

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PREDİYABETİK HASTALARDA SİNİR İLETİ ÇALIŞMALARI
VE SEMPATİK DERİ CEVAPLARIYLA ERKEN DÖNEM
POLİNÖROPATİ VE SUDOMOTOR FONKSİYONLARIN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Mehmet Türkay KARCI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ

ŞANLIURFA

2013

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

PREDİYABETİK HASTALARDA SİNİR İLETİ ÇALIŞMALARI
VE SEMPATİK DERİ CEVAPLARIYLA ERKEN DÖNEM
POLİNÖROPATİ VE SUDOMOTOR FONKSİYONLARIN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Mehmet Türkay KARCI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğünün
..... Proje numarasıyla desteklenmektedir.

ŞANLIURFA

2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emeklerini esirgemeyen bütün hocalarıma, tezimin tasarım ve sonuçlanmasında büyük yardımları olan tez danışmanlarım Sayın Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ ve Yrd. Doç. Dr. Özcan KOCATÜRK'e, hocam Yrd. Doç. Dr. Suna SARIKAYA' ya ve asistan arkadaşlarım Dr. Ahmet C. KÖYLÜOĞLU, Dr. Serkan TOPÇU, Dr.M. Sait ÇİFTÇİ ve Dr. Sedat YAŞIN' e teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmamda benden elektrofizyoloji konusunda desteğini ve sabrını esirgemeyen değerli teknisyen arkadaşım Fatih ÖZMODANLI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bütün ömrüm boyunca hep desteklerini gördüğüm, beni yetiştiren anneme ve babama, bu tezin hazırlanması sırasında her aşamada desteğini ve yardımını esirgemeyen eşime teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Türkay KARCI

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
KISALTMALAR VE SİMGELER	V
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Diyabetes Mellitusün sınıflandırılması	4
2.1.2. Prediyabet	4
2.1.3. Diyabetes Mellitusün Komplikasyonları	5
2.2. Polinöropatiler	5
2.2.1. Polinöropatilerde görülen Klinik Bulgular	7
2.2.2. Diyabetik Polinöropati	8
2.2.3. Diyabetik Polinöropatilerin sınıflandırılması	10
2.3. Elektrofizyolojik Tanı Yöntemleri	13
2.3.1. Sinir İleti Çalışmaları	13
2.3.2. Sempatik Deri Cevabı	14
2.3.3. Diğer Sudomotor Testler	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	25
KAYNAKLAR	28

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: ADA'ya göre DM tanı kriterleri

Tablo 2: Sinir liflerinin iletim hızı ve kalınlıklarına göre sınıflandırılması

Tablo 3: Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırılması

Tablo 4: Michigan hasta değerlendirme testi

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubundaki hasta sayıları ve yaş ortalamaları

Tablo 6: Hastagrupları ve kontrol grubu üst ekstremitedeki SDC latans ortalamaları

Tablo 7: Hasta grubun kontrol grubuna göre alt ekstremitedeki SDC latans ortalamaları

Tablo 8: Hastagrupları ve kontrol grubu üst ekstremitedeki SDC amplitüd ortalamaları

Tablo 9: Hasta grubun kontrol grubuna göre alt ekstremitedeki SDC amplitüt ortalamaları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kontrol grubu SDC trase örneği

Şekil 2: BGT alt grubu prediyabetik hastalarda SDC trase örneği

Şekil 3: BAG alt grubu prediyabetik hastalarda SDC trase örneği

KISALTMALAR VE SİMGELER

ADA	: Amerika Diyabet Birliği (American Diabetes Association)
AGE	: İleri Glikolizasyon Son Ürünleri (Advanced Glycosylation End Products)
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ATP	: Adenozin trifosfat
BAG	: Bozulmuş Açlık Glisemisi
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
BKAP	: Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
°C	: Santigrad derece
dk	: Dakika
DİON	: Diyabetik Otonom Nöropati
DM	: Diyabetes Mellitüs
DPP	: Diyabeti Önleme Programı (Diabetes Prevention Program)
DSAP	: Duysal Sinir Aksiyon Potansiyeli
DML	: Distal Motor Latansı
DSP	: Distal Simetrik Polinöropati
DTR	: Derin tendon refleksleri
ENMG	: Elektronöromiyografi
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
Hz	: Hertz
hga1c	: hemoglobin a1 c (glikolize olmuş hemoglobin)
kHz	: Kilohertz
IENFD	: İntraepidermal sinir lifi yoğunluğu (Intraepidermal Nerve Fiber Density)
İGÜ	: İleri glikolizasyon ürünleri
mA	: Miliamper
MHDT	: Michigan hasta değerlendirme testi
ms	: Milisaniye
mv	: Mikrovolt
NAD	: Nicotinamid adenin dinüklotid
NADP	: Nicotinamid adenin dinüklotid fosfat
NCS	: Sinir iletim Çalışması

PNP	: Polinöropati
PKC	: Protein kinaz C
SiÇ	: Sinir ileti çalışmaları
SDC	: Sempatik deri cevabı
sT3	: Serbest triodotironin seviyesi
sT4	: Serbest tiroksine seviyesi
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TST	: Termoreglatuvar terleme testi (termoregulatory swear test)
QSART	: Kantitatif Sudomotor Akson Refleks İncelemesi(quantitative sudomotor axon reflex test)
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
...ve ark.	: ...ve arkadaşları

ÖZET

PREDİYABETİK HASTALARDA SİNİR İLETİ ÇALIŞMALARI VE SEMPATİK DERİ CEVAPLARIYLA ERKEN DÖNEM POLİNÖROPATİ VE SUDOMOTOR FONKSİYONLARIN ARAŞTIRILMASI

Dr.Mehmet Türkay KARCI

Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Prediyabet döneminde ortaya çıkan nöropati tedavi edilebilir bir metabolik nöropatidir. Yapılan çalışmalar prediyabet döneminde görülen periferik nöropatinin klinik olarak hafif ya da sessiz distal küçük lif nöropatisi şeklinde olduğunu göstermektedir.

Küçük lif nöropatisinde rutinde kullanılan sinir ileti çalışmaları anormal sonuç vermeyebilir. Özellikle sinir ileti çalışmalarının normal olduğu küçük lif nöropatisinde standart ve yaygın bir inceleme metodu bulunmamakla beraber erken dönemde etkilenen miyelinsiz küçük liflerin değerlendirilmesini kapsayan, içinde sempatik deri cevabının da olduğu bazı otonom testler kullanılabilir.

Bu çalışmada prediyabetik hastalarda polinöropati teşhisi için klinik muayene, Michigan hasta değerlendirme testi (MHDT) ve sinir ileti çalışması ve sempatik deri cevabı (SDC) testi uygulanmıştır. Böylelikle bu hastalarda erken dönem PNP varlığı araştırılmıştır.

Prediyabet hastalarından oluşan 40 kişilik grup ADA (Amerika Diyabet Birliği) kriterlerine göre bozulmuş açlık glisemisi (BAG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak ikiye ayrıldı. Çalışmaya BAG olan 26 hasta ve BGT olan 14 hasta olmak üzere toplam 40 prediyabet hastası alındı.

Çalışmamızda MHDT ne göre prediyabetik hasta grupları olan BAG ve BGT gruplarında sırasıyla % 11,53 ve % 14,28 oranında periferik nöropati tesbit edildi .

Çalışma sonucuna göre her iki prediyabetik hasta grubunda da üst ekstremitelerde latans ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamıştı ($p < 0,05$). Yine her iki prediyabetik hasta grubunda alt ekstremitelerde latans ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzamıştı ($p < 0,05$).

SDC üst ekstremitelerde amplitüdüleri ortalamaları BGT ve BAG gruplarında kontrol grubuna göre belirgin azalmıştı ve istatistik olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). SDC alt ekstremitelerde amplitüd ortalamaları kontrol grubuna göre BAG grubunda anlamlı değilken ($p > 0,05$), BGT grubunda istatistik olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Sonuç olarak MHDT de nöropati tesbit edilen hastalarda; BGT hastalarda daha ağır olmak üzere, BAG hastaları da dahil istatistik olarak anlamlı SDC bozukluğu tesbit edildi. Bu durum henüz sinir ileti çalışmalarına yansıyan anormallik olmadan küçük çaplı miyelinsiz liflerin etkilenmesi ve sudomotor fonksiyonların klinik etkilenmesi hakkında fikir vermektedir. Bu durum SDC nin diyabetik nöropatide olduğu gibi, küçük lif nöropatisi ve sudomotor fonksiyonlar hakkında fikir verebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus, prediyabet, polinöropati, sempatik deri cevabı

ABSTRACT

RESEARCH OF EARLY STAGE POLYNEUROPATHY AND SUDOMOTOR FUNCTIONS IN PREDIABETICS BY USING NERVE CONDUCTION STUDIES AND SYMPATHETIC SKIN RESPONSES

Mehmet Türkay KARCI, Md

Specialty Thesis, Department of Neurology

Neuropathy occurring in early prediabetic stage is a curable metabolic neuropathy. Studies show that peripheral neuropathy which is seen prediabetic stage, clinically is slight and silent distal small fiber neuropathy. In small fiber neuropathy, neuronal conduction studies which is used as routine may not give abnormal result.

Particularly, in small fiber neuropathy in which neural conduction studies are normal, there is not standard and common examination method, however, some autonomic tests can be used in the evaluation of unmyelinated small fibers which are affected in the early periods, these tests also include sympathetic skin response.

In this study in prediabetic patients in terms of polyneuropathy; clinical examination, Michigan patient evolution test (MPET) and neural conduction studies are performed, then this patients's sympathetic skin response are examined in comparison to patient sub-groups which are Impaired glucose tolerans (İGT), Impaired fasting glucose (İFG) and volunteer healthy control groups. To this study include 40 healthy people and 40 patient who are diagnosed as prediabetic and applied to neurology and endocrine polyclinics.

The group of 40 patients who are diagnosed with prediabetes are divided into two groups as İFG and İGT according to ADA (American Diabetes Association) criteria. Prediabetic patient group has 26 patient having İFG and 14 patient having İGT.

MPET, is resulted respectively in prediabetic patient groups which are İFG and İGT as 11.53% and 14.28 % on behalf of neuropathy pathologically.

According to the results in both prediabetic patients groups, average of upper extremities latency in comparison to control group is significantly longer. ($p < 0,05$) in addition, in both prediabetic patient groups the average of lower extremities latency is significantly longer in comparison to control group ($p < 0,05$).

The average of SSR upper extremities amplitude, in IGT and IFG groups is obviously decreased in comparison to control group and it was not statistically significant ($p > 0,05$).

In comparison to control group the average of SSR lower extremities amplitude, while it was not significant in IFG group ($p < 0,05$) in IGT group it was statistically significant ($p < 0,05$).

In conclusion patient with polyneuropathy diagnosed by MPET have statistically significantly decreased SSR that more obvious in IGT than IFG. This gives idea about clinical influence of sudomotor functions and in prediabetic patient without abnormality the influence of small unmyelinated fibers is reflected in nerve conduction studies. It is thought that in the diagnosis of small fiber neuropathy by using SSR in prediabetic stage will be helpful likewise diabetics.

