

**T.C. CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU VE BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI
OLAN OLGULARDA POLİNÖROPATİ VARLIĞININ KLİNİK VE
ELEKTROFİZYOLOJİK ÇALIŞMALARLA BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Zeynep ELMAS**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Deniz SELÇUKİ**

MANİSA, 2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm değerli hocam Sayın Prof. Dr. Deniz Selçuki'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım deneyimlerini benimle paylaşan ve beni destekleyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Hatice Mavioglu'na ve Sayın Prof. Dr. Hikmet Yılmaz'a,

Bu tezin planlanmasında, yürütülmesinde ve değerlendirilmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Deniz Selçuki'ye,

Çalışmaya uygun hasta popülasyonu oluşturma konusundaki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Bilgin Özmen, Uzm.Dr. Ogün Hatiboğlu ve tüm Endokrinoloji Bilim Dalı üyelerine,

Hasta grubuna uygulanan elektrofizyolojik tetkikler sırasında destek, sabır ve yardımını eksik etmeyen EMG teknisyeni Figen Pehlivan'a,

Klinikte beraber çalıştığım, destek ve dostluklarını hep yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline,

Sabrı, ilgisi, sevgisi ve desteği ile hep yanımda olan eşime, değerli aileme,

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr.Zeynep ELMAS

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	viii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Metabolik Sendrom Tanımı	3
2.2 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	3
2.3 Metabolik Sendrom Patogenezi	5
2.3.1 Genetik Faktörler	5
2.3.2 İnsülin Direnci	5
2.3.3 Obesite	6
2.3.4 Hipertansiyon	6
2.3.5 Dislipidemi	6
2.3.6 Diğer	6
2.4 Metabolik Sendrom Tedavisi.....	6
2.5 Bozulmuş Açlık Glukozu Ve Bozulmuş Glukoz Toleransı.....	7
2.6 Diabetes Mellitus	8
2.7 Diyabetik Polinöropati.....	9
2.7.1 Diyabetik Polinöropati Prevalansı	11
2.7.2 Diyabetik Polinöropati Patogenez	11
2.7.2.1 Poliöl Yolağı.....	12
2.7.2.2 İleri Glikasyon Ürünleri (AGE)	12
2.7.2.3 Oksidatif Stres	12
2.7.3 Diyabetik Nöropatili Hastaya Klinik Yaklaşım	12
2.7.3.1 Semptom Sorgulama	12
2.7.3.2 Nörolojik Muayene.....	13

2.7.3.3 Kantitatif Duyu Testleri (QST)	16
2.7.3.4 Elektrofizyolojik Değerlendirme.....	16
2.7.3.5 Sinir Biyopsisi	18
2.7.3.6 Deri Biyopsisi.....	18
2.8 Kck Lif Nöropatisi.....	18
2.8.1 Kck Lif Anatomi ve Fizyolojisi.....	19
2.8.2 Epidemiyoloji	22
2.8.3 Etiyoloji.....	22
2.8.4 Kck Lif Nöropatide Klinik Bulgular	28
2.8.5 Kck Lif Nöropatide Kullanılan Tanısal Testler.....	30
2.8.5.1 Standart Laboratuvar Testleri.....	30
2.8.5.2 Spesifik Laboratuvar Testleri	30
2.8.5.3 Sinir İletim alışmaları ve EMG.....	30
2.8.5.4 Kantitatif Duyusal Test	31
2.8.5.5 Otonom Sinir Sistemi Testleri.....	32
2.8.5.6 Nöropatolojik Tetkikler	33
2.8.5.7 Diğer Testler.....	34
2.8.6 Kck Lif Nöropatide Tedavi	35
2.9 Erken Dönem Nropatiyi Gösteren Elektrofizyolojik Testler.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR	49
5. TARTIşMA	68
6. SONUÇLAR.....	73
KAYNAKLAR.....	75

KISALTMALAR

AACE	American Association Of Clinical Endocrinologists
ADA	Amerikan Diyabet Birliği
AGE	İleri Glikasyon Ürünleri
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
AP	Aksiyon Potansiyeli
ATPIII	Adult Treatment Panel III
BAG	Bozulmuş Açık Glikozu
BGT	Bozulmuş Glikoz Toleransı
CSP	Kutanöz Sessiz Period
EFNS	Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu
EGIR	European Group For The Study Of Insulin Resistance
ENFD	Epidermal Nerve Fiber Density
IFG	Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
MCR	Medical Council Research
NCEP	National Cholesterol Education Program
NDS	Nöropati Özürülük Değerlendirme Skoru
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PKC	Protein Kinaz C
QSART	Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi
QST	Kantitatif Duyu Testi
RAGE	Reseptör AGE
SiÇ	Sinir İletim Çalışması
SSR	Sempatik Deri Yanıtları
SSRI	Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitorleri
TCA	Trisiklik Antideprasan
TEMĐ	Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği
TENS	Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
VAS	Görsel Analog Skala
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	4
Tablo 2. Glukoz Metabolizma Bozuklukları	7
Tablo 3. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 4. Diyabetik Polinöropati Sıklığı.....	11
Tablo 5. Periferik Sinir Sınıflaması	20
Tablo 6. Herediter Duysal Otonom Nöropatilerin Klinik Özellikleri.....	26
Tablo 7. Küçük Lif Nöropati Nedenleri.....	28
Tablo 8. Küçük Lif Nöropatide Kullanılan Testlerin Tanısal Duyarlılıklarının Karşılaştırılması	35
Tablo 9. Ağrılı Nöropatide Sık Kullanılan İlaçlar	36
Tablo 10. Olgu Grupları	49
Tablo 11. Olgu Özellikleri	50
Tablo 12. Duyu Muayenesi Dağılımı	59
Tablo 13. Duysal Sinir İletim Çalışması Sonuçları	61
Tablo 14. Motor Sinir İletim Çalışması Sonuçları.....	63

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Saltotorik İletim	21
Şekil 2. Median Sinir Duysal İletimi.....	40
Şekil 3. Ulnar Sinir Duysal İletimi.....	41
Şekil 4. Radial Sinir Duysal İletimi	41
Şekil 5. Sural Sinir Duysal İletimi	42
Şekil 6. Dorsal Sural Sinir Duysal İletimi.....	42
Şekil 7. Median Sinir Motor İletimi.....	43
Şekil 8. Ulnar Sinir Motor İletimi	44
Şekil 9. Posterior Tibial Sinir Motor İletimi	45
Şekil 10. Peroneal Sinir Motor İletimi	46
Şekil 11. F Dalgası Latans Ölçümü.....	47
Şekil 12. Kutanöz Sessiz Periyod Ölçümü.....	48
Şekil 13. Cinsiyet Dağılımı	50
Şekil 14. Olguların Yaş Dağılımı.....	51
Şekil 15. Olguların Boy Dağılımı	52
Şekil 16. Olguların Bel Çevresi Dağılımı	53
Şekil 17. Olguların Vücut Ağırlığı Dağılımı.....	54
Şekil 18. Olguların VKİ Dağılımı	55
Şekil 19. Olguların Serum Ürik Asit Değerleri Dağılımı	56
Şekil 20. Olguların T.Kolesterol, LDL, HDL Dağılımı.....	57
Şekil 21. Olguların Triglisericid Dağılımı	57
Şekil 22. Olguların İnsülin Dağılımı	58
Şekil 23. Median Sinir Duysal İletim Dağılımı.....	60
Şekil 24. Dorsal Sural Sinir Amplitüd Dağılımı	60
Şekil 25. DSRAR Dağılımı	62
Şekil 26. F Latans Dağılımı	64
Şekil 27. Kutanöz Sessiz Period Süre, Latans Dağılımı	65
Şekil 28. Metabolik Sendromda Median Sinir Duysal İletim Hızı	66

Şekil 29. Metabolik Sendromda Sural Sinir Duysal İletim Hızı ve Amplitüdü.....	66
Şekil 30. Metabolik Sendromda Median Sinir Motor İletim Hızı ve Amplitüdü	67

BOZULMUŞ GLUKOZ TOLERANSI VE BOZULMUŞ AÇLIK GLUKOZU OLAN OLGULARDA POLİNÖROPATİ VARLIĞININ KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK ÇALIŞMALARLA BELİRLENMESİ

ÖZET

Periferik nöropati; periferik motor, duysal, otonom sinirlerin çok çeşitli sebepler ile tek tek ya da bir arada hasarlanması sonucu oluşan ve sık görülen bir nörolojik patolojidir. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan hastalar ‘pre-diyabet’ olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda pre-diyabette polinöropatinin varlığını araştıran birçok çalışma yapılmakta ve bu olgularda yüksek oranda nöropati saptanmaktadır.

Bu çalışmada bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan olgularda metabolik sendrom varlığı, serum kolesterol, trigliserid, ürik asit düzeyleri, insülin direnci, abdominal obesite varlığı, ve polinöropati varlığını araştırmaya yönelik ayrıntılı nörolojik sorgulama ve muayene, standart sinir iletim çalışmaları yanı sıra erken dönem nöropatiyi daha iyi gösteren dorsal sural sinir, F dalga latansı ve küçük lif tutulumunu daha iyi gösteren kutanöz sessiz period, sempatik deri yanıtları gibi özellikli elektrofizyolojik incelemeler yapılmıştır

Çalışmamızda BAG ve BGT tanılı olgularda yüksek oranda polinöropati varlığını gösterdik. Yaptığımız elektrofizyolojik çalışmalar ile erken dönemde polinöropati varlığını belirlemede özellikle Dorsal Sural Sinir iletim çalışması, DSRAR ve Tibial sinirden ölçülen F dalga latansının etkili olduğunu saptadık. Ayrıntılı hasta sorgulaması, duyu muayenesi ve standart SIÇ yanı sıra dorsal sural sinir, F dalga latansı, DSRAR gibi özellikli elektrofizyolojik ölçümler ile henüz hastaların asemptomatik olduğu erken dönemde polinöropati varlığının ve ağırlıklı lif tipi etkilenmesinin belirlenebileceğini belirledik.

THE DIAGNOSIS OF POLYNEUROPATHY IN IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE AND IMPAIRED FASTING GLUCOSE: CLINICAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDIES

SUMMARY

Disorders of motor, sensorial and autonomic fibers called peripheral neuropathy. The fibers are affected by themselves or altogether by various causes. Impaired fasting glucose (IFG) and Impaired Glucose Tolerance (IGT) are called pre-diabetes. In recent years there are numerous clinical and laboratory studies searching for polyneuropathy in prediabetic conditions. There are many studies indicating polyneuropathy in prediabetic patients.

In this study, we investigated various aspects of prediabetic (IFG and IGT) polyneuropathy: Plasma cholesterol, triglyceride, uric acid, insulin resistance and abdominal obesity. Detailed neurological examination, electrophysiological examination (routine electromyographic values, dorsal sural nerve and cutaneous silent period) are recorded.

In this prospective study, it is demonstrated that there is a polyneuropathy in IFG and IGT patients in high percentage. In early stages of polyneuropathy, it is important to find out the pathologies in the dorsal sural nerve conduction, dorsal sural radial amplitude ratio and tibial nerve F-wave latencies. Detailed neurological history, neurological and detailed sensorial examination and the detailed electrophysiological recordings are very important in determining early stage of polyneuropathy and types of the affected fibers.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik nöropati; periferik motor, duysal, otonom sinirlerin çok çeşitli sebepler ile tek tek ya da bir arada hasarlanması sonucu oluşan ve sık görülen bir nörolojik patolojidir. Periferik nöropatili hastalar sıklıkla ağrı ve parestezi gibi semptomlar nedeni ile genel nöroloji veya nöromusküler özel dal polikliniklerine başvurumaktadırlar.

Diabetes Mellitus; tuzak nöropatiler ve travmatik nöropatiler ardından periferik nöropatinin 3. en sık nedenidir (1). Diyabetik polinöropatinin yılda 54/100.000 kişiyi etkilediği ve serebrovasküler olaylar ile zona zosterden sonra en sık görülen üçüncü nörolojik hastalık olduğu belirtilmektedir (2). Nöropati, Diabetes Mellitusun sık görülen komplikasyonlarından biri olup diyabetik hastaların yaklaşık %50'sinde geliştiği bilinmektedir (3). Diyabetik hastalarda özellikle otonom nöropati kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olup polinöropati ile birlikte ya da izole olarak gözlenebilir. Diyabetik hastalarda değişik çalışmalarda değişik veriler olmakla birlikte otonom etkilenme %7,7–90 oranında görülebilmektedir (4).

Bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT) olan hastaların Diabetes Mellitus geliştirme riski artmış olup bu hastalar 'pre-diyabet' olarak tanımlanmaktadır. Pre-diyabet aynı zamanda metabolik sendromun da tanımlayıcı kriterlerindedir. Türk toplumunda Diabetes Mellitus prevalansı % 7,2, bozulmuş glikoz toleransı % 6,7 oranında saptanmıştır (5).

Kötü glisemik kontrolün varlığı göz önüne alındığında pre-diyabetin (bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozunun) de diyabete benzer şekilde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabileceği bilinmektedir. Son yıllarda pre-diyabette polinöropatinin varlığını araştıran birçok çalışma yapılmakta ve nöropati saptanan olguların büyük çoğunda pre-diyabet ve/veya diğer metabolik sendrom özelliklerinin bulunduğu belirtilmektedir (6,7,8,9). İdiyopatik nöropati olarak değerlendirilen hastalarda yapılan çalışmalarda %25–40 arasında değişen oranlarda bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır (10,11,12).

Pre-diyabet sonucu oluşan polinöropatiler sıklıkla küçük lif etkilenmesi ile giden ağrılı nöropatilerdir (12,13,14,15,16,17).

Küçük lif nöropatide ağrı, ısı duyularını ileten küçük somatik lifler ve otonom sinir lifleri etkilenmesi gözlenmektedir (16,18,19). Küçük lif polinöropatili olgularda negatif ve pozitif duysal semptomlar, otonom bulgular gözlenmekte ve standart elektrofizyolojik inceleme yöntemleri sıklıkla bu hastalarda normal saptanmakta ve bu nedenle küçük lif polinöropati varlığının tespitinde özellikli elektrofizyolojik araştırma teknikleri, ayrıntılı muayene ve incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışmada bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan olgularda metabolik sendrom varlığı, serum kolesterol, trigliserid, ürik asit düzeyleri, insülin direnci, abdominal obesite varlığı, ve ayrıca periferik sinir etkilenmesinin belirlenmesi amacı ile ayrıntılı nörolojik sorgulama ve muayene, kalın ve ince lif tutulumuna yönelik ENMG çalışmalarının yapılarak pre-diyabette polinöropati görülme oranı, standart iletim çalışmaları ve erken dönem nöropatiyi daha iyi gösteren dorsal sural sinir, F dalga latansı ve küçük lif tutulumunu daha iyi gösteren kutanöz sessiz period, sempatik deri yanıtları gibi özellikli ENMG çalışmalarının birbirleri ile karşılaştırılarak pre-diyabette polinöropatiye zemin hazırlayan risk faktörlerinin belirlenmesi, erken dönem polinöropatiyi belirleyen elektrofizyolojik belirteçlerin ve küçük lif polinöropati varlığında ortaya çıkan belirti ve bulguların ortaya konması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Metabolik Sendrom Tanımı

Temelinde insülin direncinin yer aldığı hiperlipidemi, hipertansiyon, abdominal obesite gibi birçok kardiyovasküler risk faktörlerinin de eşlik ettiği kompleks bir endokrinopatidir. İlk tanımlandığından beri Metabolik Sendroma çok çeşitli isimler verilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanlar İnsülin Direnci Sendromu, Sendrom X, Ölümcül Dörtlü'dür (20).

Sık görülen ve önemli bir sağlık sorunu olan Metabolik Sendromun prevalansı toplumlar arası farklılıklar göstermekle birlikte geniş, toplum tabanlı bir çalışmada yaklaşık %22 olarak saptanmış olup, prevalans yaş ile birlikte artış göstermektedir (21).

2.2 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Metabolik sendrom tanı kriterleri Dünya sağlık örgütü (WHO), ATPIII (Adult Treatment Panel III), NCEP (National Cholesterol Education Program), AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), EGIR (The European Group for the Study of Insulin Resistance) gibi çeşitli çalışma grupları tarafından farklı şekillerde tanımlanmıştır. (**Tablo 1**)

Tablo 1. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

	WHO (1999)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (2001)
Ana kriter	İnsülin direnci yada DM/IGT/IFG	İnsülin direnci	Aşağıdaki kriterlerden en az 3'ü
			Abdominal obesite
			Yüksek Trigliserid düzeyi
			Düşük HDL
			KB > 130/85 mmHg
			Yüksek açlık glukozu
Diğer Kriterler	Aşağıdaki kriterlerden en az 2'si	Aşağıdaki kriterlerden en az 2'si:	
	KB> 140/90 mmHg	Hiperglisemi	
	Dislipidemi	KB > 140/90 mmHg	
	Santral obesite	Dislipidemi	
	Mikroalbuminüri	Santral obesite	

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu 2006 yılında Metabolik Sendrom tanı kriterlerini tanımlayan bir kılavuz yayınlamıştır (22).

Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMĐ) Metabolik Sendrom Çalışma Grubu 2006 yılında Metabolik Sendrom tanı kriterleri:

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş Glukoz toleransı
- Aşık Diabetes Mellitus ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon
(kan basıncı >130/85 veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi
(Trigliserid>150mg/dl veya HDL erkekte <40mg/dl, kadında <50mg/dl)
- Abdominal obesite
(Vücut kitle indeksi (VKİ) >30kg/m²
veya bel çevresi: erkeklerde >102cm, kadınlarda >88cm)
- Mikroalbuminüri
(idrara albumin atılımı >20mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı >30mg/g)

2.3 Metabolik Sendrom Patogenezi

Metabolik sendrom birçok sistemik patolojinin bütünü olduğundan patogeneзде de birçok faktör direkt ve indirekt olarak etkili olmaktadır. İnsülin rezistansı metabolik sendrom patogenezinin en önemli parçasıdır. Sendromun ana çekirdeğini insülin rezistansının oluşturduğu günümüzde kabul görmekte birlikte insülin rezistans sendromunun metabolik sendromdan farklı bir tablo olup olmadığı ile ilgili araştırma ve tartışmalar halen sürmektedir (22,23,24).

2.3.1 Genetik Faktörler

Tek başına sendromu açıklayabilecek bir genetik faktör bulunmamakla birlikte insülin rezistansı, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi sendromun ana hatlarını oluşturan sistemik patolojiler ile ilişkili genetik faktörler metabolik sendromun patogenezinde de etkili olabilir (20,25,26). Son yıllarda metabolik sendromun genetik faktörler ile birlikte çoğu halen bilinmeyen çevresel faktörler ile de yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir (26,27).

2.3.2 İnsülin Direnci

Metabolik Sendrom temeli insülin direncine bağlı glukoz metabolizması bozukluğudur. İnsülin direnci endojen ve ekzojen insüline yanıtızsızlıktır. İnsülin direnci prereseptör, reseptör ya da post reseptör düzeyinde ortaya çıkabilir ve insülin direnci sonucu kan glukoz kontrolünü sağlamak amacı ile hiperinsülinemi gelişir başlangıçta hiperinsülinemi etkisi ile öglisemi sağlanmakla birlikte insülin direncinin ilerleyen dönemlerinde hiperglisemi de tabloya eklenir (22).

İnsülin direncinin tespitinde altın standart öglisemik insülin klemp testi olup bu test pahallı ve zahmetli olduğundan klinik pratikte kullanımı sınırlıdır (28). Pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür.

$HOMA = \text{açlık insülini (mÜ/ml)} \times \text{açlık plazma glukozu (mg/dl)} / 405$
formülü ile hesaplanır ve 2,7'nin üzeri değerler insülin direncini gösterir.

2.3.3 Obesite

Abdominal obezite varlığında yağ dokusu artımı ile orantılı olarak insülin direnci de artmaktadır. Adipoz dokudan salgılanan TNF-alfa, IL-6, IL-8, leptin, rezistin, adiponektin, visfatin gibi kemokinler insülin direnci gelişiminden sorumlu tutulan önemli faktörlerdir (25,29,30,31,32).

2.3.4 Hipertansiyon

İnsülin rezistansı hipertansiyon gelişiminin önemli bir göstergesidir. İnsülin rezistansı saptanan olguların %35'inde hipertansiyon geliştiği görülmüştür (33). İnsülin rezistansı sonucu katekolamin salınımına sekonder sempatik sistem aktivasyonu, renal sodyum retansiyonu, hiperinsülinemiye sekonder mitojenik etkiye bağlı vasküler düz kas hipertrofisi, endotelial disfonksiyon, hücrel kalsiyum artışı gibi mekanizmalar ile hipertansiyon gelişmektedir (34,35).

2.3.5 Dislipidemi

İnsülin direnci sonucu trigliserid sentez ve sekresyonu artar; insülin direnci artışı ile trigliserid düzeyleri de artmakta, HDL düzeyleri düşmektedir. Bu nedenle de metabolik sendromlu hastalarda en sık görülen lipid bozukluğu hipertrigliseridemidir.

2.3.6 Diğer

Metabolik sendrom patogenezinden sorumlu diğer faktörler inflamasyon, vasküler anormallikler, Polikistik Over Sendromu-Hiperandrojenizm, subklinik inflamasyon, Ürik asit metabolizması bozukluğu, Vitamin D azlığı, endotel disfonksiyonu, hiperkoagulabiledir.

2.4 Metabolik Sendrom Tedavisi

Metabolik sendrom tedavisinin amacı başta insülin direncine neden olan faktörler olmak üzere patogenezden sorumlu etkenlerin kontrol altına alınmasıdır. Fiziksel aktivite, yaşam tarzı değişiklikleri, dislipidemi, hipertansiyon, insülin direncine yönelik medikal tedaviler, antiinflamatuvar tedavi ana tedavi seçenekleridir.

2.5 Bozulmuş Açlık Glukozu Ve Bozulmuş Glukoz Toleransı

Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG) ve Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT); ‘Sınır(borderline) Diyabet’, ‘Latent Diyabet’ ve son dönemde kabul gören şekli ile ‘Pre-diyabet’ olarak tanımlanmaktadır. Pre-diyabet primer ya da sekonder beta hücre disfonksiyonuna bağlı gelişen insülin direnci ile karakterize metabolik bir bozukluktur (36). IFG ve IGT hastalarında Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalık görülme riski yüksektir (37).

IFG açlık plazma glukozunun (APG) 100-125mg/dl arasında olması, IGT ise oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile 2. saat plazma glukozunun 140–199 arasında olmasıdır. İzole IGT; APG < 100 mg/dl ve OGTT 2. saat 140–199 mg/dl, Kombine IFG+IGT APG100–125 mg/dl ve 2. saat OGTT 140–199 mg/dl olarak tanımlanmaktadır. (Tablo 2)

Tablo 2. Glukoz Metabolizma Bozuklukları

	Açlık Plazma Glukozu	OGTT 2. sa. Glukoz
Normal	< 110 mg/dl	< 140 mg/dl
İzole IFG	110-125 mg/dl	< 140 mg/dl
IFG+IGT	< 126 mg/dl	140-199 mg/dl
İzole IGT	< 100 mg/dl	140-199 mg/dl
Diabetes Mellitus	> 125 mg/dl	> 199 mg/dl

Evrensel Diyabet Federasyonunun verilerine göre Avrupa’da 60 milyonun üstünde IGT olgusu olduğu belirtilmekte IFG olguları ile ilgili ise veri bulunmamaktadır. Türk toplumunda yapılan bir çalışmada IGT prevalansı %6,7 olarak saptanmıştır (5).

IGT görülme sıklığı yaş ile artış göstermekle birlikte IFG görece daha genç popülasyonda saptanmaktadır (36). IGT kadınlarda biraz daha sık görülürken IFG erkeklerde daha sık görülmektedir.

IGT ve IFG hastalarını da içeren bozulmuş glisemik kontrol semptomatik polinöropati gelişimi için risk faktörüdür ve idiyopatik duysal nöropatili olguların bir kısmında IGT ve IFG saptanabilmektedir (38).

Pre-diyabet gelişimi temelini obesite, sedanter yaşam ve yüksek yağ ve yağ asiti içeren diyet alımı sonucu gelişen periferik ve hepatik insülin rezistansı oluşturmaktadır. IFG ve IGT pre-diyabet adı altında toplanmakla birlikte patofizyolojileri farklılıklar göstermektedir. IFG; artmış hepatik glukoz salınımı ve erken insülin sekresyon bozukluğu ile IGT ise periferik insülin rezistansı ve daha sonra gelişen insülin sekresyon bozukluğu ile ilişkilendirilmektedir (36).

Sık rastlanan ve diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi önemli komplikasyonları olan pre-diyabetin erken tanı ve tedavisi toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır. Pre-diyabetin tanındığı devreden itibaren yaşam tarzı değişikliği, medikal tedavi gibi önlemlerin diyabet gelişimini %25–58 oranında önlediği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (39,40,41,42).

