



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**  
**NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**DİYABETİK HASTALARDA DİSTAL SİMETRİK PERİFERİK  
NÖROPATİ VARLIĞININ KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK  
OLARAK ARAŞTIRILMASI, BULGULARIN SERUM VİTAMİN  
B12, FOLAT VE FERRİTİN DÜZEYLERİ İLE  
KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Damla Erimhan Çevik**

**(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

**ANKARA/2021**





**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**  
**NÖROLOĞİ KLİNİĞİ**

**DİYABETİK HASTALARDA DİSTAL SİMETRİK PERİFERİK  
NÖROPATİ VARLIĞININ KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK  
OLARAK ARAŞTIRILMASI, BULGULARIN SERUM VİTAMİN  
B12, FOLAT VE FERRİTİN DÜZEYLERİ İLE  
KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Damla Erimhan evik**

**Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Şule Bilen**

**(Tıpta Uzmanlık Tezi)**

**ANKARA/2021**

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER .....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR .....	iii
TABLO LİSTESİ .....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	48
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA.....	102
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	115
7. KAYNAKLAR.....	119
ÖZGEÇMİŞ .....	130
EKLER.....	133

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansı bulduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Zeynep Neşe Öztekin'e,

Tez hazırlama sürecinde olduğu kadar eğitimim süresince de değerli bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, manevi desteğini de her zaman hissettiğim, hekimliğini örnek aldığım kıymetli tez danışmanım Doç.Dr. Şule Bilen'e,

Hem eğitimim boyunca hem de tez sürecimde desteklerini esirgemeyen, çok şey öğrendiğim hocalarım Prof. Dr. Yeşim Sücüllü Karadağ'a ve Doç. Dr. Semra Öztürk Mungan'a

Uzmanlık eğitimime olan katkı ve desteklerinden dolayı Doç.Dr. Ayşe Pınar Titiz ve Doç. Dr. Oğuzhan Kurşun'a ve Doç. Dr. Abidin Erdal'a

Ankara Şehir Hastanesi'nde eğitimimi sürdürdüğüm dönem boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin değerli eğitim ve idari sorumlusu Doç. Dr. Hesna Bektaş'a ve tüm eğitim görevlileri ile uzman hekimlerine,

Özellikle asistanlığımın ilk yarısını geçirdiğim Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, ardından Ankara Şehir Hastanesi'nde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, her birini tanımaktan ayrı ayrı mutluluk duyduğum, dostlukları kıymetli tüm asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, başta elektrofizyoloji teknisyeni Büşra Örnek olmak üzere, tüm hemşire ve sağlık çalışanı arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini daima yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde sonsuz emek, özveri ve fedakarlıkların sahibi canım annem Sabahat Erimhan ve babam Recep Recai Erimhan'a, biricik ablam Duygu Erimhan'a, benim için bir kardeşten farksız olan kuzenim Buse Yiğit'e ve doğduğu günden beri hayatıma neşe katan yeğenim Nejan Demirkan'a

Hayatlarımızın birleştiği ilk günden itibaren sevgi ve desteğini her daim yanımda hissettiğim değerli eşim Samet Çevik'e

Tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Damla ERİMHAN ÇEVİK**

**Ankara,2021**

## KISALTMALAR

<b>ADA</b>	: American Diabetes Association
<b>BKAP</b>	: Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli
<b>CGRP</b>	: Calcitonin Gene-Related Peptide
<b>CIDP</b>	: Kronik İnflamatuvar Poliradikülönöropati
<b>CRP</b>	: C Reaktif Protein
<b>DİH</b>	: Duyu İletim Hızı
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DML</b>	:Distal Motor Latans
<b>DN4</b>	: Douleur Neuropathique en 4 Questions
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>DPN</b>	: Diyabetik Periferik Nöropati
<b>DSAP</b>	: Duyusal Sinir Aksiyon Potansiyeli
<b>DSPN</b>	: Distal Simetrik Periferik Nöropati
<b>DTR</b>	: Derin Tendon Refleksi
<b>EDB</b>	: Ekstansör Digitorum Brevis
<b>ENMG</b>	: Elektronöromiyografi
<b>FDL</b>	: F Dalga Latansı
<b>IENFD</b>	: İntraepidermal Nöral Lif Dansitesi
<b>IVIG</b>	: İntravenöz İmmunglobulin
<b>MAPK</b>	: Mitojen-Aktive Protein Kinaz
<b>MCV</b>	: Mean Corpuscular Volume
<b>MİH</b>	: Motor İletim Hızı
<b>MNSI</b>	: Michigan Neuropathy Screening Instrument
<b>MNTT</b>	: Michigan Nöropati Tarama Testi
<b>MPV</b>	: Mean Platelet Volume
<b>NGF</b>	: Nöral Büyüme Faktörü
<b>NSE</b>	: Nöron Spesifik Enolaz
<b>OAD</b>	: Oral Antidiyabetik İlaç
<b>OGTT</b>	: Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PARP</b>	: Poli ADP-riboz Polimeraz

<b>PKC</b>	: Protein Kinaz C
<b>PNP</b>	: Polinöropati
<b>SİÇ</b>	: Sinir İletim Çalışması
<b>UDPGlcNAc</b>	: N-asetil Glutamin-1,6-Difosfat ve Üridin Difosfat-N-asetil- Glukozamin
<b>VEGF</b>	:Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
<b>VKİ</b>	:Vücut Kitle İndeksi



## TABLO LİSTESİ

Tablo	Sayfa	
2.1.	DM tanı kriterleri	2
2.2.	Diyabet sınıflaması	4
2.3.	DM komplikasyonları	8
2.4.	Diyabetik nöropati risk faktörleri	10
2.5.	Diyabetik nöropatide ayırıcı tanı	13
2.6.	Tutulmuş yerine göre diyabetik polinöropati ayırıcı tanısı	14
2.7.	Diyabetik hastalarda nöropatilerin sınıflandırılması	31
2.8.	Diyabetik distal simetrik polinöropati semptom ve bulguları	34
2.9.	DSPN yatakbaşı muayene yöntemleri	34
2.10.	Diyabetik otonomik nöropati	35
2.11.	Diyabetik mononöropatiler veya fokal nöropatiler	36
2.12.	Oksidatif strese karşı tedavi hedefleri	41
2.13.	Semptomatik DPN kaynaklı ağrıda tedavi ve doz seçenekleri ile yan etkiler	45
2.14.	DPN kaynaklı ağrıda toronto konsensusu algoritması	46
4.1.	Gruplara Göre Yaş, Cinsiyet, Boy, Kilo, VKİ, menopoz süresi, sigara ve alkol kullanımı ve sigara kullanım miktarının karşılaştırılması	56
4.2.	Hasta grubunda diyabet tipi, hastalık takip süresi, aile öyküsü varlığı, metformin kullanım verileri ve HbA1c ile açlık kan şekeri verileri	57
4.3.	Diyabetik hasta grubu içerisinde metformin kullanım dozu, Süresi ve Kümülatif Kullanım Miktarı İle Kanda HbA1c, vitamin B12, folat ve ferritin değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmesi	58
4.4.	ENMG'ye göre DPN varlığı ve nöropati subtiplerinin dağılımı	58
4.5.	ENMG'ye göre DPN saptanan hastaların DM tipinin karşılaştırılması	59
4.6.	ENMG Verilerine Göre DPN saptanan ve saptanmayan hasta gruplarının diyabet takip süresi, metformin kullanımı, hba1c, açlık kan şekeri ve serum vitamin b12, ferritin, folat değerlerinin karşılaştırılması	60



4.7.	Diyabetik hasta grubunda ENMG verilerine göre nöropatisi olan ve olmayan grupların DN4 Nöropatik Ağrı anketi ve MNTT skorlarının karşılaştırılması	62
4.8.	Michigan nöropati tarama testi verileri	63
4.9.	MNTT-1 Anket değerlendirmesi gruplarına göre serum vitamin B12, folat, ferritin değerlerinin karşılaştırılması	64
4.10.	MNTT-2 gruplarına göre serum vitamin B12, folat, ferritin değerlerinin karşılaştırılması	64
4.11.	DN4 Nöropatik Ağrı anketi Değerlendirme Verileri	65
4.12.	DN4 Nöropatik Ağrı Anketi gruplarına göre serum vitamin B12, folat, ferritin değerlerinin karşılaştırılması	66
4.13.	Hasta ve kontrol gruplarının ENMG parametrelerinin karşılaştırılması	71
4.14.	ENMG'ye göre DPN saptanmayan hastaların DN4 Nöropatik Ağrı Anketine göre nöropatisi olanlarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması	76
4.15.	ENMG'ye göre DPN saptanmayan hastalardan MNTT-1 Anket bölümüne göre nöropatisi olanlarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması	81
4.16.	ENMG'ye göre DPN saptanmayan hastalardan MNTT-2 Muayene bölümüne göre nöropatisi olanlarının kontrollerle karşılaştırılması	86
4.17.	Gruplara göre kan parametrelerinin karşılaştırılması	89
4.18.	Diyabetik hasta grubunda DM süresi, metformin dozu, süresi, doz*yıl ve HbA1cdeğerleri ile EMG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	93
4.19.	Sağlıklı kontrol grubunda kan parametreleri ile ENMG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	96
4.20.	Diyabetik hasta grubunda kan parametreleri ile ENMG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	100

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil		Sayfa
2.1	Poliol yolağı	19
2.2.	DPN farklı tutulum tipleri	32
2.3.	DPN taramasında vibrasyon duyu testi ve monofilaman testi Periferik duyu kaybının nörolojik muayenesi e	37



## ÖZET

**Amaç:** Diyabetik nöropati, tüm dünyada yaygın olarak rastlanan diyabet hastalığının en sık ve özürleyiciliği yüksek komplikasyonlarından biridir. Diyabetik periferik nöropatinin (DPN) etiyopatogenezi halen tam olarak bilinmemekte ve etkin bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu nedenle hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülen faktörlerin araştırılması ve hastalığın erken tanısı önem arz etmektedir. Literatür verilerine göre serum vitamin B12, folat ve ferritin düzeylerinin diyabetik nöropati gelişiminde etkisi olabileceği düşünülmektedir ancak bu konuda yapılmış çalışmalar yeterli değildir. Çalışmamızda diyabetik hastalara Michigan Nöropati Tarama Testi ve DN4 Nöropatik Ağrı Anketi uygulanarak elde edilen klinik veriler ve elektrofizyolojik veriler ile diyabetik hastalarda nöropati varlığının araştırılması; elde edilen bulguların serum vitamin B12, folat ve ferritin düzeyleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırma tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji polikliniğinde Kasım 2020 ile Mart 2021 tarihleri arasında vaka-kontrollü kesitsel ve gözlemsel bir çalışma olarak yapıldı. Ulusal Diyabet Konsensus grubunun Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberine göre diyabet tanısı alan 18-60 yaş arasındaki bireyler ile hasta grubuyla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, nöropatik yakınması veya nöropatiye sebep olabilecek bir hastalığı olmayan sağlıklı kontroller çalışmaya dahil edildi. Gönüllülerin demografik verileri, sigara-alkol kullanımları, ilaç kullanımları, aile öyküleri, nörolojik yakınmaları kaydedildi. Tüm hastalara Michigan Nöropati Tarama Testi ve DN4 Nöropatik Ağrı Anketi uygulandı. Gönüllülerden en az 12 saat açlık sonrası sabah kan tetkikleri alındı ve ENMG çalışması uygulandı. Elde edilen veriler IBM SPSS V23 programı ile analiz edildi. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,050$  olarak alındı.

**Bulgular:** Çalışmaya katılan hastaların %43,3'ünde ENMG'ye göre, %65'inde MNTT-1 anket bölümüne göre, %38,3'ünde MNTT-2 muayene bölümüne göre ve %56,4'ünde DN4 nöropatik ağrı anketine göre nöropati varlığı tespit edilmiştir. ENMG ile nöropati tespit edilen hastaların MNTT ve DN4 puanları nöropati tespit edilmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Diyabetik hastaların ENMG verileri sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında peroneal sinir BKAP

amplitüdü harici tüm sinirlerin ileti hızlarında yavaşlama ve amplitüdlerinde düşme gözlenmiştir. Elektrofizyolojik olarak DPN saptanmayan ancak klinik olarak nöropatik yakınması olan dolayısıyla MNTT veya DN4 skorları yüksek olan hastaların elektrofizyolojik parametreleri sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında özellikle duyu iletimlerinde normal sınırlar içinde kalsa dahi sağlıklı kontrollere göre bozulan değerler olduğu görülmüştür. Ulnar ve posterior tibial sinirler için bakılan F dalga latanslarından çok F dalga latanslarının kişinin boyuna oranı bu hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır. Üst ekstremitte verilerinin alt ekstremitte verilerine oranları incelendiğinde özellikle radial sinir DSAP amplitüdü ve duyu iletim hızının (DİH) sural sinir DSAP amplitüdü ve DİH'ine oranları nöropatik yakınması olan ancak elektrofizyolojik olarak DPN saptanmayan hastalarda sağlıklı kontrollere göre belirgin yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda diyabetik hastalarda metformin kullanımı ile serum vitamin B12 eksikliği veya nöropati gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Diyabet takip süresi ve HbA1c yüksekliğinin elektrofizyolojik parametrelerde kötüleşme ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Serum folat seviyelerinin elektrofizyolojik değerler üzerinde anlamlı etkisi bulunamamıştır. Serum vitamin B12'nin yüksekliğinin bazı elektrofizyolojik veriler üzerinde olumlu anlamda etkisi olduğu görülmüştür. Ferritin yüksekliğinin ise elektrofizyolojik değerlerde bozulmaya yol açtığı tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçlarına göre DN4 ve MNTT testleri klinik pratikte kolay ve hızlı bir şekilde uygulanabilecek duyarlı testlerdir. ENMG taktiki rutin uygulamalar sonucunda DPN tespit edilemediğinde F dalga latansının kişinin boyuna oranı ve radial sinirin DSAP amplitüdü ve hız değerlerinin sural sinir DSAP amplitüdü ve hız değerlerine oranı daha erken ve duyarlı bir şekilde gösterebilir. Çalışmamızda serum folat değerlerinin DPN üzerinde olumlu veya olumsuz bir etkisi gösterilememiştir, serum vitamin B12'nin bazı elektrofizyolojik verilerde iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ferritin ise yüksekliği elektrofizyolojik verilerde bozulma ile ilişkili bulunmuş ve oksidatif strese yol açması nedeniyle diyabetik hastalarda nörotoksik etkisinin olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik nöropati, ENMG, Michigan, DN4, vitamin B12, folat, ferritin

## ABSTRACT

**Objective:** Diabetic neuropathy is the most common complication of diabetes. It is also one of the leading causes of disability in diabetic patients. Etiology and pathogenesis of diabetic neuropathy is yet to be fully understood and effective treatment options are yet to be identified. Due to these reasons, early diagnosis is key and it is imperative to research any factor that may be taking part in development of the disease. It is postulated that serum levels of vitamin B12, folate and ferritin may affect the development and course of diabetic neuropathy, although more work is needed to identify underlying mechanisms. In this study, diabetic patients were evaluated using Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) and Douleur Neuropathique en 4 Questions (DN4) for determination of clinical neuropathy. Data acquired from these clinical scales are further analyzed together with electrophysiologic data from nerve conduction studies and serum levels of vitamin B12, folate and ferritin.

**Materials and Methods:** The study was conducted as a cross-sectional, observational case-control study in the Neurology Department of Ankara City Hospital between November 2020 and March 2021. Diabetic patients between 18 and 60 years that have been complying with the American Diabetes Association and Turkish National Diabetes Consensus Group's Guideline of Diabetes Diagnosis and Treatment criteria are included together with age and gender matched healthy control group who do not have any neuropathic symptoms or a probable cause for neuropathy. Demographic data, tobacco and alcohol use, medications, family history and neurological complaints were recorded from all volunteers. Patients were evaluated with MNSI and DN4. Serum samples were obtained in mornings following 12 hours of fasting overnight. Volunteers were subjected to electroneuromyographical evaluation. Collected data were analyzed using Statistical Package for Social Sciences program version 23 (SPSS v23). The level of significance was assumed as  $p < 0,050$ .

**Results:** Of all the patients, 43,3% were demonstrating neuropathy in ENMG evaluation. MNSI-1 questionnaire were indicating neuropathy in 65% of the patients, whereas MNSI-2 physical examination were in favour of neuropathy in 56,4%. Scores of ENMG-diagnosed patients in MNSI and DN4 were significantly higher than

patients whom ENMG weren't definitive as neuropathy. Compared with control group, all neural conduction velocities and amplitudes were significantly lower in diabetic volunteers, except peroneal nerve compound muscle action potential (CMAP) amplitude. Compared to healthy control group, ENMG data of patients with neuropathic complaints, which translates to high MNSI and DN4 scores, and without electrophysiological neuropathic findings were deteriorated even though values were in the normal range. Among ratios of upper extremity to lower extremity electrophysiological data, radial sensory nerve action potential (SNAP) and nerve conduction velocity (NCV) to sural nerve SNAP and NCV ratios were especially significant in patients with neurological complaints without neuropathic findings in ENMG. Metformin use was not associated with vitamin B12 deficiency or neuropathy. Higher serum B12 levels were associated with better electrophysiologic results. Higher ferritin levels were associated with worse electrophysiologic results.

**Conclusion:** Our study underlines that MNSI and DN4 are quick tests that can be applied easily with sensitivity for diagnosis in diabetic neuropathy. When routine ENMG evaluation was not diagnostic for diabetic neuropathy, ratio of ulnar and posterior tibial nerve F wave latency to body height, ratio of radial SNAP amplitude and NCV to sural SNAP amplitude and NCV are useful for early and sensitive diagnosis of diabetic polyneuropathy. Folate was not found to be associated with diabetic neuropathy in any way. Vitamin B12 is associated with better electrophysiological parameters. Higher ferritin levels were associated with impairment in nerve conduction, which may be due to neurotoxicity of oxidative stress caused by excess iron.

**Keywords:** Diabetic neuropathy, ENMG, Michigan, DN4, vitamin B12, folate, ferritin

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetik periferik nöropati (DPN); diyabetes mellitus (DM) hastalarında sık görülen, kompleks, heterojen, oldukça özürleyici bir bozukluktur. Diyabet hastalarında sık görülen bir komplikasyon olmasına rağmen halen etkisi kanıtlanmış hastalık modifiye edici tedavisi yoktur. DPN riski ile serum folat ve vitamin B12 düzeyleri arasındaki ilişki belirsizdir. Bazı çalışmalarda folik asit replasmanın diyabetik periferik nöropatide sinir iletim hızını arttırmada faydalı olduğu gösterilmişken bazı çalışmalarda B12 eksikliğinin de DPN gelişiminde rolü olduğu bildirilmiştir. Diyabetik hastalarda yapılan bazı çalışmalarda ise demirin periferik nöropati gelişimi açısından önleyici rolü olduğu gösterilmişken bazı çalışmalarda özellikle fazla demir yükünün oksidatif stresi arttırarak polinöropati gelişimini kolaylaştırdığı bildirilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızdaki amaç; diyabetik hastalarda klinik ve elektrofizyolojik olarak nöropati varlığının araştırılması ve elde edilen bulguların B12, folik asit, ferritin düzeyleriyle korelasyonu ile DPN ve serum vitamin B12, folat, ferritin düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Sonuç olarak; yıkıcı ve ciddi düzeyde engelleyici bir tablo olan diyabetik periferik nöropati gelişimine karşı bu parametrelerin takip edilmesinin katkısı olup olmayacağını gösterilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. DİYABETES MELLİTUS (DM)

#### 2.1.1. DM Tanımı

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle oluşan, hiperglisemi ile karakterize bir metabolizma bozukluğudur. Sıklıkla poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri gibi semptomlar görülür ve kronik hiperglisemi birçok organ ve sistemde hasara yol açar (1).

#### 2.1.2. DM Tanı Kriterleri ve Sınıflama

Türkiye Diyabet Vakfı Ulusal Diyabet Konsensus Grubu tarafından 2021 yılında yayımlanan Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberine göre diyabet tanı kriterleri Tablo 2.1 de verilmiştir (2);

**Tablo 2.1.** DM tanı kriterleri (Aşağıdaki kriterlerden sadece biri tanı için yeterlidir.)

Açlık Plazma Glukozu <sup>1,2</sup>	≥ 126 mg/dl
Rastlantısal Plazma Glukozu <sup>3</sup> +Diyabet semptomları	≥ 200 mg/dl
Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT)'nde 2.saat plazma glukozu <sup>4,5</sup>	≥ 200 mg/dl
HbA1c <sup>6,7</sup>	≥ %6,5
(1) Kan glukozu ölçümünde referans yöntem olarak venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi kullanılmalıdır. (2) Açlık plazma glukozu için en az 8 saat açlık gereklidir. (3) Rastlantısal plazma glukozu, gıda alımına bağlı olmaksızın günün herhangi bir saatinde ölçülebilir. (4) OGTT 75 g oral glukoz alımı ile yapılmalıdır. (5) Plazma glukoz ölçümüne göre tam kan glukoz ölçümü %11, kapiller glukoz ölçümü %7, serum glukoz değeri %5 civarında daha düşük bulunur. (6) HbA1c 8-10 haftalık glukoz kontrolünü yansıtır, ancak uluslararası standardize edilmiş yöntemlerle ölçüm yapıldığında tanı testi olarak kullanılabilir. Ülkemizde henüz HbA1c ölçüm testleri standardize edilemediği için tek başına tanı testi olarak kullanımı önerilmez. (7) HbA1c testi anemi, akut kan kaybı, kan transfüzyonu, hemodiyaliz, hemoglobinopatiler, gebelik (2. ve 3. trimester) varlığında, C ve E vitamini gibi antioksidan kullanımında tanı testi olarak kullanılamaz. (8) Diyabet tanısında kullanılan OGTT ve HbA1c'nin tanı değeri olarak birbirine göre üstünlüğü yoktur. HbA1c değeri ile plazma glukoz değeri arasında uyumsuzluk var ise HbA1c etkileyen durumlar göz önüne alınmalıdır. (9) Diyabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının bir sonraki gün doğrulanması gerekir.	



Diyabet hastalığı sınıflamasında, hiperglisemiye yol açan temel patofizyolojik mekanizmaya göre dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diyabet, tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet) primer, diğeri (spesifik diyabet tipleri) ise sekonder diyabet formları olarak bilinmektedir. Tablo 2.2’de sekonder diyabet formlarıyla birlikte detaylı diyabet sınıflaması verilmiştir(1).



**Tablo 2.2.** Diyabet sınıflaması

<b>1. Tip 1 DM</b> Genellikle insülinin total eksikliğine sebep olan $\beta$ -hücre kaybı vardır.		
<b>2. Tip 2 DM</b> İnsüline direnç zemininde oluşan progresif insülin sekresyon eksikliği ile karakterize tiptir.		
<b>3. Gestasyonel DM</b> Hamilelikte oluşan ve çoğunlukla doğumla beraber düzelme gösteren diyabet tipidir.		
<b>4. Diğer spesifik diyabet tipleri</b>		
<b>a. <math>\beta</math> hücre fonksiyonlarının genetik defekti (Monogenik Diyabet Formları):</b>		
<b>i.</b>	20. Kromozom, HNF-4 $\alpha$ (MODY1)	<b>x.</b> 11. Kromozom, INS (MODY10).
<b>ii.</b>	7. Kromozom Glukokinaz (MODY2)	<b>xi.</b> 8. Kromozom, BLK (MODY11)
<b>iii.</b>	12. Kromozom, HNF-1 $\alpha$ (MODY3)	<b>xii.</b> Mitokondriyal DNA
<b>iv.</b>	13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)	<b>xiii.</b> 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir 6.2, ABCC8, KCNJ11)
<b>v.</b>	17. Kromozom, HNF-1 $\beta$ (MODY5)	<b>xiv.</b> 11. Kromozom KJN11 (MODY13)
<b>vi.</b>	2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)	<b>xv.</b> 3. Kromozom APLL1 (MODY14)
<b>vii.</b>	2. Kromozom, KLF11 (MODY7)	<b>xvi.</b> Diğerleri
<b>viii.</b>	9. Kromozom, CEL (MODY7)	
<b>ix.</b>	7. Kromozom, PAX4 (MODY9)	
<b>b. İnsülinin etkisindeki genetik defektler</b>		
<b>i.</b>	Leprechaunism	<b>iv.</b> Tip-A insülin direnci
<b>ii.</b>	Lipoatrofik Diyabet	<b>v.</b> Diğerleri
<b>iii.</b>	Rabson-Mendenhall sendromu	
<b>c. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları</b>		
<b>i.</b>	Fibrokalkülöz pankreatopati	<b>v.</b> Pankreatit
<b>ii.</b>	Hemokromatoz	<b>vi.</b> Travma/pankreatektomi
<b>iii.</b>	Kistik fibroz	<b>vii.</b> Diğerleri
<b>iv.</b>	Neoplazi	
<b>d. Endokrinopatiler</b>		
<b>i.</b>	Akromegali	<b>v.</b> Glukagonoma
<b>ii.</b>	Aldosteronoma	<b>vi.</b> Hipertiroidi
<b>iii.</b>	Cushing sendromu	<b>vii.</b> Somatostatinoma
<b>iv.</b>	Feokromositoma	<b>viii.</b> Diğerleri

**Tablo 2.2.** Diyabet sınıflaması (Devamı)

<b>e. İlaç veya kimyasal ajanlar</b>	
<b>i.</b> Atipik antipsikotikler	<b>ix.</b> Pentamidin
<b>ii.</b> Anti-viral ilaçlar	<b>x.</b> Proteaz inhibitörleri
<b>iii.</b> $\beta$ -adrenerjik agonistler	<b>xi.</b> Tiyazid grubu diüretikler
<b>iv.</b> Diaksozid	<b>xii.</b> Tiroid hormonu
<b>v.</b> Fenitoin	<b>xiii.</b> Vacor
<b>vi.</b> Glukokortikoidler	<b>xiv.</b> Statinler
<b>vii.</b> $\alpha$ -İnterferon	Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar)
<b>viii.</b> Nikotinik asit	
<b>f. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları</b>	
<b>i.</b> Anti insülin-reseptör antikorları	<b>iii.</b> Diğerleri
<b>ii.</b> Stiff-man sendromu	
<b>g. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar</b>	
<b>i.</b> Alström sendromu	<b>vi.</b> Miyotonik distrofi
<b>ii.</b> Down sendromu	<b>vii.</b> Porfiriya
<b>iii.</b> Friedrich tipi ataksi	<b>viii.</b> Prader-Willi sendromu
<b>iv.</b> Huntington korea	<b>ix.</b> Turner sendromu
<b>v.</b> Klinefelter sendromu	<b>x.</b> Wolfram (DIDMOAD) sendromu
Laurence-Moon-Biedl sendromu	<b>xi.</b> Diğerleri
<b>h. İnfeksiyonlar</b>	
<b>i.</b> Konjenital rubella	<b>iii.</b> Koksaki B
<b>ii.</b> Sitomegalovirus	<b>iv.</b> Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

NF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, MODY1-11: Gençlerde görülen erişkin tipi diyabet formları 1-11 (maturity onset diabetes of the young 1-11), HNF-4a: Hepatosit nükleer faktör-4a, HNF-1a: Hepatosit nükleer faktör-1a, IPF-1: İnsülin promotör faktör-1, HNF-1b: Hepatosit nükleer faktör-1b, NeuroD1: Nörojenik diferansiyasyon 1, BLK: Beta lenfosit-spesifik kinaz, DNA: Deoksiribonükleik asit, HIV: İnsan immün eksiklik virusu, DIDMOAD sendromu: Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optik atrofi ve sağırılık (deafness) ile seyreden sendrom (Wolfram sendromu), KLF11: Kruppel like factor 11, CEL: Carboxyl ester lipase (bile salt-dependent lipase), PAX4: Paired box4, ABCC8: ATP-binding cassette C8, KCNJ11: Potassium inwardly-rectifying channel J11, INS: İnsülin

### **2.1.2.1. Tip-1 DM:**

Tip 1 diyabette mutlak insülin eksikliği ve buna bağlı hipergliseminin yarattığı semptomlar vardır. Tüm dünyada yaklaşık olarak 1,1 milyon çocuk ve adolesan (<20 yaş) tip 1 diyabet tanısıyla izlenmektedir(3). Hastaların %90'ında otoimmün, %10 kadarında ise non- otoimmün pankreas beta hücre yıkımı söz konusudur. Genellikle 30 yaşından önce başlar. Hiperglisemiye ilişkin (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular aniden ortaya çıkar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır. Bununla beraber, son yıllarda fenotip açısından insülin direnci hâkim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu/obez kişilerde görülen ve 'Duble diyabet' veya 'Hibrid diyabet' olarak adlandırılan tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. Tip-1 diyabet tedavisinde enjektör, kalem veya pompa ile uygulanabilen insülin enjeksiyonları kullanılır(1).

### **2.1.2.2. Tip-2 DM:**

Tip 2 diyabet, en sık görülen diyabet formu olup tüm diyabetlerin %90'ını oluşturmaktadır. Genellikle yetişkin popülasyonda görülür ancak günümüzde obezite, fiziksel inaktivite ve beslenme bozuklukları nedeniyle çocuklarda da artan sıklıklarda görülmeye başlamıştır(3). Tip 2 diyabette güçlü bir genetik yatkınlık vardır ve aile öyküsü arttıkça sonraki nesillerde diyabet görülme riski artar, hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar genellikle obez veya kiloludur (vücut kitle indeksi (VKİ)>25kg/m<sup>2</sup>) (1).

Tip 2 diyabetin patofizyolojisinde temel olarak post reseptör düzeyinde insülin direnci ve buna bağlı olarak insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle hücre içi hipoglisemi vardır. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hâkim olmakta, diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında insülin sekresyonunda ciddi azalma ön plana geçmektedir(1).

Tip 2 diyabetin tam olarak başlangıç zamanını belirlenemez, sinsi başlangıçlıdır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom yoktur (1). Bu nedenle genellikle uzun bir tanı öncesi dönem vardır. Bu tanı öncesi dönem nedeniyle retinopati, nefropati, nöropati gibi komplikasyonların tanı anında mevcut olması muhtemeldir ve hastalar bu komplikasyonların yarattığı bulanık görme, el ve ayaklarda

uyuşma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme nedeniyle olan başvurularında tanı alabilirler (1,3).

Tip 2 diyabet tedavisinde sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması ve sağlıklı vücut ağırlığının sağlanmasını içeren yaşam tarzı değişiklikleri ile hipertansiyon, hiperlipidemi gibi komorbid hastalıkların kontrolü ilk basamağı oluşturmaktadır. Yaşam tarzı değişikliklerinin hiperglisemi kontrolünde yetersiz kalması durumunda oral antidiyabetik ilaçlar (genellikle ilk sırada metformin olmak üzere sülfanilüre, dipeptidil peptidase-4 inhibitörleri, glukagon like peptide-1 analogları gibi) başlanır. Oral antidiyabetiklerin (OAD) yetersiz kaldığı durumlarda insülin enjeksiyonları gerekli olabilmektedir (3).

### **2.1.3. DM Epidemiyolojisi**

DM 21. yüzyılın en hızlı büyüyen küresel sağlık problemlerinden biridir (3). Günümüzde tüm dünyada her 11 kişiden biri, toplamda neredeyse yarım milyar insan DM tanısıyla yaşamaktadır (3,4). 20-79 yaşları arasındaki insanların çoğunluğu orta-düşük gelirli ülkelerde olmak üzere %9,3'ü (463 milyon kişi) diyabet tanısıyla izlenmektedir. Mevcut artış trendinin devam etmesi durumunda bu sayının 2030 yılında 578 milyona (%10,2), 2045 yılında 700 milyona (%10,9) ulaşması beklenmektedir (3).

Yaşla birlikte diyabet prevalansı değişmektedir. En düşük olarak 20-24 yaşları arasında olup %1,4 iken 75-79 yaş grubunda diyabet prevalansı %19,9'dur. 20-79 yaş grubunda kadın cinsiyette diyabet görülme prevalansı %9 olup, %9,6 olan erkek cinsiyete göre kısmen daha azdır. 310,3 milyon (%10,8) diyabetli hasta kentsel alanlarda yaşarken 152,6 milyon (%7,2) insan kırsal alanda yaşamakta olup kentsel alanlarda prevalans kırsala göre daha yüksektir. Küresel kentleşmenin bir sonucu olarak bu farkın giderek açılması ve kentsel alanlardaki diyabet prevalansının daha da artması beklenmektedir(3).

Diyabet prevalansı coğrafik olarak da ülkeden ülkeye değişim göstermektedir. 20-79 yaş grubunda diyabetik hasta sayısı en yüksek Çin Halk Cumhuriyeti, Hindistan ve Amerika Birleşik Devletleri'nde olup 2030'a kadar da böyle devam etmesi beklenmektedir. Yaşa göre düzeltilmiş karşılaştırmalı diyabet prevalansı en yüksek Marshall Adaları (%30,5), Kiribati (%22,5) ve Sudan (%22,1)'da olup Avrupa bölgesi

içerisinde Türkiye %11,1 ile 1. sıradadır. Avrupa bölgesinde Almanya 9,5 milyon diyabet hastası ile ilk sırada iken 8,3 milyon ile Rusya Federasyonu ikinci, 6,6 milyon ile Türkiye üçüncü sırada yer almaktadır (3).

2019 yılında 20-79 yaş aralığında 4,2 milyon insan diyabet ve komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu sayı her 8 saniyede 1 kişinin ölümü anlamına gelmekte olup endişe verici düzeydedir. Bu yaş grubu için tüm ölüm nedenleri arasında %11,3 ile 9.sırada yer almaktadır. Hayatını kaybeden hastaların neredeyse yarısı (%46,2) 60 yaşın altındadır. Cinsiyet açısından bakıldığında küresel olarak kadınlarda (2,3 milyon) erkeklere göre (1,9 milyon) daha fazla diyabet ilişkili mortalite bildirilmiştir (3–5).

#### 2.1.4. DM Komplikasyonları

DM hastalık süresince akut ve kronik birçok komplikasyona yol açabilmektedir. Diyabetik aciller olarak da adlandırılabilen diyabetin akut komplikasyonlarının yanında kronik komplikasyonlar da oldukça yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Tablo 2.3'te diyabetin sık karşılaşılan akut ve kronik komplikasyonları verilmiştir(1,2).

**Tablo 2.3.** DM komplikasyonları

AKUT KOMPLİKASYONLAR	KRONİK KOMPLİKASYONLAR	
	Makrovasküler Komplikasyonlar	Mikrovasküler Komplikasyonlar
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diyabetik Ketoasidoz</li><li>• Hiperozmolar Hiperglisemik Durum</li><li>• Hipoglisemi</li><li>• Laktik Asidoz</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kardiyovasküler Hastalık</li><li>• İnme</li><li>• Periferik Arter Hastalığı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nefropati</li><li>• Retinopati</li><li>• Nöropati</li></ul>

##### 2.1.4.1. Akut Komplikasyonlar:

Günümüzde diyabet tedavisi ve izlemindeki bütün ilerlemeye rağmen diyabetin akut komplikasyonları mortalite nedeni olabilmektedir. Akut komplikasyonlarda diyabetik ketoasidoz ve hiperozmolar hiperglisemik durum patofizyolojik olarak benzer oluşum mekanizmasına sahip olup diyabetik ketoasidoz'da insülin eksikliği, hiperozmolar hiperglisemik durumda ise dehidratasyon sebebiyle ortaya çıkan ağır hiperglisemi sonucunda ozmotik diürez,

asidoz ve sıvı-elektrolit dengesizliği ile karakterizedir. Laktik asidoz ise kanda laktat konsantrasyonunun arttığı durumlarda görülen anyon açıklı bir asidoz durumudur daha seyrek görülür ancak özellikle diyabete eşlik eden diğer ciddi (kardiyak, renal, serebral vb.) sağlık sorunları nedeniyle mortalitesi oldukça yüksek olan bir tablodur. Diyabetik aciller içinde hızla müdahale edilmesi gereken ve en fazla hayati önem taşıyan durum olan hipoglisemi, verilen antidiyabetik (insülin ve/veya OAD) tedavinin mutlak veya göreceli fazlalığının bir sonucu olarak karşımıza çıkar(1).

#### **2.1.4.2. Kronik Komplikasyonlar:**

##### **2.1.4.2.1. Makrovasküler komplikasyonlar**

Makrovasküler hastalıkların temelindeki patolojik mekanizma periferik ve koroner arteriyel damar duvarlarında oluşan kronik inflamasyon ve hasar sonucu gelişerek arterlerde daralmaya yol açan aterosklerozdur. Diyabetik hastalarda ateroskleroz oluşumu daha erken, daha yaygın ve multisegmenterdir. Diyabet hastalarında artmış koagülasyon riski ve fibrinoliz mekanizmalarındaki bozukluklarla birlikte vasküler oklüzyonlara yol açmaktadır. Vasküler oklüzyonlar sonucunda da akut koroner sendrom, miyokard enfarktüsü, stabil veya unstabil anjina, geçici iskemik atak, inme, karotis arter hastalığı veya periferik arteriyel hastalık gibi makrovasküler komplikasyonlar oluşmaktadır ve bu makrovasküler komplikasyonlar diyabet hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Tip-2 diyabet hastalarının koroner arter hastalığı riski non-diyabetiklere göre 2-4 kat, inme riski 1,5-4 kat artmıştır. Aorta, koroner arterler ve intrakranial arterler dışındaki tüm arterleri etkileyen ve intermittant klaudikasyon, ağrı, ülserasyon ve gangrene yol açarak amputasyonlara sebep olan periferik arter hastalığı riski de diyabetli hastalarda 2 kat artmıştır (1,6).

##### **2.1.4.2.2. Mikrovasküler komplikasyonlar:**

Mikrovasküler komplikasyonlar böbrek, retina ve vasküler endotel gibi hücre içi glukoz alımının insülin bağımsız olduğu dokularda oluşmaktadır. Bu dokuların hiperglisemiye maruz kalması ile oluşan metabolik hasar, kan akımında ve endotel geçirgenliğinde değişimler, ekstrasvasküler protein depolanmaları ve koagülasyon ile

organ disfonksiyonlarına yol açmaktadır (7). Diyabetik nefropati, diyabette en sık görülen komplikasyonlardan biridir ve diyabetik hastaların neredeyse %25'inde görülür. Ayrıca dünyada terminal dönem böbrek hastalığının neredeyse %50'sinin başlıca nedenidir (8). Diyabetik retinopati ise dünyada körlüğün en önemli sebeplerindendir. Diyabetik nöropati, sebep olduğu birçok komorbidite yanında ülserasyonlar ve amputasyonların başlıca sebebidir. Yeni tanı alan tip2 diyabet hastalarının yaklaşık %25'inde bir ya da daha fazla diyabet komplikasyonunun gelişmiş olduğu göz önünde bulundurularak diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının erken tanı ve tedavisi büyük önem arz etmektedir(9).

## 2.2. DİYABETİK PERİFERİK NÖROPATİ (DPN)

Nöropati, diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonudur. Tüm dünyada nöropatinin en sık sebebi diyabet olup diyabetik hastaların yaklaşık %50'sinde nöropati görülmektedir. Diyabetik hastalarda yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olmakla birlikte yaşam kalitesini de ciddi miktarlarda bozmakta, aynı zamanda sağlık harcamalarında da önemli bir pay sahibi olmaktadır (10). Diyabetik nöropati periferik ve/veya otonom sinir sistemi ile ilgili sinir sisteminin etkilediği bölümüne göre klinik bulgular verir. Subklinik nöropati, ağrılı nöropati (akut veya kronik), ağrısız nöropati veya fokal nöropati şeklinde seyredebilir. Diyabetik periferik nöropati (DPN) hastaların yaklaşık yarısında asemptomatik seyredebilir. Aynı zamanda diyabetik hastalarda diyabete bağlı olmayan nöropatilerin gelişebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Diyabetik nöropati gelişiminde en önemli risk faktörleri tablo 2.4'te verilmiştir (2).

**Tablo 2.4.** Diyabetik nöropati risk faktörleri

- Diyabet süresi
- Glisemik kontrol
- Arteriyel hipertansiyon
- Periferik arter hastalığı
- Diyabetik retinopati varlığı
- Diyabetik nefropati varlığı
- Visseral obezite
- Hiperlipidemi
- Alkol ve/veya nikotin kullanımı
- Yetersiz fiziksel aktivite
- Demografik faktörler (yaş, boy, kilo)



Diyabet süresi ve HbA1c seviyeleri, diyabetik nöropatinin majör prediktör faktörleridir (11). Bu iki faktör, diyabetik nöropati gelişiminde özellikle tip 2 DM'de rolü olan insülin direnci ve hipertansiyon gibi metabolik etmenler ile genellikle ilişkilidir. HbA1c düzeylerinden bağımsız olarak, metabolik sendromun hipertrigliseridemi, abdominal obezite, LDL düzeyleri gibi diğer bileşenlerinin varlığı da diyabetik nöropati varlığı ile tutarlı bir korelasyon göstermektedir (12). Diğer bağımsız risk faktörleri olarak sigara ve alkol kullanımı, boy ve yaş sayılabilir (13).

### **2.2.1. DPN Epidemiyolojisi:**

Yapılan çalışmalarda kabul edilen tanı kriterleri ve çalışma metotları farklılığı nedeniyle diyabetik nöropati prevalans değeri %10 ile %90 arasında değişmekte olup tam olarak prevalans değeri bilinmemektedir (14). Amerika ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda saptanan prevalans değerleri %6 ile %51 arasında değişmektedir. Tip-1 diyabet hastalarında başlangıç prevalansı %6 civarında saptanırken yaklaşık 15 yıllık takiplerde %30'a yükseldiği belirlenmiştir. Tip-2 diyabet hastalarında prevalans tip-1 diyabetiklere göre oldukça yüksek saptanmaktadır (15). Diyabet Hastalığında Kardiyovasküler Risk Kontrolü çalışmasında (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)) tip-2 diyabet hastalarının %42'sinde periferik nöropati varlığı saptanmıştır (16). Diyabet polikliniklerine başvuran hastaların %25'inde nöropati semptomları var olup bu hastaların %50'sine duyu, derin tendon refleksi muayenesi gibi basit klinik değerlendirmeler ile tanı konulabilmektedir. Daha sofistike testlerin kullanımıyla bu oranın %90'lara ulaştığı gösterilmiştir (14).

Başarılı bir müdahalenin olmaması durumunda 2050 yılında dünyanın tahmini nüfusunun 9,7 milyar olacağı, bu bireylerin üçte birinin diyabetli olacağı ve diyabetlilerin yarısında nöropati olacağı öngörülmektedir (17).

Tip 2 DM hastalarında nöropati insidansı (6.800/100.000/yıl), tip 1 DM hastalarına göre (2.800/100.000/yıl) daha yüksektir. Buna karşın, prevalans değerleri iki grup arasında benzerdir (T2DM: %8-51, T1DM: %11-50). Ayrıca prevalans hesaplanırken asemptomatik vakaların eklenmesi ile tip 2 DM'de %45, tip 1 DM'de %54 gibi değerlere ulaşılmaktadır. Tip 2 DM'de tip 1 DM'ye göre benzer prevalansla daha yüksek insidans görülmesi durumunun, diyabet başlangıç yaşı ve altta yatan

patofizyolojideki farklılıklar gibi multifaktöriyel etiyojijye sekonder olduğu düşünölmektedir (18).

2011 yılında yapılan TURNEP çalışması verilerine göre Türkiye’de klinik nörolojik muayene ile diyabetik hastaların %40,4’ünde DPN varlığı tespit edilmiştir. Sinir iletim çalışmaları eklendiğinde bu oran %62,2’ye çıkmaktadır. Bu hastaların %46,3’ü orta, %36,8’i ağır nöropatiye sahiptirler. Bu oranlarda kadın/erkek farkı saptanmamıştır. Klinik olarak DPN tanısı koyulan hastaların %86,8’inde EMG bulguları da saptanırken; EMG ile tanı koyulan DPN hastalarının %56,5’inde nöropati kliniğı olduğu tespit edilmiştir (19).

Diyabetik nöropatinin morbidite artışına sebep olmasındaki en büyük etkenlerden biri ampütasyonlara sebebiyet veren ayak ülserleridir. Nöropati varlığının ampütasyon riskini 1,7 kat arttırmakta olduğu gösterilmiştir. Eğer nöropati sonucu oluşan ayak deformitesi varsa risk 12 kat yükselmektedir. Geçmişte ayak ülseri öyküsü olan hastalar için ise 36 kat daha yüksek ampütasyon riski olduğu saptanmıştır. Amerika’da her yıl 96.000 amputasyon operasyonu gerçekleştirilmekte olup neredeyse her 30 saniyede 1’e denk gelmektedir ve bu operasyonların %75’inin önlenabilir olduğu belirtilmektedir. Diyabetik nöropati güçsüzlük, ataksi gibi semptomları ile yaşam kalitesini de yüksek oranda olumsuz etkilemektedir. Özellikle otonomik nöropatilerin tabloya eklenmesi ile 5 ile 10 yıl arasında mortalite oranları %25-%50 artmaktadır (14).

