan basıncı süratle yükselir, nabız basıncı artar, ardından 3-5sn içinde vagal bradikardi gelişir (68).

Valsalva manevrasında hem parasempatik hemde sempatik sinir sistemi etkilenmektedir. Otonom hasar varlığında ise manevra sırasında kan basıncı düşer, manevra bittiğinde normale çok yavaş döner, pik yapmaz. Kalp hızında ise değişiklik saptanmaz (8, 61, 68-70).

Hasta önce 15 dakika oturur pozisyonda dinlendirilir. Test sırasında özel olarak hazırlanmış sfigmomonometreye bağlanmış ağızlıktan 40mmHg'lik basınçla, 10-15sn süresince zorlu ekspiryum yaptırılır. Manevra sırasında ve sonrasında elektrokardiyografi (EKG) kaydı yapılır. Test bitiminden sonraki en uzun RR mesafesi

(genelde 20. vuru), manevra sırasındaki en kısa RR mesafesine oranlanarak "Valsalva oranı" bulunur. 1.21 ve üzerindeki oranlar normal olarak değerlendirilir. Proliferatif retinopatisi olanlarda bu test kanama riski nedeniyle yapılmamalıdır (8, 61, 69).

2. DERİN İNSPİRASYONDA KALP HIZI DEĞİŞİMİ

Normal bireylerde inspirasyon esnasında kalp hızı artar, ekspirasyonda azalır. Bu durum kardiyak parasempatik kontrol altında olan "solunumsal sinüs aritmisi, vurudan vuruya değişiklikler, R-R değişimi" olarak tanımlanır. Derin inspirasyonda tidal volümün artmasıyla akciğerler genişler ve gerilim reseptörleri uyarılır. Çıkan uyarılar afferent sinirlerle beyin sapındaki nükleus solitorius'a iletilir. Ardından parasempatik aktivasyonda azalma ve/veya sempatik tonusta artış olur. Uyarılar N. Vagus'un efferent dalı ve servikal-torasik sempatik sinirlerle kalbe ulaştırılarak kalp hızı artışı sağlanır. Otonom nöropatide ise solunum esnasında kalp hızı cevabı azalır veya değişiklik olmaz (59, 71).

Hasta oturur pozisyonda iken dakikada altı kez derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yapar. Bu esnada çekilen EKG'den ardarda gelen üç solunum siklusunun herbirindeki maksimum ve minimum kalp hızlarının farkı hesaplanarak ortalaması alınır. 15 ve üzerindeki fark normal olarak değerlendirilir (8, 69, 71-73).

3. AYAĞA KALKMAYA KALP HIZI YANITI

Normalde yatar pozisyondan ani olarak ayağa kalktıktan yaklaşık 5sn sonra vagal uyarının azalıp, baroreseptör reflekslerin uyarılması sonucu aktivasyonu artan sempatik sistem etkisiyle (egzersiz refleksi) kalp hızı artar ve bunu takiben rölatif bir bradikardi oluşur. Otonom nöropatili hastalarda ise kalp hızındaki artış ya çok azdır yada hiç olmaz (69).

Hasta yatar pozisyonda iken sürekli EKG kaydı yapılır. Hasta yardımsız ayağa kalkar. Ayağa kalktıktan sonra hemen süre başlatılır ve EKG çekimine devam edilir. 30.vurunun R-R mesafesi, 15.vurudaki R-R mesafesine (30/15) oranlanır. 1.04 ve üzerindeki değerler normal olarak kabul edilir (61, 69, 74, 75).

B. SEMPATİK SİNİR FONKSİYON TESTLERİ

1. AYAĞA KALKMAYA KAN BASINCI YANITI

Yatar pozisyonundan ayağa kalkma kanın alt ekstremitte ve batında göllenmesine neden olur. Sistolik kan basıncı 30sn içinde 10mmHg azalır. Ancak parasempatik ve sempatik refleks mekanizmaları sayesinde taşikardi, periferik ve splanik vasokonstriksiyonla hızla düzeltilir. Diabetik otonom nöropatili hastalarda ortostatik hipotansiyon gelişir. Bu konuda sempatik vasokonstriksiyon ve periferik vasküler rezistansın azalması suçlanmaktadır.

Hasta 5 dakika yatırdıktan sonra yatar pozisyonunda ve ayağa kalktıktan sonra kan basıncı ölçülür. Ölçülen sistolik kan basıncılarının farkı hesaplanıp, 10mmHg ve altındaki değerler normal olarak değerlendirilir (61, 63, 71).

2. İZOMETRİK EGZERSİZE KAN BASINCI YANITI

Handgrip dinamometresi kullanılarak yapılan bu testte normalde periferik vasküler dirençte değişme olmaksızın, kalp hızına bağlı kardiyak debide artma ve kan basıncında hızlı bir yükselme olur. Ağır otonom nöropatide ise bu artışlar azalır veya kaybolur. İzometrik kas egzersizi sırasında adrenerjik aktivitede artış olurken, vagal aktivite azalır. Handgrip dinamometresi ile önce maksimum istemli kontraksiyon kapasitesi saptanır. Sonra maksimum değer %30'u ile egzersize 5 dakika devam ettirilir. Kan basıncı dakikada bir ölçülür. Teste başlamadan önceki diastolik kan basıncı ile test biterken ölçülen diastolik kan basıncı farkı hesaplanır, 16mmHg ve üzerindeki değerler normal olarak değerlendirilir (61, 69, 75).

Bu testler sonucunda otonom hasarın derecesi ortaya konabilir. Test sonuçlarının değerlendirilmesi iki yolla yapılabilir. Önce elde edilen test sonuçları normal, sınırda ve anormal olarak Tablo-VI'ya göre değerlendirilir (76).

Birinci metoda göre; test sonuçlarının normal, sınırda ve anormal olmasına göre sırasıyla 0, 1 , 2 skorları verilir. Bu skorların toplamı ile hastanın otonom skoru elde edilir. 0-10 arasında elde edilen değerlere göre otonom bozukluğun şiddeti belirlenir. 0-1 arası normal, 2-4 arası sınırda, 5-7 arası erken tutulum ve 8-10 arası ağır tutulum olarak değerlendirilir (76).

Tablo-VI: Kardiyovasküler otonom fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi.

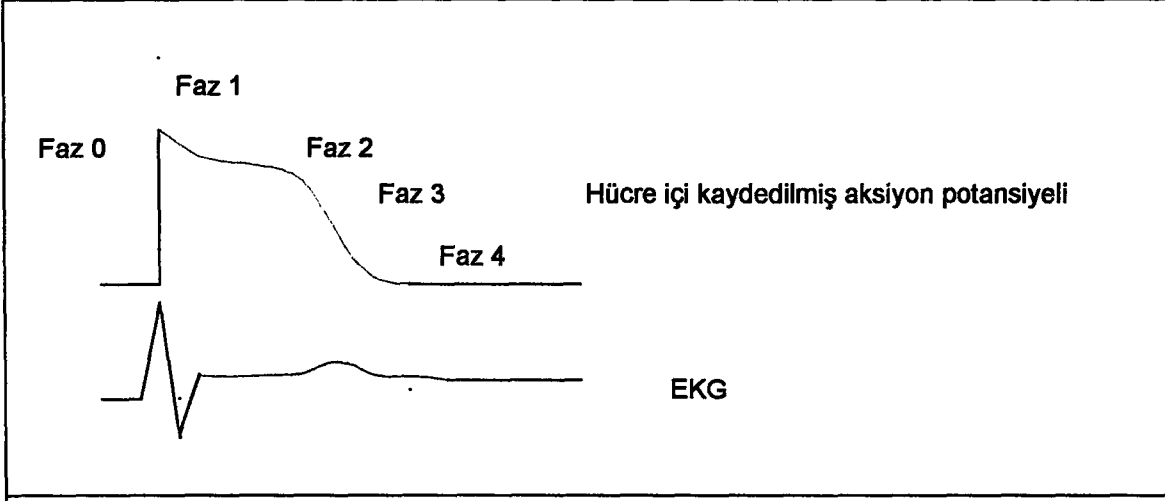
	NORMAL	SINIRDA	BOZULMUŞ
PARASEMPATİK SİNİR FONKSİYON TESTLERİ			
Valsalva Oranı	≥1.21	1.11-1.20	≤1.10
Derin insp. kalp hızı farkı (/dk)	≥15	11-14	≤10
30/15 Oranı	≥1.04	1.01-1.03	≤1.00
SEMPATİK SİNİR FONKSİYON TESTLERİ			
Ayakta kan basıncı değişimi (mmHg)	≤10	11-29	≥30
Handgrip testi (mmHg)	≥16	11-15	≤10

İkinci metodta ise aşağıdaki kriterler göz önüne alınır (77).

1. **NORMAL:** Beş testin de normal veya birinde sınırdaki yanıt olması.
2. **ERKEN TUTULUM:** Üç kalp hızı testinden birinin anormal veya ikisinin sınırdaki olması.
3. **BELİRGİN TUTULUM:** Kalp hızı testlerinden iki veya daha fazlasının anormal olması.
4. **AĞIR TUTULUM:** Kalp hızı testlerinden iki veya fazlasının anormal olmasına ilave olarak, kan basıncı testlerinden birinin veya ikisinin anormal veya ikisinin sınırdaki olması.
5. Farklı bir kombinasyon.

QT VE QT DAĞILIMI

Kalp kası hücresinin membran potansiyeli yaklaşık -90mV 'tur ve istirahat halinde polarize durumdadır. Uyarıldığında hücre membranından sodyum geçirgenliği ani olarak artar ve depolarizasyon dönemi (faz 0) başlar (Şekil-3). Membranın elektriksel yükü değişir ve oluşan depolarizasyon atriumdan ventriküllere doğru yayılır. Ardından sodyum kanallarının kapanması ve klor iyonlarının hücre içine girmesi ile hızlı repolarizasyon (faz 1), voltaja bağımlı yavaş kalsiyum kanallarının açılmasıyla plato fazı (faz 2), kalsiyum kanallarının kapanıp potasyumun hücre dışına çıkması ile son repolarizasyon fazı (faz 3) meydana gelir. Faz 4'te ise membran potansiyeli tekrar eski haline döner (78).



Şekil-3: Kalp ventrikül kasının aksiyon potansiyel eğrisi ve EKG bulgusu.

EKG'de P dalgası atriyal depolarizasyonunu, QRS kompleksi ventrikül depolarizasyonunu, ST-T ve U kompleksi ise ventrikül repolarizasyonunu yansıtır. Hızlı depolarizasyon fazı EKG'de QRS kompleksine, plato fazı izoelektrik hat olan ST segmentine, faz 3 ise T dalgasına denk gelmektedir (79). QT aralığı, QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar geçen zamanı gösterirken, ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyonu için geçen süreyi yansıtır. Fakat ventrikül repolarizasyonunun QT aralığının bitiminden önce sonlanabileceği veya sonrasında da devam edebileceği unutulmamalıdır (80).

