

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

**DIYABETİK AYAK GELİŞİMİNDE ELEKTROFİZYOLOJİK
RİSK FAKTÖRLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ufuk SANDIKÇI

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Hande YİĞİTDİNÇ TÜRKER

SAMSUN-2010

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	I
Teşekkür	III
Kısaltmalar	IV
Tablo Listesi	VI
Şekil Listesi	IX
Özet	X
Abstract	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diabetes Mellitus (DM) Tanısı ve Sınıflaması	2
2.1.1. Tip 1 Diabetes Mellitus	3
2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus	4
2.1.3. Spesifik Diabetes Mellitus Tipleri	5
2.1.4 Gestasyonel Diyabet	5
2.1.5 Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	5
2.2. Diabetes Mellitus Komplikasyonları	7
2.2.1. Diabetes Mellitusun Akut Komplikasyonları	7
2.2.1.1. Diyabetik Ketoasidoz	7
2.2.1.2. Nonketotik Hiperosmolar Koma	7
2.2.1.3. Hipoglisemi	7
2.2.2. Diabetes Mellitusun Kronik Komplikasyonları	8
2.2.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar	8
2.2.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	9
2.2.2.2.1 Diyabetik Retinopati	9
2.2.2.2.2 Diyabetik Nefropati	9
2.2.2.2.3 Diyabetik Polinöropati	10
2.3. Diyabetik Polinöropati Patogenezi	11
2.3.1. Metabolik Bozukluk	12
2.3.1.1 Sorbitol Yolu	12
2.3.1.2 Proteinlerin Nonenzimatik Glikolizasyonun.	14

2.3.2. Serbest Oksijen Radikalleri	15
2.3.3. Mikrovasküler Hasar	15
2.3.4. Protein Kinaz-c Diaçilgliserol Yolu	16
2.3.5. Esansiyel Yağ Asit Metabolizma Bozukluğu	16
2.3.6. İmmülojik Yetmezlik	16
2.4. Diyabetik Polinöropati Sınıflaması ve Klinik Bulguları	17
2.4.1. Distal Simetrik Sensorimotor Polinöropati	17
2.4.2. Diyabetik Otonomik Nöropati	18
2.4.3. Ağrılı Distal Nöropati (diyabetik kaşeksi)	20
2.4.4. DM ve Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Nöropati	20
2.4.5. Asimetrik Proksimal DA (-)	21
2.4.6. İzole Trunkus Nöropatileri	21
2.4.7. Kompresyon Nöropatileri	22
2.4.7. Kraniyal Nöropatiler	22
2.5. Diyabetik Polinöropatik Ağrı	22
2.6. Diyabetik Ayak Ülseri	25
2.7. Diyabetik Polinöropati Tanısı	27
2.7.1. Elektrofizyolojik İncelemeler	28
2.7.1.1. ENMG , F yanıt, H refleksi	28
2.7.1.2 Otonomik Fonksiyon Testleri (Sempatik Deri Yanıtı)	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Verilerin toplanması	29
3.2. Elektrofizyolojik İncelemeler	31
3.2.1. Elektronörografi	31
3.2.2. Sempatik Deri Yanıtı	32
3.2.3. Posterior Tibial Sinir Somatosensoriyel Uyandırılmış Potansiyel	32
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	33
5. BULGULAR	34
6. TARTIŞMA	59
7. SONUÇLAR	68
8. KAYNAKLAR	69

TEŞEKKÜR

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda 2006-2010 yılları arasında mesleki bilgi ve deneyimleriyle uzmanlık eğitimime katkıları bulunan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Taner Özbenli, sayın Prof. Dr. Gülten Tunalı, sayın Prof. Dr. Musa Kazım Onar, sayın Doç. Dr. Nilgün Cengiz, sayın Doç. Dr. Hacer Erdem Tilki, sayın Doç. Dr. Hüseyin Alparslan Şahin, sayın Doç. Dr. Dursun Aygün, sayın Doç. Dr. Kemal Balcı, sayın Yrd. Doç. Dr. Levent Güngör, sayın Yrd. Doç. Dr. Murat Terzi ve sayın Yrd. Doç. Dr. Ayşe Oytun Bayrak'a;

Tezimin hazırlanmasındaki tüm aşamalarda destek, katkı ve yönlendirmelerini esirgemeyen hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Hande Yiğitdinç Türker'e;

Tezimin istatistik çalışmasında büyük emeği olan sayın Doç Dr. Erol Eğrioğlu'na ve Yrd. Doç. Dr. Leman Tomak'a;

Birlikte çalışmaktan her zaman onur ve mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, tezime emeği geçen başta biyolog Sevgi Kadiroğlu olmak üzere tüm nöroloji bölümü hemşire ve personellerine,

Uzmanlık eğitimim ve çalışma hayatım süresince destekleri ile hep yanımda olan aileme ve varlıkları ile beni mutlu eden eşim Elif Özen Sandıkçı ve kızım Duru Sandıkçı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ufuk Sandıkçı

KISALTMALAR

DM	: Diabetes Mellitus
ADA	: American Diabetes Association
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
AKŞ	: Açlık kan şekeri
BGT	: Bozulmuş glikoz toleransı
DR	: Diyabetik retinopati
KAH	: Koroner arter hastalığı
DNF	: Diyabetik nefropati
ACE	: Anjiotensin converting enzim
DA (-)	: Diyabetik polinöropati
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotid
AGE	: Advanced glycosylated end product
RAGE	: Reseptör advanced glycosylated end product
SOD	: Superoksit dismutaz
PNP	: Polinöropati
KİDP	: Kronik inflamatuvar polinöropati
ENMG	: Elektronöromiyografi
SEP	: Somatosensoriyel evok potential
NADS	: Nöropatik ağrı derecelendirme skalası
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
DAG	: Diaçilgliserol
SDY	: Sempatik deri yanıtı
EMG	: Elektromiyografi
DA	: Diyabetik ayak
DAÜ	: Diyabetik ayak ülseri

DTR	: Derin tendon refleksi
NSS	: Nöropati semptom skoru
NES	: Nöropati engellilik skoru
TNS	: Toplam nöropati skoru
BKAP	: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
DSAP	: Duysal sinir aksiyon potansiyeli
PS	: Peroneal sinir
PTS	: Posterior tibial sinir
SİZ	: Santral ileti zamanı
HbA1C	: Glikolize hemoglobin
Ort	: Ortalama
SS	: Standart sapma
Min	: Minimum
Max	: Maksimum
msn	: Milisaniye
mV	: Milivolt
MMS	: Median motor sinir
DL	: Distal latans
SİH	: Sinir ileti hızı
MDS	: Median duysal sinir
UMS	: Ulnar motor sinir
UDS	: Ulnar duysal sinir
PAH	: Periferik arter hastalığı
Amp.	: Amplitüt