Pre-diyabetin erken tanı ve tedavisi polinöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların da gelişiminin önlenmesi ve yavaşlatılması açısından önem taşımaktadır. Özellikle IGT ile birlikteliği daha net olarak gösterilen ağırlı ince lif polinöropati hastaların yaşam kalitesini oldukça etkilemekte aynı zamanda daha sonra gelişebilecek kalın lif tutulumuna da zemin oluşturmaktadır. Bu nedenle pre-diyabet evresinde hastaların tanınması ve glisemik kontrolün sağlanması periferik sinir sistemi komplikasyonlarının önüne geçilmesinde de etkili olacaktır.

Pre-diyabet tedavisi; yaşam tarzı değişiklikleri (kilo verme, diyet ile yağ alımı ve satüre yağ asiti alımının azaltılması, lifli gıda alımının artırılması ve egzersiz) ve medikal tedavileri (metformin, akarboz, orlistat ve diğer) içermektedir. Medikal tedaviler içerisinde henüz FDA onayı almış herhangi bir ajan bulunmamakla birlikte bu konu ile ilgili yapılan birçok çalışmada yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra medikal tedavi ile hastalarda diyabet gelişiminin %25-58 arasında değişen oranlarda engellenebileceği gösterilmiştir (39,40,41,42,43).

2.6 Diabetes Mellitus

Diyabet toplumda en sık görülen sağlık sorunlarından biridir. Diyabet ve komplikasyonları toplumda major morbidite ve mortalite sebeplerindedir. Dünya Sağlık örgütü (WHO) değerlendirmelerine göre 2025 yılı itibari ile dünyada 300 milyonu aşkın diyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir (44). Amerika’da yapılan bir çalışmada 2005–2006 yıllarında 20 yaşın üstünde diyabet prevalansı %12,9

olarak saptanmış ve bu hastaların %40'ının tanı almamış olduğu tespit edilmiştir (45). 1997 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) Diyabet ve diğer glukoz metabolizması bozukluklarının tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış, 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO) bu kriterlerde bazı düzenlemeler yapmıştır. 2003 yılında ADA tanı kriterlerine IFG tanısı için bir ekleme yapmıştır (46). Diabetes Mellitus için tanı kriterleri **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo 3. *Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri*

Diabetes Mellitus	Plazma Glukozu (Venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak)
Rastgele Glukoz (+Diyabet semptomları)	≥ 200
Açlık Plazma Glukozu (en az 8 saatlik açlığı takiben)	≥ 126
OGTT'de 2.sa Plazma Glukozu	≥ 200

Diyabetik ketoasidoz, hiperosmolar hiperglisemi, laktik asidoz, hipoglisemi diyabetin akut komplikasyonlarıdır. Bunun yanı sıra kronik plazma glukoz yüksekliğine ikincil olarak gelişen ateroskleroz ve koroner arter hastalığı diyabetin kronik, makrovasküler; retinopati, nefropati, polinöropati ise diyabetin kronik mikrovasküler komplikasyonlarıdır.

2.7 Diyabetik Polinöropati

Diyabetik hastalarda başka bir nedene bağlanamayan periferik sinir hasarı diyabetik polinöropati olarak tanımlanır. Diyabetik polinöropatinin diyabetin en sık görülen heterojen, sinir sisteminin herhangi bir bölgesini tutabilen nörolojik komplikasyonu olduğu belirtilmektedir (47).

Kronik distal simetrik sensorimotor polinöropati ve nöropatik ağrı diyabetik nöropatinin en sık görülen klinik formlarıdır.

Diyabetik polinöropatinin en sık görülen tipi distal simetrik sensorimotor polinöropati olup klinik tabloda hem küçük hem de kalın lif etkilenmesi bir arada bulunmaktadır. Duysal semptomlar ve ağrı varlığının baskın olduğu bir grupta

ise küçük lif etkilenmesi ön planda yer almaktadır. Küçük liflerin diyabet başlangıcında hatta pre-diyabetik dönemde etkilenmeye başladığı bilinmektedir. (9,10,12)

Diyabet periferik sinirlerin tek tek ya da bir arada farklı yapılarını etkileyerek farklı klinik tablolara yol açmaktadır. Diyabetik polinöropati çeşitleri: (1,64)

I. Simetrik Jeneralize Polinöropati

a. Akut PNP:

- i. Küçük lif tutulumu (Ağrılı duysal polinöropati)
- ii. Hiperglisemik polinöropati
- iii. Kaşektik PNP
- iv. Hiperinsülin polinöropatisi

b. Kronik PNP:

- i. Distal sensorimotor PNP
- ii. Otonom PNP

II. Asimetrik PNP

a. Poliradikülopati

- i. Diyabetik amiyotrofi (L2,L3,L4)
- ii. Diyabetik torakal radikülopleksopati (T4-T12)
- iii. L5, S1 (S2) kökleri
- iv. C5,C6 (C7-T1) kökleri

III. Mononöropatiler

- a. Kranyal nöropatiler
- b. Üst ekstremitte mononöropatisi
- c. Alt ekstremitte nöropatisi
- d. Mononöropati multipleks

2.7.1 Diyabetik Polinöropati Prevalansı

Diyabetik polinöropati prevalansı değişik çalışmalarda farklılıklar göstermektedir (Tablo 4). Diyabetin süresi, hasta değerlendirilmesinde kullanılan yardımcı testler ve subklinik vakaların çalışmalara alınması bu farklılıklara neden olmaktadır. Bugün kabul gören hali ile diyabetik hastaların %50'sinde polinöropati gelişmektedir.

Tablo 4. Diyabetik Polinöropati Sıklığı

Çalışma Grubu	Hasta Sayısı	Diyabetik Polinöropati Görülme Oranı (%)
Pirart ve arkadaşları (48)	4400	50
Rochester Diyabet çalışması (49)	380	66 (Tip I) 59 (Tip II)
Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Çalışması (50)	278	39 (Tip I)
Pittsburgh Diyabet Epidemiyolojisi (51)	906	58 (Tip I)
İngiltere diyabetik nöropati prevalans çalışması (52)	6487	44
TURNEP Çalışması (53)	1113	57.4

2.7.2 Diyabetik Polinöropati Patogenez

Diyabetik nöropati gelişimi ile ilişkili birçok hipotez ortaya atılmıştır. Başlangıçta vasküler infarkt ve iskeminin polinöropatiye neden olduğu düşünülmekte idiysede günümüzde sadece diyabetik oftalmopleji ve mononöropati multipleksin akut formunda ani iskeminin rol aldığı bunun dışındaki diyabetik polinöropati formlarında metabolik bozukluğa bağlı değişikliklerin rol aldığı belirtilmektedir (54). Diyabetik nöropati patogenezini ile ilgili çalışmalar halen sürmekte birlikte günümüzde kabul gören patogenezden sorumlu enzimatik ve non-enzimatik mekanizmalar tanımlanmakta ve bu mekanizmalar doğrultusunda yeni tedavi yöntemleri üzerinde çalışmalar sürmektedir (3,55,56). Patogenezde etkili mekanizmalar aşağıdaki gibi özetlenebilir:

2.7.2.1 Poliöl Yolağı

Yüksek plazma glukozu aldoz redüktaz aktivitesinde artışa ve sorbitol oluşumuna, sorbitol birikimi ise intraselüler osmolariteyi arttırarak myo-inositol ve Taurin'de düşüşe neden olur. Bu reaksiyonlar süperoksid anyonu ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen radikallerinin artmasına, oksidatif stres hücrel enerji metabolizmasında bozulmaya, hücrel sinyal iletiminin aksamasına antioksidan mekanizmaların baskılanmasına ve oksidatif doku hasarı ve hücre ölümüne neden olmaktadır (57). Sorbitoldeki artış ve myoinositoldeki azalmanın sinir iletim hızında yavaşlamaya neden olduğu gösterilmiştir (58).

2.7.2.2 İleri Glikasyon Ürünleri (AGE)

Yüksek plazma glukozuna bağlı olarak glukoz; proteinlerin amino grupları ile geri dönüşsüz bağlanarak AGE oluşumuna neden olur. AGE spesifik reseptörüne bağlanarak (RAGE) NF-kappa B sentezine, sitokin ve adezyon moleküllerinin artışına, matriks metaloproteinaz sentezinde değişikliklere, endotelial disfonksiyon ve bozulmuş periferik sinir kan akımına neden olur (59,60,61).

2.7.2.3 Oksidatif Stres

Poliöl yolağı tepkimeleri, NADPH, glukoz, glutatyon oksidasyonu, superoksit dismutaz aktivitesinin azalması, reaktif oksijen gruplarının artışı sonucu oksidatif stres gelişmektedir. Oksidatif stresin nitrik oksit sentezini azalttığı, protein kinaz C (PKC) aktivitesini bozduğu endotelial disfonksiyona ve doku iskemisine neden olduğu ve antioksidan tedavilerin polinöropati gelişimini engelleme ve yavaşlamada etkin olduğu belirtilmektedir (62,63).

2.7.3 Diyabetik Nöropatili Hastaya Klinik Yaklaşım

Günümüzde tip 1 diyabette tanıdan 5 yıl sonra, Tip 2 diyabette tanıdan itibaren başlamak koşulu ile her yıl nöropati taraması yapılması önerilmektedir (46).

2.7.3.1 Semptom Sorgulama

Diyabetik hastaların polinöropati açısından sorgulanmaları tanı açısından büyük önem taşır. Tercihen hastanın kendi ifade ettiği bulguların yanı sıra motor, duysal, otonom bulgular hakkında yapılandırılmış sorgulama yapılması gerekmektedir (64). Hastalar utanma, gereksiz görme, kısıtlı zaman gibi sebepler nedeni ile sıklıkla tüm

semptomları yeterli şekilde ifade edememekte ve yapılandırılmış sorgulama ile semptomlar ayrıntılı şekilde ortaya konabilmektedir. Bu amaçla çeşitli sorgulama listeleri bulunmaktadır (65,66). Diyabetik hastalarda duysal semptomlar sıklıkla motor tutulum ile oluşan semptomlardan daha önce görülmektedir.

Duysal semptomlar pozitif ve negatif özellikte olabilir. Pozitif duysal semptomlar normalde var olmayan bir duyumun varmış gibi hissedilmesi olarak tanımlanır. Yanma, iğnelenme, ağrı, dokunmaya aşırı hassasiyet, elektriklenme, yırtılma, gerilme gibi semptomlar pozitif duysal belirtilerdir. Negatif duysal belirtiler ise his kaybı, küntleşme, donuklaşma, eldiven giymiş hissi gibi semptomlardan oluşur.

Otonom fonksiyon sorgulanması açısından terleme bozukluğu, postural baygınlık, öksürük, işeme, egzersiz senkopu, empotans, ejakülasyon kaybı, idrar inkontinansı, tutukluk, damlama, kusma, ishal, konstipasyon gibi bulgular sorgulanmalıdır.

Nöropatik ağrı diyabetik nöropatide sık görülen ve hastaların yaşam kalitesini etkileyen en önemli sorunlardandır. Bu nedenle hastalarda nöropatik ağrı varlığı mutlaka sorgulanmalı ve skalalar ile değerlendirilmelidir.

Nöropatik ağrı değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli skalalar mevcuttur. Görsel analog skala (VAS), Sayısal değerlendirme skalası, yüz ifadesi skalası, McGill ağrı anketi, LANSS ağrı anketi, Darmouth Ağrı anketi gibi tek ve çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri yanı sıra objektif kriterli ağrı değerlendirme ölçekleri de mevcuttur (67,68,69).

2.7.3.2 Nörolojik Muayene

Ayrıntılı bir semptom sorgulamasının ardından standardize yöntemlerin kullanıldığı kalın ve ince lif değerlendirilmesine yönelik detaylı bir nörolojik muayene diyabetik hastalarda polinöropati varlığını ortaya koymada etkili olacaktır.

Nörolojik değerlendirme sistematik bir şekilde tendon reflekslerinin, yüzeysel ve derin duyunun, ataksi varlığının, ağrı, trofik ve vasomotor anormalliklerin incelenmesini içermektedir. Nörolojik değerlendirmede Dyck ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve daha sonra modifiye edilen standardize kolay uygulanabilir bir test olan nöropati özrürlük değerlendirme skoru (NDS) kullanılabilir (70).

Nöropati Özürülük Değerlendirme Skoru: (Her iki alt ekstremite için ayrı ayrı değerlendirme yapılır)

I. Vibrasyon algılama Eşiği (128Hz diapozon ile başparmak distalinde değerlendirilir)

- a. Vibrasyon var = Normal = 0
- b. Vibrasyon yok = Anormal = 1

II. Sıcak-soğuk değerlendirme (Diyapozonu sıcak ya da soğuk suya tutarak ayak sırtında)

- a. Sıcak-soğuk ayırımı var = Normal = 0
- b. Sıcak-soğuk ayırımı yok = Anormal = 1

III. Pin-prick (Toplu iğnenin sivri ve düz uçları başparmakta değerlendirilir)

- a. Sivri-düz ayırımı var = Normal = 0
- b. Sivri-düz ayırımı yok = Anormal = 1

IV. Aşil Refleksi:

- a. Var = Normal = 0
- b. Var, zayıf = 1
- c. Yok = 2

NDS 0 normal, 10 ise en şiddetli özürülülüğü göstermekte ve diyabetik hastalarda NDS'nin 6 ve üstü olması ayak ülseri gelişme riskini göstermektedir (3). NDS hızlı, pratik ve standardize bir değerlendirme imkanı sağlamakla birlikte nöroloji uzmanı tarafından yapılan değerlendirme daha ayrıntılı olmalıdır. Hastanın duyu muayenesine koopere olması için muayene hakkında hastaya detaylı bilgi verilmeli, rahat ve sakin bir odada hastanın sorgulanan parametreleri anladığından emin olarak muayene değerlendirilmelidir.

Yüzeyel duyu fırça ya da pamuk ile ekstremite birbiri ile ve ekstremite distali proksimali ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Semmes-Weinstein kiti ile farklı basınçlarda uyaran verilmesi ve uyaranlar arası yoğunluk farkının hasta tarafından algılanması değerlendirilebilir.

Ağrı duyusu iğne ile dik ağı ile ekstremitelere uygulanacak Şekilde, ısı duyusu sıcak ve soğuk t¼pler ile değerlendirilmelidir.

Pozisyon duyusu hastanın g¼zleri kapalı ve yanlardan falanksı tutarak aŐađı yukarı pasif hareket ile değerlendirilmeli, vibrasyon duyusu NDS'deki gibi 128 Hz diyapozon distal ve proksimal kemik ııkıntılar ¼zerine konulmalıdır.

Tendon refleksleri 4 derecede (- arefleksi, + azalmış, ++ normal, +++ artmış, ++++ hiperaktif) olarak değerlendirilir.

Ataksi varlığı ve derecesi değerlendirilmelidir. Ataksi derecesinin değerlendirilmesinde Nobile-Orazio ve arkadaşlarının skorlaması kullanılabilir (71). Skorlamaya g¼re g¼z kapalı normal post¼r=0, ılımlı postural etkilenme=1, Şiddetli postural etkilenme=2, g¼z kapalı ayakta durmakta g¼çl¼k=3 olarak hesaplanır.

Muayenede değerlendirilen dokunma, basını, vibrasyon A-Beta duysal lifleri ile tendon refleksleri A-alfa (Tip 1) duysal lifleri ile ataksi ve pozisyon duyusu A-alfa (Tip 1) duysal liflerle ilişkili olup kalın lif etkilenmesi hakkında bilgi vermektedir. Pin duyusu A-delta (Tip 3) duysal lifleri ile ilişkili olup, trofik, vazomotor, sudomotor anormallikler ve n¼ropatik ağrı ile birlikte k¼ç¼k lif etkilenmesini g¼stermektedir.

Ağrı değerlendirilmesinde muayenede hiperaljezi (ağrılı uyarının gerektiğinden ya da ¼nceki deneyimlerden daha fazla ağrı uyarması) 3 alt tipi ile değerlendirilebilir. Basını hiperaljezi; k¼nt bir cisim ile uyarı, dinamik hiperaljezi, pamuk ya da fırıa ile punktat hiperaljezi Von-Frey fırıası gibi noktasal uyarınlar ile değerlendirilir. Allodini normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrı oluŐturması olup hiperaljeziye benzer Şekilde, basını, dinamik ve punktat allodini değerlendirilmesi yapılabilir.

Wind-up; arka boynuz h¼crelerinde afferent C liflerinin tekrarlayıcı uyarımı sonucu oluşan artmış aktivite olarak tanımlanır (72). Wind-up hastanın varolan ağrısını değerlendirmesi ardından hastaya 10 kez pinprick ya da sıcak uyarın tekrarlanması ardından tekrar ağrısının değerlendirilmesi ve ağrı Őiddetinde k¼t¼leŐme saptanması ile değerlendirilir.

T¼m bu n¼rolojik değerlendirme sonucunda hastada diyabetik n¼ropatinin varlığı, etkilenen lif tipi, n¼ropatik ağrı varlığı ve Şiddeti hakkında ayrıntılı objektif ipuıları elde edilebilir.

2.7.3.3 Kantitatif Duyu Testleri (QST)

QST nöropati tanısında kullanılan objektif ve güvenilir bir yöntemdir. QST'nin en büyük avantajı geniş lifler kadar küçük lif etkilenmesini de gösterebilmesidir. QST küçük lif etkilenmesini göstermede oldukça sensitif ancak spesifik olmayan bir değerlendirme yöntemidir (19). QST termal, vibratuar, elektriksel olmak üzere 3 ayrı stimulus içermektedir. Vibrasyon algılama eşiği 128 Hz diyapozon ya da biothesiometre ile değerlendirilebilir. Vibrasyon eşiği ile kalın lifler değerlendirilmektedir. Termal eşik değerlendirme ile A delta-ve C lifleri değerlendirilebilir. Termal algılama eşiğinin değerlendirildiği bir çalışmada diyabetik hastalarda eşiğin arttığı ve asemptomatik hastalarda da termal duyarlılığın anlamlı olarak azaldığını gösteren artmış termal algılama eşiği saptanmıştır (73). Ağrılı ve ağrısız diyabetik nöropatili hastaların değerlendirildiği bir diğer çalışmada da termal algılama eşiğinin hasta grubunda anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Ağrılı diyabetik hastalarda ağrı şiddeti ile soğuk ve sıcak algılama eşiği arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (74). Elektriksel uyarı hem kalın hem küçük liflerin değerlendirilmesinde kullanılır. 5Hz'de myelinsiz C lifleri, 250 Hz'de A delta, ve 2 kHz'de A-beta lifleri uyarılmaktadır (75,76).

2.7.3.4 Elektrofizyolojik Değerlendirme

Diyabetik polinöropati tanısını destekleyen en objektif ve güvenilir değerlendirme yöntemlerinden biri de elektrofizyolojik incelemedir. Elektrofizyolojik inceleme sonuçları diyabetik nöropatiye spesifik olmamakla birlikte öykü, muayene ve diğer polinöropati nedenlerinin dışlanması sonrasında elektrofizyolojik olarak saptanan veriler diyabetik nöropati ile ilişkilendirilebilir. Standart elektrofizyolojik yöntemler ile sadece kalın lifler değerlendirilmekte olup erken dönemde F dalga latansı, dorsal sural sinir iletim çalışması ile polinöropati varlığı ortaya koyulabilir ayrıca sempatik deri yanıtları, kutanöz sessiz periyod gibi özellikli testler ile küçük lif tutulumu elektrofizyolojik olarak gösterilebilir. Diyabetik hastalarda en sık distal simetrik sensorimotor polinöropati görülmektedir ve sık rastlanan elektrofizyolojik veriler de distal simetrik sensorimotor polinöropati ile ilişkilidir. Diyabette klinik tutuluş sıklıkla uzun seyirli sinirlerde ve öncelikle alt ekstremitelerde belirgindir yine duysal tutuluş motor tutuluştan daha ön plandadır. Uzun süredir diyabetik olanlarda ve kötü

glisemik kontrolü olan hastalarda elektrofizyolojik bulgular daha kötü saptanmaktadır. Diyabetik nöropatide sık görülen elektrofizyolojik bulgular:

a. Hafif veya asemptomatik olgularda tek veri distal iletimde yavaşlama olabilir. Bu yavaşlama özellikle tibial/fibuler sinirde ve ayrıca kompresyon bölgelerinde daha sık olarak görülür.

b. Nöropatinin belirgin olduğu olgularda ve özellikle DM'de en sık görülen distal simetrik polinöropatide ön planda aksonal dejenerasyon mevcut olup ilerleyen evrede hem aksonal dejenerasyonun hem de demyelinizasyonun varlığı gözlenir. Duysal sinirlerde aksonal dejenerasyona bağlı olarak aksiyon potansiyel amplitüdü ufalır, proksimal iletim hızları görece korunmuştur. ENMG incelemesinde temporal dispersiyonda artma ve rejenerasyon bulguları gözlenir.

c. Motor iletim hızlarında %10–30 civarında iletim yavaşlaması, distal motor sinirin maksimal uyarımı ile beliren M-yanıt genliğinde ufalma gözlenebilir. Peroneal sinir motor iletiminde %18–28, median sinir motor iletiminde %14–17 arasında yavaşlama bildirilmiştir (54).

d. H-refleksinin hastaların %60'ında alınamadığı ve amplitüdün sıklıkla ufaldığı bildirilmektedir (52). F-latansı incelemelerinde ise F-dalgası-maksimal iletiminde yavaşlama veya kaybolma saptanmaktadır. Diyabetik hastalarda F latansı ve H refleksi erken dönemde asemptomatik olgularda sinir lifi etkilenmesinin değerlendirilmesinde kullanılabilir (77).

e. Diyabetik otonom nöropati araştırmasında ise sempatik-sudomotor aktivite, sempatik deri yanıtları (SSR), kardiyak ritm değişiklikleri ve R-R interval değişikliği, seksüel disfonksiyon ve pelvik taban elektrofizyolojisi gibi testler kullanılabilir. SSR aracılığı ile bu yanıtın efferent kolu olan küçük miyelinli ve miyelinsiz C lifleri değerlendirilebilmekte ve küçük lif etkilenmesi konusunda da fikir sahibi olunmaktadır.

f. Diyabetik kranyal nöropati değerlendirilmesi amacı ile göz kırpma refleksi (blink reflex) elektrofizyolojik olarak incelenebilir. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı R1-R2i,R2c latans uzaması saptanmış göz kırpma refleksi erken dönem sublinik kranyal nöropati varlığının ortaya konmasında etkili bir yöntem olarak kullanılabilir (78,79).

2.7.3.5 Sinir Biyopsisi

İnvaziv bir yöntem olması nedeni ile tanısal amaçlı kullanımı sınırlıdır. Tanıdan şüphe edilen hastalarda ayırıcı tanı amacı ile yapılan sural sinir biyopsilerinde aksonal atrofi, miyelinli lif yoğunluğu ve rejenerasyonu değerlendirilebilir (80).

2.7.3.6 Deri Biyopsisi

Lokal anestezi ile deriden 3 mm kalınlığında örnek alınarak yapılır. İnvaziv bir teknik olması nedeni ile sinir biyopsisi gibi kullanım alanı sınırlı bir tekniktir. İntraepidermal sinir lifleri ve ortalama dentrit uzunluğunun değerlendirilmesi erken dönemde polinöropati ve özellikle ince lif etkilenmesinin tespitinde ve tedaviye yönelik çalışmalarda kullanılacak bir tekniktir (81,15).

2.8 Küçük Lif Nöropatisi

Periferik nöropatiler etkiledikleri periferik sinirlerin boyutlarına göre sınıflandırılabilirler ve etkiledikleri sinir lifi grubuna göre farklı klinik özellikler gösterebilmektedirler. Küçük lif nöropatiler; küçük miyelinli ve miyelinsiz somatik ve otonom lifleri ayrı ayrı ya da bir arada etkilemektedir. Somatik liflerin disfonksiyonuna bağlı ağrı, yanma, disesteziler görülmektedir. Küçük lif nöropatisi duysal nöropati alt grubunda yer alır ve etiolojisinde sınırlı bir grup patoloji bulunmaktadır.

Küçük lif etkilenmesi ağrılı parestezilere neden olarak hastaların yaşam kalitesini anlamlı derecede etkilemesi nedeni ile hastalar için rahatsız edici bir sorundur. Ağrı hastalık şiddetinden bağımsız olarak hastalarda yaşam kalitesini etkilemektedir (82). Genel bir görüş olarak ağrılı nöropati küçük lif nöropatiye bağlanmakla birlikte kalın lif etkilenmesinde de ağrı görülebilir (83). Klinik olarak şiddetli duysal semptomlara rağmen standart elektrofizyolojik yöntemlerin kalın lif tutulumunu göstermesi ve küçük lif tutulumunun ortaya konmasındaki güçlükler nedeni ile klinisyen için de; gerek tanı konulması gerekse tedavisi zor önemli bir nörolojik patolojidir.