İlk defa Bazzett tarafından 1920 yılında QT aralığı kalp hızına göre düzeltilmiştir. Günümüzde "Bazzett Formülü" olarak bilinen kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığı (QTc), saniye olarak ölçülen QT mesafesinin, saniye olarak ölçülen R-R aralığının karaköküne bölünerek hesaplanır. QT aralığı normalde erkekler için 0.39sn, kadınlar için 0.44sn'dir (80).

$$QTc (sn) = QT (sn) / \sqrt{RR (sn)}$$

QT aralığının uzaması konjenital ve edinsel nedenler sonucunda görülebilir. İdiyopatik uzun QT sendromunda kalbin sempatik uyarımında dengesizlik söz konusudur. Bu çocuklarda senkop atakları yanlışlıkla epilepsi olarak değerlendirilir, hatta %9'unda ani ölüm tespit edilmiştir. QTc mesafesini etkileyen faktörler Tablo-VII' de gösterilmektedir (81).

Tablo-VII: QTc aralığını etkileyen faktörler.

QTc MESAFESİNİ KISALTAN NEDENLER

- A. Elektrolit değişimleri (hiperkalsemi, hiperkalemi)
- B. İlaçlar (dijital, propranolol, lidokain)
- C. Asidoz

QTc MESAFESİNİ UZATAN NEDENLER

A. Konjenital

- Jervell ve Lange Nielsen Sendromu (Otozomal resesif, sensorinöral sağırlıkla beraber)
- Romano Ward Sendromu (Otozomal dominant)

B. Edinsel

- İskemik kalp hastalığı
- Mitral kapak prolapsusu
- Resüstasyon sonrası
- Beyin operasyonları
- Elektrolit değişimleri (hipokalsemi,hipokalemi,hipomagnezemi)
- Kardiyomiyopati
- Subaraknoid kanama
- Kardiyak gangliositis
- Valsalva manevrası
- İlaçlar (kinidin, prokainamid, sotalol, amiodaron, disopiramid, fenotiyazin, trisiklik antidepresanlar, astemizol, terfenedin, ketokanazol, eritromisin, pentamidin, probukol, lityum karbonat)
- Hipotermi

Kalp hızı ve kasılma gücü sempatik sinir sistemi tarafından uyarılırken, parasempatik sinir sistemi tarafından azaltılır. Kan basıncındaki değişimler sinirler aracılığı ile beyin sapındaki Nukleus solitorius'a iletilir. Buradan çıkan ileti sistemi torasik alandaki kardiyak pleksus ganglionları ile sinaps yapar ve postganglionik lifler kalp kasına ulaşarak β_1 reseptörlerini uyarır, katekolamin salınımı artar. Bunun sonucunda sinoatriyal nod hücrelerinde kalsiyumun hücre içine akışı artar, depolarizasyon hızlanır. Parasempatik sinir sistemi ise Medulla Oblangata'dan çıkar, Vagus siniri'nde ilerleyerek postganglionik lifler M₂ reseptörlerini uyarır. Açığa çıkan asetilkolin sinoatriyal nodun depolarizasyon hızını yavaşlatarak kalp hızını azaltır (82).

QT intervalinin uzunluğu, otonom nöropati sonucunda gelişen sempatik ve parasempatik sinir sistemi değişikliklerinden etkilenmektedir (83). QT aralığının uzamasının ani ölüm ve yüksek fibrilasyon riskine yol açtığı bilinmektedir. Diabetik hastalarda sempatik dengesizliğin ventriküler fibrilasyon eşiğini düşürdüğü öne sürülmektedir (84).

1990 yılında Day ve arkadaşları (85), yaptıkları bir çalışmada 12 kanallı EKG kaydındaki derivasyonlar arasında saptanan QT interval farklılığının, bölgesel homojen olmayan miyokard repolarizasyonunu gösterdiğini ve bununda aritmi oluşumuna zemin hazırladığını bildirmişlerdir. Shimabukuro ve arkadaşlarının (10) yaptığı bir çalışmada, otonom disfonksiyonlu diabetiklerde anormal miyokard kitlesini gösteren artmış I-123 metaiodobenzilguanidin oranı ile QTc dağılımı ve kan basıncı arasında belirgin korelasyon saptanmıştır. Bu da otonom nöropatili diabetiklerde sempatik sinir fonksiyonunun bozulduğunu göstermektedir.

QT dağılımı ise, 12 derivasyonlu EKG'de derivasyonlar arası en uzun ve en kısa QT intervali farkı (**QTd = QT maksimum – QT minimum**) olarak tanımlanmakta ve miyokardın elektriksel inhomojenitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. QT dağılımının ventriküler aritmisi olan hastalarda fazla bulunması bir çok hastalık grubunda ani ölüm bakımından yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kullanılmasını gündeme getirmiştir. QTc dağılımı ise, kalp hızına göre düzeltilmiş QT aralığının EKG derivasyonlarındaki farkı olarak hesaplanmaktadır (**QTcd = QTc maksimum – QTc minimum**). Yapılan çalışmalarda normal kişilerin QTc dağılım değerinin 30-50 msn. arasında olduğu bildirilmiştir (10, 86).

YÖNTEM VE GEREÇLER

ÇALIŞMA MATERYELİ

Bu çalışmada, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'nın Diabetes Mellitus Polikliniği'nde takip edilen 25 tip II diabetes mellitus'lu hasta ve 15 gönüllü kontrol vakası, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın desteği ile incelendi.

Tüm olgulara testler hakkında bilgi verildi ve sözlü onayları alındı.

Hasta ve kontrol grubu, 24 saatlik ambulatuar kan basıncı (Mobil-O-Graph 24h ABP control Seri no:M 4592) takibinde hipertansiyonu saptanmayan ve yapılan efor testinde (Nihon Kohden Cardiofax V-EKG 9320 K) iskemik kalp hastalığı saptanmayan kişilerden oluşturuldu. Üremi, ketoasidoz, ciddi hipoglisemi ve dehidratasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca klinik olarak önem taşıyan hepatik, hematolojik, pulmoner ve nörolojik bozukluklar, önemli anormal laboratuvar bulguları olanlar, kanser ve benzeri terminal hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, kronik inflamatuvar hastalıklar, aktif haldeki akut ve kronik infeksiyonlar, yoğun alkol kullananlar ve vücut kitle indeksi (VKİ)>35kg/m² olan morbid obesiteli hastalar çalışma dışında bırakıldı. Proliferatif retinopatisi olan diabetik hastalarda Valsalva manevrası kontrendike olduğundan, bu vakalarda çalışmaya alınmadı. Vakaların metabolik kontrollerini değerlendirmek için, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Laboratuvarı'nda Biosistem gliko hemoglobin (HbA1c) kiti kullanılarak mikrokolon yöntemi ile HbA1c değerleri (normal değeri:%4.2-6.2) incelendi.

Kardiyovasküler otonom refleks testlerinin uygulanması sonucunda otonom nöropatisi olan 19 diabetik hasta (9 kadın ve 10 erkek), otonom nöropatisi olmayan 6 diabetik hasta (2 kadın ve 4 erkek) ve 15 kontrol vakasından (7 kadın ve 8 erkek) meydana gelen 3 ana grup oluşturuldu. Ortalama yaş otonom nöropatili diabetik

hastalarda 51.16 ± 8.0 , otonom nöropatisiz diabetik hastalarda 56.57 ± 7.6 , kontrol grubunda 49.73 ± 9.6 bulundu ($p=0.373$).

ÇALIŞMANIN YÜRÜTÜLMESİ

Çalışmaya alınma kriterlerine göre incelenen diabetik ve kontrol grubu vakalarında 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi yapılarak hipertansiyonun olmadığı ve uygulanan efor testi ile iskemik kalp hastalığının bulunmadığı tespit edildi. Ardından sabah saatlerinde çağrılan vakalar ½ saatlik dinlenme süresinden sonra QT ve QTc dağılımının hesaplanması için 6 kanallı elektrokardiyografi aleti (Schiller Ag CS-6/12C/Z Seri No:900339) ile EKG'leri çekildi ve daha sonra kardiyovasküler otonom refleks testleri uygulandı.

KARDİOVASKÜLER OTONOM FONKSİYON TESTLERİ

1. VALSALVA MANEVRASINA KALP HIZI YANITI

Vaka önce 15 dakika oturur pozisyonda dinlendirildi. Test sırasında özel olarak hazırlanmış sfigmomonometreye bağlanmış ağızlıktan 40mmHg'lik basınçla, 10-15sn süresince zorlu ekspirasyon yaptırıldı. Manevra sırasında ve sonrasında EKG kaydı yapıldı. Test bitiminden sonraki en uzun RR mesafesinin (genelde 20. vuru), manevra sırasındaki en kısa RR mesafesine oranı "Valsalva oranı" olarak değerlendirildi.

2. DERİN İNSPİRASYONDA KALP HIZI DEĞİŞİMİ

Vaka oturur pozisyonda iken dakikada altı kez (5sn inspirasyon, 5sn ekspirasyon) derin inspirasyon ve derin ekspirasyon yaptırıldı. Bu esnada çekilen EKG'den ardarda gelen üç solunum siklusunun herbirindeki maksimum ve minimum kalp hızlarının farkı hesaplanarak ortalaması alındı.

3. AYAĞA KALKMAYA KALP HIZI YANITI

Vaka yatar pozisyonda iken sürekli EKG kaydı yapıldı. Hasta yardımsız ayağa kalktıktan sonra hemen süre başlatıldı ve EKG çekimine devam edildi. 30.vurunun R-R mesafesinin, 15.vurudaki R-R mesafesine ($30/15$) oranı hesaplandı.

4. AYAĞA KALKMAYA KAN BASINCI YANITI

Vakanın bir süre yatar pozisyonda sakin olarak dinlenmesi sağlandı ve kan basıncı aneroid monometre ile ölçüldü. Yardımsız olarak ayağa kaldırılan hastanın ayaktaki tansiyonu bir dakika ara ile 5 dakika takip edildi. Sistolik kan basıncı farkı değerlendirilmeye alındı.

5. İZOMETRİK EGZERSİZE KAN BASINCI YANITI

Vakanın oturur pozisyonda handgrip dinamometresi ile maksimum istemli kontraksiyon kapasitesi saptandı. Ardından maksimum değer in %30'u ile egzersiz 5 dakika süreyle diğer koldan kan basıncı dakikada bir ölçüldü. Teste başlamadan önceki diastolik kan basıncı ile test biterken ölçülen diastolik kan basıncı farkı hesaplanıp değerlendirildi.

TEST SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kardiyovasküler otonom nöropatiye ait beş testin sonuçları Tablo VI'ya göre değerlendirildi.

