



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

**DIABETES MELLİTUS TANILI ÇOCUK VE ADÖLESANLARDA
ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELER: POLİNÖROPATİYİ
GÖSTEREBİLECEK ELEKTROFİZYOLOJİK BELİRTEÇLERİN
SAPTANMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Meltem İnci

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elif KOCASOY ORHAN

İSTANBUL - 2023

ÖNSÖZ

Hekim olmayı öğrendiğim, 2010'dan beri bir parçası olmaktan gurur duyduğum İstanbul Tıp Fakültesi'nin tüm değerli hocalarına,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşan, her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen, tıp fakültesindeki nöroloji stajından itibaren nörolojiyi bana sevdiren başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Haşmet Ayhan Hanağası olmak üzere tüm kıymetli hocalarıma,

Sadece tez danışmanı olarak değil, her konuda yol gösteren, destek olan, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum Prof. Dr. Elif Kocasoy Orhan'a.

EMG'yi sevdiren, öğreten, tezimin tüm aşamalarında bana destek olan Uz.Dr. Sadıka Özdemir, Uz.Dr. İrem İlgezdi Kaya, Doç. Dr. Görkem Şirin ve Prof. Dr. Mehmet Barış Baslo'ya,

Tüm zorlukları da mutlulukları da paylaştığımız, beraber öğrenip beraber büyüdüğümüz kıdemli kıdemsiz tüm asistan arkadaşlarıma,

Hastaların incelemelerinde yardımlarını esirgemeyen EMG teknisyenlerimiz Sevil Kaya, Yusuf Demir ve Mustafa Teknegöz'e

Bize ailelerinden biri gibi davranan, huzurlu ve mutlu bir çalışma ortamı yaratan tüm hemşire ve personellerimize,

Yanımda olamasalar da varlıklarından güç bulduğum, sevgi ve desteklerini eksik etmeyen, zor zamanlarda motive eden canım annem, babam ve kardeşime,

Her zaman beni motive eden, yanımda olan, önce kıdemlim sonra yol arkadaşım olan Tural'a

Tüm kalbimle teşekkür ederim...

Dr. Meltem İNCİ

İstanbul 2023

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	3
I. GİRİŞ.....	5
II. GENEL BİLGİLER.....	6
A.TANIM.....	6
1. Diabetes Mellitus.....	6
2. Diyabetik Nöropati.....	7
B.TARİHÇE.....	7
C.EPIDEMİYOLOJİ.....	9
1. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi.....	9
2. Diyabetik Polinöropati Epidemiyolojisi.....	10
D.DİYABETİK NÖROPATİ RİSK FAKTÖRLERİ.....	12
E.PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR.....	14
F.DİYABETİK NÖROPATİ SINIFLAMASI VE EVRELEMESİ.....	18
G.DİSTAL SİMETRİK POLİNÖROPATİNİN TARANMASI ve ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELER.....	21
H.DİYABETİK POLİNÖROPATİDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	25
1. Patogeneze Yönelik tedavi.....	25
a.Glisemik Kontrol.....	25
b.Aldoz Redüktaz İnhibitörleri.....	25

c. α -lipoik Asit.....	26
d. Benfotiamin.....	26
2. Semptomatik Tedavi.....	26
a.Serotonin-Nöradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI).....	26
b.Trisiklik Antidepresanlar.....	27
c.Gabapentinoidler.....	27
d.Opioidler.....	27
e.Topikal Analjezikler.....	28
f.Non-farmakolojik Tedaviler.....	28
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	28
A.HASTA SEÇİMİ.....	28
B.İNCELEME YÖNTEMİ ve DEĞERLENDİRMELER.....	29
1. Klinik ve demografik veriler.....	29
2. Polinöropati olabileceği öngörülen hastaların belirlenmesi.....	29
3. Otonom semptomların belirlenmesi.....	31
4. Laboratuvar bulguları.....	32
5.Sinir ileti Çalışmaları ve Otonom testler.....	32
a. Medyan Sinir Duysal ve Motor İleti İncelemeleri.....	33
b. Ulnar Sinir Duysal ve Motor İleti İncelemeleri.....	34
c. Radyal Sinir Duysal İleti İncelemeleri.....	35
d. Peroneal Sinir Duysal ve Motor İleti İncelemeleri.....	36
e. Sural Sinir Duysal İleti İncelemeleri.....	37
f. Medyal Plantar Sinir Duysal İleti İncelemeleri.....	38
g. Tibial Sinir Motor İleti İncelemeleri.....	38
h. F yanıtı İnceleme Yöntemleri.....	38
i. Otonom Testlerin İnceleme Yöntemleri.....	38
a) Sempatik Deri Yanıtları.....	38
b) R-R İnterval Değişkenliği.....	39
C. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	39
IV. BULGULAR.....	40

A. KLİNİK, DEMOGRAFİK ve ELEKTROFİZYOLOJİK VERİLER (2021 VE 2022 YILLARI BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI).....	40
B. COMPASS 31 TOPLAM SKORU NORMAL VE PATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLEN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	51
C. İLK DEĞERLENDİRMEDE POLİNÖROPATİ OLABİLECEĞİ ÖNGÖRÜLEN VE POLİNÖROPATİ OLMADIĞI ÖNGÖRÜLEN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI	55
D. İLK DEĞERLENDİRME İLE POLİNÖROPATİ SAPTANMAYIP İKİNCİ DEĞERLENDİRMEDE POLİNÖROPATİ OLABİLECEĞİ ÖNGÖRÜLEN HASTALARIN (GRUP 2) KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK VERİLERİNİN İKİ DEĞERLENDİRME ARASINDA DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ.....	61
E. GRUP 1, GRUP 2 ve GRUP 3 İÇERİSİNDE YER ALAN HASTALARIN KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	66
F. POLİNÖROPATİ İLE İLİŞKİLENDİRİLEBİLECEK RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ.....	81
G. OTONOM NÖROPATİ İLE İLİŞKİLENDİRİLEBİLECEK RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ.....	88
V. TARTIŞMA.....	90
A. KLİNİK, LABORATUVAR VE SİNİR İLETİ İNCELEMELERİ VERİLERİNİN ZAMANSAL DEĞİŞİMİ	90
B. KLİNİK OLARAK POLİNÖROPATİ OLABİLECEĞİ ÖNGÖRÜLEN VE POLİNÖROPATİ OLMADIĞI ÖNGÖRÜLEN GRUPLARDA ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELER.....	96
C. COMPASS 31 SKORU İLE OTONOM TESTLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ.....	102
D. DİYABETİK POLİNÖROPATİ VE DİYABETİK OTONOM NÖROPATİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMİ.....	103
1. Diyabetik polinöropati için risk faktörleri.....	103
a. Yaş ve Diyabet Süresi.....	103

b. Puberte.....	103
c. Cinsiyet.....	104
d. Boy ve Vücut Kitle İndeksi.....	104
e. İnsülin Dozu.....	104
f. Glisemik Kontrol.....	105
g. Lipid Metabolizması.....	106
h. Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	106
2.Diyabetik otonom nöropati için risk faktörleri.....	107
a. Yaş.....	107
b. Diyabet süresi.....	107
c. Puberte.....	107
d. Cinsiyet.....	108
e. İnsülin dozu.....	108
f. Glisemik kontrol.....	108
g. Lipid profili.....	109
E. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	109
VI.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	110
VII. KAYNAKLAR.....	112
VIII. ÖZGEÇMİŞ.....	128
IX.EKLER.....	130
1.Hasta Değerlendirme Formu (DNS).....	130
2. Hasta Değerlendirme Formu (COMPASS 31).....	130
3.Bilgilendirilmiş onam Formu.....	137
4. Etik Kurul Onay Belgesi.....	139

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	6
Tablo 2: Diyabetik Nöropati Risk Faktörleri.....	14
Tablo 3: Diyabetik nöropati sınıflaması.....	19
Tablo 4: Tip 1 DM adölesanlarda DSPN'yi saptamak, tanımlamak ve yönetmek için tanısal yaklaşım.....	22
Tablo 5: DSPN için elektrofizyolojik tanı kriterlerinin karşılaştırılması.....	24
Tablo 6: Hastaların 2021 ve 2022 yıllarına ait klinik ve demografik özellikleri.....	43
Tablo 7: Hastaların 2021 ve 2022 yıllarındaki COMPASS 31 ve DNS skorları.....	45
Tablo 8: Hastaların sinir ileti incelemelerinin 2021 ve 2022 yılları arasında karşılaştırılması.....	47
Tablo 9: Laboratuvar referans değerlerine göre anormal bulunan sinir ileti çalışması verilerinin sıklıkları.....	49
Tablo 10: Otonom testlerin 2021 ve 2022 yılları arasında karşılaştırılması.....	50
Tablo 11: COMPASS 31 toplam skoruna göre normal ve patolojik olarak değerlendirilen gruplar arasında RRIV ve SSR latanslarının karşılaştırılması.....	52
Tablo 12: COMPASS 31 toplam skoru ve alt grup skorları ile RRIV korelasyon analizi.....	53
Tablo 13: COMPASS 31 toplam skoruna göre normal ve patolojik olarak değerlendirilen gruplar arasında klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo 14: İlk değerlendirme ile (2021) polinöropati olabileceği öngörülen ve polinöropati olmadığı öngörülen grupların klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	58

Tablo 15: İlk değerlendirme ile (2021) polinöropati olabileceği öngörülen ve polinöropati olmadığı öngörülen grupların sinir ileti incelemeleri ve otonom test verilerinin karşılaştırması.....	59
Tablo 16: 2021 yılındaki ilk değerlendirmede polinöropati saptanmayıp 2022 yılındaki değerlendirmede polinöropati olabileceği öngörülen grubun iki yıl arasında klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	62
Tablo 17: 2021 yılındaki ilk değerlendirmede polinöropati saptanmayıp 2022 yılındaki değerlendirmede polinöropati olabileceği öngörülen grubun iki yıl arasında sinir ileti incelemeleri ve otonom testlerin karşılaştırılması.....	64
Tablo 18: 2021 ve 2022 yıllarındaki değerlendirmede polinöropati olabileceği öngörülen gruplar ile polinöropati saptanmayan grubun klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	68
Tablo 19: 2021 ve 2022 yıllarındaki değerlendirmede polinöropati olabileceği öngörülen gruplar ile polinöropati saptanmayan grubun sinir ileti incelemelerinin ve otonom testlerinin karşılaştırılması	74
Tablo 20: Sinir ileti incelemeleri ile yaşı, diyabet süresi, boy, vücut kitle endeksi, toplam insülin dozu ve HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyonun incelenmesi.....	82
Tablo 21: Otonom nöropati için univariate lojistik regresyon analizi.....	88
Tablo 22: Univariate analizde en az bir yıldaki incelemede otonom nöropati için risk faktörü olarak bulunan değişkenlerin multivariate lojistik regresyon analizi.....	89
Tablo 23: Diyabetik nöropati risk faktörleri.....	107
Tablo 24: Diyabetik otonom nöropati risk faktörleri.....	109

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Ebers papirüsü.....	8
Şekil 2: Frederick Banting ve John Macleod'un insülini izole etmesiyle Nobel Ödülü kazanmasını bildiren, 1923 yılına ait bir gazete sayfası.....	9
Şekil 3: Diyabetik nöropatide görülen periferik sinir sistemi değişiklikleri.....	15
Şekil 4: Diyabetik nöropati patogenezi.....	16
Şekil 5: Diyabetik nöropatinin klinik tutulumları.....	18
Şekil 6: Çalışmanın hasta değerlendirme akış diyagramı.....	31
Şekil 7: Medyan duysal sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları.....	33
Şekil 8: Medyan motor sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları.....	34
Şekil 9: Ulnar duysal sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları.....	34
Şekil 10: Ulnar motor sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları.....	35
Şekil 11: Radyal süperfisyal duysal sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları.....	35
Şekil 12: Peroneal süperfisyal sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları.....	36
Şekil 13: Peroneal motor sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları.....	36
Şekil 14: Sural sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları.....	37
Şekil 15: Medyal plantar sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları.....	37
Şekil 16: Tibial motor sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları.....	38
Şekil 17: Sempatik deri yanıtları incelemesi elektrod referans noktaları.....	38
Şekil 18: R-R interval değişkenliği incelemesi elektrod referans noktaları.....	39
Şekil 19: Yaş ile RRIV arasındaki ilişkinin saçılım grafiği ile gösterimi.....	51

KISALTMALAR

DM	diabetes mellitus
DN	diyabetik nöropati
DSPN	distal simetrik polinöropati
OGTT	oral glukoz tolerans testi
HbA1c	glikozile hemoglobin
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
DCCT/EDIC	The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
CAN	kardiyak otonom nöropati
LDL	düşük dansiteli lipoprotein
HDL	yüksek dansiteli lipoprotein
VKI	vücut kitle endeksi
DNS	Diyabetik Nöropati Semptom Skoru
MNSI	Michigan Neuropathy Screening Instrument
NDS	Neuropathy Disability Score
NIS	Neuropathy Impairment Score
NSS	Neuropathy Symptom Score
TCSS	Toronto Clinical Scoring System
RDNS	The Rochester Diabetic Neuropathy Study
SDS	standart sapma skoru
COMPASS 31	kompozit otonom semptom skoru-31
BKAP	bileşik kas aksiyon potansiyeli
MNCV	motor sinir ileti hızı
MNDL	motor sinir distal latansı

DSAP	duysal sinir aksiyon potansiyeli
SRAR	sural/radyal amplitüd oranı
Fmin	F minimum latansı
Fmean	Ortalama F latansı
RRIV	R-R interval değışkenliğı
SSR	Sempatik deri yanıtı
PNP	polinöropati
GAP43	growth-associated protein 43
HSP	ısı-şok proteini
PARP	poli-ADP-riboz polimeraz
FFAs	serbest yağ asitleri;
RAGE	ileri glikozilasyon son ürünleri spesifik reseptör
LOX1	okside LDL reseptörü 1
ROS	reaktif oksijen ürünleri
TLR4	Toll-like reseptör 4
UDP-GlcNAc	üridin difosfat N-asetilglukozamin
AGE	ileri glikozilasyon son ürünleri

ÖZET

Tip 1 diyabet çocukluk çağında en sık görülen diyabet tipidir. Çocuk ve adölesanlarda diyabetik nöropatinin diyabetin erken dönemlerinde bile gelişebileceği ve sıklıkla asemptomatik olabileceği, ayrıca diyabetik otonom nöropatinin de diyabetik çocukların %12-75'inde görülebileceği ve asemptomatik seyredebileceği bilinmektedir. Çalışmamızda sinir ileti incelemelerinin diyabet seyri sırasındaki değişimi ve tutulum paterni, polinöropatiye gidişin erken dönemde saptanabilmesi için sinir ileti incelemelerinde değerlendirilmesi gereken parametreleri, diyabetik polinöropati ve diyabetik otonom nöropati için çocuklardaki risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda tip 1 diyabet tanısı almış, en 2 yıldır bilinen diyabeti olan, polinöropatiye neden olabilecek ek hastalık ya da ilaç kullanımı olmayan, 8-18 yaş arasında 63 hastanın elektrofizyolojik incelemeleri bir yıl ara ile iki kez yapılmış, hastalar otonom nöropati ve periferik nöropati açısından klinik olarak da değerlendirilmiştir. Diyabetik nöropati için risk faktörlerinin değerlendirilmesi amacıyla hastaların yaş, diyabet süresi, antropometrik ölçümleri, kısa ve uzun süreli glisemik durumları, lipid profilleri, eşlik eden mikrovasküler komplikasyonları ve puberte durumları incelenmiştir.

Diyabetik çocuklarda alt ekstremitelerin en distalinde bulunan medyal plantar duysal sinir aksiyon potansiyeli uyarı şiddeti en belirgin olmak üzere alt ekstremitelerin duysal ve motor sinirler için supramaksimal uyarı şiddetlerinin hem zaman içerisinde arttığı hem de klinik olarak polinöropati olabileceği öngörülen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha yüksek olduğu saptandı.

Alt ekstremitelerin distallerinde duysal ve motor sinir ileti hızlarının yavaşladığı ve latanslarının uzadığı görüldü. Duysal ve motor sinirlerde amplitüdlerde belirgin değişiklik olmadı, sural/radyal amplitüd oranı da hastaların longitudinal takiplerinde ve polinöropati olabileceği öngörülen gruplarda farklılık göstermedi. İleti hızlarında yavaşlama ve distal latanslarda uzama olması, bununla birlikte belirgin amplitüd değişikliklerinin görülmemesi diyabetik çocuk ve adölesanlarda olası nöropatinin erken evrelerinde ileti kusurunun ön planda olabileceğini düşündürdü.

Tibial ve peroneal F minimum latansları başta olmak üzere F minimum latansları ve RRIV incelemeleri diyabetik çocuklarda referans değerlere göre en fazla anormal bulunan parametreler olup rutin değerlendirmeye bu incelemelerin eklenmesinin nöropati gelişimini anlayabilmek için yol gösterici olabileceği düşünüldü.

Diyabetik polinöropati ve otonom nöropati için yüksek HbA1c, yüksek LDL, düşük HDL düzeylerinin, diyabet süresi ve insülin dozu ortak risk faktörleri iken diyabetik otonom nöropati için kadın cinsiyet ve diyabetik polinöropati için yaş, boy, yüksek vücut kitle endeksi ve diğer mikrovasküler komplikasyonların varlığı risk faktörü olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak çalışmamız tip 1 DM çocuk ve adölesalarda diabetik polinöropati gelişimi açısından olası risk faktörlerinin klinik olarak değerlendirildiği ve bir yıl ara ile yapılan iki elektrofizyolojik inceleme sonrasında bu hastalarda polinöropati gelişmesini tahmin ettirebilecek parametrelerin saptanmaya çalışıldığı Türkiye’de yürütülen ilk araştırmadır.

Anahtar kelimeler: diabetes mellitus, polinöropati, pediatrik, sinir ileti incelemeleri, oronom testler



ABSTRACT

Type 1 diabetes is the most common type of diabetes in childhood. It is known that diabetic neuropathy can develop even in the early stages of diabetes in children and adolescents, and it often can be asymptomatic. Furthermore, diabetic autonomic neuropathy can also be observed in 12-75% of diabetic children, and it can have an asymptomatic course. In our study, we aimed to assess the changes in nerve conduction during the course of diabetes, the parameters to be evaluated in nerve conduction studies for early detection of polyneuropathy progression, and the risk factors for diabetic polyneuropathy and diabetic autonomic neuropathy in children.

The study included 63 patients between the ages of 8-18 years, diagnosed with type 1 diabetes for at least 2 years, without any additional diseases or medication usage that could cause polyneuropathy, and nerve conduction studies were performed twice with a one-year interval. A follow-up nerve conduction study could not be conducted due to a patient's withdrawal of consent. Patients were also clinically evaluated for autonomic neuropathy and peripheral neuropathy. To assess risk factors for diabetic neuropathy, patients' age, duration of diabetes, anthropometric measurements, short and long-term glycemic status, lipid profiles, accompanying microvascular complications, and puberty status were examined.

Although statistically significant differences were not observed, it was found that the sensory nerve action potential for both sensory and motor nerves in the distal lower extremities, especially the medial plantar sensory nerve action potential supramaximal stimulus intensities increased over time and were higher in groups predicted to potentially have polyneuropathy.

In the distal regions of the lower extremities, there was a slowing of sensory and motor nerve conduction velocities along with prolonged latencies. Notably, there were no significant changes in amplitudes for both sensory and motor nerves. The sural/radial amplitude ratio was also found to be not useful in distinguishing between patient groups during longitudinal follow-ups and in predicting those who might have polyneuropathy.

The absence of amplitude changes, coupled with the observed slowing of conduction velocities and prolonged distal latencies, indicated that in diabetic children and adolescents, neuropathy in the early stages is characterized by myelin impairment in the course of polyneuropathy.

Tibial and peroneal F-wave minimum latencies, especially along with RRIV studies, were found to be the most frequently abnormal parameters in diabetic children compared to reference values, suggesting their importance in detecting neuropathy development when added to routine examinations.

High HbA1c levels, high LDL, low HDL levels, diabetes duration, and insulin dosage were identified as common risk factors for both diabetic polyneuropathy and autonomic neuropathy. Female gender was considered a risk factor for diabetic autonomic neuropathy, while age, height, high body mass index, and the presence of other microvascular complications were identified as risk factors for diabetic polyneuropathy.

In conclusion, our study represents the pioneering research effort conducted in Turkey that clinically evaluates potential risk factors for the development of diabetic polyneuropathy among children and adolescents with Type 1 Diabetes. This investigation involves the assessment of these risk factors and attempts to identify parameters that could predict the onset of polyneuropathy in these patients through two successive electrophysiological examinations conducted at yearly intervals.

Key words: diabetes mellitus, polyneuropathy, pediatric, nerve conduction study, autonomic tests

I. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM), insülin salgılanmasında azalma ya da insülin direnci sonucunda meydana gelen ve hiperglisemi ile karakterize olup farklı patogenetik süreçlerin ortak sonuçları olan metabolik hastalıklar kümesi olarak tanımlanmaktadır.

Tip 1 DM, tüm diyabetik hastaların %5-10'unu oluşturur, pankreas β hücrelerinin otoimmün harabiyeti ve apoptozisi sonucunda insülin üretiminin azalması sonucu meydana gelir. Başlangıç tipik olarak çocukluk ve adolesan çağda olsa da her yaşta görülebilir. Hastaların %85-90'ında otoantikörler gösterilebilir (1).

Tip 2 DM ise periferik insülin direnci ve rölatif insülin yetersizliğine bağlı gelişir. Tüm diyabetik hastaların %90-95'ini oluşturur. Bu hastalarda insülin seviyesi normal ya da yüksek ölçülebilir. Hastaların önemli bir kısmı aşırı kilolu ya da obezdir. Tip 1 DM'ye kıyasla daha fazla genetik predispozisyon ve birinci derece akrabalarda aile hikayesi görülür (2).

Diyabetin serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar, periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonları ile nöropati, retinopati ve nefropati gibi mikrovasküler komplikasyonları bulunmaktadır.

Diyabetik nöropatiler (DN) fokal, multifokal ve jeneralize ya da tipik ve atipik olarak sınıflandırılabilir (3). Diyabetik nöropatilerin çeşitli formları içerisinde distal simetrik polinöropati (DSPN) en sık görülen formudur. Tipik olarak “uzunluk bağımlı ve yavaş progresif, duysal baskın aksonal bir polinöropati” olarak tanımlanır. DSPN periferik sinir sisteminde özellikle duysal ve otonom nöronları hedefleyen bir nöropati olup motor nöronların tutulumu daha sonra görülür. Diyabetin özellikle duysal nöronları nasıl seçtiği henüz açıklanamamıştır. Perikarya rölatif olarak korunurken terminal duysal aksonlarda “dying back” hasarı klinikte tipik olarak “eldiven-çorap” paterninde duyu kusuru olarak ortaya çıkar (4).

DSPN etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte multifaktöriyel olarak değerlendirilir. Otoimmünite, homeostazın bozulması, ve mikrovasküler yetersizlik hastalık patofizyolojisinde suçlanmaktadır.

Klinik polinöropati pediatrik popülasyonda nadir olmakla birlikte tip 1 DM tanılı hastalarda tanıdan sonraki iki yıl içerisinde subklinik nöropati izlenebileceği bildirilmiştir. (5–8)

Tanıda altın standart sinir ileti çalışmalarıdır ancak sinir ileti çalışmaları ile DSPN tanısı konabilmesi için tüm dünyada kabul görmüş tek bir tanı kriteri yoktur (9). DSPN'nin subklinik dönemde saptanması, glisemik kontrolün sağlanması ve diğer risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile progresyonun durdurulması, mortalite ve morbiditeye yol açabilecek mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşır.

Bu çalışmada tip 1 DM tanılı çocuklarda sinir ileti çalışmaları ve otonom testler bir yıl ara ile iki kez tekrarlanarak incelemeler arasındaki farklar ortaya konulmuş, ayrıca, hastaların diğer takip parametreleri ile elektrofizyolojik bulguları kullanılarak DSPN gelişimini predikte ettirebilecek biyobelirteçlerin ve diyabetik nöropati için risk faktörlerinin tanımlanması amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

A. TANIM

1. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM), “İnsülin salınımı, insülin etkisi ya da her ikisinde ortaya çıkan bozukluk nedeni ile meydana gelen, patogenezinde farklı süreçlerin rol oynadığı, hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalık” olarak tanımlanmaktadır (10).

Tablo 1: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri (10)

Açlık plazma glukozu	≥ 126 mg/dL
Herhangi bir zamandaki plazma glukozu+diyabet semptomları	≥ 200 mg/dL
Oral Glukoz Tolerans Testi ¹ (OGTT)'nde 2. saat plazma glukozu	≥ 200 mg/dL
HbA1c	$\geq 6,5$

¹ OGTT, 75 g oral glukoz kullanarak yapılmalıdır.

Tip 1 DM pankreas beta hücrelerinin hücre aracılı otoimmün hasarı sonucu gelişir ve tüm diyabetik hastaların %5-10'unu oluşturur. Adacık hücreleri, glutamik asit dekarboksilaz, insülin, çinko transporter 8 gibi proteinlere karşı otoantikörler görülebilir. Tip 1 DM çocuk ve adolesan çağda daha sık görülebilsede 8-9. dekadlar dahil tüm yaşlarda görülebilir (2).

Tip 2 DM, artmış insülin direnci sonucunda ilk aşamada pankreas β hücrelerinden insülin salgılanmasında artış, sonrasında kompensasyon mekanizmalarının bozulması ve β hücre disfonksiyonunun eklenmesi, postprandiyal hiperglisemi ve takip eden dönemlerde gelişen açlık hiperglisemisi sonucu meydana gelir (11). Diyabetik hastaların yaklaşık %90'ını oluşturur (2). Hastalığın genetiği tam aydınlatılamamış olsa da güçlü genetik predispozisyon bilinmektedir. Yaş, obezite ve azalmış fiziksel aktivite tip 2 DM riskini arttırmaktadır (2).

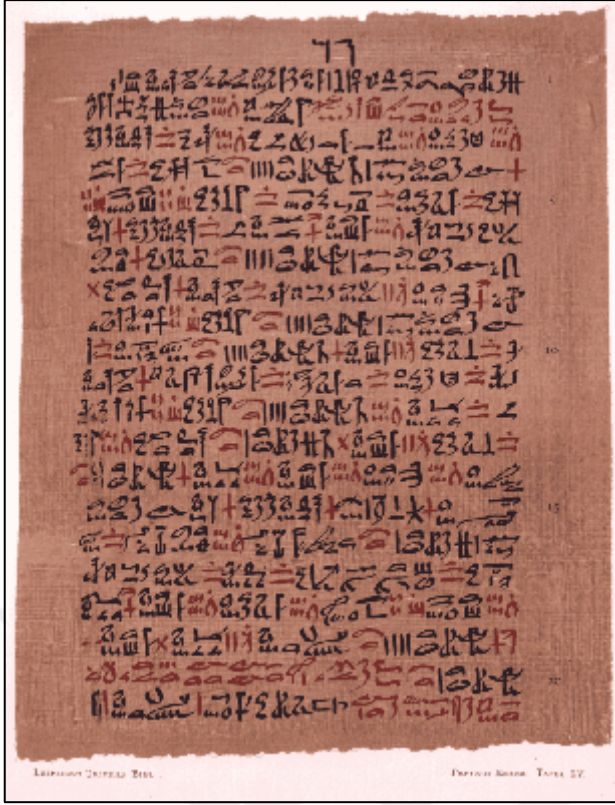
2. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati (DN) tanımı ve optimal klinik değerlendirme konusunda bir fikir birliği sağlanamaması nedeni ile klinik pratikte de DN tanısı konmasında zorluklar bulunmaktadır. Ayrıca DN tanımındaki tutarsızlıklar nedeni ile hastalık prevalansı çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir.

Diyabetik hastalarda nöropatiler; tutulum paterni, semptom, risk faktörleri, patolojik değişiklikler ve altta yatan mekanizmalara göre farklılık göstermektedir (9). Diyabetik nöropati, diyabetin en sık kronik komplikasyonudur. En sık görülen diyabetik nöropati formu ise olguların yaklaşık %75-90'ını oluşturan distal simetrik polinöropati (DSPN)'dir (3).

B. TARİHÇE

İlk kez Thebes'te antik bir mezar içerisinde Mısırolog Ebers tarafından bulunup onun adı ile anılan ve milattan önce 1500'lü yıllara dayanan hiyeroglifler ile yazılmış olan bir papirüste bugün diabetes mellitus olduğu düşünülen artmış su içme ve buna eşlik eden poliüri, kas hacminde azalma ve erken ölüm tablosu tarif edilmiştir. Bu erken kayıtlarda DM tablosu içerisinde nöropati bileşeni çok nadiren görülmüştür (12). Kapadokyalı Aretaeus milattan önce 2. yy'da ilk kez kökenini Yunan ön eki olan "dia" ve "betes" kelimelerinden alan ve "akan boru" anlamına gelen "Diabetes" terimini kullanmıştır. Buradan Antik Romalı ve Yunanlıların diyabeti bir böbrek hastalığı olarak gördükleri anlaşılmaktadır (12,13).



Şekil 1: Ebers papirüsü: *Bu papirüste diabetes mellitusa atfedilen artmış su içme ve buna eşlik eden poliüri, kas hacminde azalma ve erken ölüm tablosu tarif edilmiştir.* (Kaynak: <https://www.britannica.com/topic/Ebers-papyrus>)

Milattan önce 600'lü yıllarda yaşamış olan Susruta diyabetik nöropatiye atfedilebilecek avuç içi ve ayak tabanında yanma, diyare, kabızlık ve bayılma gibi semptomları kaydeden ilk kişidir (12). Marchal de Calvi 1864 yılında diyabet ve sinir sistemi arasındaki ilişkiyi ortaya koymuş ve periferik nöropatiyi diyabetin bir komplikasyonu olarak tanımlamış, 1884 yılında da ağrının noktörmal karakterini vurgulamıştır (12)

John Rollo, 1798 yılında yayımlanan kitabında diyabet tedavisinde ilk kez düşük karbonhidratlı beslenmeyi önermiştir. Ayrıca kitabında post-prandiyal karın ağrısı, cilt kuruluğu, flushing gibi diyabetik otonom nöropati düşündürülen semptomları da tarif etmiştir (12). Frederick William Pavy ise 1885 yılında İngiliz Tıp Birliği'nde yaptığı konuşmada diyabet ile ilişkili klasik nöropatik semptom ve bulguları tanımlayarak " hiperestezi, ağırlaşmış bacaklar, kaslarda hassasiyet, ayaklarda uyuşma, şimşek çakar tarzda ağrı, patella refleksinde azalma" semptom ve bulgularını içerdiğini bildirmiştir (14). Bir cerrah olan David Pryce, 1887 yılında diyabetik nöritis ve perforan ayak ülserleri arasındaki ilişkiyi öne süren ve diyabetik hastalarda periferik sinirlerdeki makroskopik ve mikroskopik değişiklikleri ilk tarif eden bir yazı yayımlamıştır (15).

Frederick Banting ve John Macleod'a 1921 yılında Nobel ödülü kazandıran insülinin keşfinden sonra diyabet ve diyabetik nöropati konusundaki çalışmalar hız kazanmıştır.



Şekil 2: Frederick Banting ve John Macleod'un insülinin izole etmesiyle Nobel Ödülü kazanmasını bildiren, 1923 yılına ait bir gazete sayfası (Kaynak: <https://soched.cl/new/cien-anos-desde-el-descubrimiento-de-la-insulina-2/>)

Sven-Fagerberg'in 1959 yılında yayımladığı 356 olgudan oluşan yazıda diyabetik nöropati, retinopati ve nefropati arasındaki ilişki öne sürülmüştür. Vakaların yaklaşık yarısında periferik sinirlerin mikroskopik analizleri yapılmış ve özellikle nöropatinin klinik bulguları saptanan vakalarda belirgin mikrovasküler anomaliler gözlenmiştir. Fagerberg, mikroskopik değişiklikleri de göz önünde bulundurarak diyabetik nöropati, retinopati ve nefropatinin altta yatan ortak bir mikrovasküler patoloji ile ilişkili olabileceği teorisini öne sürmüştür (16).

C. EPİDEMİYOLOJİ

1. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün verilerine göre diyabetik kişi sayısı 1980 yılında 108 milyon iken, 2014 yılında çoğunluğu düşük ve orta gelirli ülkelerde olmak üzere yaklaşık 422 milyon kişi diabetes mellitus ile yaşamaktadır, 2000-2016 yılları arasında diyabete bağlı erken

ölüm oranlarında %5 artış görüldüğü bildirilmiştir (17). Körlük, böbrek yetersizliği, miyokard enfarktüsü, inme ve alt ekstremitte amputasyonlarının majör sebebinin de diabetes mellitus olduğu bildirilmiştir (17).

Cho ve arkadaşlarının 2017 yılında yayımlanan çalışmasında 20-79 yaş arası kişilerde, 425 milyon diyabetik hasta saptanmış ve DM prevalansı %8,8 olarak hesaplanmıştır. Önceki çalışmalardan elde edilen veriler ile yola çıkılarak yapılan hesaplamalarda 2045 yılında beklenen DM prevalansı ise %9,9 olarak hesaplanmış ve 20-79 yaş arasında 629 milyon, 18-99 yaş aralığında ise 693 milyon vaka olması beklendiği bildirilmiştir (18).

Mobasseri ve arkadaşlarının 193 makalenin tarandığı sistematik derlemesinde dünyada tip 1 DM insidansı 100.000'de 15, tip 1 DM prevalansı da %9,5 olarak bildirilmiştir (19).

2. Diyabetik Polinöropati Epidemiyolojisi

Dünyada periferik nöropatinin en sık nedeni diabetes mellitustur (20). Diyabetik nöropatinin en yaygın tipi ise DSPN'dir ve diyabetik nöropati olgularının yaklaşık %50-75'ini oluşturur (21). Diyabetik nöropatinin epidemiyolojik çalışmalarında, farklı hasta popülasyonları, kullanılan nöropati tanımları ve değerlendirme yöntemleri nedeniyle heterojen sonuçlar elde edilmektedir.

Hicks ve Selvin'in 2019 yılında yayınlanan derlemesinde periferik nöropati prevalansının %6 ile %51 arasında diyabet süresi, yaş, glisemik kontrol, diyabet tipi faktörlerine bağlı olarak değişebildiği bildirilmiştir (22). Feldman ve arkadaşlarının yayınladığı bir derlemede nöropati insidansı tip 2 DM'de yılda 100.000 kişide 6100, tip 1 DM'de ise yılda 100.000 kişide 2800 olarak bildirilmiş, nöropati prevalansı her iki grupta benzer (tip 1 DM'de %11-50, tip 2 DM'de %8-51) saptanmıştır (23). Fransa'da 1947-1973 yılları arasında 25 yıl boyunca yürütülen ve 4400 diyabetik hastanın takip edildiği bir çalışmada 25 yılın sonunda hastaların yarısında periferik nöropati geliştiği saptanmıştır (24).

“The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study” çalışmasında 1441 tip 1 DM hasta DCCT çalışmasına dahil edilmiş ve ortalama 6,5 yıl konvansiyonel tedavi ve sıkı glisemik kontrol gruplarına ayrılarak takip edilmiştir. DCCT kohortunun sağ kalan %96 hastası ise sonrasında EDIC kohortuna dahil edilmiş ve 16-17 yıl daha takip edilerek iki çalışmanın toplam süresi 23 yıla ulaşmıştır. Çalışma başlangıcında %5 hastada diyabetik nöropati, %4 hastada kardiyak otonom nöropati (CAN) ve %1 hastada da DN ile CAN birlikte saptanmışken, ortalama 23 yıllık takip sonucunda hastaların %33'ünde DN ve %44'ünde CAN saptanmıştır. Diyabetik nöropati

gelişimi için majör modifiye edilebilir risk faktörünün glisemik kontrol olduğu bildirilmiştir (25).

Rasmussen ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan sistematik derlemesinde diyabet süresi 4-16 yıl ve HbA1c düzeyleri 7,3-10,8 arasında olan tip 1 diyabet adölesanlarda ince lif nöropatisi, kalın lif nöropatisi ve kardiyak otonomik nöropatinin yaygın olduğu öne sürülmüştür. İnce lif ve kalın lif nöropatisi prevalanslarının %10 ile %62 arasında, CAN prevalansının %12 ile %75 arasında olduğu bildirilmiştir. Bildirilen prevalansların çalışmalar arasında bu denli farklı olmasının muhtemel nedenlerinin nöropati tipleri arasındaki tanı kriterlerin tutarsızlığı, kullanılan farklı normal kesme değerleri ve normatif veri setleri, test metodlarının uygulanmasındaki farklılıklar ile farklı risk faktörlerine maruziyet olabileceği öne sürülmüştür (26).

Prediyabet de nöropatiye yol açabilir (27). San Luis Valley kohortunda diyabetik hastalarda %25,8, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda %11,2 hastada periferik nöropati saptanmıştır (28).

Erbaş ve arkadaşlarının Türkiye'de yürüttüğü, 1113 diyabetik hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada Klinik Diyabetik Nöropati Skoru (klinik DNS) kullanılarak hastaların %40,4'ünde DN saptanmıştır. Klinik DNS skoru sinir ileti çalışmaları ile kombine edildiğinde ise DN prevalansı %62,2 bulunmuştur. Klinik olarak DN saptanmayan hastaların %45,4'ünde sinir ileti çalışmaları ile DN saptanmıştır. Tanı özgüllüğünün artırılması için semptom ve bulguların elektrodiagnostik testler ile kombinasyonunun tanıda kullanılmasını önermişlerdir (29).

Çocuk ve gençlerde prevalans çalışmaları sınırlıdır ve genel popülasyona genellemek kullanılan tanı testlerinin çeşitliliği, diyabetik nöropatinin kabul görmüş ortak bir klinik ve elektrofizyolojik tanı kriterinin olmaması nedeni ile zordur. Ayrıca pediatrik popülasyonda olguların çoğunun asemptomatik olması nedeni ile hassas tanısal testler ya da ayrıntılı nörolojik muayene olmaksızın saptanamayabilir. Literatür derlemelerinde tip 1 DM'de nöropati prevalansı %3-62 arasında değişmektedir (30). Avusturalya'da yapılan bir çalışmada diyabet süresi 2-5 yıl arasında ve 11-17 yaş arasında olan 819 tip 1 DM hastada, hastaların %22'sinde diyabetik nöropati bulguları olan anormal vibrasyon ve ısı duyusu saptandığı bildirilmiştir (31).

Tip 1 DM'de tanıdan sonraki ilk 2 yıl içerisinde subklinik otonom nöropati saptanabilir. Ülkemizde yürütülen bir çalışmada ise 3 olguda tip 1 DM tanısından sonraki 3 ay içerisinde, Lee ve arkadaşlarının çalışmasında da 12 hastada tip 1 DM tanısından hemen sonra sinir ileti

incelemeleri ile saptanan asemptomatik diyabetik nöropati bildirilmiştir (5–8,32,33). Bu nedenlerle pediatrik popülasyonda asemptomatik olguları taramak diyabetik nöropatinin önlenmesi ya da geciktirilmesinde önem taşır. Walter-Höliner ve arkadaşlarının 38 pediatrik tip 1 DM hastasını 5 yıl takip ederek yaptığı çalışmanın başlangıcında hastaların %13,2'sinde klinik DN, %31,6'sında da sinir ileti çalışmaları ile saptanan subklinik DN saptanmışken 5 yıllık takip sonrası klinik DN oranının %34,2, subklinik DN oranının %63,2 bulunduğu bildirilmiştir (34).

Kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir risk faktörü olan CAN, tip 1 DM ve tip 2 DM adolesanlar arasında yaygındır. On dokuz çalışmanın sistematik analizinin yapıldığı bir derlemede 24 yaş ve altındaki 3943 tip 1 DM olgusunda CAN prevalansının %16-75 arasında değiştiği bildirilmiştir (35). Eppens ve arkadaşlarının bir çalışmasında ortalama hastalık süresi 6,8 yıl olan 433 tip 1 DM ve ortalama hastalık süresi 1,3 yıl olan 68 tip 2 DM hastasında vibrasyon ve ısı duyusu eşiği ve pupillometri kullanılarak benzer oranlarda periferik nöropati (tip 1 DM %27, tip 2 DM %21) ve otonom nöropati (tip 1 DM %61 ve tip 2 DM %57) saptanmıştır (36).

D. DİYABETİK NÖROPATİ RİSK FAKTÖRLERİ

Birçok çalışmada diyabetik nöropati için en önemli risk faktörleri diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri olarak belirlenmiştir. İki bin on beş yılında yayınlanan bir derlemede HbA1c düzeyinde her %1'lik artışın DSPN oranlarında %10-15 artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. (37). Pittsburgh EDC çalışmasında çocukluk çağı başlangıçlı tip 1 DM hastalarda bazal HbA1c ve diyabetik nöropati arasındaki ilişki ve uzun dönem HbA1c değerlerindeki düşüş ile diyabetik nöropati insidansının azaldığı gösterilmiştir (38,39). Kan şekeri düzeylerindeki değişkenliğin diyabetik nöropati gelişimindeki etkisi ise belirsizliğini korumaktadır. Kan şekeri düzeylerindeki değişkenliğin nöropati gelişimi için risk faktörü olabileceğini destekleyen az sayıda hasta ile yapılan birkaç çalışma olsa da bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (37).

Pop-Busui ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan yazısında glisemik kontrolün tip 1 DM'de DSPN riskini rölatif olarak %78 azalttığı saptanmışken tip 2 DM'de glisemik kontrolün nöropati riskinde %5-9 rölatif azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Tip 1 ve tip 2 DM arasındaki bu farklılık tip 2 DM hastalarında tanıdan önce de uzun yıllar boyunca asemptomatik hiperglisemi görülmesi sonucunda glisemik kontrolün faydasının sınırlı kalmasıyla açıklanabilir (3). DSPN'de elde edilen sonuçlara benzer olarak tip 1 DM hastalarında sıkı glisemik kontrolün CAN gelişimini DCCT çalışmasında %45, takip çalışması olan EDIC'te %31 azalttığı bildirilmiştir (25,40,41). Bunun aksine Pop-Busui ve arkadaşlarının 2014 yılında

yayınlanan derlemesinde tip 2 DM hastalarında glisemik kontrolün CAN gelişimini tutarlı bir şekilde azaltmadığı bildirilmiştir (42).

Tesfaye ve arkadaşlarının vasküler risk faktörleri ve diyabetik nöropati arasındaki ilişkiyi belirlemek için tip 1 DM adolesan ve genç erişkinleri 8 yıl takip ettikleri çalışmalarında diyabet süresi ve HbA1c düzeyinin diyabetik nöropatinin majör prediktörleri olduğu bildirilmiştir. Bunlara ek olarak yüksek trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri, yüksek VKI, sigara kullanımı, hipertansiyon, yüksek von Willebrand faktör ve fibrinojen düzeyleri kümülatif nöropati insidansı ile ilişkili bulunmuştur. Çalışma başlangıcı sırasında kardiyovasküler hastalık varlığının da diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak nöropati riskini 2'ye katladığı saptanmıştır (43).

Fakkel ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan ve diyabetik nöropati için risk faktörlerinin değerlendirildiği meta-analizinde ileri yaş, uzun diyabet süresi, yüksek VKI, artmış bel çevresi ve ağırlık, yüksek HbA1c, düşük HDL düzeyi, yüksek sistolik kan basıncı, yüksek fibrinojen, ayak ülseri ve kardiyovasküler hastalık öyküsü, hipertansiyon, retinopati ve makro/mikroalbuminüri varlığının DN gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Cinsiyet, boy, bel/kalça çevresi oranı, total kolesterol ve LDL, insülin kullanımı ve dozu, diastolik kan basıncı, aktif sigara ve alkol kullanımı, albumin/kreatinin oranının ise DSPN gelişimi için risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (44). Eşlik eden obezitenin olup olmamasına bakılmaksızın metabolik sendrom varlığının periferik nöropati riskini arttırdığını bildiren çalışmalar mevcuttur (45,46).

DSPN'si olan tip 2 DM hastaların %81,5'inde, nöropatisi olmayan tip 2 DM hastaların ise %60,4'ünde vitamin D eksikliği saptanmış, vitamin D eksikliğinin DSPN gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir, aynı yazarların 8 haftalık prospektif çalışmalarında oral vitamin D replasmanı sonrası nöropatik semptomlarda gerileme saptandığı öne sürülmüştür (47,48).

Akıncı ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan derlemesinde polyol yolağı, kolesterol transportu, oksitadif stres savunması gibi yolaklarda yer alan apolipoprotein E, katalaz, süperoksit dismutaz (SOD 2, SOD 3), glotasyon peroksidaz genlerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin DN gelişimi için koruyucu ya da kolaylaştırıcı olabileceği, vasküler endotelial büyüme faktöründeki (VEGF) mutasyonların nöronal hasarın iskemik doğası ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. CAN'nin ise DNA metilasyonunu düzenleyen DNA metiltransferaz, anitoksidan olan glutasyon S-transferaz ve glutasyon peroksidaz-4 ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (30).

INTERPRET-DD çalışmasında depresif semptomlar da DPN için yeni bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Özellikle tip 2 DM'lerde depresif semptomların diyabet süresi,

sosyodemografik faktörler, HbA1c, hipertansiyon, VKI ve kardiyovasküler hastalıklardan bağımsız olarak DPN riskini 2'ye katladığı öne sürülmüştür (49).

Tablo 2: Diyabetik Nöropati Risk Faktörleri

Yüksek HbA1c düzeyi Diyabet süresi İleri yaş Yüksek LDL ve trigliserid düzeyleri Düşük HDL düzeyi Yüksek VKI/Artmış bel çevresi ve ağırlık Yüksek vVF düzeyi Hipertansiyon/Yüksek sistolik kan basıncı Sigara kullanımı	Metabolik sendrom Yüksek fibrinojen Kardiyovasküler hastalık öyküsü Ayak ülseri öyküsü Makro/mikroalbüminüri Retinopati/Proliferatif retinopati Vitamin D eksikliği Depresif Semptomlar
---	--

E. PATOFİZYOLOJİK MEKANİZMALAR

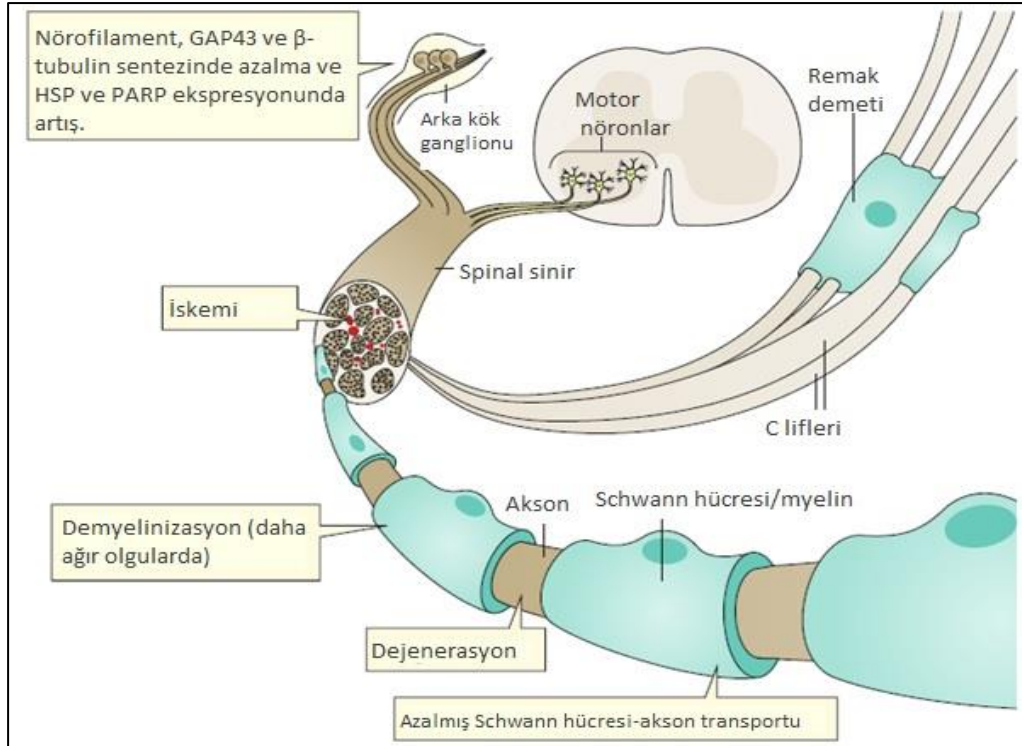
Diyabetik nöropati, duysal, otonom ve son olarak motor aksonları hedef alan, ön planda aksonal hasar ile seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır (4). Diabetes mellitusun öncelikli olarak duysal aksonları nasıl hedeflediği ise hala tartışmalıdır.

Diyabetik nöropatide nöron gövdesi, Schwann hücresi ve aksonun hangi sıralamayla etkilendiği şu anda bilinmemektedir. Schwann hücre-akson transoportundaki değişiklikler, duysal nöronların arka kök ganglionunda protein ekspresyonundaki değişiklikleri, demiyelinizasyonu ve dejenerasyonu diyabetik nöropatide görülen değişiklikleri oluşturur.

Progresif diyabetik nöropati, terminal duysal aksonların periferde retraksiyonu ve geriye doğru ölümü (dying back) ile perikaryanın görece korunmasını içerir. "*Eldiven-çorap*" paterni de buna paralel olarak en uzun duysal aksonun ilk önce tutulumunu yansıtır ve bunun sonucunda diyabetik nöropati bir uzunluk bağımlı nöropati olarak değerlendirilir (4). Ancak son deneysel çalışmalar perikaryadan akson terminaline kadar tüm nöronun etkilendiğini göstermektedir. Hasarın önce periferik aksonları ve Schwann hücrelerini mi yoksa arka kök ganglionlarında bulunan ve aksonları desteklemek için hareket eden nöron perikaryasını mı hedeflediği tartışmalı olmakla birlikte, diyabetik nöropati bir primer demiyelinizan nöropati olarak değerlendirilmez. Schwann hücreleri kronik hiperglisemi tarafından hedef alınır ve şiddetli diyabetik nöropati olgularında demiyelizasyonu yansıtan özellikler de saptanır (50–52).

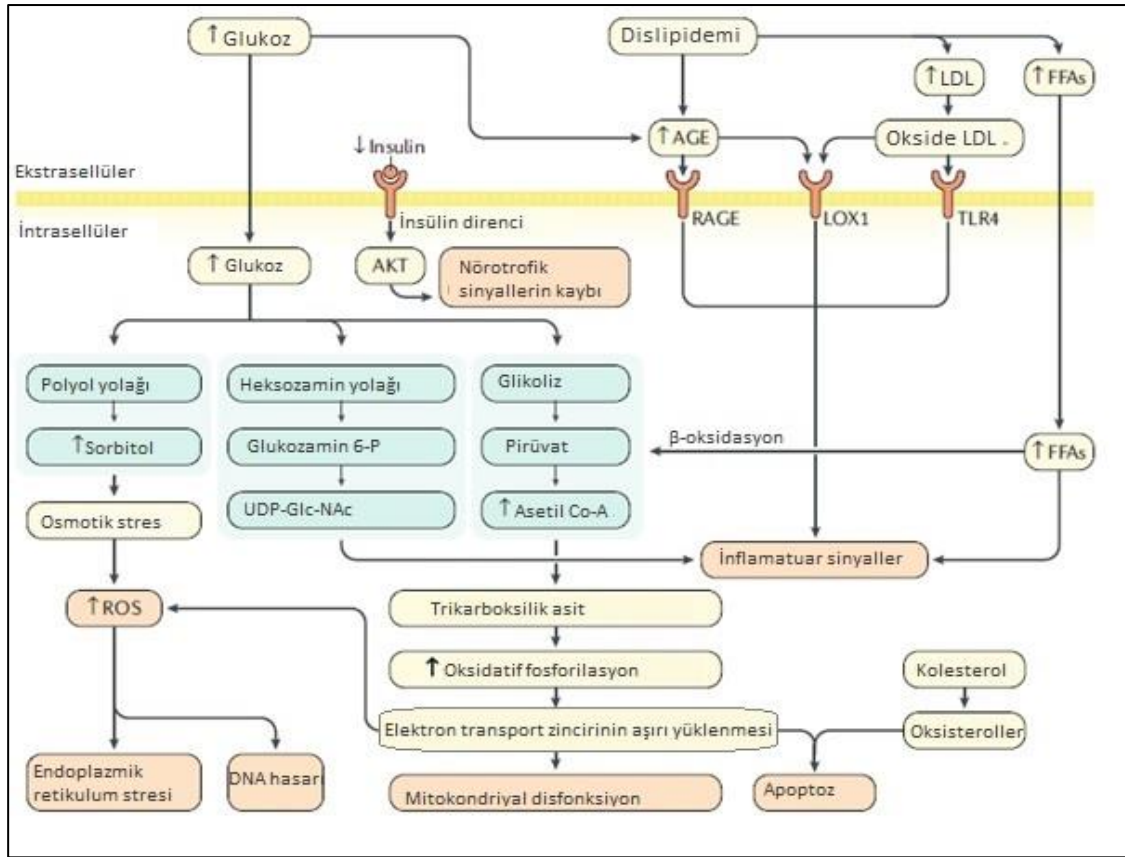
Schwann hücreleri ve aksonların karşılıklı olarak birbirlerini desteklediği de düşünülürse Schwann hücre hasarı aksonal hasara yol açabilir (53).

Başta distal terminaller olmak üzere aksonlardaki değişiklikler nöronal perikaryadaki değişikliklere yol açar. Farelerde gösterilen kronik deneysel diyabette arka kök ganglionlarındaki duysal nöronlarda nörofilaman polimerlerinin sentezi ve eksportunda giderek artan kayıplar gösterilmiştir (54). Diyabetik kemirgenler ile yapılan prelinik çalışmalarda periferik sinir hasarı endoplazmik retikulum stresi ile ilişkili bulunmuştur (55).



Şekil 3: Diyabetik nöropatide görülen periferik sinir sistemi değişiklikleri (Şekil Feldman, E. et al. (2019). "Diabetic Neuropathy." Nature Reviews Disease Primers'den alınarak düzenlenmiştir.) (23). GAP43, growth-associated protein 43; HSP, ısı-şok proteini; PARP, poly(ADP-ribose) polimeraz

Diyabetik nöropati gelişiminde hiperglisemi sonucunda periferik nöronların disfonksiyonu ile sonuçlanan çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar mitokondriyal disfonksiyon, serbest radikaller ve oksidatif stres, iskemik ya da hipoksik mikrovasküler hasar, polyol yolağı, nöronal trofik faktörlerin kaybı ve lipid toksisitesi olarak özetlenebilir (Şekil 4).