TABLO LİSTESİ

Tablo I	: Diabetes Mellitus Sınıflaması
Tablo II	: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri
Tablo III	: DPN Sınıflandırması
Tablo IV	: Demografik Veriler
Tablo V	: DA (+) ve DA (-) Grupları Arasında NADS Karşılaştırması
Tablo VI	: Diyabet süresi, AKŞ ve HbA1C'lerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması
Tablo VII	: Wagner Sınıflandırmasına Göre Değerlendirme
Tablo VIII	DA (+) ve DA (-) Grupları Arasında Nörolojik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması
Tablo IX	: DA(+) ve DA (-) Grupları Arasında SDY Karşılaştırması
Tablo X	: Tek Taraflı Ülseri Olan Grupta Ülserli Olan Taraf ve Sağlam Taraf Ayaklarda SDY Karşılaştırması
Tablo XI	: DA(+) ve DA (-) Grupları Arasında SİZ Karşılaştırması
Tablo XII	: DA(+) Grubu İçinde Ülserli Olan Taraf ve Sağlam Taraf Ayaklarda SİZ Karşılaştırması
Tablo XIII	: DA(+) ve DA (-) Grupları Arasında Median Sinir ENG Bulgularının Karşılaştırması
Tablo XIV	: DA(+) ve DA (-) Grupları Arasında Ulnar Sinir ENG Bulgularının Karşılaştırması
Tablo XV	DA(+) ve DA (-) Grupları Arasında Peroneal Sinir ENG Bulgularının Karşılaştırması
Tablo XVI	DA(+) Grubu İçinde Ülserli Taraf ve Sağlam Taraf Ayaklarda Peroneal Sinir ENG Bulgularının Karşılaştırması

Tablo XVII	: DA(+) ve DA (-) Grupları Arasında PTS ENG Bulgularının Karşılaştırılması
Tablo XVIII	: DA(+) Grubu İçinde Ülserli Taraf ve Sağlam Taraf Ayaklarda PTS ENG Bulgularının Karşılaştırılması
Tablo XIX	: DA(+) ve DA (-) Gruplar Arası ve Tek Taraflı Ülseri Olan Hastalarda Ülserli ve Sağlam Taraflar Arasında F Yanıtı ve H Reflekslerin Karşılaştırılması
Tablo XX	: SDY ile Üst Ekstremitte ENG Bulgularının Karşılaştırılması
Tablo XXI	: SDY ile Alt Ekstremitte ENG Bulgularının Karşılaştırılması
Tablo XXII	: SDY ile NADS Arasındaki Korelasyon
Tablo XXIII	: DA(+) ve DA (-) Grubunda Diyabet süresi, AKŞ, HbA1C, Wagner, NADS ve SİZ'lerin Median Sinir ENG bulguları ile Korelasyonu
Tablo XXIV	: DA(+) ve DA (-) Grubunda Diyabet süresi, AKŞ, HbA1C, Wagner, NADS ve SİZ'lerin Ulnar Sinir ENG bulguları ile Korelasyonu
Tablo XXV	: DA(+) ve DA (-) Grubunda Diyabet süresi, AKŞ, HbA1C, Wagner, NADS ve SİZ'lerin ALT ekstremitte ENG bulguları ile Korelasyonu
Tablo XXVI	: NADS, SDY, SİZ ve TNS korelasyonu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Aldoz redüktaz -sorbitol yolu

Şekil 2: Diyabetik ayak ülseri oluşum

Şekil 3: Sempatik deri yanıtı elde edilen olgu trasesi

Şekil 4: Sempatik deri yanıtı elde edilen olgu trasesi

Şekil 5: Posterior tibial SEP olgu trasesi

ÖZET

Giriş ve Amaç: Diabetes Mellitus (DM) giderek artan sıklığı ve yüksek mortalitesi ile günümüzün en ciddi sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Prevelansı hastalık süresine göre değişmekle birlikte, yaklaşık olarak DM'li hastaların % 50'sinde diyabetik nöropati gelişir. Tip I ve Tip II DM'nin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Diyabetik hastaların % 15'inde yaşamlarının bir döneminde ayak yarası gelişebilir. Alt ekstremitte amputasyonlarının % 80'inden fazlası diyabetik ayakla ilişkilidir. Ayak ülserleri, maliyetinin yüksek olması önemli morbidite ve mortalite nedeni olması ve önlenemez olması nedeniyle önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın amacı diyabetik ayak gelişiminde elektrofizyolojik risk faktörlerini ortaya koymak ve diyabetik ayak gelişimini öngörmede belirleyici olup olamayacaklarını tartışmaktır.

Hastalar ve yöntemler: Bu çalışmada prospektif olarak, diyabetik ayak komplikasyonu ve klinik ve nörofizyolojik olarak polinöropatisi olan 30 olgu ile diyabetik ayak (DA) komplikasyonu olmayan ancak diyabetik polinöropati (DPN) tespit edilen 30 olgu olmak üzere toplam 60, tip II diyabetik olgu değerlendirilmiştir. Tüm olguların yaş, cinsiyet, diyabet yaşı, HgbA1C değerleri, açlık kan şekeri değerleri, nöropatik ağrı derecelendirme skalaları (NADS), polinöropati protokolünde elektronörografik incelemeleri, posterior tibial sinir somatosensoriyel uyandırılmış potansiyelleri (posterior tibial SEP) ile santral ileti zamanı (SİZ) hesaplanmış ve sempatik deri yanıtları (SDY) çalışılmıştır.

Demografik veriler ve NADS ağrı skorlaması DA(+) ve DA (-) grupları arasında karşılaştırılmıştır. ENG bulguları, SDY ve SİZ karşılaştırmaları DA(+) ve DA (-) grupları arasında ortalama değerler alınarak, DA(+) grubunda, tek taraflı yarası olan hastalarda yaralı ve sağlam taraflar arasında yapılmıştır.

Bulgular: Hastaların demografik verileri incelendiğinde yaş ve cinsiyet değerlendirmesinde iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Diyabet süresi, AKŞ, HbA1C düzeyleri DA grubunda istatistiksel anlamlı olarak anlamlı yüksek olarak bulundu.

Nöropatik ağrı derecelendirmesinin de kullanılan NADS ağrı skoru DA grubu lehine istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu.

Nörolojik muayene bulguları değerlendirildiğinde toplam nöropati skoru (TNS), DA grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Sinir ileti çalışmalarındaki saptanan anormallikler ile nöropati şiddeti arasında paralellik saptandı ve alt ekstremiteler, üst ekstremitelerden; duysal sinirler, motor sinirlerden daha fazla etkilenmiş olarak bulundu.

Sempatik deri yanıtlarının değerlendirilmesinde DA grubunda 5 (%16,7) hastada elektriksel ağırlı uyarana yanıt varken, 19 (%63,3) hastada yanıt alınamamış, 6 (%20) hastada üst ekstremitelerde yanıt alınabilirken, alt ekstremitelerde yanıt alınamamıştır. DA (-) grubunda 10 hastada (%33,3) elektriksel ağırlı uyarana yanıt varken, 13 hastada (%43,3) yanıt alınamamış, 7 hastada (%23,3) ise sadece üst ekstremitelerde yanıt alınmıştır. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Santral iletim zamanı (SİZ) değerlendirmesinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiş ancak DA grubunda SİZ'in daha gecikmiş olduğu saptanmıştır. DA grubunda tek taraflı yarası olan 25 hastanın ayakları karşılaştırıldığında, ülserin bulunduğu tarafta SİZ, sağlam tarafa göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha gecikmiştir.