### **2.2.2. DPN Tanı ve Ayırıcı Tanı**

DPN için birçok tanı kriteri bulunmaktadır. Bazı tanı kriterleri sadece klinik verilerden oluşırken bazı tanı kriterlerinde objektif değerlendirme açısından bazı klinik testler ve araçlar kullanılması önerilmiştir (20). DPN için genel olarak kabul gören tanı kriterleri 2009 yılında Toronto’da yapılan Uluslararası Diyabetik Nöropati Sempozyumunda belirlenmiştir (21). Bu kriterler;

1. Olası tanı: Nöropatik semptom (duyularda azalma veya pozitif nöropatik semptomlar) veya bulguların (distal simetrik hipoestezi veya DTR’lerde azalma) varlığı
2. Muhtemel tanı: Nöropatik semptom ve bulguların kombine varlığı

3. Kesin tanı: Nöropatik semptom ve bulgularının birlikte varlığı sinir iletim çalışmalarında (SİÇ) anormallik olması veya SİÇ normal ise ince lif fonksiyonunu ölçen diğer geçerli yöntemlerde gösterilmiş patoloji varlığı
4. Subklinik tanı: Nöropatik semptom veya bulguların yokluğunda SİÇ’te veya diğer geçerli yöntemler ile doğrulanmış nöropati varlığı

Elektrodiagnostik veriler dışında distal simetrik polinöropati temel olarak klinik bir tanıdır. Tipik semptomatoloji, distal simetrik duysal kayıp veya semptom olmasa bile tipik muayene bulgularının olması ve ayırıcı tanılarının dışlanması tanı koydurucudur. Ayırıcı tanı açısından özgeçmiş soygeçmiş bilgilerinin yanında kullanılan ilaçlar, serum B12, folat seviyeleri, tam kan sayımı, metabolik testler ve serum protein immünelektroforezi yapılması önerilmektedir. Tablo 2.5 ve 2.6’da ayırıcı tanıda değerlendirilmesi gereken durumlar listelenmiştir (22,23).

**Tablo 2.5.** Diyabetik nöropatide ayırıcı tanı

<b>1.) Metabolik Hastalıklar:</b> Tiroid hastalıkları (yaygın), böbrek hastalıkları	<b>2.) Sistemik Hastalıklar:</b> Sistemik vaskülit, nonsistemik vaskülit, paraproteinemi (yaygın), amiloidoz
<b>3.) İnfeksiyonlar:</b> HIV, Hepatit B, Lyme hastalığı	<b>4.) İnflamatuvar Hastalıklar:</b> Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati (CIDP)
<b>5.) Beslenme ilişkili durumlar:</b> Kobalamin (vitamin B12) eksikliği, postgastroplastisi, piridoksin (vitamin B6) eksikliği, tiamin (vitamin B1) eksikliği, tokoferol (vitamin E) eksikliği.	<b>6.) İlaçlar, metaller ve endüstriyel ajanlar:</b> <b>a. İlaçlar:</b> Amiodaron, kolşisin, dapson, vinka alkaloidleri <b>b. Metaller:</b> Arsenik, civa <b>c. Endüstriyel ajanlar:</b> Akrilamid, organofosfatlar
<b>7.) Kalıtsal nöropatiler:</b> Kalıtsal motor, duyu ve otonom nöropatiler.	

**Tablo 2.6.** Tutulum yerine göre diyabetik polinöropati ayırıcı tanısı

<b>1.) Distal aksonal nöropatiler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Vitamin B12 yetersizliği</li><li>b. Monoklonal gamopatiler</li><li>c. Vaskülitler</li><li>d. İnfeksiyöz hastalıklar</li><li>e. Lenfoproliferatif hastalıklar</li><li>f. Paraneoplastik hastalıklar</li></ul>	<b>2.) İnce Lif Nöropatileri</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Alkolizm</li><li>b. HIV</li><li>c. Monoklonal gamopatiler</li><li>d. Farmakolojik veya Çevresel Toksinler</li><li>e. Sjögren Sendromu</li><li>f. Sistemik veya familyal amiloidoz</li><li>g. Sarkoidoz</li><li>h. Herediter sensoriyal nöropati</li><li>i. Diğer kalıtsal nöropatiler</li></ul>
<b>3.) Demiyelinizan Nöropatiler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati</li><li>b. Diğer demiyelinizan nöropatiler</li></ul>	<b>4.) Multifokal Nöropatiler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Mononöropati multipleks yapan diğer nedenler.</li></ul>
<b>5.) Radikülopati ve Pleksopatiler</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Sarkoidoz</li><li>b. Amiloidoz</li><li>c. Vaskülitler</li><li>d. Neoplastik nedenler</li><li>e. Paraneoplastik nedenler</li></ul>	

### 2.2.3. DPN Patofizyolojisi

Diyabet hastalığında nöropati gelişim patofizyolojisi halen tam olarak bilinmemekle birlikte bu konuda ortaya atılmış birçok hipotez bulunmaktadır. Yapılan çalışmaların; tip-1 diyabetik hastalarda sıkı kan şekeri kontrolünün nöropati gelişimini %60 oranında azalttığını, halihazırda nöropati gelişmiş olan hastalarda ise hastalık progresyonunu yavaşlattığını göstermiş olması ön planda hiperglisemiye bağlı metabolik süreçlerin patofizyolojide rol oynadığını düşündürmüştür ancak tam olarak mekanizması aydınlatılamamıştır (24).

Nöropati, temel olarak sinir hasarı ile tamir mekanizmaları arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur. Metabolik birçok farklı yolak üzerinden geliştiği düşünülen nöronal hasar; genellikle ilk olarak otonom sinirlerde ve distal duyuusal sinirlerde görülür. İlerleyici duyu kaybına ve otonom semptomlara yol açar. İskemik ve inflamatuvar faktörlerin nöropati gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Distal simetrik polinöropati gelişiminde metabolik faktörler daha ön plandayken fokal

nöropatilerde daha çok iskemik hasar zemininde inflamasyon görülmektedir. Endotel hücrelerinde bazal lamina reduplikasyonuna bağlı olarak damar duvarında kalınlaşma ve hiyalin birikimi diyabetik nöropatide iskemik hasarı işaret eder (25). Ayrıca 1986'da Newrick ve arkadaşları tarafından sural sinirde mikroeletrotlar ile oksijen ölçüm çalışmalarında ağır diyabetik nöropatide olan hastaların nöronlarında oksijenin azaldığı gösterilmesi de patofizyolojide iskemiye işaret etmiştir (26).

Nöropati gelişiminde rolü olduğu düşünülen mekanizmaların multifaktöriyel ve kompleks olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalar DPN gelişiminde sinerjistik rol oynayabilirler (25).

#### **2.2.3.1. Vasküler Mekanizmalar:**

DPN'de kan akışının azaldığının ve endonöral hipoksinin gösterilmesi, aynı zamanda deneysel nöropati modellerinde elektrofizyolojik ve biyokimyasal anormalliklerin hiperbarik oksijen tedavisi ile geriye döndürülebildiğinin kanıtlanması nöropati gelişimindeki temel mekanizmanın diyabetin mikrovasküler komplikasyonları sonucunda sinir hücrelerinde iskemi olduğunu düşündürmüştür (27). Sural sinir ile yapılan patolojik incelemelerde damar duvarlarında hyalinizasyon sonucu kalınlaşma, bazal laminanın reduplikasyonu, platelet agregasyonlarının sebep olduğu oklüzyonlar gösterilerek vasküler hipotez desteklenmiştir. Bu hipotez vazodilatatör ajanların sinir ileti çalışmalarındaki pozitif etkisi olabileceğini düşündürmektedir. İskemi aynı zamanda oksidatif stresi arttırdığı için antioksidanların nöropati tedavisinde kullanılabileceği önerilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda nöropati progresyonu ile sural sinir kan akımında azalma görülmediği gibi ileri seviyelerde kan akımının arttığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda vazodilatatör ajanların da nöropatiye pozitif etkisi yerine negatif etkisi olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak DPN gelişiminde mikrovasküler anormalliklerin rol oynadığı düşünülmekle birlikte tam olarak mekanizması henüz aydınlatılamamıştır (28,29).

#### **2.2.3.2. İmmün Mekanizmalar:**

DPN gelişiminde immün süreçlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. İmmün patogenezi destekleyen en güçlü kanıtlar otonomik nöropati için gösterilmiştir. Tip-1 diyabeti ve semptomatik otonomik nöropatide olan beş hastanın otopsi serisinde

otonomik ganglionların lenfositler, plazma hücreleri ve makrofajlar tarafından infiltre edildiği gösterilmiştir. Patolojik çalışmalarda 15 hastanın 4'ünde epinöronal postkapiller venüllerde transmural polimorfonükleer hücre infiltrasyonları sonucu oluşan küçük damar vaskülitisi gösterilmiştir. Etkilenen damarın endotelinde ve endonöriyumlarında IgM depozitleri saptanmıştır (28,30).

DPN patogenezinde etkili olduğu düşünülen sitokinler vardır. Sürekli devam eden; nükleer faktör kappa-B ve p38 mitojen aktive protein kinaz üzerinden devamlı bir proinflamatuvar sinyalizasyon sonucu inflamatuvar sitokinlerin, literatürde de sıkça gösterildiği üzere, ciddi bir etkisinden özellikle bahsetmek gerekir. Deneysel çalışmalarda gösterilmiş TNF- $\alpha$  etkinliği DPN patofizyolojisine ek olarak nöropatik ağrının periferik ve santral sensitizasyonunda da çok önemli bir yere sahiptir. Hatta DPN hastalarıyla nöropatik olmayan diyabetli ve sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırıldığı çalışmalarda bu sitokinin düzeyinin DPN gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. Bu bilgilere ek olarak IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  serum konsantrasyonlarının sinir dejenerasyonu ile korrelasyon gösterdiği belirtilmiştir (31,32).

### **2.2.3.3. Nörotrofik Faktörler ve Nöron Tamir Mekanizmaları:**

Nöron büyüme faktörü (NGF -Nerve Growth Factor), beyin türevli nörotrofik faktör, nörotrofin-3, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF) gibi nörotrofik faktörler, belirli nöron gruplarının hayatta kalması ve fonksiyon sürdürmesi için gerekli olan endojen proteinlerdir. Aynı zamanda hasar sonrası tamir mekanizmalarında da rol oynarlar. Diyabete bağlı bu peptidlerdeki kaybın nöropati gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (33).

Bununla birlikte insülin, periferik nöronlar için nörotrofik faktör olarak görev yapar. Diyabetik hastalardaki insülin azlığı nöronlarda hasara sebebiyet verebilmektedir. Düşük doz insülinin intratekal yolla verilmesi motor ve duyu ileti hızlarındaki yavaşlamayı tersine çevirdiği gösterilmiştir. 2004 yılında Brussee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise insülin ve IGF-1'in sural sinirin miyelinli duyu nöronlarının aksonlarındaki atrofiyi azalttığı gösterilmiştir (24,34,35).

#### 2.2.3.4. Metabolik Mekanizmalar:

Nöronların fizyolojik fonksiyonları primer olarak glukoz metabolizmasından sağlanan ATP'ye bağımlıdır. Bu nedenle nöronların devamlı olarak glukoz ihtiyacı yüksektir. İnsulin etkisi ile epidozik olarak glukoz alımını tolere edemezler. Glukozun devamlı hücre içine akışının sağlanabilmesi için nöronlar yüzeylelerinde glukozu afinitesi oldukça yüksek olan glukoz taşıyıcı-3 (GLUT-3) bulundurmaktadırlar. Bu glukoz taşıyıcıları sayesinde insulinden bağımsız olarak, ekstraselüler glukoz konsantrasyonuna göre hücre içine glukoz akışı sağlanan nöronlar; kan glukoz seviyesindeki değişimlere diğer hücrelere göre daha duyarlıdırlar. Dolayısıyla diyabet hastalığında olduğu gibi sürekli olan hiperglisemi epizodları, birçok yoldan nöronlara hücresel düzeyde zarar vermektedir. Bu fenomene glukoz nörotoksitesisi adı verilmektedir. Farklı nöron gruplarında, hipergliseminin tetiklediği bu oksidatif strese duyarlılık seviyesi farklılık göstermektedir. Bu durum farklı nöron gruplarının hiperglisemiden farklı derecelerde etkilenmesini açıklar(36–38).

Buna karşın, yapılan çalışmalarda yüksek kanıt düzeyinde sonuçlar elde edilememesi ve farklı patofizyolojik modellerin geliştirilmesi, DPN'de metabolik patogenezi tartışılırken literatürde hâkim olan glukoz toksitesisi temelli yaklaşımın yeniden değerlendirilmesine sebep olmuştur. Son yıllarda ise oksidatif strese ve nöronlarda büyüme faktörlerinde azalmaya yol açan, nöronları yapısal ve vasküler olarak hasarlanmasına neden olan birçok metabolik ve inflamatuvar faktörlerin yarattığı bir nörotoksik mikroçevrenin DPN patofizyolojisinde etkili olduğu anlayışı benimsenmiştir (37).

##### 2.2.3.4.1. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, hücre veya dokuların metabolik aktivite sırasında üretilen serbest radikallerin detoksifikasyonunda yetersiz kalması sonucu oluşmaktadır. Kronik hiperglisemi ile karakterize diyabet hastalığında da hücresel düzeyde bir metabolik bozukluk söz konusu olmaktadır. Hem akut hem de kronik hipergliseminin periferik sinir sisteminde oksidatif strese yol açtığı gösterilmiştir. Oksidatif stres nedeniyle hasarlanan proteinler hücresel düzeyde enerji metabolizmasında yetersizlik, hücreler arası sinyal ve iletişim mekanizmalarında ve transportta bozulma ve sonuç olarak hücre ölümüne neden olmaktadır. Antioksidanlar ile yapılan hayvan deneyleri



ve hücre kültürlerinden elde edilen çalışmalarla birlikte birçok klinik çalışmada hipergliseminin tetiklediği oksidatif stresin DPN gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (39). Hiperglisemi, glukozun oto-oksidasyonuna ve ileri glikozilasyon son ürünleri (Advanced glycosylation end products -AGEs) oluşumuna sebep olarak oksidatif strese neden olur. Oksidatif yük altında hücrelerde sitokin, vasküler adezyon molekülleri, endotelin-1 ve prokoagülan doku faktörü aktivasyonu meydana gelir. Oksidatif stres ayrıca endotelial nitrik oksit salınımını azaltarak endotel fonksiyonunu bozar ve kapiller vazodilatasyonu azaltır. Tüm bu süreçler sinir hücresinin iskemiye uğramasında rol oynar (25).

#### 2.2.3.4.2. İleri Glukozilasyon Son Ürünleri (AGEs) birikmesi

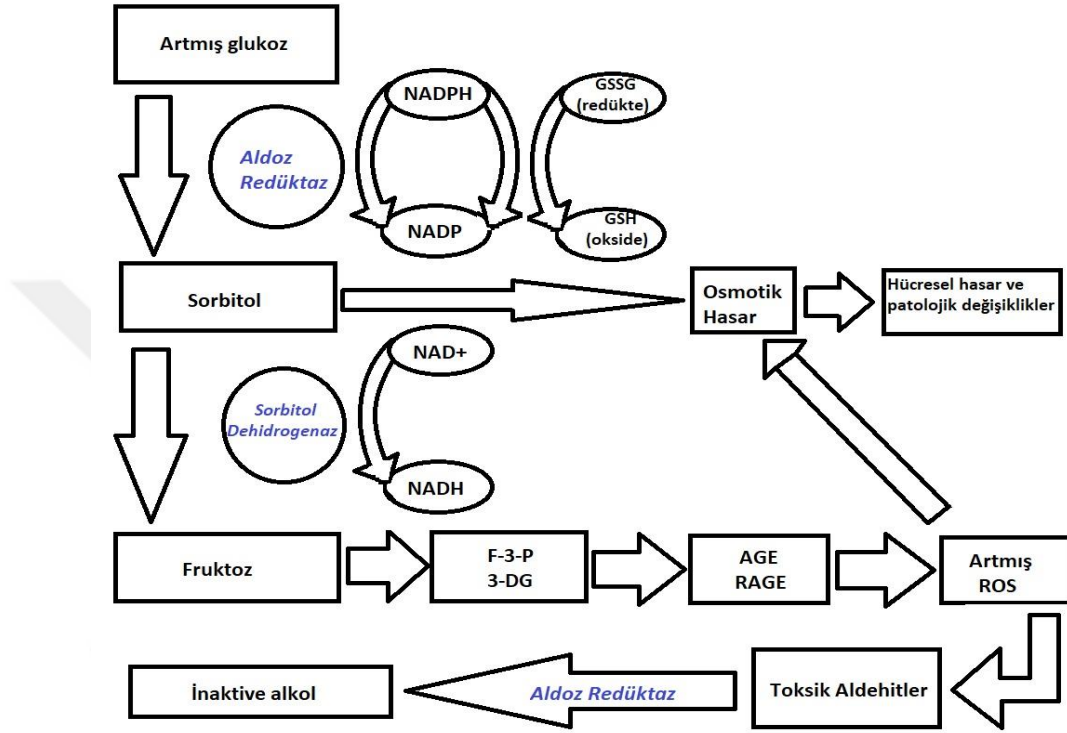
Kronik hiperglisemi, aminoasitler veya dokulardaki proteinler ile bağlanarak AGE'leri oluşturur ve bu oluşan AGE'ler hiperglisemi düzelse dahi sistemde kalırlar. AGE peptitleri kollajen ile güçlü bir şekilde çapraz bağ kurarak sinir hücrelerine zarar verir. AGE'ler aynı zamanda endotelial ve mezenkimal hücreler, fibroblastlar ve makrofajların hücre yüzeyinde bulunan proinflamatuvar reseptörlere (RAGE -Receptor for Advanced Glycation Endproducts) bağlanarak vasküler geçirgenlikte artışa ve endotel bağımlı koagülan aktivite artışına yol açar. Bu durumlar sonucunda vasküler hasarlanma ve endonöral hipoksi gelişir (25,40).

#### 2.2.3.4.3. Poliöl Yolağı

Hücrede glukozun fazlası poliöl yolağına aktarılır ve önce aldoz redüktaz tarafından sorbitole dönüştürülür, DPN patofizyolojisinde sorbitol birikimi üzerinde durulmuştur ancak sural sinir biyopsi çalışmaları sorbitol birikimi ile nöropati arasında bir korelasyon göstermemiştir (41). Poliöl yolağı sonucu oluşan sorbitol daha sonra sorbitol dehidrogenaz tarafından fruktoza çevrilir. Bu metabolik yolağın aktivitesinin artması hücredeki antioksidan glutasyonu yenilemek için gereken NADPH stoğunu tüketir. Hücredeki glutasyonun yeterli olmaması nöronların reaktif oksijen türlerini (ROS) indirgemesine engel olarak nöronda oksidatif strese sebep olur. Aynı zamanda hücrede biriken fruktoz ve sorbitolün fazlası sodyum/miyoinozitol ko-transportunun ekspresyonunda azalmaya sebep olarak hücre içine miyoinozitol alımını azaltır. Buna bağlı olarak hücrede azalan miyoinozitol düzeyleri metaboliti olan



fosfoinositid düzeylerinde de azalmaya sebep olur. Sonuç olarak fosfoinositid sinyal yolağında bozulması sebebiyle nöron Na/K ATPaz aktivitesinde azalma olur. Bu durum sinir iletiminde yavaşlama ve uzun süreli maruziyet sonucunda nöron membranında yıkıma sebep olur (25).



Şekil 2.1 Poliöl yolağı

**NADP/NADPH:** Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (H: redükte) **GSSG:** Glutasyon disülfid **GSH:** Glutasyon **NAD<sup>+</sup>/NADH:** Nikotinamid adenin dinükleotit (H: redükte) **F-3-P:** Fruktoz-3-fosfat **3-DG:** 3-diaçil gliserol **AGE (Advanced Glycation End Product):** İleri glikasyon ürünü **RAGE:** AGE reseptörü **ROS (Reactive Oxygen Species):** Reaktif oksijen radikalleri

#### 2.2.3.4.4. Heksozamin Yolağı

Glukozun fazlalığında glikoliz ara ürünleri aynı zamanda heksozamin yoluna girer. Fruktoz-6-fosfat, glutamin: fruktoz-6-fosfat amidotransferaz (GFAT) katalizörlüğünde N-asetil glutamine dönüşür. Daha sonrasında N-asetil glutamin; N-asetil glutamin-1,6-difosfat ve üridin difosfat-n-asetil-glukozamine (UDPGlcNAc) dönüştürülür, Heksozamin yolundaki Üridin difosfat-n-asetil-glukozamin

(UDPGlcNAc) ara ürünü normal hücre fonksiyonu için gerekli protein üretimi ve gen ekspresyonunda modifiye edici bir faktör rolündedir. Bu yollarda oluşan proteinler ve ara ürünlerin önemli bir kısmı nöropati gelişiminde rolü olan inflamatuvar araçlardır. Bunların arasında plasminojen aktivatör inhibitörü gibi pıhtılaşma önleyici ve vasküler komplikasyonları arttırıcı proteinler bulunmaktadır (25).

#### 2.2.3.4.5. Protein Kinaz C (PKC) Yolağı ve Poli ADP-riboz Polimeraz (PARP) Yolunun Aktivasyonu

PKC, proteinlerdeki serin ve treonin aminoasitlerinin hidroksil gruplarını fosforilleyerek fonksiyonlarını kontrol eder. Hücrelerin yaşamını sürdürebilmesi için gerekli olan esansiyel protein ve lipidlerin aktivasyonundan sorumludur. Fakat PKC'nin fazlası sinir sistemine zararlı olabilmektedir. PKC'nin DPN gelişimindeki rolünün nöronlardaki direkt etkisinden çok vasküler ve mikrovasküler etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (25).

Glukoz PKC'yi aktive eden diaçilgliserole dönüştürülür. PKC ise mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) aktivasyonuna sebep olur. MAPK, heat-shock proteinleri ve c-lun kinaz gibi mediatörleri kodlayan stres genlerinin transkripsiyonunda fosforilleyici olarak görev aldığı için MAPK'nın bu mediatörler aracılığıyla hücre apoptozu veya vasküler ateroskleroza sebep olabileceği düşünülmektedir. Poli ADP-riboz polimeraz (PARP) hiperglisemiye yanıt olarak aktive olur. PARP aktivasyonundaki aşırılık ise serbest radikal oluşumunda artış, PKC aktivitesinde artış ve AGE oluşumu ile sonuçlanır. Her iki mekanizma da tarif edilen metabolik yollar üzerinden nöronal hasar oluşumuna etkide bulunur (25,42).

#### 2.2.3.4.6. Vitamin B12(Kobalamin)'nin rolü

Vitamin B12 (Kobalamin), özellikle DNA ve protein sentezinde görev alan kritik enzimlerin kofaktörüdür. Eksikliğinde metilkobalamin düzeylerinde olan düşüklük nedeniyle demans, nöropati gibi birçok nörolojik klinik tabloya yol açtığı bilinmektedir. Diyabetik hastalarda B12 eksikliği, uzun süreli metformin kullanımına bağlı gastrointestinal sistemde emilim kapasitesindeki azalma nedeniyle sık görülmektedir (43,44). Vitamin B12 eksikliği zemininde nöropati, megaloblastik

anemi veya pansitopeni olmaksızın da gelişebilmektedir. Birçok yayında, tip 2 DM'de vitamin B12 eksikliğinin prevalansının %50'yi geçtiği gösterilmiştir (45,46).

Tip 2 DM hastaların en az yarısı 60 yaş ve üzeri hastalardır. Bu yaş grubunda doğrulanmış vitamin B12 eksikliği prevalansının %12-%23 arası olduğu görülmüştür. Ancak bu normalde de benzer yaş grubunda diyabetten bağımsız görülen vitamin B12 eksikliğinin dışında tip 2 DM hastalarında vitamin B12 eksikliğinin sıklıkla metformin kullanımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Metformin kullanımı ilişkili vitamin B12 eksikliğinin literatürdeki varlığı yaklaşık 50 yıldır bilinmektedir. Müdahaleli, gözlemsel ve meta-analiz çalışmalar ve yüksek kanıt düzeyinde 4,5 yıllık bir randomize klinik çalışma ile doğruluğu kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda metforminin vitamin B12 eksikliği ile ilişkisinin, tedavi dozu ve süresine bağımlı olduğu ortaya konmuştur. Hastaların %30'unda vitamin B12'nin terminal ileumdan emiliminin etkilendiği bildirilmiş olsa da uzun süreli metformin tedavisi alan hastalarda vitamin B12 düzeyindeki düşüklüklerin kesin mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır (43,47,48). Mekanizması net olarak aydınlatılamamış da olsa hem ADA klavuzlarında hem de Ulusal diyabet konsensus grubunun hazırlığı Diyabet Tanı ve Tedavi rehberinde diyabetik hastalarda vitamin B12 seviyelerinin takibi ve replasmanı önerilmektedir (2).

Vitamin B12 takviyesi sonrası duyu ileti hızında (DİH) iyileşme hem hayvanlarda hem insanlarda çalışılmış, metilkobalaminin bilinen miyelin sentez ve rejenerasyonundaki etkinliği, sinir iletiminde sağladığı iyileşme ve nörotransmitter düzeylerinde düşmeye olan etkisi ile paralel doğrultuda sonuçlar elde edilmiştir (49,50) Streptozosin ile indüklenmiş diyabetik fareler üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada yüksek doz metilkobalamin tedavisi verilen farelerin sinir ileti çalışmalarında iyileşme görüldüğü bildirilmiştir. Nöron PKC aktivitesi metilkobalamin tedavisi alan farelerde normalken, tedavi almayan diyabetik farelerde belirgin derecede baskılandığı; ayrıca metilkobalamin tedavisi ile diyabetik farelerde poliöl seviyelerinin düştüğü bulunmuştur. Bu çalışma ile uzun süreli ve devamlı metilkobalamin tedavisinin myelin sentez ve rejenerasyonunu arttırdığı, nöron rejenerasyonu ve fonksiyonel iyileşmeye katkı sağladığı dolayısıyla tedavide kullanılabileceği öne sürülmüştür (51). Benzer bir şekilde akrilamid ile yapılan deneysel nöropati modellemesinde yüksek doz metilkobalamin tedavisinin motor sinir

lifi rejenerasyonunda anlamlı bir artış sağladığı gösterilmiştir (52). Periferik nöropatide metilkobalaminin altta yatan patofizyolojik süreçlere hastalık modifiye edici ve tedavi edici etkisinin bu mekanizmalar aracılığıyla olabileceği düşünülmektedir (53).

Metilkobalaminin nöropatik ağrıda etkinliği özellikle Çinli popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalar ile kanıtlanmış ve DPN tedavisinde yeri olduğu kendi güncel kılavuzlarında belirtilmiştir (54,55). Uzun zamandır ağrı üzerinde de etkili olduğu bilinen vitamin B12'nin, inen ağrı yolları üzerinde inhibitör nörotransmitter olarak görev alan noradrenalin ve 5-hidroksitriptaminin etkinliğini ve kullanılabilirliğini arttırmak suretiyle endojen opioid sistem üzerinden analjezik etkinliğinin olduğu düşünülmektedir (56).

DPN'de vitamin B12 takviyesinin etkinliği ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcuttur. Ancak literatürdeki çoğu çalışmada vitamin B12 takviyesi alan DPN hastalarının sinir iletim hızlarında veya vibrasyon duyu eşliğinde anlamlı bir değişim gösterilememiştir. Bu duruma getirilebilecek olası bir açıklama, nörofizyolojik değişikliklerin gözlemlenebilir duruma gelmesinin beklenenden daha uzun bir zaman ihtiyaç duyması olabilir. Bazılarında takviyenin olumlu etkileri gösterilmiştir (47,57,58). Ancak bu çalışmalara katılan hastaların çoğunluğunun ilk başvuruda kötü glisemik kontrolü olduğu, takipleri süresince HbA1c düzeylerinin ve VKİ'lerinin düştüğü, ayrıca hastalara izlemleri boyunca başka takviye edici tedaviler de uygulandığı, B12 tedavisi alan hastaların çalışmaya dahil edilme kriterlerinin ( DM olan ve olmayan, DPN olan ve olmayan, DPN kaynaklı ağrısı olan ve olmayan hasta grupları mevcut), bazal vitamin B12 düzeylerinin ve tedavilerinin homojen olmadığı (bazal düzeyler 150-450 pmol/L arasında değişmekte; dozlar günlük 25 ile 2000 µg arasında; siyanokobalamin, metilkobalamin ve hidroskobalamin etken maddelerini oral veya parenteral kullanan farklı hasta grupları mevcut) göz önünde bulundurulursa vitamin B12'nin periferik sinir fonksiyonlarının sağaltımında pür bir etkinliği olup olmadığı henüz hiçbir çalışmada net olarak gösterilememiştir (53,59).

2020 yılında vitamin B12 seviyelerinin normalizasyonu ile ilgili iyi glisemik kontrolü olan, sadece oral antidiyabetikler ile tedavi edilen birbirine eş özelliklerdeki iki popülasyon üzerinde yapılan randomeize plasebo kontrollü çalışmada 12 ay boyunca günde 1000 µg metilkobalamin oral tablet replasman tedavisi ile hem objektif

hem de subjektif olarak DPN bulgularının iyileştiği görülmüştür. Nörofizyolojik değerlerde, sudomotor fonksiyonlarda, ağrı skorlamalarında ve yaşam kalitesi ölçeklerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir ancak kardiyak otonomik fonksiyonlarda ve michigan nöropati Tarama Testi (MNTT) -2 muayene bölümü puanlarında iyileşme gösterilememiştir. Bu alanda cevaplanması gereken birçok soru vardır. DPN hastalarında vitamin B12 eksikliği olmaksızın takviye verilmesinin herhangi bir etkinliği olup olmadığı, takviyenin DPN gelişmeden önce, subklinik dönemde uygulanmasının hastalığın önlenmesini sağlayıp sağlamadığı, hangi tip diyabetik nöropatide takviyenin etkinliğinin fazla olduğu cevaplanması gereken sorular arasındadır (45).

Genel olarak değerlendirildiğinde vitamin B12 takviyesinin nöropatide ve nöropatik ağrı şiddetinde kısa veya uzun dönemde etkinliğinin kesin kanıtlanmadığı görülmüştür. Yine de vitamin B12 takviyeleri ile ilgili literatürde yan etki açısından ciddi bir durum raporlanmadığı düşünülürse, kesin etkinliği olmasa da güvenli olması sebebiyle tedavide değerlendirilmesi gereken bir seçenek olduğu sonucuna varılabilir (53).

#### 2.2.3.4.7. Vitamin B9 (Folat)'ın rolü

İnsanlarda de-nova sentezi mümkün olmayan, diyetle alınması gereken folatın hücresel düzeyde birçok önemli işlevi vardır. DNA replikasyonunda gerekli olan pürin ve pirimidinlerin sentezinde görev alan temel kofaktörlerden biridir. Homosisteinin remetilasyonunda rol alması nedeniyle eksikliği hiperhomosisteinemiye yol açtığı gösterilmiştir. Emriyogenezdeki rolü ve eksikliğinde meydana gelen nöral tüp defektleri; folatın nöronal büyümedeki rolünü açıkça ortaya koymaktadır. Ayrıca folik asit replasmanının inme, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, spinal kord hasarı gibi nörodejeneratif ve serebrovasküler hastalıklar üzerindeki nöroprotektif etkisi uzun yıllardır bilinmektedir. Bu bilgilerden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda folatın yetişkin sinir sistemi üzerinde nöronal büyüme ve tamir mekanizmalarda rol aldığı da gösterilmiştir (60–62). Folatın diyabetik nöropati patofizyolojisindeki rolü ise kesin olarak bilinmemekle birlikte eksikliğinde homosistein seviyelerinde artış ve oksidatif stres ilişkili mekanizmalar ile diyabetik hastalarda nöropati gelişimine sebep olduğu ön planda düşünülmektedir (63,64).

Streptozotosin ile indüklenen deneysel diyabetik fareler üzerinde folatın nöropatideki etkisini incelemek amacıyla 2016 yılında yapılan bir çalışmada günlük folat replasmanı verilen diyabetik farelerin sinir iletim çalışmalarında, folat verilmeyen farelere göre distal latanslarının daha kısa, motor amplitüdlerin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca siyatik sinirin histopatolojik incelemelerinde perinöral fibrozisin daha az olduğu gösterilmiştir. Folat replasmanı verilen diyabetik farelerin NGF (nerve growth factor) seviyelerinin daha yüksek olduğu ayrıca folatın antioksidan özelliği ile nöropatide etkili olduğu gösterilerek DPN’de yardımcı tedavi olarak kullanılabilmesi önerilmiştir (63). Folik asit suplementasyonunun DPN hastalarında sinir iletim çalışmaları üzerine etkisini göstermek amacı ile 2018 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 16 hafta boyunca günde 1 mg folik asit replasmanı verilen hastaların plasebo grubuna göre sural sinir DSAP amplitüdü daha yüksek; peroneal ve posterior tibial sinirlerin distal latansı daha kısa, BKAP amplitüdüleri daha yüksek ve motor ileti hızları daha yüksek bulunmuş ve tedavide kullanılabilmesi belirtilmiştir (64).

Serum folat seviyeleri ile DPN arasındaki ilişkiyi inceleyen 16 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz sonuçlarına göre düşük serum folat seviyeleri ile DPN insidansı arasında ilişki bulunduğu öne sürülmüş ancak subgrup analizlerinde bu hipotez Çinli populasyonlarda doğrulanırken diğer populasyonlar için istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermemiştir. Bu bilgiler ışığında DPN hastalarında serum folat seviyeleri ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (37,65).

#### 2.2.3.4.8. Demir ve Ferritin

Demir insanlar için hayati ancak potansiyel olarak toksik olabilen bir elementtir. Oksijen transportu, mitokondriyal elektron transportu, DNA (deoksiribonükleik asit) sentezi, hücre bölünmesi ve gen regülasyonu gibi çeşitli önemli hücresel süreçlerde kofaktör olarak rol aldığı için kritik önem taşır (66). Ancak insanda çoğu kofaktörün aksine fazla demirin itrahi için aktif bir mekanizma bulunmamaktadır. Demir homeostazı hücresel düzeyde ferritin aracılığı ile, organizma düzeyinde ise duodenal emilim regülasyonu ile kontrol edilmektedir. Karaciğer, demirin majör depolandığı organdır. Demir regülasyonunda önemli rol oynayan

transferrin ve hepsidin üretimi de karaciğerde gerçekleşir (67). Bu fizyolojik süreçler sebebiyle demirin eksikliği ve fazlalığında farklı patolojiler görülebilmektedir.

Demir eksikliği anemisinin diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarını arttırdığı yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Diyabetik hastalar ile yapılan çalışmalarda ise nöropati tespit edilen grupta daha fazla anemi tespit edilmiş olması, DPN için aneminin; dolayısıyla aneminin en sık sebebi olan demir eksikliğinin bağımsız bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür. Anemiye bağlı iskemik etkilenim ön planda düşünülmektedir (68). Aynı bir not olarak, demir eksikliğinin huzursuz bacak sendromunda ve demir eksikliği anemisi tanılı çocuklarda periferik nöropatide patogeneze mekanizması belirlenememiş olsa da etkisi olduğu gösterilmiştir (69).

Ancak demirin fazlası da serbest oksijen radikalleri oluşturan reaksiyonlarda kofaktör olabildiği için oksidatif strese, membran lipid peroksidasyonuna, nükleik asit modifikasyonuna, dolayısıyla doku hasarına sebep olabilmektedir (70). Serbest oksijen radikalleri hepatik glukoz çıkışında artışa ve periferik glukoz alımında azalmaya da sebep olurlar. Buna ek olarak oksidatif strese bağlı doku hasarı pankreatik  $\beta$  hücrelerini de etkileyebilmekte, ayrıca insülin direncinde de rol almakta, bu sebeple tip 2 diyabet riskini artırmaktadır. Hatta bazı çalışmalar, fazla demirin atılması için klinikte kullanılan kan bağışi veya flebotomi gibi girişimler sonucu insülin direncinin ve tip 2 diyabet prevalansının azaldığını göstermiştir.

Demir, kolaylıkla elektron alıp verebilme özelliği sayesinde fizyolojik olarak sitokromlar ve oksijen bağlayan moleküllerin işleyişi açısından mutlak esansiyel bir elementtir. Ancak serbest demir metabolik süreçler sonucu oluşan hidrojen peroksiti, süperoksitler gibi serbest radikal iyonlara çevirmek vasıtasıyla hücre membranı, proteinler ve DNA'ya zarar vermektedir. Sağlıklı metabolizmada serbest demir minimal miktarlarda olduğu için bu tehdit kontrol altına alınmaktadır, fakat patolojik şartlarda peroksit metabolizması ve demir metabolizması birbirlerinin toksisitesini etkileyebilmektedir. Demir fazlası da süperoksit üretiminde artışa, bu sebeple geniş bir spektrumda hem akut hem kronik inflamatuvar değişikliklere sebep olabilmektedir. Öte yandan kronik oksidatif stres de demir emilimini ve depolanmasını artırarak sitotoksik ve mutajenik bir kısır döngüye sebep olmaktadır (71).



Bu süreçler ile DPN arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda demir etkisindeki Fenton reaksiyonu vasıtasıyla oluşan hidroksil ve süperoksit gibi serbest radikallerin yüksek reaktif ve unstabil özellikleri nedeniyle doğrudan ölçümlerinin mümkün olmaması yüzünden nöron spesifik enolaz (NSE) ve nitrotirozin gibi ROS hedef ürünleri olabilecek ve serumda ölçülebilen molekül düzeyleri incelenmiş, kesitsel bir çalışmada NSE düzeylerindeki artış ile DPN ilişkili bulunmuş, hatta nöropati evreleri ile NSE düzeylerinin korrelasyon gösterdiği bildirilmiştir (72).

Demir fazlasının da sebep olabildiği oksidatif strese bağlı olarak gelişen doku hasarının Alzheimer ve Parkinson gibi bazı nörodejeneratif hastalıklarda da rol oynayabileceği düşünülmektedir (73). Fazla demirin santral sinir sistemindeki etkileri ile ilgili literatürde az sayıda da olsa bazı çalışmalar mevcuttur, ancak fazla demirin periferik sinir sistemindeki etkileri hakkında veriler oldukça kısıtlıdır (74).

Ferritin ise, insanda her hücrede bulunabilen, çoğunlukla hücre içinde bulunan, demir depolayan ve kontrollü bir şekilde salınımını sağlayan, demir homeostazında çok önemli regülatuar özellikleri olan universal bir proteindir. Az miktarlarda seruma salgılanır, burada da demir transportunda görev alır. Demir depo fonksiyonuna ek olarak demir varlığında üretimi artar, bu özelliği sayesinde vücuttaki demir depolarının indirekt bir belirteci olarak özellikle demir eksikliği anemisi tanısında kullanılmaktadır. Demir metabolizması üzerinde yapılan araştırmalarda ferritin düzeyleri genellikle başrodedir. Ayrıca anoksi, infeksiyon, neoplazm varlığı gibi durumlarda ferritin serum konsantrasyonlarında ciddi bir artış olabildiği için ferritin bir akut faz reaktanı olarak görülmektedir. Serum ferritin düzeyleri ile orta derecede kronik inflamasyonun doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak, klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak özellikle yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) düzeylerinin yükselmesi durumunda serum ferritin düzeyleri insülin direnci ve artmış tip 2 diyabet insidansı ve artmış HbA1c düzeyleri ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (75).

Organizmada demir eksikliği ve demir fazlası, DPN gelişiminde etkili olabilecek farklı patofizyolojik değişikliklere yol açmaktadır. Bazı çalışmalarda demir eksikliğinin DPN'ye sebep olabileceğini gösteren modeller oluşturulmuş, bazı çalışmalarda ise bu modellerin bazı eksiklikleri ve DPN'ye sebep olabilecek alternatif patofizyolojiler öne sürülmüş, demir eksikliğinden çok demir fazlasının DPN



patofizyolojisinde etkili olduğu savunulmuştur. Literatürde bu konuda bir fikir birliğine henüz varılamamıştır.

Diyette demir alımı ile diyabet riski arasında ilişki gösterilmiştir. Demir, diyabet patogenezinde doğrudan ve dolaylı yollardan hem  $\beta$  hücre yetmezliği hem de insülin direnci üzerinden etkilidir. Demir aynı zamanda yakıt metabolizmasında görev alan dokularda metabolizma regülasyonunda etkilidir, özellikle adipositler organizmadaki demir düzeylerinin sensörü rolündedir. Altta yatan ve henüz tam aydınlatılmamış, oksidatif stres ve hücre içi sinyalizasyon yolları ile adipokinlerin modülasyonunun da aralarında olduğu birçok mekanizmanın varlığı tahmin edilmektedir (76).

Bazı hayvan çalışması modelleri, demir fazlasının değil demir eksikliğinin DPN patogenezinde önemli olduğunu öne sürmektedir. Bir modelde streptozosin etkisiyle diyabetize edilmiş sıçanlarda hafif inflamasyonun ve demir eksikliğinin nöropati riskini artırabileceği gösterilmiştir (69). Leptin eksikliği olan obez ob/ob fareler ve kontrolde ob/+ farelerin incelendiği başka bir modelde fareler yüksek, standart ve düşük demir içerikli diyetler ile beslenmiş, bütün ob/ob farelerde ayaklarda intraepidermal sinir lifi dejenerasyonu, yavaşlamış motor ve duyu sinir iletim hızları, siyatik sinirlerde belirgin nöropati olmaksızın makrofaj ve T-hücre infiltrasyonu gibi bulgular gözlemlenmiş, düşük demir içerikli diyet alan ob/ob farelerin yüksek demir içerikli diyet alanlara göre daha belirgin anormallikleri olduğu saptanmıştır (77). Bu modellerden farklı olarak tip 2 diyabet benzeri, hayvansal obezitenin modellendiği 3 aylık db/db farelerin kullanıldığı bir çalışmada fareler 4 ay boyunca yüksek, standart ve düşük demir içerikli diyetlerle beslenmiş, yüksek demir içeren diyetle beslenen farelerde diğer gruplardakilere göre motor sinir iletim hızında belirgin bir artış gözlemlenmiş, ayrıca glisemik kontrolde ve HbA1c düzeylerinde iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

Demir eksikliği anemisi sebebiyle periferik nöropatisi olan çocuklarda yapılan bir çalışmada tam kan sayımı değerleri ile median duyu sinir iletim hızı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca yaş ile sinir iletim hızları arasında da anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Demir tedavisi alan çocukların periferik nöropati semptomlarında iyileşme olabildiği de gösterilmiştir (78).

Demir eksikliğinin diyabetik nöropati ile ilişkisinin incelendiği bu hayvan çalışmalarından elde edilmiş verilere rağmen literatürde insanlarda bu tarz bir çalışmaya rastlamak zordur. 147 tip 2 diyabet hastasının dahil edildiği, hastaların üçer günlük yemek kayıtlarının yapıldığı, diyabetik polinöropati varlığının Michigan Nöropati Tarama Testi kullanılarak (kesme değeri muayenede 2,5 olarak alınmış) değerlendirildiği bir kesitsel çalışmada diyetle yüksek demir alımı ile MNTT muayene bölümü skoruna göre DPN varlığı arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Çalışmacılar bu durumun hayvan çalışmalarından farklı sonuç vermesine sebep olarak müdahaleli çalışmalar ile kesitsel çalışmaların metodolojik farklarına ek olarak streptozosinle diyabetik yapılmış sıçanlarda tek doz yüksek streptozosin uygulaması sırasında ajanın nonspesifik olarak nörotoksik olabileceği, bu hasarın tamirinde etkili olan bazı enzimlerde demirin kofaktör olarak görev yaptığı göz önünde bulundurulursa demir eksikliğinin bu enzimlerin düzeylerinde ve fonksiyonlarında azalmaya sebep olabileceği, sonuç olarak demir eksikliğinin sıçanlarda bu mekanizma ile nöropatik bulguların belirginleşmesine katkıda bulunabileceğini öne sürmüşlerdir. Başka bir sebep olarak ise ob/ob ve db/db farelerde demir eksikliğine bağlı anemi gelişebildiği, yüksek demir içeren diyetle beslenen db/db farelerde hemoglobinin düzeylerinin 19,4 g/dL; düşük demir içerikli diyetle beslenen db/db farelerin hemoglobinin düzeyinin ise 10,7 g/dL olduğu dikkate alınırsa ekstremitelerde anemiden kaynaklanabilecek bir iskeminin de nöropatik süreçlere katkıda bulunabileceğini vurgulamışlardır (79).

Demire ek olarak DPN gelişiminde etkinliği olduğu düşünölen diğer bazı elementlerin serum ve idrar düzeylerinin DPN hastalarında ve sağlıklı kontrollerde karşılaştırıldığı bir çalışmada; krom, selenyum ve demirin DPN gelişiminde çalışmada incelenen diğer elementlere göre en önemli faktörler olduğu, daha sonrasında kalsiyum, çinko ve bakırın da etkili olduğu, kromun ise hastalığa karşı etkinliğinin daha az olduğu öne sürölmüştür (80).