Keyword: Diabetes mellitus, prediabetes, polyneuropathy, sympathetic skin response

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes Mellitus (DM) hemen her yaş grubunda görülebilen, ağır morbidite ve mortaliteye yol açan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2013 yılında dünyada 347 milyon diyabet mellitus hastasının bulunduğunu belirtmektedir (1) . Dünya genelinde tip 2 DM ve bozulmuş glisemi prevalansı giderek artmaktadır (1,2) . Buna bağlı olarak hem mikrovasküler hem de makrovasküler komplikasyonların görülme sıklığı da artmaktadır. Mikrovasküler komplikasyonlar arasında polinöropati, retinopati ve nefropati yer almaktadır. Nöroloji pratiğinde polinöropati sık karşılaşılan glikoz dismetabolizması komplikasyonudur (3). DM hastalarının insülin bağımlı ya da bağımsız yaklaşık olarak %55 inde diyabetik polinöropati bulunmaktadır (4).

Diyabetik polinöropatideki süreç duyu ve otonom liflerin yaygın olarak etkilenmesidir (5,3). Diyabetik polinöropati geniş klinik varyasyonlara sahip olmasına rağmen en bilinen klinik alt ekstremelerde oluşan simetrik ağrı ve uyuşukluklarla giden tablodur ki bu durum ağır morbidite, disabilite ve hayat kalitesinde düşüklüğe yol açmaktadır. Etyolojisi bilinmeyen polinöropati vakalarının %59 unda OGTT bozukluğu tespit edilmiştir (6). Güncel çalışmalarda nöropatinin DM den önceki süreç olan prediyabet aşamasında da oluştuğu belirtilmiştir (7,3,15,31,33,37,38). Bu durum araştırmacıları prediyabetle polinöropati arasındaki ilişkiyi incelemeye sevk etmiştir. Bazı çalışmalarda idiyopatik küçük lif nöropatili hastaların %35 inde prediyabete rastlanması küçük lifler üzerinde durulmasına sebep olmuştur (7, 31, 38). Diyabetin erken dönemi ile polinöropati arasındaki ilişkinin üzerinde durulmasının iki sebebi vardır. Bunlardan biri tesbit edilen nöropatinin prediyabet ya da diyabetin ilk bulgusu olabilmesi, ikinci sebep ise burdaki polinöropatinin tedavi edilebilir metabolik nöropati olmasıdır (8,31). Polinöropati teşhisinde objektif sinir ileti çalışmaları kullanılmaktadır. Sinir ileti çalışmaları (SİÇ) standardize, güvenilir, sensitif ve infazif olmayan bir incelemedir. Rutinde uygulanan Elektromyoneurografi (EMNG) miyelinli büyük liflerdeki patolojileri yansıtırken küçük çaplı lifleri değerlendirmek mümkün değildir (8). Bugün için küçük çaplı liflerin değerlendirilmesinde cilt biyopsisi ile intraepidermal lif dansitesi (IENFD) ve KSART kullanılmaktadır. Burda IENFD invazif bir işlem olduğundan uygulama zorluğu bulunmaktadır. KSART ise sudomotor otonomik fonksiyonu göstermekle birlikte ülkemizde sadece belli başlı büyük merkezlerde uygulanmaktadır. Prediyabetik hastalarda küçük çaplı liflerin

değerlendirilmesinde sudomotor sempatik fonksiyonları gösteren SDC testi üzerine yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Yaptığımız bu çalışmada prediyabetik hastalar ve kontrollerden ayrıntılı nörolojik muayene ve MHDT ile birlikte, sinir ileti çalışmaları, SDC testi bulgularını hasta özellikleri ve kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1. Diyabetes Mellitus

Diyabetes Mellitus (DM) tam yada kısmi insülin eksikliğine bağlı olarak kan glukoz seviyesinin yüksek seyrettiği kronik kompleks bir metabolik hastalıktır. DMde farklı derecelerde insülin direncinin eşlik ettiği bozulmuş insülin sekresyonu mevcuttur. DM karbonhidrat metabolizmasının en sık rastlanan hastalığıdır. DM damarları hasarlandıran patolojik sürece bağlı olarak bütün organ ve sistemleri etkiler. DM' nin uzun ve kısa dönemli komplikasyonlarından postprandiyal hiperglisemi ve hipoglisemi sorumludur (7) .

DM teşhisi klasik semptomlarla düşünülür. Bunlar kilo kaybı poliüri, polidipsi, kas zayıflığı, yorgunluk, bulanık görme ve persistan hiperglisemidir (11, 1) .

DM oluşumunda çeşitli süreçler rol oynar bunlar pankreasda insülin üreten b hücrelerinin otoimmün yıkımı ile oluşan insülin yetersizliği ya da insüline karşı oluşan direnç, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasındaki problemler ve insülinin hedef dokular üzerindeki etkisinin eksikliğinden kaynaklanmaktadır (11) .

Kontrolsüz hiperglisemide akut hayatı tehdit eden ketoasidoz yada hiperosmolar sendrom oluşabilir . DM nin uzun dönem komplikasyonları retinopatiye bağlı görme kaybı, nefropatiye bağlı böbrek yetmezliği, periferik nöropatiye bağlı olarak da ayak ülserleri, amputasyonlar ve charkot eklemi görülme riski artışıdır. Ayrıca otonom nöropatiye bağlı gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve kardiovasküler sistemlere ait semptomlar ve seksüel disfonksiyondur .

DM hastaları atherosklerotik damar hastalığı için artmış risk taşırlar. dolayısıyla diyabetik hastalarda kardiovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık insidansında artış gözlenir. Yine hipertansiyon ve lipoprotein metabolizmasındaki bozukluklar diyabet hastalarında sık görülür.

2.1.1 Diyabetes Mellitusün sınıflandırılması

DM nin 3 ana sınıfı bulunmaktadır. Bunlardan tip 1 Diyabetes Mellitus genetik olarak yatkın kişilerde çevre faktörlerinin de etkisi ile otoimmün sebeplere bağlı pankreas beta hücrelerinde harabiyet sonucu oluşur. Pankreas b hücrelerindeki yıkım süreci kritik aşamaya geldiğinde yeterli glikoz kontrolünü sağlayabilecek insülin üretimi olmaz. Böylelikle aylar veya yıllar içinde DM klinik tablosu yerleşir. Tip 1 DM genelde adolesan dönemi ve çocukluk

çağında ortaya çıkmakla birlikte nadir de olsa erişkin çağda ortaya çıkabilir. Tip 1 DM bütün DM vakalarının %10 unu oluşturur (1) . Bazı virüsler tip 1 DM ile ilişkili bulunmuştur. Sitomegalo virüs, epstein barr virüsü, coxachi, rubella, retrovirüsler ya doğrudan beta hücrelerini enfekte edip hasar oluşturabileceği gibi otreaktif lenfositleri aktive etmek suretiyle dolaylı hücre yıkımına sebep olabilirler.

Tip 2 DM de insülin direnci ve zaman içinde oluşan insülin salgınım yetersizliği söz konusudur . Genelde erişkin yaşlarda görülür ve yaşlabirlikte görülme sıklığı artar. Tip 2 DM erişkinlerde görülen diyabetin %90 nını oluşturmaktadır (1,9) . Genetik yatkınlık tip1 DM ye göre daha belirgindir . Tip 2 DM başlangıcı sinsidir. Bazen komplikasyonlarla ortaya çıkabilmektedir. Obesite ve sedanter yaşam tarzı DM görülme riskini artırır.

Daha önce DM olmayan hastanın gebeliği sırasında yapılan prenatal değerlendirmede hiperglisemisinin tesbiti ile gestasyonel diyabet tanısı konur. Diyabet tanısı kan glukoz seviyesinin ölçümü temelinde konulmaktadır. Tanı ADA kriterlerine göre konmaktadır.

Tablo 1: ADA'ya göre DM tanı kriterleri.

Açlık kan glukoz seviyesinin 126 mg/dl ye eşit veya üstünde olması
rast gele ölçülen kan glukoz konsantrasyonunun 200 mg/dl ye eşit yada üstünde olması
Ogtnin 30-60-90 ve 120. dakikalarında alınan kan örneklerinde glukoz seviyesinin her hangi birisinde 200 mg/dl ye eşit yada üstünde olması
-hgalc nin 6,5 e eşit yada üstünde olması

2.1.2. Prediyabet

Bazı hastalarda görülen hiperglisemi DM tanısını koyduracak seviyede değildir. Bu hastaların kan şekeri seviyeleri normaller ile DM tanı kriterleri arasındaki değerlerdedir. Buna göre açlık plasma glukozu 100 ile 125 mg/dl arasında tespit edilirse buna bozulmuş açlık glisemisi (BAG) denir. 2 saatlik OGTT sonrası 2. saat plasma glukozu 140 ile 199 mg/dl arasında olması bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak isimlendirilir (10,11).

HbA1c ' nin %5.7-6.4 arasında olması da prediyabet olarak kabul edilmektedir (12).

Bazı çalışmalar prediyabet döneminde de nöropati görülebileceğini bildirmişlerdir. Papanas ve ark. 2011 yılında yaptıkları toplum temelli çalışmada nöropati prevalansının DM'

de, daha az oranda BGT hastalarında ve sonrada BAG hastalarında olduğunu en az olarak da normoglisemiklerde olduğunu bildirmişlerdir (13,32). Sinleton ve Smith 2007de yapılan çalışmada BGTnin idiyopatik küçük lif nöropatisinin sık görülen sebebi olduğunu; normoglisemik kontrol grubuna göre 3 kat sık görüldüğünü ve idiyopatik küçük lif nöropatisi prevalansının %34-35,6 olduğunu bildirmişlerdir. Yine Bednarik ve ark. (2009) yaptığı çalışmalarda benzeri oranlar(13, 32) bulmuşlardır. Smith ve ark. 2001 yılında yaptıkları çalışmalarında ve ayrıca Loseth ve ark (2008) çalışmalarında erken diyabet ilişkili polinöropatinin duysal küçük lifleri etkilediğini BGT ile ilişkili polinöropatinin aynı tabiatda olduğunu rapor etmişlerdir (13, 32, 33). Yine Sumner ve ark. idiyopatik nöropatisi olan 73 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada; 41 hastada (%56) ogtt bozukluğu tesbit edilmiştir. 41 hastanın 15 i DM, 26 sı BGT tanıları almıştır (14)

Prediyabet hastalarında görülen nöropati duysal ağırlıklı, ağrıya yol açan daha çok küçük lif tutulumu ile prezante olan bir tablodur (14,15).

2.1.3.Diyabetes Mellitus ün komplikasyonları

DM sinsi seyirli bir hastalıktır. Komplikasyonlarının çoğu kronik süreçte oluşsa da hipergliseminin ya da oluşabilecek hipogliseminin belli eşik değerleri aşması akut komplikasyonlara yol açar. Akut komplikasyonlar ketoasidoz, hiperosmolar non ketotik koma, laktik asidoz koması ve hipoglisemidir. Kronik komplikasyonlar ise vasküler hasara bağlı makrovasküler ve mikrovasküler olarak sınıflandırılır. Makrovasküler komplikasyonlar başlıca koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve serebrovasküler hastalıktır (16). Mikrovasküler komplikasyonlar isenöropati, retinopati ve nefropatidir. Bütün bu komplikasyonlar içinde en sık görüleni nöropatidir. DM hastalarının %50 sinde diyabetik polinöropati tespit edilmiştir. Prediyabet evresinde oluşabileceği gibi hastanın kliniğe getiren ilk başvuru semptomu olarak da karşımıza çıkabilmektedir (15).