Ağrılı duysal semptomlar ve normal elektrofizyolojik bulgular varlığında hastalarda ince lif polinöropatisi düşünülmeli ve tanıya yönelik daha spesifik muayene ve elektrofizyolojik inceleme yöntemleri kullanılmalıdır. Henüz küçük lif nöropatisi tanısı ile ilgili bir konsensus bulunmamakla birlikte araştırmacılar

tarafından kullanılan spesifik bazı nörolojik ve elektrofizyolojik testler tanıya yardımcı olmaktadır. Hastalarda küçük lif etkilenmesi baskın olmakla birlikte bir kısım hastada subklinik kalın lif etkilenmesi de bulunmaktadır. Kalın lif etkilenmesinin varlığında küçük lif nöropati tanısı konulması ile ilişkili literatürde henüz bir görüş birliği yoktur Distal duysal nöropatiler saf küçük lif etkilenmesine bağlı olabileceği gibi küçük ve kalın lif etkilenmesinin bir arada olması da mümkündür. Bir grup araştırmacı ağırlı duysal semptomlar ile birlikte nörolojik muayenede küçük lif etkilenmesi olan olgularda ayak başparmağında vibrasyon bozukluğu ve azalmış aşıl refleksi ve normal elektrofizyolojik bulgular olan olguları hafif derece kalın lif etkilenmesini telkin etmesine karşın küçük lif nöropatisi içerisinde kabul etmekte, ayak başparmağında azalmış proprioepsiyon, bilek düzeyi ve üstünde azalmış vibrasyon, distal güçsüzlük, jeneralize arefleksi ya da rutin elektrofizyolojik sinir iletim çalışmalarında ve iğne EMG'de anormal bulguların varlığında ise küçük lif nöropatisi tanısını dışlamaktadır (84). Buna karşılık bazı araştırmacılar ise alt ekstremitenin herhangi bir yerinde taktıl yada vibrasyon duyusu bozukluğu ve azalmış yada alınamayan derin tendon refleksleri olan olguları etkilenme en distalde de olsa kalın lif nöropati olarak değerlendirmektedir (85). Duysal nörolojik bulgular ve özellikle ağrı varlığında; nörolojik muayene, spesifik elektrofizyolojik inceleme ya da patolojik çalışmalar ile küçük lif disfonksiyonunun ortaya konması tanı için değerlidir (18).

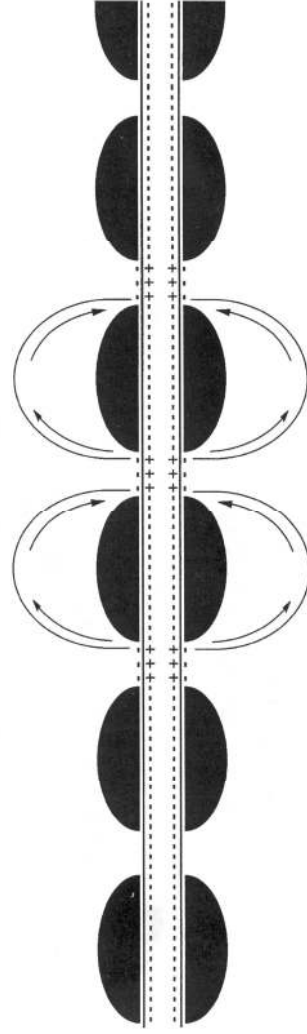
2.8.1 Küçük Lif Anatomi ve Fizyolojisi

Sinir lifleri fonksiyonlarına göre somatik motor, somatik duysal ve otonom lifler olmak üzere 3 gruba ayrılır. Duysal fonksiyonlar; ağrı, ısı, dokunma ve derin duyu, otonom fonksiyonlar; lakrimasyon, salivasyon, barsak aktivitesi, terleme, kan basıncı, cinsel fonksiyonlar ile ilişkilidir. Sinir lifleri fonksiyonları yanı sıra boyut ve myelin özelliklerine göre de sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma sinir liflerinin iletim hızı ve fonksiyonel özelliklerini belirlemektedir. Kalın myelinli lifler (A-alfa, A-beta), orta myelinli lifler (A-gamma), küçük myelinli lifler (A-delta) ve myelinsiz lifler (C lifleri) bulunmaktadır. Periferik sinir sınıflaması **Tablo 5**'te gösterilmektedir.

Tablo 5. Periferik Sinir Sınıflaması. (86)

	İSİM	ALT TİP	BOYUT	İLETİM HIZI	ALTERNATİF SINIFLAMA	DUYSAL RESEPTÖR
MYELİNLİ SOMATİK AFFERENT/EFFERENT						
Kutanöz afferent	A	β	6-12 μm	35-75 m/s	α	Meisner, Pacinian, Ruffini, kıl kökü reseptörü, Merkel
		δ	1-5 μm	5-30 m/s		Mekanik ve termal nosiseptörler
Kas afferenti	A	α	12-21 μm	80-120 m/s	I	Kas içiği, golgi tendon organı
		β	6-12 μm	35-75 m/s	II	Eklem mekanoreseptör
		δ	1-5 μm	5-30 m/s	III	Mekanik ve termal nosiseptörler
Kas efferenti (Ön boynuz alfa ve gama motor nöron)	A		6-12 μm	35-75 m/s		
MYELİNLİ OTONOM EFFERENT						
Pregangliyonik efferent	B		3 μm	3-15 m/s		
MYELİNSİZ SOMATİK/OTONOM AFFERENT/EFFERENT						
Postgangliyonik efferent	C		0.2-1.5 μm	1-2 m/s	IV	Termal, mekanik ve polimodal nosiseptörler
Otonomik afferent						
Somatik afferent						

Tüm kalın lifler myelinlidir ve iletim hızları yüksektir. Myelin kılıf sürekli iletim dışında saltatorik ilettime neden olarak iletim hızını daha da artırır.



Şekil 1. Saltatorik İletim (86)

Myelinli kalın lifler ön boynuz hücrelerinden kaynaklanan kas afferentleri, içcik ve eklem reseptörlerinden kaynaklanan kas afferentleri, kıl kökü ve deriden kaynaklanan kutanöz afferentler ile ilişkilidir. Kutanöz afferentler dokunma, basınç, vibrasyon ve propriosepsiyona aracılık eder.

Küçük lifler ağrı (nosisepsiyon) ve ısı duyusunun iletimine aracılık eder. Soğuk ve sıcak duyusu farklı küçük lifler ile taşınmaktadır. Soğuk ile ilgili afferentler 1–20 °C de aktive olmakta ve A-delta lifleri ile taşınmaktadır. Sıcak ile ilgili afferentler ise 32–45 °C arasında aktive olmakta ve C lifleri aracılığı ile 2m/s hızda iletilmektedir.

A-delta lifleri soğuk duyusu yanı sıra kutanöz nohisepsiyondan da sorumludur. Bu liflerin iletim hızı <30 m/s'dir (87). A-delta liflerinin kutanöz ve derin yapılardan kaynaklanan pregangliyonik sempatik ve kolinerjik fonksiyonları da vardır.

C lifleri kimyasal uyarılara ve basınç uyarılarına yanıt vermektedir ve polimodal nosiseptörler olarak bilinmektedirler. C Lifleri mekano-duyarlı ve mekano-duyarsız olarak iki ayrı alt gruba ayrılır ve bu gruplar kimyasal uyarılara farklı aksonal iletim mekanizmaları ile farklı yanıtlar verirler (88,89). C-liflerinin ayrıca postgangliyonik otonom fonksiyonları mevcuttur.

2.8.2 Epidemiyoloji

Küçük lif polinöropati prevalansı gerek hastalıkla ilgili tanı kriterlerinin net belirlenmemiş olması gerekse yeterli epidemiyolojik çalışmalar olmaması nedeni ile bilinmemektedir. Küçük lif nöropatilerin duysal nöropatiler arasında nadir görüldüğü bildirilmektedir (83).

2.8.3 Etiyoloji

Küçük lif nöropatilerinin etiolojisinde herediter ve edinsel birçok sebep bulunabilir.

Sık rastlanan küçük lif polinöropatisi idiyopatik olup sıklıkla 60 yaş ve üstü erişkinlerde pareteziler ve yanıcı ağrılar ile karakterize yavaş progresif bir tablo olarak ortaya çıkar (19). İdiyopatik formda altta yatan neden ayrıntılı araştırmalara rağmen tespit edilemez. Nörolojik muayene ve standart elektrofizyolojik çalışmalar normal olup tanı diğer sebeplerin dışlanması ve klinik bulguların ısrar ettiği 3 aylık bir periyod sonrası konabilir (90). Hastalar sıklıkla alt ekstremitelerde yanıcı ağrılar ve eşlik eden negatif duysal semptomlardan yakınır. Kalın lif etkilenmesini gösteren nörolojik ve elektrofizyolojik bulgular saptanmaz. İdiyopatik küçük lif polinöropatide sıklıkla distal etkilenme gözlenmekle birlikte bir grup hasta proksimal bir etkilenme ya da multifokal tutulum görülebilir (91,92). Semptomlarda yavaş düzelme ya da dalgalanmalar gözlenebildiği belirtilmektedir. İdiyopatik küçük lif etkilenmesi olan bir grup hastada inflamatuvar otoimmün mekanizmalar sorumlu tutulmuş ve olguların sural biyopsi örneklerinde epinöral perivasküler lenfosit ve multifokal akson yitimi saptanmıştır (93).

Küçük lif etkilenmesinin en sık sebeplerinden biri Diabetes Mellitus'tur. Nöropati Diabetes Mellitusun sık görülen komplikasyonlarından biri olup diyabetik hastaların yaklaşık %50'sinde geliştiği belirtilmektedir (3,4).

En sık gözlenen diyabetik nöropati distal simetrik sensorimotor polinöropati olmakla birlikte özellikle diyabetin erken evrelerinde küçük lif nöropatisi gözlenebilir. Diyabetik olguların %10'unda küçük lif tutulumu saptanmaktadır (94). Diyabetik hastalarda görülen küçük lif tutulumu alt ekstremitte travma ve ayak ülserasyonlarından sorumlu tutulmaktadır (19). Diyabetik hastalarda sadece küçük lif etkilenmesi yanı sıra eşlik eden ılımlı kalın lif etkilenmesi de bir arada bulunabilir.

Diyabet yanı sıra bozulmuş glukoz toleransı ve/veya bozulmuş açlık glukozu da küçük lif nöropatisine neden olmaktadır. Ağrılı küçük lif nöropati ve idiyopatik duysal nöropati varlığında yüksek oranda bozulmuş glukoz toleransı saptanmaktadır (10,14,95). Glukoz metabolizması bozukluğunda izole küçük lif etkilenmesi yanı sıra psödosiringomyelik ya da akut ağrılı küçük lif nöropatisi ve otonom nöropati görülebilir. Otonom nöropati varlığında ortostatik hipotansiyon, erektil disfonksiyon, gastrointestinal bozukluklar saptanır. İnsülin-bağımlı diyabet hastalarının %25'inden fazlasında tanı sırasında otonom nöropatinin var olduğu bildirilmekte ve otonomik küçük lif etkilenmesinin erken tanısal tetkikler ile semptomatik periferik nöropati gelişiminden önce saptanabileceği belirtilmektedir (19). Diyabetik hastalarda küçük lif nöropati patogenezi kalın lif patogenezi ile benzer şekilde metabolik, iskemik ve nörotrofik faktörlere bağlı olarak gelişir. Polinöropati gelişim riski glisemik bozukluğun süresi ile orantılı olarak artış gösterir. Diyabetik ve pre-diyabetik hastalarda gözlenen insülin rezistansı metabolik sendromun komponentlerini de oluşturmakta ve Metabolik Sendrom da küçük lif nöropati etiolojisinde yer almaktadır (16).

Hiperlipidemi özellikle de hipertrigliseridemi küçük lif etkilenmesine neden olan bir diğer metabolik faktördür. Hipertrigliseridemi varlığında küçük lif tutulumuna bağlı ağrılı distal duysal nöropati gözlenebilmektedir (96).

Küçük lif nöropatili hastalarda etioloji de vaskülit saptanabilmektedir. Literatürde Sistemik Lupus Eritematozus saptanan ve bir hastada immunsupresan tedaviye yanıt veren ve sural sinir biyopsisinde damar duvarında mononükleer hücreler saptanan 2 hasta örneği bildirilmektedir (97).

Vaskülit yanı sıra inflamatuvar otoimmün yanıtla bağlı küçük lif polinöropatileri de mevcuttur. Bu olgularda etiolojide enfeksiyon, otoimmün tiroid hastalığı ya da antinükleer antikor, antinöronal antikor varlığı saptanabilir.

Otoimmün kökenli küçük lif nöropatisine sebep olduğu düşünülen patolojilerden biri de orta yaş kadınlarda görülen Sjögren hastalığıdır (98). Hastalarda küçük lif etkilenmesine bağlı duysal ve otonom semptomlar gözlenebilir (99). Sjögren sendromu ile görülen nöropatiler, simetrik sensorimotor, simetrik duysal, otonom, mononöropati ya da kranyal nöropati şeklindedir (100).

Edinsel ve ailesel amiloidoz hastalarında amiloid protein periferik sinirlerde birikerek küçük lif nöropatiye neden olabilir. Primer sistemik amiloidozda %15 oranında periferik nöropati gelişimi bildirilmiştir (19). Küçük lif etkilenmesi hastalığın erken döneminde gözlenirken ilerleyen dönemlerde tüm duyu modalitelerinin etkilendiği sensorimotor polinöropati izlenir (18). Ayrıca olgularda otonom etkilenme de gözlenebilir. Ailesel amiloidoz otozomal dominant kalıtmı olup; hastalarda sensorimotor ve kardiyak anormallikler ile giden otonom etkilenme saptanabilmektedir (101).

Enfeksiyöz nedenlere bağlı küçük lif etkilenmesi de mevcuttur. HIV enfeksiyonu ve bu nedenle kullanılan antiviral tedavilere bağlı küçük lif polinöropatiler gözlenebilmektedir. AIDS hastalarında yapılan bir çalışmada hastalarda distal simetrik polinöropati saptanmış, ayrıca hastalarda distal aksonal dejenerasyonu destekleyen elektrofizyolojik değişiklikler gözlenmiştir. Hastalarda küçük lif etkilenmesi yanı sıra kalın lif etkilenmesi de görülmektedir. Nöropati gelişimi hastalığın süresi ile de ilişkili saptanmıştır (102). HIV pozitif ağırlı polinöropatisi olan hastalarda intraepidermal lif dansitesinde azalma gösterilmiştir (103).

Kronik Hepatit C enfeksiyonunda ağırlı dizestezilerle seyreden küçük lif polinöropatiler görülebilir. Bazı olgularda HCV enfeksiyonu tanısı öncesinde polinöropati varlığı saptanabilir (104). HCV ile ilişkili vaskülit ve kriyoglobulinemi varlığının polinöropati patogenezinin sorumlu olabileceği düşünülmekle birlikte küçük lif etkilenmesinin kriyoglobulinemi ile ilişkili olmadığı da belirtilmektedir (104,105).

Ağrı ve otonom tutulum ile karakterize postviral duysal nöropati tanımlanmakta ve bu monofazik sendrom da Epstein Barr Virus enfeksiyonu sorumlu tutulmaktadır (106).

Borrelia Burgdorferi ve Mycobacterium Lepra enfeksiyonlarına bağlı olarak da bildirilen küçük lif polinöropatileri saptanmıştır. (107,108)

Ailesel duysal otonom nöropati Tip1, Tip2, Tip 3 (Riley-Day), Tip 4 (Swanson hastalığı) ve Tip 5'te duysal etkilenme ve otonom bulgularla karakterize küçük lif polinöropatisi bulunmaktadır. Herediter duysal otonom nöropatilerin klinik özellikleri **Tablo 6**'da özetlenmiştir (19).

Tablo 6. Herediter Duysal Otonom Nöropatilerin Klinik Özellikleri. (19)

	HSAN-1	HSAN-2	HSAN-3	HSAN-4	HSAN-5
Başlangıç yaşı	2-4. dekat	Konjenital	Konjenital	Konjenital	Konjenital
Kalıtım şekli	OD, Kr 9q22	?	Kr9q31-33	?	?
Küçük lif etkilenmesi	Üst ekstremité > Alt ekstremité	Üst ekstremité > Alt ekstremité	Periferik ve otonom nöropati	Periferik ve otonom nöropati	Periferik ve nöropati
Semptomlar	Yüksek ayak arkusu	Ayak komplikasyonları, parmak mutilasyonları, sfinkter kusuru, impotans, retinitis pigmentosa, spastik parapleji	Otonom bulgular, tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları	Mental retardasyon, self mutilasyon, anhidrosis, kemik kırıkları	Terleme
Progresyon	Çok yavaş	Yavaş	Yavaş	Yavaş	?

Fabry hastalığı X'e bağılı kalıtılan alfa galaktozidaz eksikliğine bağılı bir hastalık olup duysal ve otonom fonksiyonların minimal, ağrının ön planda olduğu küçük lif polinöropatisine yol açmaktadır (109,110).

Tangier hastalığı otozomal resesif kalıtlı nadir bir metabolik hastalık olup bu hastalıkta 1.-7. dekad arasında ağırlı nöropati, yavaş progresif simetrik nöropati veya siringomyeliyi taklit eden periferik sinir etkilenmeleri görülebilir (18).

Primer ve sekonder eritromelalji küçük lif nöropatilerinin bir diğeri nedenidir. Klinik tablo özellikle sıcakla tetiklenen epizodik şiddetli yanıcı ağrılar ile karakterizedir. Polinöropati patogenezinin kutanöz polimodal C liflerinin sensitizasyon sonucu normalden daha düşük ısılarda aktive olması sorumlu tutulmaktadır.

Alkol kullanımına bağılı ağırlı küçük lif polinöropatileri gözlenmektedir (111). Alkol bağımlısı hastalarda yapılan bir çalışmada 189 hastanın %25'inde küçük lif etkilenmesi saptanmıştır (19). Alkol kullanımı gerek direk toksik etki ile gerekse tiamin yetersizliğine neden olarak özellikle erken dönemlerde küçük myelinli ve küçük myelinsiz liflerin etkilenmesine neden olarak polinöropatiye yol açabilmektedir. (112)

İlaçlar ve çevresel toksinlerin birçoğu kalın lif etkilenmesine neden olmakla birlikte vinkristin, taksol gibi antineoplastik ilaçlar ile metranidazol kullanımı ile (113), didanozin, stavudin gibi antiretroviral ilaçlar ile (114) , statin kullanımı ile küçük lif polinöropati gelişimi bildirilmektedir (115). İlaçlar dışında talyum, altın, arsenik gibi çevresel toksinlere bağılı da küçük lif etkilenmesi görülebilir. (19)

Küçük lif etkilenmesi kanserin uzak etkisi olarak ortaya çıkabilir. Semptomatik hastaların büyük kısmında kalın lif etkilenmesi gözlenmekle birlikte, kanser hastalarında yapılan kalın lif değerlendirmesi için vibrasyon algılama eşiğı ve ince lif değerlendirilmesi için termal algılama eşiğı kullanılan bir çalışmada hastaların %43'ünde küçük lif etkilenmesini destekleyen bulgular saptanmıştır (116). Monoklonal gamopatiye bağılı küçük lif etkilenmesi de nadir de olsa bildirilmektedir. (117,118)

Küçük lif nöropatisine yol açan nedenler **Tablo 7**'de özetlenmiştir

Tablo 7. Küçük Lif Nöropati Nedenleri

Primer / İdiopatik	
Metabolik	Diabetes Mellitus Bozulmuş Glukoz Toleransı Hiperlipidemi
Ailesel	HSAN Fabry Hastalığı Tangier Hastalığı Ailevi yanan ayak sendromu Ailevi amiloid nöropati
İmmun aracılı	Vaskülitler Antinöronal antikorlar Sjögren hastalığı GBS Monoklonal ggamopti
Enfeksiyöz	HIV Hepatit C EBV Borrelia Burgdorferi Mycobacterium Leprae
Toksik	Antiretroviral ajanlar Antineoplastik ajanlar Statinler Çevresel toksinler Alkol
Diğer	Nutrisyonel KC hastalığı Malignite

2.8.4 Küçük Lif Nöropatide Klinik Bulgular

Küçük lif nöropatilerinin büyük kısmı diğer nöropatlere benzer şekilde distalden ve periferik sinir uzunluğuna bağımlı olarak gelişir. Bir grup hastada ise periferik sinir etkilenmesi sinir uzunluğundan bağımsızdır (119).

Küçük lif nöropatisinde negatif ve pozitif duysal semptomlar görülmektedir. Pozitif semptomlar, yanma, ağrı, karıncalanma şeklinde olup sıklıkla ekstremitelerde distalden proksimaline doğru ilerleme gösterir, ancak pozitif semptomların yüz, gövde ve kollarda görüldüğü periferik sinir uzunluğu ile ilişkili olmayan yayılım gösteren küçük lif etkilenmeleri de mevcuttur. Pozitif semptomların hasarlı küçük liflerin spontan aktivitesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Yanıcı ağrıların periferik

sensitizasyon ve arka kordon reorganizasyonu sonucu, sızlayıcı ağrıların C tipi nosiseptörlerin periferik aktivasyonu ve inflamasyon sonucu, patlayıcı ağrıların efüptik transmişyon sonucu, dorsal kök ve santral nöral reorganizasyon sonucu oluştuğu bildirilmektedir (120). Küçük lif nöropatilerde görülen en sık semptom ayakta yanıcı ağrıdır (19).

Küçük lif etkilenmelerinde görülen negatif semptomlar ise hissizlik, soğukluk, gerginlik şeklinde olup bu semptomlarda pozitif semptomlar gibi ekstremite distalinde daha belirgindir.

Semptomlar başlangıçta orta şiddette olabilir ve hastalar özellikle alt ekstremite distalinde anlaşılmaz bir rahatsızlık, topuklarda uyuşma ayaklarda keçeleşme hissi nedeni ile çakıl taşı ya da kumun üstünde yürüyormuş hissi tarif edebilirler (16). Semptomlar özellikle geceleri kötüleşmekte ve hastaların uyku kalitesini bozmaktadır. Subklinik küçük lif nöropati; bir grup hastada geç başlangıçlı huzursuz bacak sendromu kliniği ile kendini göstermiştir (121). Hastalar geceleri özellikle ayaklarda aşırı hassasiyete bağlı olarak çarşafın ayaklarına dokunmasını bile tolere edemediklerini ve ayakları açıkta kalacak şekilde uyumaya çalıştıklarını belirtmektedirler.

Otonom lif tutulumuna bağlı olarak otonom disfonksiyon bulguları da gözlenmektedir. Ağrılı nöropatide görülen sık otonom disfonksiyon bulguları terleme bozukluğu (artma ya da azalma), ciltte vazomotor bulgular, hipertansiyon ve impotanstır (122). Ayrıca ortostatik hipotansiyon, gastrik dismotilite de saptanabilen diğer otonom bulgulardır

Bu semptomlar eşliğinde nörolojik muayenede allodini (ağrısız bir uyarın ile ağrı hissetme), hiperaljezi (abartılı olarak ağrıyı duymak), hipoaljezi (ağrılı duysal uyarı sonucu ağrı duyumunda azalma), hiperpati (hiperaljezi ve hiperestezi birleşimi), akrodini (ayak parmağı, topuk gibi distal böldelere ağrı ve uyuşukluk) saptanabilir (123). Muayenede sıklıkla azalmış ağrı ve ısı duyusu yanı sıra kas gücü, propriosepsiyon ve derin tendon refleksleri normal olup bir grup hastada ılımlı kalın lif etkilenmesine bağlı ayak başparmağında vibrasyon duyusunda azalma görülebilir. Hastaların büyük kısmında anormal klinik bulgular yoktur ya da minimaldir (18).

2.8.5 Küçük Lif Nöropatide Kullanılan Tanısal Testler

2.8.5.1 Standart Laboratuvar Testleri

Küçük lif nöropatisi düşünülen hastalarda tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, açlık kan şekeri (AKŞ), oral glukoz tolerans testi (OGTT), diğer biyokimyasal parametreler (karaciğer, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler), lipid profili, tiroid fonksiyon testleri, antinükleer antikorlar, vitamin B12 testleri yapılmalıdır. Glukoz tolerans testi ve 2. saat kan glukoz düzeyi diyabet ve pre-diyabet değerlendirilmesinde HbA1c ve açlık kan şekerinden daha değerlidir. İdiyopatik duysal polinöropati saptanan olguların yaklaşık %50'sinde HbA1c ve AKŞ normal olmasına karşın OGTT sonucunda diyabet ve pre-diyabet tanıları konulur (11,124).