Sonuçlar: Diyabette önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan diyabetik ayak yarası gelişimi, nöropatinin önceden tanınması ile engellenebilir. Bu nedenle DM tanılı olgularda non invaziv elektrofizyolojik incelemelerin planlanmasının, diyabetik ayak yarası gelişimini öngörmeye önemli rol oynadığını göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Diyabetik ayak, sinir iletim testleri, sempatik deri yanıtı, posterior tibial somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel, NADS.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic neuropathy occurs in 50% of DM patients. Foot ulcer may develop in 15% of patients with diabetes at some time in their lives. The purpose of this study is to research the electrophysiologic risk factors in the development of diabetic foot and to discuss whether it is possible to predict the development of diabetic foot.

Materials and Methods: Thirty patients with diabetic foot complications and clinical and neurophysiological polyneuropathy and 30 patients with clinical and neurophysiological polyneuropathy without diabetic foot complications, (a total of 60 type II diabetic patients) were evaluated. Patients' age, sex, age of initiation of diabetes, HbA1C levels, fasting blood glucose values, neuropathic pain rating scales (NADS), electroneurographic examination in polyneuropathy protocol, the posterior tibial nerve somatosensory evoked potentials (posterior tibial SEP) and central conduction time (CCT) was calculated and sympathetic skin responses (SSR) were also studied.

Results: The two groups did not differ significantly in age and gender assessment. Duration of diabetes, fasting glucose, HbA1c levels were statistically significantly higher in DA group ($p < 0.05$). Also NADS pain score was statistically significantly higher in DA group ($p < 0.05$). In both groups, a symmetric sensory motor neuropathy have been identified clinically and electrophysiologically. Total neuropathy score (TNS) was statistically significantly higher in DA group ($p < 0.05$). A correlation was determined between abnormalities identified in nerve conduction studies and severity of neuropathy. Lower extremities were found to be more vulnerable than upper extremities and sensory nerves were found to be more vulnerable than motor nerves. In evaluation of sympathetic skin response in DA group, there was a response to electrical painful stimuli in 5 patients (16,7%), and no response in 19 patients (63,3%). In stimulation of upper extremities 6 patients responded (20%), whereas the lower extremities could not be stimulated. In DA (-) group there was a response to electrical painful stimuli in 10 patients (33,3%), whereas there was no response in 13 patients (43,3%), Seven patients (23,3 %) responded only on the upper extremities. There was no statistical difference between the two groups ($p > 0,05$). In the evaluation of central conduction time (CCT), the mean CCT was $28,93 \pm 2,63$ (11,5-42,7) milliseconds in DA group and it was detected as $23,95 \pm 5,2$ (15,5-26,8) ms in the DA (-) group. There was no statistical difference between the two groups but the CCT was more delayed in DA group ($p > 0.05$). When the foot of 25 patients with unilateral injuries in DA group were

compared, mean CCT was found as $29,96 \pm 2,92$ (19,5 to 42,7) milliseconds at the injured side and $25,02 \pm 3,2$ (11,5 to 42,0) milliseconds at the healthy side, thus CCT at the side of the ulcer, showed significant delay when compared with the healthy side ($p < 0,05$).

Conclusion: The results of our study show that the planning of non-invasive electrophysiologic studies in patients diagnosed with DM, plays an important role in predicting the development of diabetic foot ulcers.

Keywords: Diabetic foot, nerve conduction tests, sympathetic skin response, the posterior tibial somatosensory evoked potential, NADS.

GİRİŞ ve AMAÇ:

Prevelansı hastalık süresine göre değişmekle birlikte, DM'li hastaların yaklaşık olarak % 50'sinde diyabetik nöropati gelişir (Boulton 2005). Diyabetik polinöropati (DPN), diyabetin en önemli mikrovasküler komplikasyonlarından biridir ve morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (Dyck ve ark. 1993). Yüzyılı aşkın bir süredir diyabetik ayak yaralarının nöropati ile ilişkili olabileceğine dikkat çekilmiş ve hastaların % 15'inde yaşamlarının bir döneminde ayak yarası gelişebileceği ve alt ekstremitte amputasyonlarının % 80'inden fazlasının diyabetik ayakla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Levin 1996). Diyabetik hastalarda nöropati varlığının önceden belirlenebilmesi ve bu hastalarda alınacak önlemlerle yara oluşumunun engellenmesinin morbidite ve mortaliteyi azaltabileceği düşünülmektedir.

Diyabete bağlı gelişen distal simetrik sensorimotor nöropati dışında, otonomik nöropati de, bozulmuş hiperemik kutanöz yanıt, ısı değişimlerine karşı yetersiz vasküler adaptif yanıt, azalmış ter yanıtına ve sonuçta deri bütünlüğünün bozulmasına ve diyabetik ayak gelişimine zemin hazırlamaktadır (Flynn ve Tooke 1992; Tentolouris ve ark. 2009). Diyabette periferik sinir sistemi tutulumu ile birlikte birbirinden bağımsız çeşitli mekanizmalarla santral sinir sistemi etkilenmesi de olmaktadır. Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyellerle bu etkilenim gösterilebilmektedir (Suzuki 2000). Daha önce yapılan çalışmalarda açlık kan şekeri (AKŞ), diyabet süresi ve HbA1C düzeyindeki yükselmenin diyabetik ayak gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Peters ve Lavery 2001; Taşkiran ve ark. 2009).

DPN hastalarının yaklaşık %25'inde kronik ağrı gelişmekte ve yaşam kalitesinde bozulma ve iş gücü kaybına neden olmaktadır (Tan 2009). Nöropatik ağrının tanımlanmasında ve izleminde ağrı ölçekleri kullanmak esastır. Türkiye'de geçerliliği kanıtlanmış (Yücel ve ark. 2004) NADS ağrı skalasını kolay uygulanabilir ve etkin bir skaladır.

Bu çalışmada DPN olup DA yarası gelişmemiş hastalarla (DA(-)), DPN olup diyabetik ayak yarası gelişmiş (DA(+)) hastalar arasında sinir iletim testleri, sempatik deri yanıtı ile otonomik tutulumları, posterior tibial sinir SEP ile SİZ ölçümü yapılarak santral etkilenimleri karşılaştırılmış ve DA yarası gelişiminde belirleyici olabilecek elektrofizyolojik bulgular araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus tanısı ve sınıflaması:

Diabetes Mellitus (DM) giderek artan sıklığı ve yüksek mortalitesi ile günümüzün en ciddi sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütünün verileri, 2005 yılı itibarı ile dünyada 180 milyon diyabetlinin bulunduğu dikkat çekmekte, bu sayının 2030 yılında en az ikiye katlanacağını ortaya koymaktadır (www.who.int. 2006).

Yaşam tarzındaki hızlı değişim ile birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların tümünde DM prevalansı hızla artmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde ve bu ülkelere göç eden topluluklarda DM epidemisinin bahsedilmektedir (Zimmet 1999). Thrifty (tutumlu) genotip hipotezinde ileri sürülen genlerin, modern yaşam tarzının gerektirdiği şartlara adapte olamaması ya da thrifty fenotip teorisinde ileri sürüldüğü gibi intrauterin malnutrisyon ortamına göre ayarlanmış metabolizmanın ileri yaşlardaki zengin beslenme tarzına adapte olamaması veya basitçe enerji alımının enerji tüketimini aşması bu epidemiden sorumlu olduğu sanılan başlıca mekanizmalardır (Zimmet 1999).