2.2 Polinöropati

Periferik sinir sistemi motor duysal ve otonom fonksiyonları olan çok sayıda farklı sinir liflerinden oluşmuştur. Polinöropati periferik sinirlerin ortak fizyopatolojik sürece bağlı olarak, yaygın bir şekilde hasarlanmasıdır. Periferik nöropatiye polinöropati terimleri periferik sinirlerin hep birden yaygın hasarlanması sonucu oluşan motor duyu ve otonom işlev bozukluklarıyla giden klinik tabloları içermektedir (18,6,7). Toplum temelli çalışmalarda

nöropati prevalansının %2 ile %7 arasında olduğu tesbit edilmiştir (11-12). Periferik sinirler kalın veya ince miyelinli lif veya myelinsiz sinir lifleri içerebilirler.

Tablo 2: Sinir liflerinin iletim hızı ve kalınlıklarına göre sınıflandırılması (37)

LİF TİPİ	İLETİM HIZI (m/sn)	LİF ÇAPI (µM)	FONKSİYONLARI	MİYELİN
A Lifi				
Alfa	70-120	12 - 20	Motor, iskelet kası	Evet
Beta	40-70	5 - 12	Duyu, dokunma, vibrasyon, basınç	Evet
Gama	10-50	3 - 6	Kas içiği	Evet
Delta	6-30	2 – 5	Ağrı (keskin, bölgesel), ısı, dokunma	Evet
B Lifi	3-15	1.5 – 4.7	Preganglionik otonom	Evet
C Lifi	0.5-2	0.4 - 1.2	Ağrı (yaygın, derin), ısı, postganglionik otonom	Hayır

Periferik sinir sistemi liflerinin sınıflandırılmasının klinik açıdan önemi vardır. İnce myelinli ve myelinsiz lifler ağrı ve ısı duyularını iletirler. Kalın myelinli lifler ise motor fonksiyon, kaba ve hafif dokunma, taktil diskriminasyon, vibrasyon ve pozisyon duyularını iletmektedir. (18).

Duyu semptomları pozitif ve negatif olarak ikiye ayrılır. Sinir iletiminde bozulma veya akson hasarına bağlı gelişen duyu azalması ve kaybı hipoestezi gibi negatif semptomlara yol açar. Reseptörlerin normal uyarılmasının kaybı sonucu ise parestezi, disestezi gibi pozitif semptomlar oluşur (18,15) . Duyu belirtilerinin olduğu nöropatilerde altda yatan hastalığın etyolojisine ve patolojik sürece bağlı olarak değişik seviyelerde her iki sınıfta yer alan semptomlar oluşabilir. (13)

İnce çaplı lifler kalın çaplı liflere göre sayıca daha fazladır. Somatik liflerin çoğu myelinsiz liflerden oluşmaktadır.

İnce miyelinsiz lifler ağrı ve ısı duyusunu taşırlar. C tipi lifler olarak sınıflandırılan bu liflerin ileti hızı 0,5- 2 m/sn arasındadır. yine otonom postganliyonik liflerde myelinsizdir. Dokunma, vibrasyon basınç hislerini taşıyan lifler ise kalın ve myelinli liflerden oluşmaktadır (14) .

2.2.1 Polinöropatilerde görülen Klinik Bulgular

A) Parestezi, Ağrı ve Diseztezi: Nöropatik ağrı uyuşma, karıncalanma, iğnelenme tarzında olabilir. Toplumda görülme sıklığı % 1 civarındadır (14,15). Nöropatik ağrı santral veya periferik sinir sistemindeki hasara bağlı oluşur. Periferik nöropatik ağrı travma, bası, metabolik bozuklular, kanser, toksinler, enfeksiyonlar, ilaç, alkol kullanımı, beslenme yetersizliği ve vasküler hastalıklara bağlı oluşur (14,15). Santral nöropatik ağrı ise strok, demiyelinizan hastalık, tümörler ve medulla spinalis lezyonlarına bağlı oluşabilmektedir (18) . Nöropati A delta ve C liflerinin tutulmasıyla oluşur. Pareteziler herhangi bir uyarın olmadan hissedilen sıcak veya soğuk hissi keçelenme, karıncalanma, uyuşma gibi anormal hislerden oluşur ve genelde çok rahatsız edici değildir. Disezteziler de taktıl uyarının elektrik şoku benzeri veya ağrı gibi anormal hisler şeklinde hissetme vardır (18) .

B) Motor kuvvet kaybı: Genelde ekstremite distallerindebelirgindir. Altda yatan sebebe bağlı distal proksimal, simetrik veya simetrik olmayan şekillerde olabilir. Aalfa liflerinin tutulmasına bağlı motor kuvvet zaafioluşur.

C) Derin duyu kaybı: Eklemlerde, kas iççğinde, tendonlarda ve golgi tendon organında pozisyon ve hareket duyularını algılayan reseptörler aracılığıyla ortamdaki konumumuzu algılamaktayız. Bu uyarımlar kalın myelinli lifler ile taşınmaktadır. Derin duyunun etkilenmesi pozisyon, vibrasyon, denge kaybı, sensöryel ataksi ile sonuçlanmaktadır. (19,6)

D) Derin tendon reflekslerinde azalma veya kayıp (DTR): DTR lerde kayıp veya azalma aferent veya eferent sinir liflerinin tutulumuna bağlı olarak oluşur.

E) Otonom fonksiyon bozuklukları: Bve C tipi liflerin hasarlanmasına bağlı oluşur. Kalp iletim bozuklukları, ortostatik hipotansiyon, cinsel fonksiyon bozuklukları, mesane atonisi, diyare ya da konstipasyon, terleme bozuklukları olabilir. DM, amiloidoz, herediter otonom ve duyu nöropatileri myelinsiz liferin hasarlanması sonucu oluşan otonom fonksiyon bozuklukları ile giden hastalıklardan bazılarıdır (13).

2.2.2 Diyabetik Polinöropati

Gelişmiş ülkelerde nöropatinin en sık sebebi DM dir. Diyabet hastalarının yaklaşık %50sinde sinir iletim bozukluklarıyla gösterilen periferik sinir hasarı görülür, fakat semptomatik olanlar diyabet hastalarının %15 i kadardır (20). Diyabetik nöropati sıklığı diyabetin süresi ve kontrolsüz hiperglisemi ile artmaktadır (20,14,15).

Diyabetik nöropati Patogenezi: Diyabetik nöropatinin patogenezi hakkında görüş birliği yoktur. patogenezi açıklamaya çalışan 3 ana teori bulunmaktadır. Bunlar: metabolik bozukluklar, vasküler bozukluklar ve immunolojik bozuklukları temel alan teorilerdir. Aşağıda bu 3 teoriden özetle bahsedilecektir.

1-vasküler teori: Diyabet hastalarında oluşan hiperglisemi periferik sinirlerin etrafındaki vasa nervozumları etkilemekte buna bağlı vasküler anormallikler görülmektedir. Bu vasküler hasar sonucu sinir dokusu iskemisi ve fonksiyon zaafı oluşmaktadır. (9)

2- immunolojik teori: Postmortem çalışmalarda otonomik ganglionlarda inflamasyona ait delillere rastlanması immunolojik mekanizmaya işaret etmektedir. Younger ve ark. sural sinir biyopsisi metaryellerinde CD8+ T hücre infiltrasyonu tesbit etmişlerdir (21). Yine otonom nöropatili hastalarda artan oranlarda iritis varlığı tespiti immunolojik teoriyi desteklemektedir.(22)

3-metabolik teori: Metabolik olarak 2 ana değişiklik patofizyolojide suçlanmıştır. Bunlar oksidatifstresve poliyol yolağı aktivasyonudur.

A- Oksidatif Stres: Hiperglisemiye bağlı reaktif serbest radikal oluşunu artar. Bunun sebebi mitekondrideki aktivite artışı, endotelde ki nitrik oksit yapımı azalması ve sonuç olarak sinir kan akımında azalma olur (23).

B- Poliyol Yolağının Aktivasyonu ve Miyoinositol azalması: Hücre içindeki glukoz seviyesinin artması bir yan katobolik yol olan poliyol yolağını çalıştırır. poliyol yolağı ile glukoz sorbitole dönüştürülür. reaksiyon katalizleyen enzim aldoz redüktazdır. Bu reaksiyonda NADP kullanılır. Bir sonraki basamakta sorbitol fruktoza dönüştürülür. Bu bir oksidasyon reaksiyonu olup enzimi sorbitol dehidrogenazdır. Reaksiyon anında NAD: NADP ye redükte olur. Sonuçta hiperglisemiye bağlı hücre içi sorbitol artışı ve NADP azalması (tüketim artışından dolayı) olur.

Buna bağlı olarakta oluşan hücre içi enerji problemi Na- K- ATP aktivitesini bozar ve hücre içi Na artışı olur. İntraselüler Na artışı hücre de hipertonic ortam oluşturmak suretiyle hücre içine su girişine ve ödeme sebep olur. Poliyol yolağı glukozun insülininden bağımsız olarak hücre içine girdiği nöron hücresi açısından önemli olsa da bugün için bu alternatif yolun tek başına nöropatiyi oluşturduğunu açıklayacak yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Yinepoliyol yolağının çalışmasına bağlı oluşan miyoinositol azalmasının sebebi myoinositol sentezinde ki azalmadır. Bu azalma diaçilgliserol yapımı için gerekli olan fosfoinositidlerin azalması sonucunu doğurur. Diailgliserolün önemi Na-K-ATPaz aktivitesinin uyarılmasınisağlayan haberci olarak çalışmasıdır. Böylelikle sinir iletiminin yavaşladığı akson ve myelin dejenerasyonunun olduğu öngörölmekle beraber bu durum hayvan deneylerine sınırlı kalmış, insan sinir dokusunda gösterilememiştir.

4) protein kinaz C aktivasyonu (PKC): Protein kinaz C 15 izoenzim içeren protein kinaz enzim ailesinden olup protein fonksiyonlarının kontrolünde rol alır (26) . Bu kontrolü fosforilasyonyoluyla yapar. PKC çeşitli alt gruplar içermektedir. Bunlar DAG veya CA ile aktive olanlar ya da sadece DAG ile aktive olanlardır. Diail gliserol ya da CA konsantrasyonundaki artış ile klasik PKC aktive olur. PKC vücudumuzda düz kaslarda, nöronlarda, sekretuar bez hücrelerinde, plateletlerde, kalp, yağ dokusu, karaciğer hücrelerinde ve daha birçok dokuda yaygın olarak bulunur.

Hipergliseminin yapılan çalışmalarda PKC yi aktive ettiği gösterilmiştir. PKC aktivitesi artması ise vasküler alanda permeabilite artışına, iskemiye ve bazal membran kalınlaşmasına sebep olur (26) .