Şekil 4: Diyabetik nöropati patogenezi [Feldman et al. (2019) “Diabetic neuropathy.” Nature Reviews Disease Primers’den alınarak düzenlenmiştir (23)]

FFAs: serbest yağ asitleri; RAGE, AGE-spesifik reseptör; Glucosamine-6-P: glukozamin 6-fosfat; LOX1: okside LDL reseptörü 1; ROS, reaktif oksijen ürünleri; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; TLR4, Toll-like reseptör 4; UDP-GlcNAc, üridin difosfat N-asetilglukozamin; AGE, ileri glikozilasyon son ürünleri

Kemirgenler ile yapılan *in vivo* ve *in vitro* deneylerde hipergliseminin arka kök ganglionunda plastisiteden sorumlu ana moleküller olan growth-associated protein ve β -tubulinin fonksiyonlarını değiştirdiği, poly ADP-riboz polimeraz (PARP) ve ısı şok proteinlerinin ekspresyon paternlerinde değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (43-45). Bu değişiklikler sonucunda mitokondriyal hasar ve oksidatif hasara yol açarak periferik sinirlerin fonksiyonunu bozduğunu gösteren veriler mevcuttur (53).

Diyabetik nöropatinin patogenezi anlamak için diyabetik hastalarda periferik sinir sisteminde enerjinin nasıl kullanıldığını anlamak önem taşır. Diabetes mellitus hastalarında Schwann hücreleri, dorsal kök ganglionu nöronları ve aksonlarda substrat olan glukozun yüksek olması nedeni ile asetil-CoA'nın trikarboksilik asit siklusuna taşınmasını sağlayan transport sistemi doygunlaşır ve bunun sonucunda asetil-CoA molekülleri açilkarnitinlere dönüşür. Açilkarnitin birikimi ise hem Schwann hücreleri hem de dorsal kök ganglionu nöronları için

toksiktir (23). Schwann hücrelerinde biriken açılıkarnitinlerin serbest bırakılması aksonal dejenerasyonu uyarır (56). Diabetes mellitus ise aşırı miktarda substrat varlığı nedeni ile oksidatif fosforilasyon yolağı aksar, ATP üretimi azalır, ROS miktarı artar ve bunlar sonucunda da mitokondriyal disfonksiyon, disfonksiyone mitokondrilerde yetersiz enerji üretimi sonucunda bozulmuş aksonal transport ve sonuçta Schwann hücreleri ile dorsal kök ganglionu nöronlarında hasar meydana gelir (57,58). Ayrıca yüksek glukoz düzeyleri nedeni ile hücredeki fonksiyonel ve yapısal proteinler glukozla olur ve fonksiyonu değişmiş ya da fonksiyonunu kaybetmiş ileri glikasyon son ürünlerini oluştururlar (59).

Hiperlipidemi sonucunda ise artmış serbest yağ asitleri Schwann hücreleri başta olmak üzere periferik sinir sistemi hasarına yol açan, ROS üretimine, sitokin ve kemokinlerin makrofajlardan salınmasıyla sistemik ve lokal inflamasyona neden olur (60). Nöronlarda kolesterol oksisterole oksidasyon olarak doku hasarına yol açar (61–63).

Birçok çalışmada diyabetik nöropati gelişiminde nöronal kan akımında değişiklik gösterilememiş olsa da diyabetik nöropati gelişimi için periferik sinirlerde kan akımı değişikliklerinin de neden olabileceği göz önünde bulundurulmaktadır. Diyabetik hastalarda sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında endonöryumdaki kapiller dansitesinde artış olduğu gösterilmiştir (64). Yine diyabetik hastalarda sinir hasarı ile korele olarak kan damarlarının bazal membranlarında kalınlık artışı geliştiği saptanmıştır (65). Son olarak diyabetin, kan damarı oluşumunu indükleyen mediatörler olan insülin büyüme faktörü, VEGF, sinir büyüme faktörü (NGF) ve anjiopöietinlerin düzeylerinde azalmaya neden olduğu öne sürülmüştür (66).

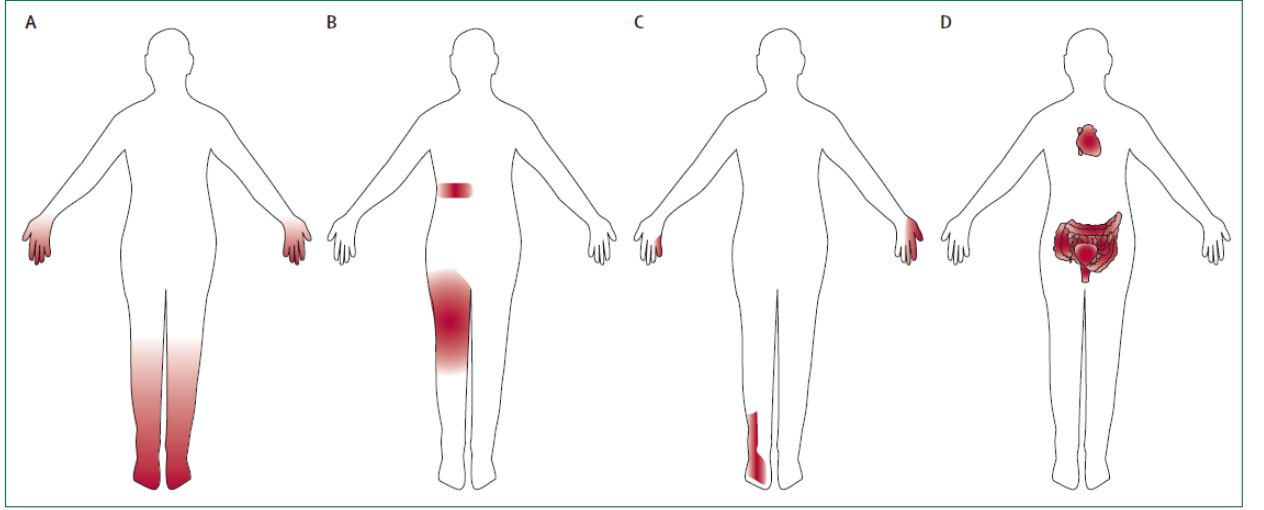
NGF ve insülin moleküler olarak birbirine benzer(67). Dorsal kök ganglionlarında, başta Ranvier nodlarında olmak üzere aksonlarda insülin reseptörlerinin eksprese edildiği gösterilmiştir (68,69). Bununla ilişkili olarak intratekal ya da intranazal insülin uygulanması ile deneysel diyabetik nöropati modellerinde nöropatinin geri döndürülmesinin sağlandığı öne sürülmüştür (68,70). Dermal aksonlara yakın olan plantar yüzeylere insülin uygulanması ile deneysel hayvan modellerinde diyabetik nöropatinin yol açtığı hasarın onarıldığı saptanmıştır (71,72). Tip 1 DM hastalarda insülin tedavisi ile sağlanan normogliseminin diyabetik nöropatide de iyileşme sağladığı gösterilmiş olsa da tip 2 DM hastalarda hipergliseminin insülin ile düzeltilmesinin diyabetik nöropati üzerindeki etkisi çok daha azdır. Bu farkın tip 2 DM'de nöronlarda da kas ve yağ dokusundakine benzer olarak insülin direnci gelişmesi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (23).

F. DİYABETİK NÖROPATİ SINIFLAMASI VE EVRELEMESİ

San Antonio Konferansı'nda diyabetik nöropati; “yalnızca diyabete atfedilebilen periferik veya otonom sinir hasarı” olarak tanımlanmış (73), Boulton ve arkadaşları ise diyabetik nöropatiyi, “diyabetik kişilerde diğer nedenler dışlandıktan sonra periferik sinir disfonksiyonunu işaret eden semptom ve/veya bulguların varlığı” olarak tanımlamıştır (74).

Diyabetik nöropatide duysal nöronların tutulumu parestezi, ağrı, dizestezi gibi pozitif semptomlar ile basınç, dokunma, ısı, ağrı gibi farklı duyu modalitelerinde hipoestezi gibi negatif semptom ve bulgulara yol açar. Ataksik yürüyüş de bu hastalarda görülebilir.

Diyabetik hastalarda gelişen nöropatiler semptomları, nörolojik tutulum paterni, hastalık seyri, patolojik değişiklikler ve altta yatan mekanizmalar itibarıyla heterojen bir grup olarak ele alınır (75,76).



Şekil 5: Diyabetik nöropatinin klinik tutulumları (Callaghan B, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatment, Lancet Neurology, 2012; 11:521-534’ten alınmıştır) (77)

(A) distal simetrik polinöropati, ince lif nöropatisi, tedavi ilişkili nöropati (insülin nöriti); (B) radikülopleksopati, radikülopati; (C) mononöropati, mononöropati multipleks; (D) otonomik nöropati, tedavi ilişkili nöropati. İnce lif nöropatisi ve DSPN aynı paternde tutulumu yol açabilir ancak nörolojik muayene ve elektrofizyolojik testler ile bu iki tip ayırdedilebilir.

Toronto Nörodiyabet Konsensus Grubu, Thomas ve arkadaşları ile Boulton ve arkadaşlarının sınıflamasını desteklemektedir. Bu sınıflamaya göre diyabetik nöropatiler jeneralize, fokal ve multifokal nöropatiler olarak sınıflandırılır (78,79). Dyck ve arkadaşları ise jeneralize grubu ise tipik ve atipik olarak iki alt gruba ayırmayı önermiştir (76).

Tablo 3: Diyabetik nöropati sınıflaması (Toronto Nörodiyabet Konsensus Grubu sınıflaması)

• Jeneralize -Tipik (DSPN) -Atipik • Fokal -Kranial (okülomotor, troklear, abduşens, fasyal) -Mononöropati • Multifokal -Multipl mononöropati -Radikülopleksus nöropatileri (diyabetik amiyotrofi) (lumbosakral, torasik, servikal)

Tipik diyabetik nöropati (DSPN) kronik, simetrik, uzunluk bağımlı sensorimotor polinöropatidir. Popülasyon temelli epidemiyolojik çalışmalarda diyabetik nöropatilerin en yaygın formu olarak bildirilmiştir (74,78). DSPN subklinik olabileceği gibi motor zaafa yol açarak özürlülüğe yol açabilecek şekilde farklı şiddette olabilir. Klinik ve elektrofizyolojik bulgulara dayanarak evrelere ayrılmaktadır (76,80):

- **Evre 0:** subklinik DSPN için tanı kriterleri karşılanmıyor, sinir ileti çalışmalarında anormal değer yok.
- **Evre 1a:** subklinik DSPN kriterleri sağlanmış ancak hastada semptom ya da bulgu yok.
- **Evre 1b:** subklinik DSPN kriterleri sağlanmış, nöropatik semptomlar olmaksızın nöropatik bulgular mevcut.
- **Evre 2a:** subklinik DSPN kriterleri sağlanmakta, hastada nöropatik semptomlara nöropatik bulgular eşlik edebilir ya da etmeyebilir.
- **Evre 2b:** subklinik DSPN kriterleri sağlanmış ve hastada ayak dorsifleksiyon zaafı mevcut.

Atipik diyabetik nöropati tek bir antite değildir. Başlangıç, hastalık seyri, klinik manifestasyon ve muhtemel mekanizmalar açısından tipik diyabetik nöropatiden ayrılır. İnce lifler ve otonom lifleri tutma eğilimindedir. Hastalık süreci boyunca herhangi bir zamanda

gelişebilir; akut, subakut ya da kronik olabilir. Genellikle ağrı ve otonom semptomlar izlenir. Tipik diyabetik nöropatiden farklı olarak retinopati ya da nefropati izlenmemiştir (74,78).

İnce lif nöropatisi, A delta ve C liflerinin disfonksiyonu sonucu meydana gelir ve ağrısı duyası kaybına ek olarak C liflerinin de etkilenmesi nedeni ile otonom disfonksiyona da yol açabilir. Semptomları arasında kaşıntı, ağrı, yanma, iğne batması, karıncalanma, uyuşma, soğuk gibi paresteziler ya da dizestezi bulunur. Allodini olan hastalarda da mutlaka ince lif nöropatisi akla gelmelidir (81). Bu uzunluk bağımlı bir dağılım göstermek zorunda değildir. Ayrıca gövde, yüz, dil, saçlı deride de ağrı bildirilmiştir.

Termoregülasyonun bozulması, hipo/hiperhidrozis veya anhidrozis, flushing, konstipasyon, gastroparezi, diare, intestinal, üriner inkontinans ya da retansiyon, erektil disfonksiyon, göz ve ağız kuruluğu, akomodasyon kusurunun neden olduğu bulanık görme, fotofobi, ortostatik hipotansiyon gibi otonom semptomlar izlenebilir.

Tedavi ilişkili nöropati, insülin nöriti olarak da bilinir. Hiperglisemik bir hastada hipergliseminin hızlı düzeltilmesini takiben ortaya çıkar. Uzunluk bağımlı ya da jeneralize dağılım gösterir, akut başlangıçlı nöropatik ağrı şeklinde prezente olur, sıklıkla otonom semptomlar eşlik eder. Belirtiler tipik olarak glukoz kontrolündeki değişiklikten 2 ila 6 hafta sonra başlar ve nöropatik ağrı çok şiddetli olabilir (82). Şiddeti HbA1c düzeyindeki değişiklik ile koreledir. Patofizyolojik mekanizması bilinmemektedir. Altta yatan mekanizmadan bağımsız olarak glisemik kontroldeki değişkenlikler tedavi ilişkili nöropatinin ağırlaşmasına yol açabilir (83). Bu hastalara sıklıkla nefropati ve proliferatif retinopatinin eşlik etmesi sürecin mikrovasküler hasar ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Tuzak nöropatiler diyabetik hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülür. Bu sıklık artışının kompresyona artmış duyarlılık, obezite, bağ dokusu değişiklikleri gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir (84).

Kranyal nöropatiler ile ilgili diyabetik hastalarda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Kranyal nöropatili hastaların yaklaşık %2'sinin diyabetik olduğu bildirilmiştir. Diyabetik hastalarda en sık görülen kranyal nöropati abduzens paralizisi ve ardından okülomotor, troklear ve fasyal sinir paralizileridir. Diyabetik okülomotor sinir paralizisinde ışık refleksi korunabilir. Genellikle aylar içerisinde tam iyileşme görülür.

Diyabetik radikülopleksus nöropatisi, diyabetik amiyotrofi olarak bilinir. Diyabetik nöropatinin nadir bir formudur. En sık orta yaşlı, tip 2 diyabetli hastalarda görülür ve erkeklerde kadınlara göre daha sıktır. Tipik olarak akut başlangıçlı asimmetrik ve sıklıkla proksimal yerleşimli alt ekstremitte ağrısı, zaaf ve atrofi ile prezente olur, haftalar-aylar içerisinde klinik tablo ortaya çıkar, monofaziktir. Sıklıkla kilo kaybı eşlik eder. Sıklıkla akut başlangıçlı, şiddetli,

yanıcı karakterde, tek taraflı bel, uyluk ve kalça ağrısı şeklinde olup zaman içerisinde tüm ekstremiteler ve bazen karşı ekstremitelere yayılır. Ağrının başlangıcından sonra proksimal zaaf eklenir. Sıklıkla aşırı kilo kaybı eşlik eder. Bazı vakalarda 18 aya kadar progresyon izlenir ve 12-24 ay içerisinde kısmi iyileşme görülür. Hiperglisemi ya da metabolik sendrom ilişkili değildir. Patolojik veriler iskemik sinir hasarına yol açan mikrovaskülitin diyabetik lumbosakral radikülopleksus nöropatisinden sorumlu olduğunu öne sürmektedir. Buna rağmen immünmodülatuar tedavi ile ilgili kanıtlar sınırlıdır. İntravenöz metilprednizolonun bu hastalarda nöropatik ağrının ve güçsüzlüğün tedavisinde etkili olabileceğine dair az sayıda hasta ile yapılan bir randomize çalışma mevcuttur (85,86).

Diyabetik otonom nöropatiler farklı organ sistemlerini tutarak çarpıntı, erken doygunluk, ortostatik hipotansiyon, ağız ve göz kuruluğu, kabızlık ve diyare atakları, erektil disfonksiyon, üriner inkontinans gibi çeşitli semptomlara yol açar. Çalışmalarda kullanılan test ve tarama yöntemleri, çalışılan organ sistemine bağlı olarak otonom nöropati oranları %5 ile %70 arasında değişkenlik gösterir (87).

G. DİSTAL SİMETRİK POLİNÖROPATİNİN TARANMASI ve ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELER

Tip 1 diyabette tanıdan sonraki iki yıl içinde, tip 2 diyabette ise tanı anında klinik ya da subklinik nöropati ortaya çıkabilmektedir (8). Bu nedenle diyabetik hastalarda düzenli olarak retinopati ve nefropati taramaları ile birlikte nöropatinin de taranması hastalığın erken evrede saptanması ve gerekli tedavilerin ve progresyonu önleyici önlemlerin hayata geçirilmesi için önem taşır.

Diyabetik nöropatinin taranmasında kullanılan çeşitli skorlama sistemleri bulunmaktadır. Bu skorlama sistemlerinde semptomlar, bulgular ya da bunların kombinasyonları değerlendirilir. Bunlara örnek olarak Diabetic Neuropathy Symptom Score (DNS), Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), Neuropathy Disability Score (NDS), Neuropathy Impairment Score (NIS), Neuropathy Symptom Score (NSS), Toronto Clinical Scoring System (TCSS) verilebilir.

Diyabetik çocuk ve adölesanlarda erişkinlerin aksine geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış herhangi bir anket bulunmaması nedeni ile Rasmussen ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınlanan derlemesinde de tip 1 diyabetik adölesanlarda DSPN için önerilen tarama algoritmasında nöropati semptomlarını sorgulayan anketler bulunmaz. Bu derlemede 10-19 yaşlarında, hastalık süresi 4-10,6 yıl arasında ve HbA1c düzeyleri %7,3-18,8 arasındaki tip 1 DM adölesanlarda DSPN, ince lif nöropatisi ve otonom nöropatinin yaygın olduğu

daha duyarlı bulunmuştur (89). Killian ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı bir çalışmada klinik olarak polinöropati tanısı konan hastaların %97'sinde dorsal sural sinir yanıtları kaydedilememiştir (90).

Sural/radyal duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdlerinin oranının diyabetik polinöropatide tanısal duyarlılığı arttırdığı bildirilmekle birlikte son çalışmalar tek başına sural sinir duysal aksiyon potansiyeli amplitüdünün tek başına kullanımından üstün olmadığını göstermektedir (91). Sural/süperfisyal radyal amplitüd oranı (SRAR) F dalgası minimal latansının birlikte değerlendirilmesinin DSPN tanısında tanısal duyarlılığı her bir parametrenin ayrı ayrı kullanımına kıyasla arttırdığı öne sürülmüştür (92).

Çocuklarda daha distal bir duysal sinir olan medyal plantar sinirin tanısal duyarlılığı daha yüksek olmakla birlikte 40 yaş üzerinde sağlıklı kişilerde de yanıt kaydedilemeyebilir. Bu nedenle 40 yaş üzerinde medyal plantar siniri ileti çalışmalarının tanısal değeri sınırlıdır (93).

Sinir ileti çalışmalarının DSPN'nin subklinik evresinde tanısı için araştırma amaçlı kullanılmasında uygun tanı kriterlerinin ve referans değerlerin kullanılması, sonuçların doğru yorumlanması gereklidir. DSPN tanısında kullanılacak ideal sinir ileti çalışması kriterlerinin duyarlılığının yüksek olması ve DSPN'de beklenen nörofizyolojik değişiklikleri temsil etmesi; sağlıklı gönüllülerde ise yanlış pozitiflik oranının düşük olması gerekir. Bu amaçla yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Bunlardan Dyck ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan çalışmasında 8 farklı tanı kriteri “The Rochester Diabetic Neuropathy Study (RDNS)” ve “The Rochester Diabetic Neuropathy Study-Healthy Subjects (RDNS-HS)” çalışmalarından elde edilen veri tabanı kullanılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmada ulnar, peroneal, tibial BKAP (bileşik kas aksiyon potansiyeli) amplitüdü, MNCV (motor sinir ileti hızı), MNDL (motor sinir distal latansı); ulnar, peroneal ve tibial F latansları ve ulnar, sural duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) incelenmiştir. RDNS kohortunda DSPN için en duyarlı bulunan 6 parametre sırasıyla peroneal MNCV, sural DSAP amplitüdü, tibial MNCV, tibial F latansı ve ulnar F latansı olmuştur, $\leq 2,5$ persantil ve $\geq 97,5$ persantil değerleri anormal kabul edilmiştir. Çalışmada bir veya iki sinir ileti çalışması parametresinin kombine edilerek kullanıldığı kriterlere kıyasla kompozit skorlardan oluşan bu kriterlerin hepsinde DSPN tanısında duyarlılık ve özgüllük daha yüksek bulunmuştur (94) (Tablo 5).

Tablo 5: DSPN için elektrofizyolojik tanı kriterlerinin karşılaştırılması (Dyck ve arkadaşları, Muscle and Nerve, 2011) (94)

	RDNS-HS ^a (N = 330)			RDNS (N = 456)	
	No. (%) abnormal			Prevalence at first visit	
	5th/95th	2.5th/97.5th	1st/99th	2.5th/97.5th	1st/99th
Criteria 1: ≥ 1 of 12 nerve conduction attributes abnormal ^b	123 (37.3)	57 (17.3)	30 (9.1)	60.1	42.5
Criteria 2: ≥ 1 abnormal in 2 separate nerves	37 (11.2)	8 (2.4)	3 (0.9)	34.6	22.1
Criteria 3: ≥ 1 abnormal in 2 separate nerves (1 is sural)	24 (7.3)	7 (2.1)	2 (0.6)	26.3	15.6
Criteria 4: Peroneal CV abnormal and sural amplitude abnormal	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	11.8	3.9
Criteria 5: Σ 2 nerve conduction normal deviates abnormal (peroneal CV and sural amplitude)	17 (5.2)	9 (2.7)	4 (1.2)	37.9	31.1
Criteria 6: Σ 2 nerve conduction normal deviates abnormal (peroneal CV and tibial CV)	17 (5.2)	9 (2.7)	4 (1.2)	34.2	21.1
Criteria 7: Σ 5 nerve conduction normal deviates abnormal	17 (5.2)	9 (2.7)	1 (0.3)	28.3	17.5
Criteria 8: Σ 6 nerve conduction normal deviates abnormal	17 (5.2)	9 (2.7)	4 (1.2)	30.9	23.5
^a On the basis of theoretical considerations (Bonferonni's modelling) the following abnormal frequencies would be expected based on type 1 error and lack of linkage among attributes studied.					
^b Of $330 \times 12 = 3960$ nerve attributes tested, 197 (5.0%) are abnormal at the 95th, 75 (1.9%) at the 97.5th and 36 (0.9%) at the 99th.					

Dunker ve arkadaşlarının 2022’de yayınlanan benzer bir çalışmada yazarların klinik tecrübesi, patofizyoloji, anatomi ve önceki yayınlar göz önüne alınarak 29 farklı kompozit skor oluşturulup karşılaştırılmıştır. DSPN'nin aksonal ve demiyelinizan komponentleri olması nedeni ile bazı kompozit skorlarda amplitüd ve siniri ileti hızları kombine edilmiştir. DSPN tipik olarak duysal semptomlarla karakterize olsa da çalışmada F dalgaları DSPN tanısında en duyarlı parametre olarak bildirilmiştir. Kompozit skordardan F dalgası parametrelerinin çıkarılmasının duyarlılığı düşürdüğü saptanmıştır. Kompozit skordarda ortalama F latansının (Fmean) duyarlılığı minimum F latansından (Fmin) daha fazla arttırdığı öne sürülmüş, bu nedenle kompozit skora ortalama F latansının dahil edilmesi önerilmiştir. Çalışmada kompozit skorların DSPN tanısında en iyi araçlar olduğu, gereksiz incelemekten kaçınmak için tek taraflı sural, süperfisyal peroneal ve medyal plantar duysal; tibial ve peroneal motor sinir ileti incelemelerinin kaydedilmesinin yeterli olduğu ve kompozit skorlar içerisinde F dalgalarının (özellikle Fmean) yer almasının önemli olduğu vurgulanmıştır. Genç ve orta yaşlı bireylerde medyal plantar sinir ileti çalışmalarının tanıda faydalı olabileceği bildirilmiştir (95).

Lai ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınlanan çalışmada DSPN tanısında sural duysal sinir aksiyon potansiyelinin SRAR’a göre daha güçlü bir elektrofizyolojik biyobelirteç olduğu, DSPN'nin ağırlığı ile sural DSAP arasında yakın bir ilişki saptandığı ve DSPN taramasında tek

ölçüt olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca sural DSAP 'in DSPN ağırlığı ve diyabet süresi ile arasında negatif korelasyon saptandığı bildirilmiştir. DSPN'nin taranmasında ve ağırlığının değerlendirilmesinde sural DSAP amplitüdü kullanışlı bir elektrofizyolojik biyobelirteç olsa da takiplerdeki değeri belirsizdir (96).

H. DİYABETİK POLİNÖROPATİDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Diyabetik nöropati tedavisinde glisemik kontrol, kan basıncı ve kan lipidleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin modifikasyonu ilk basamağı oluşturur. Bunlara ek olarak vitamin B12 ve vitamin D, magnezyum düzeyleri ve tiroid fonksiyonları gibi nöropati ile ilişkili diğer faktörlerin değerlendirilmesi ve tedavisi önerilir. Asemptomatik DSPN ve semptomatik ağrısız DSPN'de patogeneze yönelik yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavileri önerilirken ağrılı DSPN'de bunlara ek olarak semptomatik farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yaklaşımları da gereklidir. Patogeneze yönelik tedaviler α -lipoik asit ve benfotiamin, semptomatik tedaviler ise trisiklik antidepresanlar (TSA), seratonin-nöradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), gabapentinoidler, opioidler, topikal analjezikler olarak özetlenebilir.

1. Patogeneze Yönelik Tedavi

a. Glisemik Kontrol

Özellikle tip 1 DM tedavisinde DSPN'nin önlenmesinde iyi glisemik kontrol önemlidir. Daha önceden de bahsedildiği gibi EDIC/DCCT çalışmasında tip 1 DM hastalarda iyi glisemik kontrol ile DSPN oluşumu ve progresyonunun azaltılabildiği gösterilmiştir (97). Ancak tip 2 DM'de glisemik kontrolün DSPN sıklığı üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Tip 2 DM hastaları ile DCCT çalışmasına benzer bir metodolojide yapılan UKPDS çalışmasında 10 yıllık takip sonucunda konvansiyonel ve sıkı glisemik kontrol grupları arasında DSPN ve kardiyovasküler otonom nöropati prevalansları arasında fark bulunmamıştır (98).

b. Aldoz Redüktaz İnhibitörleri

Aldoz redüktaz, glukozun sorbitole dönüşümü ile başlayan polyol yolağında bu basamağı katalize eder. Daha önceden aldoz redüktaz inhibitörlerinin DSPN'de semptomlar ve motor sinir ileti çalışmaları üzerinde etkili olduğu öne sürülmüştür (99). Ancak 32 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde aldoz redüktaz inhibitörlerinin DSPN semptomları ve sinir ileti çalışmaları üzerinde plasebodan daha etkili olmadığı saptanmıştır (3,100). Aldoz redüktaz inhibitörü olan epalrestat sadece Japonya ve Hindistan'da diyabetik nöropati tedavisinde kullanılmaktadır (101,102).

c. α -lipoik Asit

α -lipoik asidin diyabetin nöropati etyopatogenezinin merkezinde yer alan oksidatif stresini azaltabileceği öne sürülmüştür (103). Önceki çalışmalarda α -lipoik asidin doz bağımlı olarak lipid peroksidasyonunu azalttığı gösterilmiştir (104). Miyelin kılıfta da bol miktarda lipid bulunması nedeni ile α -lipoik asit DSPN tedavisinde tercih edilir.

Alfa-lipoik asitin başlangıç ve idame dozu 600 mg/gündür (105). Uzun dönem kullanımda dahi ciddi yan etki bildirilmemiştir.

d. Benfotiamin

Benfotiamin, tiaminin lipid içerisinde yüksek miktarda çözünebilen sentetik bir analogudur. Tiamin transketolaz enziminin kofaktörüdür. Diyabetik hastalarda sağlıklı kişilere göre tiamin düzeyleri %75 daha düşüktür (106). Diyabetik hastalarda benfotiamin uygulanması ile ileri glikozilasyon son ürünlerinin oluşumu azaltılır. BENDIP çalışmasında benfotiaminin 6 hafta boyunca 300 mg 2x1 dozunda kullanımı ile nöropatik semptomlarda iyileşme olduğu bildirilmiştir (107). Başka bir çalışmada da benfotiaminin 3 hafta boyunca 4x100 mg dozunda oral yolla uygulanmasının nöropatik semptomları azalttığı bildirilmiştir (108).

Benfotiamin 120-600 mg/gün dozunda başlanır ve idame dozu 300 mg/gün olup 450 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir (107,108).

2. Semptomatik Tedavi

Semptomatik tedavide amaç alt ekstremitelerdeki nöropatik ağrının %30-50 azaltılarak hayat kalitesinin artırılmasıdır (3).

Son sistematik derlemelerde ağırlı DSPN'de nöropatik ağrıyı azaltmak için orta düzeyde kanıt gücüne sahip tek sınıf serotonin ve nöradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) iken trisiklik antidepresanlar (TSA) ve antiepileptikler olan pregabalin, okskarbazepin kanıt düzeyi düşük olmakla birlikte plaseboya göre daha etkili bulunmuştur. Gabapentin ise tedavide önerilmemiştir (109).

Ağırlı DSPN hastalarının yalnızca %50'si monoterapiye yanıtlıdır. İlaç kombinasyonlarının multipl mekanizmaları hedef alması ve sinerjistik etkileşimleri ile daha fazla analjezi ve daha az yan etki sağlanabilir (110,111).

a. Serotonin-Nöradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI)

Sistematik derlemelerde ve randomize kontrollü çalışmalarda duloksetinin ağırlı DSPN'de nöropatik ağrının azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (109,112,113).

Duloksetin 30 mg/gün dozunda başlanır ve 60 mg/gün dozunda idame edilir. Maksimum doz 120 mg/gün olarak belirlenmiştir. En sık yan etkileri somnolans, baş ağrısı, ağız kuruluğu ve bulantıdır (112,114).

Venlafaksin ise 37,5 mg/gün dozunda başlanır ve 150-225 mg/gün dozunda devam edilir. Maksimum izin verilen doz 375 mg/gündür. En sık istenmeyen etkileri insomni, dizziness, sedasyon, baş ağrısı, bulantı, ağız kuruluğu, konstipasyon ve hiperhidrozdur (112,114).

b. Trisiklik Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanların santral inen ağrı kontrol sistemlerinde sinapslarda nörepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe ederek ve etkili olduğu varsayılır (115). Antikolinergik etkileri nedeni ile kardiyak otonom nöropati ve kolonik otonom nöropatiyi kötüleştirebilir. Ağrılı DSPN'de en sık kullanılan TSA amitriptilindir. Nortriptilin, imipramin ve desipramin ise daha az kullanılır.

Amitriptilin 10-25 mg/gün dozunda başlanır ve 25-100 mg/gün dozunda idame edilir. Maksimum 150 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir ancak 100 mg/gün ve üzeri dozlarda yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (115).

TSA'ların en sık yan etkileri halsizlik, ağız kuruluğu ve kilo alımı, somnolans, dizziness, baş ağrısı, bulantı, konstipasyon, hiperhidroz, taşikardi, çarpıntı, ortostatik hipotansiyon, tremor, nazal konjesyon, vertigodur (112,114).

c. Gabapentinoidler

Gabapentinoidler $\alpha 2\delta$ kalsiyum kanal ligandı özelliği gösterirler (3). Önceki çalışmalar pregabalinin nöropatik ağrının azaltılmasında doz bağımlı olarak etkili olduğunu göstermektedir.

Gabapentin 300-600 mg/gün dozunda başlanır ve 1200-3000 mg/gün dozunda idame edilir. Böbrek yetersizliği olmayan hastalarda 3600 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir. Pregabalin ise 75-150 mg/gün dozunda başlanır ve 150-450 mg/gün dozunda idame edilir. Böbrek yetersizliği olmayan hastalarda 600 mg/gün dozuna kadar çıkılabilir (112,114).

Gabapentinler karaciğer yetersizliği olan hastalarda kullanılabilir ancak böbrek yetersizliğinde doz azaltımı gereklidir. İstenmeyen etkileri arasında kilo alımı, ödem, somnolans ve dizziness gibi santral sinir sistemi bulguları yer alır. Ayrıca gabapentinoidlerin kötüye kullanımı da büyüyen bir sorun haline gelmektedir (112,114).

d. Opioidler

Ağrılı DSPN'de en çok çalışması olan opioidlerden olan tramadol hem zayıf opioid agonisti hem de SNRI özellik gösterir. Opioidlerin nöropatik ağrının azaltılmasında ve fonksiyonelliğin artırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fakat küçük bir etkisi bulunduğu

bildirilmiştir. Daha uzun süreli çalışmalarda ise opioidlerin ağrıyı azaltma etkisinin daha az olduğu gözlenmiş ve bunun opioidlere tolerans gelişmesi ya da opioid ilişkili hiperaljeziye bağlı olduğu düşünülmüştür (116).

Sedasyon, somnolans, vertigo, bulantı, kontipasyon ve baş ağrısı sık yan etkilerindendir(117). Tramadol ve tapendadolün SNRI özelliğinin de bulunması nedeni ile seratonerjik ilaçlarla kombine edilmemelidir. Popülasyon temelli retrospektif bir çalışmada depresyon, fonksiyonel durumda bozulma, opioid bağımlılığı ve yüksek doz opioid kullanımı gibi istenmeyen etkilerin polinöropatili hastalarda daha yaygın olduğu bildirilmiştir (118).

e. Topikal Analjezikler

Topikal analjezikler sistemik farmakoterapiye bir alternatif oluşturur. Sistemik tedaviye kıyasla daha az istenmeyen etki ve ilaç etkileşimine yol açarlar.

Kapsaisin, geçici vanilloid reseptörü-1 için yüksek seçicilik gösterir. Nöropatik ağrının tedavisinde %8'lik dermal bantları her 60-90 günde bir 30 dk süre ile uygulanabilir (119). En sık yan etkiler uygulama bölgesinde ağrı ve eritemdir (120). Aktif cilt lezyonu olan hastalarda tercih edilmemelidirler.

f. Non-farmakolojik Tedaviler

Psikiyatrik destek, transkutanöz elektriksel sinir/kas stimülasyonu, akupunktur farmakolojik tedavinin yetersiz kaldığı hastalarda düşük kanıt düzeyleri olmasına rağmen göz önünde bulundurulmalıdır (121).

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

A. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza Nisan-Eylül 2021 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı Elektromiyografi laboratuvarına en az 2 yıl süre ile bilinen tip 1 diabetes mellitus tanısı olup diyabetik nöropati taraması amacı ile yönlendirilen, 8-18 yaş arası, polinöropatiye neden olabilecek başka ek hastalığı olmayan ve daha önceden diyabetik polinöropati tanısı almamış ardışık 63 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 62'si Nisan-Eylül 2022 tarihlerinde klinik ve elektrofizyolojik olarak kontrol amacıyla tekrar değerlendirildi, bir hastanın ailesinden onam alınamadığı için kontrol değerlendirmesi yapılamadı.

Çalışmamız için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.04.2021 tarihinde 2021/592 dosya numarası ile onay alındı. Çalışmaya katılan tüm hastalara ve hastaların yasal vasilerine çalışmanın içeriği ile ilgili ayrıntılı bilgi verildi ve bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındı.

B. İNCELEME YÖNTEMİ ve DEĞERLENDİRMELER

Yaşları 8-18 arasında değişen ve en az 2 yıldır tip 1 DM tanısı ile takipli hastalar önce Nöroloji kliniğinde polinöropati açısından değerlendirilmek üzere ayrıntılı olarak muayene edildi, ardından Diyabetik Nöropati Semptom Skoru (DNS) ve Kompozit Otonom Semptom Skoru 31 (COMPASS 31) formları ailesi ve doktor eşliğinde dolduruldu ve duysal, motor ileti incelemeleri ile otonom testleri çalışıldı.

1. Klinik ve demografik veriler

Çalışmaya dahil edilen 63 hastanın yaş, diabetes mellitus tanısı sırasındaki yaşı, diabetes mellitus süresi, puberte evresi, boy, ağırlık ve insülin dozları gibi klinik ve demografik bilgileri hastaların İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı kliniğindeki dosyalarından elde edildi.

Hastaların boy, ağırlık ve vücut kitle endeksi ve 14 yaşın altında olup büyümesi henüz tamamlanmamış olan hastalar için büyüme hızı standart sapma skorları (SDS) Olcay Neyzi ve arkadaşlarının Türk çocukları için bildirdikleri referans değerler kabul edilerek hesaplandı, ayrıca bu referans değerler kullanılarak vücut kitle endeksleri 5. persantilin altında kalan hastalar “*zayıf*”, 5-85. persantil arasında olanlar “*normal*”, 85-95. persantil arasında olanlar “*fazla kilolu*” ve 95. persantil üzerinde olanlar “*obez*” olarak, boy standart sapma skoru -2’nin altında olanlar ise “*kısa boylu*” olarak sınıflandırıldı (122).

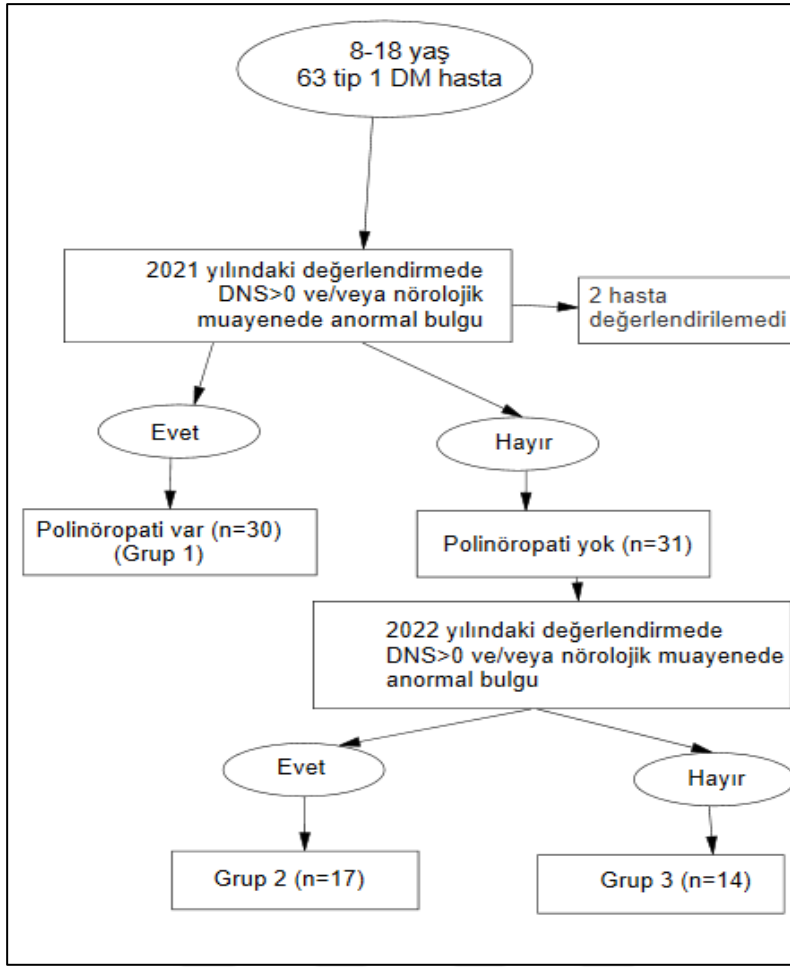
Kız çocuklarda Tanner meme evrelemesi 2 ve üzeri, erkek çocuklarda testis hacmi 4 cc ve üzeri olanlar “*postpubertal*”, testis hacmi 4 cc altında olanlar ve Tanner meme evrelemesi 1 olanlar “*prepubertal*” olarak değerlendirildi (123,124)

2. Polinöropati olabileceği öngörülen hastaların belirlenmesi

Nörolojik muayene ile hastaların kas gücü, derin tendon refleksleri, dokunma, ağrı, vibrasyon duyuları değerlendirildi. Uzunluk bağımlı polinöropatiye atfedilebilecek eldiven-çorap tarzında duyu kusuru, ekstremit distallerinde azalmış vibrasyon duyusu, hipoaktif veya kayıp aşıl refleksi veya ekstremit distallerinde kas gücünde azalma bulgularından en az biri olan hastaların nörolojik muayenesi anormal olarak değerlendirildi.

Yürürken dengesizlik, ayaklarda ya da bacaklarda ağrı veya yanma, ayaklarda ya da bacaklarda karıncalanma, ayaklarda ya da bacaklarda uyuşukluk olmak üzere 4 maddeden oluşan Diyabetik Nöropati Semptom Skoru (DNS) ile hastalarımızın duysal semptomları değerlendirildi. Her maddenin varlığı 1 puan, yokluğu 0 puandır. Maksimum skor 4'tür. Hızlı, uygulaması kolay ve tekrarlanabilirliği yüksek bir skrolama sistemidir. Duyarlılığı %79 ve özgüllüğü %78 olarak bildirilmiştir (125). Meijer ve arkadaşları tarafından 2002 yılında distal simetrik polinöropatinin tanısında kullanılmak üzere validasyonu yapıp ve literatüre kazandırılan DNS skrolama sisteminin pediatrik popölasyonda validasyonu bulunmasa da tip 1 diyabetik çocuk ve adolesanlarla yapılan önceki çalışmalarda kullanıldığı bilinmektedir (126,127). Hasta grubumuzda yalnızca bir hasta sorgulama formlarını anlayamadığı için DNS skrolama sistemi uygulanamadı. Nörolojik muayene ve DNS ile en az bir semptom ve/veya nörolojik muayene bulgusu saptanan hastaların polinöropati olabileceği ön görülerek “*Polinöropati var*” grubuna dahil edildi.

Hastalar bu kriterlere göre 2021 yılında “*Polinöropati var*” ve “*Polinöropati yok*” şeklinde iki gruba ayrıldı. Bir yıl sonra 2022 yılında da hastalar aynı yöntemlerle tekrarlanan değerlendirmelerinin sonucunda 2021 yılında polinöropati saptanmayan gruptaki hastalar içerisinde polinöropati olabileceği öngörülen hastalar belirlendi. Bu ikinci değerlendirmeler sonucunda hastalar üç gruba ayrıldı. İlk kez 2021 yılında yapılan değerlendirmede polinöropati olabileceği öngörülen hastalar “*Grup 1*”; 2021’de ilk değerlendirmede polinöropati saptanmayıp ikinci değerlendirme sonrasında polinöropati olabileceği öngörülen hastalar “*Grup 2*” ve her iki değerlendirmede de polinöropati saptanmayan hastalar “*Grup 3*” olarak tanımlandı. Bir hasta sorgulama formlarındaki soruları anlayamadığı için, bir hasta da ikinci inceleme sırasında onam vermediği için bu grupların analizine dahil edilmedi.



Şekil 6: Çalışmanın hasta değerlendirme akış diyagramı

3. Otonom semptomların belirlenmesi

Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) sorgulama formu kullanılarak hastaların otonom semptomları değerlendirildi. Otonom semptomların varlığı polinöropati olabileceği öngörülen hastaların belirlenmesinde kullanılmadı. Bir hasta sorgulama formundaki soruları anlayamadığından analizlere dahil edilmedi.

Suarez ve arkadaşları tarafından 1999 yılında geliştirilen, 11 alan ve 169 sorudan oluşan Otonom Semptom Profili (The Autonomic Symptom Profile-ASP) temel alınarak 2012 yılında Sletten ve arkadaşları tarafından COMPASS 31 geliştirilmiştir (128,129). Bu çalışmaya 8-79 yaş arası 405 katılımcı dahil edilmiştir. Ortostatik intolerans, mesane, vazomotor, gastrointestinal, sekretomotor, ve pupillomotor fonksiyonların değerlendirildiği 6 alan ve hasta tarafından yanıtlanabilen 31 sorudan oluşmaktadır. Her bir alanda elde edilen toplam puanlar, o alanın otonom fonksiyon değerlendirmesindeki ağırlığı temel alınarak belirlenen ağırlık faktörü ile çarpılmaktadır. Total skor 0 ile 100 arasında değişir. Total skor ile otonom semptomların ağırlığı koreledir (128). COMPASS 31'in henüz Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik

çalışması bulunmamakla birlikte Greco ve arkadaşları 2016 yılında diyabetik polinöropatide otonom semptomların değerlendirilmesinde COMPASS 31'in geçerli ve güvenilir bir değerlendirme aracı olduğunu bildirmiştir (130). Yazarların bildirdiği bir kesme değer bulunmamakla birlikte çalışmamızda Singh ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışma referans alınarak COMPASS 31 total skoru 28,67 kesme değer olarak alınmış, bu değerler ve üzerindeki skorlar anormal olarak kabul edilmiştir (131).

4. Laboratuvar bulguları

HbA1c, trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL, TSH (tiroid uyarıcı hormon), serbest T4, spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı, vitamin D, B12 vitamini ve folik asit düzeyleri ve diyabetik retinopati değerlendirmeleri hastaların İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı kliniğindeki dosyalarından ve İstanbul Tıp Fakültesi hastanesi otomasyon sisteminden elde edilerek kaydedildi.

Son 1 yıl içerisinde birden fazla HbA1c değeri olan hastalarda elektrofizyolojik incelemeye en yakın tarihte yapılan ölçüm ve son bir yıl içerisindeki HbA1c ortalaması analize dahil edildi. Hastaların ortalama HbA1c düzeyi $<7\%$ olan hastalar “*iyi glisemik kontrollü*”, HbA1c düzeyi $7-9\%$ arası olan hastalar “*orta glisemik kontrollü*” ve HbA1c düzeyi ≥ 9 olan hastalar ise “*kötü glisemik kontrollü*” olarak sınıflandırıldı.

Hastaların lipid profilinin değerlendirilmesi amacı ile total kolesterol/HDL, trigliserid/HDL ve LDL/HDL oranları hesaplandı, bu oranlar yüksekliği ile kötü lipid metabolizmasının ilişkili olduğu kabul edildi.

Son 3 değerlendirmeden ikisinde spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı 30-300 mg/gr arasında olan hastalar ve/veya diyabetik nefropati nedeni ile tedavi alan ya da nefroloji takibi olan hastalar “*mikroalbuminüri var*”, 30 mg/gr altında spot idrar mikroalbumin/kreatinin oranı olan hastalar ise “*mikroalbuminüri yok*” grubuna dahil edildi.

Bilinen otoimmün tiroiditi olan hastaların TSH değerleri normal laboratuvar referans değerleri arasında ise “*ötiroid*”, laboratuvar referans değerinin üst sınırı ile 10 mIU/L arasında olanlar “*subklinik hipotiroid*”, TSH değeri 10 mIU/L üzerinde olanlar ise “*aşık hipotiroid*” olarak değerlendirildi.

5. Sinir ileti Çalışmaları ve Otonom testler

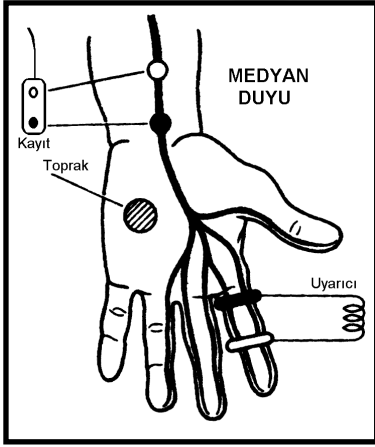
Dominant alt ve üst ekstremitelerde 61 hastada Keypoint (version 2.40; Dantec Medical Inc.) ve 2 hastada Synergy (version 20.1.0.100; Natus Medical Inc.) cihazlarında olmak üzere tek taraflı medyan, ulnar, radyal, sural, süperfisyal peroneal, medyal plantar duysal ileti çalışmaları

ve medyan, ulnar, peroneal, tibial motor ileti çalışmaları, medyan, ulnar, tibial ve peroneal F yanıtları, sempatik deri yanıtları ve R-R interval değişkenliği incelemeleri yapıldı. İncelemeler sırasında hastanın cildinin temiz olması, otonom incelemelerin ise sessiz bir ortamda yapılmasına dikkat edildi.

Bilindiği gibi sağlıklı çocuklarda, her yaş grubu için elektrofizyolojik bulguların normal referans değerleri bilinmemektedir. Kang bu konuda pediatrik popülasyonda özellikle 6 yaş üzerindeki çocuklar için sinir sistemi matürasyonunu tamamlanmaya yakın olması nedeniyle erişkin referans değerlerinin kullanılabileceğini önermektedir (132). Çalışmamızda 8-18 yaş grubu çocukların normal referans değerleri için Kang'ın önerileri doğrultusunda laboratuvarımızın erişkinler için daha önce belirlenen referans değerlerini kullandık (132).

**Şekiller “Oh SJ. Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003”’ten alınarak düzenlenmiştir (133) .*

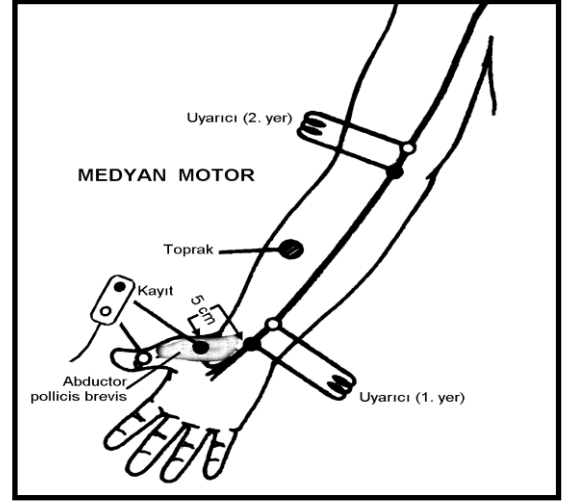
a. Medyan Sinir Duysal ve Motor İleti İncelemeleri



Yüzük elektrot kullanılarak 2. parmaktan supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verilerek ve el bileğinin volar yüzünde, m. fleksör karpi radialis ve m. palmaris longus tendonları arasında, uyarım noktasına yaklaşık 8-12 cm uzaklıktan yüzeysel bipolar eyer elektrot kullanılarak ortodromik medyan duysal ileti kaydedildi. Duysal yanıtın uyarı şiddeti, yanıtın ileti hızı, latans ve amplitüdü değerlendirildi.

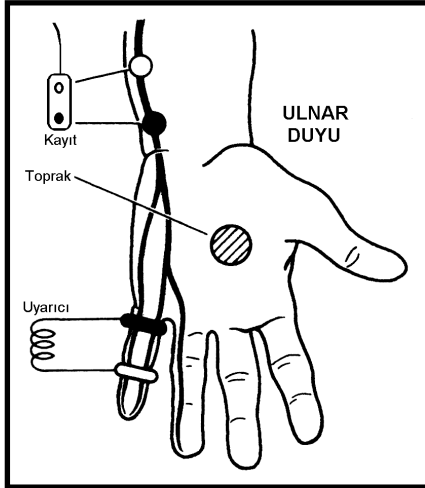
Şekil 7: Medyan duysal sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları*

El bileğinin volar yüzünde m. fleksör karpi radialis ve m. palmaris longus tendonları arasından ve antekübital fossadan supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verilir, yüzeysel bipolar eğer elektrot ile m. abduktör pollicis brevis üzerinden medyan motor yanıt kaydedildi. Kaydedilen birleşik kas aksiyon potansiyelinin (BKAP) uyarı şiddeti, yanıtın ileti hızı, latans ve amplitüdü değerlendirildi.



Şekil 8: Medyan motor sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları*

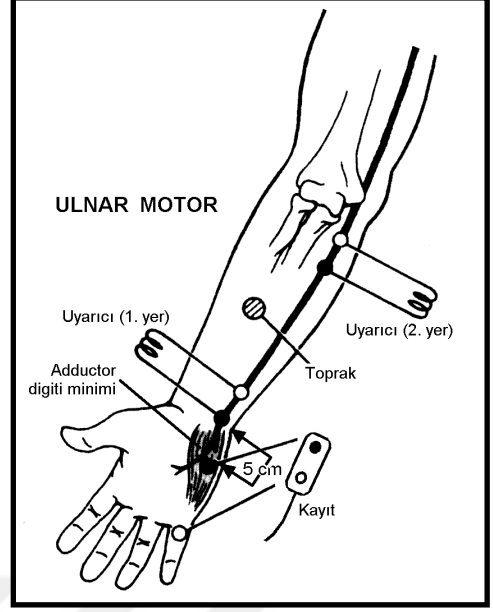
b. Ulnar Sinir Duysal ve Motor İleti İncelemeleri



Yüzük elektrot kullanılarak 5. parmaktan supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verilir ve yüzeysel bipolar eğer elektrot kullanılarak el bileği volar yüzünde, m. fleksör karpi ulnaris komşuluğunda uyarım noktasına yaklaşık 8-10 cm uzaklıktan ulnar duysal yanıt ortodromik olarak kaydedildi. Ulnar duysal yanıtın uyarı şiddeti, yanıtın ileti hızı, latans ve amplitüdü değerlendirildi.

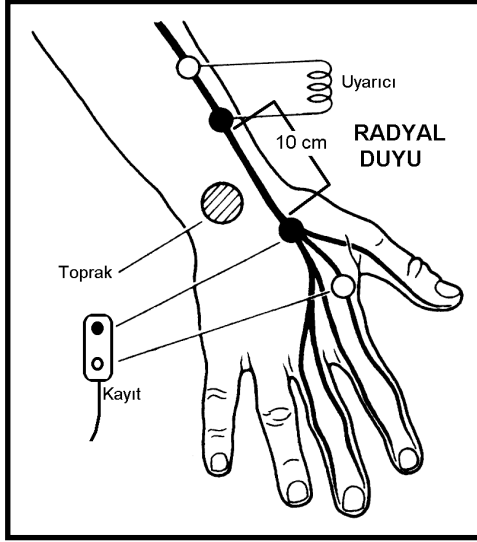
Şekil 9: Ulnar duysal sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları*

El bileğinin volar yüzünde m. fleksör karpî ulnaris komşuluğundan, dirsek altında medial epikondilin 3 cm distalinden ve dirsek üstünden supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verildi ve yüzeysel bipolar eyer elektrot kullanılarak m. abduktör digiti minimi üzerinden ulnar motor yanıt kaydedildi. Kaydedilen BKAP uyarı şiddeti, yanıtın ileti hızı, latans ve amplitüdü değerlendirildi.