Avrupalı Tip 2 diyabet hastalarının dahil edildiği bir vaka-kontrol çalışmasında intestinal alım artışına bağlı olarak dokularda demir birikmesi ile karakterize bir hastalık olan hemokromatozisin herediter bir formuna sebep olan, 6. kromozomdaki HFE geninde görölen C282Y mutasyonu ile diyabetik retinopati riski arasında bir ilişki gösterilmiştir (81). Ayrıca bir in-vitro çalışmada, yüksek glukoz konsantrasyonlarında bulunan nöronların demir fazlasına maruz bırakıldıklarında oksidatif strete artma

olduğu gösterilmiştir (82). Ancak farklı bir çalışmada diyabetik retinopatisi olan hastalarda serum magnezyum, demir ve ferritin düzeyleri incelenmiş, hipomagnezemi ile diyabetik retinopati arasında bir ilişki gösterilmiş, ancak demir ve ferritin düzeyleri ile diyabetik retinopati arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (83). Hatta başka bir çalışmada retinopatisi olan diyabetikler, retinopatisi olmayan diyabetikler ve sağlıklı kontroller gruplara ayrılmış, demir ile diyabet veya diyabetik retinopati gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (84).

$\beta$  talasemi hastalarında yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak periferik nöropati insidansının yüksek olduğu, demir fazlasının ve buna bağlı oksidatif stresin nöropati patogenezinde önemli olduğu öne sürülmektedir (85).

Tip 1 diyabet, tip 2 diyabet, obezite ve metabolik sendromda hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar, diyabetik nöropatide düşük düzeyde intranöral inflamasyonun önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Bu modeller insan çalışmalarında da patolojik prensipler olarak doğrulanırlarsa anti-inflamatuvar tedavi stratejileri de DPN'de terapötik bir seçenek olabilecektir. Demir eksikliğinden kaynaklanabilecek bir inflamasyonun insanlarda henüz sistemik bir araştırması mevcut değildir. Klinikte bu durum DPN'de demir eliminasyonu stratejilerinin kullanılmasını sakıncalı kılmaktadır (74).

#### **2.2.3.5. Genetik Faktörler:**

Yakın dönemde bazı şüpheli heterojen genetik lokusların DPN gelişiminde etkinliği olduğunu gösteren çalışmalar yapılmış, bazı prediyabetik hastalarda nöropatik komplikasyonlar görülmüş, öte yandan bazı uzun süreli diyabet hastalarında nöropatik bulgulara rastlanmamıştır. Literatürde genetik faktörlerin DPN ile ilişkisini gösteren çalışmaların sayısı artmaktadır (86).

2019 yılında yapılan bir meta analize göre ACE I>D, MTHFR 1298A/C, GPx-1 rs1050450 ve CAT -262C/T genleri DPN ile ilişkili bulunmuş; MTHFR C677T, GSTM1, GSTT1 ve IL-10 -1082G/A genleriyle DPN arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirtilmiştir (87). Bunların dışında da birçok genin DPN gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Ancak kanıt düzeyinin yükselmesi için çoklu popülasyonlarda ve geniş kohortlarda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır (18).

#### **2.2.4. DPN’de Ağrı Mekanizmaları**

Nöropatik ağrı; somatosensöriyel sinir sisteminde bir lezyon veya hastalığa bağlı olarak hissedilen ağrı olarak tanımlanabilir. DPN hastalarının yaklaşık %30-50’sinde nöropatik ağrı gelişmektedir. Hastaların çoğunluğu ağrıyı stimulus olmadan spontan ayak yanması hissi şeklinde tarif etmektedir. Bazı hastalarda ise hafif sürtme sonrası allodini ve parestezi gibi başka pozitif sensöriyel hisler görülmektedir. Bu pozitif sensöriyel semptomlar genellikle duyu kaybı ile birlikte. Neden bazı DPN hastalarında nöropatik ağrı gelişirken bazılarında gelişmediği henüz tam olarak aydınlatılmamış olsa da genetik faktörler, somatosensöriyel devrelerdeki varyasyonlar, diyabete ve DPN’ye bağlı disfonksiyonun getirdiği psikolojik stres gibi birçok sebebin ağrı gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (88,89).

Diğer birçok nöropatik ağrı bozukluğunda olduğu gibi, diyabetik nöropatik ağrı da kadınlar riskli gruptur. DPN hastalarında niceliksel klinik ve sensöriyel test skorlarına göre bütün gruplarda ağrı görülebilse de nöropati şiddeti nöropatik ağrı prevalansı ile doğrudan ilişkilidir. Kötü glisemik kontrol, böbrek fonksiyonlarında azalma ve yüksek VKİ gibi metabolik faktörler de diyabetik nöropatik ağrı ile ilişkilidir. Bu faktörlerin nöropati gelişimi ile ilişkisi olabileceği düşünülse de bazı faktörlerin duyu nöronlarının hipereksitabiliteleri ve ağrı gelişimi ile doğrudan ilişkili olabileceği düşünülmektedir (18,90).

#### **2.2.5. DPN Sınıflaması:**

Diyabetik nöropatilerin sınıflandırılması Tablo 2.7’de verilmiştir(2,22).

**Tablo 2.7.** Diyabetik hastalarda nöropatilerin sınıflandırılması

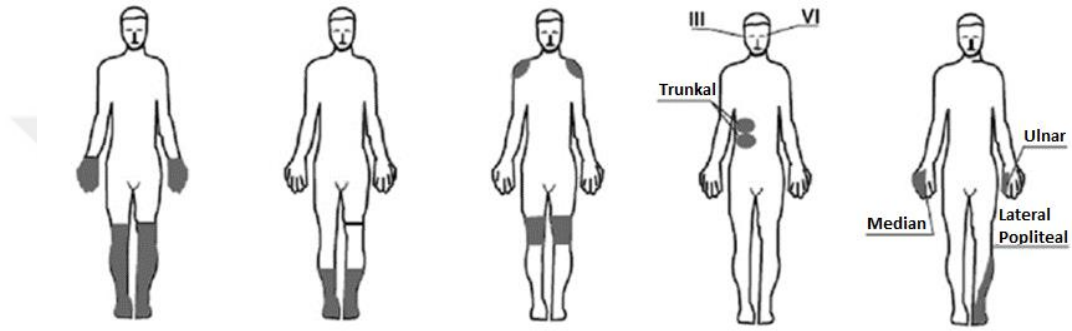
<b>1-Diffüz Nöropati</b>	<b>Distal simetrik polinöropati</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• İnce lif nöropatisi</li><li>• Kalın lif nöropatisi</li><li>• Mikst (ince ve kalın) lif nöropatisi</li></ul>	<b>Otonom Nöropati</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kardiyovasküler otonom nöropati</li><li>• Gastrointestinal otonom nöropati</li><li>• Ürogenital sistem otonom nöropati</li><li>• Sodomotor disfonksiyon</li><li>• Hipoglisemi algılayamama</li><li>• Anormal pupil fonksiyonları</li></ul>
<b>2-Mononöropati</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• İzole kranial veya periferik sinir mononöropatisi (okulomotor, ulnar, femoral, peroneal)</li><li>• Mononöritis multipleks</li></ul>	
<b>3-Radikülopati veya poliradikülopati</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Radikülopleksus nöropatisi (lumbosakral poliradikülopati, proksimal motor amyotrofi)</li><li>• Torasik radikülopati</li></ul>	
<b>4-Diyabete bağlı olmayan nöropati</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati</li><li>• Akut ağrılı ince lif nöropatileri (tedaviye bağlı)</li><li>• Basınç palsileri</li></ul>	

#### **2.2.5.1. Distal Simetrik Periferik Nöropati:**

Distal simetrik periferik nöropati (DSPN), DPN'nin %75'ini oluşturmakta olup en sık görülen alt tipidir. Tip-1 ve tip-2 diyabet hastalarında yaklaşık olarak eşit sıklıkta görülmektedir. Tip2 diyabet hastalarında tanı anında da gelişmiş olabilir. Sebep olduğu ağrı, uyuşma gibi semptomlar hayat kalitesini oldukça bozmakta ve dengesizlik, düşmeler ile travmatik kırıklara yol açmanın yanısıra ayak ülserlerine yatkınlık oluşturarak üzerine eklenen enfektif ve iskemik mekanizmalar ile amputasyonlara yol açarak, ayrıca otonomik tutulumlar neticesinde morbidite ve mortaliteyi oldukça arttırmaktadır (1,2).

Hastaların yarısına yakını asemptomatik olabilir. Bulgu verdiğinde erken dönemde temel olarak ağrı, yanma, karıncalanma gibi dizestezik yakınmalar başlar. Yakınmalar özellikle geceleri kötüleşir. DPN'de duyuşal semptomlar motor semptomlara göre daha ön plandadır. Genellikle de semptomlar alt ekstremiteden ve distalden başlar; 'dying back' fenomenine göre proksimale doğru ilerler. Genellikle ayaklarda başlayan semptomlar hastalık ilerledikçe ellerde de görülmeye başlayarak tipik 'eldiven çorap' tarzı tutulumu sebep olurlar. Ağrı, parestezi, hiperestezi, yanma,

batma, karıncalanma şeklinde pozitif semptomlar ile birlikte uyuşukluk, hissizlik gibi negatif semptomlar da görülmektedir. Bazen hastalar tamamen asemptomatik olup yalnızca detaylı bir nörolojik muayene sonucu tanı alabilirler. Semptomlar, tutulan duyuşal modelitelere göre şekillenir. Örneğin A $\alpha$ / $\beta$  liflerinin etkilendiği kalın lif nöropatisinde vibrasyon, pozisyon ve dokunma duyuları etkilenirken; ince miyelinli A $\delta$  ve miyelinsiz C liflerinin etkilendiği ince lif nöropatisinde özellikle geceleri kötüleşen karakterde ağrı, soğuk ve sıcak algı bozuklukları ortaya çıkmaktadır (Şekil 1.2.)(14,20).



Kalın Lif Nöropatisi	İnce Lif Nöropatisi	Proksimal Motor Nöropati	Akut Mono Nöropati	Bası Palsileri
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duyu kaybı: 0→+ (dokunma, titreşim)</li> <li>• Ağrı: +→+++</li> <li>• Tendon refleksi: N→↓↓↓</li> <li>• Motor defisit: 0→+++</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duyu kaybı: 0→+ (ısı, allodini)</li> <li>• Ağrı: +→+++</li> <li>• Tendon refleksi: N→↓</li> <li>• Motor defisit: 0</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duyu kaybı: 0-→+</li> <li>• Ağrı: +→+++</li> <li>• Tendon refleksi: ↓↓</li> <li>• Proksimal Motor defisit: +→+++</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duyu kaybı: 0→+</li> <li>• Ağrı: +→+++</li> <li>• Tendon refleksi: N</li> <li>• Motor defisit: +→+++</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sinir dağılımında duyu kaybı: +→+++</li> <li>• Ağrı: +→+++</li> <li>• Tendon refleksi: N</li> <li>• Motor defisit: +→+++</li> </ul>

Şekil 2.2. DPN farklı tutulum tipleri

İnce lif nöropatisi klinik manifestasyonu;

- İnce miyelinli A $\delta$  ve miyelinsiz C lifleri etkilenmiştir.
- En baskın semptom yüzeysel, yanıcı veya batıcı-saplanıcı karakterde; genellikle hiperaljezi, dizestezi ve allodinin eşlik ettiği ağrıdır.
- Hipoaljezi ve hissizlik semptomları bir iyileşme değil aksine nöronların geri dönüşümsüz hasarına bağlı oluşmaktadır.

- Sıcak ve soğuk algılama özellikle ayaklarda hissedilen yanma hissi; vazomotor disfonksiyona bağlı kütanöz kan akımı azalması nedeniyle soğuk ayaklar ve terlemede azalma, kuru cilt gibi anormal otonomik fonksiyonlar görülür.
- Motor semptomlar ve DTR'ler normaldir.
- EMG'de anormallik saptanmaz. Cilt biyopsisinde kütanöz sinir lifleri kaybı görülür.
- Klinik olarak 10gr Semmes-Weinstein monofilamanı veya iğne hipoestezisi test edilerek tanı koyulabilir.
- Ayak ülserleri ve dolayısıyla gangren oluşumu ve amputasyonlar için yüksek risk taşır.

Kalın lif nöropatisi klinik manifestasyonu;

- Kalın miyelinli, hızlı iletme sahip olan A $\alpha$  ve A $\beta$  sinir liflerini etkiler.
- Hem duyuşal hem de motor sinir liflerini etkileyebilir.
- Hafif dokunma, vibrasyon ve pozisyon duyu kaybı (genellikle ilk etkilenen duyu vibrasyondur)
- ENMG'de anormal SİÇ bulguları
- Anormal DTR'ler mevcuttur. Aşil tendonunda kısalma ile pes ekinus deformitesi görülebilir.
- Semptomlar bastığı yeri hissetmeme gibi hafif olabileceği gibi bazı hastalarda distal kas zaafiyetiyle birlikte topuk veya parmak ucunda yürüyememe görülebilir.
- Cilt kan akışı artar ve sıcak ayaklar ile yanma hissi sık görülür.
- Hastalar düşme, kırıklar veya nöro-osteo-artropati (eklem erozyonları; farkına varılmamış, tekrarlayan, küçük fraktürler; kemikte demineralizasyon bozukluklarına bağlı ayakta ödem, sıcaklık artışı ve şekil bozuklukları ile karakterize Charcot nöroartropatisi) gibi komplikasyonlar geliştirmeye daha yatkındırlar.

DPN hastalarının çoğunda mikst etkilenim mevcut olup hem ince hem kalın lif nöropatisi özellikleri taşımaktadır. Klinik bulguların çoğunlukla birlikte görüldüğü bildirilmiştir. İnce ve kalın lif nöropatilerinin temel farkları tablo 2.8'de, yatakbaşı muayene yöntemleri tablo 2.9'da verilmiştir.

**Tablo 2.8.** Diyabetik distal simetrik polinöropati semptom ve bulguları

	<b>İnce Lif Nöropatisi</b>	<b>Kalın Lif Nöropatisi</b>
Etkilene sinir lifleri	İnce miyelinli A $\delta$ ve miyelinsiz C lifleri	A $\alpha$ ve A $\beta$ miyelinli lifler
Fonksiyon	Nosisepsiyon, kaba dokunma, termal duyu, otonomik işlevler	Pozisyon, vibrasyon, hafif dokunma
Semptomlar	Hiperaleji, hiperestezi, allodini	Uyuşma, karıncalanma, dengesizlik
Ağrı	Yanııcı- batıcı ağrı, elektrik çarpması şeklinde ağrı	Derinden gelen ağrı
Otonomik fonksiyonlar	Azalmış terleme, kuru cilt	Normal
Ayaklar	Azalmış kan akışı, soğuk	Artmış kan akışı, sıcak
Motor muayene	Normal	Normal veya distal el veya ayak kaslarında zayıflık
DTR	Normal	Azalmış veya yok
Tanısal Test	Biyopsi: kütanöz sinir lif dansitesinde azalma Korneal konfokal mikroskopi: Korneal subbazal sinir dansitesi azalması Kantitatif duyu testleri: Sıcak ve soğuk duyarlılığı ve ağrı algısının azalması	EMG: Anormal SİÇ bulguları Vibrasyon duyusu kaybını değerlendirmek için kantitatif duyu testleri
Klinik sonuçlar	Yanııcı-batıcı ağrı, ayak ülserlerine yatkınlık ile amputasyon riskinde artış	Bozulmuş denge, düşme ve travmatik kırıklar, Charcot artropatisi

**Tablo 2.9.** DSPN yatakbaşı muayene yöntemleri

<b>Duyu Modalitesi</b>	<b>Sinir Lifi</b>	<b>Muayene</b>
Vibrasyon	A $\beta$ (kalın)	128 Hz diyapozon
Ağrı(pinprick)	C (ince)	Neuro-tips
Basınç	A $\alpha$ ve A $\beta$ (kalın)	10g monofilaman
Hafif dokunma	A $\alpha$ ve A $\beta$ (kalın)	Pamuk
Soğuk	A $\delta$ (ince)	Soğuk diyapozon

### 2.2.5.2. Otonom Nöropati:

Diyabetik otonomik nöropati, sık olmasına karşın en az tanınan ve en az anlaşılan diyabet komplikasyonlarından biridir. Otonom sinir sistemi vücutta tüm organ ve sistemleri inerve eder ve nöropatik tutulum bir ve/veya birçok organ ve sistemde otonomik disfonksiyona yol açarak klinik veya subklinik semptomlara sebep olur. Özellikle kardiyovasküler otonomik nöropati mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir (91). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğinin 2020



Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı Tedavi ve İzlem Klavuzuna göre otonomik nöropatiler tablo 2.10'da verilmiştir(1).

**Tablo 2.10.** Diyabetik otonomik nöropati

<p><b>1) Kardiyak otonom nöropati</b> (<i>kardiyak denervasyon sendromu</i>): Kardiyovasküler refleksleri etkiler. Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak mortalite ile ilişkilidir. Erken dönemde sıklıkla asemptomatiktir. Derin inspiryumda kalp hızı değişkenliği azalmıştır.</p> <p>a) Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir b) <b>Disritmiler</b> (sıklıkla istirahat taşikardisi) görülebilir c) <b>Ortostatik hipotansiyon</b> (ayağa kalkınca kalp hızında değişiklik olmaksızın, KB sistolik 20, diyastolik 10 mmHg düşer) d) Egzersiz toleransında azalma e) Sessiz (ağrısız) Mİ görülebilir f) Ani ölüm görülebilir</p> <p><b>3) Genitoüriner nöropati</b> a) Erektile disfonksiyon b) Retrograd ejakülasyon ve infertilite c) Kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü, ağrılı cinsel temas d) Mesane disfonksiyonu (nörojen mesaneye bağlı inkontinens, infeksiyon)</p> <p><b>5) Otonom sudomotor disfonksiyon:</b> Ter bezlerinin sempatik aktivitesinin azalması ile ilişkilidir. Aşağıdaki sorunlar görülebilir: a) <b>Anhidroz:</b> Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığı b) <b>Gustator terleme</b> (<i>santral hiperhidroz</i>): Özellikle yemekten hemen sonra göğsün üst kısmı, boyun ve yüzde ortaya çıkan terleme ve vazodilatasyon (<i>flushing</i>) c) <b>Sıcağa tahammülsüzlük</b> d) <b>Cilt kuruluğu</b></p>	<p><b>2) Gastrointestinal nöropati:</b> Gastrointestinal traktüsün bir ya da birkaç bölgesi tutabilir. En sık rastlanan sorunlar; a) <b>Özofagus dismotilitesi</b> (<i>yutma güçlüğü</i>) b) <b>Mide boşalması gecikir</b> (<i>gastroparezi</i>) c) <b>Motilite azalır</b> (<i>yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı, kusma görülebilir</i>) d) <b>Alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir</b> (<i>Brittle diyabet: Gastroparezinin de katkısı ile tekrarlayan hipo ve hiperglisemiler nedeniyle diyabet regülasyonu bozulur</i>) e) <b>Konstipasyon</b> (<i>kolon atonisi</i>) f) <b>Fekal inkontinens</b> g) <b>Gece diyareleri</b> h) <b>Kolesistit, safra çamuru</b> (<i>safr kesesi atonisi</i>)</p> <p><b>4) Hipogliseminin farkına varamama</b> (<i>hypoglycemia unawareness</i>): Hipoglisemiye kontr-regülatuar hormon (<i>epinefrin, glukagon</i>) yanıtı körelir.</p> <p><b>6) Pupiller disfonksiyon:</b> Pupillomotor fonksiyonun bozulmasından kaynaklanır. Karanlıkta pupilla çapı genişleyemez. Bazen de pupilla ışığa yanıt vermezken mesafeye yanıtının korunduğu görülür (<i>Argyll Robertson belirtisi</i>). Bu durumda pupillalar çoğu kez miyotiktir.</p>
--	--

### 2.2.5.3. Mononöropatiler veya Fokal Nöropatiler:

Diyabetik hastalarda mononöropatiler veya fokal nöropatiler vaskülit ve sinirlerin maruz kaldığı iskemi nedeniyle oluşmaktadır. Normal popülasyona göre diyabetik hastalarda fokal nöropatiler 3 kat daha fazla görülmektedir (92). Akut

başlangıçlı, ağrılı ve hızlı progresyon gösteren semptomları olup genellikle birkaç hafta veya ay içerisinde kendi kendini sınırlarlar (93). Tutulan sinirlere göre nöropati tipleri tablo 2.11’de verilmiştir (1).

**Tablo 2.11.** Diyabetik mononöropatiler veya fokal nöropatiler

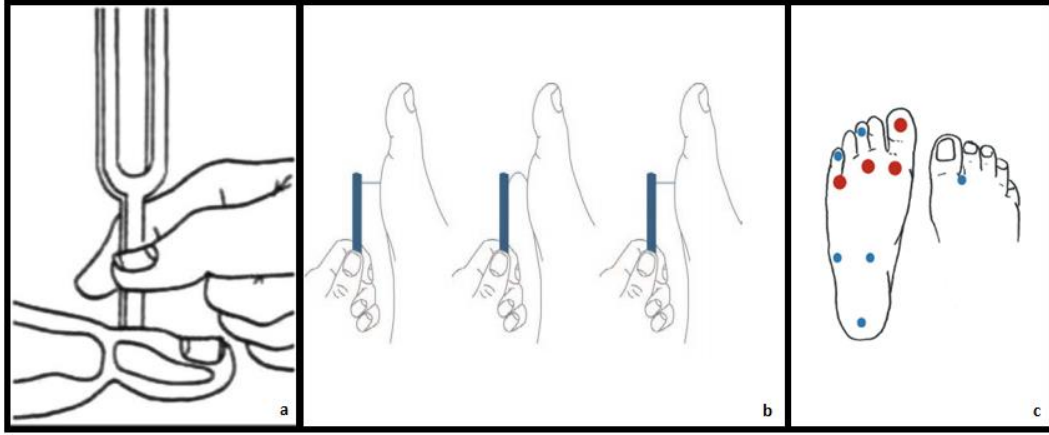
<p><b>1) Kranial mononöropatiler:</b> Kafa çiftlerinden 3., 4., 6. veya 7. sinirler tutulabilir. En sık görüleni, 3. sinir felcidir. Tek taraflı gözde ağrı, diplopi ve pitoz ile karakterizedir, pupilla fonksiyonları korunmuştur.</p> <p><b>3) Mononeuritis multiplex:</b> 2 veya daha fazla periferik sinirin akut veya subakut, asimetrik sensörimotor paralizisi</p> <p><b>5) Pleksopati:</b> Brakiyal ve lumbosakral pleksusların tutulumuna bağlı, ekstremitelere yayılım gösteren ağrılara neden olur</p>	<p><b>2) Periferik mononöropati</b> (<i>median, ulnar, radial, femoral, peroneal</i>)</p> <p><b>4) Radikülopati:</b> Sinir köklerinin tutulumuna bağlı, bant tarzında yayılım gösteren torakal, abdominal veya trunkal ağrılara neden olur (<i>lumbosakral radikülopati, proksimal motor amyotrofi, torasik radikülopati</i>).</p>
--	--

#### 2.2.6. DPN Taraması

American Diabetes Association (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2020 yılı Diyabet ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem klavuzuna göre Tip 1 diyabetik hastaların tanıdan 5 yıl sonra başlamak üzere tip 2 diyabetik hastaların ise tanı anından başlayarak diyabetik nöropati için yılda en az 1 kez klinik muayene ve testler ile değerlendirmesi önerilmektedir (1,94). Nöropati semptomları gösteren prediyabet hastalarının da taranması önerilmektedir (22).

Yıllık tarama için uygulanacak testlerin hızlı, güvenilir ve kolay uygulanabilir olması gerekmektedir. Bu amaçla kullanılacak birçok yöntem bulunmaktadır. Örneğin 10gr monofilaman testi nöropati taramasında kullanılabilir. 10 gr monofilaman testinin (Şekil-1.3) önemi ayak ülseri gelişim riskinin saptanması konusunda yüksek sensitiviteye sahiptir (95). Benzer olarak 128 Hz diyapozon vibrasyon duyusu değerlendirmesi için kullanılabilir. Monofilaman veya diyapozon kadar yüksek sensitiviteye sahip olmasa da derin tendon reflekslerinin ölçümü de nöropati taramasında kullanılması gereken bir yöntemdir. DPN taraması için bu gibi

linik testler ve semptom sorgulamalarını içeren klinikte kolay uygulanabilir tarama araçları geliştirilmiştir.



**Şekil 2.3.** DPN taramasında vibrasyon duyu testi ve monofilaman testi Periferik duyu kaybının nörolojik muayenesi a: 128 Hz diapozon kullanılarak yapılan titreşim testi b: 10 g Semmes-Weinstein monofilaman testi c: monofilaman testi yapılması tavsiye edilen 10 bölge

#### **2.2.6.1. DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) Nöropatik Ağrı Anketi:**

DN4 Nöropatik ağrı anketi; biri şikayetlerin sorgulanması (görüşme) biri ise muayene bulgularını içeren 2 bölümden oluşan bir tarama aracıdır (96). 2005 yılında Bouhasseria ve 2012 yılında Spallone ile arkadaşların yaptığı validasyon çalışması ile DN4 Nöropatik Ağrı anketinin, ağrılı diyabetik nöropati için hem tarama hem de tanı için yararlı ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (96,97). Daha sonra Türkçe versiyonunun da validasyon çalışmaları yapılmış ve Türkçe DN4 Nöropatik Ağrı anketinin ağrılı diyabetik nöropati tanı ve taramasında uygulanabilecek etkili bir araç olduğu belirtilmiştir(98,99).

2 bölümden oluşan, toplam 4 soruluk DN4 Anketinin ilk bölümü şikayetlerin sorgulamasını içeren görüşme bölümü olup birinci soru ağrının karakteriyle (yanma hissi, ağrı veren soğukluk hissi, elektrik şokları) ilgili olup ikinci soru ağrılı alandaki parestezi/dizestezi semptomlarıyla (karıncalanma, çivi-iğne batması, uyuşma, kaşıntı) ilgilidir. İkinci bölüm muayene bulgularını içermekte olup üçüncü soru duyu kaybın (dokunma hipoestezisi, iğne hipoestezisi) değerlendirmesini dördüncü soru ise ağrının fırçalama ile uyarılabilirliğini yani allodiniyi değerlendirmektedir. Her bir parametre

1 puan olup 10 üzerinden toplam 4 ve üzeri puan %86 sensitivite ve %89,9 spesifite ile nöropatik ağrıyı göstermektedir (96). DN4-görüşme kısmından 3 ve üzerinde puan %84 spesifite, %80 sensitivite ile; total DN4 için 10 puan üzerinden 4 veya fazlası puan %92 spesifite, %84 sensitivite ile diyabetik nöropatiyi göstermektedir (97).

#### **2.2.6.2. Michigan Nöropati Tarama Testi=MNTT (Michigan Neuropathy Screening Instrument=MNSI):**

1994 yılında Feldman ve arkadaşları, diyabetik distal simetrik polinöropatinin erken tanısı için 2 basamaklı pratik bir değerlendirme aracı geliştirerek nöropati taramasında kullanılabileceğini önermişlerdir (100). Birçok çalışma ile bu önerilen tarama testinin güvenilirliği ve kullanılabilirliği test edilerek validasyonu yapılmıştır (101,102). MNTT 2 bölümden oluşmakta olup ilk kısmı hastanın şikayetleriyle ilgili olup cevapları evet veya hayır olan kısa sorulardan oluşmakta, hastanın verdiği cevaplara göre puanlama yapılmaktadır. İkinci kısımda ise fizik muayene bulguları doktor tarafından değerlendirilmekte ve nicel bir değerlendirme sağlamak için standart bir puanlama sistemi kullanılmaktadır. Birçok dile çevrimi ve validasyon çalışmaları yapılan testin Türkçe validasyonu 2020 yılında Doktor Reyhanioğulları ve arkadaşları tarafından yapılmış ve anket kısmını içeren ilk bölümden en az 4 puan (%40 sensitivite, %92 spesifisite ile), fizik muayene bulgularını içeren ikinci kısımdan ise en az 2,5 puanın (%61 sensitivite, %97 spesifite ile) nöropati tanısı için gerekli olduğu bildirilmiştir (103).

#### **2.2.7. Diyabetik Nöropati ve ENMG incelemeleri**

Diyabetik nöropati, diyabetik hastalarda diğer etiyolojilerin yokluğunda periferik sinir disfonksiyonudur. Sinir disfonksiyonu ile ilgili çeşitli bulgular ve semptomlar olması tanıyı kuvvetlendirir. Sinir iletim çalışmalarında alt ekstremitelerde sinir iletim hızı, motor sinir amplitüdüleri ve duyu sinir amplitüdülerinde anormallik olması destekleyici kanıt olarak değerlendirilmektedir. Hastaların çoğunda anamnez, muayene, monofilaman, diapozon gibi basit klinik testler tanı koymak için yeterli olmaktadır (22). İnce lif nöropatisi için sıcak-soğuk algılama ile birlikte iğne batma hissi değerlendirilir; kalın lif nöropatisi için 128hz diapozon kullanılarak vibrasyon duyusu değerlendirilir. Tanıda elektrofizyolojik testler; motor nöropatinin ön planda

olması, hızlı seyir veya asimetrik nöropati varlığı dışında rutinde önerilmemektedir (1,2).

Klinik dışında, araştırma amaçlı incelemelerde doğrulanmış DPN tanısı için genellikle objektif testlerde anormallik gösterilmesi gerekmektedir. Bu testler ise genellikle sinir iletim çalışmaları bulguları ya da iletim çalışmasında bulgu olmaması durumunda iletim çalışmaları ince lif fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılmadığı için ince lif bulgularının başka şekillerde gösterilmesidir. Sinir iletim çalışmalarında alt ve üst ekstremitelerde duyu ve motor sinirler üzerinde yüzeysel uyaran ve yanıt ölçümü teknikleri kullanılmaktadır. Azalmış amplitüd, azalmış sinir iletim hızı ve uzamış F yanıtları DPN hastalarında sinir iletim çalışması bulguları arasında sayılabilir. Motor amplitüdüdeki değişimler genellikle duyu liflerdekileri takip eder. Alt ekstremitede bulgulara üst ekstremiteye göre -DPN sinir boyu ile doğrudan ilişkili olduğu için- daha önce rastlanır (104).

Diyabetik ince lif nöropatisinde ise iletim çalışmalarında olduğu gibi klinik muayene de neredeyse normaldir. İnce lif DPN tanısında altın standart, punch biyopsi ile intraepidermal nöral lif dansitesinin (IENFD) ölçülmesidir. Bu yöntem invaziv olduğu için genellikle araştırmalarda kullanılır, rutinde nadiren gerekir (105).

### **2.2.8. DPN Tedavisi**

DPN hem en sık rastlanan diyabet komplikasyonu hem en yaygın nöropati tipi hem de morbiditenin, diyabetik ayağın ve nihai olarak amputasyonun en sık sebebidir. Üstelik DPN hastalarının %20-30'u nöropatik ağrı yaşamaktadır. Nöropatik ağrının yaşam kalitesine ve sağlık giderlerine de ciddi etkileri vardır. Birçok yönden ağır klinik sonuçları olan DPN'nin tedavisi oldukça güç bir tıbbi durumdur. Henüz kanıtlanmış efektif bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Literatür hem önleyici tedavi hem oluşan hasarı geri döndürücü tedavi hem de ağrı azaltımına yönelik tedavi modaliteleri konusunda kısıtlı görünmektedir (106).

DPN tedavisi 3 temel açıdan incelenmelidir.

- Spesifik patofizyolojik mekanizmaları hedef alan tedaviler
- Ağrı yönetimi ve semptomatik tedaviler
- Progresyonun önlenmesi ve komplikasyonların tedavisi

### 2.2.8.1. Spesifik Patofizyolojik Mekanizmaları Hedef Alan Tedaviler:

#### 2.2.8.1.1. Glisemik ve Metabolik Kontrol

DCCT/EDIC (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) çalışması, sıkı glisemik kontrolün tip 1 DM hastalarında DPN başlangıcını ve prognozunu dikkate değer bir şekilde geciktirdiğini göstermiştir (107).

11,140 tip 2 diyabetik hasta katılımlı ADVANCE çalışmasında rutin glukoz kontrolü ile daha sıkı glukoz kontrolü arasında ortalama 5 yıllık takip süresi sonunda DPN açısından anlamlı fark saptanmamıştır (108). Buna karşın bazı araştırmalarda tip 2 diyabette sıkı glisemik kontrolün DPN gelişiminde önemli olduğunu gösteren veriler elde edilmiştir. Örneğin, görece daha küçük bir hasta grubu ile Japonya’da yapılan bir çalışmada, erken başlangıçlı tip 2 DM hastalarında sıkı insülin tedavisinin DPN’de sinir iletim çalışmaları (SİÇ) gibi birkaç parametrede daha iyi değerlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (109). Güncel olarak, kontrolsüz tip 2 DM hastalarından ve zeminde nöropatisi olan hastalardan oluşan iki kohort üzerinde yapılan bir çalışmada, 2 yıl sonunda HbA1c düzeylerinin normale yakın düzeylere döndürüldüğü hastalarda kalın lif ve ince lif nöropatisi ile ilgili parametrelerde olumlu değişikliklere rastlanmıştır. Ayrıca özellikle tip 2 DM hastalarında hiperglisemi dışındaki metabolik sendrom bileşenleri, hiperlipidemi, kronik inflamasyon, insülin direnci gibi faktörler de DPN gelişiminde etkili olduğu için, bu faktörler üzerinde etkili tedavilerin nöropati prognozunu geciktirebileceği düşüncesi giderek kuvvetlenmektedir (18).

Glisemik ve metabolik kontrolün yanında egzersiz ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalarda, anlamlı kilo kaybı olmamasına rağmen egzersizin intraepidermal sinir lifi yoğunluğunu artırdığının gösterilmesi, egzersiz yapmanın sinir hasarını önlemede ve/veya oluşan hasarın iyileşmesinde rol oynayabileceğini vadetmektedir. Ayrıca düzenli egzersizin nöropatik ağrı kontrolünde de yeri olduğu düşünülmektedir (110,111).

### 2.2.8.1.2. Oksidatif Stres

Bazı çalışmalar, hipergliseminin periferik sinirler gibi diyabet komplikasyonlarına hassas dokularda oksidatif strese sebep olduğunu, DPN hastalarında oksidatif stresi gösteren süperoksit ve peroksinitrit iyonları gibi belirteçlerde artış, antioksidan düzeylerinde düşüş olduğunu göstermiştir (112). Bu sebeple oksidatif stresi düşürmeyi hedefleyen terapiler tavsiye edilmektedir. Terapötik ajanlar arasında aldoz redüktaz inhibitörleri,  $\alpha$ -lipoik asit,  $\gamma$ -linolenik asit, benfotiamin ve protein kinaz C inhibitörleri sayılabilir (14). Oksidatif strese karşı mevcut tedavi modaliteleri tablo 2.12’de verilmiştir.

**Tablo 2.12.** Oksidatif strese karşı tedavi hedefleri

<b>Oksidatif strese karşı tedavi hedefleri</b>		
<b>Tedavi</b>	<b>Mekanizma</b>	<b>Klinik düzelmeler</b>
<b><math>\alpha</math>-lipoik asit:</b>	Antioksidan özelliği olması ve redoks modüle edici, tiol yenileyici özellikleri	Mikrosirkülasyonda düzelme, nöropatinin pozitif semptomlarının normale geri dönmesi
<b>Benfotiamin:</b>	Transketolaz aktivasyonu aracılığı ile dokularda AGE birikiminde azalma	B6 ve B12 vitamini tedavileri ile birlikte kullanıldığında peroneal sinir iletim hızı ve titreşim duyusunda düzelme
<b>Aldoz redüktaz inhibitörleri:</b>	Poliol yolağına giden glukoz miktarını azaltarak dokuda früktoz ve sorbitol birikiminin inhibisyonu	Nöropati semptomlarında, sinir iletim hızında, titreşim hissinde düzelme
<b>Protein kinaz C inhibitörleri</b>	Anjiyojenik, vazokonstriktif ve kemotaksik sitokin üretiminin engellenmesi	Nöropati semptomlarında, sinir iletim hızında düzelme
<b>Metilkobalamin, metilfolat ve piridoksin fosfat</b>	Peroksinitrit ve süperoksit miktarlarında azalma ve glutatyon seviyelerinin normale dönmesi, endojen nitrik asit sentaz üzerindeki etkileri sayesinde mikrovasküler dolaşımında iyileşme	Nöronal hasarda azalma, aynı zamanda duyu sinir iletiminde ve cilt sinir lif dansitesinde iyileşme

$\alpha$ -lipoik asit:  $\alpha$ -lipoik asit önemli bir intramoleküler redüksiyon sistemidir. Sitrik asit siklusunda pirüvat dehidrogenaz ve ketoglutarat dehidrogenaz enzimlerinin kofaktörüdür. Lipofilik antioksidan özellikleri ve serbest radikaller ile reaksiyon vermesi sayesinde DPN’de terapötik etkinlik göstermektedir (113).

1999 yılında yapılan çok merkezli, randomize kontrollü çiftkör Aladin III çalışmasında nöropati semptom skorlamasında anlamlı farklılık saptanmasa da ciddi bir yan etki oluşturmadığı ve diyabetik nöropati tedavisinde kullanılabileceği öne



sürülmüştür. Daha sonra 2006 yılında yapılan Sydney 2 çalışmasında ise günde tek doz 600mg alfa lipoik asit tedavisinin plaseboya göre total nöropati semptom skorlarına göre değerlendirilmede %48 daha üstün olduğu gösterilmiş ve kar/zarar oranına göre optimal doz olduğu belirtilmiştir (114). 2011 yılında hafif-orta seviye nöropati hastaları üzerinde daha geniş katılımlı ve takip süresi daha uzun planlanarak yapılan; çok merkezli, randomize kontrollü, çift-kör Nathan 1 çalışmasında, 4 yıllık takip süresince günde 600mg alfa lipoik asit tedavisinin etkinlik ve güvenilirliği araştırılmıştır. Hedeflenen sonuçlara erişilememiş olsa da nöropatik yakınmalarda ve prognozda klinik olarak anlamlı bir etkisi olduğu ve toleransın iyi olduğu gösterilmiştir (115).

**Benfotiamin:** Deneysel DPN modellerinde hücre içi tiamin düzeylerini artırarak AGE oluşumunu engellediği gösterilen bir ajandır. 2012 yılında tip-1 diyabetik hastalar üzerinde yapılan randomize kontrollü klinik çalışmada 24 ay 300mg/gün dozunda kullanımı sonucunda periferik sinir fonksiyonunda ya da ölçülebilen serum belirteçlerinde anlamlı bir değişim gözlenmemiştir (116).

**Aldoz redüktaz inhibitörleri:** Poliol yolundaki etkileri düşünüldüğünde aldoz redüktaz inhibitörlerinin DPN tedavisinde yeri olacağı beklenmektedir, ancak 1980'den beri yapılan çok sayıdaki çalışmaya rağmen ilaçların piyasaya sürülmesini sağlayacak kanıt düzeyine ulaşamamıştır (18). Yine de epalrestat Japonya'da DPN tedavisinde kullanılmaktadır. Öncesinde yapılan birçok kontrolsüz çalışma sonrasında yapılan bir kontrollü klinik çalışmada epalrestatin özellikle sıkı glisemik kontrolü olan ve mikroanjyopati hasarı az olan ( $HbA1c < 9\%$  ve bazal median motor sinir ileti hızı  $> 40m/s$  olan) vakalarda plasebo grubuna göre DPN'nin halihazırdaki semptomlarını hafiflettiği (median motor ileti hızında küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık, ekstremitelerde uyuşma hissi, duyuşsal anormallikler ve kramplarda anlamlı farklılık) ve prognozu geciktirdiği gösterilmiştir (117).

#### 2.2.8.1.3. Büyüme Faktörleri

Literatürde; DM'de nöral büyüme faktörü (Neural Growth Factor, NGF) ve ona bağımlı substance-p ve kalsitonin geni ilişkili peptid (Calcitonin gene-related peptide, CGRP) düzeylerinde azalmalar görüldüğü ve bu durumun ince lif fonksiyonunda klinik bozulmalarda etkisi olduğu kanısı giderek kuvvetlenmektedir. NGF üzerinden



modellenen terapötik yaklaşımlar henüz klinik olarak anlamlı bir sonuç vermemiştir, ancak çalışma tasarımlarının bu durumda etkisi olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. NGF tedavileri duyu ve otonom nöropatilerde umut vaat etmektedir (14).

DPN patogeneğinde vasa nervorumun etkilenmesinin söz konusu olması araştırmacılara vasküler endotelial büyüme faktörünün (vascular endothelial growth factor, VEGF) terapötik kullanımının uygun olabileceğini düşündürmüştür, bu konuda yapılan hayvan çalışmalarında sinir fonksiyonunda iyileşme olduğu gösterilmiştir. Bu konuda insan kas dokusu üzerindeki çalışmalar halen sürmektedir (14).

Adacık neogenezi ilişkili peptid (Islet Neogenesis Associated Protein, INGAP) sayesinde diyabetik hayvanlarda yeni adacık oluşumu ve öglisemi sağlanabilmektedir. Ayrıca hayvan deneylerinde INGAP peptidi tedavisi sonrası termal hipoaljezide ciddi düzelme gösterilmiştir. Bu ajanlar insanda tip 1 DM hastalarında C-peptid salgısında artma ve tip 2 DM hastalarında glisemik kontrolde düzelme sağlamıştır. Ancak bu tedavilerin insanda DPN gelişimine etkileri konusunda literatür yetersizdir (14).

Son olarak hepatosit büyüme faktörü (hepatocyte growth factor, HGF) konusunda insan çalışmaları devam etmektedir. HGF'nin anjiyojenik, antiapoptotik ve nörotropik etkileri olduğu düşünülürse, tedavide çok yönlü bir seçenek olarak umut vaat ettiği söylenebilir (14).

#### 2.2.8.1.4. İmmünterapi

İnsan serumunda bazı otoantikorların nöronlardaki epitoplarla etkileşime girdiği ve DPN'de rolü olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Örneğin diyabet hastalarında monosialogangliozid antikor (anti-GM1 antikor) pozitif olan vakalarda motor predominant nöropati insidansının %12 olduğu gösterilmiştir (118). Özellikle bir çalışmada diyabetlilerde kronik inflamatuvar poliradikülönöropati (chronic inflammatory polyradiculoneuropathy: CIDP), vaskülit ve monoklonal gammopatinin 11 kat artmış riski olduğu gösterilmiştir (119). Son veriler, antinöronal antikorların sadece biyobelirteç değil aynı zamanda nörotoksin olduklarını göstermektedir. Bu sebepten dolayı bazı CIDP'li veya otoantikorların gösterildiği vakalarda IVIG ve/veya steroid tedavilerinin etkili olduğu öne sürülebilir (14).

### 2.2.8.2. Nöropatik Ağrı Yönetimi:

DPN hastalarında ağrı, yönetimi ve kontrolü zor bir olgudur. DPN ağrı hastalarının sağlık tesisi başvuruları diğer DPN hastalarından daha fazladır. Buna rağmen DPN kaynaklı kronik ağrı, hastalarda sıklıkla belgelenmemiş (%12,5) ve genellikle tedavi başlanmamış (%39,5) durumdadır (120). Ayrıca ağrı yönetiminde psikolojik bulguların erken tespiti çok önemlidir. Çalışmalar nosiseptif ağrıya göre nöropatik ağrının psikolojik yükünün daha fazla olduğunu, hastaların daha şiddetli bir rahatsızlık deneyimlediğini göstermiştir. Hastalarda bu sebeplerden dolayı azalmış fiziksel aktiviteden ve hareketten, artmış halsizlikten ve sosyal hayatlarında negatif etkilerden yakınma görülür. Ağrı tedavisi, uyku ve günlük aktivite düzeyinin değerlendirildiği yaşam kalitesi ölçeklerine ciddi katkıda bulunmaktadır (121,122).

Ağrıya karşı farmakolojik tedavi seçenekleri arasında antikonvülzanlar, antidepresanlar, opioidler, antiaritmikler, cannabinoidler, aldoz redüktaz inhibitörleri, protein kinaz C inhibitörleri,  $\alpha$ -lipoik asit, transketolaz aktivatörleri (tiaminler) ve çeşitli topikal tedaviler (analjezik ajanlar, anestetik ajanlar, klonidin, kapsaisin) sayılabilir. Non-farmakolojik yaklaşımlar arasında ise kızılötesi ışın tedavileri, ayakkabı mıknatısları, egzersiz, akupunktur, transkütanöz sinir stimülasyonu, medulla spinalis stimülasyonu, biofeedback, bilişsel davranışçı psikoterapi, cerrahi dekompresyon ve intratekal baklofen uygulaması gibi seçenekler mevcuttur (123) . DPN kaynaklı nöropatik ağrıda tedavi seçenekleri ile Toronto Konsensus algoritması Tablo 2.13. (124) ve Tablo 2.14'te (125) verilmiştir.