2.8.5.2 Spesifik Laboratuvar Testleri

Bu testler hastada anamnez ve muayene ile şüphe edilen bir ön tanı varlığında istenmelidir. Gastrointestinal bulgular, herpetiform döküntüler varlığında çölyak hastalığı araştırmak amacı ile antigliadin antikorlar, ince barsak biyopsisi, Sjögren hastalığı, amiloidoz şüphesi durumunda serolojik testler, dudak biyopsisi veya kemik iliği biyopsisi, enfeksiyöz etkenlerden şüphe edilirse bu etkenlere ait serolojik testler, ailesel amiloid polinöropati ya da herediter duysal otonom nöropati gibi ailevi hastalıklar için genetik çalışma, monoklonal protein tespiti için serum elektroforezi, serum ve idrar immunoelektroforez yapılabilir.

2.8.5.3 Sinir İletim Çalışmaları ve EMG

Standart sinir iletim çalışmaları (SİÇ) kalın lif etkilenmesini göstermektedir ve bu nedenle küçük lif nöropatili hastalarda sıklıkla bu iletimler normaldir bazen hastalarda standart SİÇ ile hafif düzeyde kalın lif etkilenmesi gözlenebilir.

Küçük lif tutukumunda standart SİÇ'nin sıklıkla normal olması nedeni ile küçük lif polinöropatinin ortaya konmasında bazı özellikli iletim çalışmalarının daha değerli olduğu belirtilmektedir.

Kutanöz sessiz period (CSP) incelenen kasa yakın bir deri sinirine ve ya deri siniri üzerine yüzeysel elektrotla ağırlı bir elektriksel uyarı verildiğinde kas kasılmasında kısa süreli bir durma olmasıdır. Sessiz period oluşumunun pluri ve supra segmental olduğu ve üst ekstremitte somatik A-delta liflerinin fonksiyonunu gösterdiği

bildirilmektedir. (1,80) CSP'un küçük lif etkilenmesinin değerlendirilmesinde objektif bir parametre olduğu belirtilmektedir (125). Diyabetik hastalarda CSP'un değerlendirildiği bir çalışmada küçük lif etkilenmesi olan diyabetik hastalarda CSP süresinin küçük lif etkilenmesi olmayanlardan daha kısa olduğu bildirilmiştir (126).

Küçük lif polinöropatilerde görülen otonom disfonksiyonun gösterilmesi amacı ile elektrofizyolojik olarak sempatik deri yanıtlarının (SSR) ve R-R intervalinin ölçümü kullanılabilir. SSR ilk kez 1983'te tanımlanmış ve ardından bir takım modifikasyonlarla kullanıma geçmiş kolay uygulanabilir ucuz bir elektrofizyolojik testtir (18,127). Görsel, işitsel, taktil, termal somatosensoriyal ve viseral afferentler SSR'nin afferent kolunu, küçük miyelinli ve miyelinsiz C lifleri efferent kolunu oluşturmaktadır. Afferent iletimde kalın lifler ön planda yer almakta efferent kolu ise küçük lif fonksiyonunu daha iyi yansıtmaktadır (1,128). SSR'nin küçük lif etkilenmesini göstermede sensitivitesi net olarak bilinmemekle birlikte polinöropati varlığının gösterilmesinde sınırlı rolü olduğu düşünülmekte çalışmalar sonucu SSR yanıtlarının otonom disfonksiyon dışında da anormallikler gösterebileceğini ortaya koymaktadır (127,128).

2.8.5.4 Kantitatif Duysal Test

Kantitatif duysal test (QST) periferik ve santral sinir sisteminde nosiseptif ve nonnosiseptif afferent yolların değerlendirilebildiği kalın lif kadar, küçük lif fonksiyonlarının da değerlendirilmesinde de kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem ile sıcak, soğuk, ağrı duyu eşikleri değerlendirilmektedir. Kantitatif duysal testin küçük lif etkilenmesi için yüksek sensitiviteli ancak spesifik olmadığı belirtilmektedir (19). Kantitatif duysal testte uygulayıcılara göre değişen yöntemlerde özel ekipmanlar ile termal, vibratuar ve elektriksel uyaran kullanılmaktadır (129). Vibratuar uyarı ile kalın lifler, termal uyarı ile küçük lifler, elektriksel uyarı ile de uyarı frekansına göre her iki lif tipi de değerlendirilebilmektedir. Termal değerlendirmede maksimum soğutma 9 °C ve maksimum ısıtma 45 °C'dir (130). Termal değerlendirme ile sıcak ve soğuk duyusu eşikleri yanı sıra C lifleri tarafından innerve edilen polimodal reseptörler ile ilişkili soğuk ağrı ve sıcak ağrı da değerlendirilebilmektedir (19).

Elektriksel değerlendirmede ise 5 Hz'de C lifleri, 250 Hz'de A delta, 2 kHz'de kalın A beta lifleri değerlendirilebilmektedir (75).

QST duysal lif etkilenmesini belirlemede duyarlı, hem myelinli kalın, myelinli ince lif ve myelinsiz lifleri değerlendirmede etkili, EMG'ye göre daha az ağrısız bir inceleme yöntemidir. Santral sinir sistemi etkilenmelerinde de anormal sonuçlar verebilmesi, subjektif olması, hastanın teste konsantre olması gerekliliği ve testin normal değerlendirme aralığının geniş olması nedeni ile bazı vakalarda tanının atlanabilmesi QST'in dezavantajlarını oluşturmaktadır (18).

2.8.5.5 Otonom Sinir Sistemi Testleri

Kantitatif sudomotor akson refleksi testi (QSART), termoregulator ter testi, kardiyovasküler otonom fonksiyon testleri ve sempatik deri yanıtları otonom fonksiyonları değerlendiren testlerdir.

Küçük lif nöropatisinde en sık kullanılan otonom test QSART'dır. QSART ile direkt olarak ter bezlerini uyaran asetilkolin iyonoforezi ile postganglionik sempatik sudomotor fonksiyon değerlendirilmektedir (131). Ter bezlerinin uyarılması ile oluşan ter miktarı ön kol mediali, ayak dorsali, bacak distal veya proksimalinden sudorometre denilen cihaz ile ölçülür. Testin avantajları, objektif, tekrar edilebilir ve periferik sinir sistemi fonksiyonlarına spesifik olmasıdır (18). QSART için özel ve pahalı bir ekipman gerekmesi, her merkezde bu ekipmanın temin edilememesi, testin terlemeyi etkileyen ilaç kullanımına bağlı olarak etkilenmesi, zaman alıcı bir tetkik olması testin dezavantajlarıdır.

Sudomotor fonksiyonlar termoregulator test ve silastik deri testi ile değerlendirilebilir. Termoregulator testte nem ile renk değiştiren bir madde (mısır nişastası) kullanılır ve ısıya maruziyet sonrası vücuttaki terleme paterni izlenir. Testin sensitivitesi yüksek olup özellikle ince lif nöropatilerinde görülen distal terleme fonksiyon bozukluklarının belirlenmesinde etkilidir. Silastik deri testinde ise pilokarpin ile terleme uyartılarak silastik madde üzerinden ter damlaları toplanarak değerlendirilir.

Kardiyovasküler otonom testler valsava manevrasına, tilt testine ya da derin soluk alma verme sonrasındaki kardiyak yanıtların değerlendirilmesini içermektedir. Diyabetik hastalarda yaklaşık tanıdan bir yıl içerisinde kardiyovasküler yanıtlarda etkilenme saptanmıştır (132).

2.8.5.6 Nöropatolojik Tetkikler

Cilt Biyopsisi:

Cilt biyopsisi ile epidermal sinir lifleri immünohistokimyasal olarak değerlendirilebilir. Epidermal sinirler küçük dorsal kök gangliyonlarının distal terminalleri olup dermal-epidermal bileşkeyi delerek epidermise penetre olurlar. İmmünohistokimyasal değerlendirmede tüm aksonlarda bulunan ubikütün karboksiterminal hidrolaz olan protein-gen ürünü 9,5 proteinine bağlanan antikorlar işaretleyici olarak kullanılır. Bu yöntem ile epidermisteki somatik myelinsiz lifler ve ter bezlerini çevreleyen otonom sudomotor lifler direk olarak değerlendirilebilmektedir. Birçok çalışmada küçük lif polinöropati değerlendirilmesinde cilt biyopsisinin etkinliği gösterilmektedir (81,133,134,135,136). Cilt biyopsisi kolay, minimal invaziv ve farklı bölgelerde tekrar edilebilir olması nedeni ile küçük lif nöropati tanı ve takibinde kullanılan etkin bir yöntemdir. Elektrofizyolojik testlerin normal olduğu küçük lif nöropatili semptomatik hastalarda cilt biyopsisinin yapılan bir çalışmada tanısallık değerinin %88 olduğu bildirilmektedir (136). 2005 yılında Avrupa Nöroloji Dernekleri Federasyonu (EFNS) tarafından cilt biyopsilerinin periferik nöropatide kullanımı ve yöntemleri ile ilgili bir kılavuz yayınlanmıştır (137). Bu klavuza göre küçük lif nöropati düşünülen ve elektrofizyolojik testlerin normal olduğu hastalarda cilt biyopsisi yapılabilir.

Örnek cilde lokal anestezi uygulanması ardından 3–5 mm kalınlığında punch biyopsi ile alınır, materyal formalin ile fiske edilerek ince (50–100 µm) kesitler alınarak PGP 9,5 antikoruna ile işaretleme yapılır. İntraepidermal sinir lifi dansitesi nöropatinin sinir lifi uzunluğuna bağlı olması nedeni ile proksimalde distalden daha yüksektir. Bu nedenle biyopsi örneğinin alt ekstremitede distalden alınması simetrik küçük lif duysal nöropatiyi göstermede yeterli olmaktadır (138).

Kantitatif değerlendirmede 2 ayrı metod bildirilmiştir. Bir grup araştırmacı görüntü analiz sistemi ve konfokal mikroskopi ile değerlendirme yaparken bir grup araştırmacı ise görüntü analiz sisteminden bağımsız olarak regular ışık mikroskobu kullanmaktadır (139,140,18). Kantitatif değerlendirme ile milimetre başına düşen lif sayısı hesaplanır. Küçük lif nöropatide intraepidermal sinir lifi sayısında azalma mevcuttur.

Sinir Biyopsisi:

Duysal sinir biyopsisi küçük lif nöropatili hastalarda rutin olarak önerilen bir yöntem değildir. Biyopsi materyalinde küçük lif etkilenmesinin gösterilmesi zordur ve nonspesifik patolojik değişiklikler nedeni ile küçük lif etkilenmesini değerlendirmede spesifik özel çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca sinir biyopsisi sonrası hastalarda hipoestezi, ağrı, nörinom görülebilir. Küçük lif etkilenmesinde myelinsiz sinir lifi komşuluğunda Schwann hücre proliferasyonu, myelinsiz sinir akson kaybı gibi patolojik değişiklikler tanımlanmıştır (141).

2.8.5.7 Diğer Testler

Uyarılmış potansiyeller ile spesifik sinir liflerinin duysal uyarana olan yanıtları değerlendirilebilmektedir. İnfrared CO2 laser uyararı ile myelinli A delta ve myelinsiz C liflerinin yanıtı serebral korteks aracılığı ile değerlendirilebilir (138). Kontakt ısı-uyarılmış potansiyel stimulatörü ile korteksten kayıt edilen geç yanıtlar A-delta ve C liflerinin işlevini göstermektedir (142). Bir diğer küçük lif etkilenmesini gösteren yöntem ise mikronörografik C lifi kayıtlamasıdır. Bu testler bazı merkezlerde kullanılmakta ve nadir olarak uygulanmaktadır.

Küçük lif nöropatisinin tanı ve takibinde sinir lifi fonksiyonlarının ortaya konması önemlidir ancak hangi testin hangi hastaya uygulanacağına karar vermek çoğu zaman zordur. Şu an için küçük lif polinöropati tanısı için standart tanı kriterleri mevcut değildir.

Kutanöz sessiz period ve SSR'nin küçük lif tutulumunu göstermede etkili olabileceği düşünülmeyle birlikte SSR'nin afferent kolunda kalın liflerinde etkili olması, otonom fonksiyon bozuklukları dışında da patolojik saptanması ve aynı kişiden yapılan ölçümlerde saptanan farklılıklar nedeni ile polinöropati küçük lif etkilenmesini göstermede rolü sınırlıdır. Küçük lif nöropatisinin değerlendirilmesinde kullanılan testlerin sensitivite ve spesifiteleri çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir.(**Tablo 8**)

Tablo 8. Küçük Lif Nöropatide Kullanılan Testlerin Tanısal Duyarlılıklarının Karşılaştırılması (18)

Araştırmacı	Nörolojik Muayene (%)	QSART (%)	QST (%)	ENFD (%)	Kardiyovagal Test(%)
Periquet MI ve ark (143)	45	59	72 (soğuk, vibrasyon)	87.5	-
Holland NR ve ark (91)	90	-	60	81	-
Tobin K ve ark (144)	80	80	67	-	75
Stewart JD ve ark (84)	78	80	-	-	28
Novak V ve ark (122)	-	68	85 (soğuk, vibrasyon)	74	57

2.8.6 Küçük Lif Nöropatide Tedavi

Küçük Lif nöropatide altta yatan nedeninin belirlenerek tedavi edilmesi temel prensiptir. Ancak çoğu zaman altta yatan neden bulunamamakta ve tedavi yaklaşımları sıklıkla semptomatik (nöropatik ağrı) olmaktadır.

Ağrılı polinöropatide trisiklik antidepresanlar (TCA), Selektif Serotonin geri Alım İnhibitörleri (SSRI), Antikonvulsanlar, Opioid ilaçlar ve topikal ajanlar kullanılabilir. (Tablo 9)

Tablo 9. Ağrılı Nöropatide Sık Kullanılan İlaçlar (138)

İlaç	Doz Şeması	Doz Aralığı	NNT
TCA			
Amitriptilin	10 mg/gün, haftada 10 mg artış	75-100 mg/gün	2,6
Nortriptilin	10 mg/gün, haftada 10 mg artış	75-100 mg/gün	
SSRI			
Sitalopram	10mg/gün, haftada 10 mg artış	20-60 mg/gün	6,7
Paroksetin	10 mg/gün, haftada 10 mg artış	20-60 mg/gün	
Duloksetin	30 mg/gün, haftada 30 mg artış	60-120 mg/gün	4,9
ANTİKONVULSANLAR			
Gabapentin	300 mg/gün, haftada 300 mg artış	1800-3600 mg/gün	3,7
Karbamazepin	200 mg/gün, haftada 200 mg artış	800-1600 mg/gün	3,3
Okskarbazepin	300 mg/gün, haftada 300 mg artış	1200-2400 mg/gün	
Lamotrigin	50 mg/gün, 2 haftada 1 100mg artış	200-600 mg/gün	
Fenitoin	100 mg/gün, haftada 100 mg artış	300-500 mg/gün	2,1
OPİOİDLER			
Tramadol	150 mg/gün, haftada 50 mg artış	200-400 mg/gün	3,4
Morfin	15-30 mg 3x1	90-360 mg/gün	
TOPIKAL AJANLAR			
Kapsaisin Krem	% 0.075	Ağrılı alana 4x1	5,9

Sık kullanılan medikal tedaviler dışında patogeneizde etkili olan ajanlara yönelik çalışmalarda devam etmektedir. TNF alfa blokajı (infiximab), rekombinant Nerve Growth Factor kullanımı ve antioksidan tedaviler çalışma aşamasında olan ve umut vaad eden yeni tedavi ajanlarıdır.

Medikal tedavilerin yanı sıra soğuk ya da sıcak uygulama, masaj, ekstremitte elevasyonu, egzersiz, akupunktur, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) gibi non farmakolojik yöntemler de tedavide kullanılabilir (138).

2.9 Erken Dönem Nöropatili Gösteren Elektrofizyolojik Testler

Erken dönem polinöropatili olgularda standart duysal ve motor sinir iletim çalışmaları ile polinöropati varlığı her zaman ortaya konamamaktadır. Bu dönemde polinöropati varlığını göstermek amacı ile dorsal sural sinir iletimi, medial plantar sinir, üst ve alt ekstremitte F dalga latansı, H refleksi, göz kırpmaya refleksi ve dorsal sural sinir radial sinir amplitüd oranı (DSRAR), sural sinir radial sinir amplitüd oranı (SRAR) gibi proksimal ve distal sinir iletimlerinin birbiri ile karşılaştırılması gibi özellikli elektrofizyolojik incelemeler yapılabilir.

Polinöropatinin erken döneminde öncelikle alt ekstremitte en distalindeki sinir lifleri etkilenmekte ve bu lifler standart alt ekstremitte duysal sinir iletim çalışmaları ile gösterilememektedir. Alt ekstremitte distal duysal sinir etkilenmesini ortaya koymak üzere Herrmann ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada medial plantar sinir aksiyon potansiyeli (AP) ölçümünün distal duysal nöropati değerlendirilmesinde sural sinir aksiyon potansiyeli ölçümünden daha duyarlı olduğu gösterilmiş ve küçük lif nöropati semptomları olan olgularda sural sinir AP normal olmasına karşın duysal plantar sinir aksiyon potansiyeli düşük bulunmuştur (145). Benzer şekilde Oh ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada da “near-nerve” teknik ile yapılan kayıtlamada duysal nöropatili hastaların %65’inde plantar sinirde aksonal kayıp saptanmıştır (146).

Standart sural sinir iletim çalışması ile alt ekstremitte distalindeki duysal etkilenmenin yeterli şekilde ortaya konamamasından dolayı dorsal sural sinir iletimi de erken dönem polinöropati varlığını ortaya koymak amacı ile kullanılabilir (147, 148). Polinöropati varlığını erken dönemde ortaya koymak amacı ile distal sinir iletimi ile proksimal sinir iletimini karşılaştıran araştırmacılar sural ve radial sinir aksiyon potansiyeli amplitüd oranlarını değerlendirmişler ve sural radial amplitüd oranının sensitivitesini %90, spesifitesini %90 olarak saptamışlardır (149).

F yanıtı periferik sinir uyarımı sonucu ön boynuza antidromik olarak ilerleyen ve sonradan motor akson boyunca ortodromik olarak uyarı yapılan kasa doğru geri dönen geç yanıtlardır (86). Periferik motor liflerin kendi motor hücrelerini aktive etmesi sonucu oluşur. F yanıtı polinöropatinin erken evrelerinde sinir iletimlerindeki anormalliklerin ortaya konmasında değerli bir yöntemdir. Hastaların asemptomatik olduğu polinöropatinin erken dönemlerinde bile geç yanıt anormallikleri

saptanabilmektedir (150,77). Yeni tanı almış diyabetik hastalarda olguların %12'sinde F yanıtı anormallikleri saptanmıştır (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğinde takip edilen Bozulmuş Açlık Glukozu olan 37, Bozulmuş Glukoz Toleransı olan 43 hasta ve açlık plazma glukozu 100 mg/dl altında olan 30 sağlıklı kontrol olgusu çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm olgulara yapılacak işlemler hakkında bilgi verilmiş ve onam alınmıştır.

Anamnez ve Semptom Sorgulama:

Tüm olguların ayrıntılı anamnezi alınmış, özgeçmişte ek sistemik hastalık, iri bebek doğurma, gestasyonel diyabet, polikistik over sendromu varlığı, kullanılan ilaçlar, haftalık egzersiz süreleri belirlenmiştir.

Küçük lif nöropatiye yönelik parestezi, ağrı, yanma, allodini, huzursuz bacak, denge bozukluğu, ortostatik hipotansiyon, gastrik dismotilite, terleme, diyare konstipasyon, flushing, ciltte renk bozukluğu semptomları sorgulanmıştır. Semptomlar doğrultusunda hastalara LANNS ve VAS skalaları uygulanmıştır.

Fizik Muayene:

Olguların, boy, kilo, bel çevresi, vücut kitle indeksi, oturarak - ayakta kan basıncı ölçümü, ciltte renk değişikliği, kuruluk ve ayak bakımını içerecek şekilde ayrıntılı fizik muayenesi yapılmıştır.

Nörolojik muayenede kas gücü değerlendirilmesi Medical Council Research (MCR) kas gücü skorlamasına uygun olacak şekilde 5 derece üzerinden değerlendirilmiştir.

Duyu muayenesinde yüzeysel duyu fırça ile, hafif dokunma-derin basınç duyusu 3'lü monofilaman kiti ile, vibrasyon 128 Hz'lik diyapozon ile, ağrı duyusu toplu iğne ile, ısı duyusu diyapozonun ucu ile değerlendirilmiştir. Nöropatik ağrısı olan olgularda dinamik mekanik allodini fırça ile statik mekanik allodini cilde hafif mekanik bası uygulayarak, mekanik punktat hiperaljezi toplu iğne ile ve wind-up cilde 10 kez arka arkaya uyarı vererek değerlendirilmiştir.

Laboratuvar Testleri:

Olguların açlık sonrası venöz kan örnekleri alınmış ve plazma Ürik asit, Kolesterol, Trigiliserid, LDL kolesterol, HDL kolesterol, İnsülin düzeyleri ölçülmüştür.

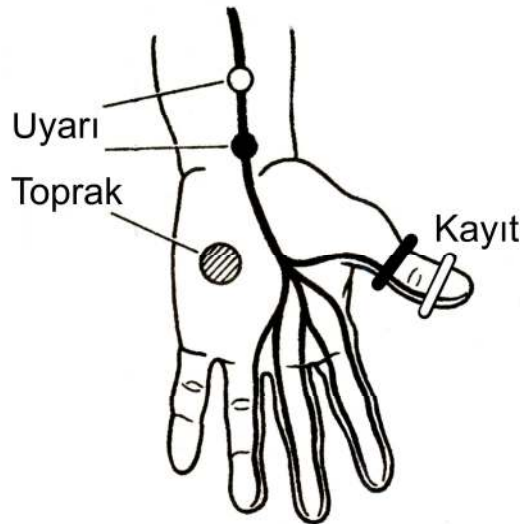
Elektrofizyolojik Testler:

Elektrofizyolojik testler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Nörofizyoloji Laboratuvarında Keypoint Dantec EMG cihazı ile yapılmıştır.

Duysal iletimleri için filtre ayarları 20–2000 Hz bandpass, motor iletimler için 2–10000 Hz olarak ayarlanmıştır. Ölçümler sırasında olguların ekstremitte sıcaklığının 31–34 °C olması sağlanmıştır.