Test sonuçlarına göre normal, sınırda ve anormal olmasına göre sırasıyla 0, 1, 2 skorları verildi. Bu skorların toplamı ile de hastanın "otonom skoru" elde edildi. 0-10 arasında elde edilen değerlere göre otonom bozukluğun şiddeti belirlendi. 0-1 arası normal, 2-4 arası sınırda, 5-7 arası erken tutulum ve 8-10 arası ağır tutulum olarak değerlendirildi.

QT DAĞILIMI

Tüm diabetik ve kontrol grubunun istirahatteki EKG kaydı (6 kanallı, 100mm/sn ve 2mV) yapıldı. Tüm EKG'lerden QT süresi ve Bazzet formülü kullanılarak kalp hızına göre düzeltilmiş QT süresi (QTc) hesaplandı. QT dağılımı (QTd) ise çekilen EKG'de en uzun ve en kısa QT aralığı arasındaki fark ölçülerek hesaplandı. Maksimal QT ve minimal QT değerleri kalp hızına göre düzeltilerek düzeltilmiş QT dağılımı (QTcd) bulundu. Değerlerin daha kolay incelenmesi için QT süreleri milisaniye (msn) olarak verildi.

VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Veriler sayısal ve kategorik olarak ayrıldıktan sonra IBM uyumlu bir bilgisayarda SPSS for Windows release 7.5 programı (lisans kodu:30774 68082 95980 31212 6889 2712) kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Kategorik verilerin dağılımı (%) olarak, sayısal verilerin dağılımı ortalama (\pm) standart sapma olarak ifade edildi. Analiz yöntemi olarak "Anova Post – Hoc Tukey " testi kullanıldı. P değeri 0.05'ten büyük olanlar anlamsız kabul edildi.



BULGULAR

KLİNİK ÖZELLİKLER

Çalışmamıza alınan 25 diabetik vakaya uygulanan kardiyovasküler refleks testleri sonucunda elde edilen değerlere göre otonom nöropati tespit edilenler (otonom skor değeri 5-10 arası olanlar) ve otonom nöropati tespit edilmeyenler (otonom skor değeri 0-4 arası olanlar) olarak iki grup oluşturuldu. Buna göre otonom nöropati tespit edilen 19 diabetik hasta (9 kadın, 10 erkek) , otonom nöropati tespit edilmeyen 6 diabetik hasta (2 kadın, 4 erkek) ve 15 gönüllü sağlıklı kontrolden (7 kadın, 8 erkek) oluşan üç grup meydana geldi.

Ortalama (ort.) yaş (yıl olarak) otonom nöropatili diabetik hastalarda 51.16 ± 8.0 , otonom nöropatisiz diabetik hastalarda 56.57 ± 7.6 , kontrol grubunda 49.73 ± 9.6 olarak tespit edildi. Üç grubun yaş ortalamaları arasında anlamlılık tespit edilmedi ($p=0.373$).

Otonom nöropatili hastalarda diabetes mellitus süresi (yıl olarak) ort. 9.84 ± 4.6 yıl iken, otonom nöropati saptanmayanlarda 7.33 ± 3.4 yıl olarak bulundu. Bu iki grubun otonom skorları ile diabet süreleri arasında anlamlılık tespit edilmedi ($p=0.199$).

Otonom nöropatili diabetiklerde ort. SKB 122.63 ± 12.8 mmHg, otonom nöropati tespit edilmeyen diabetiklerde 120.83 ± 12 mmHg, kontrol grubunda 120.00 ± 10.00 mmHg olarak saptandı ve her üç grubun arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.89$, $p=0.442$, $p=0.901$).

Otonom nöropatili grupta ort. DKB 72.6 ± 7.3 mmHg, otonom nöropatisiz grupta 74.16 ± 9.1 mmHg, kontrol grubunda 75.66 ± 5.9 mmHg idi. Her üç grubun ortalama diastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak farklılık tespit edilmedi ($p=0.943$, $p=0.988$, $p=0.794$).

Otonom nöropatili grubun vücut kitle indeksi (kg/m^2) $26,47\pm 3,5$, otonom nöropatisiz grubun $27,5\pm 2,07$ ve kontrol grubunun $24,66\pm 2,46$ olup aralarında belirgin anlamlılık bulunmadı ($p=0,751$, $p=209$, $p=143$).

HbA1c değerleri (%) ise otonom nöropatili grupta $8,9\pm 2,1$ ve otonom nöropatisiz grupta $9,6\pm 2,3$, kontrol grubunda ise $5,4\pm 0,93$ olarak tespit edildi. Otonom nöropatili ve nöropatisiz grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,698$). Diabetik gruplar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise arasında ise istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p=0,001$, $p=0,001$).

Grupları oluşturan olguların yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, diabet süresi, vücut kitle indeksi ve HbA1c dağılımları Tablo-VIII, Tablo-IX, Tablo-X'da gösterilmektedir. Her üç grubun ortalama değerlerinin karşılaştırılması Tablo-XI'de gösterilmektedir.

TABLO-VIII: Otonom nöropatili diabetik hastalarda cinsiyet, yaş, diabet süresi, kan basıncı dağılımı, vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeylerinin dağılımı.

İSİM	Cinsiyet		YAŞ	DİABET SÜRESİ (yıl)	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	VKİ (kg/m^2)	HbA1c (%)
	(K=Kadın E=Erkek)							
HŞ	K		50	11	125	70	28	7.5
ŞA	K		65	13	125	60	25	9.8
FA	K		56	7	110	65	25	7.6
SG	K		52	6	140	80	32	10.2
ET	K		63	9	100	60	27	11.7
SE	K		63	5	140	75	24	5.9
GK	K		61	15	120	80	30	11.3
AT	K		53	12	145	80	27	6.3
ME	K		50	6	130	80	29	9.3
MK	E		50	10	140	80	25	11.3
FB	E		52	8	120	75	28	5.3
HT	E		67	15	120	70	26	10.4
MP	E		46	6	110	70	34	7.1
KH	E		44	6	130	80	23	9.4
OA	E		52	5	110	70	26	8.1
MS	E		54	10	110	70	18	11.9
SY	E		69	16	110	60	23	12
ŞG	E		68	22	130	80	24	7.1
YA	E		60	5	115	75	29	10.8
(Ort± St.S.)	%52.6 E %47.4 K		56.7±7.6	9.8±4.6	122.63±12.8	72.6±7.3	26.47±3.5	8.9±2.1

TABLO- IX : Otonom nöropati tespit edilmeyen diabetik hastalarda cinsiyet, yaş, diabet süresi, kan basıncı ve HbA1c düzeylerinin dağılımı.

İSİM	Cinsiyet		YAŞ	DIABET				
	(K=Kadın E=Erkek)			SÜRESİ (yıl)	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	VKİ (kg/mm ²)	HbA1c (%)
FK	K		65	10	100	60	28	10.3
ST	K		50	6	115	70	30	7.8
HK	E		52	6	130	80	28	14
MT	E		51	5	130	80	25	9.1
ÖÇ	E		40	4	120	70	29	7.7
RA	E		49	5	130	85	25	8.9
(Ort.± St.S.)	%33.3 K %66.7 E		51.16±3.2	7.3±3.4	120.83±12	74.16±9.1	27.5±2.0	9.6±2.3

TABLO-X: Kontrol grubunun cinsiyet, yaş, kan basıncı, vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeylerinin dağılımı.

İSİM	CİNSİYET		YAŞ	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	VKİ (kg/m ²)	HbA1c (%)
	(E=Erkek K=Kadın)						
ÜÇ	K		45	110	70	19	5.8
NI	E		50	120	80	29	6
KC	E		40	130	80	26	4.8
NK	E		45	130	80	27	7
NA	E		69	130	80	25	5.7
CU	E		52	120	70	24	4
FP	K		40	120	80	25	4.9
HI	K		43	100	70	24	6.6
ZZ	K		58	130	85	26	4.2
FD	K		40	110	65	25	6.6
AK	K		58	130	80	25	4.3
IE	E		40	120	70	26	5.4
İF	E		67	110	80	20	6.2
FU	E		52	130	70	24	4.9
SG	K		47	110	75	25	5.1
(Ort.±St.S.)	%46.6 K %53.4 E		49.73±9.6	120.00±10	75.66±5.9	24.66±2.4	5.4±0.93

TABLO- XI: Üç grubun sayı, cinsiyet, yaş, diyabet süresi, kan basıncı, vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeylerinin karşılaştırılması.

	Otonom nöropati (+) olanlar	Otonom nöropati (-) olanlar	Kontrol grubu
Hasta Sayısı	19	6	15
Kadın	9	2	7
Erkek	10	4	8
Ortalama Yaş	56.7±7.6	51.16±8.0	49.73±9.6
Ort. Diyabet Süresi (yıl)	9.8±4.6	7.3±3.4	—
Ort. SKB (mmHg)	122.63±12.8	120.83±12.00	120.00±10.00
Ort. DKB (mmHg)	72.6±7.3	74.16±9.1	75.66±5.9
Ort. VKİ (kg/m ²)	26.47±3.5	27.5±2.0	24.66±2.46
Ort. HbA1c (%)	8.9±2.1	9.6±2.3	5.4±0.93

KARDİOVASKÜLER REFLEKS TESTLERİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Her üç gruba kardiyovasküler refleks testlerinin beşi de uygulanarak diyabetik otonom nöropati düzeyleri tespit edildi.

Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı (atım/dk) test sonuçlarının ortalama değerleri, otonom nöropatili diyabetik grupta 1.00±0.2, otonom nöropatisiz grupta 0.98±0.1, kontrol grubunda 1.04±0.12 olarak saptandı. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi (p=0.96, p=0.84, p=0.87).

Derin solunuma kalp hızı yanıtı (atım/dk) test sonuçları, otonom nöropatili grupta ort. 6.94±2.4, otonom nöropatisi olmayan grupta 11.00±6.06 ve kontrol grubunda 15.66±5.4 idi. Bu sonuçlara göre diyabetik gruplar arasında belirgin fark bulunmadı (p=0.13). Kontrol grubu ile otonom nöropati tespit edilen grup arasında ise ileri derece anlamlılık olduğu saptandı (p<0.0001).

Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı (atım/dk) test sonuçlarının ortalamaları ise, otonom nöropatili grupta 1.14±0.17, otonom nöropati tespit edilmeyen grupta 1.40±0.16, kontrol grubunda 1.46±0.41 olarak bulundu. Diyabetik gruplar arasında belirgin anlamlılık tespit edilmediği halde, kontrol grubu ile otonom nöropati tespit edilen grup arasında anlamlı fark tespit edildi (p=0.159, p=0.009).

Sempatik sinir sistemine ait olan testlerden ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı (atım/dk) değerlendirildiğinde, otonom nöropatili diabetiklerde ort.18.15±15.2, otonom nöropatisiz diabetiklerde ort. 12.5±4.1 ve kontrol grubunda 10.00±5.00 olarak bulundu. Her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (p=0.534, p=0.889, p=102).