Şekil 10: Ulnar motor sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları*

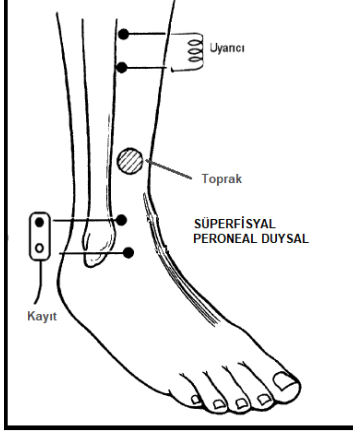
c. Radyal Sinir Duysal İleti İncelemeleri



Distal-orta radius üzerinden supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verildi ve yüzeysel bipolar eyer elektrot kullanılarak başparmak ekstansör tendonları üzerinden uyarım noktasına yaklaşık 10 cm uzaklıktan antidromik radyal duysal yanıt kaydedildi. Radyal duysal yanıtın uyarı şiddeti, yanıtın ileti hızı, latans ve amplitüdü değerlendirildi.

Şekil 11: Radyal süperfisyal duysal sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları*

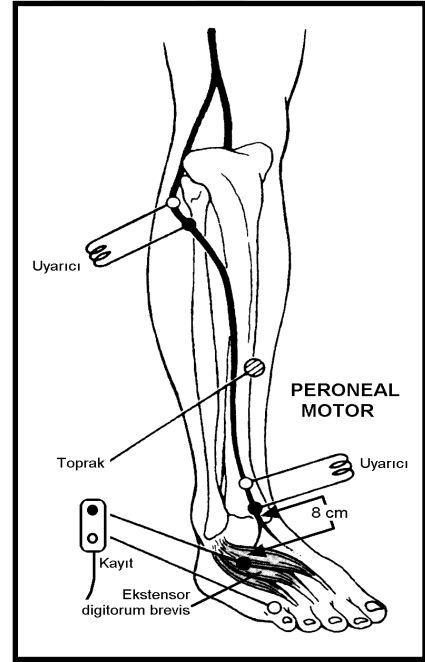
d. Peroneal Sinir Duysal ve Motor İleti İncelemeleri



Peroneal sinirin süperfisyal peroneal dalına ait duysal ileti incelemesi için bacak ön yüz dış yanından peroneal süperfisyal sinir trasesi üzerinden supramaksimal şiddette uyarı verilmiş ve ayak bileği dorsolateralinden uyarı noktasına 10-12 cm uzaklıktan süperfisyal peroneal duysal yanıt antidromik olarak kaydedildi. Duysal yanıtın uyarı şiddeti, yanıtın ileti hızı, latans ve amplitüdü değerlendirildi.

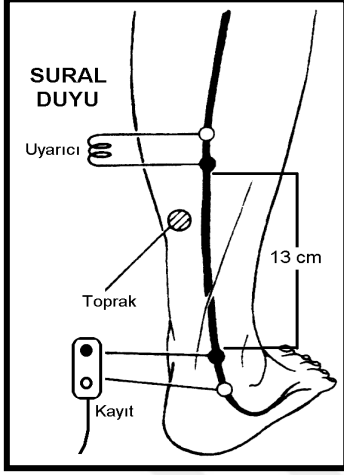
Şekil 12: Peroneal süperfisyal sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları*

Ayak bileği dorsal yüzde m. tibialis anterior tendonunun hafifçe lateralinden, fibula başının altından ve üstünden supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verildi ve bipolar yüzeyel eylektrot kullanılarak m. ekstansör digitorum brevis kası üzerinde peroneal motor yanıt kaydedildi. Peroneal BKAP uyarı şiddeti, yanıtın ileti hızı, latans ve amplitüdü değerlendirildi.



Şekil 13: Peroneal motor sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları*

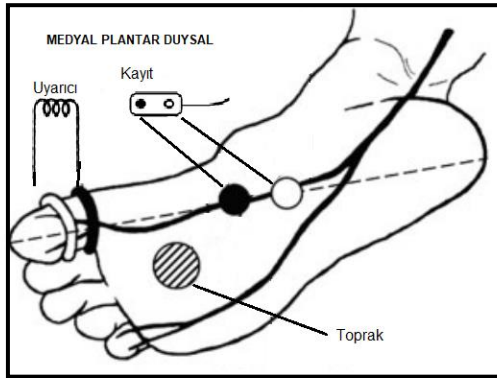
e. Sural Sinir Duysal İleti İncelemeleri



Baldır postero-lateralinden supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verildi ve bipolar yüzeyel eyer elektrot kullanılarak lateral malleolün posteriorundan uyarı elektrodu ile 10-14 cm uzaklıktan antidromik olarak sural duysal yanıt kaydedildi. Sural duysal uyarı şiddeti, yanıtın ileti hızı, latans ve amplitüdü değerlendirildi.

Şekil 14: Sural sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları*

f. Medyal Plantar Sinir Duysal İleti İncelemeleri

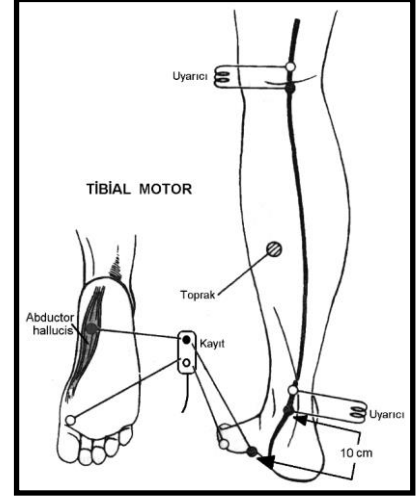


Yüzük elektrot kullanılarak 1. parmaktan supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verilmiş ve medial malleolün posteriorundan ve hafifçe proksimalinden yüzeyel bipolar eyer elektrot kullanılarak ortodromik medyal plantar duysal yanıt kaydedildi. Uyarı şiddeti, yanıtın ileti hızı, latans ve amplitüdü değerlendirildi.

Şekil 15: Medyal plantar ileti incelemesi elektrod referans noktaları*

g. Tibial Sinir Motor İleti İncelemeleri

Medial malleol arkasından ve popliteal çukurdan supramaksimal şiddette elektriksel uyarı verildi ve yüzeyel eyer elektrot kullanılarak m. abduktör hallusis üzerinden tibial motor yanıt kaydedildi. Tibial BKAP uyarı şiddeti, yanıtın iletı hızı, latans ve amplitüdü değeriendirildi.

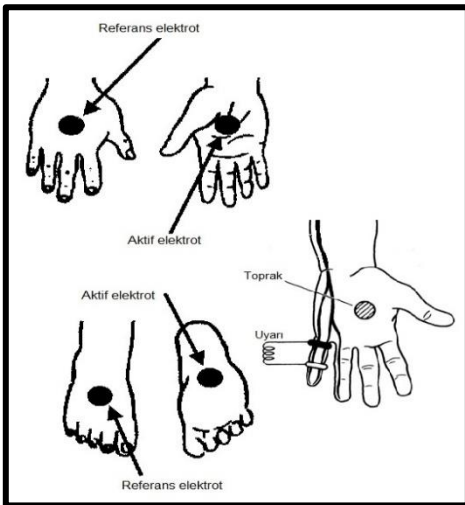


Şekil 16: Tibial motor sinir ileti incelemesi elektrod referans noktaları*

h. F yanıtı İnceleme Yöntemleri

Motor ileti çalışmaları sırasında distal uyarımla medyan, ulnar, tibial ve peroneal F yanıtları çalışıldı. Supramaksimal şiddette elektriksel uyarı kullanılarak uyarıcı elektrodlar katod daha proksimalde olacak şekilde döndürüldü, en az 2 saniye aralıklarla, ardışık ve düzensiz 20 uyarı verilerek F yanıtları kaydedildi. Peroneal F yanıtları çalışılması sırasında yüksek uyarı şiddetlerine çıkılması gerektiğinden ilk 10 uyarı ile F dalgası kaydedilemeyen hastalarda uyarı sayısı 10'da bırakıldı. Uyarı şiddeti, minimal F latansı (F_{min}) ve F yanıtı persistansı değeriendirildi.

i. Otonom Testlerin İnceleme Yöntemleri



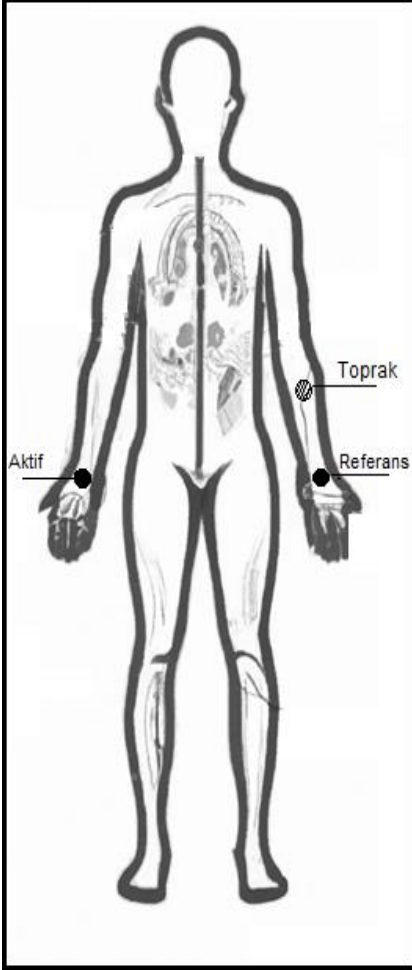
a) Sempatik Deri Yanıtları

Standart yüzeyel kap kayıt elektrotları ve iletken pasta kullanılarak sempatik deri yanıtları kaydedildi. Aktif kayıt elektrodu el ayası ve ayak tabanına, referans elektrotlar el sırtı ve ayak dorsumuna, toprak elektrot ise el bileğine yerleştirildi. Kayıt yapılan odaların sessiz, iyi havalandırılmış ve sıcak ya da soğuk olmamasına dikkat edilerek gönüllüler sedye üzerinde

Şekil 17: Sempatik deri yanıtları incelemesi elektrod referans noktaları*

sırtüstü pozisyonda rahat bir şekilde yatarken incelemeler yapıldı. Karşı üst ekstremitte 5. parmaktan yüzük elektrotla iki kez 0,1-0,2 ms ve 10-80 mA şiddetinde elektriksel uyarı verildi. Her iki uyarım sonucunda üst ya da alt ekstremitenin en az birinde sempatik deri yanıtının kaydedilememesi patolojik olarak kabul edildi.

b) R-R İnterval Değişkenliği



R-R interval değişkenliği kardiyovasküler otonomik fonksiyonu değerlendiren noninvaziv bir elektrofizyolojik incelemedir. Derin nefes alma, valsalva manevrası ve vagal manevralar ile reaktivitesi ölçülebilir. Çalışmamız sırasında devam etmekte olan SARS-CoV 2 pandemisi nedeni ile hastalara derin nefes alma veya valsalva manevraları uygulanamaması nedeni ile incelemeler 2 kez istirahatte kaydedildi. R-R interval değişkenliğinin ölçümünde aktif kap kayıt elektrodu dominant üst ekstremitede el bileğinin volar yüzüne, referans kap kayıt elektrodu ise karşı üst ekstremitte el bileği volar yüzüne iletken pasta uygulanarak yerleştirildi. Gönüllüler sessiz, iyi havalandırılmış ve normal oda sıcaklığında olan bir odada sedyeye sırt üstü uzanmış ve gözleri kapalı iken 60 sn boyunca QRS kompleksleri kaydedildi ve bu işlem en az 2 kez tekrarlandı. Elde edilen R-R interval değişkenliğinden en iyi/en yüksek olan değer istatistiksel analize dahil edildi. Bir hastada sinüs aritmisi olması nedeni ile R-R interval değişkenliği değerlendirilemedi. Shahani ve arkadaşlarının önerdiği yaşa göre normal değerler grafiği kullanılarak normal ve patolojik değerler belirlendi (134)

Şekil 18: R-R interval değişkenliği incelemesi elektrod referans noktaları

C. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS V25 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi.

Hastaların 2021 ve 2022 yılına göre normal dağılan verilerinin karşılaştırılmasında Eşli iki örnek t testi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Yıllara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında McNemar testi kullanıldı.

İkili gruplara göre normal dağılan bağımsız verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız örnekler t testi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

RRIV normal ve patolojik olarak değerlendirilen gruplarda otonom nöropati için risk faktörlerinin belirlenmesinde univariate lojistik regresyon analizinde en az bir incelemede risk faktörü olarak bulunan parametreler “Enter” yöntemi ile multivariate lojistik regresyon analizine alındı. Ortalama ve son ölçülen HbA1c değerleri ve bazal, bolus, toplam insülin dozları, lipid düzeyleri ve oranları birbirleri ile etkileşim göstereceğinden sadece ortalama HbA1c düzeyi, lipid oranları ve bazal insülin dozları multivariate lojistik regresyon analizine dahil edildi.

Normal dağılmayan nicel veriler arasındaki ilişkiler Spearman’s rho korelasyon katsayısı ve normal dağılan veriler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelendi. Nicel veriler ile iki gruplu kategorik veriler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Point Biserial korelasyon katsayısı kullanıldı. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

Üçlü gruplara göre normal dağılan bağımsız verilerin karşılaştırılmasında ANOVA testi ve normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. ANOVA testi sonucunda $p < 0,05$ bulunan değişkenlerin post-hoc analizlerinde varyansların eşit olması durumunda Bonferroni, varyansların eşit olmadığı durumda Tamhane T2 testi yapılarak farkın hangi gruplar arasında olduğunun belirlenmesi amaçlandı. Post-hoc testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,016$ olarak kabul edildi. Kruskal-Wallis testi sonucunda $p < 0,05$ bulunan değişkenlerde farkın hangi gruplar arasında olduğunun belirlenmesi için ikili grup karşılaştırmaları yapılarak anlamlılık düzeyi $p < 0,016$ kabul edildi.

IV. BULGULAR

A. KLİNİK, DEMOGRAFİK ve ELEKTROFİZYOLOJİK VERİLER (2021 VE 2022 YILLARI BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI)

Çalışmamıza 8-18 yaş arası, polinöropatiye neden olabilecek ek hastalığı olmayan ve daha önceden diyabetik polinöropati tanısı almamış 63 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 62’si Nisan-Eylül 2022 tarihleri arasında klinik ve elektrofizyolojik olarak kontrol amacıyla tekrar değerlendirildi, bir hastanın ailesinden onam alınamadığı için kontrol değerlendirmesi yapılamadı.

Hastaların 31'i (%49,2) kız çocuğuydu. Ortalama yaşları $14,19 \pm 2,53$ yıl, ortalama diyabet süreleri $7,65 \pm 3,73$ yıldır. Hastaların tip 1 diabetes mellitus tanısı sırasındaki ortalama yaşları $7,1 \pm 3,4$ idi.

Hastaların boyları 2021 yılında ortalama $159,67 \pm 11,94$ cm ve boy SDS'leri ortalama $-0,2 \pm 1,2$ iken 2022 yılında boy ortalamaları $162,21 \pm 11,11$ cm ve boy SDS ortalamaları $-0,2 \pm 1,1$ idi. İkinci değerlendirme olan 2022 yılında hastaların boyları 2021 yılına kıyasla daha uzun bulunurken boy SDS'leri arasında fark yoktu ($p=0,885$). İlk değerlendirmede hastaların boyu 132-187 cm, ikinci değerlendirmede ise 133-190 cm arasında değişmekteydi. Hastaların ortalama büyüme hızı $2,6 \pm 3,3$ cm/yıl olarak hesaplandı. On dört yaşın altındaki hastalar için hesaplanan ortalama büyüme hızı SDS $-0,5 \pm 2,6$ idi. Üç hastanın boy SDS'si -2'nin altında olduğundan boy kısalığı olduğu sonucuna varıldı.

Hastaların ağırlıkları 2021 yılında ortalama $52,23 \pm 12,99$ kg ve ağırlık SDS ortalamaları $-0,4 \pm 1,2$ iken 2022 yılında ağırlık ortalamaları $55,10 \pm 13,16$ kg ve ağırlık SDS ortalamaları $-0,4 \pm 1,2$ idi. Hastaların bir yıl ara ile değerlendirilen ortalama ağırlık SDS'leri arasında fark yoktu.

Hastaların vücut kitle indeksi (VKI) ortalamaları 2021 yılında $20,23 \pm 3,47$ iken 2022 yılında $20,73 \pm 3,37$ saptandı. İlk değerlendirmede VKI ortalama SDS $-0,3 \pm 1,2$ iken 2022 yılında $-0,3 \pm 1,3$ bulundu. Bir yıl ara ile yapılan iki değerlendirme arasında, 2022 yılında yapılan ikinci değerlendirmede hastaların VKI istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p=0,010$), VKI SDS'leri arasında ise fark saptanmadı ($p=0,897$). Hastalar VKI persantillerine göre zayıf, normal kilolu, fazla kilolu ve obez olarak gruplara ayrıldığında ise 2021 yılında 3 hastanın (%4,8) fazla kilolu, 2 hastanın (%3,2) obez; 2022 yılında ise 6 hasta (%9,7) fazla kilolu ve 3 hasta (%4,8) ise obez kategorisinde sınıflandırıldı.

Hastaların elektrofizyolojik inceleme öncesi son bir yıldaki HbA1c değerlerinin ortalaması alınarak elde edilen HbA1c değerlerinin 2021 yılı ortalaması $\%8,96 \pm 1,7$ iken 2022 yılı ortalaması $\%9,35 \pm 1,96$ bulundu. HbA1c düzeyleri 2022 yılı ortalaması 2021 yılına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,027$). Hastalar glisemik kontrol durumlarına göre gruplandığında; 2021 ve 2022 yılında 5'er hastanın glisemik kontrolünün iyi olduğu, orta düzeyde glisemik kontrolü olan grupta 2021 yılında 32 hasta, 2022 yılında 27 hastanın olduğu, kötü glisemik kontrol grubunda da 2021 yılında 26 hasta ve 2022 yılında ise 30 hastanın olduğu görüldü.

İlk değerlendirmede hastaların kilo başına düşen bazal insülin dozu ortalaması $0,51 \pm 0,25$ ünite/kg, bolus insülin dozu $0,6 \pm 0,24$ ünite/kg, toplam insülin dozu $1,11 \pm 0,4$ ünite/kg iken ikinci değerlendirmede bazal insülin dozu ortalaması $0,53 \pm 0,31$ ünite/kg, bolus insülin

dozu $0,59 \pm 0,23$ ünite/kg, toplam insülin dozu $1,12 \pm 0,41$ ünite/kg idi. Kilo başına düşen insülin dozlarında iki değerlendirme arasında anlamlı fark saptanmadı.

Serum trigliserid düzeyi ortalaması 2021 yılında $99,1 \pm 67,2$ mg/dL, 2022 yılında $93,8 \pm 60$ mg/dL; total kolesterol düzeyi ortalaması 2021 yılında $184,4 \pm 48$ mg/dL, 2022 yılında $182 \pm 51,5$ mg/dL; LDL düzeyi ortalaması 2021 yılında $107,3 \pm 41,6$ mg/dL, 2022 yılında $107,5 \pm 46$ mg/dL; serum HDL düzeyi ortalaması ise 2021 yılında $59,5 \pm 13,7$ mg/dL, 2022 yılında $57,3 \pm 14$ mg/dL saptandı. Serum trigliserid, total kolesterol ve LDL düzeyleri arasında iki ölçüm arasında fark bulunmazken 2022 yılı HDL düzeyleri 2021 yılına kıyasla daha düşük bulundu ($p=0,008$). Trigliserid/HDL, total kolesterol/HDL ve LDL/HDL oranlarında iki ölçüm arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Serum TSH değeri ortalaması 2021 yılında $5,9 \pm 22,4$ mIU/L, 2022 yılında $8,2 \pm 42,7$ mIU/L, serbest T4 düzeyi ortalaması 2021 yılında $15,1 \pm 3,8$ pmol/L, 2022 yılında $15,8 \pm 4,3$ pmol/L bulundu. TSH ve sT4 düzeylerinin bir yıl ara ile yapılan değerlendirmeleri arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Vitamin B12 düzeyi ortalamaları 2021 yılında $430,67 \pm 164,56$ pg/mL, 2022 yılında $393,18 \pm 185,32$ pg/mL, folat düzeyi 2021 yılında ortalama $10,77 \pm 1,96$ ng/mL, 2022 yılında $7,30 \pm 2,28$ ng/mL saptandı. D vitamini düzeyleri ise 2021 yılında ortalama $18,23 \pm 8,56$ ng/mL, 2022 yılında $18,48 \pm 11,08$ ng/mL idi. Vitamin B12, folat ve D vitamini düzeyleri arasında bir yıl ara ile yapılan değerlendirmelerde anlamlı fark bulunmadı.

Eşlik eden hastalıklar gözden geçirildiğinde; 2021 yılında 13 hastada (%20,6) otoimmün tiroidit olmak üzere 30 (%47,6) hastada, 2022 yılında ise 32 hastada (51,6) astım, kalp kapak yetersizliği, DiGeorge sendromu, retraktil testis, hirsutizm, osteokondrom, gelişimsel kalça displazisi, septik artrit, epilepsi, otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, epilepsi, ürolitiazis, veziköüreteral reflü, astigmatizm, miyopi, hipertansiyon gibi komorbid durumlar dikkatimizi çekti.

Bir hastada (%1,6) diyabetik retinopati, 7 hastada (%12,7) mikroalbüminüri mevcuttu. Mikroalbüminürisi olan hastaların yaşı olmayanlara kıyasla daha büyük bulunurken ($p=0,029$), diyabet süresi, tanı sırasındaki yaş, her iki incelemedeki ortalama HbA1c düzeyleri ve insülin dozları arasında mikroalbüminürisi olanlar ile olmayanlar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Nörolojik muayene bulgularına göre 2021 yılında 23 (%36,5) hastada, 2022 yılında ise 36 (%58,1) hastada alt ekstremitelerde baskın duyu kaybı (dokunma, ağrı ya da vibrasyon) ve/veya hipoaktif/kayıp aşıl refleksi bulgusu saptandı (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların 2021 ve 2022 yıllarına ait klinik ve demografik özellikleri

	2021		2022		p
	Ortalama±SS, n	Ortanca (min-maks), %	Ortalama±SS, n	Ortanca (min-maks), %	
Yaşı (yıl)	14,19±2,53	15,00 (8- 17)	15,23±2,53	16 (9- 18)	
Cinsiyet (kadın)	31	%49,20	30	% 48,4	
Tanı yaşı	7,1 ± 3,4	7,2 (0,7 - 13,5)			
Diyabet süresi (yıl)	7,65±3,73	7,70 (2,13- 17,18)	8,7±3,73	8,7 (3,1- 18,08)	
Boy (cm)	159,67±11,94	161 (132- 187)	162,21±11,11	164 (133- 190)	<0,001²
Boy (SDS)	-0,2 ± 1,2	-0,2 (-3,6 - 2,7)	-0,2 ± 1,1	-0,1 (-3,4 - 2,7)	0,885 ¹
Boy kısalığı (< -2 SDS)	3	%4,80	3	%4,80	1,000 ³
Büyüme hızı (SDS) *			-0,5 ± 2,6	-0,8 (-6,2 - 4,5)	
Büyüme hızı (cm/yıl)			2,6 ± 3,3	2,1 (0 - 19,5)	
Ağırlık (kg)	52,23±12,99	52(27- 99)	55,10±13,16	55,50 (30- 110)	<0,001¹
Ağırlık (SDS)	-0,4 ± 1,2	-0,4 (-3 - 2,4)	-0,4 ± 1,2	-0,4 (-3,4 - 2,9)	0,965 ¹
VKI	20,23±3,47	19,50 (14,70- 33,10)	20,73±3,37	20,35 (14,61- 33,95)	0,010¹
VKI (SDS)	-0,3 ± 1,2	-0,6 (-3,5 - 2,4)	-0,3 ± 1,3	-0,2 (-3,9 - 2,4)	0,897 ²
Zayıf	8	%12,70	6	%9,70	
Normal	50	%79,40	47	%75,80	
Fazla kilolu	3	%4,80	6	%9,70	
Obez	2	%3,20	3	%4,80	
Komorbid hastalık	30	%47,60	32	%51,60	
Otoimmün tiroidit	13	%20,60	13	%21	
Ötiroid	6	%46,1	5	%38,5	
Subklinik hipotiroidi	4	%30,8	6	%46,10	
Klinik hipotiroidi	3	%23,1	2	%15,40	
Diğer	22	%34,90	24	%38,70	
Bazal insülin dozu (ünite)	27,02±15,38	24 (3- 80)	29,21±18,02	24,50 (5- 100)	0,208 ²
Bazal insülin dozu (ünite/kg)	0,51 ± 0,25	0,45 (0,08 - 1,33)	0,53 ± 0,31	0,45 (0,13 - 2,13)	0,056 ²
Bolus insülin dozu (ünite)	30,81±13,23	30 (7- 54)	32,42±13,44	33 (9- 70)	0,183 ¹
Bolus insülin dozu (ünite/kg)	0,6 ± 0,24	0,58 (0,13 - 1,33)	0,59 ± 0,23	0,57 (0,16 - 1,17)	0,465 ¹
Toplam insülin dozu (ünite)	57,83±24,39	56 (20- 116)	61,63±25,55	57,50 (21- 134)	0,114 ¹
Toplam insülin dozu (ünite/kg)	1,11 ± 0,4	1,13 (0,31 - 2,09)	1,12 ± 0,41	1,05 (0,32 - 2,55)	0,966 ¹
Ortalama Hba1C (%) (son 1 yıl)	8,96 ± 1,7	8,7 (6,2 - 13,76)	9,35 ± 1,96	8,88 (6,26 - 14,8)	0,027²
Hba1C (%) (son 3 ayda ölçülen)	9,14 ± 1,96	8,7 (5,9 - 14,3)	9,32 ± 2	8,8 (6,4 - 14,8)	0,209 ²
İyi glisemik kontrol	5	%7,90	5	%8,10	
Orta glisemik kontrol	32	%50,80	27	%43,50	
Kötü glisemik kontrol	26	%41,30	30	%48,40	
Trigliserid (mg/dL)	99,1 ± 67,2	83,6 (34,8 - 400)	93,8 ± 60	74 (31,6 - 331,1)	0,218 ²
Total kolesterol	184,4 ± 48	176 (124 - 355)	182 ± 51,5	170,4 (119,4 - 385,7)	0,413 ²
LDL (mg/dL)	107,3 ± 41,6	98 (57 - 262)	107,5 ± 46	99 (53 - 291)	0,801 ²
HDL (mg/dL)	59,5 ± 13,7	57,6 (35 - 97,2)	57,3 ± 14	53,8 (37,2 - 95,9)	0,008²
Trigliserid/HDL	1,8 ± 1,4	1,5 (0,5 - 8,1)	1,8 ± 1,5	1,4 (0,4 - 8,9)	0,959 ²
Total kolesterol/HDL	3,2 ± 1,2	2,8 (1,9 - 7,8)	3,3 ± 1,2	3 (1,9 - 7,1)	0,069 ²
LDL/HDL	1,9 ± 1	1,6 (0,8 - 5,7)	2 ± 1	1,7 (0,8 - 5,3)	0,094 ²
TSH (mIU/L)	5,9 ± 22,4	2,1 (1 - 177,6)	8,2 ± 42,7	1,8 (0 - 330)	0,136 ²
sT4 (pmol/L)	15,1 ± 3,8	15,8 (0,8 - 21,5)	15,8 ± 4,3	16,1 (1 - 33,6)	0,414 ²

B12 (pg/mL)	430,67±164,56	435,15 (175- 733,60)	393,18±185,32	360 (140- 749)	0,226 ¹
D Vitamini (ng/mL)	18,23±8,56	18,90 (5- 39,90)	18,48±11,08	15,54 (5,11- 57,03)	0,960 ²
Mikroalbüminüri	7	%11,30	7	%11,30	
Retinopati	1	%1,60	1	%1,60	
Nörolojik muayene (anormal)	23	%40,30	36	%63,90	0,011 ³
Distal zaaf	0	%0	0	%0	
Azalmış/kayıp DTR	14	%23,3	17	%28,3	
Hipoestezi	4	%6,67	24	%40	
Hipoaljezi	2	%3,3	20	%33,3	
Kısalmış vibrasyon	17	%28,33	15	%25	
Puberte	58	%92,10	59	%95,20	0,500 ³

¹ Eşli örnekler t testi; ² Wilcoxon testi; ³ McNemar testi

* 14 yaş altı çocuklar için hesaplandı

VKI: Vücut kitle indeksi; HbA1c: Hemoglobin A1c (glikozile hemoglobin); TSH: Tiroid uyarıcı hormon; sT4: serbest T4; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; DTR: derin tendon refleksi SDS: standart sapma skoru

Kırk sekiz hastanın (%77,4) DNS skoru 2021 yılında sıfır idi. Bir ve üzerindeki değerlerin diyabetik nöropati saptanmasında duyarlı kabul edildiği DNS skorlamasında 2021 yılında 10 hastanın (%16,1) 1 puan, 3 hastanın (%4,8) 2 puan, 1 hastanın (%1,6) 3 puan aldığı görüldü. DNS skoru 2022 yılında ise 45 hastada (% 73,8) 0 puan, 12 hastada (% 19,7) 1 puan, 3 hastada (% 4,9) 2 puan, 1 hastada (% 1,6) 3 puan idi. İki değerlendirmede de 4 puan alan hasta olmadı. Hastaların ortalama DNS skoru 2021 yılında $0,3 \pm 0,6$ puan, 2022 yılında ise $0,3 \pm 0,7$ puan idi. DNS puanlarında iki yıl arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,770$).

COMPASS 31 toplam skoru ortalaması 2021 yılında $9,65 \pm 10,58$ idi, skorlar 0 ile 46,61 puan arasında değişmekteydi. İkinci değerlendirmede COMPASS 31 skorları 0 ile 43,95 arasında değişmekteydi ve toplam skorlarının ortalaması ise $9,67 \pm 11,07$ idi,. COMPASS 31 toplam skorları arasında iki yıl arasında anlamlı fark saptanmazken gastrointestinal semptomların sorgulandığı alt grup skoru 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha düşük bulundu, diğer alt grup skorları arasında ise anlamlı fark yoktu.

Tablo 7: Hastaların 2021 ve 2022 yıllarındaki COMPASS 31 ve DNS skorları

	2021		2022		p*
	Ortalama±SS, n	Ortanca (min-maks), %	Ortalama±SS, n	Ortanca (min-maks), %	
COMPASS 31 Total Skor	9,65±10,58	4,58 (0- 46,61)	9,67±11,07	5,68 (0- 43,95)	0,769
Ortostatik	4,06±7,68	0 (0- 28)	4,66±8,46	0 (0- 32)	0,514
Vazomotor	0,16±0,67	0 (0- 4,17)	0,03±0,21	0 (0- 1,67)	0,131
Sekretomotor	1,66±2,64	0 (0- 8,57)	1,65±2,23	0 (0- 8,57)	0,966
Gastrointestinal	2,57±2,62	1,79 (0- 9,82)	1,99±2,32	1,79 (0- 10,71)	0,029
Mesane	0,32±0,79	0 (0- 4,44)	0,33±1,34	0 (0- 10)	0,539
Pupilomotor	0,94±0,92	1 (0- 3)	1,02±1,07	1 (0- 4,66)	0,930
DNS skoru	0,3 ± 0,6	0 (0 - 3)	0,3 ± 0,7	0 (0 - 3)	0,770
0 puan (n, %)	48	%77,40	45	%73,80	
1 puan (n, %)	10	%16,10	12	%19,70	
2 puan (n, %)	3	%4,80	3	%4,90	
3 puan (n, %)	1	%1,60	1	%1,60	
4 puan (n, %)	0	0	0	%0	

COMPASS 31: Kompozit Otonom Semptom Skoru 31; DNS: Diyabetik Nöropati Semptom Skoru

*Wilcoxon testi

Sinir ileti incelemeleri parametreleri (2021 ve 2022) laboratuvarımızın erişkin referans değerleri temel alınarak normal ve patolojik olarak sınıflandırıldı. Hastalar; boy farkları gibi nedenlerle meydana gelebilecek teknik nedenler, aynı yaş aralığı için sağlıklı laboratuvar referans değerlerinin bulunmaması ve elektrofizyolojik olarak diyabetik nöropatinin genel geçer kabul gören tek bir tanı kriterinin bulunmaması nedeni ile elektrofizyolojik olarak polinöropati varlığı/yokluğu açısından gruplandırılmadı. Elektrofizyolojik değerler normal ve patolojik olarak sınıflandırılarak klinik olarak polinöropati olan ve olmayan hasta gruplarının elektrofizyolojik özellikleri gözden geçirildi.

En fazla patoloji gösteren incelemeler peroneal ve tibial F yanıtları idi. Peroneal F minimum latansı 2021 ve 2022 yılında 19 (%30,2) hastada laboratuvar referans değerlerinden daha uzun bulundu, peroneal F dalgası persistansı ise 2021 yılında 24 (%38,1), 2022 yılında 20 (%32,3) hastada laboratuvar referans değerlerinden daha düşük bulundu. Altı hastada her iki elektrofizyolojik incelemede olmak üzere, 2021 yılında toplam 14 hastada, 2022 yılında toplam 12 hastada peroneal F yanıtı elde edilemedi. Tibial F minimum latansı 2021 yılında 7 (%11,1) hastada, 2022 yılında 12 (%19,4) hastada referans değerlerinden daha uzun bulundu. Her iki değerlendirmede de sinir ileti incelemeleri ve otonom testlerinin tamamı normal olan hasta sayısı 8 idi. İlk incelemede 63 hastanın 46'sında (%73), ikinci incelemede ise 62 hastanın 44'ünde (%70,1) en az bir elektrofizyolojik incelemede belirlenen referans değerlerine göre

anormal bir değer saptandı. Tablo 10’da duysal ve motor sinir ileti incelemeleri ile F yanıtlarında patoloji saptanan hastaların sayısı gösterilmektedir.

İki değerlendirme arasında normal ve patolojik verilerin dağılımı arasında fark olup olmadığını araştırmak amacı ile yapılan McNemar testinde 2021 ve 2022 yılları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Elektrofizyolojik incelemeler değerlendirildiğinde 2021 ve 2022 yılları arasında medyan duysal ve ulnar motor sinir ileti incelemelerinde uyarı şiddetleri, amplitüd ve sinir ileti hızları ile motor sinirlerde distal latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p \geq 0,05$).

Medyal plantar, sural, radyal süperfisyal duysal ve peroneal ile tibial motor sinir ileti incelemeleri sırasında uygulanması gereken supramaksimal uyarı şiddeti 2022 yılında 2021 yılına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,05$). Medyan ve peroneal F yanıtlarının elde edilmesi sırasında uygulanması gereken supramaksimal uyarı şiddetlerinin de 2022 yılında 2021 yılına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$). Medyan ve ulnar duysal ve motor, süperfisyal peroneal sinir duysal ileti incelemeleri ile ulnar ve tibial F yanıtlarının elde edilmesi sırasında uygulanan supramaksimal uyarı şiddetleri ise 2021 ve 2022 farklılık göstermemekteydi ($p \geq 0,05$).

Ulnar duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) amplitüdü ile medyan motor birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdüleri 2022 yılında 2021 yılına kıyasla yüksek bulundu ($p<0,05$). Medyan, radyal süperfisyal, sural, süperfisyal peroneal, medyal plantar DSAP amplitüdüleri ile ulnar, tibial ve peroneal BKAP amplitüdülerinde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Peroneal sinir motor distal latansı ($p=0,046$) ile medyal plantar ($p<0,001$) ve peroneal süperfisyal ($p=0,029$) sinir duysal pik latansları 2022 yılında 2021 yılına kıyasla uzun bulunurken; medyan, ulnar duysal ve motor, radyal süperfisyal duysal ve tibial sinir motor latansları arasında anlamlı fark izlenmedi.

Sural duysal sinir ileti hızı 2022 yılında 2021 yılına kıyasla yavaş iken ($p=0,046$), ulnar, radyal süperfisyal ve peroneal süperfisyal duysal, tibial ve peroneal motor ileti hızlarında 2022 yılında düşme eğilimi olmakla birlikte iki değerlendirme arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Medyan F minimum ($p<0,001$), ulnar F minimum ($p<0,001$), tibial F minimum ($p=0,025$) ve peroneal F minimum ($p=0,002$) latansları 2022 yılında 2021 yılına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bulundu.

Altı hastada hem 2021 hem 2022 yıllarında olmak üzere 2021 yılında toplam 14 hastada, 2022 yılında toplam 12 hastada peroneal F yanıtı elde edilemedi. F yanıtlarının persistansının karşılaştırılması sonucunda ise peroneal F yanıtı persistansı 2022 yılında 2021 yılına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,04$). Peroneal F yanıtı persistansındaki bu artışın yukarıda “F Yanıtları İnceleme Yöntemleri” bölümünde de bahsedildiği gibi ilk 10 uyarı sonrası F dalgası saptanmayan hastalarda uyarı sayısının 10’da bırakılması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Duysal ileti incelemelerinde hassas bir değerlendirme yapabilmek için planlanan sural/radyal süperfisyal duysal, medyal plantar/medyan duysal, medyal plantar/sural duysal ve medyal plantar/radyal süperfisyal duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitüd oranlarının karşılaştırılması ile 2021 ve 2022 yılları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 8’de 2021 ve 2022 yıllarına ait sinir ileti incelemeleri parametrelerinin tanımlayıcı istatistikleri verildi ve bir yıl ara ile yapılan değerlendirmelerin karşılaştırılmasına ait sonuçlar sunuldu.

Tablo 8: Hastaların sinir ileti incelemelerinin 2021 ve 2022 yılları arasında karşılaştırılması

	2021		2022		p
	Ortalama±SS	Ortanca (min.- maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min.- maks.)	
Medyan DSAP Uyarı Şiddeti (mA)	19,32±7,35	16,90 (8,20 - 41,40)	22,24±11,94	17,60 (6,40 - 68,60)	0,235 ²
Medyan DSAP Latans (ms)	2,6 ± 0,2	2,6 (2,2 - 3,4)	2,6 ± 0,3	2,5 (2,2 - 3,3)	0,284 ²
Medyan DSAP Amplitüd (µV)	33,87±11,00	32,40 (19,80 - 84,60)	38,04±14,26	36,15 (15,30 - 89,30)	0,055 ²
Medyan DSAP İleti Hızı (m/s)	59,09±5,89	59,75 (46,80 - 71,90)	57,93±4,97	58,20 (47,00 - 72,70)	0,154 ¹
Ulnar DSAP Uyarı Şiddeti (mA)	20,62±9,76	17,50 (6,00 - 51,60)	23,33±10,67	21,80 (8,20 - 48,40)	0,065 ²
Ulnar DSAP Latans (ms)	2,3 ± 0,2	2,2 (1,8 - 2,8)	2,3 ± 0,2	2,2 (1,8 - 3)	0,517 ¹
Ulnar DSAP Amplitüd (µV)	19,24±6,26	19,00 (9,20 - 37,20)	21,14±5,60	20,45 (10,90 - 33,90)	0,004¹
Ulnar DSAP İleti Hızı (m/s)	58,01±5,40	57,25 (50,00 - 71,90)	56,84±4,12	56,35 (49,30 - 67,60)	0,107 ¹
Radyal Süp. DSAP Uyarı Şiddeti (mA)	19,89±7,64	18,45 (8,60 - 43,60)	23,71±10,41	20,30 (9,40 - 60,00)	0,033²
Radyal Süp. DSAP Latans (ms)	2,4 ± 0,3	2,5 (1,3 - 3,2)	2,5 ± 0,3	2,5 (1,9 - 3,3)	0,354 ¹
Radyal Süp. DSAP Amplitüd (µV)	26,88±10,79	24,35 (10,30 - 64,60)	28,53±11,56	24,70 (11,80 - 57,50)	0,140 ²
Radyal Süp. DSAP İleti Hızı (m/s)	56,56±7,00	56,10 (42,10 - 71,90)	56,42±5,07	56,00 (47,40 - 72,30)	0,899 ¹
Sural DSAP Uyarı Şiddeti (mA)	41,20±17,64	38,40 (13,80 - 89,60)	45,92±16,31	44,60 (18,60 - 87,60)	0,020¹
Sural DSAP Latans (ms)	3,4 ± 0,4	3,4 (2,7 - 4,7)	3,5 ± 0,4	3,5 (2,6 - 4,6)	0,072 ²
Sural DSAP Amplitüd (µV)	22,11±6,52	20,80 (10,20 - 36,80)	22,14±7,47	20,60 (11,80 - 43,40)	0,818 ²
Sural DSAP İleti Hızı (m/s)	49,98±4,64	49,20 (39,10 - 61,30)	48,72±4,70	48,40 (39,30 - 65,00)	0,046¹
Süp Peroneal DSAP Uyarı Şiddeti(mA)	40,68±14,69	39,40 (16,80 - 94,00)	42,00±14,16	38,70 (16,90 - 73,20)	0,525 ¹
Süp. Peroneal DSAP Latans (ms)	3,2 ± 0,3	3,2 (2,5 - 3,7)	3,3 ± 0,4	3,3 (2,2 - 4,2)	0,029¹
Süp. Peroneal DSAP Amplitüd (µV)	15,34±7,20	13,40 (6,00 - 36,70)	16,19±6,68	14,90 (4,70 - 42,40)	0,400 ²
Süp. Peroneal DSAP İleti Hızı (m/s)	48,26±4,76	47,20 (41,10 - 63,80)	47,85±5,39	47,50 (40,30 - 65,00)	0,598 ²

Med Plantar DSAP Uyarı Şiddeti (mA)	52,89±18,78	49,90 (15,90 - 99,00)	60,02±19,54	58,00 (22,40 - 99,00)	0,020 ¹
Med. Plantar DSAP Latans (ms)	4,6 ± 0,6	4,6 (3,4 - 7)	4,9 ± 0,6	4,8 (3,5 - 7,1)	<0,001 ²
Med Plantar DSAP Amplitüd (µV)	3,94±1,54	3,70 (0,70 - 8,60)	4,30±1,77	4,30 (0,96 - 8,80)	0,071 ¹
Medyal Plantar DSAP İleti Hızı (m/s)	45,93±4,25	45,85 (39,20 - 60,00)	47,31±5,83	46,00 (40,00 - 66,40)	0,220 ²
Medyan BKAP Uyarı Şiddeti (mA)	35,57±18,61	33,40 (11,50 - 99,00)	31,49±14,32	29,40 (12,20 - 66,40)	0,165 ¹
Medyan BKAP Latans (ms)	3,05±0,32	3,01 (2,48 - 3,96)	2,98±0,25	2,99 (2,57 - 3,66)	0,054 ¹
Medyan BKAP Amplitüd (mV)	8,76±2,22	8,65 (5,50 - 15,50)	10,14±1,99	9,95 (5,50 - 15,60)	<0,001 ²
Medyan BKAP İleti Hızı (m/s)	56,51±4,38	55,70 (50,30 - 68,10)	56,95±4,49	56,15 (49,40 - 70,10)	0,465 ¹
Ulnar BKAP Uyarı Şiddeti (mA)	42,88±21,26	38,40 (7,70 - 99,00)	44,84±21,35	43,00 (10,20 - 99,00)	0,551 ²
Ulnar BKAP Latans (ms)	2,49±0,38	2,40 (1,82 - 3,59)	2,46±0,35	2,48 (1,76 - 3,15)	0,576 ¹
Ulnar BKAP Amplitüd (mV)	7,90±1,96	7,50 (5,10 - 13,50)	8,26±1,58	8,30 (5,20 - 12,30)	0,076 ¹
Ulnar BKAP İleti Hızı (m/s)	58,14±4,88	57,55 (40,60 - 69,10)	58,70±6,08	58,15 (50,00 - 76,30)	0,798 ²
Peroneal BKAP Uyarı Şiddeti (mA)	80,58±19,28	85,30 (30,20 - 99,80)	88,36±15,79	99,00 (42,00 - 99,00)	0,003 ²
Peroneal BKAP Latans (ms)	3,85±0,65	3,76 (2,65 - 5,79)	4,03±0,64	3,98 (2,71 - 5,65)	0,046 ¹
Peroneal BKAP Amplitüd (mV)	3,85±1,23	3,55 (2,10 - 7,80)	4,00±1,53	3,70 (2,00 - 9,10)	0,553 ²
Peroneal BKAP İleti Hızı (m/s)	49,97±6,17	49,00 (40,10 - 65,90)	49,51±5,03	49,95 (41,00 - 60,20)	0,545 ¹
Tibial BKAP Uyarı Şiddeti (mA)	71,70±23,83	76,50 (21,20 - 99,00)	77,61±20,54	79,30 (26,80 - 99,00)	0,025 ²
Tibial BKAP Latans (ms)	4,17±0,80	4,02 (2,06 - 6,07)	4,38±0,86	4,16 (2,98 - 6,92)	0,061 ²
Tibial BKAP Amplitüd (mV)	8,40±2,35	8,60 (4,40 - 14,80)	8,13±2,44	7,75 (4,10 - 14,60)	0,328 ¹
Tibial BKAP İleti Hızı (m/s)	44,47±3,28	43,50 (38,40 - 51,00)	43,96±3,45	43,90 (34,50 - 51,50)	0,255 ²
Medyan F Uyarı Şiddeti (mA)	38,45±19,44	34,60 (11,50 - 99,00)	31,49±14,32	29,40 (12,20 - 66,40)	0,026 ¹
Medyan F Min (ms)	23,90±2,45	23,95 (18,60 - 30,10)	24,83±2,01	24,90 (20,70 - 31,10)	<0,001 ¹
Medyan F Pers (%)	92,58±10,55	95,00 (45,00 - 100,00)	92,02±10,81	95,00 (50,00 - 100,00)	0,694 ²
Ulnar F Uyarı Şiddeti (mA)	45,35±22,30	40,20 (7,70 - 98,80)	44,84±21,34	43,00 (10,20 - 98,80)	0,895 ¹
Ulnar F Min (ms)	24,51±2,41	24,20 (19,10 - 31,90)	25,45±2,28	25,65 (19,70 - 31,10)	<0,001 ¹
Ulnar F Pers (%)	97,50±6,94	100,00 (55,00 - 100,00)	97,50±6,06	100,00 (70,00 - 100,00)	0,658 ²
Tibial F Uyarı Şiddeti (mA)	74,18±20,89	77,40 (36,80 - 99,00)	77,55±20,47	79,30 (26,80 - 98,80)	0,125 ²
Tibial F Min (ms)	44,51±5,66	44,90 (25,20 - 55,20)	45,81±5,46	46,10 (28,30 - 57,80)	0,025 ¹
Tibial F Pers (%)	98,47±12,07	100,00 (5,00 - 100,00)	99,76±1,08	100,00 (95,00 - 100,00)	1,000 ²
Peroneal F Uyarı Şiddeti (mA)	80,51±18,89	85,40 (36,40 - 98,80)	88,25±15,72	98,80 (42,00 - 98,80)	0,003 ²
Peroneal F Min (ms)	42,84±5,64	42,65 (29,30 - 56,20)	44,82±5,30	44,35 (32,50 - 57,10)	0,002 ¹
Peroneal F Pers (%)	40,95±32,97	42,50 (0,00 - 100,00)	49,19±34,54	60,00 (0,00 - 100,00)	0,040 ²
Sural/Radyal Süp. DSAP Amplitüd Oranı	0,90±0,33	0,87 (0,32 - 1,87)	0,85±0,35	0,77 (0,28 - 2,17)	0,222 ²
Medyal Plantar/Medyan DSAP Amplitüd Oranı	0,12±0,04	0,11 (0,03 - 0,25)	0,12±0,06	0,12 (0,03 - 0,32)	0,979 ²
Medyal Plantar/Sural Amplitüd Oranı	0,19±0,08	0,17 (0,06 - 0,38)	0,20±0,09	0,20 (0,06 - 0,55)	0,140 ²
Medyal Plantar/Radyal DSAP Amplitüd Oranı	0,16±0,06	0,16 (0,04 - 0,30)	0,16±0,08	0,16 (0,05 - 0,47)	0,445 ¹

¹Eşli iki örnek t testi, ²Wilcoxon testi

Fmin: F minimum latansı; F pers: F yanıt persistansı

Tablo 9: Laboratuvar referans değerlerine göre anormal bulunan sinir ileti çalışması verileri

	2021	2022	p
	n (%)	n (%)	
Medyan Duysal Sinir	1 (1,6)	1 (1,6)	
Amplitüd	0 (0)	0 (0)	
İleti hızı	1 (1,6)	1 (1,6)	1,000
Ulnar Duysal Sinir	2 (3,2)	1 (1,6)	
Amplitüd	1 (1,6)	0 (0)	1,000
İleti hızı	1 (1,6)	1 (1,6)	1,000
Radyal Süperfisyal Duysal Sinir	6 (9,5)	1 (1,6)	
Amplitüd	0 (0)	0 (0)	
İleti hızı	6 (9,5)	1 (1,6)	0,125
Sural Sinir	4 (6,4)	3 (4,8)	
Amplitüd	0 (0)	0 (0)	
İleti hızı	1 (1,6)	1 (1,6)	1,000
Sural/Radyal Süp. Duysal Amp. Oranı	3 (4,8)	2 (3,2)	1,000
Süperfisyal Peroneal Sinir	0 (0)	1 (1,6)	
Amplitüd	0 (0)	1 (1,6)	1,000
İleti hızı	0 (0)	0 (0)	
Medyal Plantar Sinir	2 (3,2)	1 (1,6)	
Medyal Plantar Amplitüd	1 (1,6)	1 (1,6)	1,000
Medyal Plantar İleti Hızı	1 (1,6)	0 (0)	1,000
Medyan Motor Sinir	7 (11,1)	10 (16,2)	
Latans	0 (0)	0 (0)	
Amplitüd	0 (0)	0 (0)	
İleti hızı	0 (0)	1 (1,6)	1,000
F minimum latansı	4 (6,3)	5 (8,1)	1,000
F persistansı	3 (4,8)	5 (8,1)	0,687
Ulnar Motor Sinir	7 (11,1)	11 (17,7)	
Latans	2 (3,2)	0 (0)	0,500
Amplitüd	0 (0)	0 (0)	
İleti hızı	1 (1,6)	0 (0)	1,000
F minimum latansı	3 (4,8)	6 (9,7)	0,250
F persistansı	2 (3,2)	6 (9,7)	0,125
Peroneal Motor Sinir	28 (44,4)	27 (42,9)	
Latans	0 (0)	4 (6,5)	0,125
Amplitüd	0 (0)	0 (0)	
İleti hızı	0 (0)	0 (0)	
F minimum latansı	19 (30,2)	19 (30,6)	1,000
F persistansı	24 (38,1)	20 (32,3)	0,424
Tibial Motor Sinir	9 (14,3)	17 (27,4)	
Latans	0 (0)	2 (3,2)	0,500
Amplitüd	0 (0)	0 (0)	
İleti hızı	1 (1,6)	2 (3,2)	1,000
F minimum latansı	7 (11,1)	12 (19,4)	0,180

F persistansı	1 (1,6)	3 (4,8)	0,500
---------------	---------	---------	-------

*Mc Nemar testi

R-R interval değişkenliği (RRIV) ortalaması 2021 yılında $29,43 \pm 11,65$ iken 2022 yılında $26,14 \pm 8,47$ bulundu. İstirahatte değerlendirilen RRVI 2022 yılında 2021 yılına kıyasla düşüktü ($p=0,024$). Shahani ve arkadaşlarının önerdiği referans değerler (131) baz alınarak hastaların RRIV değerleri yaşa göre normal/patolojik olarak kategorize edildiğinde ise 2021 yılında 13 hastanın (%21), 2022 yılında 15 hastanın (%24,6) RRIV değerleri yaşa göre düşük olarak değerlendirildi ve iki değerlendirme arasında ise anlamlı fark bulunmadı ($p=0,824$). RRIV yaşa göre patolojik olarak değerlendirilen hastaların ortalama HbA1c değerleri her iki incelemede de normal olan gruba kıyasla yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,035$ ve $p=0,005$). RRIV yaşa göre normal olan hastaların 2021 yılında ortalama HbA1c değeri $8,72 \pm 1,53$ ve RRIV yaşa göre düşük bulunan hastaların ortalama HbA1c değeri ise $9,93 \pm 2,02$ idi. RRIV 2022 yılında normal bulunan grubun HbA1c ortalaması $8,58 \pm 1,90$ iken RRIV düşük bulunan grubun HbA1c ortalaması $10,52 \pm 1,87$ idi. RRIV normal ve yaşa göre düşük bulunan gruplar arasında yaş, tanı yaşı, diyabet süresi ve kilo başına düşen toplam insülin dozları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Şekil 19’de çalışmaya katılan hastalarda yaş ile RRIV arasındaki ilişki saçılım grafiği ile gösterilmiştir.