DM, insülin eksikliği ya da insülinin etkisiz kalması sonucu gelişen, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmaların eşlik ettiği hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir hastalıktır.

Diyabet, aşırı su içme ve idrara çıkma, mellitus ise şekerli idrar anlamına gelmektedir. Milattan sonra birinci yüzyılda Kapadokya’da yaşayan Areteus, bu hastalığın kollarda, bacaklarda erimeye yol açtığını belirterek, akıp boşalma anlamında “diyabet” kelimesini ilk olarak kullanmıştır (Hatemi 1996).

Hastalığın patogenezi klinik tiplere göre farklılık göstermektedir. Tip I DM’ de pankreas β hücrelerinde genetik ve immünolojik olarak harabiyet mevcuttur. Tip II DM’de insüline karşı periferik direnç, insülin sekresyonunda azalma ve aşırı hepatik glikoz üretimi vardır. Tüm bu olaylarda primer neden bilinmemekle birlikte, çevresel ve genetik faktörlerin, hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (American Diabetes Association (ADA) 2007).

Çeşitli farklılıklar olmasına rağmen ADA'nın 2007 yılında yaptığı sınıflama günümüzde üzerinde en çok uzlaşmanın olduğu sınıflamadır (Tablo I ADA 2007).

Tablo I: Diabetes Mellitus Sınıflaması

1- Tip I Diabetes Mellitus
a- İdiyopatik
b- Otoimmün
2- Tip II Diabetes Mellitus
a- İnsülin Salınım Yetersizliği
b- İnsüline Periferik Direnç
3- Diğer Spesifik Diyabet Tipleri
a- Endokrinopatiler
b- Ekzokrin Pankreas Bez Bozuklukları
c- İnsülin Etkisi ile İlgili Genetik Bozukluklar
d- β Hücre Fonksiyonu ile İlgili Genetik Bozukluklar
e- İlaçlar
f- Enfeksiyonlar
4- Gestasyonel Diabetes Mellitus

2.1.1. Tip 1 DM

Tüm DM'li hastaların yaklaşık %5-10'u Tip I DM'dir. İmmün hasarın göstergesi olarak adacık ve insülin otoantikorları ile glutamik asit dehidrogenaz ve HLA otoantikorları gösterilmiştir (Yönem 2006). Otoimmün hastalıklarla birlikte görülme oranı yüksektir. Daha nadir görülen idiyopatik formunda ise otoimmünite yoktur ve β hücre fonksiyon kaybının sebebi gösterilememiştir (Fajans 2001). Tip I DM'li tüm

hastalar diyet ve oral antidiyabetik tedaviye tam yanıt vermezler ve olguların büyük bir çoğunluğu insülin replasman tedavisine gereksinim duyarlar.

2.1.2. Tip II DM

DM'li hastalarda %90 görülme oranı ile en sık görülen DM tipidir. Heterojen bir hastalık olan tip II DM'nin patogenezinin beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glikoz artışı gibi üç ana metabolik bozukluk sorumludur (ADA 2004). Klasik DM belirtileri ortaya çıkana kadar tanı almadan yaşayan hastaların büyük bölümünde değişik derecelerde insülin yetmezliği veya insüline direnç vardır. Fakat Tip II diyabetin ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre fonksiyon bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer sorumlu olduğu tartışmalıdır. Normal glikoz toleransından, bozulmuş glikoz toleransına ve hafif Tip II DM'ye geçildiğinde hiperinsülinemi oluşur. Açlık plazma glikoz düzeyi 80 mg/dl'den 140 mg/dl'ye yükseldiğinde insülin düzeyi normal sağlıklı bireylere göre 2-2,5 kat artar. Açlık plazma glikoz düzeyi 140 mg/dl'yi geçtiğinde ise beta hücreleri insülin salgılanmasını daha fazla artıramaz ve açlık hiperglisemisi arttıkça insülin salgılanması kademeli olarak azalmaya başlar (Beaser ve Johnstone 2007).

İnsülin direnci, normal konsantrasyonlardaki insülinin normalden daha az biyolojik yanıt oluşturmaması, başka deyişle glikoz kullanımını uyarma etkisinin azalmasıdır. Normalde insülin, karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glikoz üretimini baskılar. Ayrıca, glikozu yağ ve kas gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glikoz sekresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığıyla olan glikoz kullanımı azalır. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak kadar insülin salgısında artış ile metabolik durum kompanse edilir. İnsülin direnci, Tip II DM ve obesitede sık görülmekle birlikte obez olmayan ve normal glikoz tolerans testi olan sağlıklı bireylerin %25'inde ve hipertansif hastaların %25'inde de rastlanabilir (Hawley 2008).

Tip II DM gelişiminde vücut kitle indeksinin 25 ve üzeri olması, ailede DM öyküsü ve/veya gestasyonel DM öyküsünün bulunması risk faktörü olarak kabul edilir (ADA 2004).

2.1.3. Spesifik DM tipleri

Spesifik DM tipleri, daha nadir görülmektedir ve çoğunluğu genetik kökenli olan hastalıklardır. Endokrinopatiler, ekzokrin pankreas bozuklukları, beta hücre fonksiyonu ve insülin etkisi ile ilgili genetik bozukluklar, ilaçlar, immun kökenli ve enfeksiyonlara bağlı olarak ortaya çıkabilen DM formlarıdır (ADA 2007).

2.1.4. Gestasyonel DM

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gebelikte ortaya çıkan glikoz intoleransıdır ve doğum sonrası tamamen düzelir. Ancak GDM'li kadınların %50'sinde takip eden 10 yıl içerisinde Tip II DM gelişebileceği göz ardı edilmemelidir (ADA 2007).

2.1.5. DM tanı kriterleri

ADA ve Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından kabul edilen tanı kriterlerine göre DM tanısı konulabilmesi için bir veya daha fazla ölçümde plazma AKŞ düzeyi ≥ 126 mg/dl olarak bulunması ve/veya oral glikoz tolerans testinde 2. saatte bakılan tokluk plazma kan şekeri veya herhangi bir zamanda bakılan plazma tokluk kan şekeri seviyesinin ≥ 200 mg/l olarak bulunması gerekmektedir. Anormal saptanan bu değerlerin bir kez daha kontrolü tanı açısından anlamlı bir gereklilik oluşturmaktadır. AKŞ düzeyinin 100-125 mg/dl aralığında olması bozulmuş açlık glikozu (BAG), oral glikoz tolerans testinde 2. saatteki tokluk kan şekeri düzeyinin 140-200 mg/dl arasında olması ise bozulmuş glikoz toleransı (BGT) olarak adlandırılır (ADA 2007, www.idf.org. 2005) (tablo II).

Ülkemizde yapılan bir epidemiyolojik çalışmanın verileri DM prevalansının %7,2 düzeyinde, bozulmuş glikoz toleransının ise %6,7 düzeyinde olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, diyabetlilerin yaklaşık %25'i hastalıklarının farkında değildir (Satman 2002).