İzometrik egzersize kan basıncı yanıtının (mmHg) ortalamaları değerlendirildiğinde, otonom nöropatili grupta 12.8±7.1, otonom nöropatisiz grupta 17.6±4.0 ve kontrol grubunda 17.1±3.6 olarak bulundu. Her üç grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.183, p=0.979, p=0.09).

Her üç gruba ait kardiyovasküler otonom refleks test sonuçları Tablo-XII, Tablo-XIII, Tablo-XIV ve ortalamalarının karşılaştırılması Tablo-XV'de gösterilmektedir.

TABLO-XII: Otonom nöropatili diabetik hastalarda kardiyovasküler refleks testlerinin sonuçları.

İSİM	Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı (atım/dk)	Derin solunuma kalp hızı yanıtı (atım/dk)	Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı (atım/dk)	Ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı (atım/dk)	İzometrik egzersize kan basıncı yanıtı (mmHg)
HŞ	1	2	1	30	10
ŞA	1	5	1.14	10	10
FG	1	5	1.5	50	10
SG	1	8	1.06	10	20
ET	1	8	1.15	20	20
SE	0.97	6	1.06	10	15
GK	1.03	3	1.15	20	15
AT	1	10	1.23	10	10
ME	0.94	7	1.21	20	30
MK	1.01	8	1	60	20
FP	0.95	6	1.05	10	20
HT	1.02	11	1	0	10
MP	1	8	1	10	10
KH	1	10	1.06	15	15
OA	1.05	7	1.02	5	0
MS	1	7	1.36	25	0
SY	1.1	10	1.05	0	10
ŞG	1.01	4	1.1	20	10
YA	0.97	7	1.6	20	10
(Ort.± St.S.)	1.00±0.2	6.94±2.4	1.14±0.17	18.15±15.2	12.8±7.1

TABLO-XIII: Otonom nöropatisi olmayan diabetik hastalarda kardiyovasküler refleks testlerinin sonuçları.

İSİM	Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı (atım/dk)	Derin solunuma kalp hızı yanıtı (atım/dk)	Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı (atım/dk)	Ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı (mmHg)	İzometrik gzersize kan basıncı yanıtı (mmHg)
FK	1.05	3	1.31	10	20
ST	1.06	15	1.2	15	20
HK	1	11	1.26	20	16
MT	0.96	13	1.5	10	20
ÖÇ	0.79	19	1.6	10	20
RA	1.03	5	1.53	10	10
(Ort± St.S.)	0.98±0.1	11.00±6.06	1.40±0.16	12.5±4.1	17.6±4.0

TABLO-XIV: Kontrol grubunun kardiyovasküler refleks testlerinin sonuçları.

İSİM	Ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı (atım/dk)	Derin solunuma kalp hızı yanıtı (atım/dk)	Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı (atım/dk)	Ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı (mmHg)	İzometrik egzersize kan basıncı yanıtı (mmHg)
ÜÇ	1.01	12	2.2	10	20
NI	1	24	2.5	10	20
KC	0.95	18	1.31	10	15
NK	1	21	1.38	10	18
NA	1.06	17	1.15	20	15
CU	1.02	11	1.41	10	20
FP	1.05	11	1.12	10	20
HI	1.46	15	1.2	10	20
ZZ	1.01	13	1.29	10	15
FD	1.06	21	1.76	5	15
AK	1.02	10	1.15	10	25
İE	1.03	15	1.23	5	15
İF	1.01	6	1.8	0	12
FU	0.93	25	1.17	20	15
SG	1.06	16	1.23	10	12
(Ort±St. S.)	1.04±0.12	15.66±5.4	1.46±0.41	10.00±5.00	17.1±3.6

TABLO-XV: Üç grubun kardiyovasküler refleks test ortalamalarının karşılaştırılması.

	Otonom Nöropati (+) grup (n=19)	Otonom Nöropati (-) grup (n=6)	Kontrol grubu (n=15)
*Ayağa kalkmaya			
kalp hızı yanıtı (atım/dk)	1.00±0.2	0.98±0.1	1.04±0.12
*Derin solunuma			
kalp hızı yanıtı (atım/dk)	6.94±2.4	11.00±6.06	15.66±5.4
*Valsalva manevrasına			
kalp hızı yanıtı (atım/dk)	1.14±0.17	1.40±0.16	1.46±0.41
*Ayağa kalkmaya			
kan basıncı yanıtı (mmHg)	18.15±15.2	12.5±4.1	10.00±5.0
*İzometrik egzersize			
kan basıncı yanıtı (mmHg)	12.8±7.1	17.6±4	17.1±3.6

Tablo-XVI'da ise istatistiksel olarak kontrol grubuna göre otonom nöropati testlerinde anlamlı farklılık gösteren Valsalva manevrası ve derin solunuma kalp hızı yanıtı testlerinin normal, sınırda ve anormal değerlerine göre gruplar arası dağılımları gösterilmektedir.

TABLO-XVI: Valsalva oranı ve derin solunuma kalp hızı yanıtı test sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması.

	Otonom Nöropati (+) grup (n=19)	Otonom Nöropati (-) grup (n=6)	Sağlıklı grup (n=15)
• Valsalva Manevrası			
Anormal	10 (% 53)	----	----
Sınırda	3 (%16)	1 (%16)	5 (%33)
Normal	6 (%31)	5 (%84)	10 (%67)
• Derin Solunuma kalp hızı yanıtı			
Anormal	18 (%95)	2 (%33)	2 (%13)
Sınırda	1 (% 5)	2 (%33)	4 (%27)
Normal	---	2 (%33)	9 (%60)

Otonom skor ise otonom nöropati tespit edilen grupta (otonom skor değeri 5-10 arası olanlar) ortalama 6.7 ± 1.2 , otonom nöropati tespit edilmeyen (otonom skor değeri 0-4 arası olanlar) diabetiklerde 3.3 ± 1.0 ve kontrol grubunda 2.5 ± 0.9 olarak bulundu. Otonom nöropatili grup ile otonom nöropati bulunmayan ve sağlıklı grup arasında otonom skor açısından anlamlı bir farklılık saptanmış olup ($p<0.0001$), otonom nöropati tespit edilmeyen grup ile sağlıklı grup arasında belirgin bir fark bulunmamıştır ($p=0.311$).

Tablo-XVII'de gösterildiği gibi diabet süreleri ile otonom skorlar karşılaştırıldığında ise belirgin bir korelasyon saptanmadı ($p=0.223$).

TABLO- XVII: Otonom nöropati saptanan ve saptanmayan iki grup arasındaki diabet süresi ve otonom skorlarının karşılaştırılması.

	Otonom Nöropati (+) grup (n=19)	Otonom Nöropati (-) grup (n=6)	Kontrol grubu (n=15)
Otonom skor	6.7 ± 1.2	3.3 ± 1.03 ($p<0.0001$)	2.5 ± 0.9 ($p=0.311$)
DM süresi (yıl)	9.8 ± 4.6	7.3 ± 3.4 ($p=0.223$)	----

QT DAĞILIMI VE QTc DAĞILIMI SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Otonom nöropatili diabetiklerde QT dağılımı (msn) ort. 53.05 ± 6.6 , otonom nöropatisiz diabetiklerde ort. 40.5 ± 15.4 , kontrol grubunda ort. 24.6 ± 7.26 bulundu. QT dağılımının otonom nöropatili grupta diğer iki gruba göre istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlılık gösterdiği tespit edildi ($p=0.005$, $p<0.0001$). Otonom nöropati tespit edilmeyen diabetiklerde de QT dağılımı kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p=0.01$).

QTc dağılımının (msn) ortalama değerleri, otonom nöropati tespit edilenlerde 60.05 ± 6.09 , otonom nöropatisiz diabetiklerde 46.16 ± 16.6 ve kontrol grubunda 27.2 ± 7.39 idi. QTc dağılımının da gruplar arası sonuçları QT dağılımına benzer

özellikler göstermekteydi. Otonom nöropatili grupta diğer iki gruba göre anlamlı derecede yükseklik saptanırken ($p<0.01$, $p<0.0001$), otonom nöropati bulunmayan diabetiklerde kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.001$).

Araştırmamızdaki her üç gruptaki QT dağılımı ve QTc dağılımı Tablo-XVIII , Tablo-IXX, Tablo-XX ve her üç grubun ortalamalarının karşılaştırılması Tablo-XXI'de gösterilmektedir.

TABLO- XVIII : Otonom nöropatili grupta QT ve QTc dağılımları.

İSİM	QT DAĞILIMI (msn)	QTc DAĞILIMI (msn)
HŞ	64	67
ŞA	63	53
FG	44	67
SG	48	52
ET	40	45
SE	57	65
GK	63	67
AT	53	59
ME	50	58
MK	47	55
FP	50	57
HT	54	59
MP	56	62
KH	53	64
OA	50	59
MS	50	62
SY	58	67
ŞG	60	66
YA	48	57
(Ort.±St.S.)	53.05±6.6	60.05±6.09

TABLO-XIX: Otonom nöropati saptanmayan diabetiklerde QT ve QTc dağılımları.

İSİM	QT DAĞILIMI (msn)	QTc DAĞILIMI (msn)
FK	40	42
ST	54	65
HK	16	22
MT	30	33
ÖÇ	46	57
RA	57	58
(Ort.St. S.)	40.5±15.4	46.16±16.6

TABLO-XX: Kontrol grubunun QT ve QTc dağılımları.

İSİM	QT DAĞILIMI (msn)	QTc DAĞILIMI (msn)
ÜÇ	27	33
NI	23	21
KC	43	44
NK	30	34
NA	20	27
CU	27	26
FP	33	38
HI	20	21
ZZ	15	19
FD	14	17
AK	23	25
İE	28	30
İF	21	23
FU	21	25
SU	24	26
(Ort.±St.S.)	24.6±7.26	27.2±7.39

TABLO-XXI: Üç grubun QT ve QTc dağılımlarının karşılaştırılması.

	Otonom Nöropati (+) grup	Otonom Nöropati (-) grup	Kontrol Grubu
QT DAĞILIMI	53.05± 6.6	40.5±15.4	24.6±7.26
QTc DAĞILIMI	60.05±6.09	46.16±16.6	27.2±7.39

TARTIŞMA

İnsülinin rölatif veya mutlak yetersizliği sonucu oluşan hiperglisemi, akut komplikasyonların yanı sıra retina, böbrek ve sinirlerde hasar meydana getiren kronik bir metabolizma hastalığı olan diabetes mellitus'a neden olur. İnsülinin keşfinden sonra etkin şekilde tedavide kullanılmasıyla son yıllarda akut komplikasyonlara göre kronik komplikasyonların oranında belirgin bir artış olmuştur. Günümüzde ise yoğun insülin tedavisi ile kronik komplikasyonların oluşumu ve progresyonu yavaşlatılmaya çalışılmaktadır (1, 8, 16).