Sempatik deri yanıtı incelemeleri 2021 ve 2022 yıllarında aynı seansta ikişer kez çalışıldı ve 2021 yılında bir hastada (%1,6) üst ve alt ekstremitelerde, 2022 yılında bir hastada üst ve alt ekstremitelerde, bir hastada da alt ekstremitede olmak üzere toplam 2 hastada (%3,2) elektriksel uyarım ile sempatik deri yanıtı elde edilemedi. Elektrik uyarısına cevaben elde edilen sempatik deri yanıtlarının en kısa latanslı olanı değerlendirmeye alındı. Latans değerleri kıyaslandığında iki değerlendirme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 10: Otonom testlerin 2021 ve 2022 yılları arasında karşılaştırılması

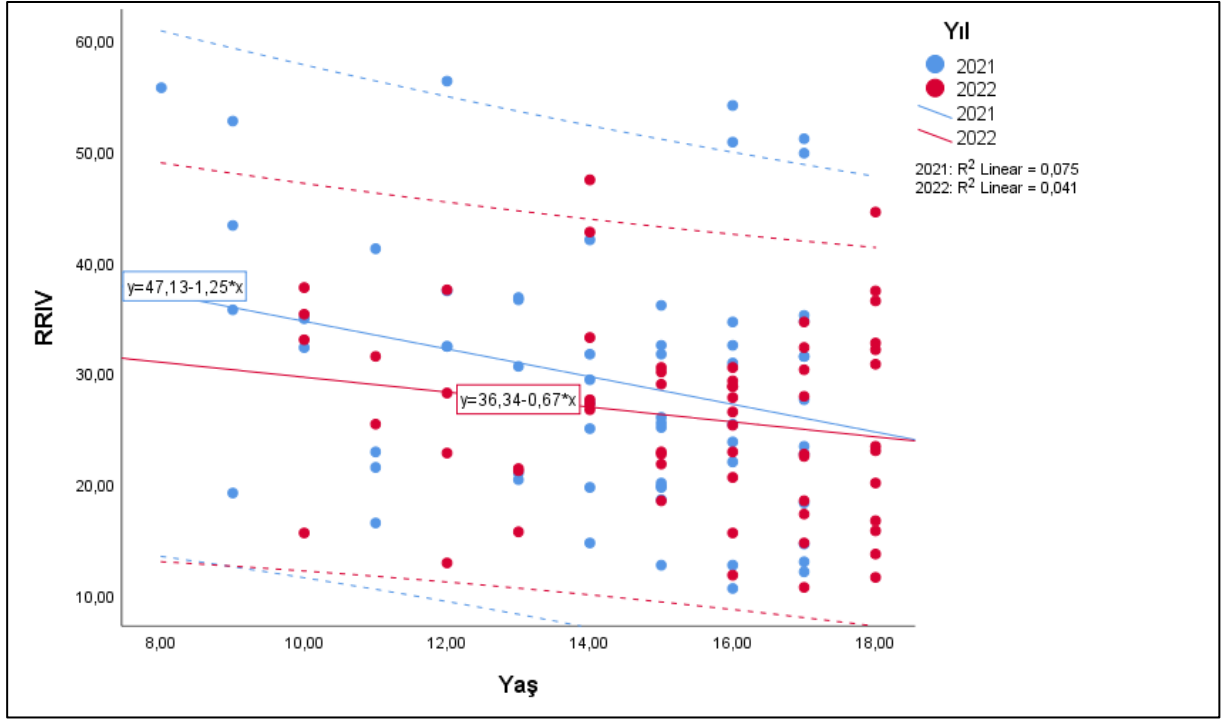
	2021		2022		p
	Ortalama $\pm$ SS, n	Ortanca (min.- maks.), %	Ortalama $\pm$ SS, n	Ortanca (min.- maks.), %	
RRIV (%)	29,43 $\pm$ 11,65	27,60 (10,60 - 56,30)	26,14 $\pm$ 8,47	26,70 (10,70- 47,40)	0,024¹
RRIV (normal/patolojik)					
Yaşa göre normal	49	%79	46	%75,4	0,824 ³
Yaşa göre patolojik	13	%21	15	%24,6	
SSR Latansı (ms)					
Üst ekstremitte *	1440,27 $\pm$ 332,25	1472,50 (354,00- 2109,00)	1480,92 $\pm$ 217,39	1501,50 (927,00- 2219,00)	0,344 ¹
Alt ekstremitte *	1960,39 $\pm$ 433,38	1985,00 (659,00- 2870,00)	2033,92 $\pm$ 294,17	2027,00 (1343,00- 3201,00)	0,862 ²
SSR (normal/patolojik)					

SSR normal	61	%98,4	60	%96,8	1,000 ³
SSR patolojik	1	%1,6	2	%3,2	

¹Eşli iki örnek t testi, ²Wilcoxon testi, ³McNemar testi,

*hastada aynı yıl yapılan iki ölçümden daha kısa olan latans değeri

RRIV: istirahat R-R interval değişkenliği, SSR: sempatik deri yanıtı



Şekil 19: Yaş ile RRIV arasındaki ilişkinin saçılım grafiği ile gösterimi

($r_{2021} = -0,273$; $p = 0,032$ / $r_{2022} = -0,201$; $p = 0,120$)

RRIV: R-R interval değişkenliği

B. COMPASS 31 TOPLAM SKORU NORMAL VE PATOLOJİK OLARAK DEĞERLENDİRİLEN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPASS 31 sorgulamasında elde edilen toplam skorların Singh ve arkadaşlarının kesme değeri (131) olarak önerdikleri (%77,8 duyarlılık ve %71,1 özgüllük) 28,67 kesme değeri alındığında 2021 ve 2022 yıllarında 6 hastanın COMPASS 31 toplam skorları patolojik olarak değerlendirildi. Belirlenen COMPASS 31 toplam skoru normal ve COMPASS 31 toplam skoru patolojik olan gruplar arasında aynı yıl elektrofizyolojik incelemede istirahat R-RIV, üst ve alt ekstremitelerde değerlendirilen sempatik deri yanıtları latansları karşılaştırıldı. COMPASS 31 toplam skoru patolojik olarak değerlendirilen grubun 2021 yılındaki RRIV,

normal olarak değerlendirilen gruba kıyasla daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İki bin yirmi bir ve 2022 yıllarındaki her iki değerlendirmede de gruplar arasında SSR latansları ve RRIV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 11). Ayrıca RRIV ile COMPASS 31 toplam skoru ve alt grup skorları arasındaki ilişkiyi incelemek amacı ile yapılan korelasyon analizinde COMPASS 31 skorları ile istirahatle ölçülen RRIV arasında 2021 ve 2022 yılında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12).

İlk değerlendirmede duysal ve motor sinir ileti incelemelerinde uyarı şiddeti, latans, amplitüd ve siniri ileti hızı, F dalgası uyarı şiddeti, F minimum latansı ve F dalgası persistansı açısından COMPASS 31 toplam skoruna göre patolojik grup ile normal grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). İkinci incelemede ise yalnızca medyal plantar/sural DSAP amplitüd oranı ile COMPASS 31 toplam skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,040$). COMPASS 31 toplam skoru normal olarak değerlendirilen grupta medyal plantar/sural DSAP amplitüd oranı ortalama $0,21\pm0,09$ iken COMPASS 31 toplam skoru patolojik olarak değerlendirilen grupta bu oranın $0,14\pm0,08$ olduğu belirlendi.

Tablo 11: COMPASS 31 toplam skoruna göre normal ve patolojik olarak değerlendirilen gruplar arasında RRIV ve SSR latanslarının karşılaştırması

COMPASS 31 Toplam Skor					
	Normal (<28,67)		Patolojik (>28,67)		p
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min.- maks.)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min.- maks.)	
RRIV (%)	30 $\pm$ 12	30,9 (10,6- 56,3)	24,4 $\pm$ 6,7	24,8 (14,7- 31,5)	0,260 ²
SSR Latans (ms)*					
2021 Üst ekstremité	1436,6 $\pm$ 330,4	1471,5 (354- 2109)	1385,2 $\pm$ 365,5	1439(764- 1712)	0,741 ²
Alt ekstremité	1974,4 $\pm$ 447,6	1984 (659- 3172)	2124,2 $\pm$ 643,7	2213 (1110- 2870)	0,324 ¹
RRIV (%)	26 $\pm$ 8,8	26,7 (10,7- 47,4)	26,4 $\pm$ 6,1	25,3 (18,5- 37,7)	0,925 ²
SSR Latans (ms) *					
2022 Üst ekstremité	1493 $\pm$ 207	1508 (1075-2219)	1437,1 $\pm$ 259	1488 (927-1729)	0,517 ²
Alt ekstremité	2039,4 $\pm$ 300	2033,5 (1343-3201)	1998,1 $\pm$ 260	1968 (1543-2345)	0,730 ²

¹ Mann Whitney U testi, ² Bağımsız örnekler t testi

* hastada aynı yıl yapılan iki ölçümden daha kısa olan latans değeri

RRIV: R-R interval değişkenliği; SSR: sempatik deri yanıtı

Tablo 12: COMPASS 31 toplam skoru ve alt grup skorları ile RRIV korelasyon analizi

	RRIV 2021		RRIV 2022	
	r	p	r	p
COMPASS 31 Toplam Skor	-0,109	0,403	-0,125	0,341
Ortostatik	-0,024	0,855	-0,081	0,539
Vazomotor	0,009	0,943	0,011	0,932
Sekretomotor	-0,12	0,356	-0,052	0,69
Gastrointestinal	-0,04	0,758	-0,087	0,51
Mesane	0,066	0,613	0,116	0,376
Pupilmotor	-0,177	0,172	0,055	0,677

r: Spearman's korelasyon katsayısı

İlk değerlendirmede COMPASS 31 toplam skorları patolojik olarak değerlendirilen grubun diabetes mellitus tanısı sırasındaki yaşı normal olarak değerlendirilen gruba göre daha düşük ($p=0,02$), diyabet süresi ise daha uzun ($p=0,001$) bulundu. COMPASS 31 toplam skoru patolojik olarak değerlendirilen grubun tanı sırasındaki yaşı $3,1 \pm 1,9$ yıl ve diyabet süresi $13 \pm 2,2$ yıl iken COMPASS 31 toplam skoru normal olarak değerlendirilen grubun diabetes mellitus tanısını sırasındaki yaşı $7,5 \pm 3,3$ yıl ve diyabet süresi $7 \pm 3,4$ yıldır. İnceleme sırasındaki yaşları arasında ise iki grup arasında fark saptanmadı ($p=0,413$). İkinci değerlendirme sırasında ise COMPASS 31 toplam skoru normal ve patolojik olarak değerlendirilen gruplar arasında diabetes mellitus tanısı sırasındaki yaş ve diyabet süreleri benzerdi (sırası ile $p=0,184$ ve $p=0,158$).

DNS skorları COMPASS 31 skoru patolojik olarak değerlendirilen grupta 2021 ve 2022 (sırası ile $p=0,004$ ve $p<0,001$) yıllarında yüksek bulundu. İlk değerlendirmede COMPASS 31 normal olan grupta DNS ortalaması $0,2 \pm 0,5$ iken, patolojik olan grupta DNS ortalaması $1,2 \pm 1,2$ saptandı. İkinci değerlendirmede ise COMPASS 31 normal olan grubun DNS skoru ortalaması $0,2 \pm 0,5$ iken COMPASS 31 patolojik olan grubun DNS skoru ortalaması $1,1 \pm 0,9$ bulundu.

İki bin yirmi bir yılında COMPASS 31 patolojik olan grubun kiloya düşen bolus insülin dozu ve toplam insülin dozu COMPASS 31 normal olan gruba göre yüksek (sırası ile $p=0,039$ ve $p=0,019$) bulunurken 2022 yılında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

İki bin yirmi bir ve 2022 yılında COMPASS 31 toplam skoru normal ve patolojik olarak değerlendirilen gruplar arasında yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi standart sapma skorları, bazal insülin dozu, HbA1c, trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL serum düzeyleri, trigliserid/HDL, total kolesterol/HDL ve LDL/HDL oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 13).

Tablo 13: COMPASS 31 toplam skoruna göre normal ve patolojik olarak değerlendirilen gruplar arasında klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması

COMPASS 31 Toplam Skor					
	Normal (<28,67)		Patolojik (>28,67)		p
	Ortalama±SS	Ortanca (min.- maks.)	Ortalama±SS	Ortanca (min.- maks.)	
Yaşı	14,1 ± 2,6	15 (8 - 17)	15,2 ± 1,7	15 (13 - 17)	0,413 ¹
Tanı yaşı	7,5 ± 3,3	7,7 (0,8 - 13,5)	3,1 ± 1,9	3,2 (0,7 - 5,8)	0,020 ²
Diyabet Süresi (Yıl)	7 ± 3,4	6,8 (2,1 - 16,4)	13 ± 2,2	12,4 (11 - 17,2)	0,001 ¹
Boy (SDS)	-0,1 ± 1,2	-0,2 (-3,6 - 2,7)	-0,6 ± 1	-0,4 (-1,8 - 0,4)	0,405 ²
Ağırlık (SDS)	-0,3 ± 1,1	-0,3 (-3 - 2,4)	-0,9 ± 1,2	-0,6 (-2,6 - 0,7)	0,222 ²
VKI (SDS)	-0,2 ± 1,1	-0,5 (-3,5 - 2,4)	-0,8 ± 1,6	-0,3 (-2,7 - 0,7)	0,296 ²
Zayıf-Normal % (n)	%91,1 (51)		%100 (6)		
Obez -Fazla kilolu % (n)	%8,9 (5)				
DNS	0,2 ± 0,5	0 (0 - 2)	1,2 ± 1,2	1 (0 - 3)	0,004 ¹
Bolus insülin dozu (ünite/kg)	0,6 ± 0,2	0,5 (0,1 - 1,3)	0,8 ± 0,2	0,8 (0,6 - 1)	0,039 ²
Bazal insülin dozu (ünite/kg)	0,5 ± 0,2	0,4 (0,2 - 1,3)	0,7 ± 0,4	0,6 (0,3 - 1,2)	0,243 ¹
Toplam insülin dozu (ünite/kg)	1,1 ± 0,4	1,1 (0,3 - 1,9)	1,5 ± 0,4	1,5 (0,9 - 2,1)	0,019 ²
Son ölçülen HbA1c (%)	9,2 ± 2	8,9 (5,9 - 14,3)	9,1 ± 1,2	8,7 (8,2 - 11,5)	0,934 ¹
Ortalama Hba1C (%)	9 ± 1,7	8,7 (6,2 - 13,8)	9 ± 1,4	8,6 (7,9 - 11,7)	0,924 ¹
İyi glisemik kontrol % (n)	%7,1 (4)		%0 (0)		
Orta glisemik kontrol % (n)	%50 (28)		%66,7 (4)		
Kötü glisemik kontrol % (n)	%42,9 (24)		%33,3 (2)		
Trigliserid (mg/dL)	98,7 ± 70,7	83,1 (34,8 - 400)	109,1 ± 28,3	120,3 (71 - 140,1)	0,153 ¹
Total kolesterol (mg/dL)	184,3 ± 50,1	174 (124 - 355)	179 ± 29,9	183 (139 - 213)	0,858 ¹
LDL (mg/dL)	107,4 ± 43,7	96 (57 - 262)	105,3 ± 21,9	100,5 (76 - 136)	0,666 ¹
HDL (mg/dL)	59 ± 13	56,3 (35 - 93,9)	58,2 ± 13,3	58,5 (40,9 - 80,2)	0,981 ¹
Trigliserid/HDL	1,8 ± 1,5	1,4 (0,5 - 8,1)	1,9 ± 0,5	1,9 (1,2 - 2,8)	0,245 ¹
Total kolesterol/HDL	3,3 ± 1,3	2,8 (1,9 - 7,8)	3,2 ± 0,8	3,1 (2,4 - 4,3)	0,759 ¹
LDL/HDL	2 ± 1	1,6 (0,8 - 5,7)	1,9 ± 0,6	1,9 (1,2 - 2,8)	0,749 ¹
Mikroalbuminüri % (n)	%12,7 (7)		%0 (0)		
Retinopati % (n)	%0 (0)		%1,8 (1)		
Yaşı	15,2 ± 2,6	16 (9 - 18)	15,1 ± 2,6	16 (10 - 18)	0,907 ¹
Tanı yaşı	7,2 ± 3,4	7,4 (0,7 - 13,5)	5,3 ± 3	5,6 (1,3 - 9)	0,184 ²
Diyabet Süresi (Yıl)	8,4 ± 3,8	8,1 (3,1 - 18,1)	10,5 ± 3,1	11,7 (5,5 - 13,6)	0,158 ²
Boy (SDS)	-0,2 ± 1,1	0,1 (-3,4 - 2,7)	-0,3 ± 0,8	-0,6 (-1 - 1,1)	0,858 ²
Ağırlık (SDS)	-0,3 ± 1,2	-0,4 (-3 - 2,9)	-0,5 ± 0,8	-0,4 (-1,3 - 0,7)	0,751 ²
VKI (SDS)	-0,3 ± 1,3	-0,2 (-3,9 - 2,4)	-0,4 ± 0,8	-0,4 (-1,1 - 0,5)	0,842 ²
Zayıf-Normal % (n)	%83,6 (46)		%100 (6)		
Obez -Fazla kilolu % (n)	%16,4 (9)		%0 (0)		
DNS	0,2 ± 0,5	0 (0 - 2)	1,1 ± 0,9	1 (0 - 3)	<0,001 ¹
Bolus insülin dozu (ünite/kg)	0,6 ± 0,2	0,6 (0,2 - 1,1)	0,7 ± 0,3	0,6 (0,5 - 1,2)	0,184 ²

Bazal insülin dozu (ünite/kg)	0,5 ± 0,3	0,5 (0,2 - 2,1)	0,7 ± 0,4	0,7 (0,2 - 1,1)	0,397 ¹
Toplam insülin dozu (ünite/kg)	1,1 ± 0,4	1,1 (0,3 - 2,6)	1,4 ± 0,6	1,3 (0,8 - 2,2)	0,265 ¹
Son ölçülen HbA1c (%)	9,4 ± 2	8,8 (6,4 - 14,8)	8,9 ± 1,4	8,7 (7,2 - 10,9)	0,586 ¹
Ortalama HbA1C (%)	9,5 ± 2	9 (6,3 - 14,8)	8,6 ± 1,2	8,3 (7,2 - 10,4)	0,321 ¹
İyi glisemik kontrol % (n)	%7,3 (4)		%0 (0)		
Orta glisemik kontrol % (n)	%41,8 (23)		%66,7 (4)		
Kötü glisemik kontrol % (n)	%50,9 (28)		%33,3 (2)		
Trigliserid (mg/dL)	96,1 ± 62,6	79,5 (31,6 - 331,1)	75,2 ± 25,3	62,9 (57,3 - 119,2)	0,622 ¹
Total kolesterol (mg/dL)	183,6 ± 53,7	170,4 (119,4 - 385,7)	162 ± 23,1	153,1 (137,4 - 193,8)	0,511
LDL (mg/dL)	109,2 ± 47,9	101 (53 - 291)	92 ± 22,5	82 (70 - 123)	0,535 ¹
HDL (mg/dL)	56,8 ± 13,7	53,8 (37,2 - 95,9)	56,4 ± 11,4	51 (47,9 - 75)	0,880 ¹
Trigliserid/HDL	1,9 ± 1,6	1,4 (0,4 - 8,9)	1,4 ± 0,6	1,3 (0,8 - 2,3)	0,696 ¹
Total kolesterol/HDL	3,4 ± 1,2	3 (1,9 - 7,1)	2,9 ± 0,6	3 (2 - 3,5)	0,757 ¹
LDL/HDL	2,1 ± 1	1,7 (0,8 - 5,3)	1,7 ± 0,5	1,7 (0,9 - 2,1)	0,615 ¹
Mikroalbuminüri % (n)	%10,9 (6)		%16,7 (1)		
Retinopati % (n)	%1,8 (1)		%0 (0)		

¹ Mann Whitney U testi, ² Bağımsız örnekler t testi

VKI: Vücut kitle indeksi; HbA1c: Hemogloblin A1c (glikozile hemogloblin); LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; DNS: Diyabetik Nöropati Semptom Skoru

C. İLK DEĞERLENDİRMEDE POLİNÖROPATİ OLABİLECEĞİ ÖNGÖRÜLEN VE POLİNÖROPATİ OLMADIĞI ÖNGÖRÜLEN GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

İlk değerlendirmeler 2021 yılında 63 hastada DNS ile en az bir semptom bildiren ve/veya nörolojik muayene ile polinöropatiye atfedilebilecek eldiven-çorap tarzı duyu kusuru, ekstremitelerde distallerinde vibrasyon duyusunda azalma, hipoaktif/kayıp aşıl refleksi veya distal zaaf bulgularından en az biri bulunan hastaların polinöropati olabileceği öngörülerek sınıflama gerçekleştirildi. En az bir semptom ve/veya bulgu olan hastalar “PNP var” grubuna, diğer hastalar da “PNP yok” grubuna dahil edildi. Bir hasta nörolojik muayeneye iş birliği kuramadığı ve DNS formundaki soruları anlayamadığı için, bir hasta da bir yıl sonraki değerlendirmeye onam vermediği için analizden çıkarıldı. Otuz hastada en az bir semptom ya da bulgu olması nedeni ile polinöropati olabileceği öngörüldü, 31 hastanın ise polinöropati ile ilişkilendirilebilecek semptom ya da bulgusu yoktu.

İlk değerlendirmede “PNP var” grubunun yaş ortalaması $14,9 \pm 2,1$ iken “PNP yok” grubunun ortalama yaşı $13,5 \pm 2,8$ idi, gruplar arasındaki yaş ortalamalarının farkı istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu ($p=0,049$). Diabetes mellitus tanısı sırasındaki yaş ve diyabet sürelerinde gruplar arasında fark saptanmadı. Yıllık büyüme hızı “PNP yok” grubunda $3,01 \pm 2,76$ cm/yıl iken “PNP var” grubunda $2,15 \pm 3,84$ cm yıl idi ve gruplar arasındaki fark

istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,042$) bulunmakla birlikte 14 yaş altındaki hastalar için hesaplanan büyüme hızı SDS'leri arasında fark yoktu, bu nedenle yıllık büyüme hızında saptanan farkın “*PNP yok*” grubundaki hastaların ortalama yaşlarının daha düşük olması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Boy, ağırlık, VKI SDS'leri açısından da gruplar arasında fark gözlenmedi. “*PNP var*” grubunda 2 (%6,7), “*PNP yok*” grubunda ise 3 (%9,3) hasta fazla kilolu veya obezdi.

“*PNP yok*” grubundaki hastaların üçü (%15,5), “*PNP var*” grubundaki hastaların ise biri (%3,3) prepubertal dönemdeydi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımları farklılık göstermiyordu.

“*PNP var*” grubunda kiloya düşen toplam insülin dozu $1,23 \pm 0,38$ ünite/kg, “*PNP yok*” grubun ise $1,01 \pm 0,4$ ünite/kg idi, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kiloya düşen kısa ve uzun etkili insülin dozları arasında ise fark saptanmadı. Hastaların inceleme öncesindeki üç ay içerisinde son ölçülen HbA1c ve son 1 yıldaki HbA1c ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında fark saptanmadı. “*PNP var*” grubundaki 14 hasta (%46,7), “*PNP yok*” grubundaki 12 hasta (%37,5) kötü glikemik kontrollüydü ($HbA1c \geq 9$).

Polinöropati olabileceği öngörülen grupta 6 hastada (%20), polinöropati olmayan grupta ise 1 hastada (3,1) mikroalbuminüri saptandı, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,040$). Retinopatisi olan tek hasta da polinöropati olabileceği öngörülen gruptaydı.

“*PNP var*” grubunda serum HDL düzeyleri diğer gruba kıyasla daha düşük iken LDL/HDL oranı ise bu grupta daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,022$ ve $p=0,038$). “*PNP var*” grubundaki hastaların serum HDL düzeyi $54,98 \pm 11,95$ mg/dL ve LDL/HDL oranı $2,22 \pm 1,14$ iken, “*PNP yok*” grubundaki hastaların serum HDL düzeyi $62,7 \pm 12,89$ mg/dL, LDL/HDL oranı ise $1,7 \pm 0,82$ bulundu. Serum trigliserid, total kolesterol ve LDL düzeyleri ile trigliserid/HDL ve total kolesterol/HDL oranlarında gruplar arasında fark saptanmadı.

Gruplar arasında serum TSH ve sT4 düzeyleri, vitamin B12 ve D vitamini düzeyleri, komorbid hastalığı ve otoimmün tiroidit öyküsü olan hasta sayıları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

COMPASS 31 toplam skoru “*PNP var*” grubunda ortalama $13,1 \pm 11,8$ iken “*PNP yok*” grubunda $6,5 \pm 8,2$ idi. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. COMPASS 31 toplam skoru için daha önceki bölümlerde bahsedilen, 28,67 puan olarak belirlenen kesme değeri kullanılarak COMPASS 31 toplam skorları normal ve patolojik olarak ayrıldığında skoru “*PNP var*” grubunda 5 hastada (%16,7), “*PNP yok*” grubunda 1 hastada (%3,2) patolojik değerler saptandı. Ayrıca COMPASS 31 alt grup skorlarından vazomotor ve sekretomotor alt grup skorları da “*PNP var*” grubunda diğer gruba kıyasla yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,034$ ve $p=0,037$) (Tablo 14).

“*PNP var*” grubunun ortalama medyal plantar DSAP uyarı şiddeti $57,5 \pm 17,8$ mA iken “*PNP yok*” grubunun uyarı şiddeti ise $48 \pm 19,1$ mA idi, gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,025$).

Otonom testlerin iki grup arasındaki karşılaştırılması ile RRIV “*PNP var*” grubunda ortalama $25,8 \pm 10,7$ “*PNP yok*” grubunda ise ortalama $33 \pm 11,5$ idi. “*PNP var*” grubunun RRIV ortalaması “*PNP yok*” grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,014$). “*PNP var*” grubunda 10 hastada ($33,3\%$) yaşa göre RRIV düşük bulunurken diğer grupta 3 hastada ($9,7\%$) yaşa göre RRIV düşük bulundu ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,024$). Sempatik deri yanıtları değerlendirildiğinde ise “*PNP var*” grubunda bir hastada elektriksel uyarım ile üst ve alt ekstremitelerde sempatik deri yanıtının kaydedilemediği, ayrıca bu grubun üst ve alt ekstremitelerde sempatik deri yanıtı latanslarının “*PNP yok*” grubuna kıyasla daha uzun olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (sırası ile $p=0,005$ ve $p=0,010$). “*PNP var*” grubunun üst ekstremitelerde sempatik deri yanıtı latansı $1554,1 \pm 247,4$ ms, alt ekstremitelerde sempatik deri yanıtı latansı ise $2151,9 \pm 458,5$ ms iken “*PNP yok*” grubunun üst ekstremitelerde sempatik deri yanıtı latansı $1322,4 \pm 360,1$ ms ve alt ekstremitelerde sempatik deri yanıtı latansı $1837 \pm 416,8$ ms idi.

“*PNP var*” grubunun medyan motor uyarı şiddeti ($p=0,003$) ve medyan F yanıtı uyarı şiddeti ($p=0,010$) “*PNP yok*” grubuna kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Yine “*PNP var*” grubunun ulnar BKAP amplitüdü ($p=0,010$) de yüksekti.

Medyan, ulnar, radyal süperfisyal, sural ve süperfisyal peroneal DSAP uyarı şiddeti, pik latansı, amplitüdü ve ileti hızları, medyal plantar DSAP pik latansı, amplitüd ve ileti hızı, sural/radyal süperfisyal, medyal plantar/medyan, medyal plantar/radyal süperfisyal ve medyal plantar/sural DSAP amplitüd oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tibial ve peroneal BKAP uyarı şiddeti, distal latans, amplitüd ve ileti hızları, F yanıtı uyarı şiddeti, F minimum latansı ve F yanıtı persistansında gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Medyan BKAP distal latansı, amplitüd, ileti hızı, F minimum latansı ve F persistansı; ulnar motor ve F yanıtı uyarı şiddeti, distal latans, ileti hızı, F minimum latansı ve F persistansı değerlerinde polinöropati olabileceği öngörülen ve polinöropati olmadığı öngörülen gruplar arasında fark yoktu (Tablo 15).

Tablo 14: İlk değerlendirme ile (2021) polinöropati olabileceği öngörülen ve polinöropati olmadığı öngörülen grupların klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırması

	Polinöropati yok (n=31)		Polinöropati var (n=30)		p
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	
Yaş (yıl)	13,5 ± 2,8	14 (8 - 17)	14,9 ± 2,1	15 (9 - 17)	0,049²
Cinsiyet (kadın) %, (n)	%45,2 (14)		%53,3 (16)		0,611 ³
Tanı yaşı	7,02 ± 3,46	6,38 (0,84 - 13,45)	7,19 ± 3,47	7,65 (0,74 - 13,19)	0,848 ¹
Diyabet süresi (yıl)	7 ± 3,6	6,1 (2,2 - 16,4)	8,2 ± 3,9	8,2 (2,1 - 17,2)	0,159 ²
Boy (SDS)	0,08 ± 1,32	0,19 (-2,71 - 2,67)	-0,47 ± 0,96	-0,31 (-3,59 - 1,13)	0,069 ²
Ağırlık (SDS)	-0,19 ± 1,23	-0,28 (-2,61 - 2,37)	-0,49 ± 1,07	-0,43 (-3,02 - 2,2)	0,300 ¹
VKI (SDS)	-0,25 ± 1,21	-0,49 (-2,68 - 2,39)	-0,3 ± 1,19	-0,3 (-3,49 - 1,99)	0,882 ¹
Zayıf -Normal %, (n)	%90,7 (29)		%93,3 (28)		
Fazla kilolu-Obez %, (n)	%9,3 (3)		%6,7 (2)		
Boy kısalığı (< -2 SDS) %, (n)	%6,3 (2)		%3,3 (1)		
Büyüme hızı (SDS) ‡	-0,81 ± 1,46	-0,84 (-2,82 - 2,06)	0,23 ± 4,84	1,28 (-6,16 - 4,52)	0,700 ¹
Büyüme hızı (cm/yıl)	3,01 ± 2,76	3,02 (0 - 11,52)	2,15 ± 3,84	0,94 (0 - 19,45)	0,042²
Puberte (Postpubertal) %, (n)	%87,5 (28)		%96,7 (29)		
COMPASS 31 Toplam skor	6,5 ± 8,2	2,8 (0 - 28,9)	13,1 ± 11,8	10,6 (0 - 46,6)	0,007²
COMPASS 31 patolojik %, (n)	%3,2 (1)		%16,7 (5)		
COMPASS 31 Ortostatik	2,3 ± 5,5	0 (0 - 20)	6 ± 9,2	0 (0 - 28)	0,076 ²
COMPASS 31 Vazomotor	0 ± 0	0 (0 - 0)	0,3 ± 0,9	0 (0 - 4,2)	0,034²
COMPASS 31 Sekretomotor	1,1 ± 2,5	0 (0 - 8,6)	2,2 ± 2,7	1,1 (0 - 8,6)	0,037²
COMPASS 31 Gastrointestinal	1,9 ± 2,2	0,9 (0 - 8)	3,3 ± 2,9	2,7 (0 - 9,8)	0,064 ²
COMPASS 31 Mesane	0,3 ± 0,9	0 (0 - 4,4)	0,3 ± 0,6	0 (0 - 2,2)	0,918 ²
COMPASS 31 Pupilomotor	0,8 ± 1	0,3 (0 - 2,7)	1,1 ± 0,9	1 (0 - 3)	0,124 ²
Bolus insülin dozu (ünite/kg)	0,54 ± 0,27	0,53 (0,13 - 1,33)	0,66 ± 0,21	0,68 (0,3 - 1,05)	0,058 ¹
Bazal insülin dozu (ünite/kg)	0,47 ± 0,22	0,44 (0,15 - 1,33)	0,57 ± 0,26	0,5 (0,2 - 1,15)	0,139 ²
Toplam insülin dozu (ünite/kg)	1,01 ± 0,4	1,01 (0,31 - 1,93)	1,23 ± 0,38	1,2 (0,6 - 2,09)	0,029¹
HbA1c (son ölçülen değer)* (%)	9,21 ± 1,74	8,85 (6,2 - 14,3)	9,15 ± 2,18	8,6 (5,9 - 13,7)	0,597 ²
Ortalama HbA1c** (%)	8,84 ± 1,42	8,67 (6,2 - 12,8)	9,16 ± 1,93	8,72 (6,73 - 13,76)	0,811 ²
İyi glisemik kontrol %, (n)	%3,1 (1)		%10 (3)		
Orta glisemik kontrol %, (n)	%59,4 (19)		%43,3 (13)		
Kötü glisemik kontrol %, (n)	%37,5 (12)		%46,7 (14)		
Komorbid hastalık (hepsi) %, (n)	%40,6 (13)		%53,3 (16)		0,316 ³
Otoimmün tiroidit %, (n)	%15,6 (5)		%26,7 (8)		0,286 ³
Ötiroid %, (n)	%93,8 (30)		%83,3 (25)		
Subklinik hipotiroidi %, (n)	%6,3 (2)		%6,7 (2)		
Aşıkâr hipotiroidi %, (n)	%0 (0)		%10 (3)		
Trigliserid (mg/dL)	104,41 ± 82,84	78,7 (41,7 - 400)	94,82 ± 48,12	87,45 (34,8 - 269,3)	0,795 ²
Total kolesterol	182,79 ± 47,98	164 (136 - 355)	184,8 ± 49,3	180 (124 - 348)	0,791 ²
LDL (mg/dL)	101,31 ± 40,04	86 (57 - 262)	113,56 ± 43,66	108 (60 - 255)	0,153 ²
HDL (mg/dL)	62,7 ± 12,89	58,3 (43,5 - 93,9)	54,98 ± 11,95	54,1 (35 - 80,8)	0,022²
Trigliserid/HDL	1,82 ± 1,67	1,33 (0,57 - 8,1)	1,86 ± 1,16	1,72 (0,55 - 6,07)	0,341 ²
Total kolesterol/HDL	3,01 ± 1,04	2,67 (1,94 - 6,13)	3,52 ± 1,32	3,31 (2,15 - 7,84)	0,053 ²
LDL/HDL	1,7 ± 0,82	1,41 (0,81 - 4,53)	2,22 ± 1,14	2 (0,98 - 5,74)	0,038²

TSH (mIU/L)	2,58 ± 1,24	2,23 (1 - 5,44)	9,64 ± 32,36	2,07 (1,03 - 177,6)	0,833 ²
sT4 (pmol/L)	14,63 ± 4,72	15,6 (0,84 - 21,5)	15,6 ± 2,65	16,2 (9,1 - 20,37)	0,464 ²
B12 vitamini (pg/mL)	388,7 ± 146,9	435,2 (175 - 658)	473,4 ± 179,3	449,2 (185 - 733,6)	0,177 ¹
D vitamini (ng/mL)	18,9 ± 9,5	20,1 (5 - 39,9)	17,4 ± 7,8	18,7 (5 - 31,7)	0,527 ¹
Mikroalbüminüri %, (n)	%3,1 (1)		%20 (6)		0,040 ³
Retinopati %, (n)	%0 (0)		%3,3 (1)		

SDS: standart sapma skoru; VKI: vücut kitle endeksi; COMPASS: kompozit otonom semptom skoru; HbA1c: glikozile hemoglobin; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; TSH: tiroid uyarıcı hormon

‡ Büyüme hızı SDS 14 yaş altındaki hastalar için hesaplandı. *Elektrofizyolojik incelemeden önceki üç ay içerisindeki glikozile hemoglobin oranı; **Elektrofizyolojik incelemeden önceki son 1 yıl içerisindeki glikozile hemoglobin oranları ortalaması

¹ Bağımsız örnekler t testi, ² Mann Whitney U testi, ³ Ki kare testi

Tablo 15: İlk değerlendirme ile (2021) polinöropati olabileceği öngörülen ve polinöropati olmadığı öngörülen grupların sinir ileti incelemeleri ve otonom test verilerinin karşılaştırması

	Polinöropati yok (n=31)		Polinöropati var (n=30)		p
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	
Medyan DSAP uyarı şiddeti (mA)	18,8 ± 6,8	17,3 (8,2 - 37,2)	19,8 ± 8,1	16,7 (11,3 - 41,4)	0,800 ²
Medyan DSAP latans (ms)	2,6 ± 0,3	2,6 (2,2 - 3,4)	2,6 ± 0,2	2,6 (2,2 - 2,9)	0,551 ¹
Medyan DSAP amplitüdü (µV)	33,3 ± 11,4	32,7 (19,8 - 84,6)	34 ± 10,6	31,4 (21 - 60,2)	0,827 ²
Medyan DSAP ileti hızı (m/s)	59 ± 5,8	59,5 (46,8 - 71,9)	58,9 ± 6	58,2 (50,2 - 70,5)	0,922 ¹
Ulnar DSAP uyarı şiddeti (mA)	20,8 ± 10,8	17,2 (6 - 51,6)	20,6 ± 8,7	18,6 (8,6 - 43,8)	0,647 ²
Ulnar DSAP latans (ms)	2,3 ± 0,2	2,3 (1,8 - 2,8)	2,2 ± 0,2	2,2 (1,9 - 2,7)	0,291 ¹
Ulnar DSAP amplitüdü (µV)	18,1 ± 6,1	17 (10,6 - 37,2)	20,3 ± 6	19,7 (9,2 - 33,3)	0,105 ²
Ulnar DSAP ileti hızı (m/s)	57,1 ± 5,7	56 (48,8 - 69,8)	58,6 ± 5,3	57,5 (50 - 71,9)	0,348 ²
Radyal Süp. DSAP uyarı şiddeti (mA)	18,9 ± 7,3	18 (9,6 - 43,6)	21,4 ± 7,6	19,7 (8,6 - 43,2)	0,118 ²
Radyal Süp. DSAP latans (ms)	2,4 ± 0,3	2,5 (1,3 - 3,2)	2,4 ± 0,3	2,5 (1,7 - 3,1)	0,549 ²
Radyal Süp. DSAP amplitüdü (µV)	26,7 ± 11,2	23,4 (13,7 - 56,7)	26,6 ± 10,6	24,2 (10,3 - 64,6)	0,704 ²
Radyal Süp. DSAP ileti hızı (m/s)	57,1 ± 6,7	57,1 (45 - 71,9)	56,1 ± 7,3	54,2 (42,1 - 69,1)	0,589 ¹
Sural DSAP uyarı şiddeti (mA)	41,8 ± 19,6	38 (13,8 - 89,6)	40,8 ± 15,4	41 (14,8 - 74,2)	0,961 ²
Sural DSAP latans (ms)	3,4 ± 0,4	3,4 (2,7 - 4,2)	3,4 ± 0,4	3,4 (2,8 - 4,7)	0,468 ²
Sural DSAP amplitüdü (µV)	20,9 ± 6,3	19,9 (10,2 - 36)	23,5 ± 6,5	23,8 (13,3 - 36,8)	0,112 ¹
Sural DSAP ileti hızı (m/s)	50,1 ± 4,9	49,5 (39,1 - 61,3)	49,8 ± 4,4	49 (41,4 - 59,4)	0,798 ¹
Süp. peroneal DSAP uyarı şiddeti (mA)	42,9 ± 16,7	40,2 (16,8 - 94)	39,3 ± 13,1	37,4 (17,4 - 64)	0,468 ²
Süp. peroneal DSAP latans (ms)	3,1 ± 0,3	3,2 (2,5 - 3,7)	3,2 ± 0,2	3,2 (2,8 - 3,7)	0,125 ¹
Süp. peroneal DSAP amplitüdü (µV)	15,2 ± 6,9	13,4 (6 - 31,3)	15,9 ± 7,7	14,9 (6,3 - 36,7)	0,762 ²
Süp. peroneal DSAP ileti hızı (m/s)	48,6 ± 4,7	48 (41,1 - 63,8)	47,7 ± 4,9	46,4 (42 - 59,4)	0,231 ²
Medyal plantar DSAP uyarı şiddeti (mA)	48 ± 19,1	45,4 (15,9 - 99)	57,5 ± 17,8	58,4 (26 - 98,2)	0,025 ²
Medyal plantar DSAP latans (ms)	4,5 ± 0,5	4,5 (3,4 - 5,7)	4,8 ± 0,6	4,7 (3,8 - 7)	0,118 ²
Medyal plantar DSAP amplitüdü (µV)	4 ± 1,5	4 (0,7 - 6,8)	3,9 ± 1,6	3,5 (1,7 - 8,6)	0,531 ²
Medyal plantar DSAP ileti hızı (m/s)	46,4 ± 4,8	45,6 (40,5 - 60)	45,5 ± 3,6	46,3 (39,2 - 52,1)	0,622 ²
Sural/Radyal Süp. DSAP amplitüd oranı	0,9 ± 0,3	0,8 (0,3 - 1,6)	1 ± 0,4	0,9 (0,4 - 1,9)	0,168 ¹

Medyal plantar/Sural DSAP amplitüd oranı	0,2 ± 0,1	0,2 (0,1 - 0,3)	0,2 ± 0,1	0,1 (0,1 - 0,4)	0,139 ²
Medyal plantar/Radyal Süp. DSAP amplitüd oranı	0,2 ± 0,1	0,2 (0 - 0,3)	0,2 ± 0	0,1 (0,1 - 0,3)	0,481 ¹
Medyal plantar/Medyan DSAP amplitüd oranı	0,1 ± 0	0,1 (0 - 0,2)	0,1 ± 0	0,1 (0,1 - 0,3)	0,691 ¹
Medyan BKAP uyarı şiddeti (mA)	41,9 ± 17,7	43 (11,5 - 76)	29,2 ± 17,6	26,3 (13,3 - 99)	0,003 ²
Medyan BKAP latans (ms)	3,1 ± 0,3	3 (2,6 - 3,8)	3,1 ± 0,3	3 (2,5 - 4)	0,844 ²
Medyan BKAP amplitüdü (mV)	8,3 ± 2	8 (5,5 - 12,3)	9,3 ± 2,5	9 (5,7 - 15,5)	0,100 ¹
Medyan BKAP ileti hızı (m/s)	55,6 ± 3,7	55,3 (50,5 - 63,1)	57,4 ± 4,7	56,7 (50,3 - 68,1)	0,163 ²
Ulnar BKAP uyarı şiddeti (mA)	47,7 ± 21,1	44,3 (15,4 - 99)	39,1 ± 21,2	37,2 (7,7 - 99)	0,088 ²
Ulnar BKAP latans (ms)	2,5 ± 0,4	2,4 (1,8 - 3,3)	2,5 ± 0,4	2,4 (2,1 - 3,6)	0,893 ²
Ulnar BKAP amplitüdü (mV)	7,4 ± 1,9	7 (5,1 - 13,5)	8,5 ± 1,8	8,2 (5,4 - 12,9)	0,010 ²
Ulnar BKAP ileti hızı (m/s)	58,5 ± 6,1	58,3 (40,6 - 69,1)	57,7 ± 3,1	57,3 (51,4 - 65,4)	0,532 ¹
Peroneal BKAP uyarı şiddeti (mA)	82,2 ± 21,2	94,4 (30,2 - 99)	80,1 ± 17,4	82,5 (41 - 99,8)	0,484 ²
Peroneal BKAP latans (ms)	3,7 ± 0,7	3,6 (2,7 - 5,2)	4 ± 0,6	4 (2,7 - 5,8)	0,092 ¹
Peroneal BKAP amplitüdü (mV)	4,1 ± 1,3	3,8 (2,3 - 7,8)	3,7 ± 1,1	3,4 (2,1 - 6,8)	0,251 ²
Peroneal BKAP ileti hızı (m/s)	50,7 ± 6	49,4 (41,6 - 65,9)	49,6 ± 6,6	47,9 (40,1 - 64)	0,394 ²
Tibial BKAP uyarı şiddeti (mA)	71,4 ± 25,2	69,5 (25,6 - 99)	72,1 ± 22,7	76,5 (21,2 - 99)	0,823 ²
Tibial BKAP latans (ms)	4,3 ± 0,9	4,2 (2,1 - 6,1)	4 ± 0,7	3,8 (3 - 5,9)	0,111 ²
Tibial BKAP amplitüdü (mV)	8,4 ± 2,6	8,6 (4,4 - 14)	8,7 ± 2,3	8,8 (5,4 - 14,8)	0,631 ¹
Tibial BKAP ileti hızı (m/s)	44,2 ± 3,4	43 (38,4 - 50,8)	44,7 ± 3,2	43,7 (39,3 - 51)	0,540 ¹
Medyan F yanıtı uyarı şiddeti (mA)	44,1 ± 18,6	45,5 (11,5 - 76,4)	32,8 ± 19	29,9 (13,3 - 99)	0,010 ²
Medyan F minimum latansı (ms)	23,7 ± 2,4	23,5 (18,7 - 30,1)	24,2 ± 2,5	24,4 (18,6 - 29,3)	0,442 ¹
Medyan F persistansı (%)	93,3 ± 7,9	95 (80 - 100)	91,5 ± 12,8	95 (45 - 100)	0,946 ²
Ulnar F yanıtı uyarı şiddeti (mA)	49,2 ± 21,3	47 (15,4 - 98,8)	42,5 ± 23,2	37,9 (7,7 - 98,8)	0,251 ¹
Ulnar F minimum latansı (ms)	24,2 ± 2,6	23,7 (19,1 - 31,9)	24,9 ± 2,2	25 (20,5 - 29,9)	0,287 ¹
Ulnar F persistansı (%)	98,8 ± 2,8	100 (90 - 100)	96,2 ± 9,4	100 (55 - 100)	0,365 ²
Tibial F yanıtı uyarı şiddeti (mA)	73,9 ± 22,2	78,2 (37,6 - 98,8)	74,5 ± 19,7	76,8 (36,8 - 99)	0,970 ²
Tibial F minimum latansı (ms)	44,3 ± 5,6	44,3 (31,3 - 55,2)	44,6 ± 5,9	45,1 (25,2 - 54,4)	0,597 ²
Tibial F persistansı (%)	100 ± 0	100 (100 - 100)	96,8 ± 17,3	100 (5 - 100)	0,854 ²
Peroneal F yanıtı uyarı şiddeti (mA)	81,6 ± 20,7	94,4 (36,4 - 98,8)	80,6 ± 17,3	84,7 (41 - 98,8)	0,697 ²
Peroneal F minimum latansı (ms)	42,2 ± 6,3	41,8 (29,3 - 56)	43,8 ± 5,1	43,6 (33,8 - 56,2)	0,372 ¹
Peroneal F persistansı (%)	41,9 ± 36	37,5 (0 - 100)	40,6 ± 30,3	50 (0 - 80)	0,854 ²
RRIV (%)	33 ± 11,5	31,7 (14,6 - 56,3)	25,8 ± 10,7	23,3 (10,6 - 52,7)	0,014 ¹
Yaşa göre patolojik %, (n)	%9,7 (3)		%33,3 (10)		0,024 ³
Sempatik deri yanıtı patolojik %, (n)	%0 (0)		%3,3 (1)		0,298 ³
SSR latansı (el) (ms)	1322,4 ± 360,1	1367,5 (354 - 2000)	1554,1 ± 247,4	1523 (1130 - 2109)	0,005 ¹
SSR latansı (ayak) (ms)	1837 ± 416,8	1912 (659 - 2452)	2151,9 ± 458,5	2094 (721 - 3172)	0,010 ²

DSAP: duysal sinir aksiyon potansiyeli; BKAP: bileşik kas aksiyon potansiyeli; RRIV: R-R interval değişkenliği;

SSR: Sempatik deri yanıtı

¹ Bağımsız örnekler t testi, ² Mann Whitney U testi, ³ Ki kare testi

D. İLK DEĞERLENDİRME İLE POLİNÖROPATİ SAPTANMAYIP İKİNCİ DEĞERLENDİRMEDE POLİNÖROPATİ OLABİLECEĞİ ÖNGÖRÜLEN HASTALARIN (GRUP 2) KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK VERİLERİNİN İKİ DEĞERLENDİRME ARASINDA DEĞİŞİMLERİNİN İNCELENMESİ

İlk değerlendirmede polinöropati saptanmayan 31 hastanın 17'sinde ikinci değerlendirmede polinöropati olabileceği (Grup 2), 14 hastanın ise ikinci değerlendirme sırasında da semptom ya da polinöropatiye atfedilebilecek nörolojik muayene bulgusu olmaması nedeni ile polinöropatisi olmadığı (Grup 3) öngörüldü. İlk incelemede polinöropati olabileceği öngörülen hastalar ise Grup 1 (PNP var) olarak tanımlandı.

Grup 2'de yer alan hastaların ortalama yaşı 2021 yılında $14 \pm 2,5$ ve ortalama diyabet süresi $6,8 \pm 3,4$ yıldır. Hastaların 10'u (%58,8) erkekti.

İlk incelemede polinöropatisi yokken ikinci incelemede polinöropatisi olabileceği öngörülen hastaların 2021 ve 2022 yıllarındaki demografik, klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik incelemeleri karşılaştırıldı.

Hastaların 2022 yılında ölçülen boy, ağırlık ve vücut kitle endeksleri 2021 yılına kıyasla daha fazla olmakla birlikte boy, ağırlık ve vücut kitle endeksi standart sapma skorları her iki ölçüm arasında farklılık göstermiyordu. İki bin yirmi bir yılında bir hastanın (%5,9), 2022 yılında ise 3 hastanın (%17,6) fazla kilolu veya obez olduğu saptandı. Bir hastanın boy kısalığı olduğu görülürken hastaların büyüme hızı standart sapma skoru aynı yaştaki sağlıklı çocuklarla benzerdi (ortalama $-0,7 \pm 1,9$ SDS).

Hastaların her iki elektrofizyolojik incelemeden önceki üç ay içerisinde ölçülen HbA1c değeri her iki değerlendirme arasında farklılık göstermezken ($p=0,656$) elektrofizyolojik incelemelerin öncesindeki son bir yılın HbA1c ortalaması 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha yüksek bulundu ($p=0,046$). İlk değerlendirmede 7 hasta (%41,2), ikinci değerlendirmede ise 9 hasta (%52,9) kötü glisemik kontrollü seyretmekteydi.

Bir hastanın mikroalbuminürisi mevcuttu ve retinopatisi olan hasta yoktu. Hastaların serum trigliserid, total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri ile trigliserid/HDL, total kolesterol/HDL ve LDL/HDL oranlarında iki ölçüm arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Hastaların serum TSH düzeyleri ve serbest T4 düzeylerinde 2021 ve 2022 yılları arasında fark yoktu. İki hastanın otoimmün tiroiditi mevcuttu, 2021 yılında bunlardan biri ötiroid, diğeri subklinik hipotiroid olarak seyrederken 2022 yılında her iki hastada da subklinik hipotiroidi mevcuttu.

Hastaların COMPASS 31 toplam skoru 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha yüksekti ancak COMPASS 31 toplam skoru ve alt grup skorlarındaki iki değerlendirme arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). İlk değerlendirmede bir hastanın, ikinci değerlendirmede ise 2 hastanın COMPASS 31 toplam skoru belirlenen kesme değerden daha yüksek bulundu (Tablo 16).

Tablo 16: 2021 yılındaki ilk değerlendirmede polinöropati saptanmayıp 2022 yılındaki değerlendirmede polinöropati olabileceği öngörülen grubun iki yıl arasında klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	2021		2022		p
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	
Yaş (yıl)	14 $\pm$ 2,5	15 (8 - 17)			
Tanı yaşı	7,7 $\pm$ 3,7	8 (1,9 - 13,5)			
Diyabet süresi (yıl)	6,8 $\pm$ 3,4	6 (2,9 - 13,5)			
Cinsiyet (kadın) %, (n)	%41,2 (7)				
Boy (cm)	160 $\pm$ 12,1	162 (132 - 177)	163,2 $\pm$ 11,6	163 (135 - 180)	0,001¹
Boy (SDS)	-0,1 $\pm$ 1,1	-0,2 (-2,2 - 2,2)	-0,1 $\pm$ 1	0,2 (-2,3 - 1,5)	0,607 ¹
Ağırlık (kg)	53,1 $\pm$ 15,9	51 (29 - 99)	57,3 $\pm$ 17,1	58 (32 - 110)	0,001²
Ağırlık (SDS)	-0,3 $\pm$ 1,3	-0,7 (-2,6 - 2,4)	-0,1 $\pm$ 1,2	-0,4 (-1,6 - 2,9)	0,218 ¹
VKI	20,4 $\pm$ 4,1	19 (15,5 - 33,1)	21,2 $\pm$ 4,1	19,8 (14,6 - 34)	0,046²
VKI (SDS)	-0,3 $\pm$ 1,3	-0,6 (-2,7 - 2,4)	-0,1 $\pm$ 1,1	-0,5 (-1,9 - 2,4)	0,383 ¹
Zayıf -Normal %, (n)	%94,1 (16)		%82,4 (14)		0,500 ³
Fazla kilolu-Obez %, (n)	%5,9 (1)		%17,6 (3)		
Boy kısalığı (< -2 SDS) %, (n)	%5,9 (1)		%5,9 (1)		1,000 ³
Büyüme hızı (SDS) *	-0,7 $\pm$ 1,9	-0,8 (-2,8 - 2,1)			
Büyüme hızı (cm/yıl)	3,3 $\pm$ 3,2	3,2 (0 - 11,5)			
Puberte (Postpubertal) %, (n)	%88,2 (15)		%100 (17)		0,500 ³
Bolus insülin dozu	29,4 $\pm$ 13,2	27 (9 - 54)	30,6 $\pm$ 12,1	30 (12 - 51)	0,479 ¹
Bolus insülin dozu (ünite/kg)	0,6 $\pm$ 0,3	0,5 (0,2 - 1,3)	0,6 $\pm$ 0,2	0,6 (0,2 - 1)	0,415 ¹
Bazal insülin dozu	23 $\pm$ 9,9	22 (12 - 43)	24,5 $\pm$ 12,4	23 (11 - 60)	0,168 ²
Bazal insülin dozu (ünite/kg)	0,4 $\pm$ 0,2	0,4 (0,2 - 0,7)	0,4 $\pm$ 0,2	0,4 (0,2 - 0,9)	0,708 ¹
Toplam insülin dozu	52,4 $\pm$ 20,3	54 (21 - 94)	55,1 $\pm$ 20	51 (26 - 90)	0,200 ¹
Toplam insülin dozu (ünite/kg)	1 $\pm$ 0,4	1,1 (0,3 - 1,8)	1 $\pm$ 0,3	1 (0,3 - 1,4)	0,362 ¹
HbA1c (son ölçülen değer) (%)	9,5 $\pm$ 2,1	9,2 (6,2 - 14,3)	9,3 $\pm$ 2,1	9,2 (6,4 - 14)	0,656 ¹
HbA1c (son 1 yılın ortalaması) (%)	8,9 $\pm$ 1,5	8,7 (6,2 - 12,8)	9,5 $\pm$ 2,1	9,2 (6,3 - 14)	0,046¹
İyi glisemik kontrol (HbA1c< %7) %, (n)	%5,9 (1)		%11,8 (2)		0,625 ³
Orta glisemik kontrol (HbA1c= %7-9) %, (n)	%52,9 (9)		%35,3 (6)		
Kötü glisemik kontrol (HbA1c $\geq$ %9) %, (n)	%41,2 (7)		%52,9 (9)		
Trigliserid (mg/dL)	96,7 $\pm$ 74,8	78,7 (41,7 - 373,4)	95,1 $\pm$ 86,2	64,7 (36,3 - 331,1)	0,113 ²
Total kolesterol	178,7 $\pm$ 40,8	163 (136 - 258,2)	170,2 $\pm$ 38,1	153,1 (119,4 - 237,2)	0,408 ²
LDL (mg/dL)	100,2 $\pm$ 34,1	86 (57 - 160)	97,9 $\pm$ 38,7	79 (54 - 176)	0,679 ²

HDL (mg/dL)	60,8 ± 10,9	58,3 (43,5 - 88,5)	57,2 ± 11,9	55,6 (37,3 - 79,9)	0,163 ²
Trigliserid/HDL	1,7 ± 1,7	1,3 (0,6 - 8,1)	1,9 ± 2,2	1,3 (0,6 - 8,9)	0,523 ²
Total kolesterol/HDL	3,1 ± 1	2,7 (1,9 - 5,6)	3,1 ± 1,2	2,9 (2 - 6,3)	0,079 ²
LDL/HDL	1,7 ± 0,8	1,6 (0,8 - 3,3)	1,8 ± 1	1,6 (0,9 - 4,3)	0,266 ²
TSH (mIU/L)	2,7 ± 1,3	2,4 (1 - 5,1)	2,7 ± 2,4	2 (0,6 - 9,1)	0,408 ²
sT4 (pmol/L)	14,5 ± 5,3	15,2 (1,1 - 21,5)	15 ± 4,3	16 (1 - 19)	0,959 ²
Mikroalbüminüri %, (n)	%5,9 (1)				
Retinopati %, (n)	%0 (0)				
Otoimmün tiroidit %, (n)	%11,8 (2)		%11,8 (2)		
Ötiroid %, (n)	1		0		
Subklinik hipotiroidi, n	1		2		
Aşikâr hipotiroidi, n	0		0		
Komorbid hastalık (tümü) %, (n)	%35,3 (6)		%41,2 (7)		1,000 ³
COMPASS 31 Toplam skor	9 ± 9,7	3,7 (0 - 28,9)	11,8 ± 12,2	8,4 (0 - 43,9)	0,233 ²
COMPASS 31 Toplam skor (patolojik) %, (n)	%5,9 (1)		%11,8 (2)		1,000 ³
COMPASS 31 Ortostatik	2,6 ± 6	0 (0 - 20)	5,2 ± 7,6	0 (0 - 20)	0,202 ²
COMPASS 31 Vazomotor	0 ± 0	0 (0 - 0)	0 ± 0	0 (0 - 0)	1,000 ²
COMPASS 31 Sekretomotor	2 ± 3,2	0 (0 - 8,6)	2 ± 2,7	0 (0 - 8,6)	0,852 ²
COMPASS 31 Gastrointestinal	2,8 ± 2,5	2,7 (0 - 8)	2,4 ± 2,8	1,8 (0 - 10,7)	0,407 ²
COMPASS 31 Mesane	0,5 ± 1,2	0 (0 - 4,4)	0,7 ± 2,4	0 (0 - 10)	1,000 ²
COMPASS 31 Pupilomotor	1 ± 1,1	0,7 (0 - 2,7)	1,5 ± 1,4	1,3 (0 - 4,7)	0,237 ²

VKI: vücut kitle endeksi; COMPASS: kompozit otonom semptom skoru; HbA1c: glikozile hemoglobin; * 14 yaş altındaki hastalar için hesaplandı.