Median Sinir Duysal İletimi:

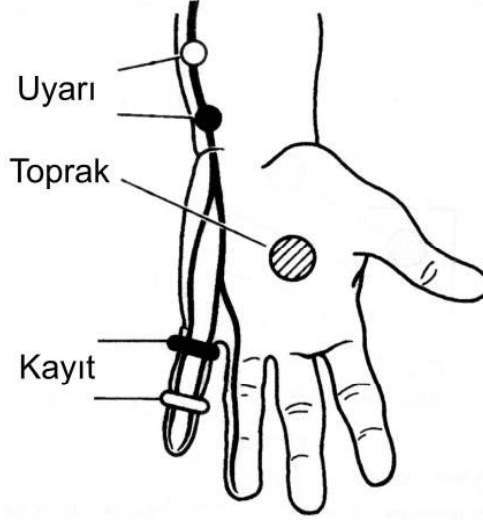
El başparmağında yüzük elektrod kullanılarak bilek çizgisinden 1–3 cm yukarıdan bilek çizgisinin orta noktasından elektrik uyarı ile antidromik median sinir duysal iletim kayıtlaması yapılmıştır.(Şekil 2)



Şekil 2. Median Sinir Duysal İletimi

Ulnar Sinir Duysal İletimi:

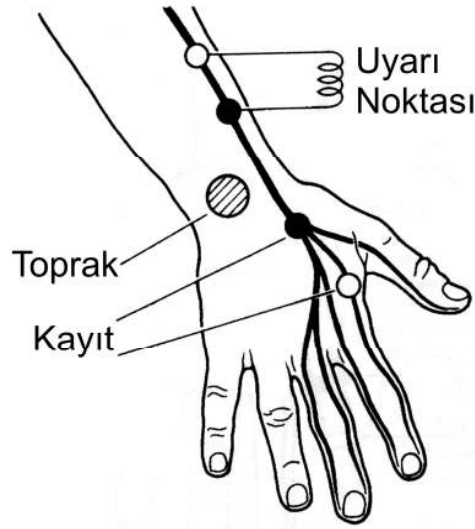
5. parmandan yüzük elektrod kullanılarak bilek çizgisinden 2 cm yukarıdan volar yüzden elektrik uyarı ile antidromik ulnar sinir duysal iletim kayıtlaması yapılmıştır. (Şekil 3)



Şekil 3. Ulnar Sinir Duysal İletimi

Radial Sinir Duysal İletimi:

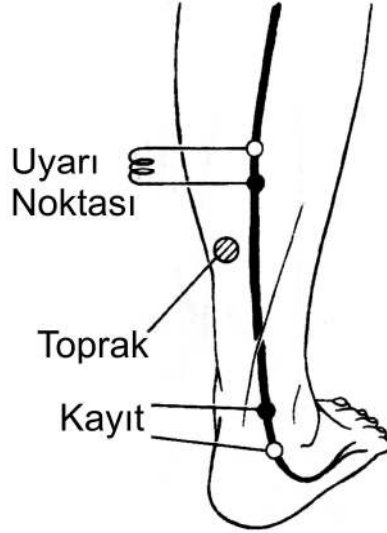
El dorsalinden yüzeysel kayıt elektrodlar 1. ve 2. parmak bileşkesine yerleştirilerek ve uyarı kayıt elektrodlarından 10–14 cm uzaklıkta radius kemiği kenarından verilerek antidromik radial sinir duysal iletim kayıtlaması yapılmıştır. (Şekil 4)



Şekil 4. Radial Sinir Duysal İletimi

Sural Sinir Duysal İletimi:

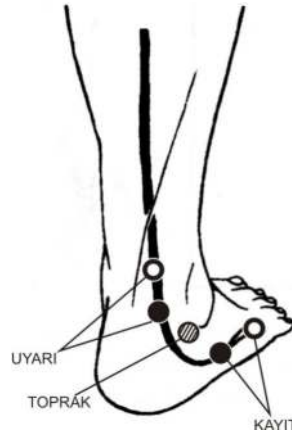
Bipolar yüzeyel elektrod lateral malleol üzerine yerleştirilerek uyarı 12–15 cm proksimalden verilerek antidromik sural sinir duysal iletim kayıtlaması yapılmıştır. (Şekil 5)



Şekil 5. Sural Sinir Duysal İletimi

Dorsal Sural Sinir Duysal İletimi:

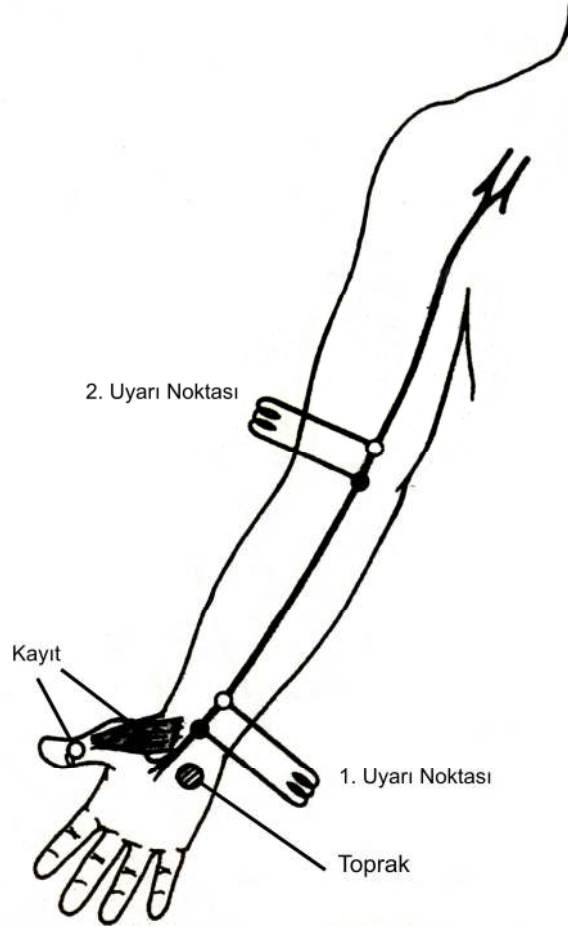
Bipolar yüzeyel elektrod ayak dorsalinde 4. ve 5. ayak parmağının birleşim hattına yerleştirilerek stimülasyon lateral malleolün posteriorundan kayıt elektrodlarının 7–10 cm proksimalinde olacak şekilde antidromik olarak kayıt edilmiştir. (Şekil 6)



Şekil 6. Dorsal Sural Sinir Duysal İletimi

Median Sinir Motor İletimi:

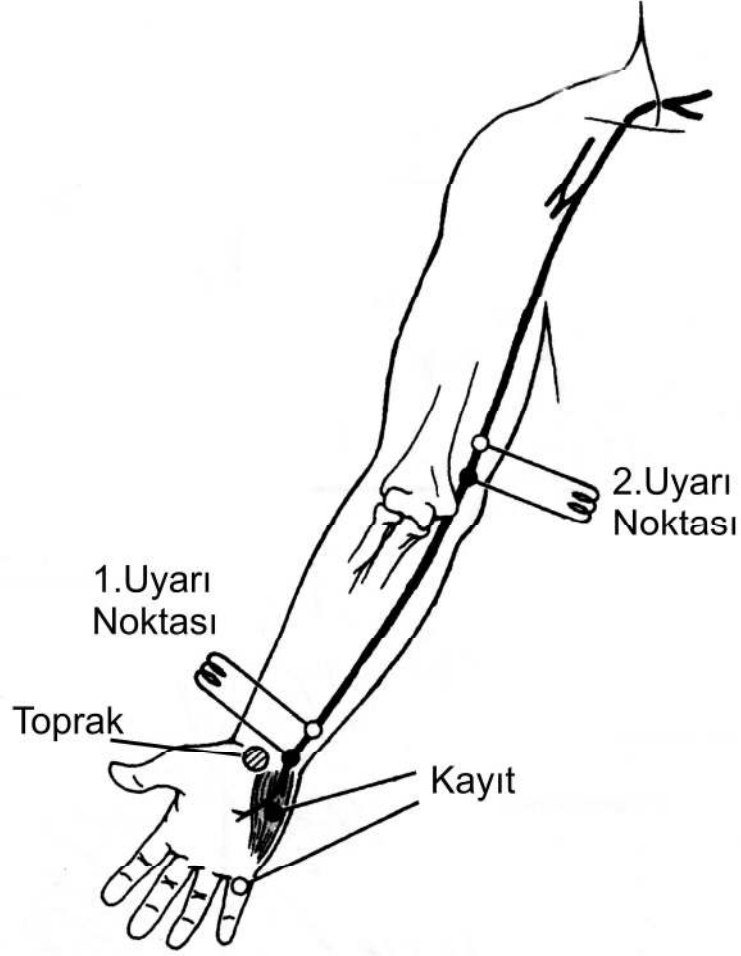
Yüzeyel kayıt elektrodlar abduktör pollicis brevis kasına yerleştirilerek el bileği ve dirsek ön yüz brakial arter medialinden uyarı verilerek median sinir motor iletimi kayıt edilmiştir. (Şekil 7)



Şekil 7. Median Sinir Motor İletimi

Ulnar Sinir Motor İletimi:

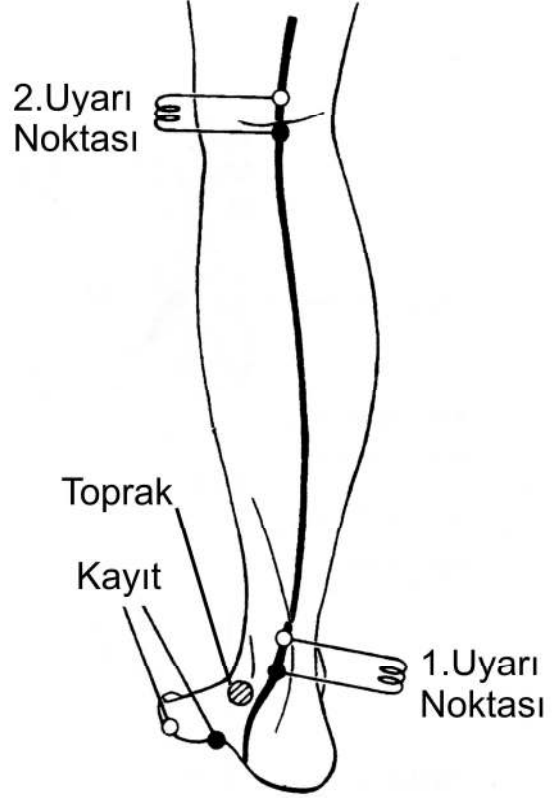
Yüzeyel kayıt elektrodlar hipotenar yan yüze yerleştirilerek el bileği ve kubital sulkustan uyarı verilerek ulnar sinir motor iletimi kayıt edilmiştir. (**Şekil 8**)



Şekil 8. Ulnar Sinir Motor İletimi

Posterior Tibial Sinir Motor İletimi:

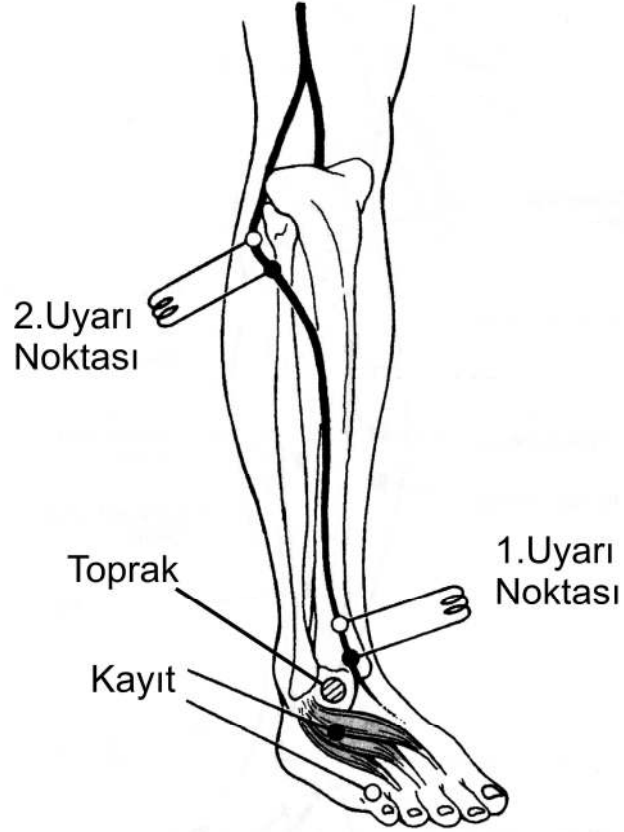
Yüzeyel kayıt elektrodu abduktör hallüsis kasına yerleştirilerek uyarı iç malleol ve fossa poplitea'dan verilerek tibialis posterior motor iletimi kayıt edilmiştir. (**Şekil 9**)



Şekil 9. Posterior Tibial Sinir Motor İletimi

Peroneal Sinir Motor İletimi:

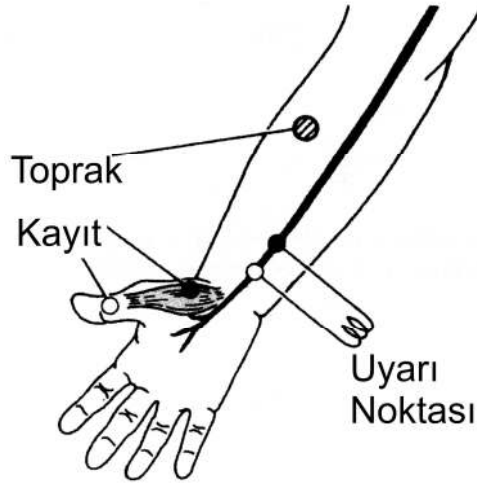
Yüzeysel kayıt elektrodu ekstensör digitorium brevis kasına yerleştirilerek ayak bileği ön yüzü ve fibula başından uyarılarak peroneal sinir motor iletimi kayıt edilmiştir. (Şekil 10)



Şekil 10. Peroneal Sinir Motor İletimi

F Dalgası Latans Ölçümü:

F dalgası latans ölçümü için median ve tibial sinirler kullanılarak 1/sn frekansında 20 uyarı verilmiştir. Tüm yanıtların latansları ölçülerek en kısa F latans kayıt edilmiştir. (Şekil 11)



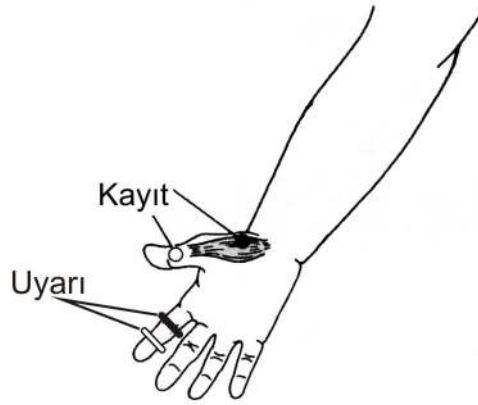
Şekil 11. F Dalgası Latans Ölçümü

Sempatik Deri Yanıtları:

Üst ekstremitede aktif elektrod avuç içine, referans el sırtına yerleştirilerek, alt ekstremitede aktif elektrod ayak tabanı mediali, referans ayak dorsaline yerleştirilerek 0,5–2000 Hz'e ayarlanarak 20 mA intensite, 2 ms süre ile rastgele intervallerde 10 stimulus verilerek kayıt alınmıştır.

Kutanöz Sessiz Periyod:

Aktif elektrod abduktor pollisis kasına referans elektrod tendona yerleştirilerek uyarı işaret parmağından verilerek hasta başparmağını istemli kasarken kutanöz sessiz periyod kayıt edilmiştir. (Şekil 12)



Şekil 12. Kutanöz Sessiz Periyod Ölçümü

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizlerde SPSS ve MED CALC programı kullanılmıştır. Ölçüm ile elde edilen değişkenlerin ve alt gruplarının normal dağılıma uygunluğu araştırılmış ve test edilmiştir (Kolmogorov-Smirnov). Parametrik yöntemlerden, t testinden yararlanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda ANOVA tablosu ve varyans analizi kullanılmıştır. Kontrol grubu karşılaştırmalarında Post Hoc analizi yapılmış ve Dunnett yöntemi kullanılmıştır. Non Parametrik yöntemlerin tercih edildiği değişkenlerin karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testinden yararlanılmış, bununla birlikte grupların karşılaştırmaları ki-kare testleri ile yapılmıştır. Grafikte gösterimlerde ErrorBar, BoxPilot ve Bar yöntemleri kullanılmıştır. Tüm testler %95 güven düzeyinde yapılarak, hata oranı (alfa= 0,05) belirlenip çift yönlü olarak test edilmiş, $p < 0.05$ olduğu durumlarda, fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

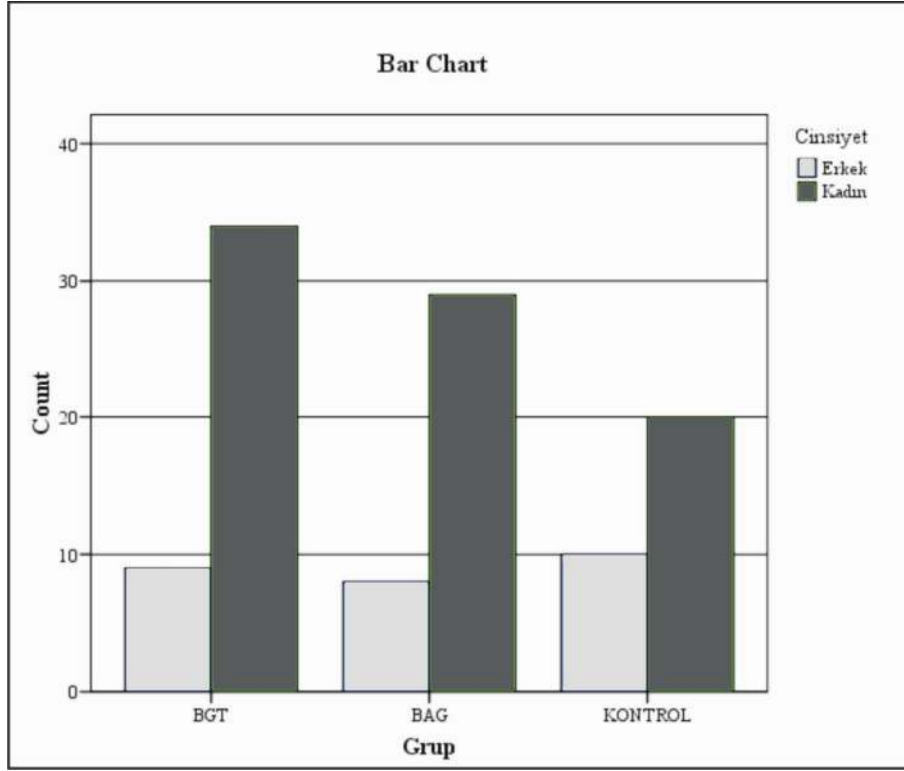
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji ve Nöroloji polikliniklerinden BGT tanısı ile izlenen 43 (%39,1), BAG tanısı ile izlenen 37 (%33,6) hasta ve 30 (%27,3) kontrol olgusu çalışmaya alındı. (Tablo 10)

Tablo 10. Olgu Grupları

Grup	n	%
KONTROL	30	27,3
BAG	37	33,6
BGT	43	39,1
Toplam	110	100,0

Demografik Özellikler:

Çalışmaya katılan olguların 83'ü kadın, 27'si erkek cinsiyette idi. BGT grubundaki olguların 34'ü kadın, 9'u erkek, BAG grubundaki olguların 29'u kadın, 8'i erkek ve kontrol grubundaki olguların 20'si kadın, 10'u erkek cinsiyette idi. Gruplar arası cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak fark saptanmadı. (Şekil 13)



Şekil 13. Cinsiyet Dağılımı

Çalışmaya katılan olguların %58,2'sinde hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi ek bir sistemik hastalık mevcuttu. (**Tablo 11**)

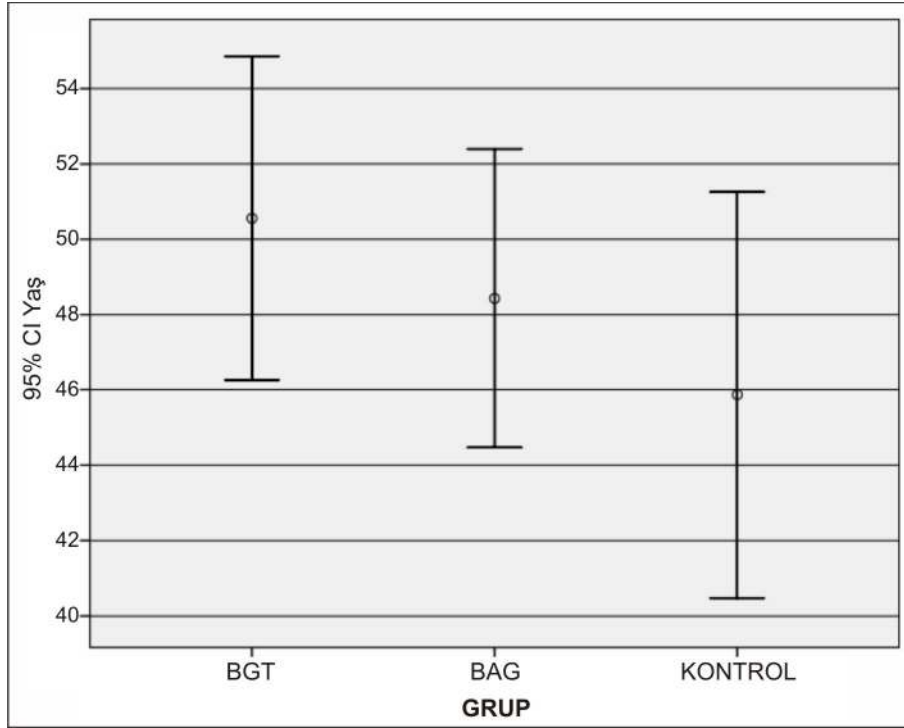
Çalışmaya katılan olguların %87,3'ü sigara kullanıcısı idi. (**Tablo 11**)

Çalışmaya katılan olguların %51,8'inde sistemik hastalıklara yönelik ilaç kullanımı saptandı. (**Tablo 11**)

Tablo 11. Olgu Özellikleri

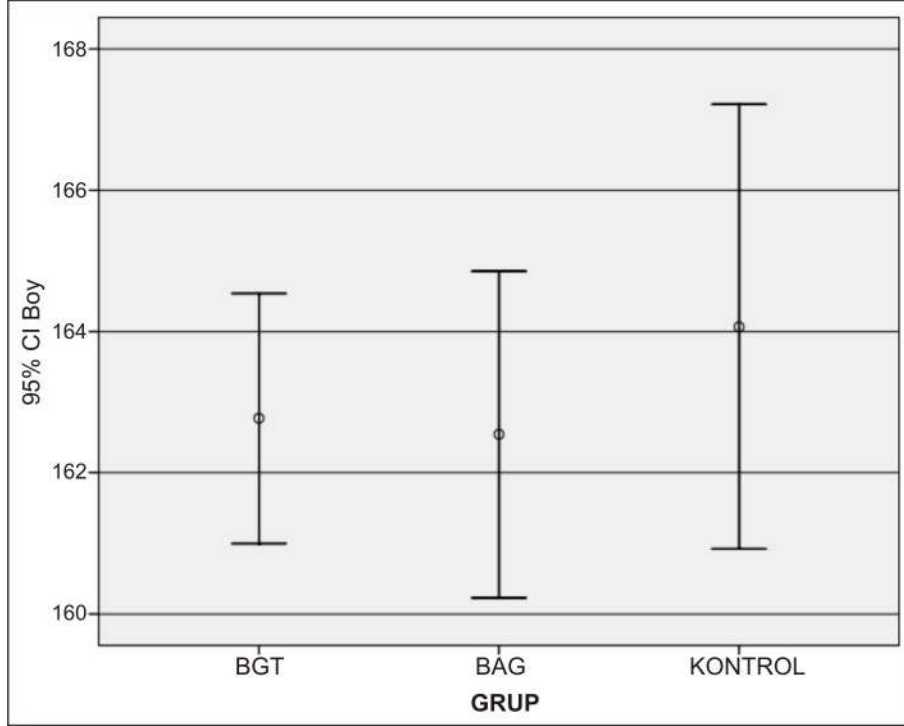
	Ek Hastalık		Sigara		İlaç	
	n	%	n	%	n	%
Yok	46	41,8	14	12,7	53	48,2
Var	64	58,2	96	87,3	57	51,8
Toplam	110	100,0	110	100,0	110	100,0

BGT grubundaki olguların yaş ortalaması 50.56, standart sapması 13.98 olarak, BAG grubundaki olguların yaş ortalaması 48.43, standart sapması 11.89, kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması 45.87, standart sapması 14.43 olarak belirlendi. Gruplar arası yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Şekil 14)



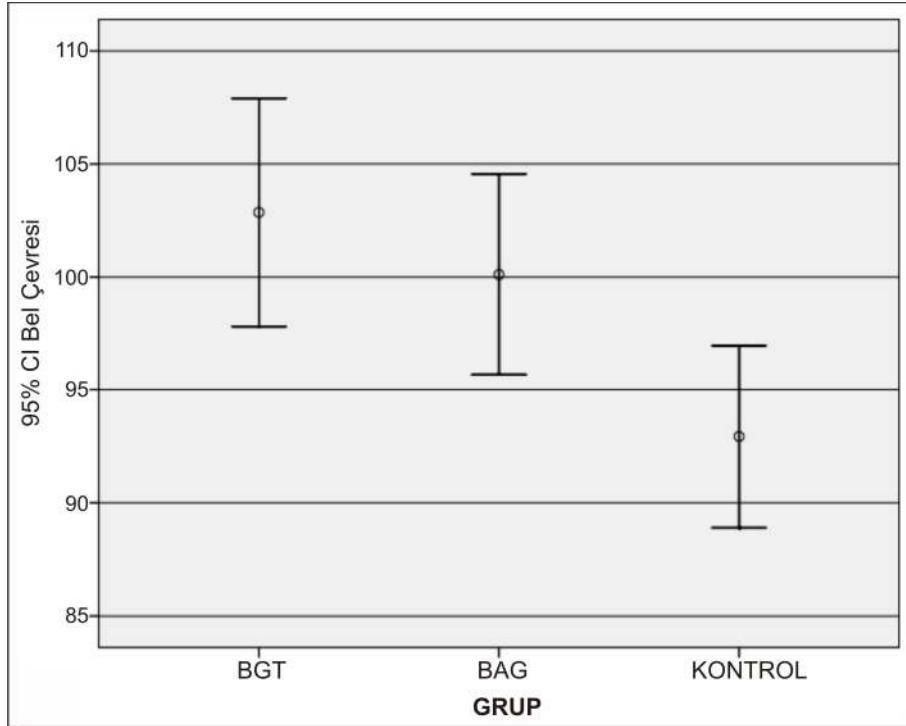
Şekil 14. Olguların Yaş Dağılımı

BGT grubundaki olguların boy ortalaması 162,77 cm, BAG grubundaki olguların boy ortalaması 162,54 cm, kontrol grubundaki olguların boy ortalaması 164,07 cm olarak saptandı. Gruplar arası boy ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Şekil 15)