**Tablo 2.13.** Semptomatik DPN kaynaklı ağrıda tedavi ve doz seçenekleri ile yan etkiler

<b>Semptomatik DPN kaynaklı ağrıda tedavi ve doz seçenekleri ile yan etkiler</b>			
<b>İlaç Sınıfı</b>	<b>Ajan</b>	<b>Doz</b>	<b>Yan etkiler</b>
<b>Trisiklik antidepressanlar</b>	Amitriptilin	50-150 mg 1*1	Uyku hali, baş dönmesi, ağız kuruluğu, taşikardi
	Nortriptilin	50-150 mg 1*1	Konstipasyon, üriner retansiyon, bulanık görme
	İmipramin	25-150 mg 1*1	Konfüzyon
	Desipramin	25-150 mg 1*1	
<b>Selektif serotonin gerialım inhibitörleri</b>	Paroksetin	40 mg 1*1	Uyku hali, baş dönmesi, terleme, bulantı, anoreksi
	Sitalopram	40 mg 1*1	İshal, erektil disfonksiyon, tremor
<b>Selektif noradrenalin gerialım inhibitörleri</b>	Duloksetin	60 mg 1*1	Bulantı, uyku hali, baş dönmesi, anoreksi
	Venlafaksin	150-225mg 1*1	Bulantı, baş dönmesi, uyku problemleri, ağız kuruluğu
<b>Antiepileptikler</b>	Gabapentin	300-1200 mg 3*1	Uyku hali, baş dönmesi, konfüzyon, ataksi
	Pregabalin	50-150 mg 3*1	Uyku hali, baş dönmesi, ödem, ağırlık artışı
	Karbamazepin / okskarbazepin	200 mg'ye kadar 4*1	Baş dönmesi, uyku hali, bulantı, lökopeni
	Topiramet	400 mg'ye kadar 1*1	Uyku hali, baş dönmesi, ataksi, tremor
<b>Opioidler</b>	Tramadol	50-100 mg 2*1	Bulantı, kabızlık, uyku hali
	Oksikodon (kontrollü salım)	10-30 mg 2*1	Uyku hali, bulantı, kabızlık
<b>Topikal tedaviler</b>	Kapsaisin	%0,0075 4*1	Lokal irritasyon
	Lidokain	%0,04 1*1	Lokal irritasyon
<b>Enjeksiyonlar</b>	Botulinum toksini		

**Tablo 2.14.** DPN kaynaklı ağrıda Toronto Konsensusu algoritması

<b>DPN kaynaklı ağrıda Toronto Konsensusu algoritması</b>			
<b>Birinci basamak</b>	$\alpha 2\delta$ agonistleri (pregabalin veya gabapentin)	SNRI (duloksetin)	Trisiklik antidepresanlar
<b>Ağrı kontrolünün yetersiz olması veya kontraendikasyon varlığında;</b>			
	↓	↓	↓
<b>İkinci basamak</b>	Trisiklik antidepresanlar veya SNRI	Trisiklik antidepresanlar veya $\alpha 2\delta$ agonistleri	SNRI veya $\alpha 2\delta$ agonistleri
<b>Ağrı kontrolü hala yetersizse;</b>			
	↘	↓	↙
<b>Üçüncü basamak</b>	Opioid tedavisi ile kombine edilir.		

### 2.2.8.3. Tedavide Nutrisyonel Faktörlerin İlişkisi

Daha önce de belirtildiği gibi günümüzde en önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiş olan diyabet hastalığının en sık görülen ve oldukça yüksek morbidite ve mortaliteye sebep olan komplikasyonu DPN'dir. Sıkı glisemik kontrol dışında halen etkin ve kanıtlanmış önleyici veya küratif bir tedavisinin olmaması, DPN'nin hastalık modifiye edici özelliği olan yeni faktörlerinin belirlenmesini tedavide yeni bir strateji geliştirmek adına gerekli kılmaktadır (79). Bu sebeple özellikle son yıllarda nonfarmakolojik ve nutrisyonel faktörlerin nöropati etiyopatogenezinde, tedavisinde, semptomlar üzerinde ve semptomatolojik tedavide etkileri daha detaylı araştırılmaktadır.

DPN patogenezi ile ilgili bilgi birikimimiz arttıkça, altta yatan moleküler yolları hedefleyen yeni deneysel tedavi seçenekleri ortaya çıkmıştır. Bu hedef yollardan biri olan oksidatif stresin serbest radikallerin üretim ve eliminasyonu arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklandığı, tip 1 ve tip 2 diyabette de ROS seviyelerinde artış olduğu bilinmektedir. Antioksidan özelliği olan maddelerin nöropati gelişimini yavaşlatma ve geri döndürme konusunda etkinliği günümüzün popüler araştırma konularındandır. Ayrıca nöroprotektif bazı bileşikler de DPN tedavilerinde kullanılabilir. Besinlerde doğal olarak bulunabilen bazı bileşiklerin antioksidan ve nöroprotektif özelliklerinin olması, bu bileşiklerin veya

besinlerin DPN’de önleyici ve sinir hasarını geri döndürücü tedavi stratejilerinde kullanılabileceğini düşündürmekte, eldeki veriler genellikle vaka bazında, kanıt düzeyi düşük veriler olsa da bu konuda yapılan bazı çalışmalar umut verici görünmektedir (37).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Çalışma vaka-kontrollü kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya Kasım 2020 ile Mart 2021 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji polikliniğine nöropatik yakınmalar ile veya başka şikayetlerle başvuran, en az 5 yıl önce tip1 DM veya yılı fark etmeksizin tip2 DM tanısı almış olan, OAD ve/veya insülin ile tedavi edilen 60 diyabetik hasta ve hasta grubuyla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, nöropatik yakınma dışı belirtilerle polikliniğe başvuran, diyabet tanısı veya nöropatiye sebep olabilecek herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 60 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) dahil edilmiştir.

Çalışmamız 09.12.2020 tarihinde Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı 1365 sayılı kararıyla onay almıştır (EK-1). Çalışmamız Helsinki deklarasyonunda belirtilen iyi hekimlik uygulamaları uyarınca yapılmış ve tüm gönüllüler çalışma süreçleri hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları alınmıştır.

#### Çalışmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

##### Dahil edilme kriterleri;

##### Hasta grubu;

- ADA kriterlerine göre DM tanısı almış olmaları (en az 5 yıllık tip1 DM, yılı farketmeksizin tip2 DM)
- 18-60 yaş arasında olmaları
- Nöropatiye sebep olabilecek başka bir hastalığı, madde veya ilaç kullanımı olmaması
- Son 6 ay içerisinde Fe, B12, folat replasmanı kullanmamış olması
- Gastrointestinal sistem operasyonu geçirmemiş olması

### **Kontrol grubu;**

- 18-60 yaş arasında olmaları
- Nöropatiye sebep olabilecek başka bir hastalığı, madde veya ilaç kullanımı olmaması
- Son 6 ay içerisinde Fe, B12, folat replasmanı kullanmamış olması
- Gastrointestinal sistem operasyonu geçirmemiş olması

### **Dışlama kriterleri;**

- Diyabet dışında başka bir nedenle ilişkili (herediter, toksik, inflamatuvar) nöropati varlığı
- Multiple skleroz, Parkinson hastalığı, demans gibi nörodejeneratif hastalık varlığı
- Hipo-hipertiroidi öyküsü
- Kalp pili, intrakardiyak defibrilatörü olanlar, beyin stimulatörü olanlar
- Malignite, paraneoplastik süreçler, monoklonal gammopati tanısı olanlar
- İmmüsupresan, steroid veya hormonoterapi alan hastalar
- Gebe ve emziren kadınlar
- Kronik alkol kullanımı olan hastalar

## **3.2. ÇALIŞMA SÜREÇLERİ**

Çalışma öncesinde yapılacak olan tüm işlemler anlatılarak gönüllülere ekte sunulan bilgilendirilmiş onam formları imzalatıldı (EK-3). Gönüllülerin anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı; yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara-alkol kullanımı, kadın gönüllüler için menopoz bilgileri kaydedildi. Katılım ve dışlama kriterlerine göre kriterlere uymayan gönüllüler çalışmaya alınamadı. Hasta grubu için diyabet süresi, kullanmakta olduğu ilaçlar, ek ilaçları, aile öyküsü sorgulandı. Tüm hastalara Michigan Nöropati Tarama Testi (EK-6) ve DN4 Nöropatik Ağrı Anketi (EK-7) yapıldı. Tüm katılımcıların açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, demir, demir bağlama, ferritin, transferrin saturasyonu, serum vitamin b12, folat, tiroit fonksiyon testleri, tam kan sayımı, CRP düzeyleri kaydedildi. Tiroit fonksiyon testlerine göre hipo-hipertiroidisi olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm

gönüllülere Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği Nörofizyoloji Laboratuvarında sinir iletim çalışmaları yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun, elde edilen verileri ve kan tetkikleri elektrofizyolojik inceleme verileri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Kan Tetkiki Analizi: Çalışmaya katılan gönüllülerden en az 12 saat açlık sonrası sabah 08:00-10:00 saatleri arasında brakial venden kan örneği alındı.

### **3.3. KULLANILAN TESTLER VE ÖLÇEKLER**

#### **3.3.1. DN4 Nöropatik Ağrı Anketi**

Toplam 4 sorudan oluşan DN4 nöropatik ağrı anketinde ilk iki soru hastanın şikayetleriyle ilgili olup ağrı karakteri ve ağrı ilişkili semptom sorgulamasını içermektedir. Soruların alt seçenekleri vardır ve her bir seçenek 1 puan olarak hesaplanır. İkinci bölüm ise muayene bulgularını içermekte olup dokunma hipoestezisi, iğne hipoestezisi ve fırçalama ile allodini değerlendirilmiş, her pozitif bulgu için 1 puan verilmiştir. Diyabetik nöropati tanısı için eşik değer toplam 10 üzerinden 4 puan olarak kabul edilmiştir (97).

#### **3.3.2. Michigan Nöropati Tarama Testi (MNTT)**

MNTT testi 2 bölümden oluşmakta olup ilk bölümde hastaya 15 soru sorulmuştur. 4. soru dolaşım bozukluğu ve 10. Soru genel astenin belirtisi olduğu için skorlamada yer almamıştır. 7. Ve 13. Sorulara 'hayır' yanıtı 1 puan; diğer sorulara 'evet' yanıtı 1 puan olarak değerlendirilmiştir. 4 veya üzerinde puan alan hastalar nöropati olarak değerlendirilmiştir. 2. Bölümde ise ayak fiziksel görünümü, cilt kuruluğu, kallus formasyonu, enfeksiyon, çatlak, Charcot ayağı gibi deformiteler değerlendirilerek normal görünüm 0 puan, anormallikler 1 puan olarak değerlendirilmiştir. Ülserasyon varlığı için ekstra 1 puan verilmiştir. Derin tendon reflekslerinden aşıl refleksi, refleks çekici ile hasta rahat ve oturur pozisyonda iken ayak pasif olarak hafif dorsifleksiyona getirildikten sonra tendona vurularak değerlendirilmiştir. Normal DTR 0 puan, azalma 0,5 puan, DTR'lerin alınamaması 1 puan olarak değerlendirilmiştir. Vibrasyon duyusunun değerlendirilmesinde 128Hz diyapozon ile her iki ayak başparmağı distal falanksından ölçülen vibrasyon süreleri, testi uygulayıcı hekim ile kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Hastanın gözlerini



kapatması istenerek bahsi geçen noktalara diyapozon yerleştirilerek titreşimin bittiği zamanı belirtmesi istenmiştir. Eğer hekim vibrasyonun bitişini, hasta titreşimin bittiğini belirttikten 10 saniyeden daha kısa süre sonra hissediyorsa vibrasyon duyusu normal (0 puan) olarak değerlendirilmiş, 10 saniyeden uzun olması durumunda azalmış (0,5 puan), hastanın titreşimi hiç hissetmesi durumunda ise vibrasyon duyusu yok (1 puan) olarak değerlendirilmiştir. Duyusal incelemede Semmes-Weinstein 10 gr monofilaman testi kullanılmış ve hasta supin pozisyonda iken filaman başlangıçta 4-6 kez dikey şekilde ayak başparmağı dorsumuna hafifçe bastırılarak uygulanmıştır. Ardından ayak başparmağı tırnak yatağı ve distal interfalangeal eklem arasında gerçekleştirilmiştir. Monofilaman ayak başparmağına dokunmadan doğrudan ve kısa süreli (<1 sn) basınçla uygulanmıştır. Filaman büküldüğünde, 10 gramlık kuvvet uygulanmış olur. Hastaya gözleri kapalı iken, filamanı hissedip/hissetmediği sorulmuş, 10 uygulamadan 8'ine doğru yanıt normal (0 puan); 1-7 doğru yanıt azalmış duyu (0,5 puan) ve hiç doğru yanıtı duyu yokluğu (1 puan) olarak değerlendirilmiştir. MNNT ikinci bölüm değerlendirilmesi sağ ve sol alt ekstremiteler için ayrı ayrı puanlanarak 2,5 ve üzerinde puan alan hastalar diyabetik nöropati olarak değerlendirilmişlerdir.

### 3.3.3. Elektrofizyolojik İncelemeler

Elektrofizyolojik incelemeler Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği Elektrofizyoloji Laboratuvarında, Nihon Kohden MEB-9200K Elektronöromiyografi cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Gönüllülerin işlem sırasında deri sıcaklığı 31-33°C derece aralığında olup olmadığı kontrol edilerek sinir iletim çalışmaları yapılmıştır. Vücut sıcaklığı düşük olan vakalarda iletim çalışması deri sıcaklığının inceleme koşullarına gelmesi sağlandıktan sonra yapılmıştır. Rutin sinir iletim çalışmasında dominant el median, ulnar, radial ve sağ alt ekstremiteler peroneal ve posterior tibial sinirlerin distal motor latans (DML), motor iletim hızı (MİH) ve birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) değerleri ölçülmüştür. Bu sinirlere ait minimal F dalga latansı (FDL) belirlenmiştir. Duyu iletim çalışmalarında dominant elde parmak-bilek segmentinde median, ulnar ve radial sinir; alt ekstremitelerde bilateral sural sinir duyu iletimlerinde duyu sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) amplitüdü ve duyu iletim hızı (DİH) kaydedilmiştir. Uyarım amacıyla 100 µs darbe süresiyle bipolar, keçeden yapılmış yüzeysel elektrodlar

kullanılmıştır. Kayıtlama için yüzeyel bar elektrotları, kullanılmıştır. Toprak elektrodu stimulyasyon ve kayıt noktaları arasına yerleştirilmiştir. Motor ve duyu iletim çalışmalarında amplitüdüler tepeden tepeye genlik farkı hesaplanarak belirlenmiştir. Duyu iletimlerinde latans izoelektrik hattan sapmanın gerçekleştiği ilk nokta baz alınarak değerlendirilmiş ve başlangıç (onset) latansı kullanılmıştır.

Motor iletim çalışmalarıında sweep speed (süpürme hızı) 5 msn/cm olup 20-10.000 Hz bant geçiren filtre aralığı kullanılmıştır. Sensitivite (hassasiyet) 1-10 mV/cm' dir. Üst ekstremite dominant elde median, ulnar, radial; alt ekstremitede peroneal ve posterior tibial sinir motor iletimi çalışılırken, yüzeyel elektrotlardan aktif elektrot, kasın en şişkin kısmının üstüne (median sinir için abduktör pollisis brevis, ulnar sinir için de abduktör digiti quinti, radial sinir için ekstansör indicis proprius ,peroneal sinir için ekstensor digitorum brevis ve posterior tibial sinir için abduktör hallusis kası), pasif elektrod ise tendona yerleştirilerek, kayıtlar alınmıştır. Median sinirin distal stimulyasyonu kayıt elektrodundan yaklaşık 5cm uzaklıkta, palmaris longus tendonu ile fleksör karpi radialis kası arasından bilek kıvrımı hizasından, proksimal stimulyasyonu antekübital bölgede dirsek hizasında brakial arter pulsasyonunun ulnar bölgesinden verilmiştir. Ulnar sinirin distal stimulyasyonu kayıt elektrodundan yaklaşık 5 cm uzaklıkta, fleksör carpi ulnaris tendonunun radial bölgede bilek hizasından, proksimal stimulyasyonu dirsek sulkusu seviyesinden verilmiştir. Radial sinir motor iletim çalışması ekstansör indisis proprius kasından kayıtlarla, radyal sinirin distalde ön kol ve dirsek arasından, proksimalde spiral oluk proksimalinden uyarılması ile gerçekleştirilmiştir.

Peroneal sinir distal stimulyasyonu ekstansör digitorum brevis (EDB) kası üzerinden yüzeyel kayıt elektroduyla, yaklaşık 8cm proksimalinde ayak bileği hizasında medial ve lateral malleol arasında mesafenin ortasından ve proksimal stimulyasyonu dizde kaput fibulanın hemen lateralinden yapılmıştır. Posterior tibial sinir distal stimulyasyonu, kayıt elektrodundan yaklaşık 10 cm proksimalde medial malleolün arkasından, proksimal stimulyasyonu dizde popliteal fossanın orta-medialinden yapılmıştır.

Yüzeyel stimülatör ile supramaksimal uyarı verilmiştir. Stimulus ile akım arttırılmasına rağmen, amplitüdün artmadığı nokta maksimal uyarım şiddeti uyarım olarak kabul edilmiştir. Maksimal uyarımın %25 üstü ise supramaksimal uyarım

olarak kabul edilmiştir. Elde edilen BKAP'ın izoelektrik hattın ayrıldığı nokta başlangıç noktası olarak kabul edilmiştir ve latans bu noktadan ölçülmüştür. BKAP amplitüdü tepeden tepeye ölçülmüştür. Üst extremitede median ve ulnar sinir için bilek kıvrımı hizasından, peroneal sinir için ayak bileğinde medial lateral malleol ortasından posterior tibial sinir için medial malleol arkasından uyararak F-yanıt çalışması yapılmıştır. Kayıt ve referans elektrotları, her sinir için yukarıda tanımlanan bölgelere yerleştirilmiştir. Uyarım sırasında stimulatör katodunun proksimalde olmasına dikkat edilmiştir. Her iki sinir için en az 8 veya 10 uyarı verilerek elde edilen yanıtlardan, minimum latanslı olan alınmıştır. Hassasiyet 0.2 mv/cm olarak belirlenmiştir, 20-10.000 Hz aralığında bant geçiren filtre kullanılmış olup süpürme hızı 10 ms/cm olarak alınmıştır.

Duyu iletiminde süpürme hızı 1 ms/cm olup bant geçiren filtre aralığı 20-2.000 Hz olarak kullanılmıştır. Uyarı darbe süresi 100  $\mu$ s, hassasiyet 10–50  $\mu$ V/cm olarak belirlenmiştir. Duyusal iletim çalışmalarında, rutin laboratuvar testi olarak ortodromik metod kullanılmıştır. Median sinir için 2. parmaktan, ulnar sinir için 5. parmaktan verilen uyarılarla, bilek kıvrımında motor uyarım distal noktasından kayıt alınmıştır. Radial sinir duyu iletimi için enfiye çukuru üzerine kayıt elektrodu yerleştirilmiş ve kayıt elektrodunun yaklaşık 12 cm proksimalinden stimülasyon verilmiştir. Sural sinir duyu iletimi için dış malleol arkasında yerleştirilen yüzeysel kayıt ile kayıt elektrodunun yaklaşık 14 cm proksimalinden baldır posterolateralinden sural sinir trasesi üzerinde yapılan uyarım ile gerçekleştirilmiştir.

Sinir ileti incelemeleri laboratuvar değerlerimize göre median sinir motor ileti incelemelerinde distal latans, 4 ms ve altı, amplitüd değeri 5 milivolt (mV) ve üzeri, sinir ileti hızı 50 m/s ve üzeri; duyu iletimlerinde amplitüd 12 mV ve üzeri, sinir ileti hızı 50 m/s ve üzeri normal olarak kabul edilmiştir. Ulnar sinir motor ileti incelemelerinde distal latans, 3,4 ms ve altı, amplitüd değeri 5 mV ve üzeri, sinir ileti hızı 50 m/s ve üzeri; duyu iletimlerinde amplitüd 8  $\mu$ V ve üzeri, sinir ileti hızı 50 m/s ve üzeri normal olarak kabul edilmiştir. Radial sinir motor ileti incelemelerinde distal latans, 3,4 ms ve altı; amplitüd değeri 4 mV ve üzeri, sinir ileti hızı 50 m/s ve üzeri; duyu iletimlerinde amplitüd 10  $\mu$ V ve üzeri, sinir ileti hızı 50 m/s ve üzeri normal olarak kabul edilmiştir. Posterior tibial sinir distal latans 6 ms ve altı, amplitüd değeri 4 mV ve üzeri, sinir ileti hızı 40 m/s ve üzeri normal kabul edilmiştir. Peroneal sinir

motor iletiminde distal latans 5,6 ms ve altı; amplitüd değeri 2 mV ve üzeri, sinir ileti hızı 40 m/s ve üzeri normal kabul edilmiştir. Sural sinir duyu iletimlerinde 5  $\mu$ V ve üzeri amplitüd değeri ve 40 m/s ve üzeri hız normal olarak kabul edilmiştir. F latansları üst ekstremitelerde 32 m/s'yi alt ekstremitelerde 52 m/s'yi aşmadığı sürece normal olarak değerlendirilmiştir.

### **3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Kolmogrov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. İkili gruplara göre normal dağılan verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız iki örnek t testi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn testi ile incelendi. Normal dağılan veriler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson korelasyon katsayısı ve normal dağılmayan veriler arasındaki incelenmesinde Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanıldı. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama  $\pm$  s. sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde kategorik verilerse frekans (yüzde) olarak sunuldu. Önem düzeyi  $p < 0,050$  olarak alındı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olarak seçilen toplam 60 diyabetik hasta ve 60 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Diyabetik hasta grubunda ortalama yaş  $52,2 \pm 8,0$  iken kontrol grubunda  $49,7 \pm 8,3$  olup gruplara göre yaş ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,051$ ). Diyabetik hasta grubunda 31 erkek hasta, 29 kadın hasta mevcuttur. Kontrol grubunda ise 29 erkek, 31 kadın hasta mevcut olup gruplara göre cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,050$ ).

Gruplara göre boy(cm) ve ağırlık(kg) ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla  $p=0,177$ ;  $p=0,263$ ). Gruplara göre vücut kitle indeksi (VKİ  $\text{kg/m}^2$ ) ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,04$ ). Hasta grubunun ortalaması  $30,0 \text{ kg/m}^2$  iken kontrol grubunun ortalaması  $27,9 \text{ kg/m}^2$  olarak elde edilmiştir. Hasta grubunun VKİ'si kontrol grubundan yüksek saptanmıştır.

Diyabetik hasta grubundaki 29 kadın hastanın 24'ünün, sağlıklı kontrol grubundaki 31 kadın hastanın ise 23'ünün postmenopozal dönemde olduğu belirlenmiş olup menopoz dönemindeki kadın gönüllülerin ortalama postmenopozal dönem takip zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,604$ ).

Gruplara göre sigara ve alkol kullanımının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,050$ ). Sigara içen diyabetik hastalar ile sigara içen kontrol grubu verileri karşılaştırıldığında paket\*yıl olarak toplam sigara tüketim miktarları diyabetik hasta grubunda ortalama  $6,8 \pm 11,3$  paket-yıl; kontrol grubunda ise  $7,7 \pm 11,6$  paket-yıl olarak hesaplanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,584$ ).

Diyabetik hasta grubunun özellikle metformin kullanımı detaylı bir şekilde sorgulanmış ve geçmiş kullanım süreleri ile miktarları not edilmiştir. Hastaların kullandıkları metformin dışı anti-diyabetik tedaviler ise şu şekilde değerlendirilmiştir. Hastaların %43,3'ü ek olarak veya yalnızca subkutan insülin tedavisi almakta olduğu görüldü. Kullanılan diğer oral antidiyabetik ilaçlar incelendiğinde 12 hasta gliklazid, 14 hasta vildagliptin, 6 hasta sitagliptin, 1 hasta saksogliptin, 1 hasta linagliptin, 5

hasta empagliflozin, 5 hasta dapagliflozin, 1 hasta akarboz, 1 hasta glimepirid, 1 hasta pioglitazon kullanmaktaydı. Hastalarımızın 3 tanesinin daha önceden DPN teşhisi mevcuttu ve 2'si alfa lipoik asit; 1 hasta pregabalın kullanmaktaydı.

Bulgular Tablo 4.1'de verilmiştir.

**Tablo 4.1.** Gruplara göre yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, menopoz süresi, sigara ve alkol kullanımı ve sigara kullanım miktarının karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	Test istatistiği	p
Yaş (yıl)	52,2 ± 8,0 54,5 (22,0 - 60,0)	49,7 ± 8,3 51,0 (25,0 - 60,0)	U=1430	0,051
Boy (cm)	165,6 ± 10,7 165,0 (138,0 - 190,0)	168,1 ± 9,1 165,5 (150,0 - 188,0)	U=1543	0,177
Ağırlık (kg)	82,0 ± 16,1 80,5 (42,0 - 120,0)	78,8 ± 14,9 79,5 (52,0 - 118,0)	t=1,125	0,263
VKİ kg/m <sup>2</sup>	30,0 ± 5,9 29,0 (16,5 - 41,6)	27,9 ± 5,1 27,4 (16,4 - 41,1)	t=2,079	<b>0,040</b>
Menopoz (yıl)	6,9 ± 4,1 6 (1 - 18)	6,1 ± 3,5 6 (1 - 13)	t=0,274	0,604
Sigara Kullanım Süresi Paket (20 adet)*gün*yıl	6,8 ± 11,3 0,0 (1,0 - 45,0)	7,7 ± 11,6 0,0 (0,0 - 44,0)	t=0,418	0,584
Cinsiyet				
Erkek	31 (51,7)	29 (48,3)	$\chi^2=0,133$	0,715
Kadın	29 (48,3)	31 (51,7)		
Sigara kullanımı				
Var	21 (35)	19 (31,7)	$\chi^2=0,150$	0,699
Yok	39 (65)	41 (68,3)		
Alkol kullanımı				
Var	3 (5)	5 (8,3)	---	0,717 <sup>F</sup>
Yok	57 (95)	55 (91,7)		

$\chi^2$ : Ki-kare test istatistiği, F: Fisher's Exact testi, t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum), frekans (yüzde)

Çalışmaya katılan 60 hastanın 57'sinin (%95'i) tip-2 DM, 3'ünün (%5) tip-1 DM olduğu ve diyabetik hastaların %63,3'ünün ailesinde de diyabet öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Diyabetik hastaların takip süreleri ortalama 9,6 ± 6,7 yıl olup 3 tane yeni tanı tip-2 diyabet hastası da çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta grubu içerisinde antidiyabetik ilaç kullanım verileri incelendiğinde 47 hastanın metformin kullandığı veya daha önce kullanmış olduğu; 26 hastanın subkutan insülin tedavisi aldığı tespit edildi. Hastalar ortalama 5,9 yıl boyunca 850mg/gün ile 2000mg/gün arasında değişen dozlarda metformin kullanmışlardır. Hastaların toplam almış olduğu metformin dozlarının kümülatif etkisini değerlendirmek için günlük kullanım miktarı ile kullandığı yılın çarpımı hesaplanarak bir metformin toplam kullanım ölçütü elde edilmiştir.

Hasta grubunun kan tetkiklerinde ortalama HbA1c değeri  $9,2 \pm 2,6$  olarak tespit edilmiş olup ortalama açlık kan şekeri  $183,7 \pm 81,8$ mg/dL olarak ölçülmüştür. Bulgular Tablo 4.2’de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Hasta grubunda diyabet tipi, hastalık takip süresi, aile öyküsü varlığı, metformin kullanım verileri ve HbA1c ile açlık kan şekeri verileri

	Frekans (n)	Yüzde (%)
Diyabet tipi		
Tip 1	3	5
Tip 2	57	95
Ailede diyabet öyküsü		
Var	38	63,3
Yok	22	36,7
	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)
Diyabet takip süresi (yıl)	$9,6 \pm 6,7$	8,0 (0,0 - 28,0)
Metformin dozu (mg/gün)	$1718,3 \pm 631,2$	2000,0 (0,0 - 2000,0)
Metformin kullanım süresi (yıl)	$5,9 \pm 5,1$	4,0 (0,0 - 20,0)
Metformin toplam kullanım (mg/gün*yıl)	$11463,3 \pm 10098,6$	8000,0 (0,0 - 40000,0)
HbA1c (%)	$9,2 \pm 2,6$	8,4 (6,5 - 15,4)
Açlık kan şekeri (mg/dL)	$183,7 \pm 81,8$	157,0 (75,0 - 429,0)

Diyabetik hasta grubu içerisinde metformin kullanım dozu, süresi ve kümülatif kullanım miktarı ile kanda HbA1c, vitamin B12, folat ve ferritin değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilememiştir ( $p>0,050$ ). Bulgular Tablo 4.3’te verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Diyabetik hasta grubu içerisinde metformin kullanım dozu, süresi ve kümülatif kullanım miktarı ile kanda HbA1c, vitamin B12, folat ve ferritin değerleri arasındaki ilişki değerlendirilmesi

		Metformin kullanım dozu(mg/gun)	Metformin kullanım süresi(yıl)	Metformin toplam kullanım doz*yıl
HbA1c (%)	r	-0,097	0,123	0,127
	p	0,460	0,350	0,332
Ferritin (µg/L)	r	-0,151	-0,225	-0,211
	p	0,249	0,084	0,106
Folat (ng/mL)	r	0,130	0,109	0,135
	p	0,322	0,406	0,304
Vitamin B12 (ng/L)	r	-0,186	-0,156	-0,185
	p	0,156	0,235	0,157

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Çalışmaya katılan tüm diyabetik hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına ENMG incelemesi yapılmıştır. Laboratuvarımızda kabul edilen ENMG normal verilerine göre hasta grubu değerlendirildiğinde hasta grubunun %43,3'ünde (26 hastada) nöropati tespit edilmiştir. Nöropati tespit edilen hastaların %80'inde sensörimotor mikst tip periferik nöropati saptanmıştır. %4'ünde sensöriyel mikst tip periferik nöropati ve %16'sında sensöriyel aksonal tipte periferik nöropati tespit edilmiştir. Bulgular Tablo 4.4'te verilmiştir.

**Tablo 4.4.** ENMG'ye göre DPN varlığı ve nöropati subtiplerinin dağılımı

	Frekans (n)	Yüzde (%)
ENMG'ye göre DPN tanısı		
Nöropati saptanan hastalar	26	43,3
Nöropatisi olmayan hastalar	34	56,7
DPN hastaların ENMG'ye göre subtip incelemesi		
Sensörimotor mikst tip	20	80,0
Sensöriyel aksonal tip	4	16,0
Sensöriyel mikst tip	2	4,0

Diyabetik hasta grubu içerisinde ENMG verilerine göre DPN saptanan ve saptanmayan hastaların DM tipi açısından verileri incelendiğinde nöropati saptanan hastaların %11,5'u tip-1 diyabetik; %88,5'u tip-2 diyabetik hastalardır. ENMG'ye göre nöropati saptanmayan hastaların %100'ü tip-2 diyabetik hastalar olup tip-1



diyabetik tüm hastalarda nöropati bulguları saptanmıştır. Tip-1 diyabetik hasta popülasyonumuzun küçük olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir ( $p>0,050$ ). Bulgular Tablo 4.5'te verilmiştir.

**Tablo 4.5.** ENMG'ye göre DPN saptanan hastaların DM tipinin karşılaştırılması

DM tipi	ENMG'ye göre DPN değerlendirilmesi		p
	DPN saptanan hastalar	DPN saptanmayan hastalar	
Tip 1	3 (11,5)	0 (0)	0,076
Tip 2	23 (88,5)	34 (100)	

\*Fisher's Exact testi

Çalışmaya katılan diyabetik hastaların yapılan ENMG incelemesine göre DPN saptanan ve saptanmayan hastaların hastalık takip süreleri, metformin kullanımları ile serum vitamin B12, folat, ferritin değerleri ve HbA1c ile açlık kan şekeri verilerinin karşılaştırılmasında hastaların diyabet hastalık takip süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,001$ ). ENMG'ye göre DPN saptanan hastaların takip süresi ortancası 13,0 yıl iken nöropati saptanmayan hastaların takip süresi ortancası 6,5 yıl olarak elde edilmiştir. ENMG'ye göre DPN saptanan hastaların HbA1c ortancası %9,1 iken nöropati saptanmayan hastaların HbA1c ortancası %7,8 olarak elde edilmiş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,009$ ). ENMG'ye göre DPN saptanan hastalar ile nöropati saptanmayan hastaların açlık kan şekeri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,46$ ).

ENMG'ye göre DPN saptanan hastaların ferritin ortancası 42,5  $\mu\text{g/L}$  iken nöropati saptanmayan hastaların ferritin ortancası 35,5  $\mu\text{g/L}$  olarak elde edilmiş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,006$ ).

ENMG'ye göre DPN saptanan hastalar ile nöropati saptanmayan hastaların serum vitamin B12 ve folat ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,692$  ve  $p=0,649$  sırasıyla). ENMG'ye göre DPN saptanan ve saptanmayan hasta gruplarına göre metformin dozu (mg/gün), kullanım süresi (yıl) ve kümülatif kullanım miktarı (günlük doz\*kullanım yılı) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,33$ ;  $p=0,198$ ;  $p=0,234$  sırasıyla).

Bulgular Tablo 4.6'da verilmiştir.

**Tablo 4.6.** ENMG verilerine göre DPN saptanan ve saptanmayan hasta gruplarının diyabet takip süresi, metformin kullanımı, HbA1C, açlık kan şekeri ve serum vitamin B12, ferritin, folat değerlerinin karşılaştırılması

	ENMG verilerine göre DPN değerlendirilmesi						Test istatistiği	p
	DPN saptanan hastalar			DPN saptanmayan hastalar				
	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. (min. - maks.)			
Diyabet takip süresi (yıl)	12,8 $\pm$ 6,9	13,0 (1,0 - 28,0)	7,1 $\pm$ 5,5	6,5 (0,0 - 20,0)	U=226	<b>0,001</b>		
Metformin dozu (mg/gün)	1603,8 $\pm$ 748,6	2000,0 (0,0 - 2000,0)	1805,9 $\pm$ 519,3	2000,0 (0,0 - 2000,0)	U=395	0,330		
Metformin kullanım süresi (yıl)	7,1 $\pm$ 5,7	6,0 (0,0 - 20,0)	5,1 $\pm$ 4,5	4,0 (0,0 - 15,0)	U=356	0,198		
Metformin doz (mg)*yıl	13419,2 $\pm$ 11071,8	10950,0 (0,0 - 40000,0)	9967,6 $\pm$ 9173,0	8000,0 (0,0 - 30000,0)	U=362,5	0,234		
HbA1c (%)	10,0 $\pm$ 2,7	9,1 (6,6 - 15,4)	8,6 $\pm$ 2,4	7,8 (6,5 - 15,4)	U=268	<b>0,009</b>		
Ferritin ( $\mu$ g/L)	83,4 $\pm$ 104,2	42,5 (4,0 - 442,0)	72,9 $\pm$ 107,2	35,5 (4,0 - 483,0)	U=256	<b>0,006</b>		
Folat (ng/mL)	12,2 $\pm$ 3,5	12,0 (6,0 - 19,0)	13,1 $\pm$ 6,0	12,0 (5,0 - 39,0)	U=411,5	0,649		
Folat (ng/mL)	369,5 $\pm$ 104,0	342,0 (180,0 - 571,0)	356,9 $\pm$ 113,6	318,0 (234,0 - 771,0)	U=415,5	0,692		
Açlık kan şekeri (mg/dL)	214,8 $\pm$ 88,5	203,0 (75,0 - 429,0)	159,9 $\pm$ 68,6	130,5 (91,0 - 334,0)	U=392,5	0,460		

U: Mann-Whitney U test istatistiği

Çalışmaya katılan diyabetik hastaların yapılan ENMG incelemesine göre DPN saptanan ve saptanmayan hastaların DN4 Nöropatik ağrı anketi ve MNTT verilerinin karşılaştırılması incelendiğinde ENMG'ye göre DPN saptanan hastaların DN4-1.bölüm (7 puan üzerinden nöropatik yakınmaların değerlendirildiği bölüm) ortancası 4,0; DN4-2.bölüm (3 puan üzerinden muayene bulgularının değerlendirildiği bölüm) ortancası 1,5 iken ENMG'ye göre nöropati saptanmayan hastaların DN4-1.bölüm ortancası 3,0 olarak; DN4-2.bölüm ortancası 0,0 olarak elde edilmiş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p=0,008$  ve  $p<0,001$  sırasıyla) . DN4-toplam puanı (10 puan üzerinden) ENMG'ye göre DPN saptanan hastaların ortancası 5,0 iken ENMG'ye göre nöropati saptanmayan hastaların ortancası 3,0 olarak elde edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ).

ENMG'ye göre DPN saptanan hastaların MNTT-1(nöropatik yakınmaların incelendiği anket bölümü) ortalaması 6,3; MNTT-2(muayene bulgularını içeren bölüm) ortancası 4,0 iken ENMG'ye göre nöropati saptanmayan hastaların MNTT-1 ortalaması 4,1; MNTT-2 ortancası 1,3 olarak elde edilmiş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,003$  ve  $p<0,001$  sırasıyla). ENMG'ye göre DPN saptanan hastaların MNTT total ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Pozitif olanların ortalaması 10,5 iken negatif olanların ortalaması 5,5 olarak elde edilmiştir. Bulgular Tablo 4.7'de verilmiştir.

**Tablo 4.7.** Diyabetik hasta grubunda ENMG verilerine göre nöropatisi olan ve olmayan grupların DN4 Nöropatik Ağrı anketi ve MNTT skorlarının karşılaştırılması

	ENMG'ye göre DPN değerlendirilmesi				Test istatistiği	p
	Nöropati saptanan hastalar		Nöropatisi olmayan hastalar			
	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)		
DN4-1.bölüm	4,1 $\pm$ 1,9	4,0 (0,0 - 7,0)	2,7 $\pm$ 1,9	3,0 (0,0 - 6,0)	U=267	<b>0,008</b>
DN4-2.bölüm	1,4 $\pm$ 1,3	1,5 (0,0 - 3,0)	0,3 $\pm$ 0,6	0,0 (0,0 - 2,0)	U=222,5	<b>&lt;0,001</b>
DN4 toplam	5,5 $\pm$ 2,4	5,0 (0,0 - 10,0)	3,0 $\pm$ 2,2	3,0 (0,0 - 7,0)	U=204,5	<b>&lt;0,001</b>
MNTT-1	6,3 $\pm$ 2,9	6,0 (1,0 - 12,0)	4,1 $\pm$ 2,5	4,0 (0,0 - 8,0)	t=3,157	<b>0,003</b>
MNTT-2	4,2 $\pm$ 2,2	4,0 (1,0 - 10,0)	1,5 $\pm$ 1,1	1,3 (0,0 - 5,0)	U=95	<b>&lt;0,001</b>
MNTT total	10,5 $\pm$ 4,2	9,5 (4,0 - 18,0)	5,5 $\pm$ 3,1	5,5 (1,0 - 13,0)	t=5,22	<b>&lt;0,001</b>

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

Çalışmaya katılan her hastaya DN4 Nöropatik Ağrı Anketi ile Michigan Nöropati Tarama Testi (MNTT) uygulanmıştır. Michigan Nöropati Tarama Testi (MNTT) verileri değerlendirildiğinde diyabetik hasta grubunun MNTT 1. kısımda nöropatik yakınmaları değerlendiren anket skoru ortalaması 5,03; MNTT-2. kısımda nöropati muayenesi değerlendirme skoru ortalaması 2,66 olarak elde edilmiştir. MNTT-1. Kısım değerlendirmesinde 4 ve üzeri puan nöropati lehine değerlendirilmekte olup hastaların %65'inin (39 hasta) nöropatisi olduğu tespit edilmiştir. MNTT-2. kısım için ise 2,5 ve üzeri skorlar nöropati lehine değerlendirilmekte olup hastaların %38,3'ünde (23 hasta) nöropati tespit edilmiştir. Bulgular Tablo 4.8'de verilmiştir.

**Tablo 4.8.** Michigan nöropati tarama testi verileri

	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)
MNTT-1 Anket skoru	5,03 $\pm$ 2,85	5,00 (0,00 - 12,00)
MNTT-2 Muayene skoru	2,66 $\pm$ 2,13	2,00 (0,00 - 10,00)
	Frekans (n)	Yüzde (%)
MNTT-1'e göre DPN değerlendirmesi		
Nöropati saptanan hastalar	39	65
Nöropatisi olmayan hastalar	21	35
MNTT-2'ye göre DPN tanısı		
Nöropati saptanan hastalar	23	38,3
Nöropatisi olmayan hastalar	37	61,7

MNTT-1 anket değerlendirmesine göre diyabetik hasta grubu içerisinde nöropati tespit edilen ve edilmeyenler ile sağlıklı kontrol grubunun serum vitamin B12, folat, ferritin ortanca değerleri incelendiğinde folat ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,031$ ). Nöropatisi olan hasta grubunun ortancası 12,0 ng/mL, nöropatisi olmayan hasta grubunun ortancası 11,0 ng/mL ve sağlıklı kontrol grubunun ortancası 10,0 ng/mL olarak elde edilmiştir. Bu farklılık nöropatisi olan hasta grubunun ortancasının sağlıklı kontrol grubunun ortancasından yüksek olarak elde edilmesinden kaynaklanmaktadır. MNTT-1 anket değerlendirmesine göre nöropati tespit edilen ve edilmeyen hasta grupları ile sağlıklı kontrol grupları arasında serum vitamin B12 ve ferritin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,050$ ). Bulgular Tablo 4.9'da verilmiştir.

**Tablo 4.9.** MNNT-1 Anket değerlendirmesi gruplarına göre serum vitamin B12, folat, ferritin değerlerinin karşılaştırılması

	MNNT-1 Anket değerlendirmesine göre			Test istatistiği	P
	Nöropatisi olanlar	Nöropatisi olmayanlar	Kontrol		
Ferritin (µg/L)	78,3 ± 114,9 33,0 (4,0 - 483,0)	76,0 ± 86,7 51,0 (9,0 - 328,0)	46,2 ± 36,4 37,0 (2,0 - 144,0)	$\chi^2=1,448$	0,485
Folat (ng/mL)	13,2 ± 5,5 12,0 (6,0 - 39,0)a	11,8 ± 3,9 11,0 (5,0 - 20,0)ab	10,6 ± 4,3 10,0 (2,0 - 22,0)b		
Vitamin B12 (ng/L)	361,1 ± 117,0 320,0 (180,0 - 771,0)	364,6 ± 94,4 318,0 (238,0 - 563,0)	344,2 ± 126,8 314,5 (123,0 - 653,0)	$\chi^2=1,626$	0,443

$\chi^2$ : Kruskal Wallis test istatistiği, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum), a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur

MNNT-2 muayene değerlendirmesine göre diyabetik hasta grubu içerisinde nöropati tespit edilen ve edilmeyenler ile sağlıklı kontrol grubunun serum vitamin B12, folat, ferritin ortanca değerleri incelendiğinde ise serum vitamin B12, folat, ferritin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,050$ ). Bulgular Tablo 4.10’da verilmiştir.

**Tablo 4.10.** MNNT-2 gruplarına göre serum vitamin B12, folat, ferritin değerlerinin karşılaştırılması

	MNNT-2 Muayene değerlendirmesine göre			Test istatistiği	P
	Nöropatisi olanlar	Nöropatisi olmayanlar	Kontrol		
Ferritin (µg/L)	86,3 ± 109,3 42,0 (4,0 - 442,0)	72,0 ± 103,6 35,0 (4,0 - 483,0)	46,2 ± 36,4 37,0 (2,0 - 144,0)	$\chi^2=0,783$	0,676
Folat (ng/mL)	13,2 ± 6,6 12,0 (6,0 - 39,0)	12,4 ± 3,8 12,0 (5,0 - 20,0)	10,6 ± 4,3 10,0 (2,0 - 22,0)		
Vitamin B12 (ng/L)	370,6 ± 130,1 319,0 (213,0 - 771,0)	357,2 ± 94,8 320,0 (180,0 - 563,0)	344,2 ± 126,8 314,5 (123,0 - 653,0)	$\chi^2=1,498$	0,473

$\chi^2$ : Kruskal Wallis test istatistiği, ortalama ± s. sapma, ortanca (minimum – maksimum), a-b: Aynı harfe sahip gruplar arasında fark yoktur.

Çalışmaya katılan diyabetik hastalara uygulanan bir diğer test DN4 Nöropatik Ağrı Anketidir. Bu testlerin verileri detaylı incelendiğinde diyabetik hastaların DN4 Nöropatik Ağrı Anketinin nöropatik yakınmaları değerlendiren 1. kısmının skor ortalaması 3,32; muayene bölümü olan 2. Kısmının skor ortalaması 0,75 ve toplam DN4 skoru ortalaması 4,07 olarak elde edilmiştir. Çeşitli çalışmalar ile DN4 Nöropatik Ağrı Anketi toplam puanı 10 üzerinden 4 ve yüksek olduğunda DPN tanısı koyulabileceği gösterilmiş olup bu kesme değerine göre değerlendirdiğimizde 60 hastanın %56,72'sinin (34 hasta) nöropatisi olduğu tespit edilmiştir. Bulgular Tablo 4.11'de verilmiştir.