Diabetes mellitus periferik sinirlerde belirgin bir hasar meydana getirirken somatik duysal sinirleri ve otonom sinir sistemini de etkilemektedir. Genellikle otonom nöropati periferik nöropatiden sonra gelişir (44). Bundan dolayı çalışmamızda periferik nöropatisi olan 25 diabet olgusunda kardiyak otonom nöropatiyi çalıştık. Diabetik nöropati prevalansı, ortak tanı kriterlerinin halen tam olarak tanımlanmamış olmasından dolayı çeşitli çalışmalar sonucunda %10-90 gibi geniş aralıkta verilmektedir (6). Yine diabetik hastalarda otonom sinir sistemine ait hasar sık ve yaygın olmakla birlikte, bu hastalarda otonom hasara bağlı semptomlar son derece azdır. Bu nedenle diabetik otonom nöropati prevalansı da %10-90 gibi geniş bir yelpazede değişmektedir (7). Ewing ve Clarke (57), otonom sinir hasarının klinikte ayakta terleme kaybı, impotans ve mesane disfonksiyonu ile başlayıp kardiyovasküler reflekslerde anormalliklerle ilerleme göstererek sonunda semptomatik postural hipotansiyon, bedenin üst kısmında terleme bozukluğu, gastroparezi, diare ve mesane atonisi ile sonuçlandığını ileri sürmüşlerdir. Buna rağmen refleks kompensatuar mekanizmalar sayesinde otonom disfonksiyona bağlı semptomlar uzun süre aşikar hale gelemezler. Bu nedenle özellikle son iki dekadtır diabetik populasyonun yaklaşık %40'ında kardiyovasküler sisteme ait hasarın ortaya

konmasından sonra otonom nöropatiyi ortaya koymak için kardiyovasküler refleks testleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu şekilde semptomu olmayan vakalarda da otonom disfonksiyonu erken dönemde tespit etmek mümkün olmaktadır (8). Kardiyovasküler refleks testlerinin tanısal değerinden başka, hastalığın seyrini ve tedavinin etkinliğini değerlendirme açısından da büyük önemi bulunmaktadır. Semptomatik vakaların beş yıllık mortalite oranının %50'e dek yükseldiğini bildiren çalışmalar olduğu gibi, son dönemlerde yayınlanan ve on yıllık bir izlem sonucunda bu oranın asemptomatik vakalar için %10, semptomatik vakalar içinse %27 olduğunu gösteren bir çalışma da mevcuttur (46). Ayrıca özellikle semptomatik hastalarda sıklıkla genel anestezi sırasında ani kardiyovasküler arrest oranında artış olduğu ve operasyon sırasında daha sık müdahale edildiği bildirilmiştir (67).

Otonom sinir sistemi; periferik vasküler rezinstansı düzenler ve nörohümorale uyarılarla kalbin hızını ve kasılma gücünün en uygun şekilde devam etmesini sağlar. Otonomik kontrolde meydana gelecek bir değişiklik anormal kalp fonksiyonuna neden olur. Otonom sinir sistemi parasempatik ve sempatik sinir sisteminin refleks yanıtlarından oluşan kompleks bir sistem olsa da, çoğu yazar kalp hızının ağırlıklı olarak kardiyak parasempatik, kan basıncı değişikliklerinin de ekstrakardiyak sempatik sinir sistemi ile kontrol edildiğini kabul etmektedir. Aslında kardiyovasküler refleks testlerinde parasempatik ve sempatik sistem birlikte uyarılmaktadır. Klinik kolaylık açısından testler parasempatik ve sempatik test olarak ayrılrsa da fizyolojik mekanizmalar içiçedir (75, 87). Diabetiklerde otonom nöropati gelişimi sırasında genellikle parasempatik sinir sistem önce tutulur. Bu nedenle kardiyovasküler refleks testlerinde önce kalp hızı yanıtı ile ilişkili testler bozulur. Ardından tabloya kan basıncı yanıtlarında anormallikler ilave olur. Bazense her iki sistem aynı anda bozulabilir. Sebep olarak, kardiyak vagal liflerin genellikle sempatik liflerden uzun olması nedeniyle daha önce etkilendiği veya kalp hızı testlerinin kan basıncı testlerinden daha sensitif olduğu öne sürülmektedir (87).

1996'da Töyry ve arkadaşlarının (59), 133 NIDDM'li ve 144 sağlıklı kontrolü on yıl boyunca izledikleri bir çalışmada, diabetik vakalarda parasempatik nöropati gelişme sıklığı başlangıçta %4.9, 5 yıl sonra %19.6, 10 yıl sonra ise %65 olarak bulunurken, kontrol vakalarında başlangıçta %2.2, 5 yıl sonra %8.5, 10 yıl sonra %28 olarak saptanmıştır. Sempatik nöropati gelişme sıklığı ise diabetiklerde 5 yılda %6.8,

10 yılda ise %24, kontrol grubunda 5 yılda %5.6, 10 yılda %9 olarak saptanmıştır. Parasempatik nöropatili grupta kardiyovasküler nedenlerden ölüm oranı yüksek bulunmuştur. Ayrıca NIDDM'de gelişen otonom nöropatinin diabet süresi ve kötü glisemik kontrolle ilerleme gösterdiği tespit edilmiştir.

Otonom nöropati gelişiminde rol oynayan fizyopatolojik mekanizmaların karışık olmasından dolayı otonom nöropatiyi tespit etmeye yönelik pek çok çalışma yapılmıştır. 1988'de Amerikan Diabet Birliği ile Amerikan Nöroloji Akademisi'nin aldıkları bir karara göre otonom disfonksiyonun değerlendirilmesinde Valsalva manevrasına, derin solunuma, ayağa kalkma manevrasına kalp hızı yanıtı, ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı, sıcağa veya asetilkoline karşı terleme yanıtının kullanılması uygun görülmüştür (88). Bugünse çeşitli çalışmalarda kullanılan beş testin duyarlılıklarının farklı olmasına karşın, otonom hasarda etkilenen sempatik ve parasempatik fonksiyonu eşit ölçüde ortaya koyduğu ve kardiyovasküler reflekslerdeki anormallikler ile diğer sistemlerdeki hasarlar arasında iyi bir korelasyon sağladıkları gösterilmiştir (57).

Derin solunuma kalp hızı yanıtı testi çoğu çalışmada en duyarlı test olarak bulunmuştur (46, 89, 90). Bergtröm ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada (91), 51 NIDDM vakası incelenmiş ve 25 vakada otonom nöropati tespit edilmekle beraber bunların 18'inde (%72) en erken bozulan derin solunuma kalp hızı yanıtı testi olduğu gösterilmiştir.

Biz yürüttüğümüz çalışmada tüm gruplara kardiyovasküler refleks testlerinin beşini de kullanarak (derin solunuma kalp hızı yanıtı, Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı, ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı, ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı, izometrik egzersize kan basıncı yanıtı) diabetik otonom nöropati varlığını tespit etmeye çalıştık. 25 NIDDM vakasının 19'unda (%76) otonom nöropati varlığını tespit ettik. Bunlarda 5'i (%26.3) ağır otonom nöropati, 14'ü (%73.7) erken otonom nöropati tutulumu göstermekteydi. Testleri uygulamadan önce hastalara ayrıntılı bilgi verilmesine rağmen, test sırasındaki vakayla kooperasyon, kişinin o anki emosyonel durumu ve sosyokültürel düzeyi, ortamın özellikleri sonuçları yakından etkilemektedir.

Daha önceki çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da derin solunuma kalp hızı yanıtını inceleyen testin en erken bozulan test olduğunu bulduk. Özellikle 5 yıl ve üzerinde diabet süresi olan, periferik polinöropatisi klinik muayene veya

laboratuvar tetkiki ile gösterilmiş vakaları çalışmamıza aldığımız için otonom nöropatisi mevcut olan tüm diabetiklerin %94.9' da derin solunuma kalp hızı yanıtının anormal olduğunu tespit ettik. Bu oran otonom nöropatisi olmayan diğer grupta %33 oranında, kontrol grubunda %13.3 oranında olup, derin solunuma kalp hızı yanıtı testi otonom nöropatili grupta kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak bozulmuştur ($p<0.0001$, Tablo-XVI).

Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtını otonom nöropatili diabetiklerde %53 oranında anormal yanıt olarak tespit edilirken, otonom nöropatisiz grupta %16.6 oranında sınırdaki bozukluk tespit edildi. Bu grupta anormal yanıt bulunmadı. Kontrol grubunda ise %33.3 oranında sınırdaki bozulmuş yanıt bulundu (Tablo-XVI). Kontrol grubunda, otonom nöropati olmayan diabetik gruptan daha fazla oranda bozulmuş yanıt bulunması, Valsalva manevrası testinin kişiye bağlı, çok da duyarlı olmayan bir test olduğunu bize düşündürmektedir.

Diğer üç testte gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu sonuçlar refleks testlerinin daha önce kullanıldığı çalışma sonuçları ile benzer bulundu (59).

Bazı yazarlar **diabet süresi** ile otonom nöropatinin oluşumu ve prognozu arasında belirgin korelasyon saptamışlardır (87). Fakat özellikle NIDDM hastalarının teşhis sırasındaki diabet yaşları her zaman hastalığın başlama zamanını göstermediği için bu korelasyonu kurmak güçtür. Bizim çalışmamızda da diabet süresi ile otonom nöropati varlığı ve şiddeti arasında ilişki saptanmamıştır. Bergström ve arkadaşlarının (91) yaptıkları bir çalışmada da, diabet süresi ile otonom nöropati varlığı arasında bağlantı saptanmamış olup, bunu diabetin gerçek başlangıç döneminin bilinmemesi ile açıklamışlardır. Veglio ve arkadaşlarının (58) 221 NIDDM hastası ile yaptığı diğer bir çalışmada, diabet süresi ile otonom nöropati varlığı oranında belirgin korelasyon saptanmamışken, sadece kalp hızı testleri ile diabet süresi arasında ilişki tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise otonom nöropatili grupta diabet süresi ile kalp hızı testlerinden sadece ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı arasında istatistiksel anlamlılık tespit ettik ($p=0.046$).

Yine çalışmamızda, **metabolik kontrol** ile otonom nöropati arasındaki ilişkiyi incelediğimizde otonom nöropatili grup ile otonom nöropati tespit edilmeyen grup arasında HbA1c değerleri incelendiğinde belirgin fark saptamadık. Kontrol grubu ile

subkutan insülin infüzyonu ile iyi bir metabolik kontrol sağlandığında otonom nöropati test sonuçlarında belirgin düzelme olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (92).