Tablo II: Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Tanı	Değerlendirilen glikoz	Eşik değer
DM	Rastgele kan şekeri	≥ 200 mg/dl
	AKŞ (en az 8 saat açlık)	≥ 126 mg/dl
	Oral glikoz tolerans testi 2. Saat	≥ 200 mg/dl
BGT	Oral glikoz tolerans testi 2. Saat	140-199 mg/dl
BAG	AKŞ (en az 8 saat açlık)	100-125 mg/dl

(DM: Diabetes Mellitus, BGT: Bozulmuş Glikoz Toleransı, BAG: Bozulmuş Açlık Glikozu, AKŞ: Açlık Kan Şekeri)

Mikrovasküler komplikasyonlar yalnızca aşikar diyabette değil, BGT döneminden itibaren görülebilmekte, patolojik süreç tanıdan yıllar önce başlamaktadır. Bu nedenle DM'nin erken tanısı önem taşımaktadır. Yeni tanı konulan diyabetiklerde nöropati prevalansının %10 düzeyinde bulunması erken tanının önemini vurgulamaktadır (UKPDS Group 1998).

Amerika Birleşik Devletlerinde tanı konulmamış DM hastaları popülasyonun yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır ve bugün diyabet için önerilen testlerin hiçbirisi %100 spesifik veya %100 sensitif değildir. Bununla birlikte yüksek riskte olan bireylerde tarama yapmak uygundur. Yüksek riskli bireyler çeşitli demografik, fiziksel ve laboratuvar verilerine dayanarak tanınabilir. Gebe olmayan erişkinler için önerilen tarama testi AKŞ tayinidir. Gebe olmayan erişkinlerde DM'nin araştırılması ve taramanın kimlere ve ne şekilde yapılacağı ADA'nın kılavuzlarında belirtilmiştir (ADA 2007).

2.2. Diabetes Mellitus komplikasyonları

Hastalığın seyri sırasında, gerek hastalığın temel bileşeni olan hiperglisemi ve kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan metabolik toksik maddelere, gerekse tedavinin yan etkilerine bağlı olarak, akut ve kronik komplikasyonlar gelişmektedir.

2.2.1. Akut komplikasyonlar

2.2.1.1. Diyabetik ketoasidoz

Tip I DM tanısını koyduran başlangıç olay diyabetik ketoasidoz olabilir. Bu olgularda bulantı, kusma, karın ağrısı ve Kussmaul solunumu, hiperglisemi, metabolik ketoasidoz, taşikardi ve hipotansiyon klasik bulgulardır. Bulgular insülin eksikliği ile beraber glukagon, katekolamin ve kortizol fazlalığı sonucu gelişir. İnsülin, glukagon oranının artması glukoneogenezi, glikojenolizisi ve keton cisimlerinin oluşumunu artırarak asidoza neden olur (Alberti 1998, Ramachandiran ve ark 2007).

2.2.1.2. Hiperozmolar non ketotik koma

Tip II DM hastalarında görülen bu sendrom, aşırı hiperglisemi (plazma glikoz düzeyi $>500\text{mg/dl}$), hiperozmolarite (serum ozmolaritesi $>330\text{mOsm/kg}$), ketoneminin yokluğu, asidozun yokluğu ve şiddetli dehidratasyonla karakterizedir. Hastaların değişik derecelerde insülin eksikliği vardır. Lipogenezi ve ketogenezi önleyecek miktarda insülinleri olduğundan keton düzeyleri ya hiç artmaz ya da çok az yükselir. Klinikte, taşikardi, hipotansiyon, deri ve mukozalarda kuruluk, bilinç bozulması ve sıklıkla serebrovasküler bir patolojiyi taklit eden fokal nörolojik bulgular görülebilir. Laboratuvar incelemelerinde serum glikoz, sodyum, üre ve kreatinin değerlerinde artma ve hiperozmolarite saptanır. Tedavide en önemli nokta, parenteral sıvı tedavisiyle intravasküler volümün normale dönmesini sağlamaktır (Alberti 1998, Ramachandiran ve ark 2007).

2.2.1.3. Hipoglisemi

Plazma glikoz seviyesinin 50 mg/dl altına inmesi ile ortaya çıkan durumdur. Açlık hipoglisemisi diyabet tedavisinin en sık görülen komplikasyonudur. Sıklıkla nöroglikopenik tipte olan belirtiler ve klinik bulgular, baş ağrısı, bulanık görme,

parestezi, güçsüzlük, yorgunluk, konfüzyon, koordinasyon ve mental bozukluklar, davranış değişiklikleri, geçici hemiparezi, konvülzyon ve koma şeklinde olabilir. Ayrıca taşikardi, sistolik kan basıncının yükselmesi, terleme, anksiyete, huzursuzluk, tremor, solukluk ve açlık hissi gibi sempatikoadrenerjik regülasyon bozukluklarına bağlı bulgular görülebilir (Alberti 1998, Ramachandiran ve ark. 2007).

2.2.2. Kronik komplikasyonlar

DM'nin uzun süreçte gelişebilecek, morbidite ve mortaliteden sorumlu kronik komplikasyonları tüm sistemlerde görülebilir. Bu komplikasyonlar, görme kaybı, renal yetmezlik, ayak ülserleri, gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler sistem semptomlarına ve seksüel disfonksiyona yol açar (Krolewski 1996). Hiperinsülinemi, hiperglisemi, ketonemi ve hiperlipidemi gibi metabolik değişikliklerin şiddeti ve süresi kronik komplikasyonların gelişiminde rol oynar. Tip II DM'de uzun süren asemptomatik hiperglisemi dönemi olabileceğinden tanı sırasında da komplikasyonlar görülebilir. AKŞ ve HbA1C düzeyleri normale yakın tutulabilen hastalarda komplikasyonların gelişme hızı düşüktür (Rohlfing ve ark. 2000).

2.2.2.1. Makrovasküler komplikasyonlar

DM, koroner arter hastalığı (KAH) ve inme gelişimi için oldukça önemli bir risk faktörüdür. Diyabet tüm hasta gruplarında aterosklerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla koroner, serebrovasküler ve periferik damar tutulumuna neden olmaktadır (Berthold ve ark. 2010). Bununla birlikte, plak ülserasyonu ve trombozun diyabetik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Silva ve ark. 1995). KAH Tip II diyabetle kuvvetle bağlantılıdır ve süresinden bağımsız olarak en sık ölüm sebebidir. Hipergliseminin derecesi ve süresi, mikrovasküler komplikasyonların gelişimi için kuvvetli risk faktörleridir, ancak Tip II DM'de makrovasküler komplikasyonların hastanın DM süresi veya şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilememiştir (Beaser ve Johnstone 2007). BGT bile, hiperglisemi minimal olmasına rağmen kardiyovasküler riski artırmaktadır (ADA 1993).

DM olgularında ateroskleroz; KAH, periferik damar hastalığı, beyin damar hastalığı olarak kendini gösterir. Tip II DM'de yükselmiş insülin düzeyi ve artmış

proinsülin sekresyonu aterojenik etki yapmaktadır. İleri yaşlarda görülen periferik ateroskleroz ekstremitelerde damarlarında daha belirgindir (Berthold ve ark. 2010).