**Tablo 4.11.** DN4 nöropatik ağrı anketi değerlendirme verileri

	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)
DN4-1 skoru	3,32 $\pm$ 2,02	3,50 (0,00 - 7,00)
DN4-2 skoru	0,75 $\pm$ 1,10	0,00 (0,00 - 3,00)
DN4 toplam skoru	4,07 $\pm$ 2,62	4,00 (0,00 - 10,00)
	Frekans (n)	Yüzde (%)
DN4'e göre DPN değerlendirmesi		
Nöropati saptanan hastalar	34	56,7
Nöropatisi olmayan hastalar	26	43,3

DN4 Nöropatik Ağrı Anketine göre diyabetik hasta grubu içerisinde nöropati tespit edilen ve edilmeyenler ile sağlıklı kontrol grubunun serum vitamin B12, folat, ferritin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,050$ ). Bulgular Tablo 4.12'de verilmiştir.

**Tablo 4.12.** DN4 Nöropatik Ağrı Anketi gruplarına göre serum vitamin B12, folat, ferritin değerlerinin karşılaştırılması

	Nöropatisi olanlar	Nöropatisi olmayanlar	Sağlıklı Kontrol	Test istatistiği	p
Ferritin ( $\mu\text{g/L}$ )	90,0 $\pm$ 128,8	61,2 $\pm$ 60,9	46,2 $\pm$ 36,4	$\chi^2=0,781$	0,677
	34,0 (4,0 - 483,0)	47,5 (9,0 - 303,0)	37,0 (2,0 - 144,0)		
Folat (ng/mL)	13,2 $\pm$ 5,9	12,1 $\pm$ 3,7	10,6 $\pm$ 4,3	$\chi^2=6,363$	0,051
	12,0 (6,0 - 39,0)	12,0 (5,0 - 20,0)	10,0 (2,0 - 22,0)		
Vitamin B12 (ng/L)	356,5 $\pm$ 116,0	370,0 $\pm$ 100,3	344,2 $\pm$ 126,8	$\chi^2=2,121$	0,346
	318,5 (180,0 - 771,0)	320,5 (237,0 - 571,0)	314,5 (123,0 - 653,0)		

$\chi^2$ : Kruskal Wallis test istatistiği, ortalama  $\pm$  s. sapma, ortanca (minimum – maksimum)



Diyabetik hasta ve sağlıklı kontrol grubunun ENMG verilerinin değerlendirilmesi Tablo 4.13'te verilmiştir. Bu verilere göre motor sinir iletimlerinde;

Median sinir motor distal latansı (DL) ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 3,6 ms olduğu, kontrol grubunun ortancasının ise 3,1 ms olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Median sinir motor distal amplitüd ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 9,9 mV olduğu, kontrol grubunun ortalamasının ise 11,5 mV olduğu görülmüştür ( $p=0,007$ ). Aynı şekilde median sinir motor proksimal amplitüd ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 9,1 mV olduğu, kontrol grubunun ortalamasının ise 10,7 mV olduğu görülmüştür ( $p=0,008$ ).

Median sinir motor ileti hızı (MİH) ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 53,1 m/s olduğu, kontrol grubunun ortancasının ise 57,9 m/s olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Aynı şekilde median sinir motor F dalga latansı ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 28,5 ms olduğu, kontrol grubunun ortancasının ise 25,9 ms olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Ulnar sinir motor DL ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 2,5 ms olduğu, kontrol grubunun ortancasının ise 2,2 ms olduğu görülmüştür( $p<0,001$ ).

Ulnar sinir motor distal amplitüd ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 11,9 mV olduğu, kontrol grubunun ortalamasının ise 13,1 mV olduğu görülmüştür ( $p=0,031$ ). Aynı şekilde ulnar sinir motor proksimal amplitüd ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 11,0 mV olduğu, kontrol grubunun ortalamasının ise 12,1 mV olduğu görülmüştür ( $p=0,031$ ).

Ulnar sinir MİH ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 56,2 m/s olduğu, kontrol grubunun ortalamasının ise 62,3 m/s olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Aynı şekilde ulnar sinir F dalga latansı ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 29,2 ms olduğu, kontrol grubunun ortalamasının ise 26,3 ms olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Sinir uzunluğundan etkilendiği bilinen F latansı değerlerinin kişilerin boy değerleri ile oranı incelenerek ulnar sinir F dalga latansı(ms)/kişinin boyu(m) oranları diyabetik hasta

grubunda ortalama 17,6; kontrol grubunda ise ortalama 15,6 olarak hesaplanmıştır( $p<0,001$ ).

Radial sinir motor DL ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 2,4 ms olduğu, kontrol grubunun ortalamasının ise 2,1 ms olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Radial sinir motor distal amplitüd ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 7,3 mV olduğu, kontrol grubunun ortalamasının ise 8,8 mV olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Aynı Şekilde radial sinir motor proksimal amplitüd ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 6,5 mV olduğu, kontrol grubunun ortalamasının ise 8,0 mV olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Radial sinir MİH ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 59,0 m/s olduğu, kontrol grubunun ortancasının ise 62,8 m/s olduğu görülmüştür ( $p=0,023$ ).

Posterior tibial sinir DL ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 5,0 ms, kontrol grubunun ortalamasının ise 4,3 ms olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Posterior tibial sinir distal amplitüd ortalama değerleri incelendiğinde Diyabetik hasta grubunun ortalamasının 9,2 mV, kontrol grubunun ortalamasının ise 13,0 mV olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Aynı Şekilde posterior tibial proksimal amplitüd ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 6,4 mV, kontrol grubunun ortancasının ise 10,3 mV olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Posterior tibial sinir MİH ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 43,3 m/s, kontrol grubunun ortalamasının ise 48,3 olarak elde edilmiştir ( $p<0,001$ ). Aynı Şekilde posterior tibial sinir F dalga latansı ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 50,4 ms, kontrol grubunun ortalamasının ise 47,0 ms olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Ayrıca tibial sinir F dalga latansı(ms)/boy(m) ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 29,3; kontrol grubunun ortancasının ise 27,8 olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Peroneal sinir DL ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 4,1 ms, kontrol grubunun ortancasının ise 3,7 ms olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ).

Gruplara göre peroneal sinir distal amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,702$ ) ve peroneal sinir proksimal amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,378$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Peroneal sinir MİH ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 47,3 m/s, kontrol grubunun ortalamasının ise 52,0 m/s olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Aynı şekilde peroneal sinir F dalga latansı ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 48,6 ms, kontrol grubunun ortancasının ise 46,7 ms olduğu görülmüştür ( $p=0,007$ ).

ENMG verileri incelemesinde duyu iletimlerinde gruplara göre;

Median sinir duyu latansı ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 2,5 ms, kontrol grubunun ortancasının ise 2,2 ms olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Median sinir duyu amplitüd ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 11,4  $\mu\text{V}$ , kontrol grubunun ortalamasının ise 17,1  $\mu\text{V}$  olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Aynı şekilde median sinir duyu ileti hızı ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 50,8 m/s, kontrol grubunun ortancasının ise 56,7 m/s olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Ulnar sinir duyu latans ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 1,9 ms, kontrol grubunun ortancasının ise 1,7 ms olduğu görülmüştür ( $p=0,01$ ). Ulnar sinir duyu amplitüd ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 8,5  $\mu\text{V}$ , kontrol grubunun ortancasının ise 13,3  $\mu\text{V}$  olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Aynı şekilde ulnar sinir duyu iletim hızı (DİH) ortanca değerleri incelendiğinde Diyabetik hasta grubunun ortancasının 55,3 m/s, kontrol grubunun ortancasının ise 58,0 m/s olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ).

Gruplara göre radial sinir duyu latans ortanca değerleri karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,094$ ). Radial duyu amplitüd ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 20,8  $\mu\text{V}$ , kontrol grubunun ortalamasının ise 28,2  $\mu\text{V}$  olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Aynı şekilde radial sinir DİH ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 55,7 m/s, kontrol grubunun ortancasının ise 61,6 m/s olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ).

Gruplara göre sağ sural sinir duyu latans ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,476$ ). Sağ sural sinir duyu

amplitüd ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 8,1  $\mu$ V, kontrol grubunun ortancasının ise 12,3  $\mu$ V olduğu grlmstr (p<0,001). Aynı Şekilde sağ sural sinir DİH ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 43,5 m/s, kontrol grubunun ortancasının ise 51,0 m/s olduğu grlmstr (p<0,001).

Gruplara gre sol sural sinir duyu latans ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,108). Sol sural sinir duyu amplitd ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 7,4  $\mu$ V iken kontrol grubunun ortancasının 15,0  $\mu$ V olduğu grlmstr (p<0,001). Aynı Şekilde sol sural sinir DİH ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 44,1 m/s, kontrol grubunun ortancasının ise 51,2 m/s olduğu grlmstr (p<0,001).

Bu verilerzerinden yapılan hesaplamalar ile;

Radial sinir/posterior tibial sinir motor ileti hızı oranının ortalama değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortalamasının 1,4 ms, kontrol grubunun ortalamasının ise 1,3 ms olduğu grlmstr (p=0,004).

Gruplara gre radial sinir/posterior tibial sinir motor amplitd oranının ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 0,9, kontrol grubunun ortancasının ise 0,7 olduğu grlmstr (p=0,028).

Gruplara gre radial sinir/sural sinir duyu iletim hızı oranı ortanca değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,111).

Radial sinir/sural sinir duyu amplitd oranının ortanca değerleri incelendiğinde diyabetik hasta grubunun ortancasının 2,4, kontrol grubunun ortancasının ise 0,5 olduğu grlmstr (p<0,001).

**Tablo 4.13.** Hasta ve kontrol gruplarının ENMG parametrelerinin karşılaştırılması

	Diyabetik Hasta Grubu		Sağlıklı Kontrol Grubu		Test istatistiği	P
	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)		
Median sinir motor distal latans (ms)	3,8 ± 0,8	3,6 (2,4 - 7,5)	3,1 ± 0,4	3,1 (2,3 - 4,2)	U=825	<0,001
Median sinir motor distal amplitüd (mV)	9,9 ± 3,6	9,6 (3,6 - 19,5)	11,5 ± 3,1	11,3 (3,1 - 20,1)	t=-2,741	0,007
Median sinir motor proksimal amplitüd (mV)	9,1 ± 3,5	8,7 (2,5 - 19,0)	10,7 ± 2,9	10,3 (5,8 - 19,1)	t=-2,685	0,008
Median sinir motor hız (m/s)	52,8 ± 5,3	53,1 (33,0 - 62,1)	57,4 ± 7,5	57,9 (11,1 - 68,2)	U=836	<0,001
Median sinir motor F latansı (ms)	28,9 ± 3,8	28,5 (22,9 - 46,4)	26,6 ± 4,2	25,9 (23,2 - 55,1)	U=892,5	<0,001
Ulnar sinir motor distal latans (ms)	2,6 ± 0,6	2,5 (1,7 - 4,8)	2,2 ± 0,3	2,2 (1,5 - 2,8)	U=863,5	<0,001
Ulnar sinir motor distal amplitüd (mV)	11,9 ± 3,4	11,8 (5,0 - 18,5)	13,1 ± 2,6	12,8 (7,4 - 21,2)	t=-2,179	0,031
Ulnar sinir motor proksimal amplitüd (mV)	11,0 ± 3,2	11,1 (4,6 - 16,9)	12,1 ± 2,6	12,0 (7,0 - 18,8)	t=-2,179	0,031
Ulnar sinir motor hız (m/s)	56,2 ± 5,6	56,5 (41,0 - 65,4)	62,3 ± 5,2	62,7 (51,3 - 79,4)	t=-6,189	<0,001
Ulnar sinir motor F dalga latansı (ms)	29,2 ± 4,1	28,8 (23,0 - 48,7)	26,3 ± 2,1	26,4 (22,7 - 31,5)	t=4,946	<0,001
Ulnar F dalga latansı/boy (ms/m)	17,6 ± 2,0	17,4 (14,6 - 27,1)	15,6 ± 1,0	15,6 (14,0 - 18,7)	t=6,844	<0,001
Radial sinir motor distal latans	2,4 ± 0,6	2,4 (1,5 - 4,0)	2,1 ± 0,5	2,1 (1,4 - 3,8)	t=3,75	<0,001
Radial sinir motor distal amplitüd (mV)	7,3 ± 2,3	7,6 (2,3 - 12,7)	8,8 ± 2,1	8,6 (5,1 - 14,5)	t=-3,906	<0,001
Radial sinir motor proksimal amplitüd (mV)	6,5 ± 2,2	6,7 (2,0 - 11,3)	8,0 ± 2,0	7,6 (4,3 - 13,3)	t=-3,885	<0,001
Radial sinir motor hız (m/s)	59,2 ± 6,5	59,0 (45,9 - 72,0)	61,9 ± 6,2	62,8 (50,4 - 73,8)	U=1366,5	0,023
Posterior tibial sinir distal latans (ms)	5,0 ± 1,1	4,8 (3,0 - 9,6)	4,3 ± 0,7	4,3 (3,1 - 5,8)	t=4,041	<0,001
Posterior tibial sinir distal amplitüd (mV)	9,2 ± 5,7	9,0 (0,9 - 27,5)	13,0 ± 4,3	12,4 (5,0 - 21,6)	t=-4,124	<0,001
Posterior tibial sinir proksimal amplitüd (mV)	7,3 ± 4,9	6,4 (0,6 - 22,5)	10,6 ± 3,6	10,3 (4,8 - 17,3)	U=944	<0,001
Posterior tibial sinir hız (m/s)	43,3 ± 5,9	43,1 (26,0 - 58,9)	48,3 ± 4,3	47,6 (41,1 - 59,7)	t=-5,301	<0,001
Posterior tibial sinir F dalga latansı (ms)	50,4 ± 6,3	49,7 (40,0 - 65,9)	47,0 ± 3,2	47,2 (38,4 - 54,3)	t=3,634	<0,001
Peroneal sinir distal latans (ms)	29,9 ± 5,0	29,3 (0,0 - 38,4)	28,0 ± 1,8	27,8 (24,2 - 34,1)	U=966,5	<0,001
Peroneal sinir distal amplitüd (mV)	4,3 ± 1,1	4,1 (2,0 - 8,5)	3,8 ± 0,7	3,7 (2,6 - 5,9)	U=1190	0,001
Peroneal sinir proksimal amplitüd (mV)	5,5 ± 2,7	5,6 (0,5 - 10,5)	5,9 ± 2,7	5,4 (2,0 - 14,7)	U=1727	0,702
Peroneal sinir motor hız (m/s)	4,7 ± 2,5	4,9 (0,4 - 9,8)	5,3 ± 2,5	4,7 (1,8 - 13,2)	U=1632	0,378
Peroneal sinir F dalga latansı (ms)	47,3 ± 6,5	48,0 (33,3 - 64,5)	52,0 ± 4,6	52,0 (41,0 - 64,9)	t=-4,501	<0,001
Peroneal sinir F dalga latansı	46,9 ± 12,1	48,6 (0,0 - 70,4)	46,1 ± 3,1	46,7 (37,7 - 52,0)	U=1284,5	0,007

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

**Tablo 4.13.** Hasta ve kontrol gruplarının ENMG parametrelerinin karşılaştırılması (devam)

	Diyabetik Hasta Grubu		Sağlıklı Kontrol Grubu	
	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)
Median sinir duyu latansı (ms)	2,5 ± 0,7	2,5 (0,0 - 4,2)	2,2 ± 0,3	2,2 (1,7 - 3,4)
Median sinir duyu amplitüdü (µV)	11,4 ± 7,6	10,8 (0,0 - 34,6)	17,1 ± 5,5	16,3 (5,2 - 30,1)
Median sinir duyu hız (m/s)	47,4 ± 12,0	50,8 (0,0 - 64,2)	56,4 ± 5,9	56,7 (40,4 - 69,0)
Ulnar sinir duyu latansı (ms)	1,9 ± 0,6	1,9 (0,0 - 3,6)	1,8 ± 0,2	1,7 (1,4 - 2,3)
Ulnar sinir duyu amplitüdü (µV)	9,2 ± 5,7	8,5 (0,0 - 26,0)	13,3 ± 3,3	13,3 (7,8 - 25,0)
Ulnar sinir duyu hız (m/s)	51,9 ± 12,4	55,3 (0,0 - 67,3)	58,6 ± 5,3	58,0 (50,0 - 69,4)
Radial sinir duyu latansı (ms)	2,0 ± 0,5	1,9 (0,0 - 3,2)	1,9 ± 0,7	1,8 (1,3 - 7,1)
Radial sinir duyu amplitüdü (µV)	20,8 ± 10,4	21,0 (0,0 - 48,9)	28,2 ± 6,6	27,6 (14,8 - 40,0)
Radial sinir duyu hız (m/s)	54,2 ± 9,6	55,7 (0,0 - 66,7)	61,0 ± 5,6	61,6 (50,0 - 72,4)
Sağ sural sinir duyu latansı (ms)	2,7 ± 1,3	2,8 (0,0 - 5,1)	2,8 ± 0,5	2,8 (1,9 - 4,0)
Sağ sural sinir duyu amplitüdü (µV)	8,7 ± 6,7	8,1 (0,0 - 32,2)	14,5 ± 5,3	12,3 (8,1 - 30,3)
Sağ sural sinir duyu hız (m/s)	38,2 ± 17,2	43,5 (0,0 - 56,7)	50,0 ± 7,6	51,0 (5,3 - 66,7)
Sol sural sinir duyu latansı (ms)	2,7 ± 1,3	2,9 (0,0 - 5,8)	2,8 ± 0,5	2,7 (2,0 - 4,1)
Sol sural sinir duyu amplitüdü (µV)	8,7 ± 7,0	7,4 (0,0 - 35,0)	15,6 ± 5,5	15,0 (8,3 - 31,0)
Sol sural sinir duyu hız (m/s)	38,6 ± 17,6	44,1 (0,0 - 58,2)	51,2 ± 4,4	51,2 (41,5 - 62,5)
Radial/Posterior tibial motor hız	1,4 ± 0,2	1,4 (0,9 - 2,0)	1,3 ± 0,2	1,3 (1,0 - 1,7)
Radial/Posterior tibial motor amplitüdü	1,4 ± 1,9	0,9 (0,3 - 11,5)	0,8 ± 0,3	0,7 (0,3 - 1,8)
Radial/Sural duyu hız	1,3 ± 0,2	1,2 (1,0 - 2,1)	1,4 ± 1,4	1,2 (0,9 - 12,2)
Radial/Sural duyu amplitüdü	2,8 ± 1,9	2,4 (0,7 - 12,4)	0,7 ± 0,8	0,5 (0,3 - 6,4)

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

Çalışmaya katılan diyabetik hastaların ENMG verilerine göre DPN saptanan yani aşikâr kalın lif veya hem ince hem kalın liflerin tutulduğu mikst tip nöropatisi olan hastalar dışlandıktan sonra kalan, ENMG ile saptanamayan hastalardan DN4 Nöropatik Ağrı anketine göre nöropati tanısı alan dolayısıyla erken dönem veya ince lif nöropatisi olabileceği düşünülen hastaların ENMG parametrelerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması Tablo 4.14'te verilmiştir.

Gruplara arasında median sinir motor DL ortalama değerleri ( $p=0,053$ ), median sinir motor distal amplitüd ortalama değerleri ( $p=0,718$ ), median sinir motor proksimal amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,6$ ), median sinir MİH ortanca değerleri ( $p=0,176$ ) ve median sinir F dalga latansı ortanca değerleri ( $p=0,108$ ) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gruplar arasında ulnar sinir motor DL ortalama değerleri ( $p=0,254$ ), ulnar sinir motor distal amplitüd ortalama değerleri ( $p=0,686$ ) ve ulnar sinir motor proksimal amplitüd ortalama değerleri ( $p=0,85$ ) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ulnar sinir MİH ortalama değerleri incelendiğinde DN4 nöropatik ağrı anketine göre nöropatisi olanların ortalamasının  $56,6$  m/s; kontrol grubunun ortalamasının ise  $62,3$  m/s olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). Gruplara göre ulnar sinir F dalga latansı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,129$ ). DN4 nöropatik ağrı anketine göre nöropatisi olanların ulnar sinir F dalga latansı(ms) /boy(m) oranı ortalaması  $16,7$  iken kontrol grubunun ortalaması  $15,6$  olarak elde edilmiştir ( $p=0,001$ ).

Gruplara göre radial sinir motor DL ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,213$ ). DN4 nöropatik ağrı anketine göre nöropatisi olanların radial sinir motor distal amplitüd ortalaması  $7,0$  mV; proksimal amplitüd ortalaması  $6,2$  mV iken kontrol grubunun distal amplitüd ortalaması  $8,8$  mV; distal amplitüd ortalaması  $8,0$  mV olarak elde edilmiştir ( $p=0,005$  ve  $p=0,002$  sırasıyla). Gruplara göre radial sinir MİH ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,95$ ).

Gruplara göre sağ posterior tibial sinir DL ortalama değerleri ( $p=0,095$ ), distal amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,814$ ), proksimal amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,901$ ), MİH ortanca değerleri ( $p=0,078$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gruplara göre sağ posterior tibial sinir F dalga latansı ortalama



değerleri arasında ( $p=0,75$ ) ve posterior tibial sinir F dalga latansı(ms)/boy(m) ortanca değerleri arasında ( $p=0,078$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gruplara göre sağ peroneal sinir DL ortalama değerleri ( $p=0,459$ ), peroneal sinir distal amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,095$ ), sağ peroneal sinir proksimal amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,174$ ), sağ peroneal sinir MİH ortalama değerleri ( $p=0,096$ ), sağ peroneal sinir F dalga latansı ortalama değerleri ( $p=0,61$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,61$ ).

Gruplara göre median sinir duyu latans ortanca değerleri ( $p=0,073$ ) ve duyu amplitüd ortalama değerleri ( $p=0,63$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DN4 nöropatik ağrı anketine göre nöropatisi olanların median sinir DİH ortalaması 52,0 ms iken kontrol grubunun ortalaması 56,4 ms olarak elde edilmiştir ( $p=0,02$ ).

Gruplara göre ulnar sinir duyu latans ortalama değerleri ( $p=0,98$ ), duyu amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,147$ ) ve DİH ortalama değerleri ( $p=0,22$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gruplara göre radial sinir duyu latans ortanca değerleri ( $p=0,662$ ) ve duyu amplitüd ortalama değerleri arasında ( $p=0,171$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DN4 nöropatik ağrı anketine göre nöropatisi olanların radial sinir duyu iletim hızı ortalaması 57,3 ms iken kontrol grubunun ortalaması 61,0 ms olarak elde edilmiştir ( $p=0,03$ ).

Gruplara göre sağ sural sinir latans ortalama değerleri ( $p=0,345$ ) ve duyu amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,366$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DN4 nöropatik ağrı anketine göre nöropatisi olanların sağ sural sinir DİH ortancası 45,2 ms iken kontrol grubunun ortancası 51,0 ms olarak elde edilmiştir( $p=0,024$ ).

Gruplara göre sol sural sinir latans ortanca değerleri ( $p=0,114$ ) ve duyu amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,272$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. DN4 nöropatik ağrı anketine göre nöropatisi olanların sol sural sinir DİH ortalaması 47,3 ms iken kontrol grubunun ortalaması 51,2 ms olarak elde edilmiştir ( $p=0,007$ ).



Gruplara göre radial sinir/posterior tibial sinir MİH ortalama değerleri ( $p=0,284$ ) ve radial sinir/posterior tibial sinir motor amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,121$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gruplara göre radial sinir/sural sinir DİH ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,654$ ). DN4 nöropatik ağrı anketine göre nöropatisi olanların radial sinir/sural sinir duyu amplitüd oranlarının ortancası 1,6 iken kontrol grubunun ortancası 0,5 olarak elde edilmiştir ( $p<0,001$ ).



**Tablo 4.14.** ENMG'ye göre DPN saptanmayan hastaların DN4 Nöropatik Ağrı Anketine göre nöropatisi olanlarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

	DN4'e göre nöropatisi olan hastalar		Sağlıklı kontroller	
	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)
Median sinir motor distal latans (ms)	3,4 $\pm$ 0,5	3,4 (2,4 - 4,4)	3,1 $\pm$ 0,4	3,1 (2,3 - 4,2)
Median sinir motor distal amplitüd (mV)	12,0 $\pm$ 4,4	13,9 (5,6 - 19,5)	11,5 $\pm$ 3,1	11,3 (3,1 - 20,1)
Median sinir motor proksimal amplitüd (mV)	11,2 $\pm$ 4,4	11,8 (5,1 - 19,0)	10,7 $\pm$ 2,9	10,3 (5,8 - 19,1)
Median sinir motor hız (m/s)	56,0 $\pm$ 3,4	55,9 (50,1 - 62,1)	57,4 $\pm$ 7,5	57,9 (11,1 - 68,2)
Median sinir motor F latansı (ms)	27,0 $\pm$ 1,8	27,0 (24,5 - 29,9)	26,6 $\pm$ 4,2	25,9 (23,2 - 55,1)
Ulnar sinir motor distal latans (ms)	2,3 $\pm$ 0,3	2,3 (1,7 - 3,1)	2,2 $\pm$ 0,3	2,2 (1,5 - 2,8)
Ulnar sinir motor distal amplitüd (mV)	13,6 $\pm$ 3,8	14,2 (7,0 - 18,5)	13,1 $\pm$ 2,6	12,8 (7,4 - 21,2)
Ulnar sinir motor proksimal amplitüd (mV)	12,3 $\pm$ 3,6	12,0 (5,8 - 16,9)	12,1 $\pm$ 2,6	12,0 (7,0 - 18,8)
Ulnar sinir motor hız (m/s)	56,6 $\pm$ 5,1	57,1 (50,0 - 65,1)	62,3 $\pm$ 5,2	62,7 (51,3 - 79,4)
Ulnar sinir motor F dalga latansı (ms)	27,2 $\pm$ 1,9	27,9 (23,5 - 30,4)	26,3 $\pm$ 2,1	26,4 (22,7 - 31,5)
Ulnar F dalga latansı/boy (ms/m)	16,7 $\pm$ 1,0	16,5 (15,1 - 19,0)	15,6 $\pm$ 1,0	15,6 (14,0 - 18,7)
Radial sinir motor distal latans (ms)	2,3 $\pm$ 0,5	2,2 (1,7 - 3,8)	2,1 $\pm$ 0,5	2,1 (1,4 - 3,8)
Radial sinir motor distal amplitüd (mV)	7,0 $\pm$ 2,0	7,1 (4,2 - 10,7)	8,8 $\pm$ 2,1	8,6 (5,1 - 14,5)
Radial sinir motor proksimal amplitüd (mV)	6,2 $\pm$ 1,9	6,5 (3,6 - 9,0)	8,0 $\pm$ 2,0	7,6 (4,3 - 13,3)
Radial sinir motor hız (m/s)	62,1 $\pm$ 5,6	64,8 (52,2 - 69,8)	61,9 $\pm$ 6,2	62,8 (50,4 - 73,8)
Posteror tibial sinir distal latans (ms)	4,6 $\pm$ 0,6	4,4 (3,9 - 6,0)	4,3 $\pm$ 0,7	4,3 (3,1 - 5,8)
Posteror tibial sinir distal amplitüd (mV)	13,1 $\pm$ 5,3	12,5 (3,9 - 22,2)	13,0 $\pm$ 4,3	12,4 (5,0 - 21,6)
Posteror tibial sinir proksimal amplitüd (mV)	10,9 $\pm$ 4,6	10,9 (3,5 - 20,0)	10,6 $\pm$ 3,6	10,3 (4,8 - 17,3)
Posteror tibial sinir hız (m/s)	46,7 $\pm$ 4,9	45,0 (41,0 - 58,9)	48,3 $\pm$ 4,3	47,6 (41,1 - 59,7)
Posteror tibial sinir F dalga latansı (ms)	47,4 $\pm$ 3,9	48,5 (40,0 - 54,3)	47,0 $\pm$ 3,2	47,2 (38,4 - 54,3)
Posteror tibial sinir F dalga latansı/boy(m)	29,1 $\pm$ 2,4	29,0 (25,0 - 33,9)	28,0 $\pm$ 1,8	27,8 (24,2 - 34,1)
Peroneal sinir distal latans (ms)	3,9 $\pm$ 0,4	3,9 (3,1 - 5,0)	3,8 $\pm$ 0,7	3,7 (2,6 - 5,9)
Peroneal sinir distal amplitüd (mV)	6,9 $\pm$ 2,2	6,8 (3,6 - 10,5)	5,9 $\pm$ 2,7	5,4 (2,0 - 14,7)
Peroneal sinir proksimal amplitüd (mV)	6,1 $\pm$ 2,2	5,7 (3,5 - 9,8)	5,3 $\pm$ 2,5	4,7 (1,8 - 13,2)
Peroneal sinir hız (m/s)	49,7 $\pm$ 3,8	49,4 (44,6 - 56,9)	52,0 $\pm$ 4,6	52,0 (41,0 - 64,9)
Peroneal sinir F dalga latansı (ms)	46,6 $\pm$ 3,4	47,5 (41,1 - 51,2)	46,1 $\pm$ 3,1	46,7 (37,7 - 52,0)

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

**Tablo 4.14.** ENMG'ye göre DPN saptanmayan hastaların DN4 Nöropatik Ağrı Anketine göre nöropatisi olanlarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması (devam)

	DN4' e göre nöropatisi olan hastalar		Sağlıklı kontroller	
	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. $\pm$ s. sapma	Ort. (min. - maks.)
Median sinir duyu latansı (ms)	2,4 $\pm$ 0,4	2,4 (1,8 - 3,4)	2,2 $\pm$ 0,3	2,2 (1,7 - 3,4)
Median sinir duyu amplitüdü ( $\mu$ V)	16,2 $\pm$ 8,5	13,7 (2,9 - 34,6)	17,1 $\pm$ 5,5	16,3 (5,2 - 30,1)
Median sinir duyu hız (m/s)	52,0 $\pm$ 7,9	52,6 (35,9 - 64,2)	56,4 $\pm$ 5,9	56,7 (40,4 - 69,0)
Ulnar sinir duyu latansı (ms)	1,8 $\pm$ 0,2	1,8 (1,3 - 2,2)	1,8 $\pm$ 0,2	1,7 (1,4 - 2,3)
Ulnar sinir duyu amplitüdü ( $\mu$ V)	13,0 $\pm$ 6,6	10,2 (6,9 - 26,0)	13,3 $\pm$ 3,3	13,3 (7,8 - 25,0)
Ulnar sinir duyu hız (m/s)	56,7 $\pm$ 3,9	58,1 (50,5 - 61,8)	58,6 $\pm$ 5,3	58,0 (50,0 - 69,4)
Radial sinir duyu latansı (ms)	1,9 $\pm$ 0,4	1,9 (1,4 - 3,1)	1,9 $\pm$ 0,7	1,8 (1,3 - 7,1)
Radial sinir duyu amplitüdü ( $\mu$ V)	23,3 $\pm$ 12,3	19,6 (9,2 - 45,6)	28,2 $\pm$ 6,6	27,6 (14,8 - 40,0)
Radial sinir duyu hız (m/s)	57,3 $\pm$ 5,3	57,3 (50,0 - 65,0)	61,0 $\pm$ 5,6	61,6 (50,0 - 72,4)
Sağ sural sinir duyu latansı (ms)	2,9 $\pm$ 0,4	2,9 (2,4 - 3,9)	2,8 $\pm$ 0,5	2,8 (1,9 - 4,0)
Sağ sural sinir duyu amplitüdü ( $\mu$ V)	13,4 $\pm$ 6,8	12,2 (5,9 - 32,2)	14,5 $\pm$ 5,3	12,3 (8,1 - 30,3)
Sağ sural sinir duyu hız (m/s)	46,9 $\pm$ 5,6	45,2 (40,3 - 56,7)	50,0 $\pm$ 7,6	51,0 (5,3 - 66,7)
Sol sural sinir duyu latansı (ms)	2,9 $\pm$ 0,4	2,9 (2,3 - 3,9)	2,8 $\pm$ 0,5	2,7 (2,0 - 4,1)
Sol sural sinir duyu amplitüdü ( $\mu$ V)	14,1 $\pm$ 7,6	11,3 (6,8 - 35,0)	15,6 $\pm$ 5,5	15,0 (8,3 - 31,0)
Sol sural sinir duyu hız (m/s)	47,3 $\pm$ 5,5	45,5 (40,8 - 58,2)	51,2 $\pm$ 4,4	51,2 (41,5 - 62,5)
Radial/Posterior tibial motor hız	1,3 $\pm$ 0,2	1,4 (0,9 - 1,6)	1,3 $\pm$ 0,2	1,3 (1,0 - 1,7)
Radial/Posterior tibial motor amplitüdü	0,6 $\pm$ 0,3	0,6 (0,3 - 1,3)	0,8 $\pm$ 0,3	0,7 (0,3 - 1,8)
Radial/Sural duyu hız	1,2 $\pm$ 0,1	1,2 (1,0 - 1,5)	1,4 $\pm$ 1,4	1,2 (0,9 - 12,2)
Radial/Sural duyu amplitüdü	2,0 $\pm$ 1,1	1,6 (0,7 - 4,0)	0,7 $\pm$ 0,8	0,5 (0,3 - 6,4)

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

Çalışmaya katılan diyabetik hastaların ENMG verilerine göre DPN saptanan yani aşikâr kalın lif nöropatisi olan hastalar dışlandıktan sonra kalan, ENMG ile saptanamayan hastalardan MNTT-1 anket bölümüne göre nöropati tanısı alan dolayısıyla erken dönem kalın lif veya mikst tip nöropatisi olabileceği düşünülen hastaların ENMG parametrelerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması Tablo 4.15'te verilmiştir.

MNTT-1 anket bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların median sinir motor DL ortancası 3,4 ms iken kontrol grubunun ortancası 3,1 ms olarak elde edilmiştir( $p=0,027$ ). Gruplara göre median sinir motor distal amplitüd ortalama değerleri ( $p=0,997$ ), median sinir motor proksimal amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,854$ ), median sinir MİH ortanca değerleri ( $p=0,187$ ) ve median sinir F dalga latansı ortanca değerleri ( $p=0,278$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gruplara göre ulnar sinir motor DL ortalama değerleri ( $p=0,263$ ), ulnar sinir motor distal amplitüd ortalama değerleri ( $p=0,573$ ) ve ulnar sinir motor proksimal amplitüd ortalama değerleri ( $p=0,563$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. MNTT-1 anket bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların ulnar sinir MİH ortalaması 58,1 ms iken kontrol grubunun ortalaması 62,3 ms olarak elde edilmiştir( $p=0,003$ ). Gruplara göre ulnar sinir F dalga latansı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,346$ ). MNTT-1 anket bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların ulnar sinir F dalga latansı(ms)/boy(m) ortalaması 16,6 iken kontrol grubunun ortalaması 15,6 olarak elde edilmiştir ( $p=0,001$ ).

Gruplara göre radial sinir motor DL ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,411$ ). MNTT-1 anket bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların radial sinir motor distal amplitüd ortalaması 7,3 mV; radial sinir motor proksimal amplitüd ortalaması 6,3 mV iken kontrol grubunun radial sinir motor distal amplitüd ortalaması 8,8 mV, kontrol grubunun ortalaması 8,0 mV olarak elde edilmiştir ( $p=0,008$  ve  $p=0,001$  sırayla). Gruplara göre radial sinir MİH ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,268$ ).

Gruplara göre sağ posterior tibial sinir DL ortalama değerleri ( $p=0,147$ ), sağ posterior tibial sinir distal amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,65$ ), sağ posterior tibial sinir proksimal amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,61$ ), sağ posterior tibial sinir MİH ortanca değerleri ( $p=0,213$ ), sağ posterior tibial sinir F dalga latansı ortalama değerleri ( $p=0,529$ ) ve posterior tibial sinir F dalga latansı(ms)/boy(m) ortanca değerleri ( $p=0,15$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gruplara göre sağ peroneal sinir DL ortalama değerleri ( $p=0,429$ ), sağ peroneal sinir distal amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,082$ ), sağ peroneal sinir proksimal amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,174$ ), peroneal sinir MİH ortalama değerleri ( $p=0,588$ ) ve sağ peroneal sinir F latansı ortalama değerleri ( $p=0,944$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

MNTT-1 anket bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların median sinir duyu latansı ortancası 2,4 ms iken kontrol grubunun ortancası 2,2 ms olarak elde edilmiştir( $p=0,019$ ). Gruplara göre median sinir duyu amplitüd ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,592$ ). MNTT-1 anket bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların median sinir DİH ortalaması 51,7 ms iken kontrol grubunun ortalaması 56,4 ms olarak elde edilmiştir ( $p=0,005$ ).

Gruplara göre ulnar duyu sinir latans ortalama değerleri ( $p=0,95$ ), ulnar sinir duyu amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,17$ ) ve ulnar sinir DİH ortalama değerleri ( $p=0,372$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gruplara göre radial sinir duyu latans ortanca değerleri ( $p=0,69$ ) ve radial sinir duyu amplitüd ortalama değerleri ( $p=0,354$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. MNTT-1 anket bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların radial sinir DİH ortalaması 58,0 ms iken kontrol grubunun ortalaması 61,0 ms olarak elde edilmiştir ( $p=0,042$ ).

Gruplara göre sağ sural sinir duyu latans ortanca değerleri ( $p=0,872$ ) ve sağ sural sinir duyu amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,374$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. MNTT-1 anket bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların sağ sural sinir DİH ortancası 46,8 ms iken kontrol grubunun ortancası 51,0ms olarak elde edilmiştir ( $p=0,042$ ).

Gruplara göre sol sural sinir latans ortanca değerleri ( $p=0,169$ ) ve sol sural sinir duyu amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,329$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamıştır. MNNT-1 anket bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların sol sural sinir DİH ortalaması 47,7 ms iken kontrol grubunun ortalaması 51,2 ms olarak elde edilmiştir (p=0,006).

Gruplara göre radial sinir/posterior tibial sinir MİH ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,93). Gruplara göre radial sinir/posterior tibial sinir motor amplitüd ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,084).

Gruplara göre radial sinir/sural sinir DİH ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,823). MNNT-1 anket bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların radial sinir/sural sinir duyu amplitüd ortancası 1,7 iken kontrol grubunun ortancası 0,5 olarak elde edilmiştir (p<0,001).

**Tablo 4.15.** ENMG'ye göre DPN saptanmayan hastalardan MNNT-1 Anket bölümüne göre nöropatisi olanlarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

	MNNT-1'e göre nöropatisi olan hastalar		Sağlıklı kontroller	
	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)
Median sinir motor distal latans (ms)	3,4 ± 0,6	3,4 (2,4 - 5,0)	3,1 ± 0,4	3,1 (2,3 - 4,2)
Median sinir motor distal amplitüd (mV)	11,5 ± 4,0	12,1 (5,6 - 19,5)	11,5 ± 3,1	11,3 (3,1 - 20,1)
Median sinir motor proksimal amplitüd (mV)	10,8 ± 4,0	10,5 (5,1 - 19,0)	10,7 ± 2,9	10,3 (5,8 - 19,1)
Median sinir motor hız (m/s)	56,3 ± 3,7	55,7 (50,1 - 62,1)	57,4 ± 7,5	57,9 (11,1 - 68,2)
Median sinir motor F latansı (ms)	26,7 ± 2,1	26,8 (22,9 - 29,9)	26,6 ± 4,2	25,9 (23,2 - 55,1)
Ulnar sinir motor distal latans (ms)	2,3 ± 0,3	2,3 (1,7 - 3,1)	2,2 ± 0,3	2,2 (1,5 - 2,8)
Ulnar sinir motor distal amplitüd (mV)	13,6 ± 3,4	13,9 (7,0 - 18,5)	13,1 ± 2,6	12,8 (7,4 - 21,2)
Ulnar sinir motor proksimal amplitüd (mV)	12,5 ± 3,2	12,5 (5,8 - 16,9)	12,1 ± 2,6	12,0 (7,0 - 18,8)
Ulnar sinir motor hız (m/s)	58,1 ± 5,3	58,1 (50,0 - 65,1)	62,3 ± 5,2	62,7 (51,3 - 79,4)
Ulnar sinir motor F dalga latansı (ms)	26,8 ± 2,2	26,5 (23,2 - 30,4)	26,3 ± 2,1	26,4 (22,7 - 31,5)
Ulnar F dalga latansı/boy (ms/m)	16,6 ± 1,0	16,4 (15,1 - 19,0)	15,6 ± 1,0	15,6 (14,0 - 18,7)
Radial sinir motor distal latans (ms)	2,2 ± 0,5	2,2 (1,5 - 3,8)	2,1 ± 0,5	2,1 (1,4 - 3,8)
Radial sinir motor distal amplitüd (mV)	7,3 ± 2,1	7,6 (4,2 - 11,6)	8,8 ± 2,1	8,6 (5,1 - 14,5)
Radial sinir motor proksimal amplitüd (mV)	6,3 ± 2,0	6,4 (3,6 - 10,4)	8,0 ± 2,0	7,6 (4,3 - 13,3)
Radial sinir motor hız (m/s)	60,2 ± 6,3	61,1 (51,3 - 69,8)	61,9 ± 6,2	62,8 (50,4 - 73,8)
Posteror tibial sinir distal latans (ms)	4,5 ± 0,6	4,3 (3,5 - 6,0)	4,3 ± 0,7	4,3 (3,1 - 5,8)
Posteror tibial sinir distal amplitüd (mV)	13,9 ± 6,1	12,7 (3,9 - 27,5)	13,0 ± 4,3	12,4 (5,0 - 21,6)
Posteror tibial sinir proksimal amplitüd (mV)	11,6 ± 5,4	11,0 (3,5 - 22,5)	10,6 ± 3,6	10,3 (4,8 - 17,3)
Posteror tibial sinir hız (m/s)	47,3 ± 4,8	45,5 (41,0 - 58,9)	48,3 ± 4,3	47,6 (41,1 - 59,7)
Posteror tibial sinir F dalga latansı (ms)	46,5 ± 3,9	46,2 (40,0 - 54,3)	47,0 ± 3,2	47,2 (38,4 - 54,3)
Posteror tibial sinir F dalga latansı/boy(m)	28,8 ± 2,1	28,3 (25,0 - 33,9)	28,0 ± 1,8	27,8 (24,2 - 34,1)
Peroneal sinir distal latans (ms)	3,9 ± 0,5	4,0 (2,5 - 5,0)	3,8 ± 0,7	3,7 (2,6 - 5,9)
Peroneal sinir distal amplitüd (mV)	6,8 ± 2,1	6,6 (3,6 - 10,5)	5,9 ± 2,7	5,4 (2,0 - 14,7)
Peroneal sinir proksimal amplitüd (mV)	5,9 ± 2,1	5,2 (3,5 - 9,8)	5,3 ± 2,5	4,7 (1,8 - 13,2)
Peroneal sinir hız (m/s)	51,3 ± 5,3	50,5 (44,6 - 64,5)	52,0 ± 4,6	52,0 (41,0 - 64,9)
Peroneal sinir F dalga latansı (ms)	46,1 ± 3,5	46,3 (41,1 - 51,2)	46,1 ± 3,1	46,7 (37,7 - 52,0)

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

**Tablo 4.15.** ENMG'ye göre DPN saptanmayan hastalardan MNNT-1 Anket bölümüne göre nöropatizi olanlarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması (devam)

	MNNT-1'e göre nöropatizi olan hastalar		Sağlıklı kontroller		
	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)	
Median sinir duyu latansı (ms)	2,5 ± 0,4	2,4 (1,8 - 3,4)	2,2 ± 0,3	2,2 (1,7 - 3,4)	U=367
Median sinir duyu amplitüd (µV)	16,2 ± 8,1	14,1 (2,9 - 34,6)	17,1 ± 5,5	16,3 (5,2 - 30,1)	t=-0,538
Median sinir duyu hız (m/s)	51,7 ± 7,4	51,8 (35,9 - 64,2)	56,4 ± 5,9	56,7 (40,4 - 69,0)	t=-2,866
Ulnar sinir duyu latansı (ms)	1,8 ± 0,2	1,8 (1,3 - 2,2)	1,8 ± 0,2	1,7 (1,4 - 2,3)	t=-0,063
Ulnar sinir duyu amplitüd (µV)	13,1 ± 6,4	10,3 (6,9 - 26,0)	13,3 ± 3,3	13,3 (7,8 - 25,0)	U=450,5
Ulnar sinir duyu hız (m/s)	57,4 ± 4,4	58,1 (50,5 - 67,3)	58,6 ± 5,3	58,0 (50,0 - 69,4)	t=-0,898
Radial sinir duyu latansı (ms)	1,9 ± 0,4	1,7 (1,4 - 3,1)	1,9 ± 0,7	1,8 (1,3 - 7,1)	U=535,5
Radial sinir duyu amplitüdü (µV)	25,5 ± 12,1	25,5 (9,2 - 48,9)	28,2 ± 6,6	27,6 (14,8 - 40,0)	t=-0,946
Radial sinir duyu hız (m/s)	58,0 ± 5,3	57,9 (50,0 - 66,7)	61,0 ± 5,6	61,6 (50,0 - 72,4)	t=-2,068
Sağ sural sinir duyu latansı (ms)	2,8 ± 0,4	2,8 (2,4 - 3,9)	2,8 ± 0,5	2,8 (1,9 - 4,0)	U=556
Sağ sural sinir duyu amplitüdü (µV)	14,0 ± 7,1	12,0 (5,9 - 32,2)	14,5 ± 5,3	12,3 (8,1 - 30,3)	U=492,5
Sağ sural sinir duyu hız (m/s)	47,7 ± 5,1	46,8 (40,3 - 56,7)	50,0 ± 7,6	51,0 (5,3 - 66,7)	U=392,5
Sol sural sinir duyu latansı (ms)	2,9 ± 0,4	2,9 (2,3 - 3,9)	2,8 ± 0,5	2,7 (2,0 - 4,1)	U=450,5
Sol sural sinir duyu amplitüdü (µV)	14,4 ± 7,3	11,6 (6,8 - 35,0)	15,6 ± 5,5	15,0 (8,3 - 31,0)	U=485
Sol sural sinir duyu hız (m/s)	47,7 ± 5,2	46,8 (40,8 - 58,2)	51,2 ± 4,4	51,2 (41,5 - 62,5)	t=-2,826
Radial/Posterior tibial motor hız	1,3 ± 0,2	1,3 (0,9 - 1,6)	1,3 ± 0,2	1,3 (1,0 - 1,7)	t=-0,088
Radial/Posterior tibial motor amplitüd	0,6 ± 0,3	0,6 (0,3 - 1,3)	0,8 ± 0,3	0,7 (0,3 - 1,8)	U=419,5
Radial/Sural duyu hız	1,2 ± 0,1	1,2 (1,0 - 1,5)	1,4 ± 1,4	1,2 (0,9 - 12,2)	U=550,5
Radial/Sural duyu amplitüd	2,1 ± 1,1	1,7 (0,7 - 4,0)	0,7 ± 0,8	0,5 (0,3 - 6,4)	U=40

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği



Çalışmaya katılan diyabetik hastaların ENMG verilerine göre DPN saptanan yani aşikâr kalın lif nöropatisi olan hastalar dışlandıktan sonra kalan, ENMG ile saptanamayan hastalardan MNNT-2 muayene bölümüne göre nöropati tanısı alan dolayısıyla erken dönem veya mikst lif nöropatisi olabileceği düşünülen hastaların ENMG parametrelerinin sağlıklı kontroller ile karşılaştırılması Tablo 4.16'da verilmiştir.