5) nörotrofik faktörlerin etkilenmesi: DM de nörotrofik faktörlerin etkisi bu faktörlerin ekspresyonunun değişmesi mikrovasküler komplikasyon gelişmesinde rol oynar (25). DM de hem periferik hem de santral sinir sisteminin yaşaması ve gelişmesi için önemli

olan nörotrofik faktörlerin sekresyonu ve aktiviteleri azalmıştır. B u durum diyabetik nöropatiye sebep olabilir (27) .

6) ileri glikolizasyon ürünlerinin oluşması (İGÜ): Enzimatik olmayan glikolizasyon ile oluşan ileri glikolizasyon ürünlerine Amadori cisimleri, schiff base yada maillard ürünleri denmektedir (28) .Hg a1c 3 aylık glisemik kontrol hakkında bilgi veren bir İGÜ'dür.

Özetle İGÜ infamatuar süreç oluşturmak, oksidatif stresin etkisini artırmak, vasküler permeabilityyi artırmak ve mezenkimal hücrelerden stokin salınımının artırılması yollarıyla daibetik komplikasyonlara yol açarlar (29,30) .

2.2.3 Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması:

Tablo 3: Diyabetik nöropatiler (34)

Simetrik

- Diyabetik polinöropati (DPN)
- Diyabetik otonom nöropati
- Ağrılı distal nöropati ve kilo kaybı (diyabetik kaşeksi)
- İnsülin nevriti
- Ketoasidoz sonrası polinöropati
- Glikoz tolerans bozukluğunda polinöropati
- Diyabette CIDP

Asimetrik

- Radikülopleksus nöropatileri (DRPN)
 - Lumbosakral (DLRPN)
 - Torakal
 - Servikal
 - Mononöropatiler
 - Bilekte median nöropati (karpal tünel sendromu)
 - Dirsekte ulnar nöropati
 - Fibula başında peroneal nöropati
 - Kranyal nöropatiler
-

Simetrik diyabetik nöropati: En sık görülen diyabetik polinöropati şeklidir. Genelde uzun yıllar DM olan hastalarda diğer komplikasyonlarında ortaya çıktığı ileri dönemlerde oluşur. Etyolojide kötü glisemik kontrolün yanısıra dislipidemi, yaş, sigara, hipoinsülinemi,

hipertansiyon da yer alır (6) . Distal ekstremitelerde yanma, batma sızlama tarzında ağrılar, hipoesteziler, parestezilere ek olarak otonom tutulum ile ilişkili bulgular vardır. Motor zaaf ve atrofi distallerde ve hafiftir. Hastalar daha çok geceleri ağırlaşan ve yürümekle artan persistan ve epizodik ağrıdan yakınır. Ağrı sanılanın aksine sık bir belirti değildir (34).

Diyabetik Otonom Nöropati: Cinsel fonksiyon bozukluğu, mesane atonisi, diyabetik diare ya da konstipasyon, gastroparezi, ayaklarda terle kaybı, ortostatik hipotansiyon, efor intoleransı gibi çeşitli klinik belirtiler görülür (35). Diyabetik Otonom Nöropati yerleştiğinde sıklıkla kalıcıdır. Diyabetik Otonom Nöropatide önplanda myelinsiz ve ince myelinli sinir lifleri etkilenir (34).

Akut Ağrılı Diyabetik polinöropati: Bu klinik tablo Diyabetik duysal polinöropatinin nadir bir formudur. Çoğunlukla alt ekstremitelerde akut veya subakut başlayan yanıcı, sızlayıcı ağrı tarzında geceleri belirgin olan semptomlar vardır. Deride yaygın kontak hiperestezi eşlik eder. Hızlı kilo kaybı, depresyon ve impotans görülebilir. Kilo alımı ve daha sıkı glisemik kontrollerle 12-24 ayda düzelebilir (35).

İnsülin Nevriti: İnsülin tedavisine başladıktan bir kaç hafta sonra alt ekstremitelerde distallerinde oluşan akut ağrılı nöropatidir. Etyopatogenezi belli değildir. Duysal belirtilerle karakterizedir (34).

Prediabetle ilişkili Nöropati (PINP): Prediyabet hastalarının yıllık %5-10 u önemli bir bölümü tedbir alınmaz ise DM tablosuna dahil olmaktadır. 2030 yılında 470 milyon prediyabet hastası olacağı tahmin edilmektedir (47). DM de oluşabilecek komplikasyonların henüz prediyabet döneminde oluşmaya başlaması hatta bu komplikasyonların öncül belirtilerinin hastanın kliniğe başvuru sebebi olması önemlidir. Gelenek olarak; nöropati diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve uzayan hiperglisemik duruma bağlı olmakla birlikte yakın dönemde nöropatinin glikoz dismetabolizmasının erken dönemlerinde de ortaya çıktığı görülmüştür (32). Hughes ve arkadaşlarının yapmış olduğu klinik temelli çalışmada prediyabet nöropati ilişkisi anlamlı bulunmamış. Çalışmaya alınan 49 sağlıklı kontrol ve 49 aksonal nöropatili hasta karşılaştırılmıştır. 49 hastanın (%28)14 ünde, 49 sağlıklı kontrolün 6 (%12,2) sında prediyabet tesbit edilmiştir. Fakat bu çalışmada sonradan yaş ve cinsiyet açısından tekrar düzenleme yapılmış. ilk bulunan sonuçlar anlamsız çıkmıştır ayrıca subgrup analizinin ağrılı ve ağrısız olarak kendine has yapılması sorun oluşturmuştur. Bu sebepler çalışmayı güçsüz kılmıştır. Buna karşılık diğer klinik temelli çalışmalar prediyabetik periferik nöropatinin varlığını kanıtlar niteliktedir. Mesela Novella ve arkadaşları idiyopatik nöropatili 48 hastanın 13 ünde(%27) BGT bozukluğunu anlamlı olarak tesbit etmişlerdir. Yine benzer olarak Sumner ve arkadaşları 73 idiyopatik hastada 26 (%36,6) BGT bozukluğu tesbit

etmişlerdir ki bu daha öncekilere göre daha yüksek bir orandır. Yine bir başka merkezde yapılan çalışmada 61 idiyopatik nöropatili hastanın 15 inde(%24,6) BGT rapor edilmiş (32). Bir başka önemli çalışma İdiyopatik Ağrılı Nöropati Çalışmasıdır. Bu çalışmada 107 idiyopatik nöropatili hasta bulunmaktadır. Bu hastaların %35 inde rapor edilmiştir. Smith ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada idiyopatik nöropatili hastaların % 47 sinde prediyabet tesbit edilmiştir. Populasyon temelli Ziegler ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma MONICA (Monitoring trends and determinants of cardiovascular disease) /KORA (Cooperative Research in the region of Augsburg Çalışmasının bir parçası olarak prediyabet hastalarında nöropati prevalansı ve ağrılı nöropati araştırılmıştır. Sonuç olarak prediyabet hastalarının % 24,3 ünde nöropati rapor edilmiştir.

Aslında glikoz dismetabolizmasından doğan nöropatinin önemi tedavi edilebilir bir metabolik nöropati olmasından kaynaklanmaktadır. İmpaired Glucose Tolerans Neuropathy (IGTN) çalışmasında 31 BGT nöropatili hasta 3 yıl boyunca takip edilmiş. Diyabeti önleme programı dahilinde diyet ve egzersiz yapan hastalara yapılandırılmış biyopsisi ile IENFD yapılmış ve bilateral kutanöz inervasyonun % 25 arttığını ve otonom fonksiyonların anlamlı şekilde düzeldiği bildirilmiştir (31).

Prediyabetle ilişkili nöropati uzunlukla ilgili nöropati olup tipik olarak duyu ağırlıklı ve ağrılıdır. disotonomiye yol açabilir. Bütün bu sebeplerden ötürü hayat kalitesini ciddi oranda düşürür (36). Hastaların çoğu obezdir ve bu hastalarda hiperlipidemi, hipertansiyon ve insülin direnci bulunmaktadır (32). Prediyabetle ilişkili Nöropatidiyabetik nöropatiye göre genellikle daha hafiftir ve ön planda küçük çaplı duyu liflerini hasarlar (32) . İdiyopatik nöropatili hastaların %25 ile %62 sinde prediyabet olduğu tesbit edilmiştir (38). Yine prediyabet hastalarının %21 ile %25 inde periferik nöropati olduğu %13 ile % 21 oranında da nöropatik ağrı olduğu rapor edilmiştir (38) . Nöropatinin erken dönemlerinde myelinsiz küçük çaplı lifler etkilenmektedir.

Bunun sebebi glukoz toksitesine bağlı ozmotik hasarın miyelini olmayan lifleri daha kolay hasarlandırmasıdır. Diyabetin vibrasyon ve hafif dokunma duyusunu taşıyan kalın lifleri hasarlamasına karşılık; prediyabetin başlıca soğuk-sıcak ve ağrı algısını ileten küçük liflerin hasarladığı bilinmektedir (32, 35, 36). Küçük liflerin özellikle hasarlanması cilt biyopsisi çalışmaları sonucu ispatlanmıştır (32,22). Eğer bu hasarlanmaya bağlı semptom olursa ağrı semptomları içinde en sık görüleni ve en şiddetli olanıdır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar diyabet öncesi dönem olan prediyabetlerdeki komplikasyon varlığını değerlendirmeye ağırlık vermektedir. Prediyabetik süreç ve nöropati ilişkisi ile ilgili yapılan geniş hasta grupları içeren yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bunun

sebebi prediyabetik süreçte erken dönemde etkilenen miyelinsiz küçük çaplı lif tutulumunun standart sinir ileti çalışmaları ile tesbit edilememesi ve geniş hasta grubuna tatbik edilebilecek yaygın kullanılan pratik tanı testlerinin olmamasıdır.

2.3. Elektrofizyolojik Tanı Yöntemleri:

2.3.1 Sinir iletim Çalışmaları:

Sinir ileti çalışmaları elektriksel stimulus ile uyarılan periferik sinirde oluşan aksiyon potansiyelinin kayıtlanması temelinde yapılmaktadır. Verilen elektrik stimulusu ile periferik sinirin motor duyu ya da miks tip sinirlerinde oluşan aksiyon potansiyelleri sırasıyla Birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) ,Duysal Sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) , Birleşik sinir aksiyon potansiyeli (BSAP) değerlerini oluşturmaktadır.

Periferik sinir hastalıkları teşhisinde yaygın olarak kullanılan sinir ileti çalışmaları invazif olmayan bir elektrodiagnostik inceleme yöntemidir.

Sinir ileti çalışmaları tekrarlanabilen duyarlı bir yöntem olarak polinöropatilerin değerlendirilmesinde, pleksopatilerde, tuzaklanma nöropatilerinde önemli bilgiler verir. SİÇ ile birlikte elektromyografik değerlendirme de yapılarak kas hastalıkları, motor nöron hastalıkları tanılarında da önemli katkılar sağlar.

Standart bir periferik sinir ileti çalışmasında polinöropati protokolü dahilinde üst ekstremitelerde median ve ulnar sinir motor ve duysalları incelenirken; alt ekstremiteler de fibular, posterior tibial, sural sinirlerin motor ve duyu dalları incelenmeye dahil edilir.