Bir çalışmada (91), **vücut kitle indeksi** otonom nöropatili grupta otonom nöropatisiz gruba göre daha yüksek saptanmış olup , bunun özellikle ekspirasyon sırasında refleks sisteminin yeterince uyarılamamasından kaynaklandığı ifade edilmiştir. Fakat bizim çalışmamızda vücut kitle indeksi ile derin solunum testi arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamıza alınan kişiler arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Veglio ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da (58), VKİ ile otonom nöropati gelişimi arasında korelasyon saptanmamıştır.

Kardiyak otonom nöropatinin ani ölüm ve ciddi aritmilerde rol oynadığı bugün bilinmektedir. Ventriküllerde meydana gelen bölgesel repolarizasyon değişiklikleri aritmi gelişimi için bir risk faktörüdür (93). Ventriküler repolarizasyon ve depolarizasyonun göstergesi olan QT intervalinin konjenital sebeplerle veya miyokard infarktüsü sonrasında uzadığının saptanması ve ardından ani ölüm ve aritmilerin bu grup hastada yüksek bulunması QT interval süresini etkileyen faktörlere dikkati çekmiştir (94). Kronik kalp yetmezliğinde görülen ani ölümlerle de artmış QT dağılımı arasında yakın ilişki saptanmıştır (95). Bugün QT intervalinin çeşitli ilaçlar, elektrolit dengesizliği yanısıra otonom nöropatiden de etkilendiği bilinmektedir. Otonom fonksiyondaki değişimler hem indirekt olarak kalp hızını hem de direkt olarak nöral ve reseptör düzeyinde miyokard hücrelerinde depolarizasyon ve repolarizasyonu etkilemektedir (93). Yakın zamanda da derivasyonlar arasında QT interval farklılıklarının ve kalp hızına göre düzeltilmiş QT dağılımının aritmi riskini daha iyi gösterdiği tespit edilmiştir. Bu bilgiler üzerine diabetiklerde gelişen otonom nöropati, tespit edilen otonom nöropatinin kardiyak etkileri ve hastaların prognozlarına etkilerini göstermek için çeşitli çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (94).

Wei ve arkadaşlarının (96) 1995' te yaptıkları bir çalışmada, 51 NIDDM vakası ve 11 kontrol vakasında beş kardiyovasküler refleks testi kullanılmış ve otonom nöropati tespit edilen 35 vakada QT dağılımı ve QTc dağılımının kontrollere göre belirgin derecede artmış olduğu gösterilmiştir. Yine nöropatisi olmayan gruba göre de otonom nöropatili grupta QT dağılımı ve QTc dağılımının daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.06). Kontrol grubu ile otonom nöropatisiz diabetikler arasında ise

anamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak diabetik otonom nöropatili hastalarda ventriküler repolarizasyonda heterojeniteyi gösteren QT dağılımının prognostik olarak kullanılabilceği saptanmıştır. Yine aynı çalışma da norepinefrin analogu olan I-123 metaiodobenzilguanidinin miyokard tarafından alınımının otonom nöropatili diabetiklerde artmış olduğu ama QT dağılımı ile arasında korelasyon saptanmadığı gösterilmiştir. Bu da bu iki bozukluğun farklı mekanizmalar ile ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bir başka çalışmada ise, otonom nöropatili diabetiklerde anormal miyokard kitlesini gösteren artmış I-123 metaiodobenzilguanidinin oranı ile QTc dağılımı ve kan basıncı arasında belirgin korelasyon saptanmıştır (10).

Sawicki ve arkadaşlarının (97) yakın dönemde yaptıkları bir çalışmada ise, 15 –16 yıl izlenen 216 NIDDM vakasının kardiyovasküler, serebrovasküler ve diğer nedenlerden dolayı ölen %73'ünde, önceden çalışılan QTc dağılımının tüm mortalite üzerinde bağımsız ve en önemli risk faktörü olduğu tespit edilmiştir.

Kahn ve arkadaşlarının (98) yaptıkları bir çalışmada, iskemik kalp hastalığı olmayan 17 otonom nöropatili ve 13 otonom nöropatisi olmayan IDDM vakasının istirahat ve egzersiz QTc interval ölçümleri kıyaslandığında otonom nöropatili hastalarda değerlerin diğer gruba göre anlamlı oranda ($p<0.0001$) uzadığı saptanmış ve aynı çalışmada QTc dağılımı ile otonom skor arasında da ilişki bulunmuştur.

Kirvela ve arkadaşlarının (94) yaptıkları diğer bir çalışmada ise , 13 diabetik nefropatili üremik hasta, 13 diğer nedenlere bağlı üremik hasta ve 12 kontrol vakasına kardiyovasküler refleks testleri uygulanmış ve QTc dağılımı hesaplanmış. QTc dağılımı diabetik üremik hastalarda 100 ± 37 msn, nondiabetik üremik hastalarda 51 ± 17 msn ve kontrol grubunda 29 ± 10 msn olarak bulunmuştur. Bu çalışmada diabetik nefropatili hastalarda ciddi otonom nöropati tespit edilmiş ve artmış QTc dağılımı ile uyumlu bulunmuştur. Sonuçta, diabetik üremik hastalarda artmış QTc dağılımı ve ciddi otonom nöropatinin kardiyak aritmiler için yüksek risk oluşturabileceği sonucuna varılmıştır.

Yaptığımız çalışmada otonom nöropati tespit edilen grupta **QT dağılımı** otonom nöropatisiz gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($53.0.5\pm 6.63$ msn, $p=0.01$, $p< 0.0001$). Otonom nöropatisiz grubun QT dağılımı ise (40.5 ± 15.46 msn), kontrol grubuna (24.6 ± 7.2 msn) göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0.001$).

QTc dağılımı sonuçları incelendiğinde ise QT dağılımı ile arasında paralellik saptandı. QTc dağılımı otonom nöropatili grupta otonom nöropatisiz grup ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek iken (60.05 ± 6.09 msn, $p=0.005$, $p < 0.0001$), otonom nöropatisiz hastalarda (46.16 ± 16.6 msn) sağlıklı gruba göre yüksek (27.2 ± 7.3 msn) saptandı ($p < 0.0001$). Çalışmamızda, Kahn ve arkadaşlarının (98) yaptıkları çalışmaya benzer sonuçlar elde ettik.

Yine çalışmamızda otonom nöropatili grupta QT dağılımı ve QTc dağılımı ile VKİ, HbA1c düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Diabet süresi ile QT dağılımı arasında anlamlı ($p=0.02$), QTc dağılımı arasında ise sınırdan anlamlı kabul edilebilir anlamlılık bulundu ($p=0.06$). Bu sonuçların diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü (10, 76). Bu da QT dağılımındaki bozukluğun kronik hipergliseminin yarattığı bir komplikasyon olarak değerlendirilebileceğini, diabet süresi arttıkça kardiyak nedenli aritmi ve ölüm riskinin artacağını göstermektedir. Otonom nöropatisi olmayan grupta ise QT dağılımı ve QTc dağılımı ile yaş, VKİ, HbA1c ve diabet süresi arasında belirgin korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda saptadığımız otonom nöropatili grubun **otonom skoru** 6.7 ± 1.2 , otonom nöropati tespit edilmeyen grubun 3.3 ± 1.0 ve kontrol grubunun ise 2.5 ± 0.9 olarak bulundu. Otonom nöropatili grup ile otonom nöropati saptanmayan grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.0001$). Otonom nöropati tespit edilmeyen grup ile kontrol grubu arasında ise fark bulunmadı ($p=0.311$).

Otonom skor ile otonom nöropati tespit edilen diabetik vakaların QT dağılımı ve QTc dağılımı arasında pozitif korelasyon vardı ($p=0.01$). Otonom nöropati olmayan ve kontrol grupları incelendiğinde ise otonom skor ile QT dağılımı ve QTc dağılımı arasında belirgin ilişki tespit edilmedi ($p=0.81$, $p=0.76$). Otonom skor ile QT dağılımı ve QTc dağılımı arasında lineer bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (76, 99). Bu da otonom nöropati ilerledikçe ventriküler repolarizasyonun da bozulduğunu göstermektedir. Bunun yanı sıra Bravenboer ve arkadaşlarının (76) yaptıkları bir çalışmada, otonom skor ile QTc dağılımı arasında belirgin bir korelasyon saptanmamıştır.

Bu sonuçlara dayanarak, otonom nöropati tespit edilmeyen grup ile kontrol grubunun otonom skoru arasında istatistiksel açıdan fark olmamasına rağmen, QT dağılımının bu iki grup arasında arasında anlamlılık göstermesinden dolayı, otonom

nöropatinin teşhisinde QT dağılımının kardiyak refleks testlerine göre daha duyarlı kalitatif bir yöntem olduğunu düşünüyoruz. QT dağılımı ve QTc dağılımının bozulması diabet süresi ile de korelasyon göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda tespit ettiğimiz otonom nöropatili grubun otonom skoru ile QT dağılımı ve QTc dağılımı arasında da ilişki saptanmıştır. Kişinin uyumuna ve ortamın özelliklerinden etkilenen kardiyovasküler refleks testlerine göre hesaplanan otonom skorun, kişi faktörünün en az olduğu, kısa sürede yapılabilen ve hasta kooperasyonu gerektirmeyen noninvazif bir yöntem olan QT ve QTc dağılımına oranla çok daha az duyarlı bir yöntem olduğunu, bu nedenle otonom nöropatiyi saptamak için kardiyovasküler refleks testleri yerine QT dağılımının kullanılmasının daha güvenli olduğunu düşünüyoruz.



SONUÇLAR

NIDDM'lu hastalarda kardiyovasküler refleks testleri ile saptanan diabetik otonom nöropatinin kalp üzerindeki etkilerini araştırmadaki en geçerli yöntem kabul edilmeye başlanan QT dağılımını 25 diabetik vakada inceledik.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguları değerlendirdiğimizde aşağıdaki sonuçları tespit ettik.

1. Tüm gruplara uygulanan kardiyovasküler refleks testleri sonucunda derin solunuma kalp hızı yanıtının ve Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtının otonom nöropatili diabetiklerde anlamlı derecede bozulmuş olduğunu bulduk. Bu iki test otonom nöropatisiz diabetik vakalarda ve kontrol grubu vakalarında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. Diğer üç test (ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı, ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı, izometrik egzersize kan basıncı yanıtı) ise tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermedi.
2. Uygulanan kardiyovasküler refleks testleri sonucunda elde edilen otonom skor ile diabet süresi arasında bağlantı bulunmadı. Hastalığın başlama zamanının tam tespit edilememesinden kaynaklandığı düşünüldü.
3. Kalp hızı testlerinin herbiri ile QT dağılımı arasında ilişki saptanmazken, özellikle otonom nöropati saptanan diabetiklerin otonom skoru ile QT dağılımı arasında korelasyon mevcuttu. Otonom nöropati tespit edilen grupta QT ve QTc dağılımı en yüksek, kontrol grubunda en düşüktü. QT dağılımı ile otonom skor değerinin lineer ilişki içinde olduğunun görülmesi üzerine kardiyovasküler refleks testlerinin de ortamın özelliklerine ve vakanın kooperasyonuna bağlı olmasından dolayı QT dağılımının hesaplanmasını daha güvenilir bulduk.
4. Otonom nöropati tespit edilmeyen diabetiklerle, kontrol grubu arasında otonom skor açısından farklılık tespit edilmemesine rağmen QT dağılımının anlamlı derecede uzamış olması otonom nöropati teşhisinde QT dağılımının kullanılabileceğini göstermektedir. Yine QT dağılımının kardiyovasküler testlere oranla daha güvenilir olması QT dağılımının önemini arttırmaktadır.