2.2.2.2. Mikrovasküler komplikasyonlar

2.2.2.2.1. Diyabetik retinopati

Diyabetik retinopati (DR), başlangıçta kapillerler daha ileri evrelerde ise daha büyük çaplı damarları tutan bir mikroanjiyopatidir. DM süresi DR gelişimi açısından önemli bir risk faktörüdür. DR prevalansı diyabet yaşı 5 yıldan az olan Tip II DM hastalarında %23 iken DM yaşı 15 yıl ve daha fazla olan hastalarda prevalans %82'ye yükselmektedir (Sobacı 2006).

DR patogenezinin, glikozun indüklediği mikrovasküler hasar sonucu, retina kapiller bazal membranında oluşan perisit kaybı neticesinde, dilatasyonla oluşan mikroanevrizmalar, artan kapiller geçirgenlikle oluşan hemorajiler ve serum sızıntıları ile oluşan sert eksudalar sorumludur (Sobacı 2006).

2.2.2.2.2. Diyabetik nefropati

Diyabetik nefropati (DNF), diyabetin seyrinde sık görülen bir komplikasyondur. Diyabetle ilgili ölümlerin yaklaşık %10'u böbrekten kaynaklanır. Nefropati sıklığı, diyabet süresi uzadıkça artar ve 20 yıllık Tip II DM'de %50 oranında DNF gelişir. Son dönem böbrek yetersizliği ise, proteinüri başladıktan sonraki 8-10 yıl içinde gelişir (Tuğrul 2002). Diyabette nefropati gelişiminde bağımsız risk faktörleri, hiperglisemi, hipertansiyon, sigara kullanma, ileri yaş, insülin direnci, erkek olma (menopoz öncesi kadınlarda risk düşük), siyah ırktan olma, yüksek proteinli beslenme, ailede kardiyovasküler olay öyküsü bulunması ve genetik faktörler olarak sayılabilir (Holl ve ark. 1999). Nefropatide ortaya çıkan en belirgin özellik glomerülosklerozdur. Glomerülosklerozun anjiyotensin converting enzyme (ACE) inhibitörleri ile yavaşlatıldığı gösterilmiştir. Bu nedenle mikroalbuminüri varlığında normotansif oldukları devrede ACE inhibitörleri başlanmalıdır (Katevetin ve ark. 2009).

2.2.2.2.3 Diyabetik polinöropati

Diyabetik bir hastada ortaya çıkan ve başka herhangi bir nedene bağlanamayan periferik sinir sistemi belirti ve bulguları DPN olarak tanımlanır. DPN, klinik olarak görülebileceği gibi subklinik olarak da seyredebilir. Tip I ve Tip II DM'nin en sık görülen komplikasyonlarından biridir. Nöropati Tip I DM'de geç dönemde ortaya çıkarken, tip II DM'de erken dönemde de görülebilir (Dyck ve ark. 1993; Tracy ve Dyck 2008). İlk DM tanısı konulduğunda hastaların % 20'sinde nöropati gelişmiştir (Vlckova-Morvcova ve ark. 2008). Buna karşılık, 2004 yılında ülkemizde on dört üniversite hastanesinde tedavi edilen 1113 diyabetik hastanın yaklaşık %40'ında DPN varlığı tespit edilmiş, elektro fizyolojik incelemeler tanıya eklendiğinde bu oran yaklaşık %58 olarak saptanmıştır (Ertaş ve ark 2005).

DPN semptomatolojisi ve kliniği zengin bir çeşitlilik gösterir. DPN tanısı klinik belirtiler, objektif muayene bulguları ve elektrodyagnostik çalışmalar yardımı ile konulmalıdır. Diyabete bağlı olarak gelişen progresif sinir lifi kaybı, yalnızca somatik sinirlerde olmayıp aynı zamanda otonom sinir sistemini etkileyerek kardiyovasküler semptomlardan, erektil disfonksiyona, nöropatik ağrıdan, ayak ülserine kadar değişik klinik bulgularla ortaya çıkabilir. DPN olgularının yaklaşık %50'si nöropati ile ilgili yakınmalarla başvururken, hastaların diğer %50'si asemptomatiktir ve bu olgularda geciken tanı nedeni ile ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir (Singleton ve ark. 2001). Bu nedenle tanı için sadece semptom sorgulamasının değil, nörolojik muayenenin de gerekli olduğu asla göz ardı edilmemelidir (Lleweelyn ve ark. 2005).

Uzun aksonlar nöropatik hasara karşı daha duyarlıdır ve belirtiler genellikle alt ekstremitelerin, nadiren de kolların distalinden başlar. Miyelinsiz C, ince miyelinli A δ , kalın miyelinli A α ve A β tipi nöronların tutulumu tipiktir (Vlckova-Morvcova ve ark. 2008). Bu liflerin hangi sırayla etkilendiği kesin olarak bilinmemekle birlikte, ince liflerin daha erken tutulduğu ve nöropatik ağrının, duysal kayıplardan ve sinir ileti hızı azalmasından önce geliştiği bildirilmiştir (Quattrini ve ark. 2007). Erken evredeki DPN olgularının deri biyopsilerinde, başta epidermal sinir lifi yoğunluğunda azalma olmak üzere ince lif hasarının tüm bulguları saptanmıştır (Qutarini ve ark. 2007). Nöropati gelişme riski Tip II DM hastalarda hastalığın süresi ile artmaktadır. Hipergliseminin derecesi, diyabet süresi, ileri yaş ve hipertansiyon varlığı nöropati gelişme riskinde artışa sebep olan en önemli faktörlerdir (Lleweelyn ve ark. 2005).

Serum insülin seviyelerinde düşüklük olanlarda, yüksek miktarda alkol tüketenlerde ve tütün kullanan diyabetik hastalarda nöropati daha erken ve daha şiddetli görülmektedir (Tefaye ve ark. 2005).

2.3. Diyabetik polinöropati patogenezi

DPN'nin nedeni yapılan çok sayıdaki araştırmalara rağmen henüz tam olarak açıklanamamıştır. Temel faktörlerin metabolik ve vasküler olabileceği düşünülmektedir. Metabolik hipotez, hipergliseminin çeşitli etkilerinin (dokuda sorbitol ve fruktoz düzeylerinde artma, sinir miyoinozitol konsantrasyonunda azalma, Na⁺/K⁺ adenosin trifosforaz aktivitesinde azalma, proteinlerin nonenzimatik glikozilasyonu, aksonal akım bozuklukları) bazılarının ya da tamamının sinir liflerindeki patolojik değişikliklerin nedeni olabileceği üzerine kuruludur (Sundkvist ve ark. 2000, Boulton ve ark. 2004). Buna alternatif olarak vasküler hipotez, hiperglisemi ile ilişkili metabolik değişikliklerin dokuda ve mikrovasküler yapıda bir değişiklik oluşturduğunu ve sinir liflerinde iskemik patolojik değişikliklerin olduğunu savunmaktadır (Boulton ve ark. 2004).

Hiperglisemi ile ilişkili olarak;

- Makrovasküler hastalık (ateroskleroz riskinde artma, orta ve geniş arterlerin medial kalsifikasyonu)
- Mikrovasküler hastalık (kapiller bazal membran kalınlaşması)
- Nöropati (periferik duysal ve motor defektler, otonomik sinir sistemi disfonksiyonu, aksonal kayıp, segmental demiyelinizasyon, schwann hücre fonksiyon bozukluğu) gelişebilir.