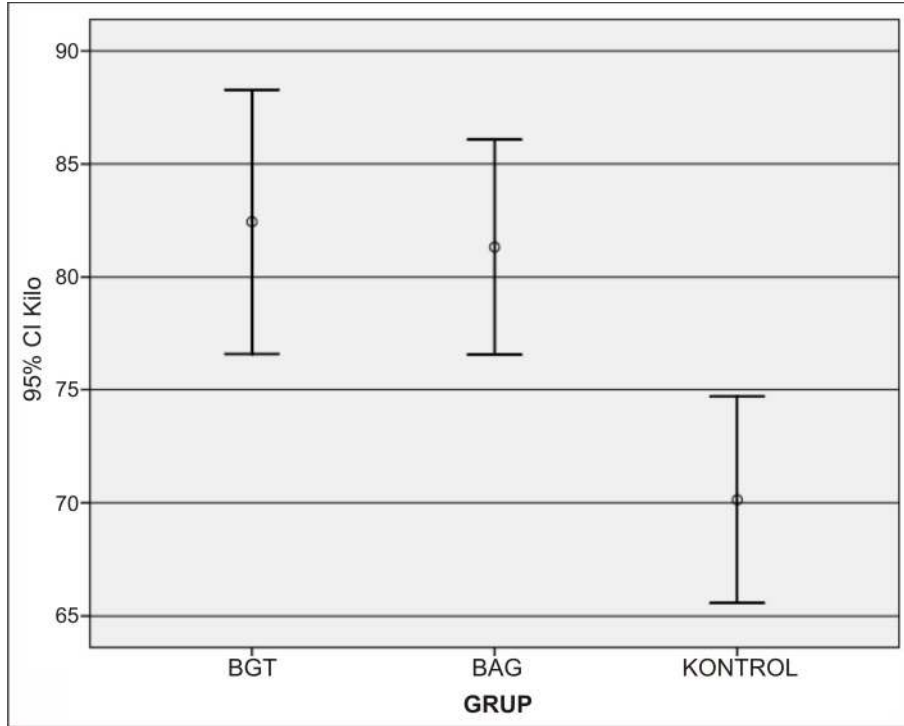
Şekil 15. Olguların Boy Dağılımı

BGT grubundaki olguların bel çevresi ortalaması 102,86 cm, BAG grubundaki olguların bel çevresi ortalaması 100,11 cm, kontrol grubundaki olguların bel çevresi ortalaması 92.93 cm olarak saptandı. Gruplar arası bel çevresi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Şekil 16)



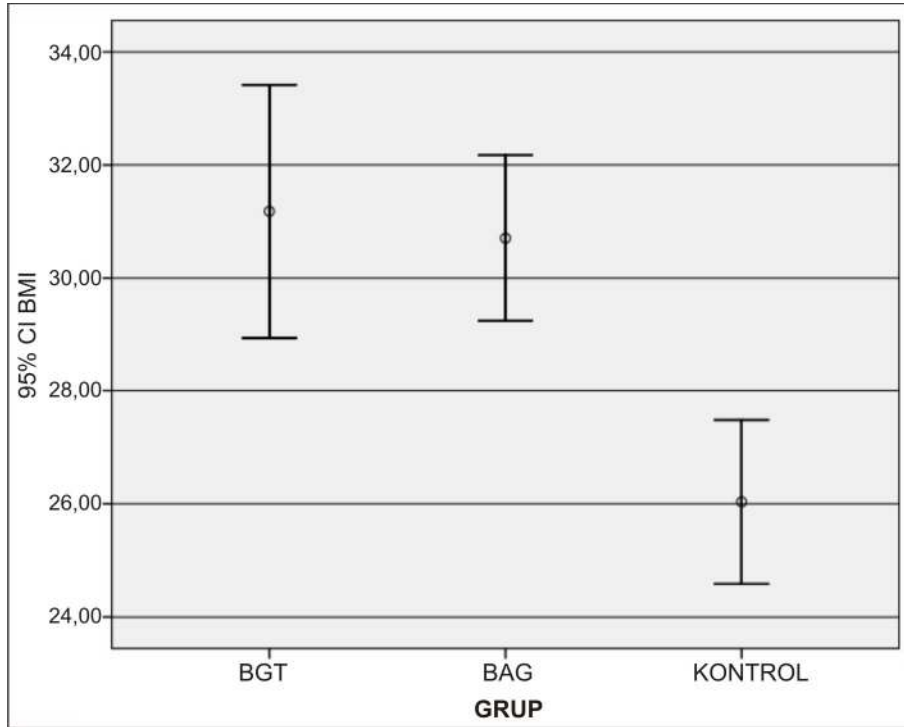
Şekil 16. Olguların Bel Çevresi Dağılımı

BGT grubundaki olguların vücut ağırlığı ortalaması 82.44 kg, BAG grubundaki olguların vücut ağırlığı ortalaması 81.32 kg ve kontrol grubundaki olguların vücut ağırlığı ortalaması 70.13 kg olarak saptandı. BGT grubu ile kontrol grubu arasında ve BAG grubu ile kontrol grubu arasındaki vücut ağırlığı farkı istatistiksel olarak anlamlıydı. (Şekil 17)



Şekil 17. Olguların Vücut Ağırlığı Dağılımı

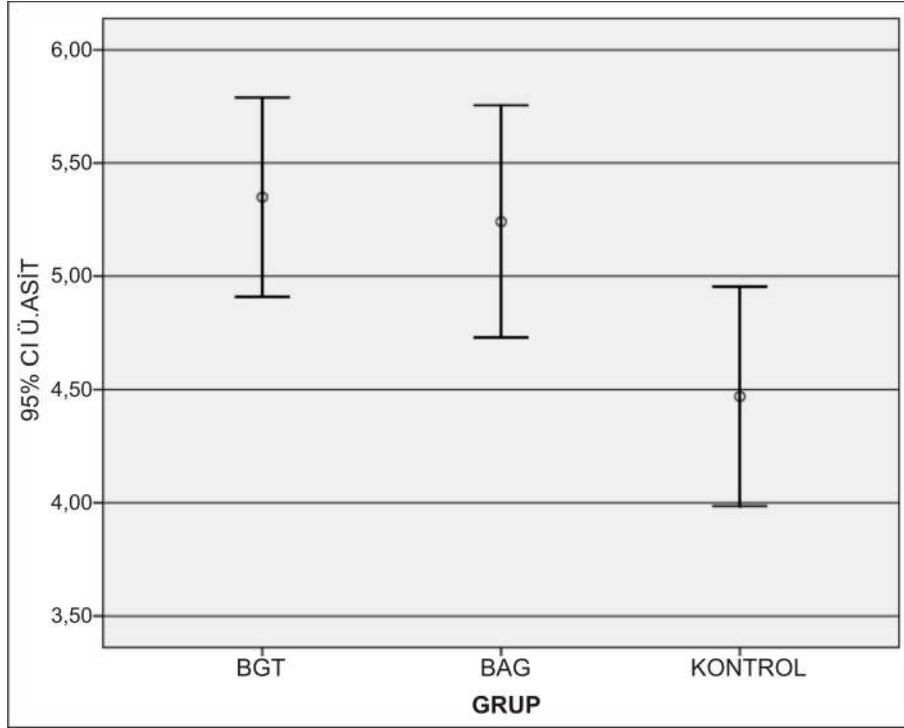
BGT grubundaki olguların VKİ ortalaması 31.18, BAG grubundaki olguların BMI ortalaması 30.70 ve kontrol grubundaki olguların VKİ ortalaması 26.03 olarak ölçüldü. BGT grubu ile kontrol grubu VKİ ve BAG grubu ile kontrol grubu VKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (Şekil 18)



Şekil 18. Olguların VKİ Dağılımı

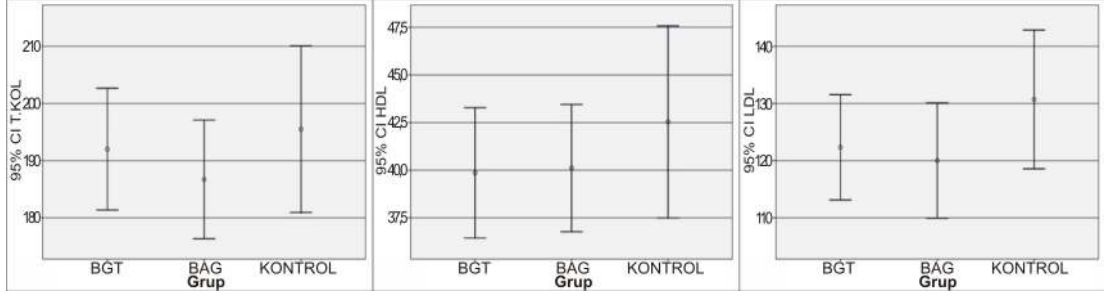
Biyokimyasal Veriler:

BGT grubundaki olguların serum ürik asit ortalaması 5.35 mg/dl, BAG grubundaki olguların serum ürik asit ortalaması 5.24 mg/dl ve kontrol grubundaki olguların serum ürik asit ortalaması 4,47 mg/dl olarak saptandı. BGT grubu serum ürik asit değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte idi. Kontrol grubu BAG grubu arası serum ürik asit değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Şekil 19)



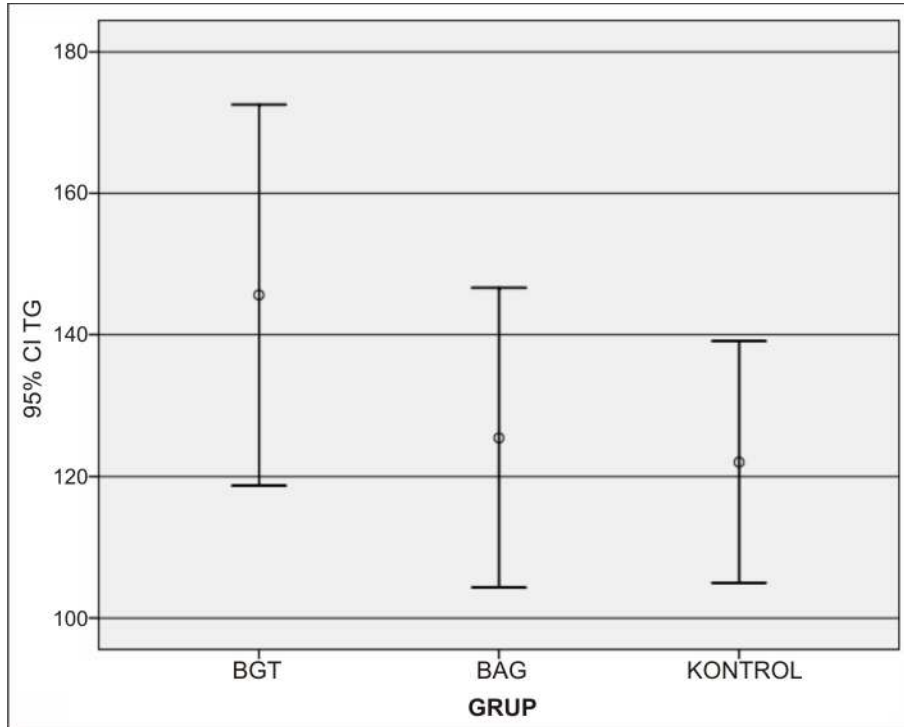
Şekil 19. Olguların Serum Ürik Asit Değerleri Dağılımı

BGT grubundaki olguların ortalama serum total kolesterolü 192 mg/dl, LDL kolesterolü 122.33 mg/dl, HDL kolesterolü 39.86 mg/dl; BAG grubundaki olguların ortalama serum total kolesterolü 186.7 mg/dl, LDL kolesterolü 120.03mg/dl, HDL kolesterolü 40.11 mg/dl; kontrol grubu serum total kolesterol ortalaması ise 195.50 mg/dl, LDL kolesterolü 130.7 mg/dl, HDL kolesterolü 42.53 mg/dl olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu serum kolesterol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Şekil 20)



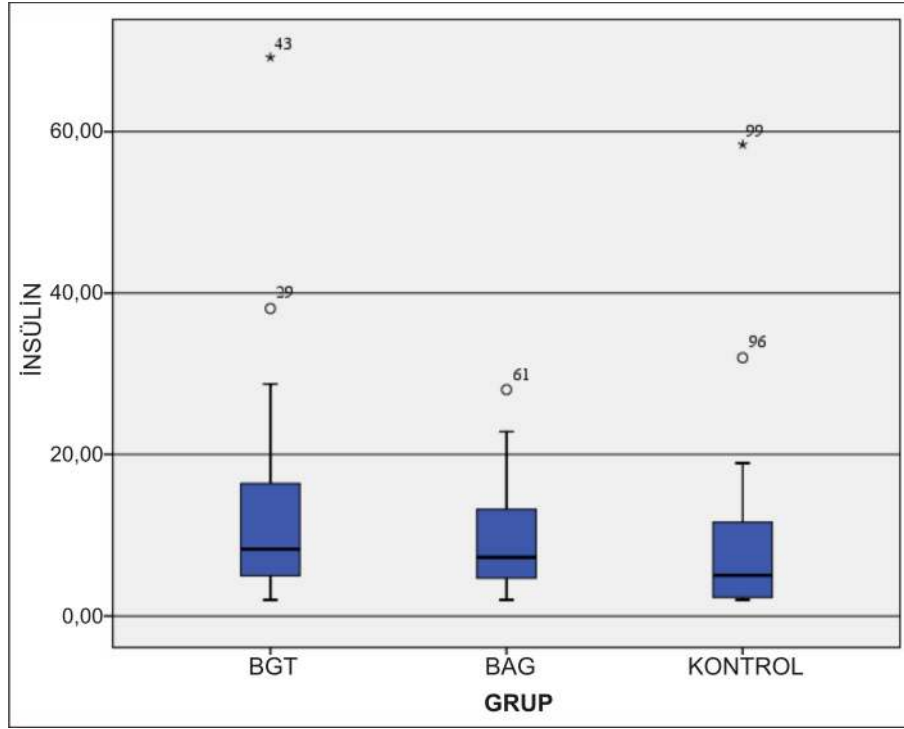
Şekil 20. Olguların T.Kolesterol, LDL, HDL Dağılımı

BGT grubundaki olguların ortalama serum trigliserid düzeyi 145.60 mg/dl, BAG grubundaki olguların ortalama serum trigliserid düzeyi 125.46 mg/dl, kontrol grubundaki olguların ortalama serum trigliserid düzeyi 122.03 mg/dl olarak belirlendi. Hasta ve kontrol grubu serum trigliserid değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Şekil 21)



Şekil 21. Olguların Trigliserid Dağılımı

BAG, BGT ve kontrol grubu insülin değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (Şekil 22)



Şekil 22. Olguların İnsülin Dağılımı

Nörolojik Muayene Bulguları:

Yüzeysel dokunma BGT grubunda 4, BAG grubunda 2 hastada olmak üzere 6 olguda anormal saptandı.

Isı duyusu BGT grubunda 1 olguda bozulmuş olarak saptandı. (Tablo 12)

Ağrı duyusu BGT grubunda 3, BAG grubunda 1 olmak üzere toplam 4 olguda etkilenmiş idi. (Tablo 12)

Vibrasyon duyusu BGT grubunda 7, BAG grubunda 4 olguda olmak üzere toplam 11 olguda alt ekstremitelerde azalmış idi. Pozisyon duyusu ise BAG grubunda 1 olguda azalmış olarak saptandı. (Tablo 12)

Tablo 12. Duyu Muayenesi Dağılımı

	ISI		AĞRI		POZİSYON		VİBRASYON	
	n	%	N	%	N	%	N	%
Anormal	1	0,9	4	3,6	1	0,9	11	10,0
Normal	109	99,1	106	96,4	109	99,1	99	90,0
Toplam	110	100,0	110	100,0	110	100,0	110	100,0

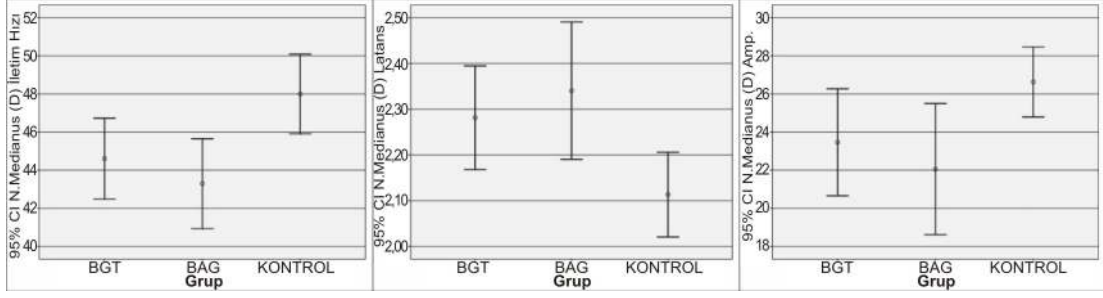
Olguların hiçbirinde motor sistem etkilenmesi mevcut değildi.

Olgulara (BAG+BGT) uygulanan LANNS ölçeğinde minimum LANNS değeri 0, maksimum LANNS değeri 14, VAS ölçeğinde ise minimum VAS değeri 0, maksimum VAS değeri 9 olarak saptandı. Olguların 6 tanesinde LANNS değeri 12 ve üstü saptandı. Bu olguların 5 tanesi BGT, 1 tanesi BAG grubundaydı.

Nöropatik ağrısı olan olguların değerlendirilmesinde 3 olguda dinamik mekanik allodini, 1 olguda statik mekanik allodini ve mekanik punktat hiperaljezi saptandı. Wind-up pozitif olgu saptanmadı.

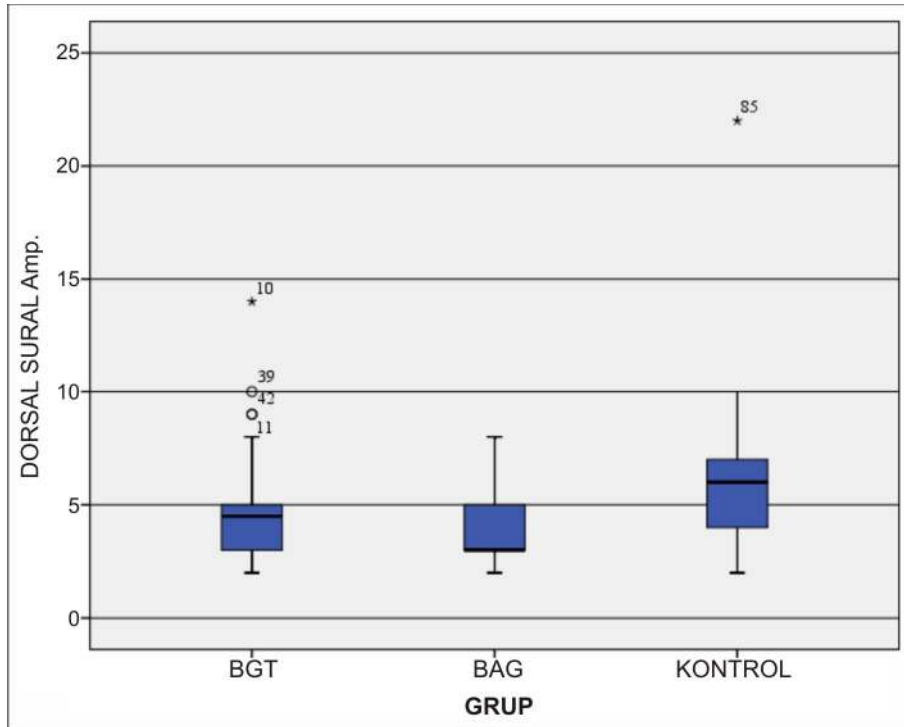
EMG verileri:

BGT grubundaki olguların ortalama median sinir duysal iletim hızı 44.6 m/sn, distal iletim zamanı 2.28 msn, amplitüdü 23.47 μ V, BAG grubundaki olguların ortalama median sinir duysal iletim hızı 43.3m/sn, distal iletim zamanı 2.34 msn, amplitüdü 22.05 μ V, kontrol grubu median sinir duysal iletim hızı 48.00, distal iletim zamanı 2.11 msn, amplitüdü 26.63 μ V olarak saptandı. BGT grubu ile kontrol grubu arasında median sinir duysal iletim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte median sinir duysal iletim hızı BAG grubunda kontrol grubuna göre düşük olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca median sinir distal iletim zamanı BAG grubunda kontrol grubuna göre daha uzun olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.



Şekil 23. Median Sinir Duysal İletim Dağılımı

Dorsal sural sinir iletim çalışmasında BAG grubunda 12 olguda, BGT grubunda 13 olguda ve kontrol grubunda 1 olguda dorsal sural iletiminde yanıt alınmadı. Yanıt alınamayan olguların 16 tanesinde sural sinir iletimleri normal sınırlarda idi. Yanıt alınan olgularda yapılan analizlerde BAG ve BGT grubu dorsal sural amplitüd değeri kontrol grubundan düşük idi ve bu değer BAG grubunda istatistiksel olarak anlamlı idi. (Şekil 24)



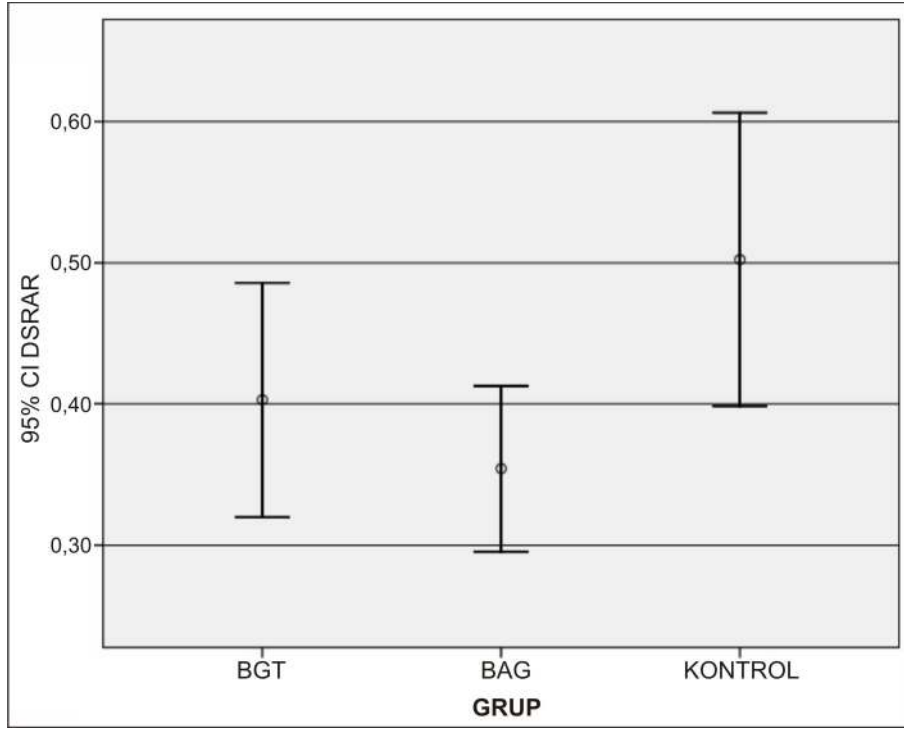
Şekil 24. Dorsal Sural Sinir Amplitüd Dağılımı

Standart duysal sinir iletim çalışmasında Ulnar sinir, Radial sinir, Sural sinir, duysal iletim hızları, distal iletim zamanı ve amplitüdüleri arasında BGT, BAG, kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Duysal Sinir İletim çalışması sonuçları **Tablo 13**'de özetlenmiştir.