ÖZET

Çalışmamızda Tip II Diabetes Mellitus'lu vakalarda otonom nöropatinin yarattığı kardiyak etkileri incelemeyi planladık. Bu amaçla hastalara ve kontrol grubuna kardiyovasküler refleks testlerini uyguladık , QT dağılımlarını inceledik.

Çalışmamız Ekim-1998, Ekim-1999 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bölümü Diabetes Mellitus Polikliniği'nde takip edilen 25 NIDDM hastası ve 15 sağlıklı kontrol grubundan oluşturuldu. NIDDM grubunu, otonom nöropatinin daha çok tespit edildiği beş yıl üzerinde diabet süresi olan ve polinöropatisi klinik veya laboratuvar olarak tespit edilmiş vakalar oluşturdu. Diabetik ve kontrol grubuna iskemik kalp hastalığını dışlamak amacıyla efor testi, hipertansiyonun olmadığını göstermek için 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi uygulandı. Daha sonra her iki gruba da kardiyovasküler refleks testleri uygulandı. Test sonuçlarına göre 19 otonom nöropatili diabetik, 6 otonom nöropatisiz diabetik elde edildi. Kardiyovasküler refleks testi sonuçlarına göre gruplar ile diabet süresi, HbA1c, vücut kitle indeksi, yaş ortalaması arasında ilişki bulunmadı. Uygulanan beş kardiyovasküler refleks testinden en erken derin solunuma kalp hızı testinin bozulduğu tespit edildi. Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı testi de anlamlı derecede otonom nöropatili grupta düşük bulundu. Diğer üç testin sonucu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi. Otonom nöropatili diabetiklerde QT dağılımının en yüksek, kontrol grubunda en düşük değerde olduğu görüldü. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Otonom skor ile QT dağılımı arasında lineer bir korelasyon saptandı. QT dağılımı ile diabet süresi arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak QT dağılımının diabetik hastalarda otonom nöropatinin teşhisinde kullanılabileceği kararına vardık. QT dağılımı kardiyovasküler refleks testlerine göre diabetik otonom nöropatinin erken teşhisinde, izlenmesinde, terapatik etkinin değerlendirilmesinde uygulanması kolay, noninvazif, hasta ile kooperasyon gerektirmeyen güvenilirliği yüksek olan bir methodtur.

SUMMARY

In our study we investigated cardiac effects of autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus. Cardiovascular reflex tests were performed with patient and control group, QT dispersions were assessed.

Our study included 25 NIDDM patients and 15 healthy control cases that are followed at the Diabetes Policlinic of Trakya University Medical Faculty Hospital between the dates of October 1998- October 1999. The patient group consisted off cases suffering NIDDM more than 5 years long and having polineuropathy on clinical or laboratory grounds. In order to show that patient and control group do not have ischemic cardiac disease and hypertension we did effort test and 24 hours ambulatory blood pressure monitorization. Both groups underwent cardiovascular tests. According to the results of the tests 19 of the diabetic patients had autonomic neuropathy. There was no correlation between cardiovascular tests and diabetic age, HbA1c, body mass index. The heart rate response to deep ventilation was the cardiovascular test that first became abnormal. Heart rate was found significantly low in response to Valsalva manoeuvre. The other three tests showed no statistically significant difference between two groups. QT dispersion was significantly high in patients with autonomic neuropathy and low in control group. A linear correlation was found between autonomic score and QT dispersion. There was no significant correlation between QT dispersion and diabetic age.

We conclude that QT dispersion can be used to detect autonomic neuropathy in diabetic patients. QT dispersion is a simple, non-invasive, reliable test that needs no patient cooperation in following diabetics' autonomic neuropathy and assesing therapeutic effects.

KAYNAKLAR

1. Bennett PH:Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. In Kahn CR, Weir GC. (Eds) Joslin's Diabetes 13th ed. London: Lea & Febiger Co., 1994:ch.11,193-215
2. Daniel WF:Diabetes mellitus. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. (Eds) Harrison's Principles of Internal Medicine Vol.2, 14th Ed. New York:Mc Graw Hill Co., 1998:ch.334;2060–2081
3. Green A, Sjolie A, Eshoj O:The epidemiology of diabetes mellitus. In Pickup J, Williams G. (Eds) Textbook of diabetes Vol.1, 2th ed. London:Blackwell Sci. Publ., 1997:ch. 3;3.1-3.28
4. Satman İ, Yılmaz T, Uygur S, Dinççağ N, Karşıdağ K, Başlar İ:Yüksek riskli bireylerde ADA ve WHO kriterlerinin karşılaştırılması. XXXV.Ulusal Diabet Kongresi Bildiri Kitabı (özet) 1999:14
5. Güvener N:Diabetik nöropati. İliçin G, Biberöglu K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G. (Eds) Temel İç Hastalıkları Vol.2 (eki), Ankara:Güneş Kitabevi, 1996:21-25
6. Ward J, Tesfaye S:Pathogenesis of diabetic neuropathy. In Pickup J, Williams G. (Eds) Textbook of diabetes Vol.2, 2th ed. London:Blackwell Sci. Publ., 1997:ch. 49, 49.1-49.20
7. Vinik AI, Zola BE:Diabetik otonom nöropatinin kardiovasküler sistem üzerine etkileri. In Schwartz CJ, Born GVR. (Eds) Diabetes Mellitus ve Kardiovasküler Hastalıklarda Yeni Ufuklar. Çev:Oğuz A. London:Williams and Wilkins Co., 1998:ch. 19, 169-182
8. Watkins P, Edmonds M:Clinical features of diabetic neuropathy. In Pickup J, Williams G. (Eds) Textbook of Diabetes Vol.2, 14th ed. London:Blackwell Sci. Publ., 1997:ch. 50, 50.1-50.20

9. Tarsy D, Freemann R: The nervous system and diabetes. In Kahn CR, Weir GC. (Eds) Joslin's Diabetes. 13th ed. London: Lea & Febiger Co., 1994:ch.43, 794-816
10. Shimabukuro M, Takao C: Increased QT dispersion and cardiac adrenergic dysinnervation in diabetic patients with autonomic neuropathy. Am J Cardiol 1996; 79:1057-1059
11. Felig P, Bergmen M: The Endocrine pancreas: Diabetes Mellitus. In Felig P, Baxter JP, Frohman LA. (Eds) Endocrinology and Metabolism. 3th ed. New York: Mc Graw-Hill Co., 1995:1107-1251
12. Yenigün M: Diabetes Mellitus'un tarihçesi. Yenigün M. (Ed) Her yönü ile Diabetes Mellitus. İstanbul: Haseki Hastanesi Vakfı Yayını, 1995:3-5
13. DeFronzo RA: Classification and diagnosis of diabetes mellitus. In DeFronzo RA. (Ed) Current Management Of Diabetes Mellitus. Philadelphia: Mosby-Year Book, 1998:1-4
14. Keen H, Barnes D: The diagnosis and classification of diabetes and impaired glucose tolerance. In Pickup J, Williams G. (Eds) Textbook of Diabetes Vol.1, 2th ed. London: Blackwell Sci. Publ., 1997:ch.2, 2.1-2.10
15. DeFronzo RA: Goals of diabetes management. In DeFronzo RA. (Ed) Current Management Of Diabetes Mellitus. Philadelphia: Mosby-Year Book, 1998:5-7
16. Nathan DM: Long term complications of diabetes mellitus. N Eng J Med 1993; 328:1676-1685
17. Stevens MJ, Feldman EA, Greene AD: Diabetic peripheral neuropathy. In DeFronzo RA. (Ed) Current Management of Diabetes Mellitus. Philadelphia: Mosby-Year Book, 1998:160-165
18. Thomas PK, Tomlinson DR: Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In Dyck PJ, Thomas PK. (Eds) Peripheral Neuropathy Vol.2, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1993:ch. 64, 1219-1250
19. Özdemir G: Diabetin nörolojik komplikasyonları. Türkiye Klinikleri 1986;6:71-74.
20. Harati Y: Frequently asked question about diabetic peripheral neuropathies. In Dyck PJ. (Ed) Neurologic Clinics Of North America. Peripheral Neuropathy. Vol.10, Philadelphia: WB Saunders Co., 1992:3,783-807
21. Diabetic Neuropathy. Editorial: The Lancet 1989;8647:1113-1114
22. Kamel N: Diabetik nöropatiler. Türkiye Klinikleri 1987;7:105-112

23. Simmons DA: Pathogenesis of diabetic neuropathy. In Kahn CR, Weir GC. (Eds) *Joslin's Diabetes* 13th ed. London: Lea & Febiger Co., 1994: ch. 39, 665-690
24. Dyck PJ, Karnes JL: The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. *Ann Neurol* 1986;19:440-449
25. Johnson PC, Doll SC, Crome DW: Pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1987;19:450-457
26. Clarke MC, Lee DA: Drug therapy: Prevention and treatment of complications of diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1995;332:1210-1217
27. Greene DA, Lattimer S, Ulbrech JT, Carroll P: Glucose induced alteration in nerve metabolism: Current perspective on the pathogenesis of diabetic neuropathy and future directions for research and therapy. *Diabetes Care* 1985;8:290-299
28. Tilton RG, Chang K, Nyengaard TR, Van den Anden M, Ido Y: Inhibition of sorbitol dehydrogenase. *Diabetes* 1995;44:234-239
29. Christensen JEJ, Varnek J, Gregersen G: The effect of an aldose reductase inhibitor (sorbitol) on diabetic neuropathy and neural function of the retina. *Acta Neurol Scand* 1985;71:164-167
30. Greene DA, Lattimer SA: Sorbitol, phosphoinositides and Na-K ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Eng J Med* 1987;316:599-606
31. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Eng J Med* 1988;318:1315-1321
32. Cameron NE, Cotter MA: The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. *Diab Metab Rev* 1994;10:189-224
33. Cameron NE, Cotter MA, Dines K, Love A: Effects of aminoguanidine on peripheral nerve function and polyol pathway metabolites in streptozotocin diabetic rats. *Diabetologia* 1992;35:946-950
34. Vagihashi S, Kamijo M, Baba M: Effect of aminoguanidine on functional and structural abnormalities in peripheral nerve of STZ induced diabetic rats. *Diabetes* 1992;6:41-47