Gruplara göre median sinir motor sinir DL ortalama değerleri ( $p=0,383$ ), median sinir motor distal amplitüd ortalama değerleri ( $p=0,935$ ), median sinir motor proksimal amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,678$ ), median sinir MİH ortanca değerleri ( $p=0,428$ ) ve median sinir motor F dalga latansı ortanca değerleri ( $p=0,094$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gruplara göre ulnar sinir motor DL ortalama değerleri ( $p=0,476$ ), ulnar sinir motor distal amplitüd ortalama değerleri ( $p=0,356$ ) ve ulnar sinir motor proksimal amplitüd ortalama değerleri ( $p=0,378$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. MNNT-2 muayene bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların ulnar sinir MİH ortalaması 56,9 ms iken kontrol grubunun ortalaması 62,3 ms olarak elde edilmiştir ( $p=0,049$ ). Gruplara göre ulnar sinir F dalga latansı ortalama değerleri ( $p=0,387$ ) ve ulnar sinir F dalga latansı(ms)/boy(m) ortalama değerleri arasında ( $p=0,117$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gruplara göre radial sinir motor DL ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,052$ ). Gruplara göre radial sinir motor distal amplitüd ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,024$ ). MNNT-2'ye göre pozitif olanların radial sinir motor distal amplitüd ortalaması 6,3 mV, radial sinir motor proksimal amplitüd ortalaması 5,3 mV iken kontrol grubunun radial sinir motor distal amplitüd ortalaması 8,8 mV, proksimal amplitüd ortalaması 8,0 mV olarak elde edilmiştir ( $p=0,024$  ve  $p=0,009$  sırasıyla). Gruplara göre radial sinir MİH ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=1$ ).

MNNT-2 muayene bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların sağ posterior tibial sinir DL ortalaması 5,3 ms iken kontrol grubunun ortalaması 4,3 ms olarak elde edilmiştir( $p=0,005$ ). Gruplara göre sağ posterior tibial sinir distal amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,167$ ) ve sağ posterior tibial sinir proksimal amplitüd ortanca değerleri

(p=0,238) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. MNNTT-2 muayene bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların sağ posterior tibial sinir MİH ortanca değerleri 43,0 ms iken kontrol grubunun ortancası 47,6 ms olarak elde edilmiştir (p=0,003). Gruplara göre sağ posterior tibial sinir F dalga latansı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,055). MNNTT-2 muayene bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların tibial sinir F dalga latansı(ms)/boy(m) ortancası 30,1 iken kontrol grubunun ortancası 27,8 olarak elde edilmiştir (p=0,01).

Gruplara göre sağ peroneal sinir DL ortalama değerleri arasında (p=0,494). sağ peroneal sinir distal amplitüd ortanca değerleri (p=0,285) sağ peroneal sinir proksimal amplitüd ortanca değerleri (p=0,367). sağ peroneal sinir DİH ortalama değerleri (p=0,458) ve sağ peroneal sinir F dalga latansı ortalama değerleri (p=0,23) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

MNNTT-2 muayene bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların median sinir duyu latans ortancası 2,5 iken kontrol grubunun ortancası 2,2 olarak elde edilmiştir (p=0,041). Gruplara göre median sinir duyu amplitüd ortalama değerleri (p=0,684) ve median sinir DİH ortalama değerleri (p=0,385) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gruplara göre ulnar sinir duyu latans ortalama değerleri (p=0,528), ulnar sinir duyu amplitüd ortanca değerleri (p=0,698) ve ulnar sinir DİH ortalama değerleri (p=0,493) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gruplara göre radial sinir duyu latans ortanca değerleri (p=0,718), radial sinir duyu amplitüd ortalama değerleri (p=0,067) ve radial sinir DİH ortanca değerleri (p=0,583) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Gruplara göre sağ sural sinir latans ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,059). MNNTT-2 muayene bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların sağ sural sinir duyu amplitüd ortancası 9,8  $\mu$ V iken kontrol grubunun ortancası 12,3  $\mu$ V olarak elde edilmiştir (p=0,016). MNNTT-2 muayene bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların sağ sural sinir duyu iletim hızı ortancası 41,0 ms iken kontrol grubunun ortancası 51,0 ms olarak elde edilmiştir (p=0,005).

Gruplara göre sol sural sinir latans ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,186$ ). MNNTT-2 muayene bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların sol sural sinir duyu amplitüd ortancası  $9,0 \mu V$  iken kontrol grubunun ortancası  $15,0 \mu V$  olarak elde edilmiştir ( $p=0,005$ ). MNNTT-2 muayene bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların sol sural duyu iletim hızı ortalaması  $45,0$  ms iken kontrol grubunun ortalaması  $51,2$  ms olarak elde edilmiştir ( $p<0,001$ ).

Gruplara göre radial sinir/posterior tibial sinir MİH ortalama değerleri arasında ( $p=0,06$ ) ve radial sinir/posterior tibial sinir motor amplitüd ortanca değerleri ( $p=0,758$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. MNNTT-2 muayene bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların radial sinir/sural sinir duyu iletim hızı ortancası  $1,4$  iken kontrol grubunun ortancası  $1,2$  olarak elde edilmiştir ( $p=0,005$ ). MNNTT-2 muayene bölümüne göre nöropati tanısı alan hastaların radial sinir/sural sinir duyu amplitüd ortancası  $2,2$  iken kontrol grubunun ortancası  $0,5$  olarak elde edilmiştir ( $p<0,001$ ).

**Tablo 4.16.** ENMG'ye göre DPN saptanmayan hastalardan MNNT-2 Muayene bölümüne göre nöropatisi olanların kontrollele karşılaştırılması

	MNNT-2'ye göre nöropatisi olan hastalar		Sağlıklı kontrollele			
	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)		
Median sinir motor distal latans (ms)	3,3 ± 0,2	3,3 (3,2 - 3,6)	3,1 ± 0,4	3,1 (2,3 - 4,2)	t=0,879	0,383
Median sinir motor distal amplitüd (mV)	11,4 ± 4,0	12,4 (6,0 - 14,8)	11,5 ± 3,1	11,3 (3,1 - 20,1)	t=-0,082	0,935
Median sinir motor proksimal amplitüd (mV)	10,9 ± 3,6	11,9 (5,9 - 13,9)	10,7 ± 2,9	10,3 (5,8 - 19,1)	U=104,5	0,678
Median sinir motor hız (m/s)	56,1 ± 1,8	56,1 (53,8 - 58,3)	57,4 ± 7,5	57,9 (11,1 - 68,2)	U=90,5	0,428
Median sinir motor F latansı (ms)	27,9 ± 1,8	28,1 (25,8 - 29,5)	26,6 ± 4,2	25,9 (23,2 - 55,1)	U=59,5	0,094
Ulnar sinir motor distal latans (ms)	2,3 ± 0,3	2,4 (1,9 - 2,5)	2,2 ± 0,3	2,2 (1,5 - 2,8)	t=0,718	0,476
Ulnar sinir motor distal amplitüd (mV)	11,8 ± 4,3	11,8 (7,0 - 16,7)	13,1 ± 2,6	12,8 (7,4 - 21,2)	t=-0,931	0,356
Ulnar sinir motor proksimal amplitüd (mV)	10,9 ± 4,2	11,0 (5,8 - 15,7)	12,1 ± 2,6	12,0 (7,0 - 18,8)	t=-0,888	0,378
Ulnar sinir motor hız (m/s)	56,9 ± 5,7	57,1 (50,0 - 63,2)	62,3 ± 5,2	62,7 (51,3 - 79,4)	t=-2,005	<b>0,049</b>
Ulnar sinir motor F dalga latansı (ms)	27,2 ± 1,7	27,3 (25,2 - 29,1)	26,3 ± 2,1	26,4 (22,7 - 31,5)	t=0,871	0,387
Ulnar F dalga latansı/boy (ms/m)	16,5 ± 0,8	16,4 (15,6 - 17,6)	15,6 ± 1,0	15,6 (14,0 - 18,7)	t=1,588	0,117
Radial sinir motor distal latans (ms)	2,5 ± 0,1	2,5 (2,3 - 2,6)	2,1 ± 0,5	2,1 (1,4 - 3,8)	U=50,5	0,052
Radial sinir motor distal amplitüd (mV)	6,3 ± 2,2	6,1 (4,3 - 8,7)	8,8 ± 2,1	8,6 (5,1 - 14,5)	t=-2,311	<b>0,024</b>
Radial sinir motor proksimal amplitüd (mV)	5,3 ± 1,4	5,4 (4,0 - 6,5)	8,0 ± 2,0	7,6 (4,3 - 13,3)	t=-2,686	<b>0,009</b>
Radial sinir motor hız (m/s)	62,3 ± 6,9	64,8 (52,2 - 67,4)	61,9 ± 6,2	62,8 (50,4 - 73,8)	U=120	1,000
Posteror tibial sinir distal latans (ms)	5,3 ± 0,6	5,3 (4,8 - 6,0)	4,3 ± 0,7	4,3 (3,1 - 5,8)	t=2,93	<b>0,005</b>
Posteror tibial sinir distal amplitüd (mV)	9,3 ± 5,2	8,8 (3,9 - 15,8)	13,0 ± 4,3	12,4 (5,0 - 21,6)	U=69	0,167
Posteror tibial sinir proksimal amplitüd (mV)	8,0 ± 4,0	8,4 (3,5 - 11,8)	10,6 ± 3,6	10,3 (4,8 - 17,3)	U=76	0,238
Posteror tibial sinir hız (m/s)	43,0 ± 1,7	43,0 (41,0 - 44,9)	48,3 ± 4,3	47,6 (41,1 - 59,7)	U=21	<b>0,003</b>
Posteror tibial sinir F dalga latansı (ms)	50,2 ± 1,6	49,9 (48,6 - 52,5)	47,0 ± 3,2	47,2 (38,4 - 54,3)	t=1,954	0,055
Posteror tibial sinir F dalga latansı/boy(m)	30,5 ± 1,4	30,1 (29,3 - 32,4)	28,0 ± 1,8	27,8 (24,2 - 34,1)	U=31	<b>0,010</b>
Peroneal sinir distal latans (ms)	4,0 ± 0,5	4,0 (3,6 - 4,6)	3,8 ± 0,7	3,7 (2,6 - 5,9)	t=0,688	0,494
Peroneal sinir distal amplitüd (mV)	7,0 ± 1,8	7,1 (4,8 - 9,2)	5,9 ± 2,7	5,4 (2,0 - 14,7)	U=80	0,285
Peroneal sinir proksimal amplitüd (mV)	6,2 ± 2,3	6,1 (3,6 - 9,1)	5,3 ± 2,5	4,7 (1,8 - 13,2)	U=86	0,367
Peroneal sinir hız (m/s)	50,2 ± 2,3	50,5 (47,5 - 52,4)	52,0 ± 4,6	52,0 (41,0 - 64,9)	t=-0,746	0,458
Peroneal sinir F dalga latansı (ms)	48,1 ± 3,9	47,9 (43,7 - 53,0)	46,1 ± 3,1	46,7 (37,7 - 52,0)	t=1,212	0,230

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

**Tablo 4.16.** ENMG'ye göre DPN saptanmayan hastalardan MNNT-2 Muayene bölümüne göre nöropati olanlarının kontrollerle karşılaştırılması (devam)

	MNNT-2'ye göre nöropatisi olan hastalar		Sağlıklı kontroller		
	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)	
Median sinir duyu latansı (ms)	2,5 ± 0,2	2,5 (2,3 - 2,6)	2,2 ± 0,3	2,2 (1,7 - 3,4)	U=47 <b>0,041</b>
Median sinir duyu amplitüd (µV)	16,0 ± 4,4	15,8 (11,0 - 21,3)	17,1 ± 5,5	16,3 (5,2 - 30,1)	t=-0,409 0,684
Median sinir duyu hız (m/s)	53,8 ± 2,1	53,4 (51,8 - 56,8)	56,4 ± 5,9	56,7 (40,4 - 69,0)	t=-0,875 0,385
Ulnar sinir duyu latansı (ms)	1,9 ± 0,2	1,8 (1,7 - 2,1)	1,8 ± 0,2	1,7 (1,4 - 2,3)	t=0,634 0,528
Ulnar sinir duyu amplitüd (µV)	14,5 ± 5,4	14,4 (8,6 - 20,8)	13,3 ± 3,3	13,3 (7,8 - 25,0)	U=105,5 0,698
Ulnar sinir duyu hız (m/s)	56,7 ± 4,2	55,9 (53,2 - 61,8)	58,6 ± 5,3	58,0 (50,0 - 69,4)	t=-0,69 0,493
Radial sinir duyu latansı (ms)	1,8 ± 0,3	1,7 (1,7 - 2,2)	1,9 ± 0,7	1,8 (1,3 - 7,1)	U=106,5 0,718
Radial sinir duyu amplitüdü (µV)	21,6 ± 10,1	17,9 (14,3 - 36,5)	28,2 ± 6,6	27,6 (14,8 - 40,0)	t=-1,865 0,067
Radial sinir duyu hız (m/s)	59,9 ± 3,1	61,2 (55,2 - 61,8)	61,0 ± 5,6	61,6 (50,0 - 72,4)	U=99,5 0,583
Sağ sural sinir duyu latansı (ms)	3,3 ± 0,7	3,4 (2,5 - 3,9)	2,8 ± 0,5	2,8 (1,9 - 4,0)	t=1,927 0,059
Sağ sural sinir duyu amplitüdü (µV)	9,6 ± 2,1	9,8 (6,9 - 12,0)	14,5 ± 5,3	12,3 (8,1 - 30,3)	U=36 <b>0,016</b>
Sağ sural sinir duyu hız (m/s)	42,6 ± 3,7	41,0 (40,3 - 48,2)	50,0 ± 7,6	51,0 (5,3 - 66,7)	U=26 <b>0,005</b>
Sol sural sinir duyu latansı (ms)	3,2 ± 0,6	3,3 (2,3 - 3,7)	2,8 ± 0,5	2,7 (2,0 - 4,1)	U=71,5 0,186
Sol sural sinir duyu amplitüdü (µV)	9,0 ± 2,2	9,0 (6,8 - 11,2)	15,6 ± 5,5	15,0 (8,3 - 31,0)	U=26,5 <b>0,005</b>
Sol sural sinir duyu hız (m/s)	45,0 ± 0,8	45,2 (44,0 - 45,7)	51,2 ± 4,4	51,2 (41,5 - 62,5)	t=-8,695 <b>&lt;0,001</b>
Radial/Posterior tibial motor hız	1,5 ± 0,2	1,5 (1,2 - 1,6)	1,3 ± 0,2	1,3 (1,0 - 1,7)	t=1,915 0,060
Radial/Posterior tibial motor amplitüd	0,8 ± 0,4	0,8 (0,4 - 1,2)	0,8 ± 0,3	0,7 (0,3 - 1,8)	U=108 0,758
Radial/Sural duyu hız	1,4 ± 0,1	1,4 (1,3 - 1,5)	1,4 ± 1,4	1,2 (0,9 - 12,2)	U=26 <b>0,005</b>
Radial/Sural duyu amplitüd	2,3 ± 1,1	2,2 (1,2 - 3,8)	0,7 ± 0,8	0,5 (0,3 - 6,4)	U=4 <b>&lt;0,001</b>

t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği, U: Mann-Whitney U test istatistiği

Çalışmaya alınan diyabetik hastalar ile sağlıklı kontrol gruplarının kan tetkiki parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 4.17’de verilmiştir. Diyabetik hasta grubunun açlık kan şekeri ortancası 157,0 mg/dL iken kontrol grubunun ortancası 91,5 mg/dL olarak elde edilmiş olup gruplara göre açlık kan şekeri ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Gruplara göre serum demiri ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,872$ ). Gruplara göre transferrin saturasyonu ve ferritin ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,985$  ve  $p=0,464$  sırasıyla). Diyabetik hasta grubunun folat ortanca değerleri 12,0 ng/mL iken kontrol grubunun ortancası 10,0 ng/mL olarak elde edilmiştir( $p=0,012$ ). Gruplara göre serum vitamin B12 ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,221$ ).

Diyabetik hasta grubunun MCV ortancası 85,3 fL iken kontrol grubunun ortancası 86,5 fL olarak elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,021$ ). Gruplara göre MPV ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,612$ ). Gruplara göre Nötrofil/Lenfosit ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,007$ ). Diyabetik hasta grubunun ortancası 1,9 iken kontrol grubunun ortancası 1,7 olarak elde edilmiştir.

**Tablo 4.17.** Gruplara göre kan parametrelerinin karşılaştırılması

	Diyabetik hasta		Sağlıklı Kontrol		Test istatistiği	p
	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)	Ort. ± s. sapma	Ort. (min. - maks.)		
Açlık kan şekeri (mg/dL)	183,7 ± 81,8	157,0 (75,0 - 429,0)	90,4 ± 9,6	91,5 (60,0 - 128,0)	U=151	<b>&lt;0,001</b>
Serum Demir (µg/dL)	84,4 ± 28,8	82,5 (39,0 - 166,0)	83,4 ± 36,3	76,5 (21,0 - 182,0)	t=0,162	0,872
Transferrin saturasyonu (%)	23,6 ± 9,3	23,5 (5,5 - 49,0)	24,1 ± 11,4	20,5 (5,0 - 54,0)	U=1796,5	0,985
Ferritin (µg/L)	77,5 ± 105,1	38,5 (4,0 - 483,0)	46,2 ± 36,4	37,0 (2,0 - 144,0)	U=1660,5	0,464
Folat (ng/mL)	12,7 ± 5,0	12,0 (5,0 - 39,0)	10,6 ± 4,3	10,0 (2,0 - 22,0)	U=1325,5	<b>0,012</b>
Vitamin B12 (ng/dL)	362,3 ± 108,8	319,5 (180,0 - 771,0)	344,2 ± 126,8	314,5 (123,0 - 653,0)	U=1567	0,221
MCV (fL)	84,2 ± 6,4	85,3 (49,6 - 93,2)	86,6 ± 3,9	86,5 (77,8 - 95,5)	U=1359,5	<b>0,021</b>
MPV (fL)	8,5 ± 1,0	8,3 (7,0 - 11,2)	8,4 ± 0,8	8,4 (6,6 - 10,8)	t=0,509	0,612
Nötrofil/Lenfosit oranı	2,0 ± 0,7	1,9 (0,9 - 4,2)	2,0 ± 0,8	1,7 (1,0 - 4,0)	U=1765,5	<b>0,007</b>

U: Mann-Whitney U testi, t: Bağımsız iki örnek t test istatistiği

Çalışmaya katılan diyabetik hastaların diyabet hastalık takip süreleri, HbA1c değerleri ve metformin kullanım bilgilerinin ENMG bulguları ile korelasyonu incelemesi Tablo 4.18’de verilmiştir. Bu verilere göre;

Ulnar sinir motor distal amplitüd değeri ile diyabet takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ( $r=-0,524$ ;  $p<0,001$ ). Hastalık süresi arttıkça ulnar motor amplitüd düşmektedir.

Ulnar sinir MİH ile diyabet takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ( $r=-0,409$ ;  $p=0,001$ ). Hastalık süresi arttıkça ulnar motor ileti hızı yavaşlamaktadır.

Ulnar sinir F dalga latansı/boy(m) oranı ile diyabet takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=0,371$ ;  $p=0,004$ ). Hastalık süresi arttıkça ulnar sinir F latansı/boy oranı artmaktadır.

Ulnar sinir duyu amplitüd değeri ile diyabet takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,325$ ;  $p=0,011$ ). Hastalık süresi arttıkça ulnar duyu amplitüd düşmektedir.

Radial sinir motor distal amplitüd değeri ile diyabet takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,287$ ;  $p=0,026$ ). Hastalık süresi arttıkça radial sinir motor amplitüd düşmektedir.

Posterior tibial sinir distal amplitüd değeri ile diyabet takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,364$ ;  $p=0,004$ ). Hastalık süresi arttıkça posterior tibial sinir motor amplitüd düşmektedir.

Posterior tibial sinir MİH ile diyabet takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,363$ ;  $p=0,004$ ). Hastalık süresi arttıkça posterior tibial sinir motor ileti hızı yavaşlamaktadır.

Posterior tibial sinir F dalga latansı ile diyabet takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=0,26$ ;  $p=0,047$ ). Hastalık süresi arttıkça posterior tibial sinir F latansı uzamaktadır.

Posterior tibial sinir F dalga latansı/boy(m) oranı ile diyabet takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ( $r=0,402$ ;  $p=0,001$ ). Hastalık süresi arttıkça posterior tibial sinir F latansı/boy oranı artmaktadır. Posterior tibial F latansı/boy oranındaki artış, F latansındaki artıştan istatistiksel olarak daha belirgindir.



Sural sinir duyu amplitüd değeri ile diyabet takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ( $r=-0,474$ ;  $p<0,001$ ). Hastalık süresi arttıkça sural sinir duyu amplitüdü küçülmektedir.

Sural sinir duyu iletim hızı ile diyabet takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ( $r=-0,413$ ;  $p=0,001$ ). Hastalık süresi arttıkça sural sinir duyu ileti hızı yavaşlamaktadır.

Radial sinir/sural sinir DİH oranı ile diyabet takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=0,352$ ;  $p=0,011$ ). Hastalık süresi arttıkça sural sinirin ileti hızı daha çok yavaşladığı için radial sinir/sural sinir duyu iletim hız oranı artmaktadır.

Radial sinir/sural sinir duyu amplitüd değeri oranı ile diyabet takip süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=0,32$ ;  $p=0,022$ ). Hastalık süresi arttıkça sural sinir amplitüdünde düşme daha belirgin olduğu için radial sinir/sural sinir duyu amplitüd oranı artmaktadır.

Ulnar sinir MİH ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,351$ ;  $p=0,006$ ). HbA1c değeri arttıkça ulnar sinir motor ileti hızı yavaşlamaktadır.

Ulnar sinir F dalga latansı ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ( $r=0,516$ ;  $p<0,001$ ). HbA1c değeri arttıkça ulnar sinir F latansı uzamaktadır.

Ulnar sinir duyu amplitüd değeri ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ( $r=-0,512$ ;  $p<0,001$ ). HbA1c değeri arttıkça ulnar sinir duyu amplitüdü küçülmektedir.

Ulnar sinir DİH ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,34$ ;  $p=0,008$ ). HbA1c değeri arttıkça ulnar sinir duyu ileti hızı yavaşlamaktadır.

Ulnar sinir F dalga latansı/boy(m) oranı ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ( $r=0,545$ ;  $p<0,001$ ). HbA1c değeri arttıkça ulnar sinir F latansı uzamaktadır.

Radial sinir DİH ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,287$ ;  $p=0,026$ ). HbA1c değeri arttıkça radial sinir duyu ileti hızı yavaşlamaktadır.

Posterior tibial sinir distal amplitüd değeri ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,327$ ;  $p=0,011$ ). HbA1c değeri arttıkça posterior tibial sinir amplitüdü küçülmektedir.

Posterior tibial sinir MİH ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,359$ ;  $p=0,005$ ). HbA1c değeri arttıkça posterior tibial sinir ileti hızı yavaşlamaktadır.

Posterior tibial sinir F latansı ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ( $r=0,453$ ;  $p<0,001$ ). HbA1c değeri arttıkça posterior tibial sinir F latansı uzamaktadır.

Posterior tibial sinir F dalga latansı/boy(m) oranı ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ( $r=0,519$ ;  $p<0,001$ ). HbA1c değeri arttıkça posterior tibial sinir F latansı/boy oranı artmaktadır.

Sural sinir duyu amplitüd değeri ile HbA1c arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,343$ ;  $p=0,007$ ). HbA1c değeri arttıkça sural sinir amplitüdü küçülmektedir.

Sural sinir DİH ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,311$ ;  $p=0,016$ ). HbA1c değeri arttıkça sural sinir ileti hızı yavaşlamaktadır.

Radial sinir/posterior tibial sinir motor amplitüd oranı ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=0,295$ ;  $p=0,022$ ). HbA1c değeri arttıkça posterior tibial sinir amplitüdündeki düşme daha belirgin olduğu için radial sinir/posterior tibial sinir motor amplitüd oranı artmaktadır.

Radial sinir/sural sinir duyu amplitüd oranı ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=0,29$ ;  $p=0,039$ ). HbA1c değeri arttıkça sural sinir amplitüdünde küçülme daha belirgin olduğu için? radial sinir/sural sinir duyu amplitüd oranı artmaktadır.

Diyabetik hastaların metformin kullanım miktarı, süresi ile ENMG parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

**Tablo 4.18.** Diyabetik hasta grubunda DM süresi, metformin dozu, süresi, doz\* yıl ve HbA1c değerleri ile EMG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Diyabet takip süresi	Metformin dozu(mg/gün)	Metformin kullanım süresi	Toplam metformin doz* yıl	HbA1c
Ulnar sinir motor distal amplitüd (mV)	r p	0,040 0,762	-0,223 0,087	-0,212 0,103	-0,230 0,077
Ulnar sinir motor iletim hızı (m/s)	r p	0,197 0,131	-0,021 0,876	-0,023 0,861	-0,351 <b>0,006</b>
Ulnar sinir F dalga latansı (ms)	r p	-0,180 0,168	-0,072 0,584	-0,077 0,556	0,516 <b>&lt;0,001</b>
Ulnar F latansı/boy (ms/m)	r p	-0,120 0,362	0,139 0,290	0,128 0,331	0,545 <b>&lt;0,001</b>
Radial sinir motor distal amplitüd (mV)	r p	-0,086 0,514	-0,157 0,231	-0,164 0,210	0,012 0,930
Radial sinir motor iletim hızı (m/s)	r p	0,001 0,994	-0,030 0,818	-0,045 0,735	-0,166 0,205
Posteror tibial sinir distal amplitüd (mV)	r p	-0,364 <b>0,004</b>	-0,084 0,991	-0,067 0,613	-0,327 <b>0,011</b>
Posteror tibial sinir motor iletim hızı (m/s)	r p	-0,363 <b>0,004</b>	0,186 0,156	0,068 0,607	-0,359 <b>0,005</b>
Posteror tibial sinir F dalga latansı (ms)	r p	0,260 <b>0,047</b>	-0,211 0,108	-0,046 0,727	0,453 <b>&lt;0,001</b>
Posteror tibial F latansı/boy (ms/m)	r p	0,402 <b>0,001</b>	0,150 0,252	0,136 0,301	0,519 <b>&lt;0,001</b>
Sağ sural sinir duyu amplitüd (µV)	r p	-0,474 <b>&lt;0,001</b>	0,067 0,610	-0,213 0,101	-0,343 <b>0,007</b>
Sağ sural sinir duyu iletim hızı (m/s)	r p	-0,413 <b>0,001</b>	0,029 0,824	-0,157 0,231	-0,311 <b>0,016</b>

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

**Tablo 4.18.** Diyabetik hasta grubunda DM süresi, metformin dozu, süresi, doz\* yıl ve HbA1c değerleri ile EMG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi (devamı)

	Diyabet takip süresi		Metformin dozu(mg/gün)	Metformin kullanım süresi	Toplam metformin doz* yıl	HbA1c
Ulnar sinir duyu amplitüd (µV)	r	-0,325	0,044	-0,077	-0,064	-0,512
	p	<b>0,011</b>	0,741	0,560	0,629	<b>&lt;0,001</b>
Ulnar sinir duyu iletim hızı (m/s)	r	-0,233	0,143	0,102	0,115	-0,340
	p	0,073	0,275	0,438	0,383	<b>0,008</b>
Radial sinir duyu amplitüd (µV)	r	-0,253	-0,012	-0,081	-0,061	-0,104
	p	0,052	0,925	0,539	0,643	0,430
Radial sinir duyu iletim hızı (m/s)	r	-0,145	0,251	0,063	0,084	-0,287
	p	0,267	0,053	0,634	0,521	<b>0,026</b>
Sağ sural sinir duyu amplitüd (µV)	r	-0,474	0,067	-0,226	-0,213	-0,343
	p	<b>&lt;0,001</b>	0,610	0,083	0,101	<b>0,007</b>
Sağ sural sinir duyu iletim hızı (m/s)	r	-0,413	0,029	-0,154	-0,157	-0,311
	p	<b>0,001</b>	0,824	0,241	0,231	<b>0,016</b>
Radial/Posterior tibial motor iletim hızı	r	0,134	-0,201	-0,100	-0,126	0,130
	p	0,308	0,124	0,445	0,339	0,321
Radial/Posterior tibial motor amplitüd	r	0,202	-0,058	-0,023	-0,047	0,295
	p	0,121	0,661	0,864	0,722	<b>0,022</b>
Radial/Sural duyu amplitüd	r	0,320	-0,151	0,194	0,176	0,290
	p	<b>0,022</b>	0,289	0,173	0,216	<b>0,039</b>
Radial/Sural duyu iletim hızı	r	0,352	0,135	0,248	0,256	0,054
	p	<b>0,011</b>	0,344	0,079	0,069	0,709

r: Spearman's rho korelasyon katsayısı

Çalışmaya katılan sağlıklı kontrol grubunda tüm gönüllülere yapılan ENMG bulguları ile kan parametreleri değerlerinin incelenmesi Tablo 4.19'da verilmiştir. Bu verilere göre;

Sural sinir duyu amplitüd ile açlık kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ( $r=-0,4$ ;  $p=0,002$ ). Açlık kan şekeri arttıkça sural duyu amplitüdü düşmektedir.

Ulnar sinir duyu iletim hızı ile serum demir değerleri arasında negatif yönlü ( $r=-0,283$ ;  $p=0,029$ ); transferrin saturasyonu değerleri arasında negatif yönlü ( $r=-0,312$ ;  $p=0,015$ ) istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir ilişki vardır. Demir ve transferrin saturasyonu arttıkça ulnar sinir duyu iletim hızı yavaşlamaktadır.

Radial sinir motor iletim hızı ile ferritin değerleri arasında negatif yönlü ( $r=-0,309$ ;  $p=0,016$ ); folat değerleri arasında pozitif yönlü ( $r=0,284$ ;  $p=0,028$ ) istatistiksel olarak anlamlı zayıf bir ilişki vardır. Ferritin değeri arttıkça radial motor ileti hızı yavaşlamaktadır. Folat değeri arttıkça ise radial motor ileti hızı artmaktadır.

Radial sinir duyu amplitüdü ile demir değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,259$ ;  $p=0,046$ ). Serum demiri arttıkça radial sinir duyu amplitüdü düşmektedir.

Sağ posterior tibial sinir F dalga latansı ile ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=0,307$ ;  $p=0,017$ ). Ferritin değerleri arttıkça posterior tibial sinir F dalga latansı uzamaktadır.

**Tablo 4.19.** Sağlıklı kontrol grubunda kan parametreleri ile ENMG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Açık kan şekeri	Demir	Transferrin saturasyonu	Ferritin	Folat	B12	Nötrofil/ lenfosit
Ulnar sinir motor distal amplitüd (mV)	r	-0,022*	0,032*	0,12**	-0,118**	0,171**	0,062**
	p	0,868	0,808	0,362	0,368	0,191	0,636
Ulnar sinir motor iletim hızı (m/s)	r	0,067*	0,166*	-0,233**	0,253**	0,059**	0,179**
	p	0,609	0,204	0,073	0,051	0,654	0,172
Ulnar sinir F dalgası latansı (ms)	r	-0,16*	0,065*	0,118**	0,196**	0,03**	0,054**
	p	0,222	0,620	0,371	0,134	0,820	0,680
Posterior tibial sinir distal amplitüd (mV)	r	-0,176*	0,131*	-0,154**	0,163**	0,395**	0,192**
	p	0,178	0,317	0,241	0,212	<b>0,002</b>	0,143
Posterior tibial sinir motor iletim hızı (m/s)	r	-0,037*	0,052*	-0,064**	0,004**	0,009**	0,207**
	p	0,777	0,693	0,628	0,974	0,945	0,112
Posterior tibial sinir F dalgası latansı (ms)	r	-0,189*	0,132*	0,244**	0,307**	0,024**	0,108**
	p	0,149	0,315	0,060	<b>0,017</b>	0,855	0,413
Ulnar sinir duyu amplitüd (µV)	r	-0,058*	0,099*	-0,062**	0,109**	0,153**	0,177**
	p	0,659	0,454	0,639	0,408	0,242	0,177
Ulnar sinir duyu iletim hızı (m/s)	r	0,027*	0,283*	-0,312**	0,224**	0,075**	0,106**
	p	0,837	<b>0,029</b>	<b>0,015</b>	0,085	0,569	0,421

\*Pearson korelasyon katsayısı, \*\*Spearman's rho korelasyon katsayısı

**Tablo 4.19.** Sağlıklı kontrol grubunda kan parametreleri ile ENMG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi (devam)

	Açlık kan şekeri	Demir	Transferrin saturasyonu	Ferritin	Folat	B12	Nötrofil/ lenfosit
Sağ sural sinir duyu amplitüd (µV)	r	-0,4**	0,135**	-0,036**	-0,004**	0,019**	-0,11**
	p	<b>0,002</b>	0,303	0,204	0,787	0,975	0,884
Sağ sural sinir duyu iletim hızı (m/s)	r	0,111**	0,063**	-0,063**	0,156**	0,026**	0,017**
	p	0,397	0,630	0,635	0,422	0,233	0,841
Radial sinir motor distal amplitüd (mV)	r	-0,145*	0,029*	0,033**	0,097**	0,022**	-0,007**
	p	0,270	0,825	0,800	0,459	0,867	0,959
Radial sinir motor iletim hızı (m/s)	r	-0,046**	-0,019**	-0,055**	0,284**	0,013**	0,009**
	p	0,726	0,885	0,678	<b>0,016</b>	<b>0,028</b>	0,920
Radial sinir duyu amplitüd (µV)	r	0,031*	-0,259*	-0,21**	-0,073**	0,148**	0,178**
	p	0,815	<b>0,046</b>	0,107	0,578	0,259	0,173
Radial sinir duyu iletim hızı (m/s)	r	0,225*	-0,02*	-0,046**	-0,023**	-0,022**	-0,033**
	p	0,084	0,877	0,728	0,861	0,866	0,800
Radial/Posterior tibial motor iletim hızı	r	0,065*	-0,061*	-0,04**	-0,271**	0,185**	0,109**
	p	0,622	0,645	0,759	<b>0,036</b>	0,157	0,407
Radial/Posterior tibial motor amplitüd	r	0,166*	0,227*	0,158**	0,207**	0,396**	0,207**
	p	0,204	0,081	0,229	0,113	<b>0,002</b>	0,113
Radial/Sural duyu iletim hızı	r	0,08**	0,015**	0,022**	-0,006**	-0,126**	-0,029**
	p	0,544	0,909	0,868	0,965	0,337	0,826
Radial/Sural duyu amplitüd	r	-0,038**	-0,215**	-0,16**	-0,005**	0,108**	0,126**
	p	0,774	0,099	0,222	0,973	0,413	0,337
Ulnar F latansı/boy (ms/m)	r	0,08*	-0,129*	-0,102**	0,083**	-0,106**	0,191**
	p	0,543	0,325	0,436	0,530	0,422	0,143
Posterior tibial F latansı/boy (ms/m)	r	0,063*	-0,079*	0,061**	0,105**	-0,117**	0,074**
	p	0,631	0,551	0,641	0,423	0,374	0,573

\*Pearson korelasyon katsayısı, \*\*Spearman' s rho korelasyon katsayısı

Çalışmaya katılan diyabetik hasta grubunda tüm gönüllülere yapılan ENMG bulguları ile kan parametreleri değerlerinin incelenmesi Tablo 4.20'de verilmiştir. Bu verilere göre;

Ulnar sinir motor distal amplitüd ile açlık kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,343$ ;  $p=0,007$ ). Ulnar sinir MİH ile açlık kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ( $r=-0,456$ ;  $p<0,001$ ). Ulnar sinir F dalga latansı ile açlık kan şekeri değerleri arasında ( $r=0,466$ ;  $p<0,001$ ); Ulnar sinir F dalga latansı/boy(m) oranı ile açlık kan şekeri arasında ( $r=0,54$ ;  $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki vardır.

Diyabetik hastalarda açlık kan şekeri arttıkça ulnar sinir motor amplitüdü küçülmekte, hızı yavaşlamakta; F latansı uzamakta ve F dalga latansının boya oranı artmaktadır.

Ulnar sinir duyu amplitüd ile açlık kan şekeri değerleri arasında ( $r=-0,559$ ;  $p<0,001$ ) ve ulnar sinir duyu iletim hızı ile açlık kan şekeri değerleri arasında ( $r=-0,286$ ;  $p=0,027$ ) istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır.

Diyabetik hastalarda açlık kan şekeri arttıkça ulnar sinir duyu amplitüdü düşmekte, ileti hızı yavaşlamaktadır.

Posterior tibial sinir distal amplitüd ile açlık kan şekeri değerleri arasında ( $r=-0,38$ ;  $p=0,003$ ) ve posterior tibial motor ileti hızı ile açlık kan şekeri arasında ( $r=-0,357$ ;  $p=0,005$ ) istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır. Posterior tibial sinir F dalga latansı ile açlık kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki vardır ( $r=0,524$ ;  $p<0,001$ ). Posterior tibial sinir F dalga latansı/boy(m) oranı ile açlık kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü yüksek bir ilişki vardır ( $r=0,634$ ;  $p<0,001$ ).

Diyabetik hastalarda açlık kan şekeri arttıkça posterior tibial sinir motor amplitüdü düşmekte, ileti hızı yavaşlamaktadır ve F dalga latansı uzamakta ayrıca posterior tibial F dalga latansı/boy(m) oranı belirgin olarak artmaktadır.

Sural sinir duyu amplitüd ile açlık kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,378$ ;  $p=0,003$ ).

Diyabetik hastalarda açlık kan şekeri arttıkça sural sinir duyu amplitüdü düşmektedir.



Radial sinir/posterior tibial sinir motor amplitüd oranı ile açlık kan şekeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=0,326$ ;  $p=0,011$ )

Diyabetik hastalarda açlık kan şekeri arttıkça radial sinir/posterior tibial sinir motor amplitüd oranı artmaktadır.

Ulnar sinir motor iletim hızı ile ferritin değerleri arasında negatif yönlü ( $r=-0,255$ ;  $p=0,049$ ), ulnar sinir F dalga latansı ile ferritin arasında pozitif yönlü ( $r=0,396$ ;  $p=0,002$ ) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Ulnar sinir F dalga latansı/boy(m) oranı ile ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki vardır ( $r=0,277$ ;  $p=0,032$ ).

Diyabetik hastalarda ferritin değeri arttıkça ulnar motor ileti hızı yavaşlamakta, F latansı uzamakta ve F latansı/boy oranı artmaktadır.

Ulnar sinir F dalga latansı ile demir değerleri arasında ( $r=0,373$ ;  $p=0,003$ ), transferrin saturasyonu ile arasında ( $r=0,352$ ;  $p=0,006$ ) istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır. Demir veya transferrin saturasyonu arttıkça ulnar sinir F dalga latansı uzamaktadır.

Ulnar sinir duyu iletim hızı ile ferritin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=-0,286$ ;  $p=0,027$ ). Ferritin değeri arttıkça ulnar sinir duyu iletimi yavaşlamaktadır.

Radial sinir motor distal amplitüd değeri ile vitamin B12 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir ilişki vardır ( $r=0,329$ ;  $p=0,01$ ). Vitamin B 12 arttıkça radial sinir motor amplitüdü artmaktadır.

**Tablo 4.20.** Diyabetik hasta grubunda kan parametreleri ile ENMG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Açlık kan şekeri	Demir	Transferrin saturasyon	Ferritin	Folat	B12	Nötrofil/enfosit
Ulnar sinir motor distal amplitüd (mV)	-0,343** <b>0,007</b>	-0,144* 0,272	-0,206* 0,114	-0,093** 0,481	-0,051** 0,701	-0,017** 0,895	0,012** 0,926
Ulnar sinir motor iletim hızı (m/s)	-0,456** <b>&lt;0,001</b>	-0,083* 0,528	-0,12* 0,363	-0,255** <b>0,049</b>	-0,113** 0,389	-0,057** 0,663	0,031** 0,813
Ulnar sinir F dalga latansı (ms)	0,466** <b>&lt;0,001</b>	0,373* <b>0,003</b>	0,352* <b>0,006</b>	0,396** <b>0,002</b>	0,085** 0,518	0,113** 0,390	-0,156** 0,235
Posterior tibial sinir distal amplitüd (mV)	-0,38** <b>0,003</b>	-0,148* 0,258	-0,207* 0,112	-0,088** 0,502	0,084** 0,525	-0,046** 0,730	0,046** 0,729
Posterior tibial sinir motor iletim hızı (m/s)	-0,357** <b>0,005</b>	-0,097* 0,461	-0,162* 0,217	-0,168** 0,198	0,002** 0,986	-0,109** 0,406	-0,071** 0,587
Posterior tibial sinir F dalga latansı (ms)	0,524** <b>&lt;0,001</b>	0,154* 0,246	0,186* 0,158	0,178** 0,178	-0,03** 0,823	-0,036** 0,787	0,015** 0,911
Ulnar sinir duyu amplitüd (µV)	-0,559** <b>&lt;0,001</b>	-0,199** 0,128	-0,144** 0,272	-0,115** 0,382	-0,151** 0,250	-0,181** 0,168	0,193** 0,139
Ulnar sinir duyu iletim hızı (m/s)	-0,286** <b>0,027</b>	-0,199** 0,127	-0,211** 0,106	-0,286** <b>0,027</b>	-0,036** 0,782	-0,206** 0,114	-0,035** 0,790
Sağ sural sinir duyu amplitüd (µV)	-0,378** <b>0,003</b>	-0,06* 0,649	-0,077* 0,557	-0,032** 0,806	-0,005** 0,972	-0,166** 0,204	-0,094** 0,476
Sağ sural sinir duyu iletim hızı (m/s)	-0,311** <b>0,016</b>	-0,04** 0,761	-0,041** 0,758	-0,083** 0,528	-0,006** 0,965	-0,083** 0,529	-0,054** 0,681
Radial sinir motor distal amplitüd (mV)	-0,05** 0,707	0,028* 0,833	-0,032* 0,808	-0,074** 0,572	0,235** 0,071	0,329** <b>0,010</b>	-0,139** 0,288
Radial sinir motor iletim hızı (m/s)	-0,253** 0,051	0,073** 0,578	0,036** 0,782	-0,02** 0,881	0,069** 0,603	-0,074** 0,573	0,048** 0,716

\*Pearson korelasyon katsayısı, \*\*Spearman' s rho korelasyon katsayısı

**Tablo 4.20.** Diyabetik hasta grubunda kan parametreleri ile ENMG parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi (devam)

	Açlık kan şekeri	Demir	Transferrin saturasyon	Ferritin	Folat	B12	Nötrofil/lenfosit
Radial sinir duyu amplitüd (µV)	-0,143** 0,276	-0,003* 0,984	0,006* 0,966	-0,037** 0,781	0,2** 0,125	0,056** 0,674	-0,006** 0,965
Radial sinir duyu iletim hızı (m/s)	-0,249** 0,055	-0,103** 0,431	-0,103** 0,433	-0,242** 0,062	0,039** 0,766	-0,211** 0,105	-0,02** 0,879
Radial/Posterior tibial motor iletim hızı	0,063** 0,630	0,135* 0,305	0,185* 0,158	0,135** 0,302	0,02** 0,882	0,092** 0,483	0,131** 0,317
Radial/Posterior tibial motor amplitüd	0,326** <b>0,011</b>	0,234** 0,072	0,235** 0,071	0,048** 0,714	0,019** 0,884	0,26** <b>0,045</b>	-0,082** 0,532
Radial/Sural duyu iletim hızı	0,094** 0,511	-0,043** 0,764	-0,013** 0,927	-0,171** 0,230	-0,026** 0,858	-0,175** 0,218	0,268** 0,057
Radial/Sural duyu amplitüd	0,268** 0,057	0,11** 0,441	0,192** 0,178	-0,023** 0,872	0,214** 0,131	0,154** 0,279	0,243** 0,086
Ulnar F latansı/boy (ms/m)	0,54** <b>&lt;0,001</b>	0,209* 0,110	0,207* 0,112	0,277** <b>0,032</b>	0,095** 0,469	0,057** 0,663	-0,186** 0,155
Posterior tibial F latansı/boy (ms/m)	0,634** <b>&lt;0,001</b>	-0,079** 0,551	-0,023** 0,864	0,069** 0,599	0,011** 0,932	-0,13** 0,323	0,012** 0,925

\*Pearson korelasyon katsayısı, \*\*Spearman' s rho korelasyon katsayısı

## 5. TARTIŞMA

Diyabetik periferik nöropati (DPN); diyabetik hastalarda oldukça sık görülen ve yüksek morbidite ve mortaliteye yol açan önemli bir komplikasyondur (126). Henüz etiopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hipergliseminin yol açtığı metabolik oksidatif stres, vasküler faktörler, immünolojik mekanizmalar, nöron tamir mekanizmalarındaki bozukluklar gibi birçok farklı etmenin DPN gelişiminde etkisi olduğu düşünülmektedir (127). Sonuç olarak kompleks ve multifaktöriyel olduğu düşünülen DPN'nin patogenezi ve gelişim riski ile ilişkili faktörlerin araştırılması, henüz küratif bir tedavisi bulunmayan, oldukça sık görülen ve bu sebeple sağlık sisteminde hastalara ve sağlık hizmeti sunucularına ciddi bir yük olan bu hastalık ile mücadelede yeni stratejiler geliştirilmesi için çok önemli bir adım olacaktır. Bu adımın atılması adına son yıllarda, nöroprotektif ve antioksidan özellikli nütrisyonel ve non-farmakolojik bazı bileşiklerin DPN üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalar artmaktadır.