Tablo 13. Duyusal Sinir İletim Çalışması Sonuçları

Grup	N.Medians (D)		N.ULNARIS (D)		N.RADIALIS (D)		DORSAL SURAL		N.SURALIS (D)	
	İletim Hızı	Latans	İletim Hızı	Latans	İletim Hızı	Latans	İletim Hızı	Latans	İletim Hızı	Latans
BGT	N	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	30,0	30,0	41,0	41,0
	Mean	44,6	23,5	53,9	51,4	12,0	40,3	5,0	45,1	2,4
	Std. Deviation	6,9	9,1	4,7	4,8	4,6	6,3	2,8	4,5	0,4
	Median	46,0	24,0	54,0	51,0	11,0	40,5	4,5	45,0	2,4
BAG	N	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	25,0	25,0	37,0	37,0
	Mean	43,3	22,1	53,0	49,6	11,3	38,7	3,3	45,5	2,5
	Std. Deviation	7,1	10,3	6,5	5,6	3,8	6,5	0,7	5,6	0,3
	Median	45,0	24,0	55,0	50,0	11,0	38,0	3,2	46,0	2,5
KONTROL	N	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	29,0	29,0	30,0	30,0
	Mean	48,0	26,6	54,8	51,7	12,7	40,4	3,1	45,4	2,4
	Std. Deviation	5,6	4,9	3,6	4,7	5,1	4,8	0,4	7,6	0,4
	Median	48,0	26,5	54,0	51,0	12,5	40,0	3,1	47,5	2,5

Dorsal sural sinir amplitüdünün radial sinir amplitüdüne oranı (DSRAR) ortalaması BGT grubunda 0.40, BAG grubunda 0.35, kontrol grubunda ise 0.50 olarak saptandı. Kontrol grubu DSRAR değeri ile BGT grubu DSRAR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte BAG grubu DSRAR kontrol grubundan daha düşük olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (Şekil 25)



Şekil 25. DSRAR Dağılımı

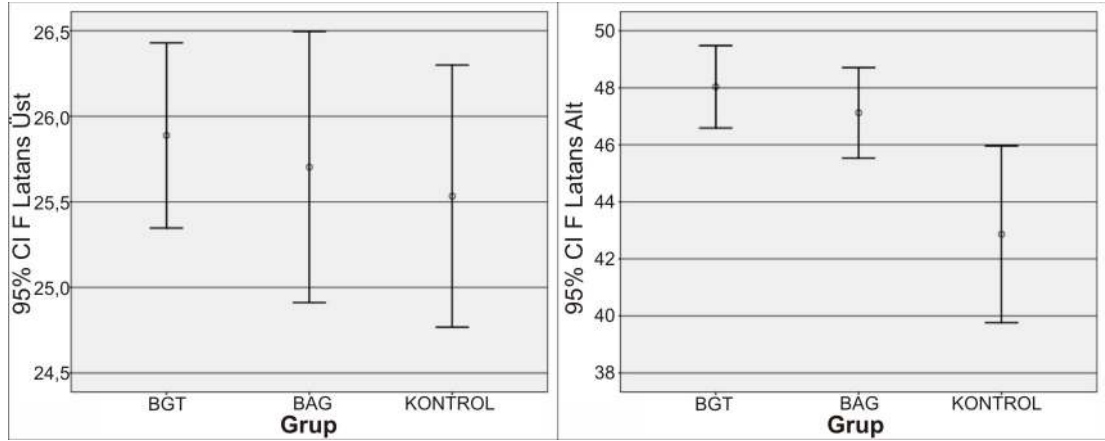
Standart motor sinir iletim çalışmalarında median sinir, fibuler sinir, tibialis posterior sinirleri iletim hızı, distal iletim zamanı, amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Motor sinir iletim çalışması sonuçları **Tablo 14**'de özetlenmiştir.

Tablo 14. Motor Sinir İletim Çalışması Sonuçları

Grup	N.MEDIANUS (M)		N.MEDIANUS (M)		N.MEDIANUS (M)		N.MEDIANUS (M)		N.MEDIANUS (M)		N.MEDIANUS (M)		N.MEDIANUS (M)		N.MEDIANUS (M)		N.MEDIANUS (M)		N.MEDIANUS (M)		
	İletim Hızı	Latans	Amp.	N.MEDIANUS (M)	İletim Hızı	Latans	Amp.	N.MEDIANUS (M)	İletim Hızı	Latans	Amp.	N.MEDIANUS (M)	İletim Hızı	Latans	Amp.	N.MEDIANUS (M)	İletim Hızı	Latans	Amp.	N.MEDIANUS (M)	
BGT	N	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0
	Mean	55,1	3,5	13,1	2,5	12,9	47,6	4,2	4,9	45,2	4,2	4,9	45,2	4,2	4,9	45,2	4,2	4,9	45,2	4,2	4,9
	Std. Deviation	3,1	0,6	4,4	0,3	2,6	3,8	1,0	2,1	3,6	0,9	2,1	3,6	0,9	2,1	3,6	0,9	2,1	3,6	0,9	2,1
	Median	55,0	3,3	13,0	2,5	13,0	48,0	3,9	5,0	45,0	4,3	5,0	45,0	4,3	5,0	45,0	4,3	5,0	45,0	4,3	5,0
BAG	N	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0
	Mean	54,4	3,4	14,9	2,5	12,6	48,1	4,0	4,9	46,0	4,2	4,9	46,0	4,2	4,9	46,0	4,2	4,9	46,0	4,2	4,9
	Std. Deviation	3,8	0,6	5,2	0,3	2,7	3,3	0,8	2,8	3,5	0,9	2,8	3,5	0,9	2,8	3,5	0,9	2,8	3,5	0,9	2,8
	Median	55,0	3,4	13,0	2,5	13,0	47,0	3,8	4,0	46,0	4,3	4,0	46,0	4,3	4,0	46,0	4,3	4,0	46,0	4,3	4,0
KONTROL	N	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0	30,0
	Mean	55,7	3,2	13,8	2,5	12,1	48,4	3,9	5,3	47,0	4,1	5,3	47,0	4,1	5,3	47,0	4,1	5,3	47,0	4,1	5,3
	Std. Deviation	2,3	0,5	4,6	0,3	3,3	3,6	0,7	2,8	3,0	0,8	2,8	3,0	0,8	2,8	3,0	0,8	2,8	3,0	0,8	2,8
	Median	56,0	3,2	13,5	2,5	11,0	48,0	4,0	5,0	47,5	4,0	5,0	47,5	4,0	5,0	47,5	4,0	5,0	47,5	4,0	5,0

Ulnar sinir motor iletim hızı ortalaması BGT grubunda 55.05m/sn, BAG grubunda 54.76 m/sn, kontrol grubunda ise 57.03 m/sn olarak saptandı. BGT ve BAG grubu ulnar sinir motor iletim hızı kontrol grubundan düşük olup bu düşüklük iki grupta da istatistiksel olarak anlamlıydı.

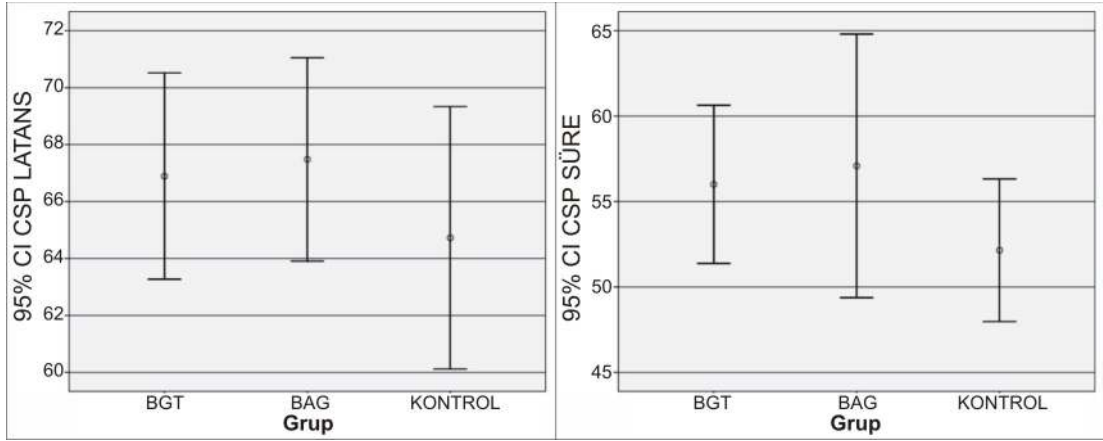
Ortalama F dalga latansı median sinirden yapılan ölçümde BGT grubunda 25.89 msn, BAG grubunda 25.7 msn, kontrol grubunda 25.53 msn, tibial sinirden yapılan ölçümde BGT grubunda 48.03 msn, BAG grubunda 47.13 msn, kontrol grubunda 42.86 msn olarak saptandı. Tibial sinir F dalgası latansı BGT ve BAG grubunda daha uzun olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (Şekil 26)



Şekil 26. F Latans Dağılımı

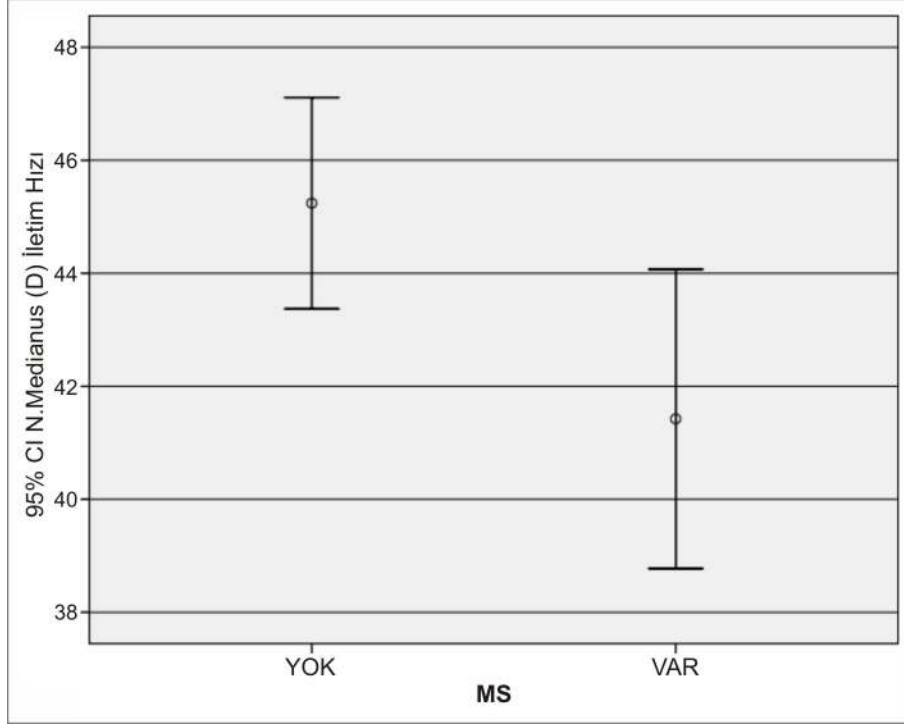
SSR üst ekstremitede tüm olgularda normal iken, alt ekstremitede BGT grubunda 2, BAG grubunda 1 olgu olmak üzere toplam 3 olguda alınamadı.

BGT grubunda kutanöz sessiz period ortalama latansı 66.89 ms, süresi 56.01 ms, BAG grubunda kutanöz sessiz period ortalama latansı 67.48 ms, süresi 57.08 ms, kontrol grubunda kutanöz sessiz period ortalama latansı 64.73 ms, süresi 52.15 ms idi. BGT ve BAG grubu kutanöz sessiz period süre ve latansı kontrol grubuna göre uzun olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. (Şekil 27)



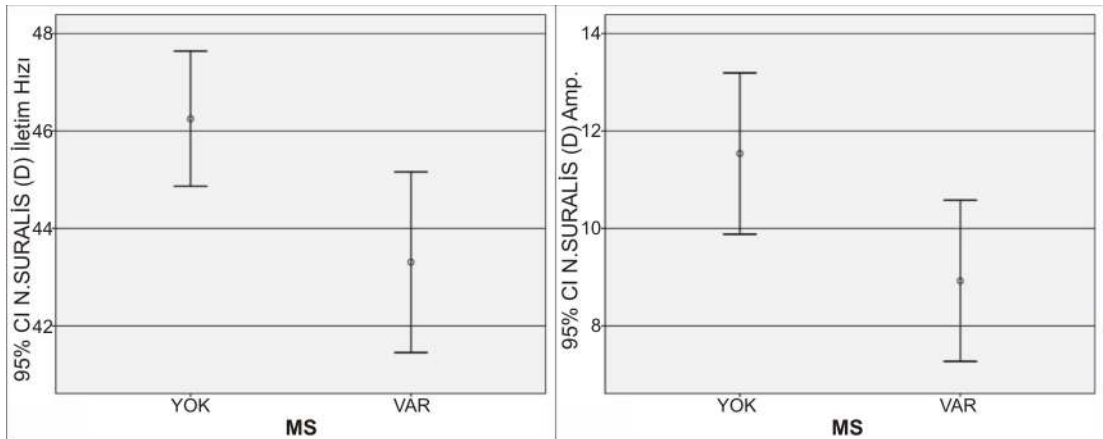
Şekil 27. Kutanoz Sessiz Period Süre, Latans Dağılımı

BGT ve BAG gruplarında metabolik sendrom kriterlerini karşılayan 26, metabolik sendrom kriterlerini karşılamayan 54 olgu mevcuttu. Hasta grubunda (BGT ve BAG) metabolik sendromu olan ve olmayan olguların sinir iletim çalışması değerlerine ilişkin istatistiksel analizler yapıldı. Median sinir duysal iletim hızı metabolik sendromu olan grupta daha yavaş, median sinir duysal amplitüdü metabolik sendromu olan grupta ufalmış olup bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. (Şekil 28)



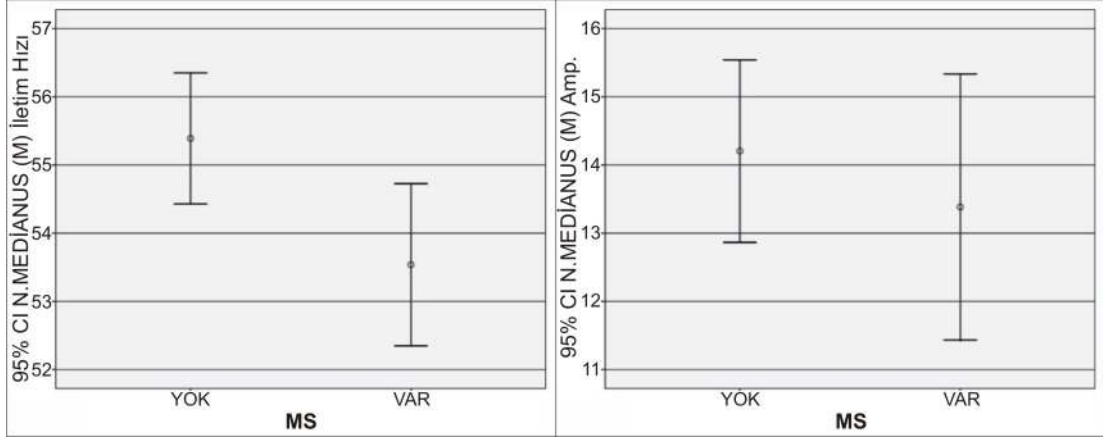
Şekil 28. Metabolik Sendromda Median Sinir Duyusal İletim Hızı

Metabolik sendromu olan grupta sural sinir iletim hızı yavaş ve sural sinir amplitüdü ufalmış olup bu fark metabolik sendromu olmayan olgular ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı. (Şekil 29)



Şekil 29. Metabolik Sendromda Sural Sinir Duyusal İletim Hızı ve Amplitüdü

Metabolik sendromu olan grupta median sinir motor iletim hızı daha yavaş ve distal iletim zamanı uzamış olarak saptandı ve metabolik sendromu olmayan grup ile karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (Şekil 30)



Şekil 30. Metabolik Sendromda Median Sinir Motor İletim Hızı ve Amplitüdü

5. TARTIŞMA

Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastaların Diabetes Mellitus geliştirme riski artmış olup bu hastalar ‘pre-diyabet’ olarak tanımlanmaktadır.

Kötü glisemik kontrolün varlığı göz önüne alındığında pre-diyabetin (bozulmuş glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozunun) de diyabete benzer şekilde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabileceği bilinmektedir.

Biz çalışmamızda BAG ve BGT olgularında polinöropati varlığını gerek nörolojik sorgulama, muayene gerekse standart sinir iletim çalışmaları, erken dönemde polinöropati varlığını gösteren özellikli elektrofizyolojik testler ve küçük lif tutulumunu gösteren testler ile değerlendirdik. Literatürde yapılan çalışmalar sıklıkla diyabetik ve BGT olan olgularda polinöropati varlığını değerlendirmekle birlikte biz çalışmamızda BAG olan olgularda da sinir lifi etkilenmesinin varlığını değerlendirdik.

Çalışmaya katılan olguların elektrofizyolojik değerlendirmesi yanı sıra serum lipid düzeyleri, insülin düzeyi, VKİ ve karın çevresi ölçümleri de yapılarak hiperlipidemi, insülin resistansı ve obesite gibi değişkenlerin BAG ve BGT olgularındaki dağılımı yanı sıra bu değişkenlerin polinöropati gelişimindeki rolleri de araştırıldı.

Çalışmamıza katılan hastaların demografik verileri karşılaştırıldığında BAG ve BGT olgularının vücut ağırlığı ve VKİ değerleri kontrol grubundan yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Sonuçlarımız pre-diyabet ve diyabette polinöropati prevalansının değerlendirildiği MONICA/KORA çalışmasında da benzer özellikteydi (151).

Çalışmamızda olguların serum kolesterol, insülin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte BGT olgularının serum ürik asit düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Literatürde ürik asit düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadı.

BGT grubunda yer alan olguların HOMA değerleri kontrol olgularından yüksek idi. Bu sonuç BGT olgularında metabolik sendromunda ana kriterlerinden olan insülin direnci varlığını göstermek açısından önemli olarak değerlendirildi.

Son yıllarda pre-diyabette polinöropatinin varlığı araştıran birçok çalışma yapılmakta ve ayrıca idiyopatik nöropati saptanan olguların büyük çoğunda pre-diyabet ve/veya diğer metabolik sendrom özelliklerinin bulunduğu belirtilmektedir. İdiyopatik nöropati olarak değerlendirilen hastalarda yapılan çalışmalarda %25 - %40 arasında değişen oranlarda bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır (10,11,12).

Özellikle IGT ile birlikteliği daha net olarak gösterilen ağrılı ince lif polinöropati hastaların yaşam kalitesini oldukça etkilemekte aynı zamanda daha sonra gelişebilecek kalın lif tutulumuna da zemin oluşturmakta ve küçük lif tutulumu standart sinir iletim çalışmaları ile saptanamamaktadır.

Çalışmamızda BGT olgularının 9'unda (%20,9) ve BAG olgularının 11'inde (%29,7) olmak üzere elektrofizyolojik çalışmalar ile toplam 20 (%25,0) hastada kalın lif etkilenmesi saptandı. Pre-diyabette polinöropati prevalansını değerlendiren ancak sinir iletim çalışması olmaksızın sadece Michigan Nöropati Değerlendirme Envanteri ile yapılan bir çalışmada BGT olgularının %13'ünde, BAG olgularının %11,3'ünde polinöropati varlığı saptanmış olup bizim çalışma grubumuzda polinöropati varlığı daha yüksek oranda gözlenmiştir (151). Sinir iletim çalışmaları ile hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada BGT olgularının %44,4'ünde, BAG olgularının %28,5'inde polinöropati varlığı gözlenmiştir (152). Bu sonuçlar pre-diyabette polinöropatinin sık görüldüğünü ayrıca ayrıntılı anamnez ve muayene yanı sıra polinöropati varlığının gösterilmesinde özellikle ENMG çalışmalarının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Ayrıca literatürde idiyopatik polinöropati olgularında pre-diyabet varlığını araştıran birçok retrospektif çalışma da mevcut olup bu çalışmalarda da hastalarda BGT ve BAG varlığı yüksek oranlarda gösterilmiştir.

Sinir iletim çalışmaları ile erken dönemde polinöropati varlığının belirlenmesine yönelik yapılan değerlendirmelerde alışmamızda Tibial sinirden ölçülen F dalgası latansı BGT ve BAG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde uzun saptandı. Turgut ve arkadaşlarının diabetes mellitus ve BGT tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada standart sinir iletim çalışmaları normal olan diyabetik hastalarda F latansı kontrollere göre uzamış olarak saptanmıştır, aynı çalışmada BGT grubu ile kontrol

grubu F latans değerleri arasında fark saptanmamış olup bu sonuç bizim çalışmamızdan farklıydı (153). Diyabetik hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise 5 yıldan uzun süredir diyabeti olan hastalarda median ve fibular F dalga latansında anlamlı uzama saptanmıştır (73).

Erken dönem polinöropatide öncelikle alt ekstremitte en distalinde duysal sinir lifleri etkilenmekte ve standart alt ekstremitte duysal iletimleri ile polinöropati varlığı gösterilememektedir. Dorsal sural sinir çalışması ile erken dönemde ayak distalindeki duysal lif tutulumu ortaya konabilmektedir. Çalışmamızda BAG grubunda 12 olguda, BGT grubunda 13 olguda ve kontrol grubunda 1 olguda olmak üzere olguların 25 tanesinde dorsal sural iletiminde yanıt alınamadı. Yanıt alınan olgularda yapılan analizlerde BAG ve BGT grubu dorsal sural amplitüd değeri kontrol grubundan düşük ve bu değer BAG grubu için istatistiksel olarak anlamlı idi. Diyabetik çocuk olgularda dorsal sural sinir çalışmasının etkinliğini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada ise dorsal sural sinir iletimi 27 olgudan 1 olguda alınamamış ve dorsal sural sinir iletim hızı diyabetik olgularda yavaşlamış ayrıca latansı diyabetik olgularda kontrollere göre uzamış saptanmış çalışmamızdan farklı olarak aksiyon potansiyel amplitüdüleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (147). Çalışmamızda standart iletim çalışmaları normal olan 10 olguda dorsal sural sinir iletimi alınamadı. Killian ve arkadaşlarının dorsal sural sinir iletimini değerlendirdiği bir çalışmada hastaların %97'sinde dorsal sural sinir iletiminin alınmadığı ve bizim çalışmamıza benzer şekilde polinöropati gelişiminde henüz sural sinir iletiminin etkilenmediği erken dönemlerde, dorsal sural sinir iletim çalışmasının polinöropati varlığının gösterilmesinde etkin olduğu belirtilmektedir (148). Uluç ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda median plantar ve dorsal sural sinir iletimlerini değerlendirdiği bir başka çalışmada hasta grubunda dorsal iletim hızı kontrollere göre yavaş, küçük lif ve mikst tip sinir etkilenmesi olan olgularda dorsal sural sinir aksiyon potansiyel amplitüdü kontrollerden düşük olarak saptanmıştır (154). Kendi deneyimlerimiz ve literatürdeki diğer çalışmalar doğrultusunda dorsal sural sinir iletiminin erken dönemde polinöropati varlığını ortaya koymada etkili olduğunu düşündük.

Kontrol grubu DSRAR değeri ile BGT grubu DSRAR değeri arasında fark saptanmamakla birlikte BAG grubu DSRAR kontrol grubundan daha düşük idi. Literatürde BAG olguları ile yapılan benzer bir çalışma bulunmamakla birlikte

diyabetik ve glukoz intoleransı olan hastalarda yapılan bir çalışmada glukoz intoleransı olan olgularda kontrollere göre DSRAR düzeyinde düşüklük saptanmıştır (153).

Olgularımızda BGT ve BAG gruplarında metabolik sendrom kriterlerini karşılayan 26, metabolik sendrom kriterlerini karşılamayan 54 olgu saptandı. Metabolik sendromu olan olguların sural ve median sinir duysal iletim hızı yavaş ve sural sinir amplitüdü ufalmış olarak saptandı. Literatürde idiyopatik nöropati olgularında yapılan bir çalışmada nöropati varlığı ile metabolik sendrom arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmadığı belirtilmektedir (155).

Pre-diyabette küçük lif tutulumu görülebilmekte, küçük lif polinöropatili olgularda negatif ve pozitif duysal semptomlar otonom bulgular gözlenmekte ve standart elektrofizyolojik inceleme yöntemleri sıklıkla bu hastalarda normal saptanmakta ve bu nedenle küçük lif polinöropati varlığının tespitinde özellikli elektrofizyolojik araştırma teknikleri, ayrıntılı muayene ve incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Küçük lif etkilenmesinin varlığını değerlendirmek amacı ile çalışmamızda olguların sempatik deri yanıtlarının alınıp alınmadığı değerlendirildi. Olgularımızın sadece 3 tanesinde SSR yanıtı alınamadı. SSR yanıtı alınamayan 2 olguda elektrofizyolojik çalışmalarda polinöropati saptanmış olup 1 olguda SSR alınamamasına karşın standart elektrofizyolojik çalışmalar normal olarak saptandı. Lif tipi etkilenmesinin nörofizyolojik testler ile değerlendirildiği bir çalışmada duysal polinöropatisi olan 45 hastanın 4'ünde SSR yanıtı alınamamış ve bu olguların 2'sinde küçük, 1'inde mikst ve 1'inde de kalın lif tutulumu olduğu belirtilmiştir (85). Turgut ve arkadaşlarının çalışmasında ise BGT ve kontrol grubu SSR değerleri arasında fark saptanmamıştır (153).

Prediyabette ağrılı duysal belirtileri ile giden küçük lif tutulumu gözlemlendiği bilinmektedir. Çalışmamızda küçük lif polinöropati varlığının gösterilmesi açısından olgularda kutanöz sessiz period ölçümleri de yapıldı. BAG, BGT ve kontrol grubu arasında yapılan analizlerde kutanöz sessiz period latansı ve süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Kim ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda yaptığı bir çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında kutanöz sessiz period süresi arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte hasta grubunda latans uzamış

olduğu belirtilmektedir (156). Benzer şekilde Yaman ve arkadaşlarının da diyabetik hastalarda yaptığı bir çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre kutanöz sessiz period latansında uzama saptanmıştır (126). Küçük lif nöropatisi olan diyabetik olgularda st ve alt ekstremitede kutanöz sessiz period ölçülen bir başka araştırmada hasta grubunda alt ekstremiteden ölçülen kutanöz sessiz period süresinin kontrol grubundan kısa olduğu ve latansında uzama olduğu saptanmıştır, st ekstremiteden yapılan ölçümlerde ise sessiz period ölçümlerinde anlamlı fark gözlenmemiştir (157). Bu sonuçlar doğrultusunda biz çalışmamızda sempatik deri yanıtları ve st ekstremitede kutanöz sessiz periyod ölçümleri ile prediyabetik olgularda küçük lif tutulumunu destekleyen anlamlı bulgular saptayamadık.