Motor incelemeler için BKAP amplitüdüleri, distal motor latans ve iletim hızlarına bakılır. Duyu incelemeleri için DSAP amplitüdüleri, duyu iletim hızı, duyu distal latansı kayıtlanır. Lüzum halinde H refleksi ve F yanıtı gibi geç yanıtlar değerlendirilir (38) .

Periferik lif hasarlanmalarında hasarlanan lif tutulumuna bağlı olarak farklı klinik semptomlar görülür. SİÇ ne tür periferik sinirin etkilendiğini ve hasarlanmanın şiddeti hakkında önemli bilgiler verir. Akson hasarı yada demiyelinizan hasar ile giden ,saf motor saf duyu yada miks etkilenme ile giden yada otonom liflerin hasarlanması ile giden nöropatik tutulum tesbit edilebilir.

Akson hasarı olan polinöropatilerde, akson uzunluğuna bağlı olarak alt ekstremitelerde belirgin BKAP ve DSAP amplitüdülerinde azalma görülürken; iletim hızları ve distal latanslar normal olarak kayıtlanır. Demiyelinizan polinöropatiler de ise distal latanslarda uzama, yavaşlamış ileti hızları görülür. Ayrıca iletim blokları, temporal dispersiyon görülebilir (39) .

F yanıtları motor iletim sırasında ortaya çıkan M yanıtının oluşmasını sağlayan uyarının antidromik yönde dağılarak ön boynuz hücrelerinden geriye yansıyan geç yanıt olarak ortaya çıkar (38) . F yanıtları edinilmiş demiyelinizan polinöropatilerin erken döneminde tanı amaçlı fayda sağlarken diyabetik hastalarda da F yanıtı latans değerinde farklılıklar olduğu bildirilmiştir. 3 DM hastasının alındığı bir çalışmada motor sinir ileti hızlarının düşük olduğu ve F yanıtlarının etkilendiği bu sebeple de erken diyabetik nöropatide kullanılabileceği belirtilmiştir.

2.3.2. Sempatik Deri Cevabı:

Sempatik deri cevabı testi çeşitli eksternal uyarılarla deri direncindeki değişikliklere bağlı olarak oluşan elektrik potansiyeli değişiminin kaydedilmesidir. Sempatik deri cevabı klinikte sudomotor sempatik aktivitenin göstergesi olarak kullanılmaktadır. Sempatik deri cevabı: galvanik deri cevabı, elektrodermal aktivite ve deri potansiyelleri olarak da adlandırılmaktadır. Sempatik deri cevabı polisinaptik bir refleks olup aferent yolunu periferik sinirlerin geniş myelinli duyu lifleri oluştururken eferent yolunu myelinsiz postgangliyonik sudomotor sempatik lifler oluşturur. Refleks oluşan potansiyel end organ olan ter bezlerinin uyarılması ile sonuçlanır (40). İlk olarak Fe'ye tarafından avuç içine yerleştirilen iki elektrot sayesinde cildin resistansı ve iletkenliği çalışılmıştır. İki farklı cilt bölgesi arasındaki potansiyel farkının ölçülebilmesi ile ter bezlerinin çalışması arasındaki ilişki Tarcanoff tarafından çalışılmıştır (40) .Tarcanoff vasküler reaksiyonlardan bağımsız olarak ter bezlerinin çalışmasıyla oluşan potansiyel değişimini Sempatik Deri Cevabı (SDC) olarak ilk defa not düşen bilim adamıdır. SDC cildimizin elektrik iletkenliğine karşı oluşan deri rezistansındaki değişikliği göstermek suretiyle yapılan bu test sempatik kolinerjik sudomotor fonksiyonların göstergesidir (41). Shahani ve ark. SDC nin klinik nörofizyolojide kullanımını ilk tarif eden bilim adamıdır. SDC bugün için önemli bir klinik otonomik testdir. SDC sıklıkla diyabetik nöropatide ince miyelinsiz lif hasarlanmasında kullanılmaktadır (42).

SDC değerlendirilmesinde bugün için akademik tıp dünyasında üzerinde konsensus sağlanan ortak bir metod bulunmamaktadır. Genel olarak kalitatif olarak değerlendirilen otörler SDC nin alınmamasını tek patolojik bulgu kabul ederlerken; kuantitatif değerlendirme yöntemini benimseyen yazarlar latans veya amplitüd değişkenliklerini göz önüne almaktadırlar.

Latansın değerlendirilmesinde ki avantaj latans değişkenliğinin düşük olmasıdır. Bazı çalışmalarda ise amplitüd değerleri temel alınarak SDC değerlendirilmesi yapılmaktadır.

Amlitüd üzerinden çalışma yapmalarının sebebi latansların başlangıç değerlerinin tesbit etmedeki zorluklar olarak açıklanmıştır (42).

Bazı otörler ise birden fazla SDC nin ortalamasını alma metodunu kullanmaktadırlar. Fakat bu metod habituasyon denen ardışık SDC lerdeki azalmış cevap ve SDC dalga çeşitliliği gibi problemleri içermektedir. Yine bazı otörler ilk SDC değerinin mutlak amplitüd ve latansını baz almışlardır ki bu muhtemelen en yüksek amplitüd ve en kısa latans değeridir.

Bir grup otörün uyguladığı yöntem ise uygun zaman dilimleri içinde bakılan SDC lerin içinde en yüksek mutlak amplitüd ve en kısa latans değerinin alınması şeklindedir.

Biz çalışmamızda hem SDC varlığı, hem latans hem de amplitüd olarak değerlendirme yaptık.

Toplum temelli bir çalışmada BGT grubu prediyabetik hastalarda bozulmuş sinir iletileri, azalmış ter sekresyonu, ve azalmış sempatik deri cevabı ile nöropatinin olduğu rapor edilmiştir (38) .

Klinik temelli bir çalışmada ise BGT grubu prediyabetik hastalarda önemli seviyede azalmış nabız değişkenliği ve adrenerjik innervasyon defektine işaret etmiştir (38) . Güncel çalışmalardan elde edilen bütün bu veriler prediyabetik hastalarda otonom nöropatinin ve sudomotor fonksiyonların erken dönemde değerlendirilmesi gerekliliğini göstermektedir. SDC 'nin klinik olarak periferik ve santral sinir sistemi hastalıklarında kullanımı aşağıda bahsedilmiştir

a) Periferik sinir lezyonlarında ve sinir kökü lezyonlarında kullanımı: SDC klinik nöroloji uygulamalarında periferik nöropatili hastalardaki otonom tutulum teşhisinde kullanılmaktadır. En sık olarak da diyabetik polinöropatili hastalarda miyelinsiz ince liflerin hasarlanmasının teşhisinde kullanılmaktadır (42).

Anormal SDC herediter motor duysal nöropatide, ailevi amiloid nöropati de, alkole bağlı nöropati de ve lepramatöz nöropatiler de de görülebilmektedir. Yine otonom disfonksiyonun görüldüğü akut veya kronik inflamatuvar nöropatilerde ve erken dönem asemptomatik evre HIV + hastalarda SDC bozuklukları görülebilir.

Karpal tünel sendromunda SDC amplitüdünün düşük olması tipiktir. SDC refleks sempatik distrofideki otonom bozukluğu göstermekte kullanılmaktadır ki bu amplitüd azalması ve latans uzaması şeklinde olmaktadır (42).

b) SDC nin Merkezi Sinir Sistemi Hastalıklarında Kullanımı: Bazı çalışmalarda bozulmuş SDC sağ hemisferde muhtelif lezyonları olan hastalar da, yine bilateral ventromediyal prefrontal korteks, bilateral anterior cingulate girus ve sağ inferiorparietal lop lezyonları olan hastalarda görüldüğü rapor edilmiştir. Hastalarda görüldüğü rapor edilmiştir. Bu

bilgiler sempatik beyin lateralizasyonunda sağ hemisfer baskınlığına işaret etmektedir. Yine fonksiyonel magnetikrezonans görüntülemeler sağ orbitofrontal korteks ve sağanterior insulada SDC ile ilişkili aktivite artışı gösterilmiştir. Çalışmalar Parkinson hastalığında SDC bozuklukları göstermiştir. Özellikle motor disabilitenin ağır olduğu Parkinson hastalığı SDC anormallikleri ile ilişkili olup, etkilenmiş taraf SDC de düşük amplitüt ve uzamış latans saptanmıştır.

Parkinson hastalığında motor olarak fazla etkilenmiş taraftaki SDC bozuklukları Multi sistem Atrofi de de görülmüş ve bu durum pregangliyonik sempatik disfonksiyon hipotezini destekler niteliktedir (41) .

Merkezi sinir sisteminin diğer bir hastalığı olan multipl sklerozda hastalığın ciddiyetiyle termoregülatuar terleme bozukluğu ve cinsel fonksiyon bozukluğu görülme ihtimali artmıştır. Bu hastalarda yapılan bir çalışmada yüzde 75 oranında SDC bozukluğu görülmüştür. SDC nin bozulduğu otonomik disfonksiyonu içeren MS da akson hasarı belirgin gözlenmiştir.

T6 seviyesinin üzerindeki spinal kord hasarlanmaları olan tetraplejik hastalarda otonomik disrefleksiye yatkınlık görülür. Bu durum spinal sempatik merkezlerin supraspinal kontrol kaybına bağlanmıştır. Yani bu durum beyin sapından izole olan spinal kord SDC oluşturamaz hipotezini desteklemektedir (41).

2.3.3. Diğer Sodomotor Testler

SDC nin yanısıra Kantitatif Sodomotor Akson Refleks Testi (KSART) , Termoregülatuar terleme testi (TST) , Silastik terleme baskı testleri sodomotor fonksiyonları değerlendiren diğer testlerdir.

a)Kantitatif Sodomotor Akson Refleks Testi (KSART): KSART akson refleksi temelinde postgangliyonik sodomotor foksionları değerlendirmeye yarayan otonomik bir testdir. Asetilkolinin lokal uygulanıp akson terminalinin aktivasyonu sonucu ter boşalımının ölçümü ile postganglionik sempatik sodomotor aksonların fonksiyonlarının belirlenmesini sağlayan testidir. testin oldukça sensitif ve spesifik olduğu bildirilmiştir (43).

b) Termoregülatuar terleme testi (TST): Bu testde hastanın bütün bedeni indikatör pudra ile kaplanır. Sıcak odaya alınan hastanın terlemesi beklenir. Duyarlılığı yüksek olan test özellikle anteriyor anhidroz ya da hiperhidrozlu hastaların teşhisinde yarar sağlar. Uzun zamandır kullanılan bu testin güvenilirliği otörler tarafından teyit edilmiştir (43).

c) **Silastik terleme baskı testi:** Faal ter bezleri salgısını plastik baskının içine alınması ile uygulanır. Ter damlasının büyüklüğü ve alan başına düşen ter miktarı hesaplanır. Duyarlı, kuantitatif geçerliliği otörlerce teyit edilmiş bir testdir (43).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 2013 yılı haziran - temmuz aylarında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji ve Endokrin polikliniklerine başvuran 40 prediyabet hastası ve yaş ve demografik özellikleri benzer sağlıklı ve gönüllü olarak kontrol grubuna alınan 40 kişi dahil edilmiştir. Çalışma hasta hakları yönetmeliğine ve tıp etiği kurallarına uyulmak suretiyle yapılmıştır. Üniversitemiz etik kurulundan 22.05.2013 tarihinde etik onayı alınarak yapılmıştır. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarındaki kişilere sözlü ve yazılı bilgi verilerek onam formları alındı.