Biz de çalışmamızda diyabetik hastalarda klinik ve elektrofizyolojik olarak nöropati varlığını araştırarak ve elde ettiğimiz bulguların serum vitamin B12, folat ve ferritin değerleriyle olan korelasyonunu değerlendirerek DPN patofizyolojisi ve gelişim riskinde bu faktörlerin olası etkilerini, hastaların takip ve tedavi sürecine olabilecek katkılarını göstermeyi amaçladık.

Çalışmamız dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olarak seçilen toplam 60 diyabetik hasta ile yapılmıştır. Her yaş grubunda görülebilen diyabet hastalığının tip-1 formu özellikle 20 yaş altında daha sık görülürken genellikle yetişkinlerde görülen tip-2 formu için yaş ile prevalansın arttığı bilinmektedir(139). Bizim çalışmamıza ileri yaşın nöropati ve NCV üzerindeki etkilerini minimize etmek için 60 yaş üzeri hastalar çalışma dışı bırakılmıştır dolayısıyla diyabetik hasta grubumuzun yaş ortalaması  $52,2 \pm 8,0$  saptanmıştır. İleri yaşta daha yüksek oranda diyabet görüldüğü düşünülürse hasta popülasyonumuzun yaş ortalamasının dahil etme kriterimizin üst sınırına yakın olması beklenen bir sonuçtur. Cinsiyet ile ilgili verileri inceleyecek olursak 20-79 yaş grubunda kadın cinsiyette diyabet görülme prevalansı %9; erkek cinsiyette %9,6 olarak bildirilmiştir (3). Bu yaş grubunda kadın cinsiyette diyabet görülme sıklığı erkek cinsiyete göre kısmen daha azdır. Bizim çalışmamızda da

diyabetik hastaların %51,7'si erkek; %48,3'ü kadın olup cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Sağlıklı kontrol grubumuz da diyabetik hasta grubuyla yaş ve cinsiyet dağılımları açısından uyumludur.

Çalışmamızda diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında boy ve kilo dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ancak diyabetik hasta grubunun VKİ ortalaması  $30,0 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup> iken kontrol grubunun  $27,9 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup> olduğu görülmüştür. Kişinin boyunun kilosunun karesine bölünmesiyle elde edilen VKİ, diyabetin temel risk faktörlerinden biri olarak kabul edilen obezitenin nicel bir göstergesidir. 18,5-25 arası VKİ sağlıklı olarak değerlendirilirken 30 ve üzeri VKİ değerleri artmış DM ve DM komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur (140).

Menopoz ve postmenopozal dönemin hem diyabet hastalığı ve komplikasyonları hem de başta demir ve ferritin olmak üzere çeşitli vitamin ve mineral metabolizması üzerindeki etkileri nedeniyle diyabetik hasta grubu ile kontrol grubunun menopoz bilgileri değerlendirilmiştir (141,142). Diyabetik hasta grubundaki 29 kadın hastanın 24'ünün, sağlıklı kontrol grubundaki 31 kadın hastanın ise 23'ünün postmenopozal dönemde olduğu belirlenmiş olup menopoz dönemindeki kadın gönüllülerin ortalama postmenopozal dönem takip zamanı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda kronik alkol kullanımı olan gönüllüler alkolün polinöropati yapıcı etkisi nedeniyle dahil edilmemiş olup gruplar sigara ve alkol kullanım oranları ile sigara tüketim miktarı açısından farklılık göstermemektedir.

Diyabet subtipleri incelendiğinde kabaca toplumda dağılım oranları tip-2 diyabet için %90 iken %10 tip-1 diyabet görülmektedir (3). Bizim çalışmamızın verileri incelendiğinde katılan 60 hastanın 57'sinin (%95'i) tip2 DM, 3'ünün (%5) tip-1 DM olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızın yetişkin nöroloji polikliniğinde 18 yaş üzerinde gönüllüler ile gerçekleştirilmesi sebebiyle daha genç hastalarda görülen tip-1 diyabet hasta oranımız normal popülasyona göre daha az saptanmıştır.

Diyabet hastalığı için aile öyküsünün olması önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (143). Çalışmamızda da diyabetik hastaların %63,3'ünün 1. veya 2. derece akrabalarında da diyabet öyküsü olduğu tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda diyabetik nöropatiyi etkileyen en önemli faktörler diyabet takip süresi ve HbA1c değerleri olarak belirtilmektedir (11). Bizim çalışmamızın verilerini incelediğimizde diyabetik hastaların ortalama hastalık takip süreleri  $9,6 \pm 6,7$  yıl saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda tip-2 diyabet hastalarının %20'sinde tanı anında nöropati gelişmiş olduğu gösterilmiştir (144). Çalışmamıza 3 tane yeni tanı tip-2 diyabet hastası da dahil edilmiştir. Bu 3 hastanın hiçbirinde ENMG ile kalın lif DPN saptanmamıştır ancak 3 hastanın 1 tanesinde nöropatik yakınmalar tanı anında mevcut olup MNTT-1 ve DN4 toplam skorlarına göre nöropatisi olduğu tespit edilmiştir.

Hemoglobin A1c (HbA1c) diyabetik hastalarda yaklaşık son 3 aydaki kan şekeri seviyelerini tespit etmek için kullanılan glikolize hemoglobin değeridir. ADA kılavuzlarında diyabetik hastalarda HbA1c değerlerinin %7'nin altında tutulması gerektiği vurgulanmaktadır (94). Yapılan çalışmalarda %7 ve üzeri HbA1c değerlerinde özellikle mikrovasküler komplikasyonların arttığı bildirilmiştir (145). Çalışmaya katılan hasta grubumuzun kan tetkiklerinde ortalama HbA1c değeri  $9,2 \pm 2,6$  olarak tespit edilmiş olup ortalama açlık kan şekerleri  $183,7 \pm 81,8$ mg/dL olarak ölçülmüştür.

Çalışmamızda ENMG değerlendirmesine göre nöropati saptanan ve saptanmayan diyabetik hasta grubumuz bu risk faktörleri açısından incelendiğinde ENMG'ye göre DPN saptanan hastaların takip süresi ortancası 13,0 yıl iken nöropati saptanmayan hastaların takip süresi ortancası 6,5 yıl olarak elde edilmiştir. ENMG'ye göre DPN saptanan hastaların HbA1c ortancası %9,1 iken nöropati saptanmayan hastaların HbA1c ortancası %7,8 olarak elde edilmiş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ve literatürle uyumlu bulunmuştur (146).

Uzun yıllardır tip-2 diyabette kullanımı olan, birçok kılavuza göre oral antidiyabetik tedaviler içerisinde birinci tercih olan metforminin nöropati gelişiminde bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (128). Yapılan çalışmalarda olası mekanizmanın terminal ileumdan vitamin B12 emilimini azaltmak suretiyle DPN riskini arttırdığı yönündedir (55,147). Ancak literatürde metformin kullanımının serumda hafif bir vitamin B12 seviyesi düşüklüğüne yol açsa da diyabetik nöropati gelişiminde risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (148). Bizim de çalışmamızda metformin kullanımının DPN üzerindeki etkisini değerlendirebilmek için hastaların antidiyabetik ilaç kullanımları not edilmiştir. Çalışmaya katılan

hastaların %82,4'ünün; ortalama 5,9 yıl boyunca 850mg/gün ile 2000mg/gün arasında değişen dozlarda metformin kullandığı veya daha önce kullanmış olduğu tespit edilmiştir. Hastaların toplam almış olduğu metformin dozlarının kümülatif etkisini değerlendirmek için günlük kullanım miktarı ile kullandığı yılın çarpımı hesaplanarak bir metformin toplam kullanım ölçütü elde edilmiştir. Diyabetik hasta grubu içerisinde metformin kullanım dozu, süresi ve kümülatif kullanım miktarı ile kanda HbA1c, vitamin B12, folat ve ferritin değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Bu çalışma ile metforminin vitamin B12 seviyelerinde düşüklüğe yol açmadığı sürece nöropati gelişimi için bir risk faktörü olmadığı düşünülmüştür.

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin anamnezleri alındıktan sonra dahil etme ve dışlama kriterlerine uyanların nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Gönüllülerden nörolojik muayenesinde anormallik olan diyabetik olmayan kontrol grubu üyeleri çalışma dışı bırakılmışlardır. Diyabetik hastalarda nöropati varlığının araştırılması için DN4 Nöropatik Ağrı Anketi ve Michigan Nöropati Tarama Testi uygulanarak DPN varlığı klinik olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra tüm hasta ve kontrol grubuna ENMG incelemesi yapılmıştır. Sağlıklı kontrol grubunun tüm üyelerinin sinir ileti çalışmaları normal sonuçlanmıştır. Laboratuvarımızda kabul edilen ENMG normal verilerine göre hasta grubu değerlendirildiğinde hasta grubunun %43,3'ünde (26 hastada) nöropati tespit edilmiştir. Diyabet tiplerine göre nöropati oranlarına baktığımızda ise çalışmaya dahil edilen tip-1 diyabetik hastaların hepsinde nöropati tespit edilmiştir ancak tip-1 diyabetik hasta sayımızın az olması nedeniyle diyabet tiplerindeki DPN görülme sıklığı konusunda istatistiksel olarak anlamlı bir veri elde edilememiştir. DPN epidemiyolojik verileri açısından literatüre baktığımızda kullanılan metot, nöropatinin tanımı, popülasyonun özelliklerine göre oldukça değişken veriler elde edilebilmektedir. Ülkemizde yapılan TURNEP çalışması verilerine göre ise muayene ile diyabetik hastaların %40,4'ünde DPN varlığı tespit edilmiştir. Muayene verilerine sinir iletim çalışmaları eklendiğinde bu oran %62,2'ye çıktığı görülmüştür (149). Bizim çalışmamızda da sadece ENMG ile değerlendirildiğinde hastaların %43,3'ünde nöropati saptanırken klinik bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde oranların %65'e kadar çıktığı tespit edilmiştir.



Çalışmamızda nöropati tespit edilen hastaların elektrofizyolojik değerlendirmeleri yapıldığında %80'inde sensörimotor mikst tip periferik nöropati saptanmıştır. %4'ünde sensöriyel mikst tip periferik nöropati ve %16'sında sensöriyel aksonal tipte periferik nöropati olduğu tespit edilmiştir. Literatürde DPN'nin primer aksonal mi demiyelinizan mı olduğuna dair birçok farklı argüman bulunmaktadır. Yaygın görüş aksonal dejenerasyon yönünde olsa da birçok çalışmada schwann hücrelerinin ve myelinin önemi ile demiyelinizasyona ait kanıtlar hem elektrofizyolojik olarak hem de histopatolojik olarak gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalar DPN'de, çalışmamızda da gözlemlediğimiz gibi hem aksonal hem de demiyelinizan bulguların varlığını göstermektedir (150).

Çalışmaya katılan tüm diyabetik hastalara klinik olarak nöropatinin varlığını araştırmak amacıyla DN4 Nöropatik Ağrı anketi ve Michigan Nöropati Tarama testi uygulanmıştır. Ardından tüm hastaların sinir ileti çalışmaları yapılarak elektrofizyolojik olarak değerlendirilmiştir. ENMG ile yapılan sinir iletim çalışmaları kalın miyelinli sinir fonksiyonlarını gösterdiği için ince miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin etkilendiği ince lif nöropatisini göstermekte yetersiz kalsa da günümüzde hala DPN tanısı için sıkça kullanılan ve en objektif veriyi sağlayan araçtır (151). İnce lif nöropatisini göstermemesi yanında uygulanabilmesi için elektrofizyoloji laboratuvarı ve yetkin personel gerekliliği, maliyet, ulaşılabilirlik gibi nedenlerle diyabetik hastalara rutinde ENMG yapılması önerilmemektedir (2). DPN tanısında poliklinik şartlarında kolayca uygulanabilecek, nöropatik yakınmaları değerlendiren ve basit klinik testler içeren tanı testleri geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılanı ve ülkemizde de geçerlilik çalışması yapılmış olan Michigan Nöropati Tarama Testi 2 basamaklı pratik bir değerlendirme aracıdır (102,129,130). İlk bölüm nöropatik yakınmaları değerlendiren anket bölümü olup ikinci bölüm muayene bulgularından oluşmaktadır. 2020 yılında Doktor Reyhanioğulları ve arkadaşları tarafından yapılmış ve anket kısmını içeren ilk bölümden en az 4 puan (%40 sensitivite, %92 spesifisite ile), fizik muayene bulgularını içeren ikinci kısımdan ise en az 2,5 puanın (%61 sensitivite, %97 spesifite ile) nöropati tanısı için gerekli olduğu bildirilmiştir (100). Çalışmamızda diyabetik hastalara yapılan MNNT testi 1 ve 2. Bölüm değerlendirmesinde MNNT-1 nöropatik yakınma anket puanı ortalaması 5,03; MNNT-2 muayene puanı ortalaması 2,66 olarak elde edilmiştir. MNNT-1. Bölüm



değerlendirmesinde 4 ve üzeri puan nöropati lehine değerlendirilmekte olup hastaların %65'inin (39 hasta) nöropatisi olduğu tespit edilmiştir. MNNT-2. kısım için ise 2,5 ve üzeri skorlar nöropati lehine değerlendirilmekte olup duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksektir. Hastaların %38,3'ünde (23 hasta) MNNT-2 skoruna göre nöropati tespit edilmiştir.

15 soruluk anket bölümü ve 5 soruluk muayene bölümünden oluşan MNNT testi üzerinde yapılan araştırmalar ile hangi soruların özgüllüğünün ve duyarlılığının daha yüksek olduğunun belirlenmesi ile daha kısa ve etkin hale getirilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla oluşturulan DN4 Nöropatik Ağrı anketinin, ağrılı diyabetik nöropati için hem tarama hem de tanı için yararlı ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. DN4-görüşme kısmından 3 ve üzerinde puan %84 spesifite, %80 sensitivite ile; total DN4 için 10 puan üzerinden 4 veya fazlası puan %92 spesifite, %84 sensitivite ile diyabetik nöropatiyi göstermektedir (93,94). Çalışmamızda diyabetik hastaların DN4 Nöropatik Ağrı anketi verileri incelendiğinde nöropatik yakınmaların değerlendirildiği birinci kısmın ortalama puanı 3,32; muayene bulgularının değerlendirildiği ikinci kısmın ortalama puanı 4,07 olarak saptanmıştır. Toplam DN4 skoru ortalama 4,07 olarak hesaplanırken 60 diyabetik hastanın %56,72'sinin (34 hasta) DN4 Nöropatik Ağrı Anketine göre nöropatisi olduğu tespit edilmiştir.

Elde edilen elektrofizyolojik verilerin klinik verilerle karşılaştırılmasında elektrofizyolojik olarak nöropati saptanan diyabetik hastaların MNNT-1 ortalaması 6,3; MNNT-2 ortancası 4,0 iken ENMG'ye göre nöropati saptanmayan hastaların MNNT-1 ortalaması 4,1; MNNT-2 ortancası 1,3 olarak elde edilmiştir. ENMG'ye göre DPN saptanan hastaların MNNT total puan ortalaması 10,5 iken nöropati saptanmayan hastaların ortalaması 5,5 olarak elde edilmiştir. Elektrofizyolojik testler ile nöropati saptanan hastaların DN4-1.bölüm ortancası 4,0; DN4-2.bölüm ortancası 1,5 iken ENMG'ye göre nöropati saptanmayan hastaların DN4-1.bölüm ortancası 3,0 olarak; DN4-2.bölüm ortancası 0,0 olarak elde edilmiştir. DN4-toplam puanı olarak ENMG'ye göre DPN saptanan hastaların ortancası 5,0 iken ENMG'ye göre nöropati saptanmayan hastaların ortancası 3,0 olarak elde edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bu sonuçlar bize hem MNNT'nin hem de DN4'ün poliklinik şartlarında kolayca uygulanabilir, güvenilir testler olduğunu göstermektedir. MNNT-1 puanlarına

göre nöropati saptanan hasta sayısının yüksek çıkması MNTT anket kısmının özgüllüğünün diğerlerine göre daha düşük olması olabileceği gibi ince lif nöropatisi için duyarlılığının daha yüksek olmasının da bir göstergesi olabilir. Her iki test için de muayene bölümünün özgüllüğü daha yüksektir. Günümüzde hala altın standart tanı yöntemi olarak kabul edilse de ENMG'nin yetkin eğitimli personel ve cihaz teknik donanım gerekliliği, lokal verilere göre normal kabul edilen datalara dayanması ve bu normal aralık geniş olup tanıda yetersiz kalabilmesi, standartlarının uniform olmaması, hastanın yaşı ve boyu gibi değişkenlerden ve ENMG'yi yapan kişiden etkilenmesi; en önemlisi sadece kalın lif fonksiyonu gösteriyor olması tetkikin kısıtlılıklarıdır (131). Bu gibi kısıtlılıkları ve ENMG ulaşımının her zaman kolay olmadığı düşünüldüğünde özellikle poliklinik şartlarında diyabetik hastalarda ince ve kalın lif nöropatisinin tespit etmekte DN4 ve MNTT testleri kullanılabilir.

Diyabetik hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına yapılan ENMG çalışmalarında her bir periferik sinir için elde edilen sinir ileti çalışması verileri sayısal değer olarak birbiriyle karşılaştırıldığında üst ekstremitede median, ulnar, radial sinir, alt ekstremitede posterior tibial sinir motor iletimlerinde diyabetik hasta grubunda distal latanslar daha uzun, BKAP amplitüdüleri daha düşük, MİH daha yavaş ve F dalga latansları daha gecikmiş bulunmuştur. Ulnar ve posterior tibial sinir için hesaplanan F dalgasının kişinin boyuna göre oran değeri de daha yüksek bulunmuştur. Motor sinir incelemelerinde yalnızca peroneal sinirin BKAP amplitüd değerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Bunun nedeni peroneal sinirin motor amplitüd ölçümü yapılırken kayıt alınan ekstansör digitorum brevis kası atrofisinin peroneal sinir nöropatisi dışında dar ayakkabı giymek ya da namaz kılmak gibi aktivitelerden dolayı atrofisinden kaynaklanmaktadır (152). Peroneal sinirin distal latans ve F dalga latansı değerleri diğer periferik motor sinirler gibi daha uzun; MİH daha yavaş saptanmıştır. Median, ulnar, radial ve bilateral sural sinir duyu iletimlerinde diyabetik hasta grubunda DSAP amplitüdüleri belirgin olarak daha küçük, DİH daha yavaş saptanmıştır.

Bu ENMG verileri kullanarak elde ettiğimiz bazı hız ve amplitüd değerlerinin üst ve alt ekstremitte oranlarını diyabetik hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır. Daha önce benzer amaçlarla yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında üst ekstremitte için hem motor hem duyu siniri olarak radial siniri, alt

ekstremitelerde motor sinir olarak posterior tibial siniri, duyu siniri olarak sural siniri kullanılmıştır (132). Radial sinirin hem motor ileti hızının hem de amplitüdünün posterior tibial sinire oranı diyabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek elde edildi. Radial sinirin duyu iletim hızının sural sinirin duyu iletim hızına oranında anlamlı fark bulunmazken amplitüd oranları motor sinir verilerine benzer şekilde diyabetik hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek elde edilmiştir. Bu oranların diyabetik hasta grubunda daha yüksek bulunması diyabetik nöropatinin distal başlangıçlı olması ve alt ekstremitte etkileniminin daha erken başlamasının göstergesi olarak değerlendirildi. Elde edilen verilerde en bariz fark radial sinir duyu amplitüdünün sural sinir duyu amplitüdüne oranı diyabetik hasta grubu ortancasının 2,4 iken kontrol grubu ortancasının 0,5 olmasıdır. Yapılan çalışmalarda sural sinirin duyu amplitüdünün radial sinir duyu amplitüdüne oranı SRAR (Sural to Radial Amplitüd Ratio) olarak adlandırılmış ve diyabetik nöropati için bu oranın 0,4'ün altında olması duyarlı bir belirteç olarak değerlendirilmiştir (153–155). Bizim çalışmamızda üst ekstremitenin alt ekstremiteye oranları kullanıldığı için literatürde bu oranın düşük olması nöropati lehineyken bizim çalışmamızda yüksek bulunması literatürle uyumluluk göstermektedir. Ayrıca en belirgin farkın duyu sinirlerinin amplitüd oranlarında olması diyabetik nöropati mekanizmalarında ilk olarak distal duyu sinirlerinde aksonal etkilenim olabileceğini düşündürmektedir.

ENMG ile elde edilen sinir iletim çalışmaları temel olarak kalın lif nöropatisini göstermekte olup ince lif nöropatisi tanısında yetersiz kalmaktadır. Çalışmamızda elektrofizyolojik olarak nöropati tespit edilen hastaların hepsinde MNTT ve DN4 skorlarının yüksek olduğu tespit edildi. Ancak MNTT veya DN4 ile nöropati tanısı koyulan, nöropatik yakınmaları olan bazı hastaların SİÇ'leri normal sınırlarda çıkmaktaydı. ENMG normallerine göre tanı koyulabilen aşikâr nöropatisi olan hastaları çıkardıktan sonra kalan diyabetik hastalardan MNTT ve DN4 skorlarına göre nöropatisi olduğu saptanan hastaların elektrofizyolojik verileri sağlıklı kontrol grubunun verileri ile karşılaştırıldı. Böylelikle ENMG'ye göre nöropati saptanmayan ancak klinik olarak nöropati varlığı gösterilen bireylerin elektrofizyolojik verilerinin normal sınırlarda dahi olsa kontrol grubu verilerinden nasıl ayırt edilebileceği araştırılması amaçlandı.

Bu amaç ile ilk olarak elektrofizyolojik olarak aşikâr kalın lif nöropatisi saptanmayan hastalardan MNTT-1 nöropatik yakınmaları içeren anket bölümüne göre nöropati saptanan hastaların verileri sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında ulnar motor sinir hızının sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı daha yavaş olduğu tespit edildi. F dalga latansı çalışmalarında fark tespit edilmedi. F dalga latansının sinirin uzunluğundan dolayısıyla kişinin boyundan etkilendiği, F latansının kişinin boyuna oranlanarak daha duyarlı ve kişilerin boyundan etkilenmeyen bir belirteç olarak kullanılabileceği literatürde gösterilmiş olduğu için bizim çalışmamızda da F dalga latansının kişinin boyuna oranı kullanıldı ve bu oran ulnar sinir için anlamlı olarak diyabetik hastalarda daha yüksek bulundu (156). Üst ekstremité incelemelerinde median sinir motor iletimlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark bulunmazken radial sinir BKAP amplitüd değerleri diyabetik hastalarda daha düşük saptandı. Duyu iletimleri incelendiğinde median sinir, radial sinir ve bilateral sural sinirin DİH'leri diyabetik hastalarda anlamlı olarak daha yavaş saptandı. Ayrıca radial sinirin DSAP amplitüdünün sural sinirin DSAP amplitüdüne oranı diyabetik hastalarda 1,7 iken sağlıklı kontrol grubunda 0,5 olarak elde edildi. Bu sonuçlar ile MNTT-1. bölüm yani nöropatik yakınmaların değerlendirildiği anket kısmından yüksek puan alan ancak elektrofizyolojik olarak nöropati varlığı tespit edilmeyen diyabetik hastaların elektrofizyolojik değerleri normal sınırlar içinde kalsa bile özellikle duyu iletim hızlarının daha yavaş, ulnar sinir F dalga latansının boya oranının daha yüksek olduğu ve diyabetik nöropatinin distalden başlayan doğası nedeniyle sural sinirin radial sinire göre olan etkilenim farkını sayısal değer olarak görmemizi sağlayan radial sinirin DSAP amplitüdünün sural sinirin DSAP amplitüdüne oranının yüksek olması verileri ince lif etkileniminin bir göstergesi veya nöropatinin ENMG bulgularında bir erken belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Aynı şekilde değerlendirme MNTT-2.bölüm yani nöropati muayenesinden yüksek puan alarak nöropati tanısı koyulan ancak elektrofizyolojik verileri normal sınırlarda kalmış olan hastalar için incelendiğinde sağlıklı kontrollere göre ulnar sinir MİH daha yavaş, radial sinir BKAP amplitüdü daha düşük, posterior tibial sinir distal latansı daha uzun ve MİH daha yavaş bulunmuştur. Posterior tibial sinir F dalga latansında fark saptanmamıştır ancak F latansının boya oranı hasta grubunda belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. Duyu iletimlerinde bilateral sural sinir DSAP

amplitüdüleri daha küçük, ileti hızları daha yavaş saptanmıştır. Radial sinirin sural sinire oranlarında DİH açısından daha yüksek, DSAP amplitüdü açısından belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.

MNTT-1 ve MNTT-2 puanlarına göre olan değerlendirmeye birlikte bakıldığında en önemli farkın sural sinir duyu iletimlerinde olduğu görülürken F/boy oranları değerlendirmesi F latansına göre daha duyarlı bir şekilde nöropatisi olan ancak elektrofizyolojik olarak tespit edilemeyen hastalarda daha yüksek saptanmıştır. MNTT-1 değerlendirmesinde sural sinirler ile birlikte diğer duyu sinirlerinin de kontrol grubuna göre anlamlı çıkması nöropatik yakınmaları değerlendiren anket kısmındaki soruların duyuusal yakınmalar için daha iyi bir gösterge olması şeklinde yorumlanabilir.

Benzer incelemeler DN4 Nöropatik Ağrı Anketi değerlendirme sonuçlarına göre de yapılmıştır. Bu sonuçlara göre elektrofizyolojik olarak nöropati tespit edilmeyen ancak DN4 toplam puanları 4 ve üzerinde olup nöropati tanısı klinik olarak koyulan diyabetik hastaların ulnar sinir MİH daha uzun, F latansında fark saptanmazken MNTT’de olduğu gibi F latansının kişinin boyuna oranı daha yüksek; radial sinir BKAP amplitüdü düşük; median, radial ve bilateral sural sinir DİH’leri daha yavaş saptanmıştır. Radial sinirin DİH’inin sural sinir DİH oranı diyabetik hastalarda belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar aynı şekilde diyabetik hastalarda rutin elektrofizyolojik çalışmalarda elde ettiğimiz veriler normal sınırlar içerisinde kalsa bile özellikle duyu etkilenimlerinin daha erken başladığının, F dalga latansının boya oranının uzadığının ve duyu sinirlerinde radial sinirin sural sinirin duyu iletim hızına oranının belirgin olarak yüksek saptanması ince lif nöropatisinin veya nöropatinin erken dönem duyarlı bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla diyabetik nöropati incelemesi yapılan hastalarda rutin olarak incelenen sinir iletim çalışmalarıyla nöropati saptanmaması durumunda radial sinir duyu ve motor iletimi ile F dalga latansının boya oranı değerlendirilerek nöropati varlığı ya da yokluğunun elektrofizyolojik açıdan erken dönemde tespitine katkı sağlayabilmesi adına çalışmamız anlamlı olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda diyabetik nöropatinin klinik ve elektrofizyolojik olarak verileri incelendikten sonra bu veriler kan parametreleriyle karşılaştırılmıştır. Öncelikle diyabetik hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu kan parametreleri birbirleriyle

karşılaştırılmış olup açlık kan şekerinin beklendiği gibi diyabetik hasta grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Serum demiri, transferrin saturasyonu, ferritin ve vitamin B12 değerleri arasında gruplar arasında bir fark saptanmamıştır. Sadece folat değerleri diyabetik hasta grubunda kısmen daha yüksek bulunmuştur. Gruplar MCV değerleri açısından karşılaştırıldığında diyabetik hastaların MCV ortancası 85,3 fL iken kontrol grubunun ortancası 86,5 fL olarak elde edilmiştir. MPV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Enflamatuvar bir belirteç olan nötrofil/lenfosit oranı ortancası ise diyabetik hasta grubunda 1,9 iken sağlıklı kontrol grubunda 1,7 olarak elde edilmiştir. Diyabetik hasta grubu nöropatisi tespit edilenler ve edilmeyenler olarak ayrıldıktan sonra sağlıklı kontrol grubu kan parametreleriyle karşılaştırıldığında ise elektrofizyolojik olarak nöropati saptanan hastaların kan değerlerinde serum vitamin B12 ve folat açısından fark saptanmazken; elektrofizyolojik olarak nöropati saptanan hastaların serum ferritin değeri ortancası 42,5 µg/L; nöropati saptanmayan hastaların serum ferritin değeri ortancası 35,5 µg/L olarak elde edilmiştir. Metabolizmada serbest halde bulunan demir oksidatif strese sebep olmaktadır (70). Diyabetik bireylerde zaten mevcut olan oksidatif yük sebebiyle peroksit metabolizması bozulmuş olduğu için demir fazlasının toksik etkisine karşı sağlıklı bireylere göre bir zafiyetten söz edilebilir (71). Bu bağlamdaki bazı çalışmalar demir fazlasının DPN’de bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir(79). Klinik tanı yöntemleri kullanılarak yapılan karşılaştırma çalışmalarında sadece MNTT-1 puanlarına göre nöropatik hastaların folat değeri, diyabetik hastaların toplamı bakıldığında da olduğu gibi sağlıklı kontrollerden yüksek çıkmıştır ancak her iki grubun da folat ortalama değerleri normal sınırlardadır. Bu durum her ne kadar son 6 ay içerisinde vitamin replasmanı kullanan hastaları çalışmamıza dahil etmemiş de olsak diyabetik hastaların sağlıklı kontrollere göre hem diyetlerine daha çok dikkat etmeleri hem de B vitamini komplekslerini sıkça kullanmalarından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmaya katılan hastaların ENMG parametrelerinin her bir sinir için sayısal değerlerinin nöropati risk faktörü olarak araştırılan diyabet takip süresi, HbA1c değerleri ve metformin kullanım bilgileri ile karşılaştırılmasında diyabet takip süresi arttıkça ulnar, radial ve posterior tibial sinir motor BKAP amplitüdünün düştüğü; ulnar ve sural duyu DSAP amplitüdünün düştüğü, sural sinir duyu iletiminin yavaşladığı,



ulnar sinir ve posterior tibial sinir motor ileti hızının yavaşladığı, posterior tibial sinir F dalga latansının geciktiği ve hem posterior tibial sinirin hem de ulnar sinirin F dalga latansının kişinin boyuna oranının arttığı saptanmıştır. Hastalık süresi arttıkça distal başlangıçlı olan diyabetik nöropatinin sural sinir üzerindeki etkisi üst ekstremiteye göre daha çok arttığı için radial sinirin sural sinire hem DİH hem de DSAP amplitüd değerleri açısından oranları artmaktadır. Aynı şekilde HbA1c değerleri ile de benzer bir ilişki görülmüştür. Diyabetik hastalarda glisemik kontrolün bir belirteci olan HbA1c değerleri arttıkça ulnar ve posterior tibial sinir MİH'lerinin yavaşladığı, sinir F dalga latanslarının uzadığı ve F latanslarının kişinin boyuna oranlarının arttığı, posterior tibial sinir BKAP amplitüdünün küçüldüğü ulnar, radial ve sural sinirlerin DİH'lerinin yavaşladığı ve ulnar ile sural sinirlerin DSAP amplitüdlерinin küçüldüğü ve radial sinirin DSAP amplitüdünün sural sinir DSAP amplitüdüne oranının arttığı görülmüştür. Diyabetik hastaların metformin kullanım miktarı, süresi ile ENMG parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun ENMG yapılarak elde edilen sayısal parametreleri ile kan parametrelerinin de korelasyonu değerlendirilmiştir. Bu verilere göre diyabetik olmayan hastalarda da açlık kan şekeri arttıkça sural sinir DSAP amplitüdü düşmektedir. Serum demiri ve transferrin saturasyonu arttıkça ulnar sinir DİH yavaşladığı, serum demiri arttıkça radial sinir DSPA amplitüdünün küçüldüğü görülmüştür. Ferritin arttıkça radial sinir MİH yavaşlamakta, folat arttıkça ise artmaktadır. Ferritin değeri arttıkça posterior tibial sinir F dalga latansı gecikmekte, radial/posterior tibial motor ileti hızı oranı azalmakta, folat değeri arttıkça radial sinir/posterior tibial sinir motor amplitüd oranı artmaktadır

Çalışmamızda diyabetik hastalarda da aynı şekilde ENMG ile elde edilen sayısal verilerle kan parametrelerinin korelasyonunun değerlendirilmesi yapılmıştır. Açlık kan şekeri arttıkça beklendiği gibi sinir ileti çalışmalarında bozulma olduğu görülmüştür. Bu etkilenim sağlıklı kontrol grubundaki hastalara göre çok daha fazla sinirin amplitüd ve ileti hızı değerlerinde ve daha şiddetli bir ilişki göstermektedir. Ayrıca açlık kan şekeri arttıkça posterior tibial F dalga latansının kişinin boyuna oranındaki artış, F dalga latansındaki uzamadan istatistiksel olarak daha yüksek şiddette bir korelasyon göstermektedir. F değerlerinin boydan etkilenimi nedeniyle F dalga latansının boya oranı değerinin daha duyarlı bir parametre olduğu

burada da tekrar gösterilmiştir. Radial sinirin posterior tibial sinire oranlarına bakıldığında AKŞ arttıkça hem BKAP amplitüd oranının hem de MİH oranının arttığı görülmektedir. Bu daha önce de açıklandığı gibi distalden başlayan ve proksimale doğru ilerleyen diyabetik nöropatinin posterior tibial sinir iletimlerini radial sinire göre daha fazla oranda etkilediğini göstermektedir.

Serum ferritin değerleri arttıkça ulnar sinir duyu ve motor ileti hızı yavaşlamakta, F latansı uzamakta ve F latansı/boy oranının artmakta olduğu, serum demir ve transferrin saturasyonu değerleri arttıkça ulnar sinir F dalga latansının uzadığı tespit edilmiştir. Serum vitamin B12 değerleri ile ENMG parametrelerinin korelasyonu değerlendirildiğinde ise serumda vitamin B12 değeri arttıkça radial sinir BKAP amplitüdünün arttığı ve radial sinirin posterior tibial sinire göre BKAP amplitüd oranı değerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu durum serum vitamin B12 seviyelerindeki düşüklüğün diyabetik nöropatinin başladığı ve daha çok etkilediği alt ekstremitte sinirlerindeki negatif etkisinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak ENMG incelemesine ulaşılabilirliğinin yetersiz olduğu durumlarda ve poliklinik şartlarında uygulanabilirliği kolay olan ve tanıda önemli veriler sağlayan MNTT ve DN4 testleri tanısal duyarlılığı yüksek ve kolay uygulanabilir yöntemlerden biri olarak değerlendirilmiştir. Diyabet tanısı olup herhangi bir nöropatik şikâyeti olmayan kişilerde ENMG çalışmasında saptanmış olduğumuz ulnar ve posterior tibial sinirlerin F dalgalarının kişinin boyuna oranı ve radial DSAP amplitüdünün sural sinir DSAP amplitüdüne oranı ile radial sinirin DİH'inin sural sinirin DİH'ine oranı; ENMG'nin yapılabildiği durumlarda objektif olarak da kalın lif nöropati gelişiminin erken bir belirteci olabilir. Diyabetik hastalarda ferritin yüksekliği oksidatif stresi arttırarak diyabetik nöropatiye sebep olabilmektedir. Diyabetik nöropatide vitamin B12 düzeyinin elektrofizyolojik bazı parametreler üzerine olumlu etkisi olduğu, folat düzeyleri ile diyabetik nöropati arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir. Diyabetik nöropati gelişmiş olan hastalarda ferritin düzeyleri nöropati gelişmemiş diyabetik hastalara göre daha yüksek saptanmış olup bu durum diyabette nöropati gelişmesine ferritinin de olumsuz yönde katkısı olabileceğini düşündürmüştür ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda diyabetik hastaların vücut kitle indekslerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda diyabetik hastaların çoğunluğunda ailede diyabet öyküsü mevcut olduğu görülmüştür.

Diyabetik hastalarda metformin kullanımı ile vitamin B12 eksikliği veya DPN gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Metformin kullanan hastalarda vitamin B12 düzeylerinin düzenli takibi ve replasmanı ile DPN gelişiminin önlenebileceği, hatta glisemik kontroldeki faydaları açısından metformin kullanımının DPN gelişimini önlemede rolü olabileceği düşünülmüştür.

Diyabetik hastaların %43,3'ünde ENMG tetkiki ile çoğunluğu sensörimotor mikst tip olmak üzere diyabetik polinöropati varlığı tespit edilmiştir.

ENMG tetkiki ile diyabetik nöropati varlığı tespit edilen hastaların ortalama diyabet takip süresi ve HbA1c değerleri nöropati tespit edilmeyenlere göre daha yüksek saptanması ve diyabetik hasta grubunda hastalık takip süresi ve HbA1c değerleri arttıkça elektrofizyolojik verilerin kötüleşmekte olduğu gösterilmesi bu parametrelerin DPN gelişiminde önemli rolü olduğunu kanıtlamaktadır.

ENMG tetkiki ile DPN tespit edilen hastaların hem DN4 Nöropatik Ağrı anketi hem de MNTT testinin nöropatik yakınmaların incelendiği anket bölümü ve nöropati bulgularının değerlendirildiği muayene bölümlerinin skorları nöropati tespit edilmeyen hastalara göre yüksek saptanmıştır. Bu durum DN4 Nöropatik Ağrı Anketi ve MNTT testlerinin DPN tanı ve taramasında kullanılabilir duyarlı testler olduğunu göstermektedir.

Çalışmaya katılan diyabetik hastaların %65'inin MNTT-1 skorlarına göre; %38,3'ünün MNTT-2 skorlarına göre nöropatisi olduğu tespit edilmiştir. Bu durum nöropatik yakınmaların incelendiği MNTT'nin anket bölümünün ince lif tutulumunun ön planda olduğu diyabetik nöropatiyi ENMG'ye göre daha duyarlı bir şekilde tespit ettiği ancak diğer değerlendirme sonuçlarına göre

daha yüksek olması özgüllüğünün kısmen daha düşük olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmaya katılan hastaların %56,4'ünde DN4 Nöropatik Ağrı Anketine göre diyabetik nöropati tespit edilmiştir. DPN'yi MNTT'yle yaklaşık olarak benzer duyarlılıkta ve özgüllükte gösterebilen DN4 testi daha kısa ve pratik olması nedeniyle poliklinik şartlarında tarama amacıyla rutin kullanılabilir.

Diyabetik hastaların ENMG verileri incelendiğinde sağlıklı kontrollere göre peroneal sinir BKAP amplitüdü hariç incelenen bütün sinirlerin (median, ulnar, radial, posterior tibial, peroneal ve sural) amplitüdüleri daha küçük, ileti hızları daha yavaş saptanmıştır. Peroneal sinir motor amplitüdülerinin DPN değerlendirmesinde kullanılması EDB atrofisi yapan diğer sebeplerin sıklığı nedeniyle önerilmez.

Diyabetik nöropatinin distal başlangıçlı olması ve dolayısıyla alt ekstremitte sinirlerini daha erken dönemde tutması nedeniyle üst ekstremitte sinirlerinin amplitüd ve hız değerlerinin alt ekstremitte sinirlerine oranı diyabetik hastalarda daha yüksek saptanmaktadır. Bu amaçla motor sinirlerde radial sinirin tibial sinire oranı, duyu sinirlerinde radial sinirin sural sinire oranı kullanılmış olup diyabetik hastalarda sağlıklı kontrollere göre bu oranlar daha yüksek saptanmıştır. Bu oranlar içerisinde en belirgin fark radial sinir duyu amplitüdünün sural sinir duyu amplitüdüne oranında saptanmış olup distal başlangıçlı aksonal etkilenimin en erken belirteçlerinden biri olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Klinik olarak DPN semptom veya bulguları var olan hastaların başta alt ekstremitte sinirleri ve duyu sinirleri olmak üzere birçok sinir ileti çalışması verisinin normal sınırlarda olup elektrofizyolojik olarak DPN tanısı alması için yeterli olmamasına rağmen sağlıklı kontrollere göre amplitüdülerinin daha düşük, ileti hızlarının daha yavaş olması rutin ENMG parametrelerinin DPN tanısında yetersiz kaldığını göstermektedir. Özellikle sural sinir çalışmalarında henüz eşik değerin altına düşmese dahi sağlıklı kontrol grubuna göre diyabetik hastaların amplitüdüleri daha düşük, hızları daha yavaş saptanmıştır. Çalışmamızda DN4 veya MNTT skorları yüksek olan hastaların motor F dalga latansları sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark

göstermezken F dalga latanslarının kişinin boyuna oranı anlamlı olarak daha büyük olduğu gösterilmiştir. F dalga latansı yerine F/boy oranının kullanılması daha duyarlı olup rutin ENMG değerlendirmesi normal olan hastalarda DPN'nin erken bir belirteci olabilir.

Aynı şekilde elektrofizyolojik olarak sinir ileti çalışmaları verileri normal sınırlarda dahi olsa diyabetik nöropatinin distalden başlayan doğası neticesinde hastaların üst ekstremitte sinirlerinin amplitüd ve ileti hızı değerlerinin alt ekstremitte sinirlerine oranı daha yüksek saptanması beklenen bir sonuçtur. Bu bağlamda özellikle radial DSAP/sural DSAP oranı bu hastalarda belirgin yüksek bulunmuştur ve bu oranların F dalga latansının kişinin boyuna oranı gibi bir erken belirteç olarak kullanılabileceği çalışmamızda gösterilmiştir.

Çalışmamızda ENMG verilerine göre nöropati saptanan diyabetik hastaların serum ferritin ortalamaları nöropati saptanmayanlara göre yüksek saptanmış olup bu durum ferritin yüksekliğinin DPN gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir ancak bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda diyabetik hastalarda açlık kan şekeri arttıkça elektrofizyolojik parametrelerde bozulma görülmektedir. Bu durum glukotoksisitenin bir sonucu olarak değerlendirilmiştir. Diyabetik olmayan sağlıklı kontrol grubunda da açlık kan şekeri artışı ile elektrofizyolojik parametrelerde bozulma görülebilmektedir. Bu durum ise glukotoksisitenin diyabet hastalığı zemini dışında sağlıklı insanlarda da sinir iletimlerini bozabileceğini gösterebileceği gibi sağlıklı kontrol grubu içerisinde muhtemel var olabilecek pre-diyabetik hastalardan da kaynaklanıyor olabilir.