6. SONUÇLAR

Sık rastlanan ve diyabet, kardiyovasküler hastalık gibi önemli komplikasyonları olan pre-diyabetin erken tanı ve tedavisi toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır. Pre-diyabetin diyabete benzer şekilde mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabileceği bilinmektedir. Pre-diyabetin erken tanı ve tedavisi polinöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların da gelişiminin önlenmesi ve yavaşlatılması açısından önem taşımaktadır.

Biz çalışmamızda BAG ve BGT olgularında polinöropati varlığını gerek nörolojik muayene gerekse erken dönemde polinöropati varlığını gösteren özellikli elektrofizyolojik testler ile değerlendirdik ve bu olgularda yüksek oranda polinöropati varlığını gösterdik. Yaptığımız elektrofizyolojik çalışmalar ile erken dönemde polinöropati varlığını belirlemede aşağıdaki testlerin daha etkin olduğunu belirledik:

1. Dorsal Sural Sinir iletim çalışması
2. Dorsal sural sinir Radial sinir amplitüd oranı
3. Tibial sinirden ölçülen F dalga latansı

Ayrıntılı hasta sorgulaması, duyu muayenesi ve standart SIÇ yanı sıra dorsal sural sinir, F dalga latansı, DSRAR gibi özellikli elektrofizyolojik ölçümler ile henüz hastaların asemptomatik olduğu erken dönemde polinöropati varlığının belirlenebileceğini saptadık. Bulgularımız ve daha önceki çalışmaların sonuçları doğrultusunda BAG ve BGT olgularında sinir lifi etkilenmesinin önemli ve sık görülen bir komplikasyon olduğunu, ayrıntılı nörolojik muayene, nöropati semptom sorgulaması ve sinir iletim çalışmaları ile polinöropati varlığının erken dönemde saptanabileceğini ve bu doğrultuda hastalara diyet, yaşam tarzı modifikasyonu ve medikal tedavilerin uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

İnanıyoruz ki; önümüzdeki yıllarda geniş hasta popülasyonlarında yapılacak çalışmalar ile pre-diyabette polinöropatiye zemin hazırlayan risk faktörleri, erken

dönem polinöropatiyi ve küçük lif polinöropatiyi ortaya koyan özellikli elektrofizyolojik testler konusunda daha ayrıntılı gelişmeler kaydedilecektir.

KAYNAKLAR

1. Ertekin C. Sentral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir: Meta basım; 2006.
2. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and life time prevalence of neurological disorders in a prospective community based study in the UK. *Brain* 2000;123:665-676
3. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sossenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004;27:1458-1496
4. Vinik AL, Maser RA, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579
5. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S. : Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002 Sep; 25 (9): 1551-1556
6. Singleton JR, Smith AG, Russell J, Feldman EL. Polyneuropathy with Impaired Glucose Tolerance: Implications for Diagnosis and Therapy *Curr Treat Options Neurology* 2005;7(1):33-42
7. Singleton JR, Smith A.G Neuropathy associated with prediabetes: What is new in 2007. *Current Diabetes Reports* 2007;7:420-424
8. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy *Arch Neurol* 2006;63:1055-1056
9. Singleton JR, Smith AG, Russell JW et al. Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003; 52:2867-2873
10. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance *Muscle Nerve* 2001;24(9):1109-1112
11. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003;60:108-111
12. Smith AG, Singleton JR Impaired glucose tolerance and neuropathy. *Neurologist* 2008;14(1):23-29
13. Dyck P.J, Thomas P.K editors. *Peripheral Neuropathy*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2005
14. Novella SP, Inzucchi SE, Goldstein JM. The frequency of undiagnosed diabetes and impaired glucose tolerance in patients with idiopathic sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 2001;24(9):1229-1231

-
15. Smith AG, Ramachandran P., Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes –associated neuropathy. *Neurology* 2001;57:1701-1704
 16. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009;76:297-304
 17. Bednarik J, Vickova-Morackova E, Bursova S et al. Etiology of small fiber neuropathy. *Journal of Peripheral Nervous System* 2009;14:177-183
 18. Lacomis D. Small Fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 226:173-188
 19. Al-Shekhlee A, Chelimsky TC, Preston DC. Review: Small-Fiber Neuropathy, *The Neurologist* 2002;8(4):237-253
 20. Arslan M. Metabolik Sendrom: Tanım, Patogenezi, Tanı Kriterleri ve Bileşenleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(3):1-7
 21. Ford E.S, Giles W.H, Dietz W.H. Prevalence of Metabolik Syndrome Among US Adults *JAMA* 2002;287:356-359
 22. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu Metabolik Sendrom Kılavuzu 2006
 23. Reaven G, The Metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004;33:283-303
 24. Haas JT, Biddinger SB.. USA Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:206-210
 25. Ordovas JM, Corella D. Metabolic syndrome pathophysiology: The role of adipose tissue. *Kidney Int Suppl.* 2008 ;(111):S10-4.
 26. Herbeth B, Samara A, Ndiaye C, Marteau JB, Berrahmoune H, Siest G, Visvikis-Siest S. .Metabolic syndrome-related composite factors over 5 years in the STANISLAS Family Study: Genetic heritability and common environmental influence. *Clin Chim Acta.* 2010;411(11-12):833-9.
 27. Andreassi MG. .Metabolic syndrome, diabetes and atherosclerosis: influence of gene-environment interaction *Mutat Res.* 2009;667(1-2):35-43.
 28. Rosen M.P, Cedars M.I *Female Reproductive Endocrinology and Infertility.* In Gardner D, Shoback D editors. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology.* 8th ed. USA: McGraw-Hill Medical; 2007.p:502-562
 29. Bettowski J. Adiponectin and resistin-New hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003;9:55-61
 30. Ouchi N, Khiara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecule: Adipocyte derived protein adiponectin. *Circulation* 1999;2473-6
 31. Stephan CM, Lazar MA. Resistin and obesity associated insulin resistance. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:18-23

-
32. Fukuhara A, Matsuda M, Nithizawa M, et al. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-30
 33. Wagenknecht LE, Mayer EJ, Rewers M, et al. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) objectives, design, and recruitment results. *Ann Epidemiol.* 1995;5:464-472
 34. Facchini FS, Donascimento C, Reaven GM, et al. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance and urinary nitrate excretion. *Hypertension* 1999;33:1008-12
 35. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non insulin dependent diabetes mellitus, hypertension and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism* 1999;48:989-94
 36. International Diabetes Federation IGT/IFG Consensus Statement. Report of an Expert Consensus Workshop. *Diabet Med* 2002;19:708-23
 37. Valensi P, Schwarz P, Hall M et al, Pre-diabetes essential action: a European perspective *Diabetes Metab.* 2005;31:606-620
 38. Holland NR, Prodan C.I. Peripheral Neuropathy and 'Borderline' Diabetes. *Neuropathy and Diabetes* 2004;17:127-130
 39. Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44
 40. Diabetes Prevention research Group: Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. *N Eng J Med* 2002;346:393-403
 41. Uusituba M, Lindi V, Louheranta A, et al. For the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Long- Term Improvement in Insulin Sensitivity by Changing Lifestyles of People with Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes* 2003;52:2532-2538
 42. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. For the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077
 43. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects(XENDOS) study; a randomized study of orlistat as an adjunct to life style changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61
 44. King H, Aubert RT, Hermann WH: Global burden of diabetes,1995-2025. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-1431
 45. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS et al. Full Accounting of Diabetes in the U.S. Population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 2009;32:287-294
 46. TEMD diyabetes Mellitus Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu 2009
 47. Boulton AJ, Vinik AL, Arezzo JC, et al. Diabetic Neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:956

-
48. Pirart J: Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947-1973. *Diabetes Care* 1978;1:168
49. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992;42:1164
50. The DCCT Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy: baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes* 1988;37:476
51. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989;20:836
52. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, et al. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; 36: 150
53. Erbaş T, Ertaş M, Yücel A and TURNEP study group Assessment of neuropathic pain by brief pain inventory-short form (modified) (BPI) among diabetic patient population Attending to the Turkish University Hospital outpatient clinics. IASP Congress 2005 (Poster)
54. Shin J. Oh . *Clinical Elektromyography Nerve Conduction Studies*. 2nd ed. USA:Williams & Wilkins; 1993
55. Zigler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. How far have we come? *Diabetes Care* 2008;31:255-61
56. Thomas P.K Diabetic neuropathy: mechanisms and future treatment options *Journal of Neurology, Neurosurgery and Neuropsychiatry* 1999;67:277-281
57. Vincent AM, Russell JW, Low P, et al: Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev* 2004;25:612-628
58. Sundkvist G, Dahlin LB, Nilsson H et al. Sorbitol and myo-inositol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired, and normal glucose tolerance. *Diabet Med* 2000;17:259-268
59. Hudson BI, Schmidt AM: RAGE: a novel target for drug intervention in diabetic vascular disease. *Pharm Res* 21:1079, 2004
60. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820
61. Haslbeck KM, Schleicher e, Bierhaus A, Nawroth P, Halbeck M, Neundörfer B, Heuss D, The AGE/RAGE/NF-(κ)B pathway may contribute to the pathogenesis of polyneuropathy in impaired glucose tolerance, *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005;113(5):288-91

-
62. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ: The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46 suppl 2:38-42
63. Brownlee M: The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005;54:1615
64. Rodica Poh-Busui Kelli A., Sullivan Eva L. Feldman. Diabetes and the Nervous System. In Michael J. Aminoff editor. *Neurology and General Medicine*. 2nd. ed. New York: Churchill Livingstone, 2007. p.349-382
65. Bastyr EJ III, Price KL, Brill V: Development and validity testing of the neuropathy total symptom score- & questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther* 27:1278, 2005
66. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, et al: The Development and Validation of the Norfolk QOL-DN, a New Measure of Patients Perception of the Effects of Diabetes and Diabetic Neuropathy. *Diabetes Technol Ther* 2005;7:497
67. Selçuki D. Nöropatik Ağrı Skalaları ile Klinik Değerlendirme. Tan E. Editor. *Nöropatik Ağrı*. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2009, P.99-108
68. R. Melzack. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:277-99
69. Bennett M. The LANSS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92:147-57
70. Dyck PJ, Kratz KM, Lehman KA, et al. The Rochester Diabetic Neuropathy study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology* 1991;41:799-807
71. Nebile Orazio E, Baldini L, Barbieri S, et al. Treatment of patient with neuropathy and anti-MAG IgM M proteins. *Ann Neurol* 1988;24:93-7
72. Eide PK. Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective *Eur J Pain* 2000;4:5-17
73. Cheliout-Heraut F, Zrek N, Khemliche H, et al. Exploration of small fibers for testing diabetic neuropathies, *Joint Bone Spine* 2005;72:412-415
74. Kramer HH, Rolke R, Bickel A, et al. Thermal Thresholds Predict Painfulness of Diabetic Neuropathies, *Diabetes Care* 2004;27:2386-2391
75. Dotson RM. Clinical neurophysiology laboratory tests to assess the nociceptive system in humans. *J Clin Neurophysiol*. 1997;14:32-45
76. Mason EA, Vevevs A, Fernando D, et al. Current perception thresholds: a new, quick, and reproducible method for the assessment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1989;32:724-728
77. Trujillo-Hernandez B, Huerta M, Trujillo X, Vasquez C, Perez-Vargas D, Millan-Guerrero RO, F-wave and H-reflex alterations in recently diagnosed diabetic patients *J Clin Neurosci*, 2005 ;12(7):763-766

-
78. Guney F, Demir O, Gönen MS Blink reflex alterations in diabetic patients with or without polyneuropathy *Int J Neurosci* ,2008 Sep;118(9):1287-98
79. Kazem SS, Behzad D, Role of Blink Reflex in Diagnosis of subclinical cranial neuropathy in diabetic mellitus type II, *Am J Phys Med Rehabil* 2006 ;85(59):449-452
80. Siva Z.O. Diabetik Nöropati ve Ağrı. Tan E. Editor. Nöropatik Ağrı. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2009, p.119-137
81. Pittenger GL, Madhumita R, Burcus NI et al., Intraepidermal Nerve Fibers Are Indicators of Small-Fiber Neuropathy in Both Diabetic and Nondiabetic Patients, *Diabetes Care* 2004;27:1974-1979
82. Cocito D, Paolosso I, Pazzaglia C, Tavella A, Poglio F, Ciaramitaro P. et al. Pain affects the quality of life of neuropathic patients. *Neurol Sci* 2006;27:155-60
83. Lauria G. Small fibre neuropathies, *Curr Opin Neurol* 2005,18:591-597
84. Stewart JD, Low PA, Fealey RD. Distal small-fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve* 1992;15:661-665
85. Lefaucheur J-P, Creange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurology* 2004;275:417-22
86. Preston D.C, Shapiro B.E editors. Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic Correlations. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 2005.
87. Lawson S.N. The Peripheral Sensory Nervous Systems. In Dyck P.J, Thomas P.K editors. Peripheral Neuropathy. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders;2005. p.163-203
88. Weidner C, Schmidt R, Schmelz M, et al. Time course of post-excitatory effects separates afferent human C fibre classes. *J Physiol* 2000;527:185-191
89. Serra J, Campero M, Bostock H, Ochoa J. Two types of C-nociceptors in human skin and their behavior in areas of capsaicin-induced secondary hyperalgesia. *J Neurophysiol* 2004; 91:2770-2781
90. Wolfe GI, Baker NS, Amato AA, et al. Chronic cryptogenic sensory polyneuropathy: clinical and laboratory characteristics. *Arch Neurol*. 1999;56:540-547
91. Holland NR, Crawford TO, Hauer P, Cornblath DR, Griffith JW, McArthur JC. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol* 1998;44:47-59
92. Lacomis D, Tobin KE, Giuliani MJ, Multifocal small fiber neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 1999;1:2-5
93. McDermott WR, Kelkar PM, Parry GJ. Cryptogenic painful neuropathy: is there an inflammatory basis? *Neurology* 2000;54suppl 39

-
94. Brown MJ, Asbury AK. Diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1984;15:2-12
95. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001;24:1448-1453
96. McManis PG, Windebank AJ, Kiziltan M. Neuropathy associated with hyperlipidemia. *Neurology*. 1994;44:2185-86
97. Lacomis D, Giuliani MJ, Sten V, et al. Small fiber neuropathy and vasculitis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1173-1177
98. Kaplan JG, Rosenberg R, Reinitz E, Buchbinder S, Schaumburg HH. Invited review: peripheral neuropathy in Sjögren's syndrome. *Muscle Nerve* 1990;13:570-9
99. Denisli M, Meh D. Early asymmetric neuropathy in primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 1997;244:383-387
100. Mellegren S.I, Conn d.I, Stevens J.C et al. Peripheral neuropathy in primary Sjögren's syndrome *Neurology* 1989;38:390
101. Plante-Bordeneuve V, Lalu T, Misrahi M, Reilly MM, Adams D, Lacroix c, Said G. Genotypic-Phenotypic Variations in a Series of 65 Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy. *Neurology* 1998;51:708-714
102. So YT, Holtzman DM, Abrams DI, et al. Peripheral neuropathy associated with acquired immunodeficiency syndrome. Prevalence and clinical features from a population-based survey. *Arc neurol*. 1988;45:945-948
103. Polydefkis M, Yiannoutsos C.T, Cohen B.A, Hollander H et al Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology* 2002;58:115-119
104. Temple J, Ferrer JM, Sevilla MT, et al. Neurologic complications associated with hepatitis C virus infection. *Neurology* 1999;53:861-864
105. Gemignani F, Brindani F, Alfieri S, Giuberti T et al. Clinical Spectrum of cryoglobulinaemic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(10): 1410–1414
106. Bennett JL, Mahalingam R, Wellish MC, et al. Epstein-Barr virus-associated acute autonomic neuropathy. *Ann Neurol*. 1996;40:453-455
107. Hughes PJ, Lane RJ, Cutler SJ, et al. Small-Fiber Dysfunction in a *Borellia burgdorferi* infection. *Muscle Nerve* 1993;16:221-222
108. Younger D.S, Orsher S. Lyme Neuroborreliosis: Preliminary Results from an Urban Referral Center Employing Strict CDC Criteria for Case Selection *Neurology Research International* 2010;2010:
109. Toyooka K, Said G. Nerve biopsy findings in homozygous and heterozygous patients with Fabry's disease. *J Neurol* 1997;244:464-468
110. Scott L.J.C, Griffin J.W, Luciano C, Barton N.W et al. Quantitative analysis of epidermal innervation in Fabry disease. *Neurology* 2008;52(6):1249

-
111. Zambelis T, Karandreas N, Tzavellas E, Kokotis P and Liappas J. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subjects *Journal of Peripheral Nervous System* 2005;10:375-381
112. Koike H, Mori K, Misu K, Hattori N, Ito H, Hirayama M, et al. Painful alcoholic polyneuropathy with predominant small-fiber loss and normal thiamine status. *Neurology* 2001;56:1727-32
113. Zivkovic S, Lacomis D, Giuliani MJ. Sensory neuropathy associated with metranidazole: report of four cases and review of literature. *J Clin Neuromuscul Dis* 2001;3:8-12
114. Blum Moore RD, Wong WM, Keruly JC, et al. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on mononeuropathy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxycytosine. *AIDS*. 2000;14(3):273-278
115. Lo YL, Leoh TH, Lob LM, Tan CE. Statin therapy and small fiber neuropathy : a serial electrophysiological study. *J Neurol Sci* 2003;208:105-8
116. Lipton RB, Galer BS, Dutcher JP, et al. Large and small fiber type sensory dysfunction in patients with cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54:706-709
117. Barbieri S, Sandroni P, Nobile-Orazio E et al. Small Fiber involvement in neuropathy associated with IgG, IgA and IgM monoclonal gammopathy. *Electromyog Clin Neurophysiol* 1995;35:39-44
118. Zivkovic S.A, Delios A, Lacomis D and Lentzsch S. Small fiber neuropathy associated with multiple myeloma and IgA monoclonal gammopathy. *Annals of Hematology* 2009;88: 1043-1044
119. Gemignani F, Giovanelli M, Vitetta F, Santilli D, Bellanova MF, Brindani F, Marbini A. Non-Length dependent small fiber neuropathy. A prospective case series *J Peripher Nerv Syst* 2010 Mar;15(1):57-62
120. Chelimsky TC, Mehari E. Editors. Neuropathic pain. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Boston: Butterworth-Heinemann; 2002.
121. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome *Neurology* 2000;55:1115-1121
122. Novak V, Freimer ML, Kissel JT, Sahenk Z, Periquet IM, Nash SM, Collins MP, Mendell JR. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology* 2001 ;56:861-868
123. Gorson KC, Ropper AH. Idiopathic distal fiber neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1995;92:376-82
124. Smith A.G., Singleton J.R. The Diagnostic Yield of a Standardized Approach to Idiopathic Sensory-Predominant Neuropathy. *Arch Intern Med*. 2004;164:1021-1025

-
125. Syed N.A, Sandbrink F, Luciano C.A, Alterescu G, Weibel T, Schiffmann R. Cutaneous silent periods in patients with Fabry disease. *Muscle nerve* 2000;23:1179-1186
126. Yaman M, Uluduz D, Yüksel S, Pay G, Kızıltan M.E. The Cutaneous Silent Period in Diabetes Mellitus. *Neuroscience Letter* 2007;419:258-262
127. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response: a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J neurol neurosurg Psychiatry* 1984;37:536-542
128. Uncini A, Pulman SL, Lovelace RE, Gambi D. The sympathetic skin response : normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurology Science* 1988;87:299-306
129. Randolph W Editor. *Diagnosing Testing in Neurology*.USA W.B Saunders Company ,1999
130. Gruener G, Dyck PJ. Quantitative sensory testing: methodology, applications, and future directions. *J Clin Neurophysiol* 1994;11:568-583
131. Low PA, Caskey PE, Tuck RR, et al. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. *Ann Neurol*. 1983;14:573-580
132. Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984;7:447
133. Hays AP, Utility of skin biopsy to evaluate peripheral neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010 March;10:101-7
134. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fiber neuropathy: from symptoms to neuropathology *Brain* 2008;131:1912-25
135. Holland NR, Stocks A, Hauer P, Cornblath DR, McArthur JC. Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology* 1997;48:708-11
136. McArthur JC, Stocs EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density:normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol* 1998;55:1513-20
137. Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, Rosenberg N, Sommer C;European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005;12:747-758
138. Hoitsma E, Reulen J.P.H, De Baets M, Drent M, Spaans F, Faber C.G. Small fiber neuropathy: A common and important clinical disorder. *Journal of Neurological Sciences* 2004;227:119-130
139. Chien HF, Tseng TJ, Lin WM, Yang CC, Chang YC, Chen RC, et al. Quantitative pathology of cutaneous nerve terminal degeneration in the human skin. *Acta Neuropathol* 2001;102:455-61

-
140. Kennedy WR, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T. Quantitation of epidermal nerves in diabetic neuropathy. *Neurology* 1996;47:1042-8
141. Ochoa J. Recognition of unmyelinated fiber disease: morphologic criteria. *Muscle Nerve* 1987;10:375-387
142. Valeriani M, Le Pera D, Nidam D, Chen AC, Arendt-Nielsen L. Dipolar modelling of the scalp evoked potentials to painful contact heat stimulation of the human skin. *Neurosci Lett* 2002;318:44-8
143. Periquet M.I, Novak V, Collins P et al. Prospective evaluation using skin biopsy *Neurology* 1999;53:1641
144. Tobin K, Giuliani M.J, Lacomis D. Comparison of different modalities for detection of small fiber neuropathy *Clinical Neurophysiology* 1999;110:1909-1912
145. Herrmann D.N, Ferguson M.L, Pannoni V, Barabno R.L, Stanton M and Logigian E.L. Plantar nerve AP and skin biopsy in sensory neuropathies with normal routine conduction studies *Neurology* 2004;63:879-885
146. Oh S.J, Melo A.C, Lee D et al. Large Fiber neuropathy in distal sensory neuropathy with normal routine nerve conduction *Neurology* 2001;56:1570-1572
147. Turgut. N, Karasalihoğlu S, Küçükuğurluoğlu Y, Balcı K, Ekuklu G, Tütüncüler F. Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies in healthy and diabetic children. *Clinical Neurophysiology* 2004, 115:1452-1456
148. Killian, J.M, Foreman, P.J. Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies. *Muscle and Nerve* 2001;24:817-20
149. Seward B. Rutkove, MD, Milind J. Kothari, DO, Elizabeth M. Raynor, MD, Michele L. Levy, Ricardo Fadic, MD, Rachel A. Nardin, MD. Sural/Radial Amplitude Ratio in The Diagnosis of Mild Axonal Polyneuropathy *Muscle Nerve* 1997;20:1236-1241
150. Shin, J.B, Seong Y.J, Lee H.J, Kim S.H., Suk H., Lee Y.J. The usefulness of minimal F-wave latency and sural/radial amplitude ratio in diabetic polyneuropathy *Yonsei Medical Journal* 2000;41:393-397
151. KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in Pre-Diabetes and Diabetes Is Associated With Abdominal Obesity and Macroangiopathy *Diabetes Care* 2008;31:464-69
152. Sahin M, Karataş M, Sahin M et al. High Prevalence of neuropathy in patients with impaired 60-minute oral glucose tolerance test but normal fasting and 120-minute glucose tolerance. *Minerva Endocrinology* 2008;33(4):286-96
153. Turgut N, Güldiken S, Balcı K et al. Comparative Neurophysiological Study For The Diagnosis of Mild Neuropathy In Patients With Diabetes Mellitus and Glucose Intolerance *J Neuroscience* 2006;116:745-59
154. Uluc K, Isak B, Borucu D, et al. Medial plantar and dorsal sural nerve conduction studies increase the sensitivity in the detection of neuropathy in diabetic patients *Clinical Neurophysiology* 2008;119:880-85

-
155. Smith AG, Singleton J.R Idiopathic neuropathy, prediabetes and the metabolic syndrome. *Journal of Neurological Sciences* 2006;242:9-14
156. Kim B.J, Kim N.H, Kim S.G, et al. Utility of cutaneous silent period with diabetes mellitus. *J Neurological Sciences* 2010;293:1-5
157. Onal M.R, Ulas U.H, Oz O, et al. Cutaneous silent period changes in Type 2 diabetes mellitus patients with small fiber neuropathy. *Clinical Neurophysiology* 2010;121:714-18