Prediyabet hasta grubu oluşturulurken ADA tanı kriterleri baz alındı. Buna göre açlık plazma glukoz değeri 100 ile 126 mg/dl olan hastalar ve/veya 75 gramoral glikoz alımından sonra 2. Saat ölçülen plazma glikozu 140 ile 200 mg/dl çıkan hastalar ve /veya hga1c seviyesi 5,7 ile 6,4 arasında olan hastalar alındı.

Prediyabet hasta grubu ADA kriterlerine göre BAG ve BGT olarak ikiye ayrıldı. BAG hasta grubuna 26 kişi, BGT hasta grubuna 14 kişi toplamda 40 prediyabet hastası alındı.

Prediyabetik hasta gruplarındaki bütün hastalardan da plazma açlık glikozu, ogtt, hga1c dışında kan lipitleri, B12, folat, sT3, sT4, TSH seviyeleri bakıldı. Bozulmuş glikoz metabolizması dışında bakılan sonuçları normal referans aralığında olanlar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki kişilere periferik nöropatinin klinik olarak değerlendirilmesi amacıyla MHDT uygulandı. MHDT validasyon çalışmalarına göre 7 ve üstü periferik nöropati kabul edildiğinden biz de çalışmamızda aynı kriteri baz aldık (46) .

Kontrol grubuna her hangi bir akut ya da kronik hastalık öyküsü olmayan, sigara içmeyen rutin biyokimya ve hemogram, B12, folat değerleri normal referans aralarında olan her hangi bir ilaç kullanmayan fizik ve nörolojik muayeneleri normal olan 40 sağlıklı gönüllü alındı.

Tablo4: Michigan hasta değerlendirme testi (37)

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki bütün kişilerin ayrıntılı hikayeleri alınarak iki

Aşağıdaki soruları evet ya da hayır olarak cevaplayınız.

Sorulara cevap verirken çoğunlukla ne hissettiğinize göre cevap veriniz.

- 1- Ayak ve /veya bacaklarınızda uyuşukluk varmıdır ?
 - 2- Ayak ve /veya bacaklarınızda hiç yanma hissettiniz mi?
 - 3- Ayaklarınız dokunmaya çok hassas mıdır?
 - 4- Ayak ve /veya bacaklarınızda kramplar olur mu?
 - 5- Ayak ve /veya bacaklarınızda hiç iğnelenme hissettiniz mi?
 - 6-Yatak çarşaflarınız cildinize değdiği zaman acıtıyor mu?
 - 7- Duşa veya küvetegirdiğinizde soğuksuyusıcak sudan ayırt edebiliyormusunuz?
 - 8-Ayağınızda hiç açık yara oldu mu?
 - 9- Doktorunuz size hiç diyabetik nöropati olduğunuzu söyledi mi?
 - 10- Genel olarak kendinizi yorgun hissediyor musunuz?
 - 11-Şikayetleriniz gece şiddetleniyor mu?
 - 12- Yürürken bacaklarınız ağrıyor mu?
 - 13- Yürürken bacaklarınızı hissedebiliyor musunuz?
 - 14- Ayak deriniz çok kuruyup çatladığı oluyor mu?
 - 15-Bir uzvunuz hiç kesildi mi?
- Toplam:/15

nokta ayırımı, vibrasyon, pozisyonduyusu, yüzeysel duyu muayenesini içeren ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı.

Elektrofizyolojik olarak bütün hastalara Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji Labaratuarında Dantec, Key-Point V5-11 marka japon malı elektromyo-nörografi cihazı kullanarak sinir ileti çalışmaları yapıldı.

Çalışmaya sinir iletileri normalolan hastalar alındı. Sinir ileti çalışması yapılırken hasta sırt üstü yatar pozisyonda çalışıldı. Çalışma ortam ısısının 23-26 ' C ekstremite ısısının 30- 35 ' C olduğu şartlarda yapıldı.

SİÇ çalışmalarında motor ve duyu iletileri bakılmak suretiyle yüzey kup elektrotları kullanıldı. Standart polinöropati protokolü uygulandı. Duyu cevapları ortodromik olarak çalışıldı. Motor sinir iletileri için cihazımızın filtre aralığı 2 Hz -10 kHz, uyarı süresi 0,01µsn,

uyarı sıklığı 1/sn, cihaz süpürme hızı 2 μ sn/div olarak ayarlandı. Bütün sinir ileti çalışmalarında en yüksek amplitüdün elde edildiği supramaksimal stimulus verildi.

Polinöropati protokolü dahilinde her iki üst ekstremitede median ve ulnar sinirlerin motor ve duyu dalları, alt ekstremitelerde ise tibial ve paroneal sinirlerin motor ve duyu dalları incelendi.

İncelenen bütün sinirlerde oluşan distal motor latans, motor ve duyu ileti hızları BKAP ve DSAP kaydedildi. Patolojik değerleri olanlar çalışmaya alınmadı.

SİÇ yapılan hasta grubuna en az 1 saat sonra SDC yapıldı. SDC yapılırken yine aynı oda şartları kullanılmakla birlikte hastanın pozisyonu rahat bir koltukta oturur şekilde çalışıldı.

Bütün hasta ve kontrol gruplarındaki kişilere 0,01 sn süreli, 25 mV elektrik uyarısı verildi. İlk stimülusta SDC oluşmayan hastalarda 5 dakika beklendikten sonra uyarı tekrarlandı. Toplamda 4 ardışık uyarı verildi. Uyarılar arasındaki bekleme süresi SDC de oluşabilecek habituasyonu engellemek için yapıldı. Biz çalışmamızda hem SDC varlığı hem latans hem de amplitüd değerleri kaydedildi.

SDC latansı negatif defleksiyonun başlangıç noktaları temel alınarak belirlendi. SDC amplitüdü hesaplanırken de negatif ve pozitif defleksiyonların tepe noktaları dikkate alınarak ölçüldü. İstatistik çalışması SPSS 16,0 one-way Anova post hoc tukey testi kullanılarak yapıldı. P değeri 0,05'in altı anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 2013 yılı haziran - temmuz aylarında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji ve Endokrin polikliniklerine başvuran 26 sı BAG, 14'ü BGT toplam 40 prediyabet hastası alındı. Ayrıca hastalarla yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 40 sağlıklı gönüllü alındı.

BAG grubunda 11(%42) erkek, 15 (%58) kadın toplam 26 hastanın yaş ortalaması 42,8 idi. BGT alt grubunun 7(%50) si erkek 7(%50) si kadın toplam 14 hastanın yaş ortalaması 46,14 idi. Hem BAG hem de BGT grubundaki hastalar yeni tanı almış prediyabetik hastalardı. Kontrol grubu 26(%65) kadın, 14(%35) erkek toplam 40 kişiden oluşmaktaydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 44,45 idi.

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubundaki hasta sayıları ve yaş ortalamaları

Grup	Hasta sayısı	Yaş ortalaması
BAG	26	42,80±19,20
BGT	14	46,14±17,86
Kontrol	40	47,10±11,91
Toplam	80	44,20±19,80

BAG alt grubundan 1 hasta, BGT alt grubundan 1 hasta Hiperlipidemi hastasıydı ve bu 2 hastada antilipidemik tedavi alıyordu. BAG alt grubundaki aynı hastada koroner arter sebebiyle stent takılmış ve antiagregan tedavi alıyordu. Hasta grubundaki 40 hastanında nörolojik şikayetleri bulunmamaktaydı.

Çalışmaya alınan hem kontrol hemde prediyabetik gruplardaki hastaların nörolojik muayeneleri doğaldı.

Çalışmaya alınan 40 prediyabetik hastanın MHDT ortalaması 4,45±2,59 du. BAG hasta grubundaki 26 hastanın MHDT ortalaması 3,73±2,3 iken BGT hasta grubundaki 14 hastada 5,78±2,6 idi.

Prediyabetik hasta grubundaki toplam 7 hastanın MHDT değeri patolojikti. (%17,5). Diğer 33(%82,5) prediyabet hastasının ve kontrol grubunun MHDT değerleri 7 den küçüktü ve normaldi. Patolojik MHDT'li hastaların 4'ü BGT (%28) 3'ü (%11) BAG hastasıydı.

Çalışma sonucuna göre BGT grubundakilerde üst ekstremitte SDC latans ortalamaları BAG ve kontrol grubuna göre uzamıştı bu durum istatistiki olarak anlamlıydı ($p>0,05$). SDC alt ekstremitte latans ortalamaları ise BAG grubunda 1,94 sn idi. Bu durum istatistiki olarak anlamlıydı. ($p <0,05$). SDC alt ekstremitte BGT alt grubu latans ortalamaları ise 2,14 sn idi ve istatistiki olarak anlamlıydı. ($p>0,05$).

Tablo 6: Hasta grupları ve kontrol grubu üst extremitedeki SSR latans ortalamaları

	SSR Latans	Anlamlılık
BAG	1,20	0.01
BGT	1,27	0.01
kontrol	0,98	0,01

Tablo 7: Hasta grubun kontrol grubuna göre alt extremitedeki SSR latansları

	SSR Latans	Anlamlılık
BAG	1,94	0,00
BGT	2,14	0,00
Kontrol:	1,51	0,00

SDC üst ekstremitte amplitüdüleri ortalamaları BAG ve BGT alt gruplarında sırasıyla 2,51 milivolt ve 1,86 mv idi. p değerleri ise kontrol gruplarına göre sırasıyla 0,71 ile 0,13 idi. istatiki olarak anlamlı değildi. ($p>0,05$). SDC alt ekstremitte amplitüd ortalamaları BAG ve BGT subgruplarında sırasıyla 1,08 ve 0,55 milivolt idi ve istatiki BAG subgrubu için anlamlı değildi, fakat BGT subgrubu için anlamlı idi.