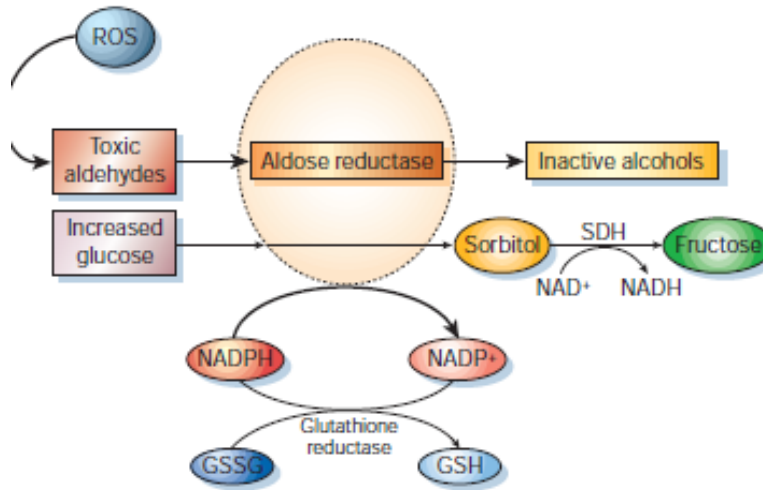
Diyabetik mikroanjiyopatiyi başlatan en önemli sebep hiperglisemidir. İyi ve erken metabolik kontrolün uzun sürede gelişebilecek komplikasyonları önleyebileceği ya da geciktirebileceği düşünülmektedir. Ancak mikrovasküler hastalık belli bir eşiğe vardıktan sonra hiperglisemiden bağımsız olarak ilerlemektedir. Bu noktadan sonra kan şekeri düzeyinin kontrolü, gelecek komplikasyonları önleyememektedir. Hiperglisemik ortamda genetik uygunluk varsa normal olmayan metabolik olaylar başlar. Bu olayların ana teması hipergliseminin azaltılması için yapılan patolojik

işlemler ve hipergliseminin neden olduğu, hücrel seviyedeki patolojik metabolik yolların çalıştırılmaya başlamasıdır.

2.3.1. Metabolik bozukluk

2.3.1.1. Sorbitol yolu

Hiperglisemik ortamda sorbitol metabolizması aktifleşir, hücre içinde sorbitol ve fruktoz birikir. Sonuçta hücre içi ozmolarite artar ve hücre içine su girer. Schwann hücrelerinde şişme, anoksi ve demiyelinizasyon meydana gelir. Sorbitol yolu ya da poliöl yolu olarak adlandırılan metabolik olayda, önce aldöz redüktaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla glikozdan sorbitol, daha sonra sorbitolden de sorbitol dehidrogenaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla fruktoz meydana gelir. Periferik sinirlerde aldöz redüktaz, Schwann hücreleri tarafından oluşturulur ve sorbitol yolunun hız sınırlayıcı enzimidir (Sundkvist ve ark. 2000, Brownlee 2001, Boulton ve ark 2004) (Şekil 1 Brownlee 2001).



Şekil 1: Aldöz redüktaz -sorbitol yolu

(SOR: serbest oksijen radikalleri, SDH: sorbitol dehidrogenaz, GSH: glutatyon)

Sorbitol yolu lens, beyin, periferik sinirler, eritrositler, böbrekler, karaciğer, pankreas adacıkları, aort ve kapiller damarlarda etkindir. Bu dokular, hücreye glikoz girişi yönünden ortak özelliğe sahiptirler. Glikoz, bu dokulardaki hücrelere insülinin bağımsız olarak girebilme, hücre içi glikoz konsantrasyonu doğrudan doğruya kan glikoz konsantrasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Kan glikoz konsantrasyonu fizyolojik düzeylerde kaldığı sürece, aldol redüktaz etkin olamamaktadır. Hiperglisemide hücre içi glikoz konsantrasyonu arttığında, aldol redüktaz aktif hale geçmekte ve sorbitol yolu işlevli kazanmaktadır. Sorbitol yolu etkinliğinin fizyolojik öneminin henüz bilinmediği bu dokular, DM'nin uzun sürede gelişen retinopati, katarakt, nöropati, nefropati ve ateroskleroz gibi komplikasyonlarının görüldüğü dokulardır. Hiperglisemi hücre seviyesinde Na-K pompasının çalışmasını ve Na-K ATPaz enziminin etkisini azaltır. Diyabette hem periferik sinir hücresine giren hem de bu hücrede sentezlenen miyoinozitol miktarında azalma olur (Brownlee 2001, Boulton ve ark. 2004). Miyoinozitolün hücreye girişi Na'a bağımlı ve glukoz ile yarışmalı olduğundan ve diyabette Na-K ATPaz aktivitesinde azalma ve kan glikoz konsantrasyonunda artma olduğundan, hücreye giren miyoinozitol miktarı azalır. Bu azalma hücre içindeki insülin etki azalması ile paralel seyreder. Miyoinozitolün eksikliği glikozun sorbitole dönüşümüne etki etmezken, sorbitolün fruktoza dönüşümünü yavaşlatarak hücrede sorbitol artışına yol açar. Sorbitol güçlü su çekici etkisi ile su alarak hücre içinde hidropik dejenerasyona neden olur. Her ne kadar koruyucu bir mekanizma olan nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) yolu çalışarak sorbitol, sorbitol dehidrogenaz etkisi ile fruktoza dönüştürülse de, bu yol hiperglisemiye bağlı miyoinozitol eksikliği sebebiyle yavaş çalışır ve endotel ve nöron hücresinde sorbitol birikmeye devam eder. Ayrıca, miyoinozitol eksikliğinin kendisi de Na-K ATPaz aktivitesinde azalmaya yol açar. Azalmış sinir miyoinozitol konsantrasyonları, anormal fosfoinositidler ile sonuçlanır ve bu da azalmış Na-K ATPaz aktivitesine yol açar. Miyoinozitol transportu bu enzim üzerinden olduğundan, azalmış miyoinozitol geri alımı ve azalmış Na-K ATPaz aktivitesi, artmış intraaksonal Na birikimine neden olur. Bu durum sinir impuls yayılımını, sodyuma bağlı aminoasit geri alımını ve diğer fenomenleri etkiler. Sodyum birikimi, aksonal şişmeye neden olur. Esas olarak miyelin terminallerinin aksondan ayrılmasına ve daha ileri yapısal değişikliklere yol açar. (Tanyeri 2000; Brownlee 2001; Llewellyn ve ark. 2005).