¹ Bağımlı örnekler t testi, ² Wilcoxon testi, ³ McNemar testi

Hastaların 2022 yılında medyal plantar DSAP uyarımı sırasında gerekli supramaksimal uyarı şiddeti 2021 yılına kıyasla yüksek bulundu ($p=0,028$). İlk incelemede medyal plantar DSAP uyarı şiddeti $47,6 \pm 13,2$ mA iken ikinci incelemede $63,3 \pm 25,2$ mA idi. Medyal plantar ve sural DSAP pik latansı 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha yüksekti (sırası ile $p<0,001$ ve $p=0,007$). İlk incelemede medyal plantar DSAP pik latansı $4,6 \pm 0,5$ ms ve sural DSAP pik latansı $3,4 \pm 0,4$ ms iken 2022 yılında medyal plantar DSAP pik latansı $5 \pm 0,5$ ms, sural DSAP pik latansı $3,7 \pm 0,4$ ms idi. Ayrıca peroneal süperfisyal DSAP ileti hızı 2022 yılında 2021 yılına göre daha yavaş bulundu ($p=0,040$). İlk değerlendirmede peroneal süperfisyal DSAP ileti hızı $49,2 \pm 4,4$ m/s iken 2022 yılında $46 \pm 3,4$ ms bulundu. Sural DSAP ileti hızı 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha yavaş olmakla birlikte yıllar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,051$). Diğer duysal sinir aksiyon potansiyeli uyarı şiddetleri, pik latansı, amplitüd ve ileti hızlarının iki yıl arasında farklılık saptanmadı.

Medyan BKAP uyarı şiddeti ve medyan F yanıtı uyarı şiddeti ise 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha düşük bulundu (sırası ile $p=0,001$ ve $p<0,001$). Ayrıca ulnar BKAP amplitüdü ise 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha yüksekti ($p=0,043$).

Medyan, ulnar, tibial ve peroneal F minimum latansları 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha uzun bulundu ($p<0,05$). Medyan, ulnar ve tibial F yanıtı persistansı iki yıl arasında farklılık göstermiyordu. Peroneal F yanıtı persistansı ise 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha yüksek bulundu ancak bu farklılığın peroneal F yanıtı uyarımı sırasında ilk 10 uyarım ile peroneal F yanıtı elde edilemeyen hastalarda uyarıma devam edilmemesi ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Hastalardan birinin sinüs aritmisi olması nedeni ile RRIV değerlendirilemedi. Diğer 16 hastanın RRIV 2021 yılında ortalama $\%34,1 \pm 11,3$ iken 2022 yılında $\% 29,9 \pm 8,4$ idi. İkinci değerlendirmede RRIV ilk değerlendirmeye göre düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,156$). İlk değerlendirmede tüm hastaların RRIV yaşa göre normal aralıkta iken ikinci değerlendirmede bir hastanın RRIV yaşa göre düşük bulundu.

Hastaların üst ekstremitelerde elektriksel uyarım ile elde edilen sempatik deri yanıtı latansı 2021 yılında ortalama $1314,1 \pm 401$ ms iken 2022 yılında $1504 \pm 152,7$ ms idi ve 2022 yılındaki üst ekstremitte sempatik deri yanıtı latansındaki uzama istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,029$). Alt ekstremitte sempatik deri yanıtı latansları da 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha uzun olmakla birlikte ölçümler arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,125$). Bu hasta grubunda elektriksel uyarımla sempatik deri yanıtı kaydedilemeyen hasta yoktu (Tablo 17).

Tablo 17: 2021 yılındaki ilk değerlendirmede polinöropati saptanmayıp 2022 yılındaki değerlendirmede polinöropati olabileceği öngörülen grubun iki yıl arasında sinir ileti incelemeleri ve otonom testlerinin karşılaştırılması

	2021		2022		p
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	
Medyan DSAP uyarı şiddeti (mA)	$19,9 \pm 6,6$	19,6 (8,2 - 37,2)	$20,8 \pm 12,7$	16,2 (6,4 - 49,8)	0,570 ²
Medyan DSAP latans (ms)	$2,6 \pm 0,3$	2,5 (2,2 - 3,4)	$2,7 \pm 0,3$	2,6 (2,3 - 3,3)	0,698 ²
Medyan DSAP amplitüdü (μ V)	$34,2 \pm 14,3$	32,5 (19,8 - 84,6)	$36,3 \pm 13,7$	32,1 (19,2 - 68,2)	0,554 ²
Medyan DSAP ileti hızı (m/s)	$59 \pm 6,5$	59,5 (46,8 - 71,9)	$57,1 \pm 5,9$	57,3 (47 - 69,4)	0,277 ¹
Ulnar DSAP uyarı şiddeti (mA)	$22,8 \pm 10,9$	17,5 (7,8 - 46,8)	$24,3 \pm 11,2$	22 (9,9 - 48,4)	0,618 ¹
Ulnar DSAP latans (ms)	$2,3 \pm 0,2$	2,2 (1,9 - 2,8)	$2,4 \pm 0,2$	2,3 (2,1 - 3)	0,088 ¹
Ulnar DSAP amplitüdü (μ V)	$17,7 \pm 7,3$	14,8 (10,6 - 37,2)	$20,1 \pm 6,3$	19 (12,7 - 33,9)	0,084 ²
Ulnar DSAP ileti hızı (m/s)	$57,6 \pm 5,7$	57 (50,2 - 68,5)	$56,3 \pm 4,3$	55,9 (49,3 - 62,9)	0,389 ¹
Radyal Süp.DSAP uyarı şiddeti (mA)	$17,1 \pm 5,8$	17,2 (10,2 - 27,6)	$19,8 \pm 6,1$	18,2 (9,4 - 31,6)	0,177 ¹
Radyal Süp.DSAP latans (ms)	$2,5 \pm 0,3$	2,5 (2,1 - 3,2)	$2,5 \pm 0,3$	2,6 (1,9 - 3,1)	0,373 ¹
Radyal Süp. DSAP amplitüdü (μ V)	$29,4 \pm 11,1$	29,2 (13,7 - 56,7)	$29,8 \pm 10$	30,2 (17,1 - 50,8)	0,884 ¹
Radyal Süp. DSAP ileti hızı (m/s)	$55 \pm 5,6$	54,6 (45 - 65,8)	$55,3 \pm 4,7$	53,9 (50,3 - 66,7)	0,981 ²

Sural DSAP uyarı şiddeti (mA)	47,2 ± 19,1	47,6 (22,4 - 89,6)	46 ± 18,8	42,6 (23,8 - 85)	0,707 ¹
Sural DSAP latans (ms)	3,4 ± 0,4	3,2 (2,8 - 4,2)	3,7 ± 0,4	3,6 (3,1 - 4,6)	0,007¹
Sural DSAP amplitüdü (µV)	21,4 ± 6,8	19,5 (11,3 - 36)	22,1 ± 6,2	21,1 (14,4 - 37)	0,704 ¹
Sural DSAP ileti hızı (m/s)	50,2 ± 5,5	50,2 (39,1 - 58,8)	47,4 ± 4,3	47,3 (39,3 - 54,7)	0,051 ¹
Süp. peroneal DSAP uyarı şiddeti (mA)	42,8 ± 12,4	42,8 (21,4 - 72,4)	38,8 ± 14,1	35,2 (19 - 61,4)	0,355 ¹
Süp. peroneal DSAP latans (ms)	3,2 ± 0,3	3,2 (2,5 - 3,7)	3,4 ± 0,4	3,4 (2,8 - 4,2)	0,085 ¹
Süp. peroneal DSAP amplitüdü (µV)	14,2 ± 5,5	14,6 (6 - 24,1)	16,5 ± 6,9	14,7 (9,7 - 32,9)	0,356 ²
Süp. peroneal DSAP ileti hızı (m/s)	49,2 ± 4,4	48,8 (42,7 - 58,5)	46 ± 3,4	46,9 (41,2 - 51,4)	0,040¹
Med. plantar DSAP uyarı şiddeti (mA)	47,6 ± 13,2	45 (28,6 - 75,2)	63,3 ± 25,2	61,4 (26 - 99)	0,028¹
Med. plantar DSAP latans (ms)	4,6 ± 0,5	4,5 (3,7 - 5,7)	5 ± 0,5	4,8 (4 - 5,9)	<0,001¹
Med. plantar DSAP amplitüdü (µV)	4 ± 1,7	4,1 (0,7 - 6,8)	4,1 ± 1,5	4,1 (1,9 - 6,2)	0,784 ¹
Med. plantar DSAP ileti hızı (m/s)	46,2 ± 4,4	46,5 (40,5 - 55,6)	47,2 ± 4,9	46,6 (40,7 - 57,1)	0,381 ¹
Sural/Radyal Süp. DSAP amplitüd oranı	0,8 ± 0,3	0,8 (0,3 - 1,4)	0,8 ± 0,3	0,7 (0,4 - 1,8)	0,868 ²
Medyal plantar/Sural DSAP amplitüd oranı	0,2 ± 0,1	0,2 (0,1 - 0,3)	0,2 ± 0,1	0,2 (0,1 - 0,3)	0,754 ¹
Medyal plantar/Radyal Süp. DSAP amplitüd oranı	0,1 ± 0,1	0,2 (0 - 0,3)	0,1 ± 0,1	0,1 (0,1 - 0,3)	0,874 ¹
Medyal plantar/Medyan DSAP amplitüd oranı	0,1 ± 0	0,1 (0 - 0,2)	0,1 ± 0,1	0,1 (0,1 - 0,3)	0,795 ²
Medyan BKAP uyarı şiddeti (mA)	47 ± 18,1	49,2 (12,4 - 76)	25,9 ± 11	26 (12,9 - 49,8)	0,001¹
Medyan BKAP latans (ms)	3,1 ± 0,3	3 (2,7 - 3,8)	3 ± 0,3	3 (2,6 - 3,6)	0,460 ²
Medyan BKAP amplitüdü (mV)	8 ± 2	7,2 (5,5 - 12,3)	10,2 ± 1,8	10,9 (6,4 - 13,8)	0,001¹
Medyan BKAP ileti hızı (m/s)	54,9 ± 3,7	53,9 (50,5 - 62)	56 ± 4,6	54,5 (50,5 - 66)	0,201 ²
Ulnar BKAP uyarı şiddeti (mA)	49,3 ± 20,7	46,2 (16,7 - 99)	48,4 ± 18,8	48,2 (15,7 - 97,4)	0,900 ¹
Ulnar BKAP latans (ms)	2,4 ± 0,3	2,4 (1,9 - 3,1)	2,5 ± 0,3	2,5 (2 - 3,1)	0,345 ¹
Ulnar BKAP amplitüdü (mV)	7,2 ± 1,8	7 (5,1 - 11,3)	8 ± 2	7,7 (5,3 - 12,3)	0,043¹
Ulnar BKAP ileti hızı (m/s)	57,1 ± 6,7	55,7 (40,6 - 68,7)	57,4 ± 6,6	54,7 (50,8 - 76,3)	0,943 ²
Peroneal BKAP uyarı şiddeti (mA)	85,5 ± 16,8	94,2 (45 - 99)	88,5 ± 16,2	99 (49,4 - 99)	0,248 ²
Peroneal BKAP latans (ms)	4 ± 0,6	3,9 (3,1 - 5,2)	4,2 ± 0,7	4,2 (2,7 - 5,6)	0,070 ¹
Peroneal BKAP amplitüdü (mV)	4,1 ± 1,2	3,8 (2,8 - 7,1)	3,8 ± 1,7	3,2 (2,1 - 8,2)	0,266 ²
Peroneal BKAP ileti hızı (m/s)	49 ± 4,8	48,5 (41,6 - 59,4)	48,1 ± 3,5	48,4 (43,2 - 53,3)	0,435 ²
Tibial BKAP uyarı şiddeti (mA)	71,6 ± 23,5	61 (37,6 - 99)	78,4 ± 18	77,8 (42,2 - 99)	0,256 ²
Tibial BKAP latans (ms)	4,3 ± 1	4,2 (2,1 - 6,1)	4,3 ± 0,6	4,2 (3,7 - 5,5)	0,856 ²
Tibial BKAP amplitüdü (mV)	8,1 ± 2,6	8,1 (4,4 - 14)	7,8 ± 2,5	7,6 (4,8 - 14,6)	0,622 ¹
Tibial BKAP ileti hızı (m/s)	43,8 ± 3,6	43,3 (38,4 - 50,7)	43,1 ± 4	41,8 (34,5 - 51,5)	0,351 ¹
Medyan F yanıtı uyarı şiddeti (mA)	49,8 ± 19,3	57,6 (12,4 - 76,4)	25,9 ± 11	26 (12,9 - 49,8)	<0,001¹
Medyan F minimum latansı (ms)	24 ± 2,6	24,1 (18,7 - 30,1)	24,8 ± 2,5	24,1 (20,7 - 31,1)	0,001¹
Medyan F persistansı (%)	93,5 ± 7,9	95 (80 - 100)	93,5 ± 9,6	95 (65 - 100)	0,972 ²
Ulnar F yanıtı uyarı şiddeti (mA)	51,7 ± 21,1	53,4 (16,7 - 98,8)	48,4 ± 18,8	48,2 (15,7 - 97,4)	0,649 ¹
Ulnar F minimum latansı (ms)	24,7 ± 2,6	23,7 (20,5 - 31,9)	25,5 ± 2,7	25,1 (19,7 - 31,1)	0,038¹
Ulnar F persistansı (%)	98,2 ± 3,5	100 (90 - 100)	99,1 ± 2	100 (95 - 100)	0,380 ²
Tibial F yanıtı uyarı şiddeti (mA)	74,1 ± 21,9	78,4 (37,6 - 98,8)	78,4 ± 17,9	77,8 (42,2 - 98,8)	0,460 ²
Tibial F minimum latansı (ms)	44,4 ± 5,7	44,4 (31,3 - 55,2)	46,6 ± 4,5	48,3 (36,7 - 52,1)	0,009¹
Tibial F persistansı (%)	100 ± 0	100 (100 - 100)	100 ± 0	100 (100 - 100)	1,000 ²
Peroneal F yanıtı uyarı şiddeti (mA)	83,9 ± 17,7	94,2 (45 - 98,8)	88,4 ± 16,2	98,8 (49,4 - 98,8)	0,213 ²
Peroneal F minimum latansı (ms)	44 ± 5,6	42,5 (34,9 - 56)	45,8 ± 6,2	46 (36 - 57,1)	0,017¹
Peroneal F persistansı (%)	42,4 ± 37,7	40 (0 - 100)	55,3 ± 36,6	65 (0 - 100)	0,035²

RRIV (%)	34,1 ± 11,3	32 (19,7 - 55,7)	29,9 ± 8,4	29,8 (17,3 - 47,4)	0,156 ¹
RRIV yaşa göre patolojik n, %	0	%0	1	%6,3	
SSR (patolojik) n, %	0	%0		%0	
SSR latansı (el) (ms)	1314,1 ± 401	1334 (549 - 2000)	1504 ± 152,7	1508 (1196 - 1775)	0,029¹
SSR latansı (ayak) (ms)	1776,8 ± 485,9	1949 (659 - 2452)	2050,5 ± 419,5	2017 (1418 - 3201)	0,125 ¹

DSAP: duysal sinir aksiyon potansiyeli; BKAP: bileşik kas aksiyon potansiyeli; RRIV: R-R interval değişkenliği;

SSR: sempatik deri yanıtı

¹ Bağımlı örnekler t testi, ² Wilcoxon testi

E. GRUP 1, GRUP 2 ve GRUP 3 İÇERİSİNDE YER ALAN HASTALARIN KLİNİK VE ELEKTROFİZYOLOJİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

İki bin yirmi bir yılında yapılan değerlendirmede polinöropati olabileceği öngörülen 30 hasta (*Grup 1*), polinöropati olmadığı öngörülen 31 hasta vardı. Polinöropati olmadığı öngörülen 31 hastanın 17'sinde 2022 yılında yapılan değerlendirme sonucunda polinöropati ile ilişkilendirilebilecek en az bir semptom ya da nörolojik muayene bulgusu saptanması nedeniyle bu grupta da ikinci değerlendirme sonucunda polinöropati olabileceği öngörüldü (*Grup 2*). On dört hastada ise her iki değerlendirmede de polinöropatiye atfedilebilecek semptom veya bulgu saptanmadı (*Grup 3*). Grup 1; 30 hasta, Grup 2; 17 hasta ve Grup 3; 14 hastadan oluşmaktaydı.

Tanımlanan üç grubun 2021 ve 2022 yıllarındaki sinir ileti çalışmaları, otonom testleri, demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar incelemeleri karşılaştırıldı.

Grupların karşılaştırılması ile hastaların inceleme sırasındaki yaşları, diabetes mellitus tanısı sırasındaki yaşları, diyabet süreleri, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi ve bunların standart sapma skorları, büyüme hızları, pubertedeki hasta sayıları, eşlik eden otoimmün tiroiditi veya komorbid hastalığı olan hasta sayılarında gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

COMPASS 31 toplam skorlarının gruplar arasında Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılması ile 2021 yılında $p= 0,003$ ve 2022 yılında $p=0,015$ bulundu. Farkın hangi gruplar arasında olduğunun anlaşılması için yapılan karşılaştırmalarda 2021 yılında Grup 1'in toplam COMPASS 31 skorunun Grup 3'ten yüksek olduğu ($p<0,016$), diğer ikili grup karşılaştırmaları ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı ($p>0,016$) anlaşıldı. İlk değerlendirmede COMPASS 31 sekretomotor semptomları sorgulayan alt skor ve her iki değerlendirmede gastrointestinal semptomları sorgulayan COMPASS 31 skorlarının Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılması ile $p<0,05$ iken ikili grupların karşılaştırılması ile ilk değerlendirmedeki gastrointestinal semptomları sorgulayan alt skor haricinde diğer COMPASS 31 skorları arasında fark bulunmadı. COMPASS 31 toplam skoru

için daha önceden belirtilen kesme değeri (131) kullanıldığında Grup 1’de 2021 yılında 5 (%16,7) 2022 yılında 4 (%13,3) hastada; Grup 2’de 2021 yılında 1 (%5,9), 2022 yılında ise 2 (%11,8) hastada yüksek skorlar saptandı. Grup 3’teki hastaların toplam COMPASS 31 skorları ise normal sınırlar içerisinde idi.

Grupların karşılaştırılması ile hastaların kilo başına düşen bazal, bolus ve toplam insülin dozlarında, incelemeden önceki 3 ay içerisinde son ölçülen HbA1c düzeyi ortalamalarında, son bir yılın ortalama HbA1c değerlerinin ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). İlk değerlendirmede Grup 1’deki hastaların 14’ünün (%46,7), Grup 2’deki hastaların 7’sinin (%41,2), Grup 3’teki hastaların ise 5’inin (%37,7) kötü glisemik kontrollü olduğu görüldü. İkinci değerlendirmede ise Grup 1’deki hastaların 14’ünün (%46,7), Grup 2’deki hastaların 9’unun (%52,9), Grup 3’teki hastaların ise 7’sinin (%50) kötü glisemik kontrollü olduğu saptandı.

Her iki yıl yapılan değerlendirmelerde serum TSH, sT4, trigliserid, total kolesterol, LDL, HDL düzeyleri, trigliserid/HDL, total kolesterol/HDL ve LDL/HDL oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Grup 1’de 6 hastanın (%20), Grup 2’de 1 hastanın (%5,9) mikroalbuminürisi mevcutken Grup 3’te mikroalbuminürisi olan hasta yoktu. Retinopati saptanan tek hasta ise Grup 1 içerisinde yer almaktaydı (Tablo 18).

Tablo 18: 2021 ve 2022 yıllarındaki değerlendirilmede polinöropati olabileceği öngörülen gruplar ile polinöropati saptanmayan grubun klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30)			Grup 2 (n=17)			Grup 3 (n=14)			p
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)		
Yaş (yıl)	14,9 ± 2,1	15 (9 - 17)	14 ± 2,5	15 (8 - 17)	13,1 ± 3,1	13 (9 - 17)	13,1 ± 3,1	13 (9 - 17)	0,148 †	
Tanı yaşı	7,2 ± 3,5	7,7 (0,7 - 13,2)	7,7 ± 3,7	8 (1,9 - 13,5)	5,9 ± 3	5,9 (0,8 - 11,8)	5,9 ± 3	5,9 (0,8 - 11,8)	0,359 ¥	
Dişabet süresi (yıl)	8,2 ± 3,9	8,2 (2,1 - 17,2)	6,8 ± 3,4	6 (2,9 - 13,5)	7,7 ± 3,8	6,5 (3,2 - 16,4)	7,7 ± 3,8	6,5 (3,2 - 16,4)	0,469 ¥	
Cinsiyet (kadın) % (n)	%53,3 (16)		%41,2 (7)		%50 (7)		%50 (7)		0,722 †	
Boy (2021) (cm)	160,5 ± 10,9	164 (132 - 175)	160 ± 12,1	162 (132 - 177)	157,9 ± 15,1	155 (141 - 187)	157,9 ± 15,1	155 (141 - 187)	0,724 †	
Boy (SDS) (2021)	-0,5 ± 1	-0,3 (-3,6 - 1,1)	-0,1 ± 1,1	-0,2 (-2,2 - 2,2)	0,3 ± 1,6	0,8 (-2,7 - 2,7)	0,3 ± 1,6	0,8 (-2,7 - 2,7)	0,097 †	
Boy (2022) (cm)	162,6 ± 9,5	164,5 (133 - 178)	163,2 ± 11,6	163 (135 - 180)	160,1 ± 14,4	157 (145 - 190)	160,1 ± 14,4	157 (145 - 190)	0,733 ¥	
Boy (SDS) (2022)	-0,4 ± 1	-0,4 (-3,4 - 1,1)	-0,1 ± 1	0,2 (-2,3 - 1,5)	0,1 ± 1,4	0,7 (-2,2 - 2,7)	0,1 ± 1,4	0,7 (-2,2 - 2,7)	0,169 †	
Ağırlık (2021) (kg)	53,6 ± 11,2	55 (27 - 75)	53,1 ± 15,9	51 (29 - 99)	48,9 ± 13,6	47,7 (30 - 71)	48,9 ± 13,6	47,7 (30 - 71)	0,531 ¥	
Ağırlık (SDS) (2021)	-0,5 ± 1,1	-0,4 (-3 - 2,2)	-0,3 ± 1,3	-0,7 (-2,6 - 2,4)	-0,1 ± 1,1	-0,2 (-1,7 - 2)	-0,1 ± 1,1	-0,2 (-1,7 - 2)	0,604 ¥	
Ağırlık (2022) (kg)	56,1 ± 10,4	58 (30 - 76)	57,3 ± 17,1	58 (32 - 110)	51,4 ± 13	49 (33 - 75)	51,4 ± 13	49 (33 - 75)	0,447 †	
Ağırlık (SDS) (2022)	-0,5 ± 1,2	-0,4 (-3 - 2,4)	-0,1 ± 1,2	-0,4 (-1,6 - 2,9)	-0,3 ± 1,1	-0,4 (-2 - 2)	-0,3 ± 1,1	-0,4 (-2 - 2)	0,610 ¥	
VKI (2021)	20,6 ± 3	20,3 (15,2 - 27,5)	20,4 ± 4,1	19 (15,5 - 33,1)	19,4 ± 3,6	19,2 (14,7 - 25,5)	19,4 ± 3,6	19,2 (14,7 - 25,5)	0,517 †	
VKI (SDS) (2021)	-0,3 ± 1,2	-0,3 (-3,5 - 2)	-0,3 ± 1,3	-0,6 (-2,7 - 2,4)	-0,3 ± 1,2	-0,5 (-2,6 - 1,5)	-0,3 ± 1,2	-0,5 (-2,6 - 1,5)	0,992 ¥	
Zayıf -Normal %, (n)	%93,3 (28)		%94,1 (16)		%85,7 (12)		%85,7 (12)		0,636 †	
Fazla kilolu-Obez %, (n)	86,7 (2)		%5,9 (1)		%14,3 (2)		%14,3 (2)			
VKI (2022)	21,1 ± 3,1	21,4 (15,2 - 27,3)	21,2 ± 4,1	19,8 (14,6 - 34)	19,8 ± 2,7	20,2 (15,5 - 24,8)	19,8 ± 2,7	20,2 (15,5 - 24,8)	0,452 †	
VKI (SDS) (2022)	-0,3 ± 1,4	0 (-3,9 - 2)	-0,1 ± 1,1	-0,5 (-1,9 - 2,4)	-0,4 ± 0,9	-0,5 (-2,1 - 1,6)	-0,4 ± 0,9	-0,5 (-2,1 - 1,6)	0,848 †	
Zayıf -Normal %, (n)	%83,3 (25)		%82,4 (14)		%92,9 (13)		%92,9 (13)		0,655 †	
Fazla kilolu-Obez %, (n)	%16,7 (5)		%17,6 (3)		%7,1 (1)		%7,1 (1)			
Boy kısalığı %, (n)	%3,3 (1)		%5,9 (1)		%7,1 (1)		%7,1 (1)		0,842	
Büyüme hızı (SDS) ¹	0,2 ± 4,8	1,3 (-6,2 - 4,5)	-0,7 ± 1,9	-0,8 (-2,8 - 2,1)	-0,9 ± 1,2	-0,7 (-2,7 - 0,5)	-0,9 ± 1,2	-0,7 (-2,7 - 0,5)	0,906 *	
Büyüme hızı (cm/yıl)	2,1 ± 3,8	0,9 (0 - 19,5)	3,3 ± 3,2	3,2 (0 - 11,5)	2,7 ± 2,2	2,6 (0 - 5,9)	2,7 ± 2,2	2,6 (0 - 5,9)	0,116 †	
Puberte (Postpubertal) %, (n) (2021)	%96,7 (29)		%88,2 (15)		%85,7 (12)		%85,7 (12)		0,383 †	
Puberte (Postpubertal) %, (n) (2022)	%96,7 (29)		%100 (17)		%85,7 (12)		%85,7 (12)		0,160 †	

VKI: *viçut kitle endeksi*; SDS: *standart sapma skoru*; ¹ 14 yaş altı hastalar için hesaplandı.

† Kruskal Wallis testi, ¥ ANOVA testi, * Welch testi, † Ki kare testi

Grup 1 = ilk değerlendirilmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 2 = ilk değerlendirilmede PNP saptanmayıp ikinci değerlendirilmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 3 = her iki değerlendirilmede PNP saptanmayan

Tablo 18: 2021 ve 2022 yıllarındaki değerlendirmede polinöropati olabileceği öngörülen gruplar ile polinöropati saptanmayan grubun klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması (devamı)

	Grup 1 (n=30)			Grup 2 (n=17)			Grup 3 (n=14)			p
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)		
Otoimmün tiroidit (2021) %, (n)	%26,7 (8)		%11,8 (2)		%21,4 (3)				0,487 †	
Ötiroid, n	3		1		2					
Subklinik hipotiroidi, n	2		1		1				0,509 †	
Aşkar hipotiroidi, n	3		0		0					
Otoimmün tiroidit (2022) %, (n)	8		%11,8 (2)		%21,4 (3)				0,487 †	
Ötiroid, n	5		0		0					
Subklinik hipotiroidi, n	1		2		3				0,241 †	
Aşkar hipotiroidi, n	2		0		0					
Komorbid hastalıklar (2021) %, (n)	%53,3 (16)		%35,3 (6)		%50 (7)				0,482 †	
Komorbid hastalıklar (2022) %, (n)	%56,7 (17)		%41,2 (7)		%50 (7)				0,593 †	
COMPASS 31 Toplam skor (2021)	13,1 ± 11,8	10,6 (0 - 46,6)	9 ± 9,7	3,7 (0 - 28,9)	2,8 ± 4,4	1,4 (0 - 16,7)			0,003 †	
COMPASS 31 Toplam skor (2022)	11,7 ± 11,8	6,8 (0 - 39,2)	11,8 ± 12,2	8,4 (0 - 43,9)	2,8 ± 2,8	2,1 (0 - 8,7)			0,015 †	
COMPASS 31 Ortostatik (2021)	6 ± 9,2	0 (0 - 28)	2,6 ± 6	0 (0 - 20)	1,1 ± 4,3	0 (0 - 16)			0,117 †	
COMPASS 31 Ortostatik (2022)	6,3 ± 10,2	0 (0 - 32)	5,2 ± 7,6	0 (0 - 20)	0,6 ± 2,1	0 (0 - 8)			0,119 †	
COMPASS 31 Vazomotor (2021)	0,3 ± 0,9	0 (0 - 4,2)	0 ± 0	0 (0 - 0)	0 ± 0	0 (0 - 0)			0,114 †	
COMPASS 31 Vazomotor (2022)	0,1 ± 0,3	0 (0 - 1,7)	0 ± 0	0 (0 - 0)	0 ± 0	0 (0 - 0)			0,597 †	
COMPASS 31 Sekretomotor (2021)	2,2 ± 2,7	1,1 (0 - 8,6)	2 ± 3,2	0 (0 - 8,6)	0,2 ± 0,6	0 (0 - 2,1)			0,025 †	
COMPASS 31 Sekretomotor (2022)	1,8 ± 2,1	1,1 (0 - 6,4)	2 ± 2,7	0 (0 - 8,6)	0,9 ± 1,8	0 (0 - 4,3)			0,295 †	
COMPASS 31 Gastrointestinal (2021)	3,3 ± 2,9	2,7 (0 - 9,8)	2,8 ± 2,5	2,7 (0 - 8)	0,9 ± 1,1	0,9 (0 - 2,7)			0,015 †	
COMPASS 31 Gastrointestinal (2022)	2,4 ± 2,4	1,8 (0 - 8)	2,4 ± 2,8	1,8 (0 - 10,7)	0,7 ± 0,9	0,4 (0 - 2,7)			0,026 †	
COMPASS 31 Mesane (2021)	0,3 ± 0,6	0 (0 - 2,2)	0,5 ± 1,2	0 (0 - 4,4)	0,2 ± 0,4	0 (0 - 1,1)			0,745 †	
COMPASS 31 Mesane (2022)	0,2 ± 0,5	0 (0 - 2,2)	0,7 ± 2,4	0 (0 - 10)	0,1 ± 0,3	0 (0 - 1,1)			0,641 †	
COMPASS 31 Pupilomotor (2021)	1,1 ± 0,9	1 (0 - 3)	1 ± 1,1	0,7 (0 - 2,7)	0,5 ± 0,7	0 (0 - 2,3)			0,080 †	
COMPASS 31 Pupilomotor (2022)	1 ± 0,9	1 (0 - 3)	1,5 ± 1,4	1,3 (0 - 4,7)	0,6 ± 0,7	0,2 (0 - 2)			0,129 †	
COMPASS 31 patolojik (2021) %, (n)	%16,7 (5)		%5,9 (1)		%0 (0)				0,182 †	
COMPASS 31 patolojik (2022) %, (n)	%13,3 (4)		%11,8 (2)		%0 (0)				0,366 †	

COMPASS: kompozit otonom semptom skoru; † Kruskal Wallis testi, * ANOVA testi, * Welch testi, † Ki kare testi

Grup 1 = ilk değerlendirmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 2 = ilk değerlendirmede PNP saptanmayıp ikinci değerlendirilmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 3 = her iki değerlendirmede PNP saptanmayan

Tablo 18: 2021 ve 2022 yıllarındaki değerlendirilmede polinöropati olabileceği öngörülen gruplar ile polinöropati saptanmayan grubun klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması (devamı)

	Grup 1 (n=30)			Grup 2 (n=17)			Grup 3 (n=14)			p
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)		
Bolus insülin dozu (2021) (ünite/kg)	0,7 ± 0,2	0,7 (0,3 - 1)	0,6 ± 0,3	0,5 (0,2 - 1,3)	0,5 ± 0,2	0,5 (0,2 - 1)	0,5 ± 0,2	0,5 (0,2 - 1)	0,193 ¥	
Bolus insülin dozu (2022) (ünite/kg)	0,6 ± 0,2	0,6 (0,2 - 1,2)	0,6 ± 0,2	0,6 (0,2 - 1)	0,5 ± 0,2	0,5 (0,3 - 0,9)	0,5 ± 0,2	0,5 (0,3 - 0,9)	0,153 ¥	
Bazal insülin dozu (2021) (ünite/kg)	0,6 ± 0,3	0,5 (0,2 - 1,2)	0,4 ± 0,2	0,4 (0,2 - 0,7)	0,5 ± 0,3	0,5 (0,2 - 1,3)	0,5 ± 0,3	0,5 (0,2 - 1,3)	0,372 ‡	
Bazal insülin dozu (2022) (ünite/kg)	0,6 ± 0,2	0,5 (0,2 - 1,1)	0,4 ± 0,2	0,4 (0,2 - 0,9)	0,6 ± 0,5	0,5 (0,3 - 2,1)	0,6 ± 0,5	0,5 (0,3 - 2,1)	0,328	
Toplam insülin dozu (2021) (ünite/kg)	1,2 ± 0,4	1,2 (0,6 - 2,1)	1 ± 0,4	1,1 (0,3 - 1,8)	1 ± 0,4	1 (0,3 - 1,9)	1 ± 0,4	1 (0,3 - 1,9)	0,132 ¥	
Toplam insülin dozu (2022) (ünite/kg)	1,2 ± 0,4	1,2 (0,5 - 2,2)	1 ± 0,3	1 (0,3 - 1,4)	1,1 ± 0,5	1 (0,6 - 2,6)	1,1 ± 0,5	1 (0,6 - 2,6)	0,275 ‡	
HbA1c (son ölçülen değer) (2021) (%)	9,2 ± 2,2	8,6 (5,9 - 13,7)	9,5 ± 2,1	9,2 (6,2 - 14,3)	9 ± 1,1	8,9 (7,3 - 11)	9 ± 1,1	8,9 (7,3 - 11)	0,730 ‡	
HbA1c (son 1 yılın ortalaması) (2021) (%)	9,2 ± 1,9	8,7 (6,7 - 13,8)	8,9 ± 1,5	8,7 (6,2 - 12,8)	8,8 ± 1,4	8,7 (7,3 - 12,6)	8,8 ± 1,4	8,7 (7,3 - 12,6)	0,942 ‡	
İyi glisemik kontrol %, (n)	%10 (3)		%5,9 (1)		%0 (0)		%0 (0)		0,627 †	
Orta glisemik kontrol %, (n)	%43,3 (13)		%52,9 (9)		%64,3 (9)		%64,3 (9)			
Kötü glisemik kontrol %, (n)	%46,7 (14)		%41,2 (7)		%35,7 (5)		%35,7 (5)			
HbA1c (son ölçülen değer) (2022) (%)	9,3 ± 2	8,6 (6,8 - 14,8)	9,3 ± 2,1	9,2 (6,4 - 14)	9,5 ± 1,8	9 (7,5 - 13,5)	9,5 ± 1,8	9 (7,5 - 13,5)	0,898 ‡	
HbA1c (son 1 yıl ortalaması) (2022) (%)	9,2 ± 2	8,8 (6,8 - 14,8)	9,5 ± 2,1	9,2 (6,3 - 14)	9,6 ± 1,8	8,9 (7,6 - 12,6)	9,6 ± 1,8	8,9 (7,6 - 12,6)	0,680 ‡	
İyi glisemik kontrol %, (n)	%6,7 (2)		%11,8 (2)		%0 (0)		%0 (0)			
Orta glisemik kontrol %, (n)	%46,7 (14)		%35,3 (6)		%50 (7)		%50 (7)		0,706 †	
Kötü glisemik kontrol %, (n)	%46,7 (14)		%52,9 (9)		%50 (7)		%50 (7)			

HbA1c: glikozile hemoglobin; † Kruskal Wallis testi, * ANOVA testi, * Welch testi, † Ki kare testi

Grup 1 = ilk değerlendirilmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 2 = ilk değerlendirilmede PNP saptanmayıp ikinci değerlendirilmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 3 = her iki değerlendirilmede PNP saptanmayan

Tablo 18: 2021 ve 2022 yıllarındaki değerlendirmede polinöropati olabileceği öngörülen gruplar ile polinöropati saptanmayan grubun klinik, demografik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması (devamı)

	Grup 1 (n=30)			Grup 2 (n=17)			Grup 3 (n=14)			p
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)		
TSH (mIU/L) (2021)	9,6 ± 32,4	2,1 (1 - 177,6)	2,7 ± 1,3	2,4 (1 - 5,1)	2,4 ± 1,2	2 (1 - 5,4)	0,927 †			
sT4 (pmol/L) (2021)	15,6 ± 2,7	16,2 (9,1 - 20,4)	14,5 ± 5,3	15,2 (1,1 - 21,5)	15,8 ± 1,5	15,9 (13,5 - 18,5)	0,841 †			
TSH (mIU/L) (2022)	14,4 ± 61,9	1,8 (0 - 330)	2,7 ± 2,4	2 (0,6 - 9,1)	2,4 ± 1,7	2 (0,8 - 5,6)	0,982 †			
sT4 (pmol/L) (2022)	16,9 ± 4,2	16,8 (8,6 - 33,6)	15 ± 4,3	16 (1 - 19)	14,7 ± 4,2	15,5 (1 - 18,4)	0,300 †			
Trigliserid (mg/dL) (2021)	94,8 ± 48,1	87,5 (34,8 - 269,3)	96,7 ± 74,8	78,7 (41,7 - 373,4)	113,8 ± 93,7	79,7 (43,9 - 400)	0,844 †			
Total kolesterol (mg/dL) (2021)	184,8 ± 49,3	180 (124 - 348)	178,7 ± 40,8	163 (136 - 258,2)	187,8 ± 56,9	174 (147 - 355)	0,937 †			
LDL (mg/dL) (2021)	113,6 ± 43,7	108 (60 - 255)	100,2 ± 34,1	86 (57 - 160)	102,7 ± 47,6	87 (72 - 262)	0,353 †			
HDL (mg/dL) (2021)	55 ± 12	54,1 (35 - 80,8)	60,8 ± 10,9	58,3 (43,5 - 88,5)	65,1 ± 15,1	60,1 (44,1 - 93,9)	0,067 †			
Trigliserid/HDL (2021)	1,9 ± 1,2	1,7 (0,5 - 6,1)	1,7 ± 1,7	1,3 (0,6 - 8,1)	1,9 ± 1,7	1,3 (0,6 - 6,5)	0,635 †			
Total kolesterol/HDL (2021)	3,5 ± 1,3	3,3 (2,2 - 7,8)	3,1 ± 1	2,7 (1,9 - 5,6)	3 ± 1,1	2,7 (2 - 6,1)	0,140 †			
LDL/HDL (2021)	2,2 ± 1,1	2 (1 - 5,7)	1,7 ± 0,8	1,6 (0,8 - 3,3)	1,7 ± 0,9	1,4 (0,9 - 4,5)	0,099 †			
Trigliserid (mg/dL) (2022)	93,1 ± 38,3	87,9 (47,9 - 207,4)	95,1 ± 86,2	64,7 (36,3 - 331,1)	95,4 ± 61,5	89,2 (31,6 - 275,8)	0,271 †			
Total kolesterol (mg/dL) (2022)	190,8 ± 54,9	181,8 (124,2 - 385,7)	170,2 ± 38,1	153,1 (119,4 - 227,1)	179,6 ± 61,7	161 (129,8 - 359)	0,339 †			
LDL (mg/dL) (2022)	115,1 ± 47,5	102 (53 - 291)	97,9 ± 38,7	79 (54 - 176)	105,3 ± 53,1	86,5 (60 - 269)	0,211 †			
HDL (mg/dL) (2022)	55,8 ± 14,1	51,5 (37,2 - 95,9)	57,2 ± 11,9	55,6 (37,3 - 79,9)	57,9 ± 14,9	53,8 (41,2 - 89,3)	0,841 †			
Trigliserid/HDL (2022)	1,8 ± 0,8	1,5 (0,9 - 3,8)	1,9 ± 2,2	1,3 (0,6 - 8,9)	1,9 ± 1,5	1,5 (0,4 - 6,5)	0,248 †			
Total kolesterol/HDL (2022)	3,6 ± 1,3	3,3 (2 - 7,1)	3,1 ± 1,2	2,9 (2 - 6,3)	3,2 ± 1,1	2,8 (1,9 - 5,4)	0,326 †			
LDL/HDL (2022)	2,2 ± 1	1,9 (0,8 - 5,3)	1,8 ± 1	1,6 (0,9 - 4,3)	1,9 ± 0,9	1,6 (0,9 - 4,1)	0,165 †			
Mikroalbuminüri %, (n)	%20 (6)		%5,9 (1)		%0 (0)		0,106 †			
Retinopati %, (n)	%3,3 (1)		%0 (0)		%0 (0)		0,591 †			

TSH: tiroid uyarıcı hormon; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; † Kruskal Wallis testi, * ANOVA testi, ‡ Welch testi, † Ki kare testi

Grup 1 = ilk değerlendirilmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 2 = ilk değerlendirilmede PNP saptanmayıp ikinci değerlendirilmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 3 = her iki değerlendirilmede PNP saptanmayan

Hastaların 2021 ve 2022 yıllarında elde edilen medyan, ulnar ve radyal süperfisyal duysal sinir supramaksimal uyarı şiddetleri, pik latans, amplitüd ve ileti hızlarında gruplar arasında fark saptanmadı.

İki bin yirmi iki yılında ölçülen sural DSAP latansı Grup 2’de $3,7 \pm 0,4$ ms iken Grup 3’te $3,3 \pm 0,3$ ms ve Grup 1’de $3,5 \pm 0,4$ ms bulundu ve gruplar ANOVA testi ile karşılaştırıldığında $p=0,035$ saptandı. Ancak Bonferroni düzeltmesi ile $p>0,016$ saptandığından gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Hastaların 2021 yılında değerlendirilen sural DSAP latansı ise Grup 1 için $3,4 \pm 0,4$ ms, Grup 2 için $3,4 \pm 0,4$ ms ve Grup 3 için $3,3 \pm 0,4$ ms bulundu ve gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0,684$). Sural DSAP uyarı şiddeti, amplitüd ve ileti hızlarında her iki yılki değerlendirmede gruplar arasında fark bulunmadı.

Peroneal süperfisyal sinir DSAP uyarı şiddeti, latans, amplitüd ve ileti hızlarının 2021 ve 2022 yıllarında yapılan ölçümlerinde gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

Medyal plantar sinir DSAP uyarı şiddetinin 2021 ve 2022 yıllarında grup 1 ve grup 2’de grup 3’e kıyasla daha yüksek, pik latansının ise grup 1 ve grup 2’de grup 3’e kıyasla daha uzun olma eğiliminde olduğu dikkati çekmekle birlikte gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sural/radyal süperfisyal, medyal plantar/medyan, medyal plantar/radyal süperfisyal ve medyal plantar/sural DSAP amplitüd oranlarında her iki yıl için yapılan karşılaştırmada gruplar arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Medyan BKAP distal latansı, amplitüd ve ileti hızları 2021 ve 2022 yıllarında her 3 grupta da benzer bulundu. İki bin yirmi bir yılında ulnar BKAP amplitüdünün gruplar arasında Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılması ile $p<0,05$ bulundu, farkın hangi gruplardan kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan ikili karşılaştırmalarda $p>0,016$ saptandı ve gruplar arasında fark olmadığı görüldü. İki bin yirmi iki yılında değerlendirilen ulnar ve her iki yılda değerlendirilen tibial BKAP latans, amplitüd ve ileti hızları arasında fark yoktu.

Peroneal BKAP latansı 2021 yılında Grup 1 için $4 \pm 0,6$ ms, Grup 2 için $4 \pm 0,6$ ms ve Grup 3 için $3,4 \pm 0,6$ ms iken ($p=0,014$), 2022 yılında Grup 1 için $4 \pm 0,5$ ms, Grup 2 için $4,2 \pm 0,7$ ms ve Grup 3 için $3,7 \pm 0,8$ ms bulundu, post hoc analizlerde ise $p>0,016$ saptandı ve gruplar arasında fark olmadığı görüldü. Peroneal BKAP amplitüd ve ileti hızlarında 2021 ve 2022 yıllarında gruplar arasında fark saptanmadı.

Medyan, ulnar, tibial ve peroneal F minimum latansları ve F persistansları gruplar arasında her iki değerlendirmede de farklılık göstermiyordu ($p>0,05$) ancak Grup 3’te Grup 1 ve Grup 2’ye kıyasla medyan, ulnar ve tibial F minimum latansının yaklaşık 1 ms, peroneal F minimum latansının 3 ms kadar daha kısa olma eğiliminde olduğu dikkati çekti.

Otonom testlerin gruplar arasında karşılaştırılması ile istirahatte ölçülen RRIV 2021 yılında Grup 1 için $\% 25,8 \pm 10,7$, Grup 2 için $\% 34,1 \pm 11,3$ ve Grup 3 için $\% 31,9 \pm 12,5$ idi. ANOVA testinde $p=0,046$ bulunurken Bonferroni düzeltmesi ile gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,016$). İki bin yirmi iki yılında da benzer şekilde Grup 1'in RRIV ortalaması Grup 2 ve Grup 3'ye kıyasla daha düşük olmakla birlikte gruplar arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,112$). İki bin yirmi iki yılında Grup 1'in RRIV ortalaması $\% 24,6 \pm 7$, Grup 2'nin $\% 29,9 \pm 8,4$ ve Grup 3'ün ise $\% 24,8 \pm 10,7$ idi.

Grup 1'de 2021 yılındaki ilk değerlendirmede bir hastada, 2022 yılındaki değerlendirmede 2 hastada elektriksel uyarım ile sempatik deri yanıtı kaydedilemezken Grup 2 ve Grup 3 içerisindeki tüm hastalarda her iki değerlendirmede de sempatik deri yanıtları kaydedildi. Üç grup arasındaki 2021 yılında bakılan alt ekstremitte sempatik deri latansları karşılaştırıldığında, Kruskal-Wallis testi sonucunda p değeri 0,044 olarak bulundu, farkın hangi gruplar arasında olduğunun saptanması için yapılan ikili grup karşılaştırmaları ile $p>0,016$ olduğundan gruplar arasında farklılık olmadığı sonucuna varıldı. İki bin yirmi iki yılında ise üst ekstremitelerde kaydedilen sempatik deri yanıtı latansları gruplar arasında ANOVA testi ile karşılaştırıldı ve $p=0,047$ bulundu. Bonferroni düzeltmesi uygulandığında gruplar arasındaki üst ekstremitte sempatik deri yanıtı latansları karşılaştırılmasında elde edilen p değeri $> 0,016$ olması nedeni ile gruplar arasında fark olmadığı sonucuna varıldı. Bununla birlikte her iki yılda da yapılan değerlendirmelerde üst ve alt ekstremitelerdeki sempatik deri yanıtı latanslarının Grup 1'de Grup 3'e kıyasla daha uzun olma eğiliminde olduğu dikkati çekti (Tablo 19).