35. Mayer JH, Tomlinson DR, Mclean WG: Slow orthograde axonal transport of radiolabelled protein in siatic motoneurons of rats with short term experimental diabetes: Effects of treatment with an aldose reductase inhibitor or myoinositol. *J Neurochem* 1984;43:1265-70
36. Schmidt RE, Modert CW, Yip HK, Johnson EM:Retrograde axonal transport in intravenously administered 125 I-nerve growth factor in rats with streptozotosin induced diabetes. *Diabetes* 1983;32:654-663
37. Medori R, Autilio-Gambetti L, Jenich H, Gambetti P:Changes in axon size and slow axonal transport are related in experimental diabetic neuropathy. *Neurology* 1988;38:597-601
38. Tomlinson DR, Sidenius P, Larsen JR:Slow component of axonal transport nerve myoinositol and aldose reductase inhibition in streptozotocin diabetic rats. *Diabetes* 1986;35:398-402
39. Brown F, Brink M, Freeman R:Antisymphatic nervous system antibodies. Diminished catecolamines with orthostasis. *Diabetes* 1989;38:938-942
40. Powell HC, Rosoff J, Myers RR:Microangiopathy in human diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol* 1985;68:295-305
41. Malik RA, Newrick PG, Sharma AK:Microangiopathy in human diabetic neuropathy: Relationship between capillary abnormalities and severity of neuropathy. *Diabetologia* 1989;32:92-102
42. Timpertey WR, Boulton AJM:Small vessel disease in progressive diabetic neuropathy associated with good metabolic control. *J Clin Pathol* 1985;38:1030-1038
43. Dyck PJ, Hansen S, Karnes J:Capillary number and percentage closed in human diabetic sural nerve. *Proc Natl Acad Sci* 1985;82:2513-2517
44. Yeşil S:Diabetik nöropati ve tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997;1:9:604-606
45. Olefenky JM:Diabetes Mellitus. In Wyngaarden JB, Smith LH. (Eds) *Cecil Textbook Of Medicine* 18th ed. Philadelphia:WB Saunders Co., 1980:1360-1380
46. Watkins PJ:Diabetic autonomic neuropathy. *N Eng J Med* 1990;322:1078-1079
47. Yağız O:Diabetes Mellitus ve Sinir Sistemi İlişkisi. Yenigün M. (Ed) *Her Yönü İle Diabetes Mellitus*. İstanbul:Haseki Hastanesi Vakfı, 1995:585-642

48. The diabetes control and complications trial research group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complication in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;329:977-986
49. Fagius J, Brattberg A, Jameson S, Berne C: Limited benefit of treatment of diabetic polyneuropathy with an aldose reductase inhibitor: a 24 week controlled trial. *Diabetologia* 1985;28:323-329
50. Yagihashi S, Kamizo M, Ido Y: Effects of long term aldose reductase inhibition on development of experimental diabetic neuropathy: Ultrastructural and morphometric studies of sural nerve in streptozotocin induced diabetic rats. *Diabetes* 1990;39:690-696
51. Judzewitsch RG, Jaspan JB, Polonsky KS: Aldose reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients. *N Eng J Med* 1983;308:119-125
52. Sima AF, Bril V, Nathaniel V: Regeneration and repair of myelinated fibers in sural nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. *N Eng J Med* 1988;319:548-555
53. Gonen B, Bochenek W, Beg M, Greepel J: The effect of withdrawal of tolrestat, aldose reductase inhibitor, on sign, symptoms and nerve function in diabetic neuropathy. *Diabetologia (suppl 3)* 1991;34:153 (abstract)
54. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoof SE, Smoller B, Dubner R: Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Eng J Med* 1992;326:250-256
55. Tandan R, Lewis GA, Bedger GB, Fries TJ: Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992;15:15-18
56. Ziegler D, Gries FA: Alfa lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes (suppl 2)* 1997;46:62-66
57. Ewing DJ, Clarke BF: Diabetic autonomic neuropathy: Present insights and future prospects. *Diabetes Care* 1986;9:648-656
58. Veglio M, Carpano P, Tonda L, Quadri R, Gianella R, Rosa C: Autonomic neuropathy in noninsulin dependent diabetic patients: Correlation with age, sex, duration and metabolic control of diabetes. *Diab & Metab* 1990;16:200-206

59. Töyry JP, Niskanen LK, Mantyselä MJ, Lönsimies EA, Uusitupa MJ: Occurrence, predictors and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM ten years follow up from the diagnosis. *Diabetes* 1996;45:308-315
60. Schumer M, Burton G, Burton C, Crum D, Pfeifer A: Diabetic autonomic neuropathy: Part I. *Am J Med* 1988;85:137-143
61. DeFronzo RA: Autonomic neuropathy. In DeFronzo RA. (Ed) *Current Management Of Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Mosby-Year Book, 1998:165-176
62. DCCT Research Group: factors in the development of diabetic neuropathy: baseline analysis of neuropathy in the feasibility phase of diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1988;37:476-481
63. David MN: Long term complications of diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 328:1676-1685
64. Hoeldtke RD, Boden G: Epinephrine secretion, hypoglycemia unawareness and diabetic autonomic neuropathy. *Ann Int Med* 1994;120:512-517
65. Kennedy FP, Go VL, Cryer PE, Boll GB, Gerich JE: Subnormal pancreatic polypeptide and epinephrine responses to insulin induced hypoglycemia identify patients with insulin dependent diabetes mellitus predisposed to development overt autonomic neuropathy. *Ann Int Med* 1988;108:54-58
66. Bradshaw MJ, Edwards TM: Postural hypotension-pathophysiology and management. *Quart J Med* 1986;231:643-657
67. Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R: Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesth* 1989;70:591-597
68. Çetiner M, Gödelli Ö, Kulan K, Kumsuoğlu B: Valsalva manevrası. *Türk Kard Dern Arş* 1993;21:251-257
69. Hilsted J: Testing for autonomic neuropathy. *Ann Clin Res* 1984;16:128-135
70. Rothschild AH, Weingberg RC, Halter JB, Forte D, Pfeifer MA: Sensitivity of R-R variation and Valsalva ratio assessment of cardiovascular diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1987;10:735-741
71. Genovely H, Pfeifer MA: R-R variation: The autonomic test of choice in diabetes. *Diab Metab Rev* 1988;4:255-271

72. Marfella R, Giugliano D, Maro G, Acampora R, Giunta R, D'Onofrio F: The squatting test: A useful tool to assess both parasympathetic and sympathetic involvement of the cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1994; 43:607-612
73. Piha JS: Cardiovascular autonomic reflex test: normal responses and age-related references values. *Clinical Physiology* 1991; 11:277-290
74. Neumann C, Schmid H: Standardization of a computerized method for calculating autonomic function test responses in healthy subjects and patients with diabetes mellitus. *Braz J Med Bio Res* 1997; 30:197-205
75. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI: Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:208-214
76. Bravenboer B, Hendriksen PH, Oey LP, Gipsen WH, Huffelen AC, Erkelens DW: Is the corrected QT Interval a Reliable Indicator of the Severity of Diabetic Autonomic Neuropathy? *Diabetes Care* 1993; 16:1249-1253
77. Oğuz A: Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon. *Galenos* 1999; 27:46-50
78. Ganong WF: Physiology of nerve & Muscle cells. Review of medical physiology 13th ed. California: Appleton&Lange., 1987:ch.3;35-90
79. Goldberger AL: Electrocardiography. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. (Eds) *Harrison's Principles of Internal Medicine* Vol.1, 14th ed. New York: Mc Graw Hill Co., 1998:ch.228;1237-1246
80. Fisch C: Electrocardiography. In Braunwald E. (Ed) *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunder Co., 1997:ch. 4, 108-145
81. Zipes PD: Specific arrhythmias: Diagnosis and treatment. In Braunwald E. (Ed) *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunder Co., 1997;ch.22, 640-704
82. Ganong WF: Origin of the heartbeat & The electrical activity of the heart. Review of medical physiology. 13th ed. California: Appleton&Lange, 1987:ch.28;450-466
83. Bexton RS, Vallin HO, Camm AJ: Diurnal variation of the QT interval-influence of the autonomic nervous system. *Br Heart J* 1986; 55:253-258

84. Ong JC, Sarma J, Venkataraman K, Levin RS, Singh BN: Circadian rhythmicity of heart rate and QTc interval in diabetic autonomic neuropathy: Implications for the mechanism of sudden death. *Am Heart J* 1993;125:744-752
85. Day CP, McComb JM, Campbell RWF: QT dispersion: An indication of arrhythmia risk in patients with long QT interval. *Br Heart J* 1990;63:342-344
86. Van de Loo, Arendts W, Hohnloser SH: Variability of QT dispersion measurement in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:1113-1118
87. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF: The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8:491-498
88. American Diabetes Association. American Academy of Neurology Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988;11:592-597
89. Weinberg CR, Pfeiffer MA: Development of a predictive model for symptomatic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1986;35:873-880
90. Abaylı E, Bulur M, Çağlar K, Bulucu F, Koç B, Kocabalkan F: Diabetes Mellitus' lu hastalarda kardiyovasküler otonom nöropatini erken tanısı. *Gata Bülteni* 1994;36: 301-305
91. Bergström B, Lilja B, Österlin S, Sundkvist G: Autonomic neuropathy in noninsulin dependent diabetes mellitus. Possible influence of obesity. *J Int Med* 1990; 227:57-63
92. Kronert K, Husler J, Luft D, Stetter T, Egstein M: Effect of continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional therapy on peripheral and autonomic nerve dysfunction. *J Clin Endoc Metab* 1987;64:1219-1223
93. Cappato R, Alboni P, Pedroni P, Gilli G, Antonioli G: Sympathetic and vagal influences on rate dependent changes of QT interval in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1991;68:1188-1193
94. Kirvela M, Hankola Y, Lindgren A: QT dispersion and autonomic function in diabetic and nondiabetic patients with renal failure. *Br J Anaesth* 1994;73:801-804
95. Barr CS, Noos S, Freeman N, Lang CC, Struthers AD: QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343:327-329

96. Wei K, Dorion P, Newman D, Langer A:Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 1995;26: 859–863
97. Sawicki PT, Kiwilt S, Bender R, Berger M:The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in noninsulin dependent diabetes mellitus. J Intern Med 1988;243:49–56
98. Kahn JK, Sisson JC, Vinik A:QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic autonomic neuropathy. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:751–754
99. Gonin JM, Kadrofske MM,Schmaltz S, Bostyr E, Vinik A:Corrected QT interval prolongation on diagnostic tool for assessment of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. Diabetes Care 1990;13:68–71