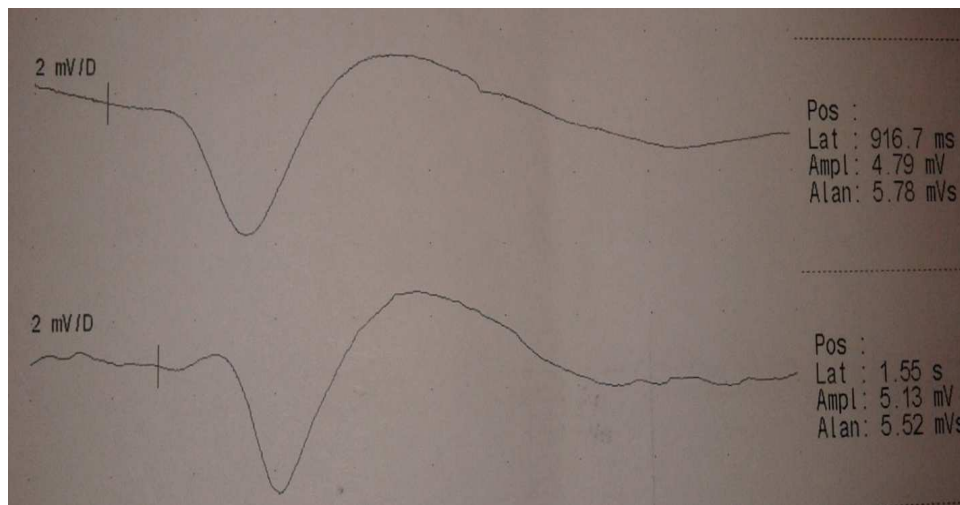
Tablo 8: Hastagrupları ve kontrol grubu üst ekstremitedeki SDC amplitüd ortalamaları

0.12±0.11	SSR üst amplitüt	Anlamlılık
BAG	2,51	0.71
BGT	1,86	0.13
kontrol	2,83	0,11

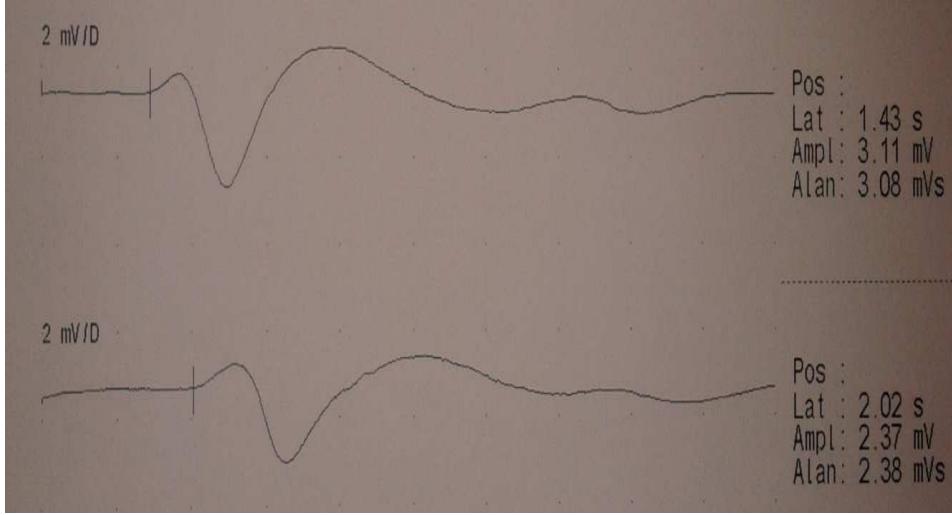
Tablo 9: Hasta grubun kontrol grubuna göre alt ekstremitedeki SDC amplitüd ortalamaları

	SSR alt amplitüt	Anlamlılık
BAG	1,08	0.05
BGT	0,55	0.04
kontrol	1,80	0,12

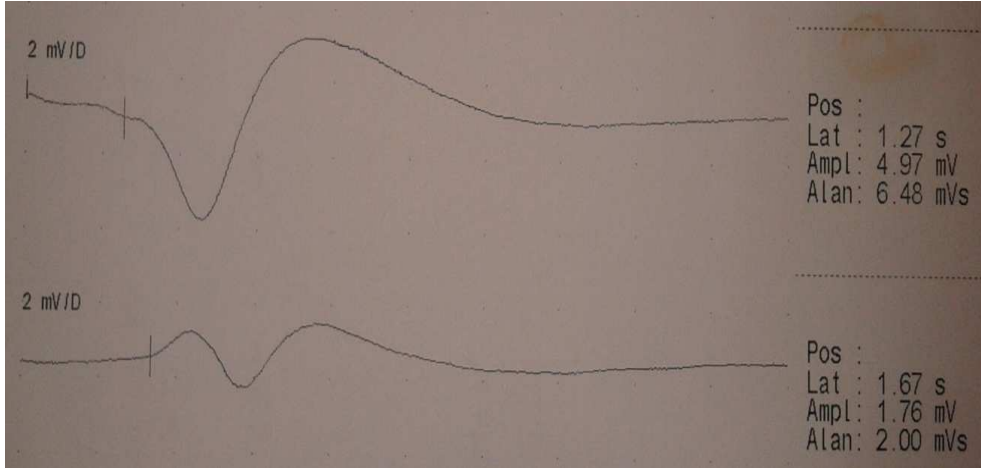
Bununla birlikte BAG, BGT ve kontrol grubuna ait 3 SDC trase örneği şekil1, 2 ve 3 te gösterilmiştir



Şekil 1: kontrol grubu SDC trase örneği



Şekil 2: BGT alt grubu prediyabetik hastalarda SDC trase örneği



Şekil 3: BAG alt grubu prediyabetik hastalarda SDC trase örneği

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda prediyabet hastalarında (bozulmuş açlık glikozu (BAG) ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT)) ve sağlıklı fertlerde (kontrol grubu), Michigan hasta değerlendirme testi (MHDT), Sinir ileti çalışmaları (SİÇ) ve sempatik deri cevabı (SDC) testi kullanarak nöropati varlığı araştırıldı.

Esasen prediyabetik nöropatinin varlığı hakkındaki çalışmalar aksi iddialar içerse de bugün için prediyabetik nöropatinin mevcudiyeti çalışmalarda ağırlık kazanmıştır (31, 32, 36, 37, 38, 8, 50). Prediyabet ve nöropati arasında iki yönlü ilişki mevcuttur. Buna göre çalışmalar prediyabetdeki nöropati prevalansı veya idiyopatik nöropatilerde prediyabet görülme sıklığını araştırmaya yöneliktir. Toplum temelli MONİCA/KORA çalışmasında BAG ve BGT olan 198 prediyabet hastasında nöropati sıklığı sırasıyla %11,3 ile % 13,3 olarak rapor edilmiştir (32). Bizim çalışmamızda da benzeri oranlar görüldü buna göre MHDT yapılan 40 prediyabet hastasının 5 (%12,5) inde nöropati saptandı. Alt gruplara bakıldığında 26 BAGlı hastanın 3(%11,53) ünde nöropati saptanırken 14 BGT li hastanın 2(%14,28) sinde nöropati saptandı. Gerek BGT grubu gerek de BAG grubu prediyabet hastalarından elde edilen MHDT ortalamaları çoklu karşılaştırma yöntemine göre birbirleri arasında ve kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

İdiyopatik nöropatili hastalarda Novella ve ark.larının yaptığı çalışmada hastaların dörtde birinden fazlasında (13/48 %27) BGT olduğu bildirmiştir (51). Sumner ve ark.larının yaptığı benzeri çalışmada idiyopatik nöropatili hastaların %35,6 (26/73) sında BGT olduğu rapor edilmiştir (51). Prediyabetik nöropatinin olmadığı yönünde sonuçlanan Hughes ve ark.larının çalışması hasta sayısının az olması , ağrının olması şart değilken subgrup analizinin ağırlı ve ağrısız olarak tasarlanması nöropati ile prediyabet ilişkisinin gösterilmesinde zaafiyet oluşturmaktadır (50,31). Bir çok çalışmada idiyopatik polinöropatisi olan hastalarda prediyabet sıklığının arttığı (%25-62) bulunmuştur (32). Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak, prediyabet hastalarında normal popülasyona göre artmış nöropati sıklığı görülmüştür. .

Prediyabet ile ilişkili nöropatinin erken dönem diyabetik nöropatiye benzeyen daha çok distalleri tutan duyuşsal aksonal küçük miyelinsiz lif nöropatisi olduğu düşünülmektedir (8, 31, 32, 33, 38, 13). Küçük lif nöropatisinde SİÇ in anormal sonuç vermeyebilir. Polinöropati tanısında önemli olan periferik sinir incelemeleri, seçiçi olarak miyelinli liflerin hasarlanmasını göstermektedir. Myelinsiz lifler, rutin olarak miyelinli lifleri değerlendiren iletim çalışmaları tarafından değerlendirilememektedir. Otonomik testler küçük lif nöropatisi teşhisinde faydalı bulunmuştur (8) . Çalışmamızda prediyabet hastalarında nöropati ve sudomotor fonksiyonları

göstermesi için SDC testi yapıldı. Litaratürde prediyabetik hastalarda SDC çalışması içeren az sayıda yayın bulunmaktadır.

İlgili çalışmalardan İsak ve arkadaşlarının 25 BGT li prediyabetik hastada yapmış oldukları nöropati araştırma çalışmasında SDC üst ve alt ekstremitte amplitüdlerinin BGT hastalarında kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı azalma bildirilirken ($p<0,05$) , latans ortalamaları açısından anlamlı değişiklik saptanmadığı görülmüştür ($p>0,05$) (5). Bizim çalışmamızda BGT hastalarda üst ekstremitte amplitüt ortalamaları 1,86 mv olup kontrol grubuna göre azalmış SDC amplitütü görüldü fakat istatistiki olarak anlamlı değildi ($p<0,05$) . BAG grubunda ise üst ekstremitte SDC amplitüt ortalamaları 2,51 mv olup kontrol grubuna göre azalmış SDC görüldü fakat istatistiki olarak anlamlı değildi ($p<0,05$) .

Latans değerlerine bakıldığında çalışmamıza göre BGT hastalarında üst ekstremitte SDC latans ortalamaları 1,27 sn idi. Bu durum kontrol grubu üst ekstremitte latans ortalamalarına göre uzamıştı ve istatistiki olarak anlamlıydı ($p<0,05$). BAG hastalarında ise üst ekstremitte latans ortalamaları 1,20 idi ve kontrol grubu latans ortalamalarına göre istatistiki olarak anlamlı uzamıştı ($p<0,05$) . Alt ekstremitelerde latans ortalamalarına bakıldığında BAG grubu prediyabet hastalarında 1,94 sn idi. İstatistiki olarak anlamlı uzamıştı ($p<0,05$) . Yine Alt ekstremitte BGT grubu prediyabet hastalarında latans ortalamaları ise 2,14 sn idi ve istatistiki olarak anlamlı uzamıştı ($p<0,05$) . Yapılan çalışmaların çoğunda prediyabet ile nöropati ilişkisi araştırılırken daha çok BGT üzerinden değerlendirmeler yapılmıştır. Bunun sebebi glikoz dismetabolizmasının en duyarlı göstergesinin OGTT testi olmasıdır. Fakat prediyabet tanımı gereği bozulmuş açlık glisemisinin de nöropati yapabileceği üzerinde durulması gereklidir. Bizim çalışmamız prediyabet tanımı kapsamındaki BAG hastalarını da içermektedir. SDC azalması BGT grubundaki hastalarda daha belirgin olsa da BAG hastalarda da görülmüştür. BAG hastalarda istatistiki olarak anlamlı latans uzaması olması BGT kadar üzerinde durulmayan BAG ın da erken dönem nöropati sebebi olabileceğini göstermiştir.