Tablo 19: 2021 ve 2022 yıllarındaki değerlendirmede polinöropati olabileceği öngörülen gruplar ile polinöropati saptanmayan grubun sinir ileti incelemelerinin ve otonom testlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30)			Grup 2 (n=17)			Grup 3 (n=14)			p
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)		
Medyan DSAP uyarı şiddeti 2021 (mA)	19,8 ± 8,1	16,7 (11,3 - 41,4)	19,9 ± 6,6	19,6 (8,2 - 37,2)	17,8 ± 7,2	15,2 (10,3 - 33)	17,8 ± 7,2	15,2 (10,3 - 33)	0,459 ‡	
Medyan DSAP uyarı şiddeti 2022 (mA)	22,8 ± 12,7	18,1 (11,3 - 68,6)	20,8 ± 12,7	16,2 (6,4 - 49,8)	23,5 ± 10	22,2 (8,7 - 41,4)	23,5 ± 10	22,2 (8,7 - 41,4)	0,432 ‡	
Medyan DSAP latans 2021 (ms)	2,6 ± 0,2	2,6 (2,2 - 2,9)	2,6 ± 0,3	2,5 (2,2 - 3,4)	2,6 ± 0,3	2,6 (2,2 - 3,1)	2,6 ± 0,3	2,6 (2,2 - 3,1)	0,802 ¥	
Medyan DSAP latans 2022 (ms)	2,5 ± 0,2	2,5 (2,2 - 3)	2,7 ± 0,3	2,6 (2,3 - 3,3)	2,6 ± 0,2	2,5 (2,2 - 2,9)	2,6 ± 0,2	2,5 (2,2 - 2,9)	0,170 ¥	
Medyan DSAP amplitüdü 2021 (µV)	34 ± 10,6	31,4 (21 - 60,2)	34,2 ± 14,3	32,5 (19,8 - 84,6)	32,5 ± 7,5	32,9 (21,8 - 45,1)	32,5 ± 7,5	32,9 (21,8 - 45,1)	0,987 ‡	
Medyan DSAP amplitüdü 2022 (µV)	41 ± 15,6	37,5 (18,8 - 89,3)	36,3 ± 13,7	32,1 (19,2 - 68,2)	34,1 ± 11,8	31,8 (15,3 - 56,9)	34,1 ± 11,8	31,8 (15,3 - 56,9)	0,432 ‡	
Medyan DSAP ileti hızı 2021 (m/s)	58,9 ± 6	58,2 (50,2 - 70,5)	59 ± 6,5	59,5 (46,8 - 71,9)	59,2 ± 5,3	59,2 (50,2 - 66,7)	59,2 ± 5,3	59,2 (50,2 - 66,7)	0,986 ¥	
Medyan DSAP ileti hızı 2022 (m/s)	58,5 ± 4,2	58,7 (51,5 - 67)	57,1 ± 5,9	57,3 (47 - 69,4)	58,2 ± 5,5	57,1 (51,1 - 72,7)	58,2 ± 5,5	57,1 (51,1 - 72,7)	0,635 ¥	
Ulnar DSAP uyarı şiddeti 2021 (mA)	20,6 ± 8,7	18,6 (8,6 - 43,8)	22,8 ± 10,9	17,5 (7,8 - 46,8)	18,6 ± 10,8	15,2 (6 - 51,6)	18,6 ± 10,8	15,2 (6 - 51,6)	0,438 ‡	
Ulnar DSAP uyarı şiddeti 2022 (mA)	23,7 ± 11,1	21 (8,2 - 45)	24,3 ± 11,2	22 (9,9 - 48,4)	22,2 ± 9,4	20,5 (12,3 - 45,4)	22,2 ± 9,4	20,5 (12,3 - 45,4)	0,944 ‡	
Ulnar DSAP latans 2021 (ms)	2,2 ± 0,2	2,2 (1,9 - 2,7)	2,3 ± 0,2	2,2 (1,9 - 2,8)	2,3 ± 0,2	2,3 (1,8 - 2,7)	2,3 ± 0,2	2,3 (1,8 - 2,7)	0,676 ¥	
Ulnar DSAP latans 2022 (ms)	2,2 ± 0,1	2,2 (1,9 - 2,5)	2,4 ± 0,2	2,3 (2,1 - 3)	2,2 ± 0,3	2,3 (1,8 - 2,7)	2,2 ± 0,3	2,3 (1,8 - 2,7)	0,067 *	
Ulnar DSAP amplitüdü 2021 (µV)	20,3 ± 6	19,7 (9,2 - 33,3)	17,7 ± 7,3	14,8 (10,6 - 37,2)	17,9 ± 4,1	17,5 (12,1 - 27,3)	17,9 ± 4,1	17,5 (12,1 - 27,3)	0,184 ‡	
Ulnar DSAP amplitüdü 2022 (µV)	22 ± 5	23,1 (10,9 - 32,4)	20,1 ± 6,3	19 (12,7 - 33,9)	19,8 ± 5,4	18,3 (13,7 - 31,7)	19,8 ± 5,4	18,3 (13,7 - 31,7)	0,342 ¥	
Ulnar DSAP ileti hızı 2021 (m/s)	58,6 ± 5,3	57,5 (50 - 71,9)	57,6 ± 5,7	57 (50,2 - 68,5)	57,1 ± 5,7	55,8 (50,3 - 69,8)	57,1 ± 5,7	55,8 (50,3 - 69,8)	0,673 ¥	
Ulnar DSAP ileti hızı 2022 (m/s)	57,3 ± 4	56,9 (52 - 67,6)	56,3 ± 4,3	55,9 (49,3 - 62,9)	56,8 ± 4,5	56 (50,5 - 64,9)	56,8 ± 4,5	56 (50,5 - 64,9)	0,739 ¥	

DSAP: duysal sinir aksiyon potansiyeli, ‡ Kruskal Wallis testi, ¥ ANOVA testi, * Welch testi

Grup 1 = ilk değerlendirmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 2 = ilk değerlendirmede PNP saptanmayıp ikinci değerlendirmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 3 = her iki değerlendirmede PNP saptanmayan

Tablo 19: 2021 ve 2022 yıllarındaki değerlendirmede polinöropati olabileceği öngörülen gruplar ile polinöropati saptanmayan grubun sinir ileti incelemelerinin ve otonom testlerinin karşılaştırılması (devam)

	Grup 1 (n=30)			Grup 2 (n=17)			Grup 3 (n=14)			p
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)		
Radyal DSAP uyarı şiddeti 2021 (mA)	21,4 ± 7,6	19,7 (8,6 - 43,2)	17,1 ± 5,8	17,2 (10,2 - 27,6)	20,9 ± 8,8	18,3 (9,6 - 43,6)	20,9 ± 8,8	18,3 (9,6 - 43,6)	0,161 ¥	
Radyal DSAP uyarı şiddeti 2022 (mA)	26,9 ± 12,7	23 (11,4 - 60)	19,8 ± 6,1	18,2 (9,4 - 31,6)	22,4 ± 7,2	20,7 (13,9 - 39)	22,4 ± 7,2	20,7 (13,9 - 39)	0,216 ‡	
Radyal DSAP latans 2021 (ms)	2,4 ± 0,3	2,5 (1,7 - 3,1)	2,5 ± 0,3	2,5 (2,1 - 3,2)	2,3 ± 0,4	2,3 (1,3 - 2,9)	2,3 ± 0,4	2,3 (1,3 - 2,9)	0,344 ¥	
Radyal DSAP latans 2022 (ms)	2,5 ± 0,3	2,4 (2 - 3,3)	2,5 ± 0,3	2,6 (1,9 - 3,1)	2,4 ± 0,2	2,4 (2,1 - 2,7)	2,4 ± 0,2	2,4 (2,1 - 2,7)	0,590 ‡	
Radyal DSAP amplitüd 2021 (µV)	26,6 ± 10,6	24,2 (10,3 - 64,6)	29,4 ± 11,1	29,2 (13,7 - 56,7)	23,9 ± 11,1	18,5 (16,7 - 56,1)	23,9 ± 11,1	18,5 (16,7 - 56,1)	0,083 ‡	
Radyal DSAP amplitüd 2022 (µV)	29 ± 13,2	23,8 (11,8 - 56,7)	29,8 ± 10	30,2 (17,1 - 50,8)	25,9 ± 10,1	23,5 (16,3 - 57,5)	25,9 ± 10,1	23,5 (16,3 - 57,5)	0,638 ‡	
Radyal DSAP ileti hızı 2021 (m/s)	56,1 ± 7,3	54,2 (42,1 - 69,1)	55 ± 5,6	54,6 (45 - 65,8)	60,1 ± 6,9	59,3 (50,5 - 71,9)	60,1 ± 6,9	59,3 (50,5 - 71,9)	0,093 ¥	
Radyal DSAP ileti hızı 2022 (m/s)	57,1 ± 5,5	57,1 (47,4 - 72,3)	55,3 ± 4,7	53,9 (50,3 - 66,7)	56,8 ± 4,6	56,6 (50,8 - 67,9)	56,8 ± 4,6	56,6 (50,8 - 67,9)	0,376 ‡	
Sural DSAP uyarı şiddeti 2021 (mA)	40,8 ± 15,4	41 (14,8 - 74,2)	47,2 ± 19,1	47,6 (22,4 - 89,6)	36,1 ± 19,6	34,3 (13,8 - 87,4)	36,1 ± 19,6	34,3 (13,8 - 87,4)	0,215 ¥	
Sural DSAP uyarı şiddeti 2022 (mA)	41,8 ± 11,6	40,3 (19,5 - 63,6)	46 ± 18,8	42,6 (23,8 - 85)	51,7 ± 17,5	49,6 (18,6 - 85,4)	51,7 ± 17,5	49,6 (18,6 - 85,4)	0,165 *	
Sural DSAP latans 2021 (ms)	3,4 ± 0,4	3,4 (2,8 - 4,7)	3,4 ± 0,4	3,2 (2,8 - 4,2)	3,3 ± 0,4	3,4 (2,7 - 3,9)	3,3 ± 0,4	3,4 (2,7 - 3,9)	0,684 ‡	
Sural DSAP latans 2022 (ms)	3,5 ± 0,4	3,5 (2,7 - 4,2)	3,7 ± 0,4	3,6 (3,1 - 4,6)	3,3 ± 0,3	3,3 (2,6 - 4)	3,3 ± 0,3	3,3 (2,6 - 4)	0,035 ¥	
Sural DSAP amplitüdü 2021 (µV)	23,5 ± 6,5	23,8 (13,3 - 36,8)	21,4 ± 6,8	19,5 (11,3 - 36)	20,4 ± 6,1	19,9 (10,2 - 31)	20,4 ± 6,1	19,9 (10,2 - 31)	0,277 ¥	
Sural DSAP amplitüdü 2022 (µV)	23,3 ± 9	21,3 (11,8 - 43,4)	22,1 ± 6,2	21,1 (14,4 - 37)	19,8 ± 5	17,8 (13,2 - 27,5)	19,8 ± 5	17,8 (13,2 - 27,5)	0,242 ¥	
Sural DSAP ileti hızı 2021 (m/s)	49,8 ± 4,4	49 (41,4 - 59,4)	50,2 ± 5,5	50,2 (39,1 - 58,8)	50,2 ± 4,6	49 (44,2 - 61,3)	50,2 ± 4,6	49 (44,2 - 61,3)	0,959 ¥	
Sural DSAP ileti hızı 2022 (m/s)	48,5 ± 4	48,1 (41,2 - 57,9)	47,4 ± 4,3	47,3 (39,3 - 54,7)	50,9 ± 6,2	50,7 (43 - 65)	50,9 ± 6,2	50,7 (43 - 65)	0,105 ¥	

DSAP: duysal sinir aksiyon potansiyeli, ‡ Kruskal Wallis testi, ¥ ANOVA testi, * Welch testi

Grup 1 = ilk değerlendirmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 2 = ilk değerlendirmede PNP saptanmayıp ikinci değerlendirmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 3 = her iki değerlendirmede PNP saptanmayan

Tablo 19: 2021 ve 2022 yıllarındaki değerlendirilmede polinöropati olabileceği öngörülen gruplar ile polinöropati saptanmayan grubun sinir ileti incelemelerinin ve otonom testlerinin karşılaştırılması (devam)

	Grup 1 (n=30)			Grup 2 (n=17)			Grup 3 (n=14)			p
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)		
Süp. peroneal DSAP uyarı şiddeti 2021 (mA)	39,3 ±13,1	37,4 (17,4 - 64)	42,8 ±12,4	42,8 (21,4 - 72,4)	41,2 ±20,7	37,1 (16,8 - 94)	0,562 ‡			
Süp. peroneal DSAP uyarı şiddeti 2022 (mA)	43,2 ±12,8	39,6 (23,8 - 71,6)	38,8 ±14,1	35,2 (19 - 61,4)	41,3 ±15,9	38,6 (16,9 - 73,2)	0,505 ‡			
Süp. peroneal DSAP latans 2021 (ms)	3,2 ±0,2	3,2 (2,8 - 3,7)	3,2 ±0,3	3,2 (2,5 - 3,7)	3,1 ±0,2	3,1 (2,6 - 3,5)	0,171 ¥			
Süp. peroneal DSAP latans 2022 (ms)	3,3 ±0,4	3,4 (2,2 - 4)	3,4 ±0,4	3,4 (2,8 - 4,2)	3,2 ±0,3	3,1 (2,8 - 3,9)	0,301 ¥			
Süp. peroneal DSAP amplitüdü 2021 (µV)	15,9 ±7,7	14,9 (6,3 - 36,7)	14,2 ±5,5	14,6 (6 - 24,1)	15,7 ±8,3	11,8 (7,4 - 31,3)	0,873 ‡			
Süp. peroneal DSAP amplitüdü 2022 (µV)	16,9 ±7,6	17 (4,7 - 42,4)	16,5 ±6,9	14,7 (9,7 - 32,9)	14,5 ±4,2	13,7 (8,9 - 23,1)	0,646 ‡			
Süp. peroneal DSAP ileti hızı 2021 (m/s)	47,7 ±4,9	46,4 (42 - 59,4)	49,2 ±4,4	48,8 (42,7 - 58,5)	48,2 ±5,2	47,2 (41,1 - 63,8)	0,310 ‡			
Süp. peroneal DSAP ileti hızı 2022 (m/s)	48,2 ±6,5	46,7 (40,3 - 65)	46 ±3,4	46,9 (41,2 - 51,4)	49,7 ±4,1	50,6 (40,6 - 55)	0,059 ‡			
Medyal plantar DSAP uyarı şiddeti 2021 (mA)	57,5 ±17,8	58,4 (26 - 98,2)	47,6 ±13,2	45 (28,6 - 75,2)	49,6 ±25,2	47,7 (15,9 - 99)	0,169 ¥			
Medyal plantar DSAP uyarı şiddeti 2022 (mA)	61,2 ±17,4	58,5 (22,4 - 97,4)	63,3 ±25,2	61,4 (26 - 99)	54,1 ±16,7	50,3 (30,2 - 85,6)	0,369 *			
Medyal plantar DSAP latans 2021 (ms)	4,8 ±0,6	4,7 (3,8 - 7)	4,6 ±0,5	4,5 (3,7 - 5,7)	4,5 ±0,5	4,6 (3,4 - 5,1)	0,310 ‡			
Medyal plantar DSAP latans 2022 (ms)	5 ±0,7	4,9 (3,9 - 7,1)	5 ±0,5	4,8 (4 - 5,9)	4,7 ±0,5	4,6 (3,5 - 5,5)	0,366 ‡			
Medyal plantar DSAP amplitüdü 2021 (µV)	3,9 ±1,6	3,5 (1,7 - 8,6)	4 ±1,7	4,1 (0,7 - 6,8)	3,9 ±1,4	3,6 (1,5 - 6,7)	0,800 ‡			
Medyal plantar DSAP amplitüdü 2022 (µV)	4,2 ±2	4,1 (1 - 8,8)	4,1 ±1,5	4,1 (1,9 - 6,2)	4,7 ±1,6	4,6 (1,5 - 7,6)	0,654 ¥			
Medyal plantar DSAP ileti hızı 2021 (m/s)	45,5 ±3,6	46,3 (39,2 - 52,1)	46,2 ±4,4	46,5 (40,5 - 55,6)	46,7 ±5,5	44,7 (40,6 - 60)	0,687 ¥			
Medyal plantar DSAP ileti hızı 2022 (m/s)	47,9 ±6,9	44,8 (40,6 - 66,4)	47,2 ±4,9	46,6 (40,7 - 57,1)	46,3 ±4,8	45,2 (40 - 55,4)	0,837 ‡			

DSAP: duysal sinir aksiyon potansiyeli, ‡ Kruskal Wallis testi, ¥ ANOVA testi, * Welch testi

Grup 1 = ilk değerlendirilmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 2 = ilk değerlendirilmede PNP saptanmayıp ikinci değerlendirilmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 3 = her iki değerlendirilmede PNP saptanmayan

Tablo 19: 2021 ve 2022 yıllarındaki değerlendirmede polinöropati olabileceği öngörülen gruplar ile polinöropati saptanmayan grubun sınır ileti incelemelerinin ve otonom testlerinin karşılaştırılması (devam)

	Grup 1 (n=30)			Grup 2 (n=17)			Grup 3 (n=14)			p
	Ortalama±SS	Ortanca	(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca	(min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca	(min-maks)	
Sural/Radyal DSAP amplitüd oranı 2021	1 ±0,4	0,9 (0,4 - 1,9)		0,8 ±0,3	0,8 (0,3 - 1,4)		0,9 ±0,3	0,9 (0,4 - 1,6)		0,182 ‡
Sural/Radyal DSAP amplitüd oranı 2022	0,9 ±0,4	0,8 (0,3 - 2,2)		0,8 ±0,3	0,7 (0,4 - 1,8)		0,8 ±0,2	0,8 (0,3 - 1,2)		0,619 ‡
Medyal plantar/Sural DSAP amplitüd oranı 2021	0,2 ±0,1	0,1 (0,1 - 0,4)		0,2 ±0,1	0,2 (0,1 - 0,3)		0,2 ±0,1	0,2 (0,1 - 0,3)		0,375 ‡
Medyal plantar/Sural DSAP amplitüd oranı 2022	0,2 ±0,1	0,2 (0,1 - 0,3)		0,2 ±0,1	0,2 (0,1 - 0,3)		0,2 ±0,1	0,2 (0,1 - 0,6)		0,073 ‡
Medyal plantar/Radyal DSAP amplitüd oranı 2021	0,2 ±0	0,1 (0,1 - 0,3)		0,1 ±0,1	0,2 (0 - 0,3)		0,2 ±0,1	0,2 (0,1 - 0,3)		0,369 ‡
Medyal plantar/Radyal DSAP amplitüd oranı 2022	0,2 ±0,1	0,1 (0,1 - 0,3)		0,1 ±0,1	0,1 (0,1 - 0,3)		0,2 ±0,1	0,2 (0,1 - 0,5)		0,195 ‡
Medyal plantar/Medyan DSAP amplitüd oranı 2021	0,1 ±0	0,1 (0,1 - 0,3)		0,1 ±0	0,1 (0 - 0,2)		0,1 ±0	0,1 (0,1 - 0,2)		0,875 ‡
Medyal plantar/Medyan DSAP amplitüd oranı 2022	0,1 ±0,1	0,1 (0 - 0,3)		0,1 ±0,1	0,1 (0,1 - 0,3)		0,1 ±0,1	0,1 (0 - 0,3)		0,080 ‡
Medyan BKAP latans 2021 (ms)	3,1 ±0,3	3 (2,5 - 4)		3,1 ±0,3	3 (2,7 - 3,8)		3,1 ±0,3	3,1 (2,6 - 3,6)		0,924 ‡
Medyan BKAP latans 2022 (ms)	3 ±0,3	2,9 (2,6 - 3,7)		3 ±0,3	3 (2,6 - 3,6)		3 ±0,2	3 (2,6 - 3,4)		0,818 ‡
Medyan BKAP amplitüdü 2021 (mV)	9,3 ±2,5	9 (5,7 - 15,5)		8 ±2	7,2 (5,5 - 12,3)		8,6 ±1,7	8,7 (5,8 - 11,5)		0,144 ‡
Medyan BKAP amplitüdü 2022 (mV)	10,3 ±2	10 (6,8 - 15,6)		10,2 ±1,8	10,9 (6,4 - 13,8)		9,8 ±2,2	9,9 (5,5 - 13,5)		0,702 ‡
Medyan BKAP ileti hızı 2021 (m/s)	57,4 ±4,7	56,7 (50,3 - 68,1)		54,9 ±3,7	53,9 (50,5 - 62)		56 ±3,5	55,6 (51 - 63,1)		0,176 ‡
Medyan BKAP ileti hızı 2022 (m/s)	57,7 ±4,3	57,1 (50,5 - 70,1)		56 ±4,6	54,5 (50,5 - 66)		56,7 ±5,1	55,4 (49,4 - 66,9)		0,472 ‡

DSAP: duysal sınır aksiyon potansiyeli; BKAP: bileşik kas aksiyon potansiyeli

‡ Kruskal Wallis testi, ‡ ANOVA testi, * Welch testi

Grup 1 = ilk değerlendirmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 2 = ilk değerlendirmede PNP saptanmayıp ikinci değerlendirmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 3 = her iki değerlendirmede PNP saptanmayan

Tablo 19: 2021 ve 2022 yıllarındaki değerlendirilmede polinöropati olabileceği öngörülen gruplar ile polinöropati saptanmayan grubun sinir ileti incelemelerinin ve otonom testlerinin karşılaştırılması (devam)

	Grup 1 (n=30)			Grup 2 (n=17)			Grup 3 (n=14)			p
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)		
Ulnar BKAP latans 2021 (ms)	2,5 ± 0,4	2,4 (2,1 - 3,6)	2,4 ± 0,3	2,4 (1,9 - 3,1)	2,6 ± 0,4	2,5 (1,8 - 3,3)	2,6 ± 0,4	2,5 (1,8 - 3,3)	0,508 ‡	
Ulnar BKAP latans 2022 (ms)	2,4 ± 0,3	2,4 (1,8 - 3,1)	2,5 ± 0,3	2,5 (2 - 3,1)	2,4 ± 0,4	2,5 (1,9 - 3,2)	2,4 ± 0,4	2,5 (1,9 - 3,2)	0,792 ¥	
Ulnar BKAP amplitüdü 2021 (mV)	8,5 ± 1,8	8,2 (5,4 - 12,9)	7,2 ± 1,8	7 (5,1 - 11,3)	7,7 ± 2,1	6,9 (5,2 - 13,5)	7,7 ± 2,1	6,9 (5,2 - 13,5)	0,036 ‡	
Ulnar BKAP amplitüdü 2022 (mV)	8,7 ± 1,3	8,8 (5,2 - 11,1)	8 ± 2	7,7 (5,3 - 12,3)	7,8 ± 1,4	7,7 (6 - 10,4)	7,8 ± 1,4	7,7 (6 - 10,4)	0,098 *	
Ulnar BKAP ileti hızı 2021 (m/s)	57,7 ± 3,1	57,3 (51,4 - 65,4)	57,1 ± 6,7	55,7 (40,6 - 68,7)	60,2 ± 5,3	59,2 (52 - 69,1)	60,2 ± 5,3	59,2 (52 - 69,1)	0,272 *	
Ulnar BKAP ileti hızı 2022 (m/s)	59,1 ± 6,3	59,4 (50 - 76)	57,4 ± 6,6	54,7 (50,8 - 76,3)	60 ± 4,8	58,3 (54,3 - 69,5)	60 ± 4,8	58,3 (54,3 - 69,5)	0,231 ‡	
Peroneal BKAP latans 2021 (ms)	4 ± 0,6	4 (2,7 - 5,8)	4 ± 0,6	3,9 (3,1 - 5,2)	3,4 ± 0,6	3,4 (2,7 - 4,5)	3,4 ± 0,6	3,4 (2,7 - 4,5)	0,014 ¥	
Peroneal BKAP latans 2022 (ms)	4 ± 0,5	4 (3,2 - 5)	4,2 ± 0,7	4,2 (2,7 - 5,6)	3,7 ± 0,8	3,6 (2,8 - 5,7)	3,7 ± 0,8	3,6 (2,8 - 5,7)	0,045 ‡	
Peroneal BKAP amplitüdü 2021 (mV)	3,7 ± 1,1	3,4 (2,1 - 6,8)	4,1 ± 1,2	3,8 (2,8 - 7,1)	4 ± 1,5	3,7 (2,3 - 7,8)	4 ± 1,5	3,7 (2,3 - 7,8)	0,532 ‡	
Peroneal BKAP amplitüdü 2022 (mV)	4 ± 1,1	4,1 (2 - 6,4)	3,8 ± 1,7	3,2 (2,1 - 8,2)	4,4 ± 2,1	4 (2 - 9,1)	4,4 ± 2,1	4 (2 - 9,1)	0,414 ‡	
Peroneal BKAP ileti hızı 2021 (m/s)	49,6 ± 6,6	47,9 (40,1 - 64)	49 ± 4,8	48,5 (41,6 - 59,4)	52,2 ± 6,7	51,3 (41,8 - 65,9)	52,2 ± 6,7	51,3 (41,8 - 65,9)	0,324 ¥	
Peroneal BKAP ileti hızı 2022 (m/s)	50,2 ± 5,4	51,4 (41 - 57,8)	48,1 ± 3,5	48,4 (43,2 - 53,3)	50,4 ± 5,3	51,2 (41,5 - 60,2)	50,4 ± 5,3	51,2 (41,5 - 60,2)	0,227 ‡	
Tibial BKAP latans 2021 (ms)	4 ± 0,7	3,8 (3 - 5,9)	4,3 ± 1	4,2 (2,1 - 6,1)	4,3 ± 0,7	4,2 (3,5 - 5,8)	4,3 ± 0,7	4,2 (3,5 - 5,8)	0,231 ‡	
Tibial BKAP latans 2022 (ms)	4,5 ± 1	4,2 (3 - 6,9)	4,3 ± 0,6	4,2 (3,7 - 5,5)	4,2 ± 0,8	4 (3,2 - 6)	4,2 ± 0,8	4 (3,2 - 6)	0,734 ‡	
Tibial BKAP amplitüdü 2021 (mV)	8,7 ± 2,3	8,8 (5,4 - 14,8)	8,1 ± 2,6	8,1 (4,4 - 14)	8,3 ± 2,2	8,6 (5,1 - 11,7)	8,3 ± 2,2	8,6 (5,1 - 11,7)	0,710 ¥	
Tibial BKAP amplitüdü 2022 (mV)	8,6 ± 2,6	8 (4,8 - 14,1)	7,8 ± 2,5	7,6 (4,8 - 14,6)	7,6 ± 2,1	7,1 (4,1 - 10,7)	7,6 ± 2,1	7,1 (4,1 - 10,7)	0,408 ¥	
Tibial BKAP ileti hızı 2021 (m/s)	44,7 ± 3,2	43,7 (39,3 - 51)	43,8 ± 3,6	43,3 (38,4 - 50,7)	44,5 ± 3,3	42,7 (41 - 50,8)	44,5 ± 3,3	42,7 (41 - 50,8)	0,600 ‡	
Tibial BKAP ileti hızı 2022 (m/s)	44 ± 2,6	44,4 (40,1 - 49)	43,1 ± 4	41,8 (34,5 - 51,5)	44,7 ± 4,4	46 (36,9 - 51,1)	44,7 ± 4,4	46 (36,9 - 51,1)	0,457 ¥	

BKAP: bileşik kas aksiyon potansiyeli, † Kruskal Wallis testi, ¥ ANOVA testi, * Welch testi

Grup 1 = ilk değerlendirilmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 2 = ilk değerlendirilmede PNP saptanmayıp ikinci değerlendirilmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 3 = her iki değerlendirilmede PNP saptanmayan

Tablo 19: 2021 ve 2022 yıllarındaki değerlendirmede polinöropati olabileceği öngörülen gruplar ile polinöropati saptanmayan grubun sınır ileti incelemelerinin ve otonom testlerinin karşılaştırılması (devam)

	Grup 1 (n=30)			Grup 2 (n=17)			Grup 3 (n=14)			p
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)		
Medyan F minimum latansı 2021 (ms)	24,2 ±2,5	24,4 (18,6 - 29,3)	24 ±2,6	24,1 (18,7 - 30,1)	23,3 ±2,2	22,5 (20,2 - 27)	0,545 ¥			
Medyan F minimum latansı 2022 (ms)	25,1 ±1,6	25,2 (21 - 28,7)	24,8 ±2,5	24,1 (20,7 - 31,1)	24,2 ±2,2	23,1 (21,3 - 28,3)	0,341 ¥			
Medyan F persistansı 2021 (%)	91,5 ±12,8	95 (45 - 100)	93,5 ±7,9	95 (80 - 100)	93,2 ±8,5	97,5 (80 - 100)	0,987 ‡			
Medyan F persistansı 2022 (%)	90,2 ±12,6	95 (50 - 100)	93,5 ±9,6	95 (65 - 100)	93,6 ±7,9	95 (75 - 100)	0,561 ‡			
Ulnar F minimum latansı 2021 (ms)	24,9 ±2,2	25 (20,5 - 29,9)	24,7 ±2,6	23,7 (20,5 - 31,9)	23,6 ±2,6	23,2 (19,1 - 27,6)	0,28 ¥			
Ulnar F minimum latansı 2022 (ms)	25,7 ±2	25,7 (21,8 - 30,9)	25,5 ±2,7	25,1 (19,7 - 31,1)	24,8 ±2,5	24,1 (20,8 - 29)	0,527 ¥			
Ulnar F persistansı 2021 (%)	96,2 ±9,4	100 (55 - 100)	98,2 ±3,5	100 (90 - 100)	99,3 ±1,8	100 (95 - 100)	0,556 ‡			
Ulnar F persistansı 2022 (%)	96,5 ±7,2	100 (70 - 100)	99,1 ±2	100 (95 - 100)	97,5 ±6,7	100 (75 - 100)	0,653 ‡			
Tibial F minimum latansı 2021 (ms)	44,6 ±5,9	45,1 (25,2 - 54,4)	44,4 ±5,7	44,4 (31,3 - 55,2)	44,3 ±5,8	43,5 (34,2 - 54,9)	0,914 ‡			
Tibial F minimum latansı 2022 (ms)	46,4 ±4,6	46,5 (37,4 - 55,4)	46,6 ±4,5	48,3 (36,7 - 52,1)	44,4 ±7,5	44,7 (28,3 - 57,8)	0,465 ¥			
Tibial F persistansı 2021 (%)	96,8 ±17,3	100 (5 - 100)	100 ±0	100 (100 - 100)	100 ±0	100 (100 - 100)	0,597 ‡			
Tibial F persistansı 2022 (%)	99,8 ±0,9	100 (95 - 100)	100 ±0	100 (100 - 100)	99,3 ±1,8	100 (95 - 100)	0,165 ‡			
Peroneal F minimum latansı 2021 (ms)	43,8 ±5,1	43,6 (33,8 - 56,2)	44 ±5,6	42,5 (34,9 - 56)	40,4 ±7,1	40,6 (29,3 - 52,4)	0,259 ¥			
Peroneal F minimum latansı 2022 (ms)	45 ±4,5	45,1 (32,5 - 56,2)	45,8 ±6,2	46 (36 - 57,1)	43 ±5,1	41,1 (35,3 - 54,2)	0,379 ¥			
Peroneal F persistansı 2021 (%)	40,6 ±30,3	50 (0 - 80)	42,4 ±37,7	40 (0 - 100)	39,6 ±35,9	30 (0 - 100)	0,960 ‡			
Peroneal F persistansı 2022 (%)	43,6 ±34,1	52,5 (0 - 95)	55,3 ±36,6	65 (0 - 100)	54,1 ±34,7	65 (0 - 100)	0,418 ‡			

¥ Kruskal Wallis testi, ‡ ANOVA testi

Grup 1 = ilk değerlendirmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 2 = ilk değerlendirmede PNP saptanmayıp ikinci değerlendirmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 3 = her iki değerlendirmede PNP saptanmayan

Tablo 19: 2021 ve 2022 yıllarındaki değerlendirilmede polinöropati olabileceği öngörülen gruplar ile polinöropati saptanmayan grubun sinir ileti incelemelerinin ve otonom testlerinin karşılaştırılması (devam)

	Grup 1 (n=30)			Grup 2 (n=17)			Grup 3 (n=14)			p
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)		
RRIV 2021 (%)	25,8 ±10,7	23,3 (10,6 - 52,7)	34,1 ± 11,3	32 (19,7 - 55,7)	31,9 ± 12,5	31,6 (14,6 - 56,3)	0,046 ₺			
RRIV 2022 (%)	24,6 ±7	25,9 (10,7 - 36,5)	29,9 ±8,4	29,8 (17,3 - 47,4)	24,8 ±10,7	22,1 (11,6 - 44,5)	0,112 ₺			
Sempatik deri yanıtı patolojik (2021) %, (n)	%3,3 (1)		%0 (0)		%0 (0)					
SSR latansı (el) 2021 (ms)	1554,1 ± 247,4	1523 (1130 - 2109)	1314,1 ± 401	1334 (549 - 2000)	1338,9 ± 332,3	1407 (354 - 1704)	0,056 ‡			
SSR latansı (ayak) 2021 (ms)	2151,9 ± 458,5	2094 (721 - 3172)	1776,8 ± 485,9	1949 (659 - 2452)	1921,6 ± 330,7	1927,5 (1018 - 2347)	0,044 ‡			
Sempatik deri yanıtı patolojik (2022) %, (n)	%6,7 (2)		%0 (0)		%0 (0)					
SSR latansı (el) 2022 (ms)	1533,7 ± 245	1558 (927 - 2219)	1504 ± 152,7	1508 (1196 - 1775)	1367,3 ± 158	1375,5 (1075 - 1620)	0,047 ₺			
SSR latansı (ayak) 2022 (ms)	2032,3 ± 202,9	2045 (1543 - 2563)	2050,5 ± 419,5	2017 (1418 - 3201)	2019,6 ± 287	1986 (1343 - 2539)	0,958 ₺			

‡ Kruskal Wallis testi, ₺ ANOVA testi

Grup 1 = ilk değerlendirilmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 2 = ilk değerlendirilmede PNP saptanmayıp ikinci değerlendirilmede PNP olabileceği öngörülen

Grup 3 = her iki değerlendirilmede PNP saptanmayan

F. POLİNÖROPATİ İLE İLİŞKİLENDİRİLEBİLECEK RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

İlk ve ikinci incelemede semptom ve/veya bulgu varlığına dayandırılarak oluşturduğumuz gruplar subklinik polinöropatisi olan hastaları kapsamayabileceğinden bu gruplar arasında lojistik regresyon analizi uygulanmadı, bunun yerine önceki çalışmalarda bildirilmiş olan risk faktörleri ile elektrofizyolojik parametreler arasındaki korelasyon değerlendirildi. Hastaların yaş, diyabet süresi, boy, vücut kitle indeksi, toplam insülin dozu ve HbA1c düzeyleri ile sinir ileti incelemeleri ve otonom testleri arasındaki ilişkinin incelenmesi için korelasyon analizi yapıldı (Tablo 20).

Yaş, diyabet süresi, boy, VKI ve toplam insülin dozları ile medyan, ulnar, tibial ve peroneal F minimum latansları arasında her iki incelemede de pozitif yönlü bir korelasyon saptandı. Bunun yanında her iki incelemede boy ile medyal plantar duysal, ulnar motor distal latans ve alt ekstremitte sempatik deri yanıtı latansları arasında pozitif, peroneal ve tibial motor ileti hızları arasında negatif, peroneal motor yanıt uyarı şiddeti arasında pozitif yönlü bir korelasyon dikkati çekmekteydi. VKI ile radyal süperfisyal duysal uyarı şiddeti ve ileti hızı arasında pozitif yönlü, süperfisyal peroneal amplitüd arasında negatif yönlü bir korelasyon bulundu.

Toplam insülin dozları ile medyan ve peroneal motor ileti hızları arasında negatif korelasyon olduğu dikkati çekti.

HbA1c düzeyi ile medyan duysal ve motor sinir ileti hızı, tibial motor ileti hızı ve amplitüdü arasında her iki incelemede de negatif yönlü bir korelasyon saptandı ($p<0,05$). Ayrıca 2022 yılında ölçülen ortalama HbA1c düzeyleri ile tibial ve peroneal F minimum latansları arasında da pozitif yönlü, sural ve süperfisyal peroneal duysal, tibial motor sinir amplitüdü ve ileti hızı, RRIV arasında negatif yönlü bir korelasyon bulunmaktaydı ($p<0,05$).

Otonom testlerden parasempatik işlevleri gösteren RRIV ile toplam insülin dozları arasında her iki incelemede de negatif korelasyon bulundu. İki bin yirmi iki yılında yapılan değerlendirmede HbA1c düzeyi ve 2021 yılında yapılan ilk değerlendirmede ise diyabet süresi ile RRIV arasında negatif bir korelasyon dikkati çekti.

Tablo 20: Sinir ileti incelemeleri ile yaş, diyabet süresi, boy, vücut kitle endeksi, toplam insülin dozu ve HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyonun incelenmesi

	Yaş 2021	Yaş 2022	Diyabet Süresi 2021	Diyabet Süresi 2022	Boy 2021	Boy 2022	VKI 2021	VKI 2022	Toplam insülin Dozu 2021	Toplam insülin Dozu 2022	HbA1c 2021	HbA1c 2022
Medyan Duysal Sinir												
Uyari Şiddeti	0,159**	0,086**	0,188**	0,175**	0,226**	0,216**	0,214**	-0,075**	0,125**	0,203**	0,118**	0,102**
	0,214	0,506	0,141	0,173	0,075	0,091	0,092	0,561	0,328	0,114	0,356	0,429
Latans	0,016**	-0,083**	0,114*	0,146*	0,176**	0,158*	-0,025*	-0,115*	0,026*	-0,06*	0,183**	0,154**
	0,899	0,521	0,372	0,258	0,168	0,219	0,848	0,374	0,839	0,644	0,150	0,232
Amplitüd	-0,002**	0,181**	-0,013*	-0,144**	-0,25**	-0,066**	-0,125*	-0,161**	0,112*	-0,111**	0,098**	-0,097**
	0,988	0,158	0,922	0,263	0,048	0,611	0,327	0,211	0,382	0,389	0,446	0,453
İleti Hızı	0,16**	0,231**	-0,09*	-0,187*	0,181**	0,258*	0,177*	0,081*	0,031*	0,053*	-0,257**	-0,256**
	0,209	0,071	0,481	0,145	0,157	0,043	0,165	0,533	0,807	0,683	0,042	0,045
Ulnar Duysal Sinir												
Uyari Şiddeti	0,249**	0,154**	-0,103**	-0,022**	0,439**	0,214**	0,22**	-0,046**	0,1**	0,014**	-0,134**	0,116**
	0,049	0,233	0,422	0,865	0,000	0,095	0,084	0,722	0,436	0,912	0,296	0,370
Latans	-0,015**	0,048**	0,009**	0,19**	0,226**	0,431**	-0,132**	-0,074**	-0,071**	0,112**	-0,056**	0,028**
	0,906	0,711	0,947	0,139	0,075	0,000	0,302	0,569	0,579	0,384	0,664	0,827
Amplitüd	-0,158**	-0,029**	-0,19*	-0,065*	-0,334**	-0,212*	-0,144*	-0,175*	-0,05*	-0,036*	-0,003**	-0,1**
	0,216	0,826	0,135	0,615	0,008	0,098	0,260	0,174	0,698	0,782	0,980	0,440
İleti Hızı	0,262**	0,287**	-0,015*	-0,132*	0,167**	0,06*	0,153*	0,315*	0,116*	0,09*	0,114**	-0,011**
	0,038	0,024	0,905	0,306	0,191	0,642	0,231	0,013	0,364	0,487	0,374	0,933

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

Tablo 20: Sınır ileti incelemeleri ile yaş, diyabet süresi, boy, vücut kitle endeksi, toplam insülin dozu ve HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyonun incelenmesi (devamı)

	Yaş 2021	Yaş 2022	Diyabet Süresi 2021	Diyabet Süresi 2022	Boy 2021	Boy 2022	VKI 2021	VKI 2022	Toplam İnsülin Dozu 2021	Toplam İnsülin Dozu 2022	HbA1c 2021	HbA1c 2022
Radyal Duysal Sınır												
Uyarı Şiddeti	0,22**	0,183**	0,054**	0,221**	0,318**	0,156**	0,287**	0,375**	0,27**	0,172**	0,057**	0,217**
	0,083	0,155	0,676	0,084	0,011	0,226	0,022	0,003	0,032	0,181	0,655	0,090
Latans	-0,038**	0**	-0,106*	0,065*	0,032**	0,07*	-0,156*	-0,171*	-0,138*	-0,121*	-0,086**	0,019**
	0,769	0,999	0,410	0,616	0,801	0,588	0,222	0,183	0,280	0,351	0,501	0,885
Amplitüd	0,071**	0,031**	-0,244**	0,034**	0,041**	-0,149**	-0,133**	-0,164**	-0,09**	-0,053**	-0,215**	-0,005**
	0,579	0,810	0,054	0,791	0,749	0,248	0,300	0,204	0,483	0,682	0,090	0,967
İleti Hızı	0,221**	0,09**	0,083*	0,12*	0,168**	0,249*	0,319*	0,378*	0,227*	0,27*	0,105**	0,089**
	0,081	0,489	0,516	0,355	0,189	0,051	0,011	0,002	0,074	0,034	0,412	0,493
Sural Duysal Sınır												
Uyarı Şiddeti	0,086**	-0,006**	-0,082*	-0,13*	0,125**	0,121*	0,399*	0,12*	0,266*	0,019*	0,155**	0,15**
	0,503	0,961	0,522	0,313	0,329	0,350	0,001	0,353	0,035	0,883	0,225	0,243
Latans	0,045**	0,207**	0,035*	0,204*	-0,039**	0,187*	0,03*	-0,06*	-0,139*	0,062*	-0,043**	0,122**
	0,725	0,106	0,788	0,111	0,760	0,146	0,816	0,643	0,277	0,630	0,740	0,344
Amplitüd	0,067**	-0,003**	-0,16*	-0,164**	0,063**	-0,015**	-0,259*	-0,079**	0,079*	-0,106**	0,007**	-0,311**
	0,599	0,980	0,210	0,204	0,625	0,907	0,040	0,541	0,539	0,412	0,956	0,014
İleti Hızı	-0,071**	-0,05**	-0,142*	-0,174*	-0,031**	0,08*	-0,01*	0,136*	0,036*	-0,059*	-0,084**	-0,277**
	0,581	0,698	0,266	0,177	0,811	0,537	0,940	0,292	0,779	0,651	0,514	0,029

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

Tablo 20: Sinir ileti incelemeleri ile yaş, diyabet süresi, boy, vücut kitle endeksi, toplam insülin dozu ve HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyonun incelenmesi (devamı)

	Yaş 2021	Yaş 2022	Diyabet Süresi 2021	Diyabet Süresi 2022	Boy 2021	Boy 2022	VKI 2021	VKI 2022	Toplam İnsülin Dozu 2021	Toplam İnsülin Dozu 2022	HbA1c 2021	HbA1c 2022
Süperfisyal Peroneal Duysal Sinir												
Uyari Şiddeti	0,135**	0,38**	-0,005*	0,165*	0,139**	0,292*	0,446*	0,165*	0,21*	-0,04*	0,07**	0,185**
	0,292	0,002	0,967	0,201	0,277	0,021	0,000	0,201	0,098	0,756	0,588	0,149
Latans	0,17**	0,272**	0,108*	0,262*	0,226**	0,196*	0,179*	-0,001*	0,151*	0,059*	0,271**	0,144**
	0,184	0,033	0,400	0,039	0,075	0,127	0,160	0,993	0,237	0,648	0,032	0,263
Amplitüd	-0,127**	-0,306**	-0,066**	-0,198*	-0,182**	-0,346*	-0,386**	-0,284*	-0,176**	-0,219*	-0,217**	-0,307**
	0,320	0,015	0,607	0,124	0,154	0,006	0,002	0,025	0,168	0,087	0,088	0,015
İleti Hızı	-0,097**	-0,255**	-0,303**	-0,13*	-0,093**	-0,091*	-0,037**	-0,017*	-0,117**	-0,062*	-0,227**	-0,257**
	0,450	0,046	0,016	0,314	0,467	0,483	0,776	0,898	0,360	0,631	0,074	0,044
Medyal Plantar Duysal Sinir												
Uyari Şiddeti	0,222**	-0,029**	0,033*	-0,031*	0,199**	0,068*	0,368*	0,059*	0,345*	0,011*	0,255**	0,138**
	0,081	0,822	0,796	0,812	0,118	0,600	0,003	0,652	0,006	0,933	0,044	0,286
Latans	0,306**	0,161**	0,171*	0,123*	0,517**	0,461*	0,081*	0,083*	0,212*	0,211*	0,014**	0,006**
	0,015	0,210	0,179	0,342	0,000	0,000	0,530	0,520	0,095	0,099	0,913	0,960
Amplitüd	-0,168**	-0,117**	-0,289*	-0,202*	-0,304**	-0,163*	-0,113*	-0,281*	-0,004*	-0,158*	-0,043**	-0,186**
	0,189	0,364	0,022	0,116	0,016	0,206	0,379	0,027	0,974	0,221	0,739	0,148
İleti Hızı	0,186**	0,038**	0,115*	0,128**	-0,069**	-0,159**	0,065*	0,02**	0,09*	-0,165**	0,141**	-0,058**
	0,144	0,770	0,367	0,323	0,592	0,216	0,612	0,876	0,481	0,200	0,269	0,656

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

Tablo 20: Sinir ileti incelemeleri ile yaş, diyabet süresi, boy, vücut kütle endeksi, toplam insülin dozu ve HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyonun incelenmesi (devam)

	Yaş 2021	Yaş 2022	Diyabet Süresi 2021	Diyabet Süresi 2022	Boy 2021	Boy 2022	VKI 2021	VKI 2022	Toplam İnsülin Dozu 2021	Toplam İnsülin Dozu 2022	HbA1c 2021	HbA1c 2022
Medyan Motor Sinir												
Uyarı Şiddeti	0,057**	0,06**	0,116*	0,132*	0,222**	0,068*	0,151*	0,191*	0,036*	0,161*	-0,004**	-0,164**
	0,664	0,650	0,372	0,316	0,085	0,607	0,247	0,145	0,780	0,220	0,974	0,211
Latans	0,111**	-0,031**	0,125*	-0,044*	0,206**	0,134*	0,072*	-0,043*	-0,004*	0,025*	0,124**	0,181**
	0,388	0,813	0,328	0,734	0,105	0,301	0,573	0,741	0,977	0,849	0,334	0,160
Amplitüd	0,182**	0,272**	-0,053**	0,101*	0,048**	0,254*	0,099**	0,133*	0,009**	0,087*	0,054**	0,053**
	0,155	0,032	0,681	0,435	0,710	0,047	0,442	0,303	0,941	0,501	0,674	0,685
İleti Hızı	-0,197**	-0,162**	-0,353**	-0,143*	-0,235**	-0,183*	-0,029**	-0,123*	-0,368**	-0,285*	-0,334**	-0,383**
	0,122	0,207	0,005	0,268	0,064	0,156	0,819	0,340	0,003	0,025	0,008	0,002
F Yanıtı Uyarı Şiddeti	0,031**	0,06**	0,045*	0,132*	0,141**	0,068*	0,155*	0,191*	0,055*	0,161*	0,091**	-0,164**
	0,814	0,650	0,733	0,316	0,279	0,607	0,232	0,145	0,673	0,220	0,484	0,211
F minimum Latansı	0,504**	0,457**	0,329*	0,253*	0,761**	0,775*	0,234*	0,273*	0,404*	0,444*	0,1**	0,205**
	0,000	0,000	0,008	0,047	0,000	0,000	0,065	0,032	0,001	0,000	0,435	0,109
F Persistansı1	-0,025**	0,066**	0,018**	0,023**	-0,082**	0,033**	-0,043**	-0,035**	-0,044**	0,074**	0,012**	-0,262**
	0,846	0,613	0,890	0,858	0,523	0,801	0,737	0,786	0,729	0,565	0,928	0,040
Ulnar Motor Sinir												
Uyarı Şiddeti	0,183**	0,345**	0,006**	0,192*	0,314**	0,245*	0,22**	0,134*	0,031**	0,124*	0,187**	0,133**
	0,159	0,007	0,963	0,142	0,014	0,059	0,089	0,308	0,812	0,344	0,148	0,312
Latans	0,183**	0,098**	0,057**	0,008*	0,28**	0,381*	-0,077**	-0,094*	0,057**	0,065*	-0,056**	-0,152**
	0,152	0,447	0,659	0,951	0,026	0,002	0,547	0,470	0,655	0,617	0,664	0,239
Amplitüd	0,066**	0,005**	0,097*	-0,01*	-0,127**	-0,163*	0,085*	0,059*	0,086*	-0,037*	0,096**	0,123**
	0,609	0,968	0,449	0,939	0,321	0,205	0,507	0,651	0,500	0,776	0,456	0,343
İleti Hızı	-0,283**	-0,19**	-0,304*	-0,24**	-0,281**	-0,127**	-0,163*	-0,088**	-0,429*	-0,151**	-0,22**	-0,344**
	0,025	0,140	0,015	0,060	0,026	0,324	0,202	0,498	0,000	0,241	0,083	0,006
F Yanıtı Uyarı Şiddeti	0,151**	0,345**	-0,021*	0,192*	0,245**	0,245*	0,303*	0,134*	0,05*	0,124*	0,218**	0,133**
	0,245	0,007	0,870	0,142	0,057	0,059	0,018	0,308	0,702	0,344	0,091	0,312
F minimum Latansı	0,561**	0,489**	0,351*	0,347*	0,727**	0,752*	0,287*	0,279*	0,504*	0,426*	0,235**	0,215**
	0,000	0,000	0,005	0,006	0,000	0,000	0,022	0,028	0,000	0,001	0,064	0,094
F Persistansı1	-0,064**	-0,089**	0,067**	0,046**	-0,035**	-0,004**	0,149**	-0,172**	-0,099**	0,095**	0,072**	-0,019**
	0,620	0,490	0,604	0,723	0,788	0,975	0,245	0,182	0,442	0,463	0,574	0,886

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

Tablo 20: Sinir ileti incelemeleri ile yaş, diyabet süresi, boy, vücut kitle endeksi, toplam insülin dozu ve HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyonun incelenmesi (devamı)

	Yaş 2021	Yaş 2022	Diyabet Süresi 2021	Diyabet Süresi 2022	Boy 2021	Boy 2022	VKI 2021	VKI 2022	Toplam İnsülin Dozu 2021	Toplam İnsülin Dozu 2022	HbA1c 2021	HbA1c 2022
Peroneal Motor Sinir												
Uyarı Şiddeti	0,167**	0,369**	-0,147**	0,031**	0,297**	0,296**	0,382**	0,159**	0,067**	0,069**	0,117**	0,076**
	0,197	0,004	0,259	0,812	0,020	0,022	0,002	0,224	0,606	0,598	0,369	0,562
Latans	0,067**	0,223**	-0,02*	0,084*	0,247**	0,427*	0,091*	0,069*	0,124*	0,081*	-0,023**	-0,027**
	0,600	0,081	0,878	0,515	0,051	0,001	0,477	0,596	0,331	0,532	0,857	0,837
Amplitüd	0,052**	0,114**	-0,081**	-0,033*	0,16**	0,201*	0,021**	0,141*	0,037**	0,211*	-0,041**	-0,217**
	0,688	0,377	0,527	0,801	0,212	0,117	0,873	0,276	0,774	0,099	0,747	0,090
İleti Hızı	-0,408**	-0,204**	-0,388*	-0,11*	-0,391**	-0,359*	-0,33*	-0,196*	-0,468*	-0,318*	-0,335**	-0,24**
	0,001	0,112	0,002	0,394	0,002	0,004	0,008	0,126	0,000	0,012	0,007	0,060
F Yantı Uyarı Şiddeti	0,167**	0,354**	-0,143**	0,054**	0,285**	0,301**	0,372**	0,166**	0,038**	0,098**	0,103**	0,058**
	0,198	0,006	0,271	0,684	0,026	0,019	0,003	0,204	0,769	0,457	0,428	0,662
F minimum Latansı	0,61**	0,533**	0,429*	0,328*	0,659**	0,724*	0,417*	0,332*	0,538*	0,413*	0,188**	0,328**
	0,000	0,000	0,002	0,020	0,000	0,000	0,003	0,019	0,000	0,003	0,201	0,020
F Persistansı	-0,185**	-0,369**	-0,005**	-0,165**	0,067**	0,029**	-0,167**	-0,109**	0,015**	0,111**	0,069**	-0,147**
	0,146	0,003	0,970	0,200	0,602	0,823	0,191	0,400	0,910	0,391	0,591	0,255
Tibial Motor Sinir												
Uyarı Şiddeti	0,292**	0,111**	0,013**	-0,033**	0,426**	0,252**	0,349**	-0,025**	0,242**	-0,006**	0,254**	0,179**
	0,023	0,398	0,919	0,803	0,001	0,052	0,006	0,849	0,061	0,965	0,048	0,171
Latans	-0,136**	-0,148**	0,034**	0,183**	0,149**	0,121**	-0,025**	0,019**	0,114**	0,226**	0,116**	0,131**
	0,289	0,250	0,793	0,155	0,243	0,350	0,849	0,881	0,374	0,078	0,367	0,310
Amplitüd	-0,037**	0,088**	-0,147*	-0,082*	-0,018**	-0,013*	-0,12*	-0,058*	-0,153*	-0,05*	-0,31**	-0,303**
	0,772	0,499	0,249	0,524	0,887	0,917	0,348	0,652	0,231	0,698	0,013	0,017
İleti Hızı	-0,278**	-0,275**	-0,132**	-0,223**	-0,272**	-0,313**	-0,17**	-0,25**	-0,102**	-0,192**	-0,254**	-0,382**
	0,027	0,031	0,302	0,081	0,031	0,013	0,183	0,050	0,428	0,135	0,044	0,002
F Yantı Uyarı Şiddeti	0,293**	0,111**	-0,012**	-0,033**	0,378**	0,252**	0,355**	-0,025**	0,301**	-0,006**	0,322**	0,179**
	0,022	0,398	0,927	0,803	0,003	0,052	0,005	0,849	0,019	0,965	0,011	0,171
F minimum Latansı	0,554**	0,387**	0,239*	0,161*	0,719**	0,726*	0,35*	0,36*	0,402*	0,422*	0,228**	0,273**
	0,000	0,002	0,059	0,211	0,000	0,000	0,005	0,004	0,001	0,001	0,072	0,032
F Persistansı	-0,014**	0,144**	-0,007**	-0,074**	-0,108**	-0,048**	-0,077**	0,128**	-0,203**	0,189**	0,161**	0,113**
	0,913	0,263	0,957	0,570	0,398	0,709	0,549	0,321	0,111	0,141	0,208	0,380

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

Tablo 20: Sınır iletici incelemeleri ile yaş, diyabet süresi, boy, vücut kitle endeksi, toplam insülin dozu ve HbA1c düzeyleri arasındaki korelasyonun incelenmesi (devamı)

	Yaş 2021	Yaş 2022	Diyabet Süresi 2021	Diyabet Süresi 2022	Boy 2021	Boy 2022	VKI 2021	VKI 2022	Toplam İnsülin Dozu 2021	Toplam İnsülin Dozu 2022	HbA1c 2021	HbA1c 2022
RRIV	-0,232**	-0,164**	-0,263*	-0,196*	-0,15**	-0,104*	-0,188*	-0,2*	-0,352*	-0,281*	-0,174**	-0,434**
	0,069	0,206	0,039	0,129	0,246	0,427	0,144	0,122	0,005	0,028	0,176	0,000
SSR (El) Latans	0,405**	0,154**	0,167*	0,037*	0,378**	0,184*	0,241*	0,311*	0,27*	0,329*	0,1**	0,061**
	0,001	0,236	0,194	0,778	0,002	0,155	0,059	0,015	0,034	0,010	0,441	0,639
SSR (Ayak) Latans	0,422**	0,038**	0,29**	0,033*	0,365**	0,311*	0,419**	0,087*	0,488**	0,198*	0,369**	0,139**
	0,001	0,775	0,022	0,804	0,004	0,015	0,001	0,510	0,000	0,130	0,003	0,291

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

G. OTONOM NÖROPATİ İLE İLİŞKİLENDİRİLEBİLECEK RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

İki bin yirmi bir yılı ve 2022 yılında yapılan otonom testlerde RRIV yaşa göre normal ve yaşa göre düşük bulunan gruplarda lojistik regresyon analizi yapıldı. İki bin yirmi bir yılında yapılan ilk incelemede kadın cinsiyet, yüksek vücut kitle indeksi, yüksek uzun etkili insülin dozu, son 3 ayda ölçülen ve son bir yılın ortalaması olarak hesaplanan HbA1c düzeylerinin yüksek olması, düşük HDL düzeyi ve yüksek total kolesterol/HDL, trigliserid/HDL, LDL/HDL oranlarının otonom polinöropati riskini arttırdığı saptandı. İki bin yirmi iki yılı için yapılan univariate lojistik regresyon analizinde ise kadın cinsiyet, son 3 ayda ölçülen ve son bir yılın ortalaması olarak hesaplanan HbA1c düzeylerinin yüksek olması, yüksek total kolesterol ve LDL düzeyleri otonom nöropati için risk faktörü olarak değerlendirildi (Tablo 21).

Multivariate lojistik regresyon analizinde ise 2022 yılında sadece kadın cinsiyet (OR: 6,51 %95 CI: 1,06 - 40,11; p=0,044) ve yüksek ortalama HbA1c düzeylerinin (OR: 2,52 %95 CI: 1,3-4,86; p=0,006) bağımsız risk faktörleri olduğu, 2021 yılında ise analize dahil edilen hiçbir parametrenin risk faktörü olmadığı belirlendi (Tablo 22).

İki bin yirmi iki yılında ölçülen ortalama HbA1c düzeyleri RRIV arasında negatif yönlü bir korelasyon bulunmaktaydı (p<0,05).

Otonom testlerden parasempatik işlevleri gösteren RRIV ile toplam insülin dozları arasında her iki incelemede de negatif korelasyon bulundu. İki bin yirmi iki yılında yapılan değerlendirmede HbA1c düzeyi ve 2021 yılında yapılan ilk değerlendirmede ise diyabet süresi ile RRIV arasında negatif bir korelasyon dikkati çekti (Tablo 20).