Aynı şekilde sağlıklı hasta grubunda ferritin arttıkça elektrofizyolojik değerlerde kötüleşme görülmüş olup ferritinin muhtemel nörotoksik etkisi diyabet dışında da mevcut olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serum vitamin B12 seviyelerinin bazı elektrofizyolojik verilerde iyileşme sağladığı çalışmamızda gösterilmiş olsa da güçlü bir ilişki

kurulamamıştır. Folik asit değerleri ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

1. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. DİABETES MELLİTUS VE KOMPLİKASYONLARININ TANI, TEDAVİ VE İZLEM KILAVUZU 2020 [Internet]. 2020.
2. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu. Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi. TÜRKDIAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi 2021.
3. International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 4]. Available from: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)
4. Diabetes Mellitus [Internet]. Available from <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
5. World Health Organization. World Health Statistics Report 2020.
6. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes-Diabetes Foundation [Internet]. Vol. 29. 2011.
7. Khalil H. Diabetes microvascular complications—A clinical update. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [Internet]. 2017 Nov 1;11:S133–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402116302648>
8. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, Boer IH de, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2021 Sep 14];37(10):2864. Available from: [/pmc/articles/PMC4170131/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/254170131/)
9. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*. 2019 May 3;18(2):117–24.
10. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, et al. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. Vol. 40, *Clinical Therapeutics*. Excerpta Medica Inc.; 2018. p. 828–49.
11. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032782> [Internet]. 2009 Oct 8 [cited 2021 Nov 2];352(4):341–50. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa032782>
12. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, Rekeineire N de, Harris TB, Newman AB, et al. Metabolic Syndrome Components Are Associated With Symptomatic Polyneuropathy Independent of Glycemic Status. *Diabetes Care* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Nov 2];39(5):801–7. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/39/5/801>
13. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Diagnostic and Therapeutic Advances: Distal Symmetric Polyneuropathy. *JAMA* [Internet]. 2015 Nov 24 [cited 2021 Nov 2];314(20):2172. Available from: [/pmc/articles/PMC5125083/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/254170131/)
14. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic Neuropathy. Vol. 42, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2013. p. 747–87.
15. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in

- Diabetes. *Current Diabetes Reports* 2019 19:10 [Internet]. 2019 Aug 27 [cited 2021 Sep 18];19(10):1–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11892-019-1212-8>
16. Ginsberg HN. The ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) Lipid trial: What we learn from subgroup analyses. Vol. 34, *Diabetes Care*. 2011.
  17. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Population Health Metrics* [Internet]. 2010 [cited 2021 Nov 2];8:29. Available from: <http://www.pophealthmetrics.com/content/8/1/29>
  18. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. Vol. 5, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2019.
  19. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M, Study Group T. Prevalence of Peripheral Neuropathy and Painful Peripheral Neuropathy in Turkish Diabetic Patients. Vol. 28, *J Clin Neurophysiol*. 2011.
  20. Oh J. Clinical spectrum and diagnosis of diabetic neuropathies. Vol. 35, *Korean Journal of Internal Medicine*. Korean Association of Internal Medicine; 2020. p. 1059–69.
  21. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments ON BEHALF OF THE TORONTO DIABETIC NEUROPATHY EXPERT GROUP\*. 2010;
  22. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017 Jan 1;40(1):136–54.
  23. Tasdemir N, Dedeoglu A. Türkiye Klinikleri Nöroloji Özel- Periferik Sinir Hastalıkları [Kitap]. 2020. 85–97.
  24. Poretzky Leonid. *Principles of Diabetes Mellitus Third Edition*. [Kitap]. 2017. 443–458.
  25. Charnogursky G, Lee H, Lopez N. *Diabetic neuropathy HISTORY AND EPIDEMIOLOGY*. 2014.
  26. Newrick PG, Wilson AJ, Jakubowski J, Boulton AJM, Ward JD. Sural nerve oxygen tension in diabetes. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 1986;293(6554):1053–4.
  27. Low PA, Tuck RR, Dyck PJ, Schmelzer JD, Yao JK. Prevention of some electrophysiologic and biochemical abnormalities with oxygen supplementation in experimental diabetic neuropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 1984 Nov 1 [cited 2021 Sep 19];81(21):6894–8. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.81.21.6894>
  28. Poretzky, Leonid. *Principles of Diabetes Mellitus Second Edition*. [Kitap]. 2010.
  29. Zochodne DW, Ho LT. The influence of indomethacin and guanethidine on experimental streptozotocin diabetic neuropathy. *Can J Neurol Sci*. 1992 Nov;433–41.
  30. Terzi MOK. Diyabetik Nöropati. *OMU Tıp Dergisi*. 2004;21(1):39–49.
  31. Mu ZP, Wang YG, Li CQ, Lv WS, Wang B, Jing ZH, et al. Association Between Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes: a Meta-Analysis.

- Vol. 54, *Molecular Neurobiology*. Humana Press Inc.; 2017. p. 983–96.
32. Rivero-González A, Martín-Izquierdo E, Marín-Delgado C, Rodríguez-Muñoz A, Navarro-González JF. Cytokines in Diabetes and Diabetic Complications. In: *Cytokine Effector Functions in Tissues*. Elsevier Inc.; 2017. p. 119–28.
  33. Charnogursky G, Lee H, Lopez N. Diabetic neuropathy HISTORY AND EPIDEMIOLOGY. 2014.
  34. Brussee V, Cunningham FA, Zochodne DW. Direct Insulin Signaling of Neurons Reverses Diabetic Neuropathy. Vol. 53, *Diabetes*. 2004.
  35. Kennedy JM, Zochodne DW. Impaired peripheral nerve regeneration in diabetes mellitus. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2005;144–57.
  36. Meldgaard T, Olesen SS, Farmer AD, Krogh K, Wendel AA, Brock B, et al. Diabetic Enteropathy: From Molecule to Mechanism-Based Treatment. *Journal of diabetes research* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 8];2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306092/>
  37. Okdahl T, Brock C. Molecular Aspects in the Potential of Vitamins and Supplements for Treating Diabetic Neuropathy. *Current Diabetes Reports*. 2021 Sep 1;21(9).
  38. Tomlinson DR, Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nature Reviews Neuroscience* 2008 9:1 [Internet]. 2008 Jan [cited 2021 Nov 8];9(1):36–45. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn2294>
  39. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2021 Nov 10];25(4):612–28. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article/25/4/612/2355264>
  40. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* [Internet]. 2001 [cited 2021 Nov 23];44(2):129–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11270668/>
  41. Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM, Service FJ, O'Brien PC, Grina LA, et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Annals of Neurology* [Internet]. 1980 Dec 1 [cited 2021 Sep 19];8(6):590–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.410080608>
  42. Tang H-Y, Jiang A-J, Ma J-L, Wang F-J, Shen G-M. Understanding the Signaling Pathways Related to the Mechanism and Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Endocrinology* [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 23];160:2119–27. Available from: <https://academic.oup.com/endo>
  43. Alvarez M, Sierra OR, Saavedra G, Moreno S. Vitamin B12 deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocrine connections* [Internet]. 2019 [cited 2021 Nov 8];8(10):1324–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518991/>
  44. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World journal of diabetes* [Internet]. 2021 Jul 15 [cited 2021 Nov 8];12(7):916–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34326945/>



45. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Margariti E, Giannoulaki P, Batanis G, et al. Vitamin B12 Supplementation in Diabetic Neuropathy: A 1-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Nov 8];13(2):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33513879/>
46. Pflipsen MC, Oh RC, Saguil A, Seehusen DA, Topolski R. The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM* [Internet]. 2009 Sep [cited 2021 Nov 10];22(5):528–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19734399/>
47. Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, Alkhashan HI, Al-Asmari AK, Rsheed AMB, et al. The association of metformin use with vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. *PloS one* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Nov 10];13(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30321183/>
48. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffélé MG, van der Kolk J, Bets D, et al. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. 2010 May 29 [cited 2021 Nov 10];340(7757):1177. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20488910/>
49. Jiang DQ, Li MX, Wang Y, Wang Y. Effects of prostaglandin E1 plus methylcobalamin alone and in combination with lipoic acid on nerve conduction velocity in patients with diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *Neuroscience letters* [Internet]. 2015 May 6 [cited 2021 Nov 8];594:23–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25800109/>
50. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: A potential vitamin of pain killer. *Neural Plasticity*. 2013;2013.
51. Mizukami H, Ogasawara S, Yamagishi SI, Takahashi K, Yagihashi S. Methylcobalamin effects on diabetic neuropathy and nerve protein kinase C in rats. *European Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2021 Nov 8];41(4):442–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2362.2010.02430.x>
52. Watanabe T, Kaji R, Oka N, Bara W, Kimura J. Ultra-high dose methylcobalamin promotes nerve regeneration in experimental acrylamide neuropathy. *Journal of the neurological sciences* [Internet]. 1994 [cited 2021 Nov 8];122(2):140–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8021696/>
53. Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore medical journal* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Nov 8];57(2):55–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26892473/>
54. Li S, Chen X, Li Q, Du J, Liu Z, Peng Y, et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of Diabetes Investigation* [Internet]. 2016 Sep 1 [cited 2021 Nov 15];7(5):777. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26892473/>
55. Zhang M, Han W, Hu S, Xu H. Methylcobalamin: A potential vitamin of pain killer. *Neural Plasticity*. 2013;2013.



56. Jurna I. [Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins]. *Schmerz* (Berlin, Germany) [Internet]. 1998 Apr 20 [cited 2021 Nov 8];12(2):136–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12799982>
57. Trippe BS, Barrentine LW, Curole M v., Tipa E. Nutritional management of patients with diabetic peripheral neuropathy with L-methylfolate-methylcobalamin-pyridoxal-5-phosphate: results of a real-world patient experience trial. *Current medical research and opinion* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Nov 10];32(2):219–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26439233/>
58. Stracke H, Lindemann A, Federlin K. A benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* [Internet]. 1996 [cited 2021 Nov 10];104(4):311–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8886748/>
59. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Kontoninas Z, Margaritidis C, Giannoulaki P, et al. Efficacy and Safety of the Combination of Superoxide Dismutase, Alpha Lipoic Acid, Vitamin B12, and Carnitine for 12 Months in Patients with Diabetic Neuropathy. *Nutrients* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Nov 8];12(11):1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33114210/>
60. Iskandar BJ, Nelson A, Resnick D, Skene JHP, Gao P, Johnson C, et al. Folic acid supplementation enhances repair of the adult central nervous system. *Annals of Neurology* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2021 Nov 8];56(2):221–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.20174>
61. Mastroiacovo P, Leoncini E. More folic acid, the five questions: why, who, when, how much, and how. *BioFactors* (Oxford, England) [Internet]. 2011 Jul [cited 2021 Nov 8];37(4):272–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21674648/>
62. van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Stegmayr B, Hallmans G, Nilsson TK, et al. Folate, vitamin B12, and risk of ischemic and hemorrhagic stroke: A prospective, nested case-referent study of plasma concentrations and dietary intake. *Stroke* [Internet]. 2005 Jul 1 [cited 2021 Nov 8];36(7):1426–31. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.STR.0000169934.96354.3a>
63. Yilmaz M, Aktug H, Oltulu F, Erbas O. Neuroprotective effects of folic acid on experimental diabetic peripheral neuropathy. *Toxicology and Industrial Health* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2021 Nov 8];32(5):832–40. Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0748233713511513?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0748233713511513?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)
64. Mottaghi T, Khorvash F, Maracy M, Bellissimo N, Askari G. Effect of folic acid supplementation on nerve conduction velocity in diabetic polyneuropathy patients. *Neurological research* [Internet]. 2019 Apr 3 [cited 2021 Nov 8];41(4):364–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30730785/>
65. Wang D, Zhai JX, Liu DW. Serum folate, vitamin B12 levels and diabetic peripheral neuropathy

- in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017 Mar 5;443:72–9.
66. Paeschke S, Baum P, Toyka K v., Blüher M, Koj S, Klötting N, et al. The Role of Iron and Nerve Inflammation in Diabetes Mellitus Type 2-Induced Peripheral Neuropathy. *Neuroscience [Internet]*. 2019 May 15 [cited 2021 Nov 10];406:496–509. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30867132/>
  67. Dever J, Kowdley K v. Iron metabolism and diagnosis of iron overload disorders. Expert opinion on medical diagnostics [Internet]. 2010 Jan [cited 2021 Nov 10];4(1):67–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23496110>
  68. Wu F, Jing Y, Tang X, Li D, Gong L, Zhao H, et al. Anemia: an independent risk factor of diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Acta diabetologica [Internet]*. 2017 Oct 1 [cited 2021 Nov 23];54(10):925–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28730568/>
  69. Baum P, Kosacka J, Estrela-Lopis I, Woidt K, Serke H, Paeschke S, et al. The role of nerve inflammation and exogenous iron load in experimental peripheral diabetic neuropathy (PDN). *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2016 Apr 1;65(4):391–405.
  70. Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S. A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells. *Genes & nutrition [Internet]*. 2006 Mar [cited 2021 Nov 10];1(1):25–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18850218/>
  71. Emerit J, Beaumont C, Trivin F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2001 Jul 1;55(6):333–9.
  72. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of Oxidative Damage in Human Disease. *Clinical Chemistry [Internet]*. 2006 Apr 1 [cited 2021 Nov 10];52(4):601–23. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/52/4/601/5626871>
  73. Lee DW, Andersen JK, Kaur D. Iron dysregulation and neurodegeneration: the molecular connection. *Molecular interventions [Internet]*. 2006 Apr [cited 2021 Nov 10];6(2):89–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16565471/>
  74. Baum P, Toyka K v., Blüher M, Kosacka J, Nowicki M. Inflammatory Mechanisms in the Pathophysiology of Diabetic Peripheral Neuropathy (DN)—New Aspects. *International Journal of Molecular Sciences [Internet]*. 2021 Oct 1 [cited 2021 Nov 10];22(19):22. Available from: </pmc/articles/PMC8509236/>
  75. Zhan Y, Tang Z, Yu J. Serum ferritin, diabetes, diabetes control, and insulin resistance. *Acta diabetologica [Internet]*. 2014 Nov 21 [cited 2021 Nov 8];51(6):991–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25338070/>
  76. Simcox JA, McClain DA. Iron and Diabetes Risk. *Cell Metabolism [Internet]*. 2013 Mar 5 [cited 2021 Nov 10];17(3):329–41. Available from: <http://www.cell.com/article/S1550413113000557/fulltext>
  77. Kosacka J, Woidt K, Toyka K v., Paeschke S, Klötting N, Bechmann I, et al. The role of dietary non-heme iron load and peripheral nerve inflammation in the development of peripheral

- neuropathy (PN) in obese non-diabetic leptin-deficient ob/ob mice. *Neurological research* [Internet]. 2019 Apr 3 [cited 2021 Nov 10];41(4):341–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30638160/>
78. Kabakus N, Ayar A, Yoldas TK, Ulvi H, Dogan Y, Yilmaz B, et al. Reversal of iron deficiency anemia-induced peripheral neuropathy by iron treatment in children with iron deficiency anemia. *Journal of tropical pediatrics* [Internet]. 2002 [cited 2021 Nov 10];48(4):204–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12200980/>
  79. Kim K, Song Y, Oh TJ, Choi SH, Jang HC. Association between Iron Intake and Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes: Significance of Iron Intake and the Ratio between Iron Intake and Polyunsaturated Fatty Acids Intake. *Nutrients* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Nov 8];12(11):1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139615/>
  80. Guo W, Zhou Q, Jia Y, Xu J. Cluster and Factor Analysis of Elements in Serum and Urine of Diabetic Patients with Peripheral Neuropathy and Healthy People. *Biological trace element research* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Nov 10];194(1):48–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31140035/>
  81. Peterlin B, Petrovič MG, Makuc J, Hawlina M, Petrovič D. A hemochromatosis-causing mutation C282Y is a risk factor for proliferative diabetic retinopathy in Caucasians with type 2 diabetes. *Journal of Human Genetics* 2003 48:12 [Internet]. 2003 Nov 15 [cited 2021 Nov 10];48(12):646–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/jhg2003119>
  82. Zhao, Zhang L, Xu Z, Chen W. Neurotoxic effects of iron overload under high glucose concentration\*. *Neural Regeneration Research* [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 10];8(36):3423. Available from: <http://www.nrroonline.org/article.asp?issn=1673-5374;year=2013;volume=8;issue=36;spage=3423;epage=3433;aulast=Zhao>
  83. Hamdan HZ, Nasser NM, Adam AM, Saleem MA, Elamin MI. Serum magnesium, iron and ferritin levels in patients with diabetic retinopathy attending Makkah Eye Complex, Khartoum, Sudan. *Biological trace element research* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Nov 8];165(1):30–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25613583/>
  84. Elis A, Ferencz JR, Gilady G, Livne A, Assia EI, Lishner M. Is serum ferritin high in patients with diabetic retinopathy? A controlled study. *Endocrine research* [Internet]. 2004 [cited 2021 Nov 8];30(2):141–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15473124/>
  85. El-Tagui MH, Salama KM, El-Sabbagh MH, Youness ER, Ragaey M, Abdel-Salam A. Polyneuropathy Associated with Severe Iron Overload and Oxidative Stress in  $\beta$ -Thalassemia Patients. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2021 Nov 8];35(3):518–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31388267/>
  86. Prabodha LBL, Sirisena ND, Dissanayake VHW. Susceptible and Prognostic Genetic Factors Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy: A Comprehensive Literature Review. *International Journal of Endocrinology* [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 9];2018. Available from: [/pmc/articles/PMC5875044/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31388267/)

87. Zhao Y, Zhu R, Wang D, Liu X. Genetics of diabetic neuropathy: Systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Annals of clinical and translational neurology* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2021 Nov 9];6(10):1996–2013. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31557408/>
88. von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ. Deconstructing the Neuropathic Pain Phenotype to Reveal Neural Mechanisms. 2012;
89. Abbott CA, Malik RA, Ross ERE van, Kulkarni J, Boulton AJM. Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the U.K. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 Oct [cited 2021 Nov 2];34(10):2220. Available from: </pmc/articles/PMC3177727/>
90. Raputova J, Srotova I, Vlckova E, Sommer C, Nurcan N, Eyler N, et al. Sensory phenotype and risk factors for painful diabetic neuropathy: a cross-sectional observational study. 2017 [cited 2021 Nov 2]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001034>
91. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic Autonomic Neuropathy. 2003;
92. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJPM, Bouma PAD, Sturkenboom MCJM. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population ☆. *Pain* [Internet]. 2008 Jul 31 [cited 2021 Nov 2];137(3):681–8. Available from: <https://journals.lww.com/00006396-200807310-00026>
93. Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. Focal Entrapment Neuropathies in Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2021 Sep 15];27(7):1783–8. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/27/7/1783>
94. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. ADA DIABETES CARE 2021. 2021;
95. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Sue Kirkman M, et al. Comprehensive Foot Examination and Risk Assessment. 2008 [cited 2021 Sep 30]; Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
96. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1–2):29–36.
97. Spallone V, Morganti R, D’Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabetic Medicine*. 2012 May;29(5):578–85.
98. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: Validity and reliability of the turkish version of DN4. *Journal of Pain*. 2010 Nov;11(11):1129–35.
99. Celik S, Yenidunya G, Temel E, Purisa S, Uzum AK, Gul N, et al. Utility of DN4 questionnaire in assessment of neuropathic pain and its clinical correlations in Turkish patients with diabetes mellitus. *Primary Care Diabetes*. 2016 Aug 1;10(4):259–64.
100. 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

- Dianetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17(11):1281–9.
101. Herman WH, Pop-Busui R, Braffett BH, Martin CL, Cleary PA, Albers JW, et al. Use of the Michigan Neuropathy Screening Instrument as a measure of distal symmetrical peripheral neuropathy in Type 1 diabetes: results from the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *Diabetic Medicine* [Internet]. 2012 Jul [cited 2021 Oct 3];29(7):937–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-5491.2012.03644.x>
  102. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2006 Jul;108(5):477–81.
  103. Aktar Reyhanoğlu D, Adiyaman SC, Bektaş M, Bulut O, Özgen Saydam B, Bayraktar F, et al. Validity and reliability of the turkish version of the michigan neuropathy screening instrument. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2020;50(4):789–97.
  104. Weisman A, Bril V, Ngo M, Lovblom LE, Halpern EM, Orszag A, et al. Identification and Prediction of Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy Using Individual and Simple Combinations of Nerve Conduction Study Parameters. 2013 [cited 2021 Nov 2]; Available from: [www.plosone.org](http://www.plosone.org)
  105. Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131:1912–25.
  106. Khmour MR. Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. Vol. 72, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 863–72.
  107. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014 Jan;37(1):31–8.
  108. The ADVANCE Collaborative. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987> [Internet]. 2009 Jul 17 [cited 2021 Nov 3];358(24):2560–72. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0802987>
  109. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Vol. 28, *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1995.
  110. Corresponding Author . J, Robinson Singleton MD, Professor N. Supervised exercise improves cutaneous reinnervation capacity in metabolic syndrome patients. *Clinical Neurosciences Center*. 2015;175(1):146–53.
  111. Kluding PM, Pasnoor M, Singh R, Jernigan S, Farmer K, Rucker J, et al. The Effect of Exercise on Neuropathic Symptoms, Nerve Function, and Cutaneous Innervation in People with Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2012;26(5):424–9.
  112. Ziegler D, Sohr CGH, Nourooz-Zadeh J. Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Relation

- to the Severity of Diabetic Polyneuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2004 Sep 1 [cited 2021 Nov 3];27(9):2178–83. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.27.9.2178>
113. Becić F, Kapić E, Rakanović-Todić M. [Pharmacological significance of alpha lipoic acid in up to date treatment of diabetic neuropathy]. *Medicinski arhiv* [Internet]. 2008 [cited 2021 Nov 2];62(1):45–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18543755>
  114. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral Treatment With - Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2021 Nov 2];29(11):2365–70. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc06-1216>
  115. Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, Boulton AJM, Vinik AI, Freeman R, et al. Efficacy and Safety of Antioxidant Treatment With  $\alpha$ -Lipoic Acid Over 4 Years in Diabetic Polyneuropathy. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 Sep [cited 2021 Nov 2];34(9):2054–60. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc11-0503>
  116. Fraser DA, Diep LM, Hovden IA, Nilsen KB, Sveen KA, Seljeflot I, et al. The Effects of Long-Term Oral Benfotiamine Supplementation on Peripheral Nerve Function and Inflammatory Markers in Patients With Type 1 Diabetes: A 24-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2021 Nov 2];35(5):1095–7. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc11-1895>
  117. Hotta N, Akanuma Y, Kawamori R, Matsuoka K, Oka Y, Shichiri M, et al. Long-Term Clinical Effects of Epalrestat, an Aldose Reductase Inhibitor, on Diabetic Peripheral Neuropathy: The 3-year, multicenter, comparative Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2021 Nov 2];29(7):1538–44. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/dc05-2370>
  118. Anti-ganglioside GM1 antibody and distal symmetric “diabetic polyneuropathy” with dominant motor features. *Diabetologia* [Internet]. 1997 Nov [cited 2021 Nov 3];40(11):1364–5. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s001250050834>
  119. Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ayyar DR, Shebert RT, Bradley WG. Demyelinating Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Archives of Neurology* [Internet]. 2002 May 1 [cited 2021 Nov 3];59(5):758–65. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/781940>
  120. Tsuji M, Yasuda T, Kaneto H, Matsuoka T-A, Hirose T, Kawamori R, et al. Painful Diabetic Neuropathy in Japanese Diabetic Patients Is Common but Underrecognized. *Pain Research and Treatment* [Internet]. 2013 [cited 2021 Nov 2];2013. Available from: <http://dx>.
  121. Quattrini C, Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2003 [cited 2021 Nov 3];19:2–8. Available from: [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)
  122. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* [Internet]. 2008 Jun 15 [cited 2021



- Nov 3];136(3):380–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888574>
123. Brill V, England J, Franklin GM, Backonja FM, Cohen J, Toro FD del, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy of Physical Medicine and Rehabilitation. American Academy of Neurology [Internet]. 2010 [cited 2021 Sep 19];10. Available from: [www.neurology.org](http://www.neurology.org)
  124. Vinik A. The Approach to the Management of the Patient with Neuropathic Pain. 2010 [cited 2021 Nov 3]; Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/95/11/4802/2835110>
  125. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: Consensus recommendations on diagnosis, assessment and management. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2011 Oct;27(7):629–38.
  126. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nature reviews Disease primers* [Internet]. 2019 Dec 13;5(1):41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31197153>
  127. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nature reviews Endocrinology* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Nov 8];17(7):400–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34050323/>
  128. Serra MC, Kancherla V, Khakharia A, Allen LL, Phillips LS, Rhee MK, et al. Long-term metformin treatment and risk of peripheral neuropathy in older Veterans. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2020 Dec 1;170.
  129. Moghtaderi A, Bakhshipour A, Rashidi H. Validation of Michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2006 Jul;108(5):477–81.
  130. Kaymaz S, Alkan H, Karasu U, Çobankara V. Turkish version of the Michigan Neuropathy Screening Instrument in the assessment of diabetic peripheral neuropathy: a validity and reliability study. *Diabetology International*. 2020 Jul 1;11(3):283–92.
  131. Marshall A, Alam U, Themistocleous A, Calcutt N, Marshall A. Novel and Emerging Electrophysiological Biomarkers of Diabetic Neuropathy and Painful Diabetic Neuropathy. Vol. 43, *Clinical Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2021. p. 1441–56.
  132. Papanas N, Trypsianis G, Giassakis G. The sural sensory/radial motor amplitude ratio for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. Vol. 14, *Hippokratia*. 2010.

## ÖZGEÇMİŞ

### **Bireysel Bilgiler**

Adı-Soyadı: Damla Erimhan Cevik

Doğum yeri ve tarihi

Uyruğu :T.C.

Medeni durumu : Evli

İletişim adresi ve telefonu :

Yabancı dili : İngilizce

### **Eğitimi**

1997 - 1999 :Adana İsmet İnönü İlköğretim Okulu

1999 - 2002 :Adana Fazilet Kibritoğlu İlköğretim Okulu

2002 - 2004 :Adana Gazi İlköğretim Okulu

2004 - 2005 :Adana Gündoğdu Koleji

2005 - 2009 :Adana Fen Lisesi

2009 - 2016 :Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)

2017 - 2019 : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

2019 - 2021 : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği

### **Ünvanları**

2016 - Tıp Doktoru

Mesleki Deneyimi

2016 - 2017 : Kahramanmaraş Göksun Devlet Hastanesi – Pratisyen Hekim

2017 - 2019 : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği – Asistan Hekim

2019 - 2021 : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği – Asistan Hekim

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği

Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği



Bilimsel İlgi Alanları Yayınları:

2019 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: Bir Olgu Eşliğinde Lafora Hastalığının Gözden Geçirilmesi

2019 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: Rekürren Guillain Barre Sendromu

2020 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: BOS Basıncı Çok Yüksek Olan Hasta: Bir Olgu Sunumu

2020 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: Melasma Nedeniyle Traneksamik Asit Kullanımı Sonrası İskemik İnme: Bir Olgu Sunumu

2020 Ulusal Nöroloji Kongresi Bildiri: 3. Kranial Sinir Felci ile Başvuran Bir Olgu: Oftalmoplejik Migren

2020 Ulusal Nöroloji Kongresi Sözel Bildiri: Multipl Skleroz Hastalarında COVID-19/SARS-CoV-2 Deneyimimiz

### **Bilimsel Etkinlikleri**

2017 Seminer Sunumu: Göz Hareketleri, Göz Dibi, Görme Alanı Değerlendirilmesi ve İlişkili Kranial Sinir Hastalıkları

2018 Seminer Sunumu: Atrial Fibrilasyon İlişkili İnmenin Önlenmesinde Oral Antikoagülanlar

2018 Seminer Sunumu: Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) ve BOS Dolanımı Hastalıkları

2019 Seminer Sunumu: Status Epileptikus'un Güncel Tanı, Tedavi ve Etiyolojisi

2019 Seminer Sunumu: Status Epileptikus , Non-konvülsif Status Epileptikus Tanı ve Tedavisi

2020 Seminer Sunumu: Multipl Skleroz Hastalığında Epidemiyoloji, Patogenez ve Güncel Tanı Kriterleri

2021 Seminer Sunumu: Pediatrik Multipl Skleroz Hastalığının Özellikleri

## **Diğer Bilgiler**

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

54. Ulusal Nöroloji Kongresi

8. Ulusal Beyin Damar Hastalıkları Kongresi

56. Ulusal Nöroloji Kongresi-Çevrimiçi Katılımlı

2.Nöromusküler Hastalıklar Online Sempozyumu

14. Ulusal Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Kongresi- Çevrimiçi Katılımlı

12.Ulusal Epilepsi Kongresi- Çevrimiçi Katılımlı

9.Nörolojik Yoğun Bakım Sempozyumu- Çevrimiçi Katılımlı

10.Nöroimmünoloji Okulu

4.Türkiye İnme Akademisi

1.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Sanal Kongresi

57. Ulusal Nöroloji Kongresi-Çevrimiçi Katılımlı

## EKLER

### EK-1. Ankara Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Ankara Şehir Hastanesi  
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-20-1365

1365-no'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde yapılması planlanan "Diyabetik Hastalarda Nöropati Varlığının Klinik ve Elektrofizyolojik Olarak Araştırılması, Bulguların B12, Folat ve Ferritin Düzeyleri İle Korelasyonunun Değerlendirilmesi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

09/12/2020

Prof. Dr. Hürrem Bodur  
Etik Kurul Başkanı

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Hastalarda Nöropati Varlığının Klinik ve Elektrofizyolojik Olarak Araştırılması, Bulguların B12, Folat ve Ferritin Düzeyleri ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
TELEFON	0312 552 66 00
FAKS	0312 552 99 82
E-POSTA	

<b>BİLGİLERİ</b>	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Şule Bilen			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Nöroloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	<input type="checkbox"/>		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Analitik Çalışma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürreril MODUR  
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Hastalarda Nöropati Varlığının Klinik ve Elektrofizyolojik Olarak Araştırılması, Bulguların B12, Folat ve Ferritin Düzeyleri ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	<b>Karar No: E1/1365/2020</b>	<b>Tarih: 09.12.2020</b>				
	Yukarıda bilgileri verilen ve Dr. Damla Erimhan Çevik'in tezi olan başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR  
İmza:

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diyabetik Hastalarda Nöropati Varlığının Klinik ve Elektrofizyolojik Olarak Araştırılması, Bulguların B12, Folat ve Ferritin Düzeyleri ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU								
<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	Prof. Dr. Hürrem BODUR							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof.Dr.Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Prof.Dr.Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç.Dr.Ertekin Utku ÜNAL	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç.Dr.Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç.Dr.Berrak Gümüşkaya ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Doç.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>		

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR  
İmza:



## EK-2. Tez Konusu Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 21/12/2020-E.44242



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı : 86241737-100  
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme  
Komisyonu Kararları

ANKARA ŞEHİR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Komisyonu, 17 Aralık 2020 tarihinde saat 14:30'da Dekan Yardımcısı Prof. Dr. Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda Uzmanlık Eğitimi gören 31 uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili ekteki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

**e-imzalıdır**  
Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK  
Dekan

Ek:Komisyon Kararı

Dağıtım:  
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık  
Uygulama ve Araştırma Merkezi  
Müdürlüğüne  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına  
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı  
Başkanlığına  
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına  
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı  
Başkanlığına  
Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs  
Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve  
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne  
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma  
Merkezi Müdürlüğüne

### EK-3. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

<b>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(HASTALAR İÇİN)</b>		
TİTCK-KAD-D2	Tarih / Versiyon	Sayfa
	05.05.2019 / Ver3.0	138/160

Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği bünyesinde Doç. Dr. Şule BİLEN'in sorumlu araştırmacısı olduğu, Dr. Damla ERİMİHAN ÇEVİK'e ait "Diyabetik Hastalarda Distal Simetrik Periferik Nöropati Varlığının Klinik ve Elektrofizyolojik Olarak Araştırılması, Bulguların Serum Vitamin B12, Folat Ve Ferritin Düzeyleri İle Korelasyonunun Değerlendirilmesi" isimli tez amaçlı klinik araştırma yapılmaktadır.

Bu araştırmada, polikliniğimize başvuran el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma gibi yakınmaları olan ve olmayan diyabetik hastaların sinirlerine elektriksel bir yöntem olan EMG tetkikiyle bakılacaktır. Diyabet hastalığında zaman içerisinde ellere ve ayaklara gelen sinirler hasar görebilmektedir. Dolayısıyla bu çalışmayla sinirlerinizde bir hasar olup olmadığını inceleyerek kanda bulunan vitamin B12, folik asit ve depo demir düzeyinizle karşılaştırmayı ve bu maddelerde eksiklik varsa bunların sinirlerde meydana gelen hasara olumsuz etkileri olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

Gönüllüler için gerekli bir takip süresi olmayacaktır. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 120 (yüz yürmi)dir. Bu çalışma kapsamında hastaya özel olarak bir tedavi uygulanmayacaktır. Araştırmanın deneysel kısımları; EMG incelemesi yapılacaktır. EMG tetkiki sırasında hafif bir elektrik hissi duyulabilir ancak bu size zarar vermez. Bu tetkik girişimsel bir tetkik olmayıp, hassas hasta popülasyonunda (yaşlı, gebe, çocuk) dahi güvenle yapılabilmektedir. Araştırmamız gönüllüler için herhangi bir risk oluşturmamaktadır.

Bu araştırma çerçevesinde nöroloji polikliniğine başvuran hastaya ilk aşamada rutin olarak muayenesi yapılacaktır. Daha sonra hastaya tarafımızca nöropati tarama testleri uygulanacak ve EMG ile sinir ileti çalışmaları uygulanacaktır.

Gönüllü olarak sorumluluklarınız arasında; çalışmanın tüm aşamalarına tam ve eksiksiz olarak katılmak, araştırmayı yürütenlere bu konuda yardımcı olmak vardır.

Araştırmaya katılımınız isteğe bağlı olup; istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün



kimliği gizli kalacak; izleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilecek, ancak bu bilgiler gizli tutulacak; yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün

<b>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(HASTALAR İÇİN)</b>		
TİTCK-KAD-D2	Tarih / Versiyon	Sayfa
	05.05.2019 / Ver3.0	2/160

araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

Gönüllünün; araştırma, kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir yan etki hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için Dr. Damla ERİMİHAN ÇEVİK'e nolu telefondan günün 24 saatinde ulaşabilecektir. Gönüllü, araştırmaya katıldıktan sonra araştırma protokolündeki herhangi bir tetkiki yaptırmak istemezse ya da kendisine telefon gibi araçlarla ulaşıldığında protokol kapsamındaki bilgileri sağlamazsa araştırmaya katılımı sonlandırılacaktır. Çalışma sonrası araştırma ürünlerine erişim için Dr. Damla ERİMİHAN ÇEVİK'e nolu telefondan ulaşabilecektir.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

- Gönüllünün adı / soyadı / imzası / tarih
- Gönüllünün onay veremeyecek olması durumunda kanuni temsilcinin adı / soyadı / imzası / tarih
- **Bilgilendirmeyi yapan: Dr. Damla ERİMİHAN ÇEVİK**

<b>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER İÇİN)</b>		
TİTCK-KAD-D2	Tarih / Versiyon	Sayfa
	05.05.2019 / Ver3.0	1/160

Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Kliniği bünyesinde Doç.Dr.Şule BİLEN'in sorumlu araştırmacısı olduğu, Dr. Damla ERİMHAN ÇEVİK'e ait "Diyabetik Hastalarda Distal Simetrik Periferik Nöropati Varlığının Klinik ve Elektrofizyolojik Olarak Araştırılması, Bulguların Serum Vitamin B12, Folat Ve Ferritin Düzeyleri İle Korelasyonunun Değerlendirilmesi" isimli tez amaçlı klinik araştırma yapılmaktadır.

Bu araştırmada, polikliniğimize başvuran el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, yanma gibi yakınmaları olan ve olmayan diyabetik hastaların ve bu gibi şikayetleri olmayan sizin gibi sağlıklı gönüllülerin sinirlerine elektriksel bir yöntem olan EMG tetkikiyle bakılacaktır. Diyabet hastalığında zaman içerisinde ellere ve ayaklara gelen sinirler hasar görebilmektedir. Bu çalışmayla sinirlerinizde bir hasar olup olmadığını inceleyerek kanda bulunan vitamin B12, folik asit ve depo demir düzeyinizle karşılaştırmayı, tüm bu sonuçları diyabetik hastaların sonuçlarıyla birlikte değerlendirerek bu maddelerde eksiklik varsa bunların sinirlerde meydana gelen hasara olumsuz etkileri olup olmadığını tespit etmeyi amaçladık.

Gönüllüler için gerekli bir takip süresi olmayacaktır. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 120 (yüz yirmi)dir. Bu çalışma kapsamında hastaya özel olarak bir tedavi uygulanmayacaktır. Araştırmanın deneysel kısımları; EMG incelemesi yapılacaktır. EMG tetkiki sırasında hafif bir elektrik hissi duyulabilir ancak bu size zarar vermez. Bu tetkik girişimsel bir tetkik olmayıp, hassas hasta popülasyonunda (yaşlı, gebe, çocuk) dahi güvenle yapılabilmektedir. Araştırmamız gönüllüler için herhangi bir risk oluşturmamaktadır.

Bu araştırma çerçevesinde nöroloji polikliniğine başvuran hastaya ilk aşamada rutin muayenesi yapılacaktır. Daha sonra hastaya tarafımızca nöropati tarama testleri uygulanacak ve EMG ile sinir ileti çalışmaları uygulanacaktır.

Gönüllü olarak sorumluluklarınız arasında; çalışmanın tüm aşamalarına tam ve eksiksiz olarak katılmak, araştırmayı yürütenlere bu konuda yardımcı olmak vardır.

Araştırmaya katılımınız isteğe bağlı olup; istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

<b>BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU(SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER İÇİN)</b>		
TİTCK-KAD-D2	Tarih / Versiyon	Sayfa
	05.05.2019 / Ver3.0	2/160

Gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacak; izleyiciler, yoklama yapan kişiler, etik kurul, kurum ve diğer ilgili sağlık otoriteleri gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişebilecek, ancak bu bilgiler gizli tutulacak; yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya kanuni temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya kanuni temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

Gönüllünün; araştırma, kendi hakları veya araştırmayla ilgili herhangi bir yan etki hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için Dr. Damla ERİMHAN ÇEVİK'e nolu telefondan günün 24 saatinde ulaşabilecektir. Gönüllü, araştırmaya katıldıktan sonra araştırma protokolündeki herhangi bir tetkiki yaptırmak istemezse ya da kendisine telefon gibi araçlarla ulaşıldığında protokol kapsamındaki bilgileri sağlamazsa araştırmaya katılımı sonlandırılacaktır. Çalışma sonrası araştırma ürünlerine erişim için Dr. Damla ERİMHAN ÇEVİK'e nolu telefondan ulaşabilecektir.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

- Gönüllünün adı / soyadı / imzası / tarih
- Gönüllünün onay veremeyecek olması durumunda kanuni temsilcinin adı / soyadı / imzası / tarih
- **Bilgilendirmeyi yapan: Dr. Damla ERİMHAN ÇEVİK**

## EK-4. Hasta Değerlendirme Formu

Tarih:

**DİYABETİK HASTALARDA DİSTAL SİMETRİK PERİFERİK NÖROPATİ VARLIĞININ KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI, BULGULARIN SERUM VİTAMİN B12, FOLAT VE FERRİTİN DÜZEYLERİ İLE KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

### Hasta Takip Formu

Hasta TC:

Boy:

Kilo:

Cinsiyeti:

Yaşı:

#### Özgeçmiş

DM tipi:

DM kaç yıldır olduğu:

Sigara:

Alkol:

Başka sistemik hastalık varlığı:

Menapoz (ise ne zamandır):

Ailede DM öyküsü:

#### Kullandığı ilaçlar:

\*Metformin kullanımı (varsa ne kadar süre ve dozu):

#### Laboratuvar verileri:

#### Nörolojik Anamnez ve Muayene

Nöropatik yakınma:

Michigan Nöropati Tarama Testi Skoru 1 ve 2:

DN4 Nöropatik Ağrı Anketi:

DTR:

Vibrasyon duyusu:

Distrofik değişiklikler:

#### EMG incelemesi:

**EK-4. ENMG Değerlendirme Formu**

<b>İNCELENEN SİNİRLER</b>	<b>LATANS ms</b>	<b>UYARILMIŞ CEVAP AMPLİTÜDÜ mV/ µV</b>	<b>İLETİM HIZI m/s</b>	<b>F Dalgası</b>
R.N. Medianus				
Motor B-APB				
Duyu 2.P-B				
L.N. Medianus				
Motor B-APB				
Duyu 2.P-B				
R.N. Ulnaris				
Motor B-ADM				
Duyu 5.P-B				
R.N.Radialis Motor				
R.N.Radialis Duyu				
R.N.Tibialis posterior Motor B-AH				
R.N.Peroneus Motor B-EDB				
R.N.Suralis				
L.N.Suralis				

## EK-5. Michigan Nöropati Tarama Testi

### A. Hikaye (Diyabetli hasta tarafından doldurulacak)

Bacaklarınız ve ayaklarınızda hissettikleriniz ile ilgili aşağıdaki soruları cevaplamak için lütfen birkaç dakikanızı ayırın. Genelde nasıl hissettiğinize bağlı olarak Evet veya Hayır seçeneğini işaretleyiniz. Teşekkürler

1. Bacaklarınız ve/veya ayaklarınız uyuşuyor mu?

Evet Hayır

2. Bacaklarınızda ve/veya ayaklarınızda daha önce hiç yanma hissi oldu mu?

Evet Hayır

3. Ayaklarınızın dokunmaya çok hassas mıdır?

Evet Hayır

4. Bacaklarınız ve/veya ayaklarınızda kas krampları oluyor mu?

Evet Hayır

5. Bacaklarınızda veya ayaklarınızda daha önce hiç iğnelenme hissi oldu mu?

Evet Hayır

6. Yatak örtüleri cildinize temas ettiğinde ağrınız oluyor mu?

Evet Hayır

7. Küvet veya duşa girdiğinizde, sıcak sudan soğuk suyu ayırt edebilir misin?

Evet Hayır

8. Hiç ayaklarınızda açık bir yaranız oldu mu?

Evet Hayır

9. Doktorunuz daha önce size hiç diyabetik nöropatiniz olduğunu söyledi mi?

Evet Hayır

10. Kendinizi genellikle güçsüz hisseder misiniz?

Evet Hayır

11. Yakınmalarınız gece kötüleşir mi?

Evet Hayır

12. Yürürken bacaklarınız ağrıyor mu?

Evet Hayır

13. Yürürken ayaklarınızı hissedebiliyor musunuz?

Evet Hayır

14. Ayaklarınızın derisinde çatlak oluşturacak kadar kuruluk var mı?

Evet Hayır

15. Daha önce herhangi bir uzuv kaybınız (ampütasyon) oldu mu?

Evet Hayır

Toplam: \_\_\_\_\_

**B. Fiziksel değerlendirme (Sağlık çalışanı tarafından doldurulacak)**

1. Ayak inspeksiyonu		Sağ		Sol		
a. Normal	Evet	Hayır	a. Normal	Evet	Hayır	
b. Hayır ise			b. Hayır ise			
Deformiteler			Deformiteler			
Kuru cilt, kallus			Kuru cilt, kallus			
Enfeksiyon			Enfeksiyon			
Çatlak			Çatlak			
Diğer			Diğer			
Belirtin: _____			Belirtin: _____			
2. Ülserasyon		Yok	Sağ	Sol		
			Var	Var		
	Yok		Var		0	
	0		1			
	1					
3. Ayak bileği refleksi		Var	Azalmış	Yok	Var	Azalmış
Yok						
	0		0.5		1	0
	0.5		1			
4. Baş parmağında vibrasyon duygusu		Normal	Azalmış	Yok	Normal	
			Yok			
	0		0.5	1	0	0.5
		1				
5. Monofilament		Normal	Azalmış	Yok	Normal	
Azalmış						
	0		0.5	1	0	0.5
	1					

İmza: \_\_\_\_\_

Total skor: \_\_\_\_\_/10 puan

**EK-6. DN4 Nöropatik ağrı anketi**

**4 Soru Nöropatik Ağrı Anketi (Douleur Neuropathique en 4 Questions [DN4])**

**Hastanın Adı Soyadı:**

**Tarih:**

<b>Görüşme:</b>		<b>Evet (1)</b>	<b>Hayır (0)</b>
<b>1.</b>	<b>Ağrınız aşağıdaki özellikleri taşıyor mu?</b>		
	Yanma hissi		
	Ağrı veren soğukluk hissi		
	Elektrik şokları		
<b>2.</b>	<b>Aynı vücut bölgenizde hissettiğiniz ağrı aşağıdakilerle ilişkili mi?</b>		
	Karıncalanma		
	Çivi – iğne batma hissi		
	Uyuşma		
	Kaşıntı		

<b>Muayene:</b>		<b>Evet (1)</b>	<b>Hayır (0)</b>
<b>3.</b>	<b>Ağrılı bölge muayenesinde aşağıdaki muayene bulguları var mı?</b>		
	Dokunma hipoestezisi		
	İğne hipoestezisi		
<b>4.</b>	<b>Ağrılı bölgede ağrı fırça (firçalama) ile ortaya çıkıyor ya da artıyor mu?</b>		

**Toplam Puan: (0-10) \_\_\_\_ (>4 puan: nöropatik ağrı)**