Soliven ve ark.ları 47 diyabetik nöropatili hastada SDC testi içeren çalışmalarında kontrol grubunun tamamında SDC normal alınırken , DM hastalarının %66 sında ayaklarda %27,7 sinde ellerde SDC alınmadığı rapor edilmiştir. Çıkan sonuçta SDC ile rutin SİÇ arasında korelasyon olmasa da otonomik disfonksiyonu olan hastalarda SDC yokluğu istatistiki olarak anlamlı çıkmıştır (49) . Bizim çalışmamızda kontrol grubunda SDC testi normal iken prediyabetik hasta grubundan 3 BGTli hastada ayaklarda SDC alınmamış (%21.42) ve diğer hastalarda amplitütlerde azalma ile birlikte latanslarda anlamlı uzama görülmüştür. Çalışmamızdaki prediyabet hastalarında görülen anlamlı SDC anormallikleri erken diyabetik

nöropatinin varlığını gösterirken SDC yokluğunun Diyabetik nöropatililerdeki kadar sık görülmemesi prediyabetle ilişkili nöropatinin diyabetik nöropatiye göre daha hafif bir nöropati olduğunu göstermektedir. Nitekim yapılan çalışmalarda SDC nin diyabetik periferik nöropatide görülen küçük liflerin erken disfonksiyonun tesbit edilmesinde faydalı ve duyarlı bir nöroelektrofizyolojik bir test olduğu bildirilmiştir (52).

Çalışmamızda MHDT ile ve klinik olarak nöropati teşhisi koyduğumuz prediyabet hasta grubundakiler ile nöropati tanısı almayan prediyabet hasta grubundakilerin SDC testi sonuçları karşılaştırıldığında; SDC üst ve alt amplitüt ve latans değerleri açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Bu durum SDC testinin küçük lif nöropatili hastalarda bozulduğunu göstermektedir. Huang ve ark.larında yapmış oldukları çalışmada diyabetik nöropatili hastalarda kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı SDC testi anormalliği olduğunu bildirmişlerdir (53) .

Neticede bizim çalışmamız prediyabetik nöropatinin varlığı ile uyumlu olan çalışmalara paralel olarak sonuçlanmıştır. Buna göre MHDT de nöropati tesbit edilen hastalarda; BGT hastalarda daha ağır olmak üzere, BAG hastaları da dahil istatistiki olarak anlamlı SDC bozukluğu tesbit edildi. Bu durum SDC nin diyabetik nöropatide olduğu gibi, küçük lif nöropatisi ve sudomotor fonksiyonlar hakkında fikir verebileceğini göstermektedir. Bu kapsamda prediyabet hastalarında erken dönem polinöropati açısından uygulanması kolay ve düşük maliyetli SDC testi yapılması ve testin tarama amaçlı rutinleştirilmesi erken tanı koymada faydalıdır. Böylelikle bu hastaların diyabeti önleme programına alınıp ilerde görülmesi muhtemel komplikasyonların önlenmesi sağlanacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- World Health Organization (WHO) www. who. İnt.
- 2- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diyabetes Association; The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diyabetes Association and the European Association for the Study of Diyabetes. Diyabetes Care 2005; 28: 2289–304
- 3- Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. Diyabetes Care 200; 24: 1448–53
- 4- Franklin GM, Shetterly SM, Cohen JA, Baxter J, Hamman RF. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley Diyabetes Study. Diyabetes Care 1994;17: 1172–7
- 5- İsak B, Oflazoğlu B, Tanrıdağ T, Yitmen İ, Us Ö. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance Diyabetes Metab Res Rev 2008; 24: 563–9. (www.interscience.wiley.com)
- 6- Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al.; Toronto Diyabetic Neuropathy Expert Group. Diyabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. Diyabetes Care 2010; 33: 2285–93
- 7- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D, American Diyabetes Association. Diyabetic neuropathies: a statement by the American Diyabetes Association. Diyabetes Care 2005; 28: 956–62
- 8- Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. Neuromuscular Disease Center, Neurological İnstitute, Cleveland Clinic 2009 May;76(5):297-305.
- 9- Polydefkis M., Griffin J.W., McArthur J. New insights İnto Diyabetic Polyneuropathy. JAMA, 2003; 290, 10: 1371-1376
- 10- Goldstein BJ, Muller-Wieland D. Tip II Diyabetin Epidemiyolojisi ve Tanısı Diyabetik Nöropati ve Cinsel Fonksiyon, Tip II Diyabet, 2003; 1-223.
- 11- American Diyabetes Association. Diagnosis and classification of diyabetes mellitus. Diyabetes Care. 2012 Jan; 35 Suppl 1: 64-71
- 12- Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, Barker LE, Thomas W, Bullard KM, Imperatore G, Williams DE, Albright AL. A1Cleveland future risk ofdiyabetes: a systematic review. DiyabetesCare. 2010 Jul; 33 (7):1665-73

13-Holland NR, Crawford TO, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol* 1998; 44 (1): 47-59.

14-Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003 Jan 14; 60 (1): 108-11.

15-Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology*. 2001 Nov 13; 57 (9): 14,1501-4.

16-The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. "The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus." *N Engl J Med* 1993; 329 (14): 977- 86,

17-Rivner MH, Swift TR, Malik K. Influence of age and height on nerve conduction. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1134 –41,

18-Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001;429 (1-3): 23-37.

19-Said G. Diabetic neuropathy- a review. *Nature Clinical Practice*. 2007; 3 (6): 331-40,

20-Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–97

21-Wang L, Hilliges M, Jernberg T, Wiegleb-Edstrom D, Johansson O. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell Tissue Res* 1990; 261 (1): 25-33.

22-Holland NR, Crawford TO, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol* 1998; 44 (1): 47-59

23-Lindberger M, Schroder HD, Schultzberg M, et al. Nerve fibre studies in skin biopsies in peripheral neuropathies. I. Immunohistochemical analysis of neuropeptides in diabetes mellitus. *J Neurol Sci* 1989; 93 (2-3): 289-96.

24-Herrmann DN, Griffin JW, Hauer P, Cornblath DR, McArthur JC. Epidermal nerve fiber density and sural nerve morphometry in peripheral neuropathies. *Neurology* 1999; 53 (8):1634-40.

25- He Z, King GL. Microvascular complication of diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 215-38,

- 26- Mellor H, Parker PJ (1998). "The extended protein kinase C superfamily". *Biochem. J.* 332. (Pt 2): 281–92
- 27- Reichardt LF (September 2006). "Neurotrophin-regulated signalling pathways". *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*
- 28- Miyata T, Oda O, Inagi R, Iida Y, Araki N, Yamada N, Horiuchi S, Taniguchi N, Maeda K, Kinoshita T (September 1993). "beta 2-Microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis". *The Journal of Clinical Investigation* 1992 (3): 1243–52.
- 29- Gugliucci A, Bendayan M "Renal fate of circulating advanced glycated end products (AGE): evidence for reabsorption and catabolism of AGE-peptides by renal proximal tubular cells". *Diyabetologia* 1996 (2): 149–60
- 30- Yan HD, Li XZ, Xie JM, Li M (2007). "Effects of advanced glycation end products on renal fibrosis and oxidative stress in cultured NRK-49F cells
- 31- Singleton R, Smith A.G Neuropathy Associated With Prediabetes: What is new in *Current Diyabetes Reports* 2007, **7**: 420–4
- 32- Papanas N, Ziegler D, Prediabetic Neuropathy: Does It Exist? *Curr Diab Rep* 2012 12: 376–83
- 33- M. Nebuchennykh, S. Løseth, R. Jordeb, and S. I. Mellgren. Idiopathic polyneuropathy and impaired glucose metabolism in a Norwegian patient series *European Journal of Neurology* 2008, 15: 810-6
- 34- A. Emre Öge, Yeşim Gülşen Parman İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kitabı *Periferik Sinirlerin Yaygın ve Çok Odaklı Hastalıkları* 2011: 683-724
- 35- Boulton AJM, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Fieldman EL, Freeman R et al. *Diyabetic neuropathies. Diyabetes Care* 2005; 28 (4): 956-62.
- 36- Peter J.D , James P. D, Klein C, Weigand S. D. Does Impaired Glucose Metabolism Cause Polyneuropathy? *Review of Previous Studies Peripheral Neuropathy Research Laboratory. Muscle Nerve* 2007: 36: 536–41,
- 37- Kurşun O., *Glukoz Metabolizması Bozuklukları Sonucunda Oluşan Distal Nöropati Tanısında İntraepidermal Sinir Lifi Analizinin Kullanılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2007*

- 38- Neuropathy in prediabetes: does the clock start ticking early? Papanas N, Vinik AI, Ziegler D. Heinrich Heine University, Leibniz, Germany Rev. Endocrinol. 2011; 7, 682–90
- 39- Öge AE. Geç yanıtlar. Sinir ve kas hastalıklarında nörofizyolojik değerlendirme geç yanıtlar. Yöntemler ve Stratejiler. Türk Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği 2003: 1-15,
- 40- Akyüz G. Elektrodiagnoz. Günes Kitabevi Ltd. Sti; Ankara 2003: 63-103,
- 41- Ertekin C. Santral ve periferik EMG Otonom sinir sistemi. 2006: 884-909
42. R.Vetrugno, MD · R. Liguori, MD P. Montagna, Review Article Sympathetic skin response Basic mechanisms and clinical applications. Clin Auton Res (2003) 13: 256–70
- 43- Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Bratisl Lek Listy. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. 2004;105 (3):108-16.
- 44- Ferguson J, Altrocchi P, Brinn M at all. Clinical Autonomic Testing Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology (AAN) Published in Neurology 1996; 46: 873-80.
- 45- King P, Peacock L, Donnelli R. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK prospective diabetes study VIII. study design, progress and performance. Diabetologia 1991; 34: 877–90.
- 46- Jean Pirart , Diabetes Mellitus and Its Degenerative Complications: A Prospective Study of 4,400 Patients Observed Between 1947 and 1973 Diabete et Metabolisme (vol. 3: 97-107, 173-182, 245-256; 1977).
- 47- Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. Diabetes Care 1994; 17: 1281–9.
- 48- Tabak A, Herder C, Rathman W, Brunner E, Kivimaki M, Prediabetes: a high-risk state for diabetes development Orv Hetil 2009 Nov 22;150(47):2139-45. (Abstract) doi: 10.1556/OH.2009.28748
- 49- Moghtaderi, A., Bakhshipour, A. & Rashidi, H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. Clin. Neurol. Neurosurg. 2006;108, 477–81
- 50- Soliven B, Maselli R, Jaspán J, Green A, Graziano H, Petersen M, Spire J. Sympathetic Skin Response In Diabetic Neuropathy Muscle & Nerve October 1987 10:711-6

51- Hughes RA, Umaphathi T, Gray IA, et al. A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain*. 2004;127: 1723–30.

52- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Diabetes Care*. 1998; 21: 518–24.

53- Wang HX, Jia ZR, Shi X, Liang W, Sun XR, Huang YN Significance of sympathetic skin response in diagnosis diabetic small fiber neuropathy. *Zhonghua yi xue za zhi* 2008; 88 (25): 1753-5

54- Huang YN, Shi X, J IA Z ve ark. Value of sympathetic skin response test in the early diagnosis of diabetic neuropathy *Chinese Medical Journal* 2004; 117 (9) : 1317-20