Tablo 21: Otonom nöropati için univariate lojistik regresyon analizi

	2021		2022	
	Univariate		Univariate	
	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Yaş	1,1 (0,9 - 1,5)	0,396	1,1 (0,9 - 1,4)	0,409
Tanı yaşı	1 (0,8 - 1,2)	0,801	1 (0,8 - 1,2)	0,760
Cinsiyet (Kadın)	4,44 (1,1 - 18,2)	0,038	3,9 (1,1-14,1)	0,038
Diyabet süresi	1,1 (0,9 - 1,3)	0,393	1,1 (0,9 - 1,2)	0,430
Boy	1 (1 - 1,1)	0,892	1 (1 - 1,1)	0,769
Ağırlık	1 (1 - 1,1)	0,122	1 (1 - 1,1)	0,366

VKI	1,3 (1 - 1,6)	0,026	1,1 (0,9 - 1,4)	0,268
Zayıf-Normal	Referans kategori		Referans kategori	
Fazla kilolu-Obez	1,3 (0,1 - 13,4)	0,838	2 (0,4 - 9,8)	0,370
Puberte	1,1 (0,1 - 10,4)	0,956	0,6 (0,1 - 7,6)	0,720
Bolus insülin dozu (ünite/kg)	2,9 (0,2 - 38,7)	0,416	9,3 (0,6 - 144,1)	0,111
Bazal insülin dozu (ünite/kg)	13,5 (1,2 - 156)	0,037	2,8 (0,5 - 16,4)	0,261
Toplam insülin dozu (ünite/kg)	4,9 (0,9 - 26)	0,062	3,7 (0,8 - 16,3)	0,081
HbA1c (son ölçülen değer)	1,4 (1 - 1,9)	0,046	1,5 (1,1 - 2)	0,012
HbA1c (son 1 yıl ortalama değer)	1,5 (1 - 2,1)	0,030	1,5 (1,1 - 2)	0,013
Trigliserid (mg/dL)	1,01 (1 - 1,01)	0,200	1,005 (1 - 1,01)	0,311
Total kolesterol	1,01 (1 - 1,02)	0,174	1,02 (1 - 1,03)	0,025
LDL (mg/dL)	1,01 (1 - 1,03)	0,051	1,02 (1 - 1,03)	0,028
HDL (mg/dL)	0,93 (0,88 - 1)	0,035	1,02 (0,98 - 1,07)	0,272
Trigliserid/HDL	1,51 (1 - 2,26)	0,049	1,08 (0,74 - 1,58)	0,689
Total kolesterol/HDL	2,12 (1,18 - 3,8)	0,011	1,45 (0,87 - 2,4)	0,153
LDL/HDL	2,55 (1,27 - 5,14)	0,009	1,57 (0,87 - 2,81)	0,132
Mikroalbuminüri	1,6 (0,3 - 9,2)	0,620	2,6 (0,5 - 13,4)	0,245

Tablo 22: Univariante analizde en az bir yıldaki incelemede otonom nöropati için risk faktörü olarak bulunan değişkenlerin multivariate lojistik regresyon analizi

	2021		2022	
	Multivariate (Enter)		Multivariate (Enter)	
	OR (%95 CI)	p	OR (%95 CI)	p
Cinsiyet (Kadın)	3,11 (0,65 - 14,9)	0,156	6,51 (1,06 - 40,11)	0,044
VKI	1,12 (0,86 - 1,46)	0,391	1,11 (0,79 - 1,56)	0,537
Bazal insülin dozu (ünite/kg)	5,01 (0,28 - 90,86)	0,276	0,84 (0,07 - 9,91)	0,891
HbA1c (son 1 yıl ortalama değer)	1 (0,59 - 1,7)	0,986	2,52 (1,3 - 4,86)	0,006
Trigliserid/HDL	1,47 (0,36 - 6,03)	0,590	0,87 (0,32 - 2,39)	0,787
Total kolesterol/HDL	0,19 (0 - 78,71)	0,585	0,09 (0 - 136,29)	0,518
LDL/HDL	10,87 (0,02 - 5816,35)	0,457	9,19 (0 - 20687,45)	0,573

2021: Cox&Snell R²=0,233; Nagelkerke R²=0,354; Hosmer and Lemeshow Chi Square=11,249, p=0,188; DS=%84,2

2022: Cox&Snell R²=0,291; Nagelkerke R²=0,433; Hosmer and Lemeshow Chi Square=12,473, p=0,121; DS=%79,2

V.TARTIŞMA

Diyabetik nöropatinin çocuklarda ve gençlerde prevalans çalışmalarında kullanılan tanı testlerinin çeşitliliği ve birçok çocukta hassas tanısal testler ya da ayrıntılı nörolojik muayene olmaksızın saptanamayan subklinik polinöropatinin olması nedeni ile diyabetik polinöropatinin çocuklardaki prevalansı farklı çalışmalarda kullanılan yöntemle bağlı olarak %3-62 arasında değişmektedir (30). Türkiye’de Karşıdağ ve arkadaşlarının 12-38 yaş arası, yeni tanı almış ve diyabet süresi 1-12 ay arasında değişen 30 tip 1 DM hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların 29’unda (%96,6) subklinik nöropati olabileceği bildirilmiştir(135).

Semptomatik otonom nöropati nadir olmakla birlikte farklı tanı kriterlerinin kullanıldığı çalışmaları karşılaştıran bir sistematik derlemede kardiyak otonom nöropati (CAN) prevalansının %12-75 arasında olduğu öne sürülmüştür (26)

Tip 1 DM çocuklarda subklinik nöropatinin ve kardiyak otonom nöropatinin yaygınlığı nedeni ile hastaların erken taranması ve olguların erken saptanması için uygun yöntem ve protokollerin belirlenmesi, risk faktörlerinin ortaya konması önemli bir konu olup uzun süreli takip için parametrelerin belirlenmesi gereklidir.

A. KLİNİK, LABORATUVAR VE SİNİR İLETİ İNCELEMELERİ VERİLERİNİN ZAMANSAL DEĞİŞİMİ

Çalışmamızda 2021 yılında hastaların 23’ünde (%38,33) en sık alt ekstremitelerde vibrasyon duyusunun kısılması (%28,33), 2022 yılında ise en sık ekstremitelerde hipoestezi (%40) olmak üzere hastaların 36’sında (%60) anormal nörolojik muayene bulgusu saptandı. Saptadığımız anormal nörolojik muayene bulgusu oranı Çenesiz ve arkadaşlarının çalışmasında saptanan orana (%25) kıyasla yüksek olmakla birlikte çalışmamızdaki hasta grubunun yaşının ve ortalama diyabet süresinin daha uzun olması ile açıklanabilir.

Periferik nöropati semptomlarının sorgulandığı, 1 ve üzeri puanların polinöropati olarak değerlendirildiği DNS skorunda 2021 yılında 14 hastada (%22,6), 2022 yılında ise 16 hastada (%26,2) 1 ve üzerinde değerler elde edildi. Singh ve arkadaşları tarafından ortalama diyabet süresi $5,1 \pm 2,1$ yıl olan 8-18 yaş arası 50 hastayla yapılan bir çalışmada hastaların hiçbirisinde 1 ve üzerinde değer saptanmadığı bildirilmiştir (126) Çalışmalar arasındaki bu fark çalışmaya dahil edilen hastaların diyabet süresinin uzun ve yaşlarının da daha büyük olması ile ilişkilendirilebilir. Ayrıca çalışmamızda ortalama DNS skorlarında iki yıl arasında istatistiksel

olarak anlamlı değişiklik de saptanmamış olması testin tutarlı bir biçimde değerlendirildiğini düşündürmektedir.

Diyabetin mikrovasküler komplikasyonları açısından bakıldığında 1 hastada retinopati (%1,6) saptandı ve bu oran tip 1 DM çocuk ve adolesanlarla yapılan önceki çalışmalarda %3,4-27 arasında bildirilen diyabetik retinopati prevalansına kıyasla daha düşüktü (136). Diyabetik retinopati saptanan tek hasta 16 yaşında bir erkekti, tip 1 DM tanısını 1,5 yaşında almıştı, glisemik kontrolü kötü seyretmekteydi ve ortalama HbA1c değeri 2021 yılında %10,43; 2022 yılında ise %11,2 idi. DNS ile değerlendirilen diyabetik nöropati semptomunun olmadığı ve COMPASS 31 toplam skorunun belirlenen kesme değerin altında kalarak normal olarak değerlendirildiği görüldü. Hastanın sinir ileti çalışmaları ve otonom testlerinde ise yalnızca 2022 yılında değerlendirilen peroneal F persistansı düşük bulundu, diğer otonom testleri ve sinir ileti incelemeleri ise normal olarak değerlendirildi. Retinopatisi olan hastada polinöropati ile uyumlu olabilecek sinir ileti çalışmalarında ve otonom testlerde kötüleşme saptanmamasının önceki verilerle kıyaslandığında beklenmedik bir sonuç olarak değerlendirildi (137–139). Ancak örneklem boyutumuzun önceki çalışmalara kıyasla küçük olması ve sadece bir hastada retinopati bulunması nedeni ile retinopatinin diyabetik polinöropati ve diyabetik otonom nöropati gelişimi ile ilişkisini değerlendirmek için bir hastanın verilerinin bu yorumu yapabilmek için yeterli olamayacağına karar verildi.

Diyabetik nöropatinin bir diğer mikrovasküler komplikasyonu olan mikroalbüminürinin prevalansı ise önceki çalışmalar ile uyumluydu, 7 hastada (%11,3) mikroalbüminüri mevcuttu (36,140,141). Mikroalbüminürisi olan hastaların tümünde her iki değerlendirmede de sinir ileti çalışmaları veya otonom testlerde en az bir parametre (en fazla 7) anormal olarak değerlendirildi. Altı hastanın nörolojik muayenesinde polinöropatiye işaret eden bulgular mevcuttu. Mikroalbüminürisi olan hastaların yaşları mikroalbüminürisi olmayan hastalara kıyasla yüksek olmakla birlikte diyabet süresi, ortalama HbA1c değerleri ve insülin dozları arasında fark bulunmadı. Mikroalbüminüsü olan hastaların tamamında otonom incelemeler veya sinir ileti incelemelerinde anormal değerler saptanması, önceki çalışmalarda da bildirildiği şekilde mikroalbüminüri varlığının diyabetik nöropati gelişme riskini arttırdığını düşündürmekteydi (137,142).

Çalışmaya alınan hastaların ilk değerlendirmesinde son bir yıl içerisinde ölçülen HbA1c ortalaması $8,96 \pm 1,7$ iken ikinci değerlendirmede $9,35 \pm 1,96$ olup kötü glisemik kontrollü olarak değerlendirilen ($HbA1c \geq 9$) hasta sayısı 2021 yılında 26 (%41,3) iken 2022 yılında 30'a (%48,4) çıkmıştı. Kötü glisemik kontrolün polinöropati olabileceği öngörülen hasta sayısında artış ile ilişkili olduğu düşünöldü. Tip 1 DM hastaları ile yapılan çalışmalarda yüksek HbA1c

oranlarının artmış polinöropati ve CAN oranları ile ilişkili olduğu ve HbA1c değerlerindeki düşüşün diyabetik polinöropati insidansını azalttığı gösterilmiştir (38,40,93,143,144). Bunun aksine HbA1c ile diyabetik polinöropati veya CAN arasında ilişki olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur, bu çalışmaların bir kısmında erken dönemdeki glisemik kontrolün diyabetik nöropati gelişiminin tetikleyicisi olduğu öne sürülmüştür (31,32,34,40,145–147). Hastaların kullanmakta olduğu insülin dozları ise iki değerlendirme arasında anlamlı fark göstermiyordu.

Hastaların 2022 yılındaki serum HDL düzeylerinin düşük olmasının da kötü metabolik kontrol ve polinöropati olabileceği öngörülen hasta sayısındaki artış ile ilişkili olduğu ve polinöropati için bir risk faktörü olduğu düşünüldü. Prospektif, büyük kohortlu çalışmalar olan ve tip 1 DM hastalarla yapılan DCCT/EDIC çalışmasında ve hem tip 1 hem de tip 2 DM hastaların dahil edildiği SEARCH for Diabetes in Youth çalışmasında da bulgularımıza benzer şekilde düşük HDL düzeylerinin polinöropati riskini arttırdığı bildirilmiştir (25,144). Çalışmamızda non-HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile bunların HDL'ye oranları ise iki değerlendirmede de benzer bulundu.

Hastaların boy, ağırlık ve vücut kitle indeksleri 2022 yılında 2021 yılına göre artış göstermekle birlikte aynı yaştaki sağlıklı bireylere kıyasla normal aralıkta idi. Üç hastada boy kısalığı olduğu dikkatimizi çekti.

İki bin yirmi bir yılında 46, 2022 yılında ise 44 hastanın sinir ileti incelemeleri ve otonom testlerinden en az birisinde belirlenen referans değerlere göre anormal değerler saptandı. Ülkemizde daha önceden tip 1 DM çocuk ve genç erişkinlerin normal kontrollerle karşılaştırılması ile yapılmış 2 çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde hastaların %60-96'sında sinir ileti incelemeleri ve otonom testlerde anormal değerler saptandığı bildirilmiştir (135,148)

Çalışmamız diyabetik nöropatinin değerlendirilmesinde 1 yıl ara ile klinik ve elektrofizyolojik olarak hastaların değerlendirildiği, otonom testlerin de klinik ve elektrofizyolojik olarak gözden geçirildiği ve inceleme planında duysal ve motor sinir ileti incelemelerinde supramaksimal uyarı şiddetini de içeren ilk çalışmadır. Tip 1 DM çocuklarda bir yıl ara ile yapılan sinir ileti incelemelerinde sural ve medyal plantar duysal, peroneal motor ve F yanıtlarının elde edilmesi için gerekli supramaksimal uyarı şiddetinin ikinci incelemede ilk incelemeye kıyasla yüksek olduğu görüldü. Ayrıca radyal süperfisyal duysal sinir uyarı şiddeti de ikinci incelemede ilk incelemeye kıyasla yüksek bulundu. Supramaksimal uyarı şiddetinde artış görülen sinirlerin dağılımının alt ekstremitelerde ve distalde baskın olması da uzunluk bağımlı bir polinöropati olan diyabetik nöropatinin gelişimi sırasında supramaksimal

uyarı şiddetlerindeki artışın polinöropati gelişiminin erken bir bulgusu olabileceği görüşünü destekler nitelikte idi. Parker ve arkadaşlarının 2016 yılında sağlıklı kontroller, akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (AIDP), karpal tünel sendromu (KTS), amiyotrofik lateral skleroz (ALS), kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP), demiyelinizan Charcot-Marie-Tooth (CMT) hastaları ile uyarı şiddetinin demiyelinizan polinöropatinin tanınmasındaki tanısal değerinin araştırıldığı çalışmasında retrospektif olarak medyan ve ulnar motor sinir uyarı şiddetleri sağlıklı kontroller ve hasta grupları ile karşılaştırılmış ve CIDP ile CMT hastalarında uygulanan supramaksimal uyarı şiddetinin sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Diğer hasta gruplarında ise uygulanması gereken supramaksimal uyarı şiddetinin sağlıklı kontroller ile benzer olduğu bildirilmiş ve supramaksimal uyarı şiddetinin demiyelinizan polinöroopatiilerin tanısının konmasında kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (149).

Hastaların medyan F yanıtlarının elde edilmesinde uygulanan supramaksimal uyarı şiddetinin ilk incelemede daha yüksek bulunmasının ise çocukların el boyutlarının küçük olması nedeni ile ilk inceleme sırasında bazı hastalarda bar elektrodun kas göbeği-tendon şeklinde tam olarak yerleştirilememesi ve uygun yanıt elde edebilmek için daha yüksek şiddette elektriksel uyarıya ihtiyaç olması, hastaların ikinci incelemelerinde ise büyüme ile birlikte el boyutlarının da artması sonucunda medyan motor ileti incelemeleri ve F yanıtı uyarılarının daha kolay yapılabilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Her iki incelemede de laboratuvar referans değerlerimize göre en sık anormal değer saptanan peroneal motor sinir ve takiben tibial motor sinirdi. Bunları ulnar ve medyan motor sinirleri ile sural ve radyal süperfisyel duysal sinirler izledi. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda da benzer şekilde tip 1 DM hastalarda en sık peroneal ve tibial sinir tutulumu olduğu bildirilmiştir (126,150,151). Çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmalarda F yanıtları değerlendirilmemiş, tibial ve peroneal motor sinirlerde en çok ileti hızlarının yavaşladığı öne sürülmüştür. Çalışmamızda en sık anormal bulunan parametreler ise peroneal F persistansı ve F minimum latansı ile tibial F minimum latansıydı. Mevcut sonuçlar Loseth ve arkadaşlarının erişkin tip 1 DM ve tip 2 DM hastalarından oluşan 59 hastalık kohortunun 5 yıllık takipleri sonrasında hem ilk hem de ikinci sinir ileti çalışmalarında en fazla tibial ve peroneal F yanıtlarında anormal değerler saptaması ile uyumluydu (152). Karşıdağ ve arkadaşları çocuk ve genç erişkin tip 1 DM 30 hasta ile yaptıkları çalışmalarında benzer şekilde en sık anormal değer saptanan sinirlerin sural sinir distal latansından sonra peroneal ve tibial motor sinirler olduğunu ve F minimum latanslarının sağlıklı kontrollere göre daha uzun bulunduğunu bildirmişlerdir (135). Çalışmamızda Karşıdağ ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak

hastaların yalnızca 2021 yılında 4'ünde (%6,4) ve 2022 yılında 3'ünde (%4,8) sural sinirde anormal değerler saptandı. Turgut ve arkadaşlarının çalışmasında ise diyabetik nöropatinin taranmasında diyabetin erken dönemlerinde sural sinir ileti incelemelerinin kullanılabileceği önerilmiştir (89). Çalışmamızda, bu çalışmalardan farklı olarak laboratuvar referans değerlerine göre patoloji gösteren elektrofizyolojik incelemeler belirlenirken çocukların boylarına göre duysal sinirlerin uyarma noktasındaki farklılıklar nedeniyle duysal sinirlerin latansları dahil edilmediğinden sural sinire ait olabilecek latans patolojileri gözlenmemiştir. Yine bu çalışmalarla uyumlu olacak şekilde verilerimiz sural duysal sinir aksiyon potansiyeli ileti hızının ikinci incelemede ilk incelemeye kıyasla daha yavaş olduğunu göstermektedir.

Medyan, ulnar, tibial ve peroneal F minimum latansları ikinci değerlendirmede ilk değerlendirmeye kıyasla daha uzun bulundu, hastaların iki değerlendirme arasında boylarında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması nedeni ile bu farkın boy uzaması ile de açıklanabileceği düşünülmekle birlikte laboratuvarımızın erişkinler için belirlenmiş referans değerleri F minimum latanslarına göre anormal olarak değerlendirilen hasta sayısının da artmış olması; F minimum latanslarındaki uzamanın polinöropati ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda hiçbir duysal ya da motor sinir aksiyon potansiyeli amplitüdünde aksonal polinöropatiyi destekleyecek düzeyde düşme gözlenmezken demiyelinizan polinöropatiyi akla getirecek şekilde medyal plantar ve peroneal süperfisyal duysal sinir aksiyon potansiyeli pik latansı ile peroneal motor distal latansı ikinci incelemede ilk incelemeye kıyasla daha uzun, sural sinir ileti hızı da daha yavaştı ancak demiyelinizan polinöropati kriterlerini karşılamıyordu. Daha önceki çalışmalarda da iletim kusurlarının daha öncelikle gösterilebilir olması diyabetik polinöropatinin erken dönemlerinde miyelin kılıfta işlev kusurunun olabileceğini düşündürmektedir (33,147,153)

Erişkinlerde diyabetik nöropati tipik olarak pür duysal ya da sensorimotor nöropati şeklinde beklenmekle birlikte tip 1 diyabetik pediatrik popülasyonda öncelikle motor sinirlerin etkilendiğini bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (33,126,135,147,154). Önceki çalışmaları da destekler şekilde çalışmamızda da değerlendirdiğimiz parametrelere göre ön planda motor sinirlerin etkilendiği, duysal sinirlerdeki etkilenmenin ise daha geri planda olduğu kanaati oluşmuştur. Bunlardan farklı olarak çocuk ve adölesan tip 1 DM hastalarında da en sık pür duysal ya da sensorimotor polinöropati görüldüğünü bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (32,93,148) Solders ve arkadaşlarının yeni tanı alan tip 1 DM'li 144 çocuk ile yaptığı çalışmada hastalara tanıdan hemen sonra, 2. 5. ve 10. yıllarda sinir ileti çalışmaları yaparak sinir ileti incelemelerindeki değişimleri değerlendirmişlerdir. Bu çalışmalarında Solders ve arkadaşları

tanıdan hemen sonra yapılan sinir ileti çalışmalarında duysal sinir ileti hızlarının yavaş ve otonom testlerde de anormal bulguların olduğunu, insülin tedavisinin başlanmasını takiben ilk iki yılda duysal sinir ileti hızlarında bir miktar düzelme görüldüğünü, 2. yıldan sonraki takiplerde de ileti hızlarındaki yavaşlamanın ve otonom testlerdeki bozulmanın giderek arttığı bildirilmişlerdir. İlk 2 yıldaki sinir ileti hızlarındaki iyileşme tedavi sonrasında başlangıçtaki metabolik bozukluğun düzelmesi ile ilişkilendirilirken 2. yıldan sonraki yavaş kötüleşmenin ise mikroanjiyopati ve yapısal değişikliklerin başlamış olmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Tip 1 DM hastalar ile yapılan çalışmaların bazılarında baskın olarak duysal sinirlerin bazılarında ise motor sinirlerin etkilendiğinin gösterilmesinin nedeninin; incelemelerin diyabetin farklı dönemlerde yapılması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (154).

RRIV oranı tüm sinir ileti incelemeleri ve otonom testler içerisinde peroneal motor ileti incelemelerinden sonra en sık anormal saptanan parametre idi. Hastaların RRIV 2022 yılında 2021 yılına kıyasla düşük bulundu, ayrıca 2021 yılında yaşa göre RRIV düşük saptanan hasta sayısı 13 (%21) iken 2022 yılındaki ikinci değerlendirmede 15 hastanın (%24,6) RRIV yaşına göre düşük bulundu. Kardelen ve arkadaşlarının 2006 yılında ortalama diyabet süresi 4,2 yıl olan tip 1 DM çocuklarla yaptıkları çalışmada sirkadyan ritim ile kalp hızı değişkenliğinin tip 1 DM hastaların %38'inde sağlıklı kontrollere kıyasla düşük olduğu saptanmıştır (155). Jaiswal ve arkadaşlarının *SEARCH for Diabetes in Youth* çalışması kohortu ile yürüttükleri çalışmalarında ise tip 1 DM çocukların %12'sinde (156), Rasmussen ve arkadaşlarının yaptığı sistematik derlemede ise tip 1 DM çocukların %12-75'inde (26) otonom nöropati olduğunu bildirilmiştir. Çalışmalar arasında bildirilen prevalans farklarının kullanılan tarama yöntemleri ve kardiyak otonom nöropati için tanı kriterlerinin farklılığından kaynaklandığı, çalışmamızda bulunan anormal RRIV oranının diğer çalışmalara kıyasla nispeten düşük olmasının ise hastaların yalnızca istirahatte RRIV ile değerlendirilmiş olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Solders ve arkadaşları çalışmalarında diyabet tanısından hemen sonra hastaların %16,3'ünde istirahatte RRIV düşük olduğunu ve 5. yıldan sonra da RRIV düşük olan hasta sayısının artmaya devam ederek 10. yılda %56'ya ulaştığını, derin nefes almaya cevap olarak değerlendirilen RRIV değişkenliğinin ise diyabet tanısı sırasında hastaların %33,7'sinde düşük olmakla birlikte zaman içerisinde bu oranda artış olmadığını bildirmiştir (154). Çalışmamızın COVID 19 pandemisi sırasında yürütülmesi nedeni ile derin nefes almaya yanıt olarak RRIV değerlendirilemese de istirahatte RRIV sonuçları Solders ve arkadaşlarının bulguları ile benzerlik göstermekteydi. Young ve Ringel de kendi çalışmalarında diyabetik çocuk ve genç

erişkinlerin %31 ve %29’unda derin nefes alma, Valsalva ve ayakta durmaya RRIV cevabının anormal olduğunu bildirmişlerdir (157,158)

Çalışmamızda 2021 yılında bir hastada üst ve alt ekstremitelerde, 2022 yılında bir hastada yalnızca alt ekstremitelerde ve 1 hastada üst ve alt ekstremitelerde sempatik deri yanıtları kaydedilemedi. Ayrıca sempatik deri yanıtı latansı alt ekstremitelerde 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha uzun bulundu. Sempatik deri yanıtı kaydedilemeyen hastaların HbA1c değerleri %8,7-14,8 arasında, yaşları 16-17 yaş ve diyabet süreleri 11-17 yıl arasında değişmekteydi. Hastaların 2’sinin nörolojik muayenesinde polinöropati ile uyumlu olan bulgular saptanırken birinin de polinöropati ile ilişkilendirilebilecek semptomu bulunmaktaydı. Ayrıca hastaların 2’sinin mikrobiyalüminürisi de mevcuttu. Alt ekstremitelerde SSR latanslarının uzamış olması uzunluk bağımlı bir polinöropati olan diyabetik nöropati ile uyumlu olarak değerlendirildi. Karşıdağ ve arkadaşları da yeni tanı alan tip 1 diyabet çocuk ve genç erişkinlerle yaptıkları çalışmalarında tüm hastalarda sempatik deri yanıtlarını kaydedebilmişken alt ekstremitelerde SSR latanslarını sağlıklı kontrollere kıyasla daha uzun bulduklarını, Kissova ve arkadaşları ise 62 tip 1 DM hastayı 10 yıl takip ederek yürüttükleri çalışmalarında takip süresi boyunca sural, tibial ve peroneal ileti hızı ve amplitüdlerindeki düşüşle birlikte sempatik deri yanıtı kaydedilemeyen hasta sayısında da artış olduğunu bildirmişlerdir (135,159).

B. KLİNİK OLARAK POLİNÖROPATİ OLABİLECEĞİ ÖNGÖRÜLEN VE POLİNÖROPATİ OLMADIĞI ÖNGÖRÜLEN GRUPLARDA ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELER

Çalışmamızda her iki değerlendirmeye de alınan, semptom sorgulaması ve nörolojik muayeneye iş birliği kurabilen 61 hastada polinöropati varlığının öngörülmesi ve hastaların gruplandırılması sırasında sinir ileti çalışmaları verileri kullanılmayıp, uzunluk bağımlı polinöropati ile uyumlu olabilecek bir semptom ve/veya bulgunun varlığı esas alındı. Bu kriterlere göre 2021 yılındaki ilk inceleme sonrasında hastalar polinöropati olabileceği öngörüsü olanlar (*PNP var n=30*) ve olmayanlar (*PNP yok n=31*) gruplarına ayrıldı. İkinci inceleme sonrasında ilk incelemede “PNP yok” grubunda yer alan hastalar da aynı kriterlere göre sınıflandırıldı ve ikinci inceleme sonrasında hastalar *Grup 1* (ilk incelemede polinöropati olabileceği öngörülen hastalar n=30), *Grup 2* (ilk incelemede polinöropati olmayıp 2. incelemede polinöropati olabileceği öngörülen hastalar n=17) ve *Grup 3* (her iki incelemede de polinöropati olmadığı öngörülen hastalar n=14) olarak 3 gruba ayrıldı.

İki bin yirmi bir yılının klinik ve elektrofizyolojik verileri “*PNP var*” ve “*PNP yok*” grupları arasında, 2022 yılının klinik ve elektrofizyolojik verileri ise “*Grup 1*”, “*Grup 2*” ve “*Grup 3*” arasında karşılaştırıldı. Ayrıca 2021 yılındaki ilk incelemede polinöropati olmadığı öngörülüp 2022 yılında semptom ve/veya nörolojik muayene bulgusu gelişmesi nedeni ile polinöropati olabileceği öngörülen “*Grup 2*” nin klinik ve elektrofizyolojik verilerinin 2 inceleme arasındaki değişimi incelendi.

İki inceleme sonrasında toplam 47 hastada (%77) polinöropati ile ilişkilendirilebilecek en az bir semptom ve/veya bulgu saptanarak polinöropati olabileceği öngörüldü. Bu oran önceki çalışmalardan daha yüksekti ancak önceki çalışmalarda klinik nöropati tanı kriterlerinin daha farklı ve sıkı olması, bizim hasta grubumuzun diyabet sürelerinin uzun olması ve hasta grubumuzun yaşlarının daha büyük olması bu farklılıkların olası nedenleri olabilir (32,34,40,153).

Medyan, ulnar ve radyal süperfisyal duysal sinir ileti incelemelerinin uyarı şiddeti, latans, amplitüd ve ileti hızları polinöropati olabileceği düşünülen ve normal olarak değerlendirilen hastalar arasında farklılık göstermemekteydi. Medyan ve ulnar motor ileti incelemeleri sırasında uygulanması gereken supramaksimal uyarı şiddeti 2021 yılında “*Polinöropati var*” grubunda daha düşük bulundu, ayrıca ilk yıl polinöropati olarak değerlendirilmeyip ikinci yıl polinöropati olduğu düşünülen “*Grup 2*” hastalarda da medyan motor ve F yanıtlarının elde edilmesi için gereken uyarı şiddeti daha düşük bulundu. “*Grup 2*” hastalarında ayrıca 2022 yılında elde edilen medyan ve ulnar BKAP amplitüdlere 2021 yılına göre daha yüksek bulundu. Bu değişikliklerin hastaların büyümesi ve el boyutlarının artması ile el kasları kayıtlı medyan ve ulnar motor ileti incelemelerinde bar elektrotların göbek-tendon yerleşiminin kolaylaşması sonucunda daha kolay ve daha iyi motor yanıtların elde edilmesine bağlı olabileceği düşünüldü. Walter-Höliner ve arkadaşları çalışmamızla benzer şekilde medyan motor ve duysal ileti hızlarının diyabetik hastalarda etkilenmediğini bildirmiştir (34). Ancak bunun aksine Lee ve arkadaşları ise tip 1 DM tanısından hemen sonra yapılan sinir ileti incelemelerinde en fazla etkilenen sinirlerin medyan ve ulnar motor sinirler olduğunu, 5 yıllık takip sonucunda da medyan ve ulnar motor sinir ileti hızı ile ulnar motor ve medyan duysal sinir amplitüdlere düşmeye devam ettiğini, medyan duysal sinir aksiyon potansiyelindeki süregelen düşüşün ise bu sinirin diğerlerine kıyasla diyabetik hastalardaki değişikliklere daha duyarlı olduğunu düşündürebileceğini öne sürmüşlerdir (33). Hyllienmark ve arkadaşları ise çalışmalarında ilk elektrofizyolojik incelemeler arasındaki medyan motor ileti hızı ve sural duysal sinir aksiyon potansiyelindeki düşük değerlerin ileride gelişebilecek klinik polinöropatinin en önemli prediktörlerinden olduğunu öne sürmüştür (150). Singh ve arkadaşları asemptomatik tip 1 DM

çocuklarla yürüttükleri çalışmalarında ulnar ve medyan duysal sinir aksiyon potansiyeli distal latanslarının daha uzun olduğunu bildirmiştir (126)

İki bin yirmi bir yılında yapılan elektrofizyolojik incelemelerde “PNP yok” ve “PNP var” grupları arasında sural duysal sinir uyarı şiddeti, latans, amplitüd ve ileti hızlarında gruplar arasında fark bulunmamakla birlikte ilk incelemede polinöropati olarak değerlendirilmeyip ikinci incelemede polinöropati olabileceği öngörülen “Grup 2” hastalarda sural duysal sinir aksiyon potansiyeli pik latansının 2022 yılında 2021’e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzadığı ($p=0,007$), ileti hızının ise yavaşladığı ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği görüldü ($p=0,051$). Sural duysal sinir uyarı şiddeti ve amplitüdünde ise anlamlı değişiklik meydana gelmemiştir. İki bin yirmi iki yılında ölçülen sural DSAP latansının “Grup 1” ve “Grup 2” de “Grup 3” e kıyasla daha uzun olduğu ($p=0,035$) ancak bu farkın post hoc analizlerde devam etmediği görüldü. Sural duysal sinir aksiyon potansiyeli latans ve ileti hızının polinöropati gelişimi sürecinde erken etkilenen bir parametre olduğu, örneklem boyutumuzun küçük olması nedeni ile alt grup analizlerinde gruplar arasındaki farkın ortaya konmasının güç olduğu düşünüldü. Bulgularımıza benzer olarak tip 1 DM çocuk ve genç erişkinlerde sural duysal sinir aksiyon potansiyeli latanslarının uzadığını, sural DSAP amplitüplerinde ise değişiklik olmadığını daha önce yapılan çalışmalarda da bildirmiştir (135,148). Ayrıca diyabetik hastalarda sural DSAP latanslarının uzadığını (126) ve ileti hızlarının yavaşladığını bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (33,93,154,159) Reeves ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada yeni tanı alan 10 tip1 DM hastasının sural ileti hızının tanıdan hemen sonra yapılan sinir ileti incelemesinde yavaş bulunduğu, normale yakın kan şekeri kontrolü sonrasında 6. ayda yapılan kontrol sinir ileti incelemelerinde ise hastaların dördünde sural ileti hızlarının normal değerlere geldiği ve erken dönemdeki değişikliklerin iyi glikemik kontrol ile geri döndürülebileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızdan farklı olarak Kissova ve arkadaşlarının çalışmasında 10 yıllık takip süresince en belirgin amplitüd değişikliğinin sural sinirde olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda takip süresinin sadece 1 yıl olması nedeni ile amplitüplerdeki belirgin değişimler gözlenememiş olabilir. Ayrıca bulgularımıza göre tip 1 DM’li çocuklarda erken dönemde saptanan elektrofizyolojik değişikliklerin ileti hızı ve latans parametrelerinde saptanmış olması daha önce diyabetin erken döneminde demiyelinizan PNP olabileceğini gösteren çalışmaları destekler niteliktedir (33,153). Sural/radyal süperfisyal duysal amplitüd oranında ise polinöropati olabileceği öngörülen gruplar ile normal olarak değerlendirilen gruplar arasında ve “Grup 2” nin ilk yıldaki ve ikinci yıldaki incelemeleri arasında fark saptanmadı.

“Grup 2” içerisinde yer alan hastaların peroneal süperfisyal sinir ileti hızı 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha yavaş bulunmakla birlikte peroneal süperfisyal sinir pik latansları, uyarı şiddetleri ve amplitüdlerinde anlamlı değişiklik görülmedi. Ayrıca 2021 yılında polinöropati olabileceği düşünülen ve normal olarak değerlendirilen gruplar arasında ve 2022 yılında her üç grup arasında da peroneal süperfisyal sinir uyarı şiddeti, latans, amplitüd ve ileti hızlarında fark saptanmadı. İki inceleme arasında yeni gelişmekte olan polinöropatisi olduğu düşünülen “Grup 2” de meydana gelen ileti hızı yavaşlamasının da tip 1 DM çocuklarda diyabetik nöropatinin erken dönemde aksonal etkilenmeden daha önce olası demiyelinizan özelliklerin ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür.

Medyal plantar DSAP supramaksimal uyarı şiddeti 2021 yılında “PNP var” grubunda “PNP yok” grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($p=0,025$), buna paralel olarak da 2022 yılında medyal plantar DSAP uyarısı için gereken uyarı şiddeti “Grup 1” ve “Grup 2” de “Grup 3” e kıyasla daha yüksek bulundu. Ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca medyal plantar DSAP pik latansları “PNP var” grubunda “PNP yok” grubuna kıyasla, şiddeti “Grup 1” ve “Grup 2” de “Grup 3” e kıyasla daha uzun olmakla birlikte bu gruplar arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Medyal plantar DSAP amplitüdü gruplar arasında farklılık göstermiyordu. İki inceleme arasında yeni gelişmekte olan polinöropatisi olduğu düşünülen “Grup 2” de 2022 yılında gereken supramaksimal uyarı şiddetinin 2021’e kıyasla daha yüksek olduğu ($p=0,028$), 2022 yılı medyal plantar DSAP latansının ise 2021’e kıyasla uzun olduğu ($p<0,001$), amplitüdde ise anlamlı değişiklik meydana gelmediği görüldü. Tüm bu bulgular da öncekiler gibi tip 1 DM çocuklarda erken dönemde diyabetik polinöropatinin aksonal etkilenmeden daha önce olası demiyelinizan özellikler gösterebileceği görüşünü destekliyordu.

Tibial motor sinir uyarı şiddeti, distal latansı, amplitüd ve ileti hızı 2021 ve 2022 yıllarındaki incelemelerde tüm gruplarda benzerdi. Yalnızca “Grup 2” içerisinde yer alan hastalarda tibial motor sinir uyarı şiddeti 2022 yılında 2021’e kıyasla daha yüksek olmakla birlikte bu fark da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

Peroneal motor distal latansı 2021 yılında “PNP var” grubunda “PNP yok” grubuna kıyasla daha uzun, ileti hızı daha yavaş bulunmakla birlikte gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. “Grup 1” ve “Grup 2” de yer alan hastaların peroneal motor latansları da benzer şekilde “Grup 3” e kıyasla daha uzun bulundu ($p<0,05$) ancak post hoc analizler sonrasında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. İki bin yirmi bir yılında “Grup 1” ve “Grup 2” deki hastaların peroneal motor ileti hızı “Grup 3” e kıyasla daha yavaştı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Peroneal BKAP amplitüdü

ise gruplar arasında farklılık göstermemekteydi. Bu bulgulara paralel olarak ilk incelemede normal olarak değerlendirilip ikinci incelemede polinöropati olabileceği öngörülen “Grup 2” nin 2022 yılındaki peroneal motor ileti hızı 2021 yılına kıyasla yavaş, distal latansı ise daha uzun olmakla birlikte bu değişiklikler de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Mevcut değişikliklerin diğer alt ekstremite duysal ve motor sinir ileti incelemelerinde görülen değişiklikleri desteklemesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmamasının örneklem boyutumuzun küçüklüğü, alt gruplarda yer alan hasta sayılarının az ve takip süresinin kısa olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.; Klasik olarak uzunluk bağımlı bir polinöropati olarak bilinen diyabetik polinöropatide grubumuzdaki hastalarda alt ekstremitenin duysal ve motor sinirlerinde latans uzaması ve ileti hızı yavaşlaması görülürken amplitüdlerin korunmuş olmasının da polinöropati gelişirken erken dönemlerde iletim kusurlarının daha ön planda olabileceğini akla getirmiştir. Diyabetik polinöropatinin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte bu veriler yorumlanırken özellikle erken dönemdeki değişikliklerin araştırılmasının önemi bir kez ortaya konmuştur.

Medyan, ulnar, tibial ve peroneal F minimum latansları “PNP var” grubunda “PNP yok” grubuna kıyasla; “Grup 1” ve “Grup 2” de ise “Grup 3”e kıyasla daha uzundu ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Değerlendirilen tüm F dalgalarında “Grup 2”de yer alan hastaların 2022 yılında ölçülen F minimum latansları 2021’e kıyasla daha uzundu ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı. F minimum latanslarındaki uzamaya hastaların boylarının uzamasının da katkısının olduğu düşünülmekle birlikte polinöropati olabileceği ön görülen tüm gruplarda polinöropati olmadığı düşünülen gruplara göre F minimum latanslarının nispeten daha uzun olması farkın yalnızca boy ile açıklanamayacağını düşündürdü. F persistanslarında ise yalnızca peroneal F persistansı 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha yüksek bulundu ancak bu durumun her iki yılda yapılan incelemelerde peroneal F yanıtları elde edilirken yüksek uyarı şiddetlerine çıkılması gerekmesi ve bu nedenle ilk 10 uyarı sonrasında peroneal F yanıtı elde edilemeyen hastalarda incelemeye son verilmesi nedeni ile olduğu düşünüldü. Çalışmamıza benzer şekilde Lachman ve arkadaşlarının geç yanıtları değerlendirdikleri çalışmalarında, F minimum latansı ve H refleksinin rutin duysal ve motor ileti incelemeleri normal bulunan ancak nöropatisi olduğu bilinen hastaları sağlıklı kontrollerden ayırt edebildiği bildirilmiştir (160). Shin ve arkadaşları ise diyabetik nöropatinin saptanmasında F minimum latansı ve sural/radyal süperfisyal amplitüd oranının duyarlı yöntemler olduğunu bildirmişlerdir (92,160) Mysiw ve arkadaşlarının çalışmasında ulnar ve tibial F minimum latansı, amplitüdü, kronodispersiyonu ve persistansı değerlendirilmiş, diyabetik hastaların normal kontrollerden ayırt edilmesinde ulnar F persistansı ve amplitüdünün

kullanılabileceği; tibial ve ulnar F minimum latansı ile tibial F persistansının ise diyabetik hastaları normal kontrollerden ayırt etmede başarısız olduğunu öne sürülmüştür (161)

RRIV 2021 yılında “*PNP var*” grubunda ortalama %25 iken “*PNP yok*” grubunda ise %33 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,014$). “*PNP var*” grubunda 10 hastanın; “*PNP yok*” grubunda ise 3 hastanın RRIV yaşlarına göre düşük bulundu. “Grup 1” in RRIV 2021 yılında diğer iki gruba kıyasla düşük ($p=0,046$) olmakla birlikte post hoc analizlerde gruplar arasındaki karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. İki bin yirmi iki yılında ise bu üç grup arasında fark saptanmadı. İki bin yirmi iki yılında “*Grup 3*” te yer alan 14 hastadan 6’sının RRIV’nin yaşa göre düşük bulunması ve bu gruptaki tüm hastaların COMPASS 31 toplam skorunun normal olarak değerlendirilmesi nedeni ile bu hastalarda periferik nöropati gelişmeksizin subklinik bir otonom nöropatinin olabileceğini düşündürdü. İlk incelemede polinöropati olarak değerlendirilmeyip ikinci incelemede polinöropati olabileceği düşünülen “*Grup 2*” de yer alan hastaların RRIV 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha düşüktü ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Tüm hastalar içerisinde 2021 yılında 13 hastada (%21), 2022 yılında ise 15 hastada (%24,6) RRIV yaşa göre düşük bulundu. Solders ve arkadaşlarının tip 1 DM hastalarda istirahat ve derin solumaya cevaben RRIV ile otonom tutulumu değerlendirdikleri çalışmalarında 10 yıllık takip boyunca istirahat ve derin solumaya cevaben RRIV düşmeye devam ederken derin solumaya cevaben RRIV diyabet tanısından hemen sonra yapılan incelemelerde düşük bulunmuş ancak bu düşüş zaman içerisinde devam etmemiştir (154). Rollins ve arkadaşlarının çalışmasında tip 1 diyabetik çocuklarda diyabet süresi 3 yıla ulaştıktan sonra RRIV’nin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (162)

SSR latansı “*PNP var*” grubunda “*PNP yok*” grubuna kıyasla daha uzun bulundu ($p<0,05$). “*Grup 2*” de yer alan hastaların SSR latansı 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha uzun olmakla birlikte alt ekstremitelerin latans değişikliği istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştı. İki bin yirmi bir yılında bir hastada ve 2022 yılında ise iki hastada SSR kaydedilemedi. Kissova ve arkadaşlarının çalışmasında ise tip 1 DM 62 çocuğun 10 yıllık elektrofizyolojik takipleri sırasında SSR kaydedilemeyen hasta sayısının her incelemede daha da arttığı bildirilmiştir (154,159).

Tibial ve peroneal motor ileti incelemeleri ile birlikte en fazla anormal değer saptanan elektrofizyolojik incelemelerden biri de otonom testler olduğundan otonom tutulumun tip 1 DM çocuklarda en sık ve en erken tutulumlardan biri olabileceği düşünüldü. (177,182).

C. COMPASS 31 SKORU İLE OTONOM TESTLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

Tip 2 DM hastalarda kesin CAN ile erken CAN ve CAN olmayan hastaların ayrılmasında güvenilir olduğu bildirilen COMPASS 31 skorlamasında belirtilen kesme değeri (131) kullanılarak her iki değerlendirilmede de 6 hastada (%9,5) CAN ile uyumlu olarak değerlendirildi. Ortalama COMPASS 31 toplam skorlarında ise iki yıl arasında anlamlı değişiklik görülmedi.

İki bin yirmi bir yılında COMPASS 31 toplam skoru yüksek olarak değerlendirilen 6 hastanın 2'sinde RRIV yaşa göre düşük bulunurken bir hastada da sempatik deri yanıtı kaydedilemedi. İki bin yirmi iki yılında ise COMPASS 31 toplam skoru yüksek bulunan 6 hastadan birinin RRIV yaşına göre düşük bulunurken iki hastada sempatik deri yanıtı kaydedilemedi, diğer 3 hastanın otonom testleri normal olarak değerlendirildi.

Tüm hastaların 14'ünde 2021 yılında RRIV yaşa göre düşük bulundu ve bir hastada SSR kaydedilemedi, 2021 yılında toplam 15 hastada (%24,2) otonom nöropati ile uyumlu elektrofizyolojik bulgu saptandı. İki bin yirmi iki yılında ise 14 hastada RRIV düşük bulundu, 1 hastada SSR kaydedilemedi, bir hastada ise her iki otonom test anormal olarak değerlendirildi ve toplam 16 hastada (%26,2) hastada otonom nöropati ile uyumlu bulgular saptandı.

Çalışmamızda istirahatte kaydedilen RRIV ve sempatik deri yanıtları ile saptanan otonom nöropati oranı önceki çalışmalar ile benzerlik göstermekte iken COMPASS 31 ile saptanan otonom nöropati prevalansı ise daha düşüktü. Elektrofizyolojik incelemelerle saptanan diyabetik otonom nöropati oranına kıyasla otonom semptomların sorgulandığı COMPASS 31 skorlaması ile saptanan otonom tutulum oranının daha düşük bulunması diyabetik otonom nöropatinin çocuklarda sıklıkla asemptomatik seyrettiğini öne süren çalışmalar ile uyumlu bulundu (25,26,156,163). Mevcut sonuçlarla COMPASS 31 toplam skoru ve alt grup skorları ile otonom test verileri arasında bir korelasyon saptanmaması, COMPASS 31 sorgulama formunun otonom nöropatiyi erken tespit etmede bu yaş grubu için kullanışlı olmayabileceğini akla getirmiştir (Tablo 12).

D. DİYABETİK POLİNÖROPATİ VE DİYABETİK OTONOM NÖROPATİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

1. Diyabetik polinöropati için risk faktörleri

a. Yaş ve Diyabet Süresi

“*PNP yok*” grubundaki hastaların ortalama yaşı “*PNP var*” grubundaki hastalara kıyasla daha düşüktü ($p=0,049$). Her iki incelemede de polinöropati olmadığı öngörülen hastalardan oluşan “*Grup 3*”teki hastaların ortalama yaşı da “*Grup 1*” ve “*Grup 2*”de yer alan hastalara kıyasla daha düşük olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ayrıca yaş ile elektrofizyolojik incelemelerden medyan, ulnar, tibial ve peroneal F minimum latansları arasında pozitif, tibial motor ve ulnar duysal ileti hızları arasında ise negatif bir korelasyon olduğu saptandı.

Gruplar arasında ilk ve ikinci incelemelerde diyabet süresi açısından fark yokken elektrofizyolojik incelemeler ile diyabet süresi arasında yapılan korelasyon analizinde medyan, ulnar ve tibial F minimum latansının diyabet süresi ile pozitif yönlü bir korelasyon gösterdiği ancak peroneal F minimum latansı ile diyabet süresi arasında bir ilişki olmadığı görüldü. F minimum latanslarının elektrofizyolojik incelemelerde polinöropatisi olan gruplarda kısmen daha uzun olması ve ikinci incelemede polinöropati olduğu düşünülen grubun F minimum latanslarının da uzadığının bulunmasından yola çıkarak diyabet süresinin de subklinik nöropati için bir risk faktörü olabileceği söylenebilir.

Önceki birçok çalışmada da bulgularımızı destekler şekilde diyabetik nöropati için yaşın ve diyabet süresinin risk faktörü olduğu, sinir ileti incelemelerinde yaş ve ileti hızları arasında negatif bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (25,144,148,159,164). Bunların aksine diyabetik nöropatinin yaş ve diyabet süresinden bağımsız olduğu, tanıdan hemen sonra da diyabetik nöropati görülebileceğini öne süren çalışmalar bulunmaktadır (135,151,154,165).

b. Puberte

Literatürde diyabet tanısının puberte sonrasında alınması ve postpubertal diyabet süresinin diyabetik nöropati için risk faktörü olduğunu (35,166,167) bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte pubertenin diyabetik nöropati gelişimine etkisinin olmadığını (31,165) öne süren çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamıza katılan hastaların yaklaşık %90’ının post-pubertal olması ve prepubertal hasta sayısının çok az olması nedenleriyle pubertenin diyabetik nöropati üzerindeki ve otonom nöropati üzerindeki etkisi etkisi net olarak değerlendirilememiştir.

c. Cinsiyet

Çalışmamızda cinsiyet ve periferik polinöropati arasında bir ilişki bulunmamıştır ancak erkek cinsiyetin polinöropati için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (166).

d. Boy ve Vücut Kitle İndeksi

Gruplar arasında hastaların boy, ağırlık ve vücut kitle indeksleri arasında fark saptanmazken ilk incelemede polinöropati saptanmayıp ikinci incelemede polinöropati olduğu düşünülen “Grup 2” nin boy, ağırlık ve vücut kitle indekslerinin 2022 yılında 2021 yılına kıyasla daha yüksek olduğu görüldü. Hastaların boy, kilo ve vücut kitle endeksi SDS’leri normal aralıktaydı. “Grup 2” hastalarda görülen bu artışların büyümeye atfedilebileceği düşünülmekle birlikte boy ile peroneal ve tibial motor ileti hızı arasında negatif, peroneal motor yanıt ve F yanıtı uyarı şiddetleri ile boy arasında pozitif bir korelasyon bulunması ise artmış boyun da bizim grubumuzda diyabetik nöropati için bir risk faktörü olabileceğini düşündürdü. Boy ile F minimum latansları ve alt ekstremitelerin SSR latansları arasında pozitif bir korelasyon saptanmakla birlikte latanslardaki uzamanın hem boy uzaması hem de polinöropaati gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Moser ve arkadaşlarının 8-21 yaş arası 152 tip 1 DM hasta ile yürüttükleri çalışmalarında boy ile polinöropati arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (165) Bunun aksine çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular Solders ve arkadaşlarının boy ile peroneal motor ileti hızı arasındaki negatif korelasyonu bildirdikleri çalışma ve Hyllienmark ve arkadaşlarının ise boy ile tibial motor ileti hızı arasındaki negatif ilişkiyi bildirdikleri çalışma ile uyumlu görünmektedir (147,154). Başka bir çalışmada ise boydaki artış ile tibial motor distal latansların uzadığı ve ulnar, peroneal BKAP amplitüdlerinin düştüğü bildirilmiştir (33).

VKI ile radyal süperfisyal duysal uyarı şiddeti ve ileti hızı, ulnar, tibial ve peroneal F minimum latansları arasında pozitif, peroneal süperfisyal amplitüd arasındaki negatif ilişki ise polinöropati gelişimi için vücut kitle endeksinin de bir risk faktörü olabileceğini göstermekteydi. Tip 1 DM çocuklarla yürütülen en kapsamlı çalışmalardan biri olan DCCT/EDIC çalışmasında boy ve VKI’nin polinöropati için bir risk faktörü olduğu saptanmış (25), Cho ve arkadaşlarının çalışmasında ise polinöropati ile boy ve vücut kitle endeksi arasında bir ilişki olmadığını öne sürülmüştür (31).

e. İnsülin dozu

“Polinöropati var” grubunun toplam insülin dozu “Polinöropati yok” grubuna göre daha yüksek bulundu, polinöropati olduğu düşünülen grubun vücut kitle endeksinin de daha yüksek

olması nedeni ile toplam insülin dozları arasındaki farkın nedeninin insülin direnci nedeni ile olup olmadığını değerlendirmek üzere kilo başına düşen toplam insülin dozu ile VKI arasında korelasyon analizi yapıldı ve iki değişken arasında bir korelasyon bulunmadığından farkın insülin direnci ile ilişkili olmadığı düşünüldü. “Grup 1” in toplam insülin dozu da diğer iki gruba göre yüksek bulunsun da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sinir ileti incelemesi parametreleri ile toplam insülin dozu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek üzere yapılan korelasyon analizinde ise medyan ve peroneal motor ileti hızları, RRIV ile toplam insülin dozu arasında negatif, medyan, ulnar, tibial ve peroneal F minimum latansı ve SSR latansları ile toplam insülin dozu arasında pozitif yönlü bir ilişki bulunması da toplam insülin dozunun polinöropati için bir risk faktörü olduğunu düşündürmekteydi. Bir sistematik derlemede günlük toplam insülin dozunun kardiyak otonom nöropati için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (164). Bunun aksine Türkyılmaz ve arkadaşları polinöropati ile, Solders ve arkadaşları ise RRIV ile günlük insülin dozları arasında ilişki olmadığını öne sürmüşlerdir (32,154).

f. Glisemik Kontrol

Çalışmamızda polinöropati olabileceği öngörülen gruplardaki hastaların HbA1c düzeyleri diğer gruplara göre daha yüksek bulunmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca polinöropatisi olabileceği düşünülen gruplarda kötü glisemik kontrollü ($HbA1c \geq 9\%$) olan hasta sayısı da diğer gruplara kıyasla fazlaydı. İlk incelemede polinöropati olmayıp ikinci incelemede polinöropati geliştiği düşünülen “Grup 2” nin ikinci incelemedeki ortalama HbA1c değerleri ise ilk incelemeye göre yüksek bulundu ($p=0,046$). Ayrıca ortalama HbA1c ile ulnar ve medyan duysal, tibial ve medyan motor ileti hızları ve tibial BKAP amplitüdlerinin negatif korele olduğu saptandı. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamasının örneklem ve alt gruplar içerisindeki hasta sayısının azlığına ve çalışma popülasyonu içerisinde az sayıda iyi glisemik kontrollü hasta bulunması nedeni ile olduğu düşünüldü. Bulgularımıza benzer şekilde Çenesiz ve arkadaşları ortalama HbA1c değerleri ile tibial, medyan ve ulnar motor ileti hızları ve tibial BKAP amplitüdları arasında negatif bir korelasyon olduğunu (148) öne sürmüştür. DCCT/EDIC çalışmasında ise yüksek HbA1c polinöropati gelişimi için en önemli risk faktörü olarak bildirilmiştir (25). Ziegler ve arkadaşları ise HbA1c ve polinöropati arasında bir ilişki olmadığını, sadece diyabetin erken dönemlerindeki iyi glisemik kontrolün polinöropati gelişiminden koruyucu olabileceğini öne sürmüşlerdir (146).

g. Lipid metabolizması

Polinöropati olabileceği öngörülen grupların lipid metabolizması açısından diğer gruplara kıyasla daha kötü olduğu, “*Polinöropati var*” grubunda HDL düzeylerinin daha düşük, LDL/HDL oranının ise daha yüksek olduğu saptandı. “*Grup 1*” in de HDL düzeyi diğer iki gruba göre düşük ve LDL/HDL oranı diğer iki gruba kıyasla yüksek olmakla birlikte gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Örneklem boyutunun küçük olması ve alt gruplarda yer alan hasta sayısının az olması nedeni ile farkın ortaya konamadığı, düşük HDL düzeyleri ve yüksek LDL/HDL oranlarının diyabetik nöropati için bir risk faktörü olduğu düşünüldü. EURODIAB ve SEARCH for Diabetes in Youth çalışmalarında da yüksek LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin diyabetik nöropati riskini arttırdığı, DCCT/EDIC çalışmasında ise düşük HDL düzeylerinin diyabetik nöropati için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (25,43,144).

Çalışmamızın yürütüldüğü 2021-2022 yıllarında devam eden Sars-COV2 pandemisi nedeni ile hastaların takiplerinin ve tedavilerinin aksaması, karantina nedeni ile egzersiz ve günlük hareket miktarlarının azalması, çalışmaya alınan çocukların büyük çoğunluğunun pubertal dönemde, ergenlik çağında olmasından dolayı tedaviye uyumlarının azalmış olması nedenleri ile hastaların metabolik kontrollerinin kötüleşmiş olabileceği düşünüldü.

h. Mikrovasküler komplikasyonlar

Mikroalbüminüri ve retinopatisi olan hastalar polinöropatisi olduğu düşünülen gruplarda yer almaktaydı, polinöropati olarak değerlendirilmeyen grupta ise eşlik eden mikrovasküler komplikasyonu olan hasta yoktu. Gruplar içerisinde yer alan ve eşlik eden mikrovasküler komplikasyonları olan hasta sayılarının az olması nedeni ile gruplar arasında karşılaştırma yapılamadı, yine de mevcut sonuçlar mikroalbüminüri ve retinopatinin polinöropati gelişimi için bir risk faktörü olduğuna işaret etmekteydi. Çalışmamızın bulgularını destekler şekilde EURODIAB çalışmasında ve tip 1 DM çocukların 6 yıl takip edildiği başka bir çalışmada da mikroalbüminürinin, Pittsburg EDC çalışmasında ise retinopatinin diyabetik nöropati için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (137,142,168).

Tablo 23: Diyabetik nöropati için risk faktörleri

• Yaş
• Diyabet süresi
• Boy
• VKI
• İnsülin dozu
• Kötü glisemik kontrol
• Düşük HDL düzeyi
• Yüksek LDL/HDL oranı
• Retinopati ve mikroalbüminüri

2. Diyabetik otonom nöropati için risk faktörleri

a. Yaş

Çalışmamızda RRIV normal ve yaşa göre düşük olan gruplardaki hastaların yaşları arasında bir fark bulunmamış, RRIV ile yaş arasında korelasyon olmadığı, univariate lojistik regresyon analizinde de bir risk faktörü olarak saptanmadığı görülmüştür. Verilerimizle benzer şekilde kardiyak otonom nöropati ile yaş arasında ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalar (135) olmakla birlikte Braffet ve arkadaşlarının 1441 tip 1 DM hasta ile yürüttükleri DCCT/EDIC çalışmasında yaştan, kardiyak otonom nöropati için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (25).

b. Diyabet Süresi

Univariate ve multivariate analizde lojistik regresyon analizinde RRIV yaşa göre düşük bulunan grup için bir risk faktörü olarak saptanmasa da korelasyon analizinde diyabet süresi uzadıkça RRIV'nin düştüğünün gösterilmesi de daha büyük örneklem boyutu olan bir çalışma popülasyonunda diyabet süresinin RRIV yaşa göre düşük bulunan hastalar için bir risk faktörü olarak ortaya konabileceğini düşündürmekteydi. Çalışmamızla benzer olarak Franceschi ve arkadaşlarının derlemesinde günlük toplam insülin dozunun (164), Sauder, Braffet ve Donaghue'nin çalışmalarında da diyabet süresinin (25,35,143) kardiyak otonom nöropati için risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Bulgularımızdan farklı olarak diyabet ve insülin tedavisi rejimi arasında ilişki bulunmadığını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (135,154,169).

c. Puberte

Pubertenin diyabetik otonom nöropati gelişiminde risk faktörü olduğunu ve olmadığını bildiren çeşitli araştırmalar bulunmaktadır (167,170) Yapılan univariate ve multivariate lojistik regresyon analizinde de puberte ile RRIV düşük olma riskinin artmadığı gösterilmiş olmakla

birlikte çalışmamıza dahil edilen hastalardan yalnızca beşinin prepubertal, 58 hastanın ise postpubertal olması nedeni ile pubertenin otonom nöropati ve diyabetik nöropati gelişimi için risk faktörü olup olmadığı net olarak değerlendirilememiştir.

d. Cinsiyet

Diyabetik otonom nöropati riskinin erkek hastalarda daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (35,166) Buna karşın çalışmamızdaki veriler kadın cinsiyetin RRIV düşüklüğü için bağımsız bir risk faktörü olduğu göstermiş ve kadın hastalarda RRIV'nin yaşa göre düşük bulunma riskinin erkeklere kıyasla 6,5 kat fazla olduğu ortaya konmuştur (%95 CI: (1,06 - 40,11; p=0,044).

e. İnsülin dozu

RRIV normal ve düşük olan gruplar arasında diyabet süresi ve toplam insülin dozlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte korelasyon analizinde kiloya düşen toplam insülin dozu ile RRIV arasında her iki incelemede de negatif bir korelasyon, SSR latansları arasında da pozitif yönlü bir korelasyon bulundu. RRIV düşüklüğü için iki yıldaki incelemelerle yapılan univariate lojistik regresyon analizinde ise bazal insülin dozunun RRIV düşüklüğü için bir risk faktörü olduğu saptandı. Ancak multivariate analizde bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmedi. Solders ve arkadaşlarının çalışmasında da RRIV ile insülin dozu arasında bir ilişki bulunmamış (154), Franceschi ve arkadaşlarının diyabetik periferik nöropati ve diyabetik otonom nöropati risk faktörlerini değerlendirdiği derlemesinde ise insülin dozları CAN için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (164)

f. Glisemik Kontrol

RRIV yaşa göre düşük bulunan hastaların ortalama HbA1c değerlerinin, RRIV'nin yaşa göre normal olarak değerlendirilen gruba kıyasla yüksek bulunması, korelasyon analizinde de 2022 yılı ortalama HbA1c değerleri ile RRIV arasında negatif bir korelasyon saptanması ve hem univariate hem de multivariate lojistik regresyon analizinde HbA1c'nin bağımsız bir risk faktörü olduğunun gösterilmesi kötü glisemik kontrolün otonom nöropati ile ilişkili olduğunu gösteren önceki çalışmaları destekler nitelikteydi (25,138,143,171). İki bin yirmi bir yılında da ortalama HbA1c ile RRIV arasında negatif bir korelasyon görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının ise örneklem boyutunun küçük olması ile ilişkili olduğu düşünüldü. Çalışmamızdan farklı olarak Solders ve arkadaşlarının 1997 yılında yürüttükleri eski bir çalışmada ise RRIV ile HbA1c düzeyleri arasında bir ilişki bulunmadığı öne sürmüşlerdir (154).

g. Lipid Profili

İki bin yirmi bir yılı için yapılan lojistik regresyon analizinde düşük HDL ve yüksek trigliserid/HDL, LDL/HDL, total kolesterol/HDL oranlarının, 2022 yılı için yapılan lojistik regresyon analizinde ise yüksek LDL ve total kolesterol düzeylerinin RRIV yaşı göre düşük bulunma riskini arttırdığı bulunsada multivariate analizlerle bu risk ortaya konamamıştır.

Tablo 24: Diyabetik otonom nöropati için risk faktörleri

• Diyabet süresi
• Kadın cinsiyet
• İnsülin dozu
• Kötü glisemik kontrol
• Düşük HDL
• Yüksek total kolesterol düzeyi
• Yüksek LDL düzeyi ve LDL/HDL oranı

E. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı diyabet gibi sık görülen bir hastalık için örneklem boyutunun küçük olmasıdır. Yalnızca tip 1 DM hastalarının çalışmaya dahil edilmesi ve çalışma grubumuzdaki hastaların küçük yaşta olması ve hastaneye gelmeleri için anne-babalarına ihtiyaç duyması, ayrıca çalışmanın Sars-COV2 pandemisi sırasında yürütülmüş olması örneklem grubunda kısıtlılığa olmasına neden olmuştur. Pandemi nedeniyle çocukların hastane başvuruları azalmış, kontrollerinde de aksamalar olmuştur. Tüm bu olumsuz koşullara rağmen çalışmaya katılan hastalar istikrarlı bir şekilde bir yıl ara ile iki kez değerlendirilebilmiştir. Yalnızca 2 hastanın verileri değerlendirilemeye dahil edilememiştir. Diyabet takip çalışmaları ile kıyaslandığında çalışmamızdaki takip süresinin bir yıl olması da kısıtlılık olarak sayılabilir. Hastaların çok ayrıntılı bir şekilde klinik ve elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesine rağmen 1 yıllık takip süresi polinöropati gelişmesini değerlendirmek için kısa olup böyle ayrıntılı değerlendirmelerin yapıldığı, daha fazla hastanın değerlendirildiği ve daha uzun süreli takip verilerine ihtiyaç vardır.

Diğer önemli bir kısıtlılık ise pediatrik popülasyonla yapılan bir çok çalışmada temel bir kısıtlılık olan yaş grupları için her değerlendirmenin referans değerinin olmamasıdır. Çalışmamız için literatürün önerdiği şekilde laboratuvarımızın referans değerleri ve gerekli

yerlerde literatür verileri kullanılmıştır. Benzer şekilde COMPASS 3'in çocuk yaş grubu için geçerlilik ve güvenilirliğinin olmaması da diğer bir kısıtlılık nedenidir.

Çalışmamız sırasında Sars-COV2 pandemisi devam ettiği için RRIV sadece istirahat sırasında değerlendirilmiş, derin soluma uygulanmamıştır. Özellikle kardiyak otonom nöropatinin araştırılması için normal soluma sırasındaki RRIV analizlerine Valsalva ve derin solumaya RRIV yanıtı gibi parametrelerin eklenmesinin incelemenin duyarlılık ve özgüllüğünü arttıracığı düşünülmektedir. Bu nedenle RRVI analizindeki verilerimizi değerlendirirken bu kısıtlılık dikkate alınmıştır.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda;

- Tip 1 diyabeti olan çocuklarda sinir ileti incelemelerinin hastalık seyri sırasındaki değişimi ve gelişmekte olan polinöropatinin tutulum paternini,
- Polinöropatiye gidişin erken dönemde saptanabilmesi için sinir ileti incelemelerinde değerlendirilmesi gereken parametreleri,
- Diyabetik polinöropati ve diyabetik otonom nöropati için çocuklardaki risk faktörlerini ortaya koymayı ve literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmamız diyabetik çocuklarda diyabetik nöropatinin değerlendirilmesinde supramaksimal uyarı şiddetlerini değerlendiren ilk çalışmadır. Alt ekstremitelerin en distalinde bulunan medyal plantar duysal sinir aksiyon potansiyeli uyarı şiddeti en belirgin olmak üzere alt ekstremitelerin duysal ve motor sinirler için supramaksimal uyarı şiddetlerinin hem zaman içerisinde arttığı hem de klinik olarak polinöropati olabileceği öngörülen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle diyabetik çocuklarda polinöropati taranması sırasında uyarı şiddetlerinde önceki yıllara göre daha yükseğe çıkılmasının diyabetik nöropati açısından uyarıcı olması gerektiği, rutin sinir ileti incelemeleri sırasında uyarı şiddetlerinin de dikkatle kayıt ve takip edilmesinin faydalı olacağı düşünülmektedir.

Erişkinlerde beklenenin aksine diyabetik çocuklarda çalışmamızda ve önceki birçok çalışmada alt ekstremitelerin distallerinde duysal ve motor sinir ileti hızlarının yavaşladığı ve latanslarının uzadığı, amplitüdlerinin ise belirgin değişik göstermediği görülmüştür. Erişkinlerde önerilenin aksine sural/radyal süperfisyal amplitüd oranı da hastaların longitudinal takiplerinde ve polinöropati olabileceği öngörülen grupların ayırt edilmesinde tahmin edildiği kadar yol gösterici bulunmamıştır. Tüm bu veriler diyabetik çocuk ve adölesanlarda nöropatinin

erken evrelerde demiyelinizan özellikleri olabileceğini ve amplitüd değişikliklerinden çok latans ve ileti hızlarının takibinin daha doğru olacağını göstermektedir.

Rutin sinir ileti incelemelerinde diyabetik nöropati taramalarında kullanılmayan tibial ve peroneal F minimum latansları ve RRIV incelemeleri de diyabetik çocuklarda referans değerlere göre en fazla anormal bulunan parametreler olup rutin incelemelere eklenmelerinin nöropati gelişimini erken dönemde gösterilmesi için faydalı olacağı kanaatine varılmıştır.

Diyabetik otonom nöropatinin çocuklarda sıklıkla asemptomatik seyretmesi nedeni ile COMPASS 31 sorgulama formunun bu hastalarda otonom tutulumu tespit etmede yeterli bulunmamıştır, ancak COMPASS 31'in Türkçe validasyonunun bulunmaması bu sonuçların değerlendirilmesini etkilemiş ve güçleştirmiş olabilir.

Diyabetik nöropati için yaş, diyabet süresi, boy, VKI, toplam insülin dozu, yüksek HbA1c ve LDL, düşük HDL düzeylerinin; diyabetik otonom nöropati için ise yüksek HbA1c, diyabet süresi, toplam insülin, kadın cinsiyet, yüksek LDL, düşük HDL düzeylerinin ve eşlik eden mikrovasküler komplikasyonların risk faktörleri olabileceğini işaret eden bulgular saptansa da çalışmamızın başlıca kısıtlılığı olan örneklem boyutunun küçük olması nedeni ile bazıları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Daha fazla sayıda hastanın değerlendirildiği elektrofizyolojik incelemelerdeki longitudinal değişikliklerinin takip edildiği ve risk faktörlerinin araştırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

VII.KAYNAKLAR

1. Taplin C, Barker J. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity*. 2008;41(1):11–8.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):14–31.
3. 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;40(1):136–54.
4. Said by G, Slama G, Selva J. Progressive Centripetal Degeneration of Axons in Small Fibre Diabetic Polyneuropathy: A Clinical and Pathological Study. *Brain* [Internet]. 1983;106(3):791–807. Available from: <http://brain.oxfordjournals.org/>
5. Bao XH, Wong V, Wang Q, Low LCK. Prevalence of Peripheral Neuropathy With Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. 1999.
6. Shafi OM, Latief M. Early onset symptomatic neuropathy in a child with Type 1 Diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2017;11(2016):S477–9.
7. Singh I, Reddy C, Saini AG, Dayal D, Sharawat IK, Kasinathan A, et al. Prevalence of peripheral neuropathy and associated risk factors in children with type 1 diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2022 Apr 1;16(2):287–92.
8. Kallinikou D, Soldatou A, Tsentidis C, Louraki M, Kanaka-Gantenbein C, Kanavakis E, et al. Diabetic neuropathy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Diagnosis, pathogenesis, and associated genetic markers. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(7):1–14.
9. 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. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285–93.
10. Ulusal Diyabet Konsensus Grubu 2018. TÜRKDİAB Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi [Internet]. 2018. 13–180 p. Available from: https://www.turkdiab.org/admin/PICS/files/Diyabet_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_2018.pdf
11. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes : principles of pathogenesis and therapy Pathophysiology of hyperglycaemia. *The Lancet*. 2005;365:1333–46.

12. Skljarevski V. Historical Aspects of Diabetic Neuropathies. In: Contemporary Diabetes: Diabetic Neuropathy: Clinical Management. 2006. p. 1–5.
13. Skljarevski V, Lledo A. Diabetic neuropathies. *Arch Neurology*. 2006;63:1502–4.
14. Pearce JMS. Frederick William Pavy (1829-1911), forgotten pioneer. *J Med Biogr*. 2012;20(1):11–4.
15. Pryce. TD. Perofating Ulcers of the Feet. *The LancetLancet*. 1887;July:11–2.
16. Fagerberg SE. Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affections. *Acta Med Scand Suppl*. 1959;345:1–97.
17. World Health Organization. Diabetes Fact Sheets. 2023 [cited 2023 Aug 16]. Diabetes. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
18. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2018;138:271–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
19. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Fard HH, Ghojzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: A systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020;10(2):98–115.
20. Gordon Smith A, Robinson Singleton J. Idiopathic neuropathy, prediabetes and the metabolic syndrome. *J Neurol Sci*. 2006 Mar 15;242(1-2 SPEC. ISS.):9–14.
21. Gibbons CH. Diabetes and Metabolic Disorders and the Peripheral Nervous System. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26(5):1161–83.
22. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(10).
23. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2019;5(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>
24. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care*. 1978;1(4):252–63.
25. Braffett BH, Gubitosi-Klug RA, Albers JW, Feldman EL, Martin CL, White NH, et al. Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes*. 2020;69(5):1000–10.

26. Rasmussen VF, Jensen TS, Tankisi H, Karlsson P, Vestergaard ET, Kristensen K, et al. Large fibre, small fibre and autonomic neuropathy in adolescents with type 1 diabetes: A systematic review. *J Diabetes Complications*. 2021;35(11):1–10.
27. Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Investig*. 2017;8(5):646–55.
28. Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, Marshall JA, Hamman RF. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus: The san luis valley diabetes study. *Am J Epidemiol*. 1990;131(4):633–43.
29. Erbas T, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M, Aktekin B, et al. Prevalence of peripheral neuropathy and painful peripheral neuropathy in Turkish diabetic patients. *Journal of Clinical Neurophysiology*. 2011;28(1):51–5.
30. Akinci G, Savelieff MG, Gallagher G, Callaghan BC, Feldman EL. Diabetic neuropathy in children and youth: New and emerging risk factors. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(2):132–47.
31. Cho YH, Craig ME, Hing S, Gallego PH, Poon M, Chan A, et al. Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(8):682–9.
32. Türkyilmaz H, Güzel O, Edizer S, Ünalp A. Evaluation of polyneuropathy and associated risk factors in children with type 1 diabetes mellitus. *Turk J Med Sci*. 2017;47(3):942–6.
33. Lee SS, Han HS, Kim H. A 5-yr follow-up nerve conduction study for the detection of subclinical diabetic neuropathy in children with newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2010 Dec;11(8):521–8.
34. Walter-Höliner I, Barbarini DS, Lütschg J, Blassnig-Ezeh A, Zanier U, Saely CH, et al. High Prevalence and Incidence of Diabetic Peripheral Neuropathy in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: Results From a Five-Year Prospective Cohort Study. *Pediatr Neurol* [Internet]. 2018;80:51–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.017>
35. Tang M, Donaghue KC, Cho YH, Craig ME. Autonomic neuropathy in young people with type 1 diabetes: A systematic review. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(4):239–48.
36. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AKF, Howard NJ, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1300–6.

37. Papanas N, Ziegler D. Risk factors and comorbidities in diabetic neuropathy: An update 2015. *Review of Diabetic Studies*. 2015;12(1–2):48–62.
38. Bass EB, Manjoo Q, Drash AL, Becker DJ, Kuller LH, Greene DA, et al. Epidemiological Correlates of Diabetic Neuropathy Report From Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. 1989;38(November).
39. Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Experience. 2006;55(May).
40. Pop-Busui R, Herman WH, Feldman EL EL, Low, Martin CL, Cleary PA, Wabersky BA, Lachin JM AJ. DCCT and EDIC Studies in Type 1 Diabetes: Lessons for Diabetic Neuropathy Regarding Metabolic Memory and Natural History. *Curr Diab Rep*. 2010;10(4):276–82.
41. 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;37(1):31–8.
42. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose Control and Diabetic Neuropathy: Lessons from Recent Large Clinical Trials Compliance with Ethics Guidelines Human and Animal Rights and Informed Consent HHS Public Access. *Curr Diab Rep*. 2014;14(9):528.
43. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular Risk Factors and Diabetic Neuropathy. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):341–50.
44. Fakkkel TM, Çakici N, Coert JH, Verhagen AP, Bramer WM, van Neck JW. Risk Factors for Developing Diabetic Peripheral Neuropathy: a Meta-analysis. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(10):1853–64.
45. Ylitalo KR, Sowers MF, Heeringa S. Peripheral vascular disease and peripheral neuropathy in individuals with cardiometabolic clustering and obesity: National health and nutrition examination survey 2001-2004. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1642–7.
46. Smith G, Rose K, Singleton R. Idiopathic Neuropathy Patients are at High Risk for Metabolic Syndrome. *Journal of Neurological Sciences*. 2008;273(1–2):25–8.
47. Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H, Abdella NA. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes? *Diabetic Medicine*. 2012;29(1):43–9.
48. Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin D

- supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Medical Principles and Practice*. 2015;24(3):250–6.
49. Lu Y, Xing P, Cai X, Luo D, Li R, Lloyd C, et al. Prevalence and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients From 14 Countries: Estimates of the INTERPRET-DD Study. *Front Public Health*. 2020;8(October):1–8.
 50. Dunnigan SK, Ebadi H, Breiner A, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, et al. Conduction slowing in diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3684–90.
 51. Mizisin AP, Shelton GD, Wagner S, Rusbridge C, Powell HC. Myelin splitting, Schwann cell injury and demyelination in feline diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol*. 1998;95(2):171–4.
 52. Gummy LF, Bampton ETW, Tolkovsky AM. Hyperglycaemia inhibits Schwann cell proliferation and migration and restricts regeneration of axons and Schwann cells from adult murine DRG. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2008;37(2):298–311.
 53. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron* [Internet]. 2017;93(6):1296–313. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.005>
 54. Scott JN, Clark AW, Zochodne DW. Neurofilament and tubulin gene expression in progressive experimental diabetes. Failure of synthesis and export by sensory neurons. *Brain*. 1999;122(11):2109–17.
 55. Lupachyk S, Watcho P, Stavniichuk R, Shevalye H, Obrosova IG. Endoplasmic reticulum stress plays a key role in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 2013;62(3):944–52.
 56. Viader A, Sasaki Y, Kim S, Strickland A, Workman CS. Aberrant Schwann Cell Lipid Metabolism Linked to Mitochondrial Deficits Leads to Axon Degeneration and Neuropathy. *Neuron* [Internet]. 2013;77(5):886–98. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
 57. Fernyhough P. Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Neuropathy: a Series of Unfortunate Metabolic Events. *Curr Diab Rep*. 2015;15(11):24–7.
 58. Fernyhough P, McGavock J. Mechanisms of disease: Mitochondrial dysfunction in sensory neuropathy and other complications in diabetes. *Handb Clin Neurol*. 2014;126(or 3939):353–77.

59. Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*. 2014;18(1):1–14.
60. Padilla A, Descorbeth M, Almeyda AL, Payne K, Leon M De. Hyperglycemia Magnifies Schwann Cell Dysfunction and Cell Death Triggered by PA-Induced Lipotoxicity. *Brain Res [Internet]*. 2011;1370:64–79. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
61. Jang ER, Lee CS. 7-Ketocholesterol induces apoptosis in differentiated PC12 cells via reactive oxygen species-dependent activation of NF- κ B and Akt pathways. *Neurochem Int [Internet]*. 2011;58(1):52–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2010.10.012>
62. Nowicki M, Müller K, Serke H, Kosacka J, Vilser C, Ricken A, et al. Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL)-induced cell death in dorsal root ganglion cell cultures depends not on the lectin-like oxLDL receptor-1 but on the toll-like receptor-4. *J Neurosci Res*. 2010;88(2):403–12.
63. Vincent AM, Perrone L, Sullivan KA, Backus C, Sastry AM, Lastoskie C, et al. Receptor for advanced glycation end products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress. *Endocrinology*. 2007;148(2):548–58.
64. Thrainsdottir S, Malik RA, Dahlin LB, Wiksell P, Eriksson KF, Rosen I, et al. Endoneurial Capillary Abnormalities Presage Deterioration of Glucose Tolerance and Accompany Peripheral Neuropathy in Man. *Diabetes*. 2003;52:2615–22.
65. Nowicki M, Kosacka J, Serke H, Blüher M, Spanel-Borowski K. Altered sciatic nerve fiber morphology and endoneural microvessels in mouse models relevant for obesity, peripheral diabetic polyneuropathy, and the metabolic syndrome. *J Neurosci Res*. 2012;90(1):122–31.
66. Schratzberger P, Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, Pola R, Curry C, et al. Reversal of experimental diabetic neuropathy by VEGF gene transfer. *Journal of Clinical Investigation*. 2001;107(9):1083–92.
67. Frazier WA, Angeletti RH, Bradshaw RA. Nerve growth factor and insulin. *Science (1979)*. 1972;176(4034):482–8.
68. Brussee V, Cunningham FA, Zochodne DW. Direct insulin signalling of neurons reverses diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2004;53(7):1824–30.
69. Sugimoto K, Murakawa Y, Zhang W, Xu G, Sima AAF. Insulin receptor in rat peripheral nerve: Its localization and alternatively spliced isoforms. *Diabetes Metab Res Rev*. 2000;16(5):354–63.

70. Toth C, Brussee V, Zochodne DW. Remote neurotrophic support of epidermal nerve fibres in experimental diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(5):1081–8.
71. Singhal A, Cheng C, Sun H, Zochodne DW. Near nerve local insulin prevents conduction slowing in experimental diabetes. *Brain Res*. 1997;763(2):209–14.
72. Guo GF, Kan M, Martinez JA, Zochodne DW. Local insulin and the rapid regrowth of diabetic epidermal axons. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2011;43(2):414–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2011.04.012>
73. American Diabetes Association. American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1988;11(7):592–7.
74. Boulton AJM, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic Somatic Neuropathies. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1458–86.
75. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: The rochester diabetic neuropathy study. *Neurology*. 1993;43(4):817–24.
76. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, et al. Diabetic Polyneuropathies: Update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:620–8.
77. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012;11(6):521–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70065-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70065-0)
78. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 1997;46(SUPPL. 2):S54–7.
79. Boulton, Andrew J M, Vinik AI AJ et al. Diabetic Neuropathies. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956–62.
80. Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: Assessed in diabetics. *Muscle Nerve*. 1988;11(1):21–32.
81. Sène D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2018;85(5):553–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.11.002>
82. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: An acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015;138(1):43–52.
83. Gibbons CH. Treatment induced neuropathy of diabetes—Long term implications in type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* [Internet].

- 2017;31(4):715–20. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.01.010>
84. Dyck PJ, Giannini C. Pathologic alterations in the diabetic neuropathies of humans: a review. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 1996;55(12):1181–93. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/269107473_What_is_governance/link/548173090cf22525dcb61443/download%0Ahttp://www.econ.upf.edu/~reynal/Civil_wars_12December2010.pdf%0Ahttps://think-asia.org/handle/11540/8282%0Ahttps://www.jstor.org/stable/41857625
 85. Dyck PJB, Norell JE, Dyck PJ. Methylprednisolone may improve lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2001;28(3):224–7.
 86. Thaisethawatkul P, James P, Dyck B. Treatment of Diabetic and Nondiabetic Lumbosacral Radiculoplexus Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol*. 2010;12(2):95–9.
 87. Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy [Internet]. 1st ed. Vol. 126, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2014. 63–79 p. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53480-4.00006-0>
 88. Kayser-Gatchalian MC, Neundörfer B. Sural nerve conduction in mild polyneuropathy. *J Neurol*. 1984;231(3):122–5.
 89. Turgut N, Karasalihoglu S, Küçükugurluoglu Y, Balci K, Ekuklu G, Tütüncüler F. Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies in healthy and diabetic children. *Clinical Neurophysiology*. 2004 Jun;115(6):1452–6.
 90. Killian JM, Foreman PJ. Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies. *Muscle Nerve*. 2001;24(6):817–20.
 91. Barnett C, Perkins BA, Ngo M, Todorov S, Leung R, Bril V. Sural-to-radial amplitude ratio in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2012;45(1):126–7.
 92. Shin J Bin, Seong YJ, Kim SH, Lee YJ. The Usefulness of Minimal F-wave Latency and Sural/Radial Amplitude Ratio in Diabetic Polyneuropathy. Vol. 41, *Yonsei Medical Journal*. 2000. p. 393–7.
 93. Reeves ML, Seigler DE, Ram Ayyar PD, Skyler JS. Medial Plantar Sensory Response Sensitive Indicator of Peripheral Nerve Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus. *American Journal of Medicine*. 1984;76(May):842–6.
 94. Dyck PJ, Carter RE, Litchy WJ. Modeling Nerve Conduction Criteria for Diagnosis of Diabetic Polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2011;44(3):340–5.

95. Dunker Ø, Nilsen KB, Olsen SE, Åsvold BO, Bjørgaas MRR, Sand T. Which combined nerve conduction study scores are best suited for polyneuropathy in diabetic patients? *Muscle Nerve*. 2022;65(2):171–9.
96. Lai YR, Huang CC, Chiu WC, Liu RT, Tsai NW, Wang HC, et al. Sural nerve sensory response in diabetic distal symmetrical polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2020;61(1):88–94.
97. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes of Long-term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–86.
98. Group UPDS (UKPDS). Intensive Blood-Glucose Control with Sulfonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *The Lancet*. 1998;352:837–53.
99. Sharma SR, Sharma N. Epalrestat, an aldose reductase inhibitor, in diabetic neuropathy: An Indian perspective. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008;11(5):231–5.
100. Chalk C, Benstead TJ, Moore F. Aldose reductase inhibitors for the treatment of diabetic polyneuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;(4).
101. Ziegler D, Movsesyan L, Mankovsky B, Gurieva I, Abylaiuly Z, Stokov I. Treatment of symptomatic polyneuropathy with actovegin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2009;32(8):1479–84.
102. 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*. 2006;29(7):1538–44.
103. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic acid and diabetic neuropathy. *Review of Diabetic Studies*. 2009;6(4):230–6.
104. Nickander KK, McPhee BR, Low PA, Tritschler H. Alpha-lipoic acid: Antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy. *Free Radic Biol Med*. 1996;21(5):631–9.
105. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJG. Alpha lipoic acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2012;2012.
106. Thornalley PJ, Jahan I, Ng R. Suppression of the accumulation of triosephosphates and increased formation of methylglyoxal in human red blood cells during hyperglycaemia by thiamine in vitro. *J Biochem*. 2001;129(4):543–9.

107. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2008;116(10):600–5.
108. Haupt E, Ledermann H, Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy - A three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005;43(2):71–7.
109. Waldfogel JM, Wilson LM, Robinson KA. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology*. 2017;88:1–10.
110. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Surg [Internet]*. 2015;14:162–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2015.08.010>
111. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: A review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications [Internet]*. 2015;29(1):146–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.08.008>
112. Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfogel JM, Nesbit SA YH, Chelladurai Y, Feldman D, Wilson LM RKA. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Comparative Effectiveness Review [Internet]*. 2017;(187):1–233. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28749633/>
113. Lunn MP, Hughes RAC, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Neuromuscular Disorders*. 2014;20(1):1–121.
114. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Practice*. 2013;1–18.
115. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, et al. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;161(9):639–49.
116. Goucke Roger J, Visser EJ. Opioids and chronic noncancer pain. *Br J Anaesth*. 2009;102(6):893.
117. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(7):1–48.

118. Hoffman EM, Watson JC, St Sauver J, Staff NP, Klein CJ. Association of long-term opioid therapy with functional status, adverse outcomes, and mortality among patients with polyneuropathy. *JAMA Neurol.* 2017;74(7):773–9.
119. Bonezzi C, Costantini A, Cruccu G, Fornasari DMM, Guardamagna V, Palmieri V, et al. Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2020;21(11):1377–87. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1759550>
120. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain.* 2016;1–12.
121. Amato Nesbit S, Sharma R, Waldfogel JM, Zhang A, Bennett WL, Yeh HC, et al. Non-pharmacologic treatments for symptoms of diabetic peripheral neuropathy: a systematic review. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2019;35(1):15–25. Available from: <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1497958>
122. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, et al. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2008;51:1–14.
123. Emmanuel M, Bokor BR. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 2022. Tanner Stages. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470280/?report=prntable>
124. Marshall WA, Tanner JM. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Arch Dis Childh.* 1969;44:291–303.
125. Meijer JWG, Smit AJ, Sonderen E V, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabetic Medicine.* 2002;19:962–5.
126. Singh DP, Singh P, Sharma S, Aneja S, Seth A. Point Prevalence of Peripheral Neuropathy in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *Indian J Pediatr.* 2022;89(3):220–5.
127. Meijer JWG, Smit AJ, Sonderen E V., Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: The diabetic neuropathy symptom score. *Diabetic Medicine.* 2002;19(11):962–5.
128. Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: A refined and abbreviated composite autonomic symptom score. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2012;87(12):1196–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.10.013>

129. Suarez G, Opfer-Gehrking T, Offord K, Atkinson E, Low P, Clinic M, et al. The Autonomic Symptom Profile A new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology*. 1999;1(1):523–8.
130. Greco C, Di Gennaro F, D’Amato C, Morganti R, Corradini D, Sun A, et al. Validation of the Composite Autonomic Symptom Score 31 (COMPASS 31) for the assessment of symptoms of autonomic neuropathy in people with diabetes. *Diabetic Medicine*. 2017;34(6):834–8.
131. Singh R, Arbaz M, Rai NK, Joshi R. Diagnostic accuracy of composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in early detection of autonomic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2019;12:1735–42.
132. Kang PB. Pediatric Nerve Conduction Studies and EMG. In: *The Clinical Neurophysiology Primer*. 2007. p. 369–81.
133. Oh SJ. *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
134. Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR Interval Variation and the Sympathetic Skin Response in the Assessment of Autonomic Function in Peripheral Neuropathy. *Arch Neurol* [Internet]. 1990;47(6):659–64. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/>
135. Karsidag S, Morali S, Sargin M, Salman S, Karsidag K, Us O. The electrophysiological findings of subclinical neuropathy in patients with recently diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;67(3):211–9.
136. Lin T, Gubitosi-Klug RA, Channa R, Wolf RM. Pediatric Diabetic Retinopathy: Updates in Prevalence, Risk Factors, Screening, and Management. Vol. 21, *Current Diabetes Reports*. Springer; 2021.
137. Charles M, Soedamah-Muthu SS, Tesfaye S, Fuller JH, Arezzo JC, Chaturvedi N, et al. Low peripheral nerve conduction velocities and amplitudes are strongly related to diabetic microvascular complications in type 1 diabetes: The EURODIAB prospective complications study. *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2648–53.
138. Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D, Kuller LH, Greene DA, et al. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Measuring Diabetic Neuropathy Follow-up Study Results. *Diabetes Care* [Internet]. 1992;15(4):525–7. Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/15/4/525/441442/15-4-525.pdf>
139. Garofolo M, Gualdani E, Giannarelli R, Aragona M, Campi F, Lucchesi D, et al. Microvascular complications burden (nephropathy, retinopathy and peripheral

- polyneuropathy) affects risk of major vascular events and all-cause mortality in type 1 diabetes: A 10-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2019;18(1):1–16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0961-7>
140. Mathiesen ER, Saurbrey N, Hommel E, Parving HH. Prevalence of microalbuminuria in children with Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. Vol. 29, *Diabetologia*. Springer-Verlag; 1986.
 141. Alleyn CR, Volkening LK, Wolfson J, Rodriguez-Ventura A, Wood JR, Laffel LMB. Occurrence of microalbuminuria in young people with Type 1 diabetes: Importance of age and diabetes duration. *Diabetic Medicine*. 2010;27(5):532–7.
 142. Olsen BS, Sjølie AK, Hougaard P, Johannesen J, Borch-Johnsen K, Marinelli K, et al. A 6-year nationwide cohort study of glycaemic control in young people with Type 1 diabetes Risk markers for the development of retinopathy, nephropathy, and neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2000;14:295–300.
 143. Sauder KA, Dabelea D, Stafford JM, D’Agostino RB, Jensen ET, Mayer-Davis EJ, et al. Co-occurrence of early diabetes-related complications in adolescents and young adults with type 1 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019 Jan 1;3(1):35–43.
 144. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, Isom S, Bell RA, Martin CL, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: Search for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1226–32.
 145. Karavanaki K, Baum JD. Prevalence of microvascular and neurologic abnormalities in a population of diabetic children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 1999;12(3):411–22.
 146. Ziegler D, Behler M, Schroers-Teuber M, Roden M. Near-normoglycaemia and development of neuropathy: A 24-year prospective study from diagnosis of type 1 diabetes. *BMJ Open*. 2015;5(6).
 147. Hyllienmark L, Brismar T, Ludvigsson L. Subclinical nerve dysfunction in children and adolescents with IDDM. *Diabetologia*. 1995;38:685–92.
 148. Cenesiz F, Tur BS, Tezic T, Gurer Y. Nerve Conduction in Children Suffering Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *Indian J Pediatr*. 2003;70:945–51.
 149. Parker V, Warman Chardon J, Mills J, Goldsmith C, Bourque PR. Supramaximal Stimulus Intensity as a Diagnostic Tool in Chronic Demyelinating Neuropathy. *Neurosci J*. 2016 Jun 16;2016:1–5.
 150. Hyllienmark L, Alstrand N, Jonsson B, Ludvigsson J, Cooray G, Wahlberg-Topp J. Early electrophysiological abnormalities and clinical neuropathy: A

- prospective study in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Oct;36(10):3187–94.
151. Altuwaijri WA, Almutair AN, AlAlwan IA, Almahdi MJ, Almasoud SD. Subclinical Neuropathy in Children With Type I Diabetes Mellitus: Tertiary Care Centre Experience. *Cureus*. 2022 Aug 8;
 152. Løseth S, Stålberg E V., Lindal S, Olsen E, Jorde R, Mellgren SI. Small and large fiber neuropathy in those with type 1 and type 2 diabetes: A 5-year follow-up study. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2016;21(1):15–21.
 153. Abuelwafaa N, Ahmed H, Omer I, Abdullah M, Ahmed A, Musa A. Electrophysiological characterization of neuropathy complicating type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2019;2019.
 154. Solders G, Thalme B, Aguirre-Aquino M, Brandt L, Berg U, Persson A. Nerve conduction and autonomic nerve function in diabetic children. A 10-year follow-up study. *Acta Paediatrica*. 1997;86:361–6.
 155. Kardelen F, Akçurin G, Ertug H, Akcurin S, Bircan I. Heart rate variability and circadian variations in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2006 Feb;7(1):45–50.
 156. Jaiswal M, Divers J, Urbina EM, Dabelea D, Bell RA, Pettitt DJ, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Cohort Study. *Pediatr Diabetes*. 2018 Jun 1;19(4):680–9.
 157. Ringel RE, Chalew SA, Armour KA, Mcl J, Mccarterjr RJ, Wendy Kramer SE. Cardiovascular Reflex Abnormalities in Children and Adolescents With Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 1993;16(5):734–41. Available from: <http://diabetesjournals.org/care/article-pdf/16/5/734/442079/16-5-734.pdf>
 158. Young RJ, Ewing DJ, Clarke BF. Nerve Function and Metabolic Control in Teenage Diabetics. *Diabetes* [Internet]. 1983;32(2):142–7. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/32/2/142/352494/32-2-142.pdf>
 159. Hajas G, Kissova V, Tirpakova A. A 10-yr follow-up study for the detection of peripheral neuropathy in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016 Dec 1;17(8):632–41.
 160. Lachman T, Shahani BT, Young RR. Late responses as aids to diagnosis in peripheral neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1980;43:156–62.
 161. Mysiw JW, Colachis SC, Vetter J. F Response Characteristics in Type I Diabetes Mellitus. *Am J Phys Med Rehabil*. 1990;69(3):112–6.

162. Rollins MD, Jenkins JG, Carson DJ, Meclure BG, Mitchell RH, Imam SZ. Power spectral analysis of the electrocardiogram in diabetic children. *Diabetologia*. 1992;35:452–5.
163. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D’Agostino R, Dolan L, Imperatore G, et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017 Feb 28;317(8):825–35.
164. Franceschi R, Mozzillo E, Di Candia F, Rosanio FM, Leonardi L, Liguori A, et al. A systematic review of the prevalence, risk factors and screening tools for autonomic and diabetic peripheral neuropathy in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. Vol. 59, *Acta Diabetologica*. Springer-Verlag Italia s.r.l.; 2022. p. 293–308.
165. Moser JT, Langdon DR, Finkel RS, Ratcliffe SJ, Foley LR, Andrews-Rearson ML, et al. The evaluation of peripheral neuropathy in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2013;100(1):e3–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2013.01.015>
166. The DCCT Group. Factors in Development of Diabetic Neuropathy Baseline Analysis of Neuropathy in Feasibility Phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetes* [Internet]. 1988;37:476–81. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/37/4/476/355649/37-4-476.pdf>
167. Massin MM, Derkenne B, Tallsund M, Rocour-Brumioul D, Ernould C, Lebrethon MC, et al. Cardiac Autonomic Dysfunction in Diabetic Children. *Diabetes Care*. 1999;22(11):1845–50.
168. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, Nielsen K, Bass EB, Manjoo Q, et al. Epidemiological Correlates of Diabetic Neuropathy Report From Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study [Internet]. Available from: <http://diabetesjournals.org/diabetes/article-pdf/38/11/1456/356683/38-11-1456.pdf>
169. Blankenburg M, Kraemer N, Hirschfeld G, Krumova EK, Maier C, Hechler T, et al. Childhood diabetic neuropathy: Functional impairment and non-invasive screening assessment. *Diabetic Medicine*. 2012;29(11):1425–32.
170. Barkai L, Madacsy L. Cardiovascular autonomic dysfunction in diabetes mellitus. *Arch Dis Child*. 1995;73:515–8.
171. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: The diabetes control and complications

trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009 Jun 9;119(22):2886–93.



VIII.ÖZGEÇMİŞ

ADI SOYADI: Meltem İnci

1.GENEL

DÜZENLEME TARİHİ			
T.C. KİMLİK NO			
DOĞUM YERİ VE YILI			
GÖREV YERİ			
GÖREV UNVANI	Tıpta Uzmanlık Öğrencisi		
YAZIŞMA ADRESİ			
TEL		GSM	
E-POSTA		FAX	-

2. EĞİTİM

MEZUNİYET TARİHİ	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
2010-2016	
2017-	

3. ARAŞTIRMA PROJELERİ DENEYİMİ

PROJE ADI	KURUM	TARİH	GÖREV*	PROJE TÜRÜ**
-	-	-	-	-

* (Yürütücü, Araştırmacı/Uzman, Danışman, Bursiyer, Diğer)

** (Kurumsal, Ulusal, Uluslararası)

4. ARAŞTIRMA KONUSU İLE İLGİLİ YAYINLARI

Yok

(EL YAZISI İLE)

Özgeçmiş Sahibinin Adı ve Soyadı: Meltem İnci

Tarih: 23/03/2021

İmza:

Not:

1. Gerekğinde ilgili başlık altındaki satırların sayısı arttırılabilir.
2. Varsa, görev alınan tüm klinik araştırma projeleri yazılmalıdır.
3. Bilgiler, tarih sıralamasına göre, en eski tarihliden yeniye doğru sıralanmalıdır.
4. Tüm sayfalar imzalanmalıdır.

IX.EKLER

DİYABETİK NÖROPATİ SEMPTOM SKORU

1- Yürürken dengesizlik	0=yok	1=var
2-Uyuşukluk	0=yok	1=var
3-Ayaklarda veya bacaklarda yanma, ağrı <u>yada</u> hassasiyet	0=yok	1=var
4-Karıncaalanma hissi	0=yok	1=var

COMPASS 31

1) Geçtiğimiz yıl içinde, hiç oturur veya yatar pozisyondan ayağa kalktıktan hemen sonra baygınlık, sersemlik, şaşsallık veya düşünmede güçlük yaşadınız mı?

- 1 Evet
- 2 Hayır (Hayır'ı işaretlediyseniz 5. soruya geçiniz)

2) Ayağa kalkarken bu sıklıkta belirti ve bulguları ne sıklıkta yaşıyorsunuz?

- 1 Nadiren
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık
- 4 Hemen daima

3) Bu his ve belirtilerin şiddetini nasıl oranlarsınız?

- 1 Hafif
- 2 Orta
- 3 Ağır

4) Geçtiğimiz yıl içinde, deneyimlediğiniz bu his ve belirtiler:

- 1 Oldukça kötüleşti
- 2 Biraz kötüleşti
- 3 Aynı kaldı

- 4 Biraz iyileşti
- 5 Oldukça iyileşti
- 6 Tamamen ortadan kalktı

5) Geçtiğimiz yıl içinde, hiç cildinizde renk değişiklikleri fark ettiniz mi; kırmızı, beyaz veya mor gibi?

- 1 Evet
- 2 Hayır (Hayır'ı işaretlediyseniz 8. soruya geçiniz)

6) Hangi beden parçalarınız bu renk değişikliklerinden etkilendi? (Uygunsu tümünü işaretleyiniz)

- 1 Eller
- 2 Ayaklar

7) Cilt renginizdeki değişiklikler:

- 1 Oldukça kötüleşti
- 2 Biraz kötüleşti
- 3 Aynı kaldı
- 4 Biraz iyileşti
- 5 Oldukça iyileşti
- 6 Tamamen ortadan kalktı

8) Geçtiğimiz 5 yıl içinde, çok az da olsa, genel vücut terlemenizde değişiklik oldu mu?

- 1 Alışkın olduğumdan çok daha fazla terledim
- 2 Alışkın olduğumdan biraz daha fazla terledim
- 3 Terlememde herhangi bir değişiklik farketmedim
- 4 Alışkın olduğumdan biraz daha az terledim
- 5 Alışkın olduğumdan çok daha az terledim

9) Gözlerinizde aşırı derecede kuruluk hissettiniz mi?

- 1 Evet
- 2 Hayır

10) Ağzınızda aşırı derecede kuruluk hissettiniz mi?

- 1 Evet
- 2 Hayır

11) Kuru gözler veya kuru ağız belirtilerine sahip olduğunuz zaman dilimi içinde, bu belirtiler:

- 1 Bu belirtilerin hiç birine sahip değilim
- 2 Oldukça kötüleşti
- 3 Biraz kötüleşti
- 4 Aynı kaldı
- 5 Biraz iyileşti
- 6 Oldukça iyileşti
- 7 Tamamen ortadan kalktı

12) Geçtiğimiz yıl içinde, yemek yerken ne kadar hızlı doydunuza dair herhangi bir değişiklik fark ettiniz mi?

- 1 Alışkın olduğumdan çok daha hızlı doydum
- 2 Alışkın olduğumdan biraz daha hızlı doydum
- 3 Doymamda herhangi bir değişiklik farketmedim
- 4 Alışkın olduğumdan daha az hızlı doydum
- 5 Alışkın olduğumdan çok daha az hızlı doydum

13) Geçtiğimiz yıl içinde, yemek sonrası aşırı derecede doyunluk veya sürekli doyunluk (şişkinlik hissi) hissettiniz mi?

- 1 Hiç bir zaman
- 2 Bazen
- 3 Çoğu zaman

14) Geçtiğimiz yıl içinde, yemek sonrasında kustunuz mu?

- 1 Hiç bir zaman
- 2 Bazen
- 3 Çoğu zaman

15) Geçtiğimiz yıl içinde, kramp veya kolik tarzında karın ağrısı yaşadınız mı?

- 1 Hiç bir zaman
- 2 Bazen
- 3 Çoğu zaman

16) Geçtiğimiz yıl içinde, hiç diyare krizi yaşadınız mı?

- 1 Evet
- 2 Hayır (Hayır'ı işaretlediyseniz 20. soruya geçiniz)

17) Bu durum ne sıklıkta oluyor?

- 1 Nadiren
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık ----- kere ayda
- 4 Sürekli

18) Bu diyare krizleri ne şiddettedir?

- 1 Hafif
- 2 Orta
- 3 Ağır

19) Diyare krizleriniz:

- 1 Oldukça kötüleşti
- 2 Biraz kötüleşti
- 3 Aynı kaldı
- 4 Biraz iyileşti
- 5 Oldukça iyileşti
- 6 Tamamen ortadan kalktı

20) Geçtiğimiz yıl içinde, kabız oldunuz mu?

- 1 Evet
- 2 Hayır (Hayır'ı işaretlediyseniz 24. soruya geçiniz)

21) Ne sıklıkta kabız olursunuz?

- 1 Nadiren
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık ----- kere ayda
- 4 Sürekli

22) Kabızlık ataklarınız ne şiddettedir?

- 1 Hafif
- 2 Orta
- 3 Ağır

23) Kabızlığınız:

- 1 Oldukça kötüleşti
- 2 Biraz kötüleşti
- 3 Aynı kaldı
- 4 Biraz iyileşti
- 5 Oldukça iyileşti
- 6 Tamamen ortadan kalktı

24) Geçtiğimiz yıl içinde mesane fonksiyonunuzun kontrolünde kayba uğradınız mı?

- 1 Hiç
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık ----- kere ayda
- 4 Sürekli

25) Geçtiğimiz yıl içinde idrar yapma güçlüğü yaşadınız mı?

- 1 Hiç
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık ----- kere ayda
- 4 Sürekli

26) Geçtiğimiz yıl içinde mesanenizi tamamen boşaltmada sorun yaşadınız mı?

- 1 Hiç

- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık ----- kere ayda
- 4 Sürekli

27) Geçtiğimiz yıl içinde, güneş gözlükleri veya kolormatik gözlükleriniz olmadığında, parlak ışık gözlerinizi rahatsız etti mi?

- 1 Hiç (Hiç'i işaretlediyseniz 29. soruya geçiniz)
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık ----- kere ayda
- 4 Sürekli

28) Parlak ışığa karşı hassasiyetiniz ne şiddettedir?

- 1 Hafif
- 2 Orta
- 3 Ağır

29) Geçtiğimiz yıl içinde, hiç gözlerinizi odaklamada sorun yaşadınız mı?

- 1 Hiç (Hiç'i işaretlediyseniz 31. soruya geçiniz)
- 2 Ara sıra
- 3 Sık sık ----- kere ayda
- 4 Sürekli

30) Odaklama probleminiz ne şiddettedir?

- 1 Hafif
- 2 Orta
- 3 Ağır

31) Gözlerinizle ilgili en can sıkıcı belirti (ör: parlak ışığa hassasiyet veya odaklama sorunu):

- 1 Bu belirtilerin hiçbirine sahip değilim
- 2 Oldukça kötüleşti
- 3 Biraz kötüleşti
- 4 Aynı kaldı

- 5 Biraz iyileşti
- 6 Oldukça iyileşti
- 7 Tamamen ortadan kalktı



GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAY FORMU

Bu gönüllü onam formu İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran diyabet hastalarının ***“Diabetes Mellitus Tanılı Çocuk ve Adölesanlarda Elektrofizyolojik İncelemeler: Polinöropatiyi Gösterebilecek Elektrofizyolojik Belirteçlerin Saptanması ”*** isimli çalışmaya davet edilmesi için düzenlenmiştir.

Diabetes mellitus (DM), insülin salgılanmasında azalma ya da artmış insülin direnci sonucunda meydana gelen ve kan şekeri yüksekliği ile karakterize, patogenezi farklılıklar gösteren fakat ortak sonuçları olan metabolik hastalıklar kümesi olarak tanımlanmaktadır.

Diyabetin beyin damar hastalıkları, kalp damar hastalıkları ve periferik damar hastalığı gibi büyük damar komplikasyonları ile nöropati, retinopati ve nefropati gibi küçük damar komplikasyonları bulunmaktadır.

Diyabet ilişkili nöropatiler içerisinde uzunluk bağımlı distal simetrik sensorimotor polinöropati (DSPN) en sık görülür. Tipik olarak uzunluk bağımlı, yavaş ilerleyici, duysal baskın bir polinöropatidir.

Klinik komplikasyonlar tip 1 DM çocuklarda oldukça nadir görülse de %10'unda alt ekstremitelerde ağrı ve parestezileri, aşırı terleme gibi erken semptom ve bulguların çocukluk döneminde ortaya çıktığı ve ergenlik döneminde belirginleştiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda, diyabet tanısı ile takipli ve yılda bir kez elektrofizyolojik incelemesi yapılan hastalarda, 1 yıl ara ile toplam iki kez olmak üzere, nörolojik muayenelerinin yapılması, soru cevap temelinde olan DNS (Diabetic Neuropathy Symptom Score) ve COMPASS 31 (Composite Autonomic Symptom Score 31) skoru anketlerinin değerlendirilmesi ve İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Klinik Nörofizyoloji Elektromiyografi Laboratuvarında sinir ileti incelemeleri ile otonom testlerin incelenmesi planlanmıştır.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllük esasına dayanmaktadır. Size ait bilgiler bu araştırma sırasında, araştırma sonuçlarının kullanılması sırasında ve sonrasında gizli tutulacaktır. Bu çalışma ile ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz olmayacak ve tarafınıza bir ödeme yapılmayacaktır. İncelemeyi reddetmeniz, sürdürmemeniz ya da araştırmacı tarafından çalışmadan çıkarılmanız halinde şimdi ya da daha sonra, ihtiyacınız olan tıbbi bakımı almanız hiçbir şekilde etkilenmeyecektir. Bu durumlarda hiçbir sorumluluk altına girmeyeceksiniz.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda Prof. Dr. Elif Kocasoy Orhan'ın yürütücülüğünde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya velisi bulunduğum oğlum/kızım “katılımcı” (denek) olarak davet edildi, bu araştırmaya yalnızca gönüllülerin dahil olacağı belirtildi. Eğer bu araştırmaya katılırsa hekim ile aramızda kalması gereken oğluma/kızıma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Gizli kişisel bilgilerimize ilgili mevzuatta belirtilen kişi, kurum ve kuruluşların erişebilmesini onaylıyorum. Bu araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimizin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Bu sonuçlarda kodlanan bilgilerin arşivlenmesi ve eğer uygunsa bunların ülkemiz dışına aktarılmasına izin veriyorum.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca oğlumun/kızımın tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun oğlumun/kızımın araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Meltem İnci'yi 02124142000-39138 numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde oğlumun/kızımın “katılımcı” (denek) olarak yer alması kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir. Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.