Hipergliseminin sorbitol birikimine yol açması hücreden hücreye farklılık gösterir. En büyük etki sinir vazo nervorumlarında ve böbrek bazal membranlarında görülür. Diyabetik sorbitol birikimi erken dönemde aldoz redüktaz inhibitörleri kullanılarak önlenabilir. Hiperglisemiye engel olacak glikoz regülasyonu sağlanamazsa olay geri dönüşsüz olduğundan; nöropati, retinopati veya nefropati gelişmesi önlenemez. Aldo redüktaz NADPH kullandığından, sorbitol yolunun etkinleşmesi ile hücrenin NADPH tüketimi artar. Hücrenin oksitleyici etkenlere karşı korunmasında görevi olan indirgenmiş glutatyon oluşumunu sağlayan glutatyon redüktaz da NADPH'ı kullandığından, hiperglisemide mevcut NADPH için aldoz redüktaz ile glutatyon redüktaz yarışır. Dolayısıyla, hiperglisemide etkinliği artan sorbitol yolunun artan NADPH tüketimi, hücrenin oksitleyici etkenlere karşı korunma gücünü azaltır. Diyabetin kronik komplikasyonlarının patogenezinin, hücrede sorbitol birikiminin değil, NADPH tüketimine neden olan sorbitol oluşumunun sorumlu olduğu söylenebilir (Tanyeri 2000; Brownlee 2001).

2.3.1.2 Proteinlerin non-enzimatik glikolizasyonu

Hiperglisemi metabolik yolların kullanılmasını uyarır. Bu yollardan biri proteinlerin non-enzimatik yolla glikolizasyonudur. Bu yolda glikoz proteinlere enzim yardımı olmadan kimyasal olarak bağlanır. Oluşan bileşikler hücre içinde ve yapısal proteinlerde kalıcı fonksiyonel hasara neden olur (Boulton ve ark 2004) Bu yolla glikolizasyona uğrayan proteinlere AGE (advanced glycosylated end product) adı verilir. AGE'ye en iyi örnek diyabet takibinde kullanılan Hemoglobın A1'dir. Glikoz hemen hemen tüm proteinlerin amino grupları ile geri dönüşsüz olarak bağlanma özelliği gösterir. AGE olarak adlandırılan bu bağlanma ürünleri proteinlerin yapı ve fonksiyon kaybı ile sonuçlanır. Ayrıca AGE ile spesifik reseptörünün (RAGE) etkileşimi sonucunda monositler ve endotelden sitokinlerin ve adhezyon moleküllerinin sentezi artar. RAGE aktivasyonunun sinir liflerinde hasara yol açan matriks metalloproteinazlarının sentezini etkilediği gösterilmiştir (Brownlee 2001). Glikolize ürünler örneğin LDL ve VLDL'nin makrofajlar tarafından tanınıp fagosite edilmesi çok uzun zaman alır. Böylece dolaşımda uzun süre kalırlar. Glikolize kollajenlerin de proteazlar tarafından yıkımı yavaşlar. Glikolize proteinlerin damar duvarında birikimi sonucu nitroz oksit aktivitesinde azalma meydana gelir. Vazo nervorum bazal

membranının ve endonöral konnektif doku matriksinin nonenzimatik glikolizasyonu önemlidir. Sonuçta vasküler direnç artar, doku kanlanması azalır ve sinir hipoksisi oluşur. AGE oluşumunun durdurulması veya RAGE ile etkileşiminin engellenmesi, diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının önlenmesinde önemli bir gelişme olacaktır (Jensen ve ark 2006). AGE oluşumunun inhibitörü olan aminoguanidinin hayvan çalışmalarında bu patolojileri önlediği gösterilmiştir (Thornalley ve ark.2000).

2.3.2. Oksijen serbest radikalleri

Reaktif oksijen türevleri ve oksidatif stres nörotrofik desteği doğrudan veya dolaylı yolla bozarlar. Serbest radikaller endotelyumda biriken nitroz oksit inhibisyonuna ve Schwann hücrelerinin apoptozisine aracılık ederek periferik sinir lifi kaybına neden olur (Nishikawa ve ark 2000). Süperoksit dismutaz (SDO) süperoksidi hidrojen peroksit detoksifiye eder. Hidrojen peroksit ise katalaz ve mitokondrial glutatyon peroksidaz ile suya çevrilir. Mitokondride katalaz yoktur, dolayısıyla reaktif oksijen türevlerini detoksifiye etmede glutatyon peroksidaz önemlidir. Oksidatif stres, glikozun aldoz redüktaz ile sorbitol oluşumunu hızlandırıp, glutatyon peroksidaz eksikliğine yol açar. Hiperglisemide aldoz redüktaz enzim aktivasyonun artması ile glutatyon peroksidaz eksikliği ve sonuç olarak serbest radikal oluşumu artar (Lleweelyn ve ark. 2005). Gerek deneysel veriler, gerekse mitokondrial (SOD2) ve ekstrasellüler (SOD3) süperoksit dismutaz gen polimorfizminin nöropati riskindeki artışa neden olması, oksidatif stresin rolüne ilişkin kanıtlardır. Antioksidan ajanların olumlu etkilerine ait bazı veriler, yine bu mekanizmanın rolünü desteklemektedir (Jensen ve ark. 2006).

2.3.3. Mikrovasküler hasar

Periferik sinirlerin beslenmesi, sinir trasesi boyunca longitudinal seyreden vazo vazorumlar tarafından sağlanır. Hiperglisemi vasküler direnci artırır ve endonöral hipoksiye yol açar. Hipoksi Na-K ATPaz aktivitesini azaltır, aksonal transportu bozarak sinir ileti hızında yavaşlamaya neden olur (Therault ve ark. 1997). Uzun süreli DM'lilerde ateroskleroz da bulunmaktadır. Diyabetin neden olduğu mikroangiopatik süreci aterosklerozun etkilerinden ayırt etmek güçtür. Epidemiyolojik araştırmalarda makrovasküler hastalığın varlığı, nöropati gelişimi açısından bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Büyük damarlara uygulanan revaskülarizasyon girişimleri

sonrasında sinir ileti hızında gözlenen artışlar, iskemik faktörlerin nöropati patogenezindeki rolüne ilişkin direkt kanıtlardır. Akut başlangıçlı fokal mononöropatiler ve oftalmoplejilerde iskeminin önemli rolü oluğu gösterilmiştir (Boulton ve ark. 2004).

2.3.4 Protein kinaz C ve Diaçilgliserol yolu

Protein kinaz C dokuların önemli bazı fonksiyonlarından sorumlu bir enzimdir. Vasküler dokunun geçirgenlik, kontraktile, koagülasyon ve büyüme faktörlerinden etkilenme gibi hayati işlemlerinde bu enzimin yüksek derecede etkisi vardır. Hücrede enzim düzeyi hiperglisemi ve asidoz varlığında artar. Bu artış, diaçilgliserol (DAG) düzeyini yükseltir. Protein kinaz C ve DAG düzeylerindeki artış beyin, böbrek ve eritrosit dışındaki hücrelerde ve dokularda anormal fonksiyonlara yol açar. Dokularda kontraktile bozukluğu, koagülasyona eğilim, büyüme faktörlerine aşırı hassasiyetle dokuda şişme ve hücrel vakuolizasyon görülür. Bu etkiler geriye dönüşlü olup, hiperglisemi ortadan kalktığında fonksiyonlar normale döner. Ancak hiperglisemi kronikleştiğinde oluşan bu hücrel patolojik değişiklikler dokuda yetmezlik tablosunun oluşmasına neden olmaktadır (Llewelyn ve ark. 2005).

2.3.5. Esansiyel yağ asit metabolizma bozukluğu

Periferik sinirlerde lipofilik antioksidanlar bulunur. Bunlar serbest radikal oluşumuna karşı koruyucudur. Gama-Linoleik asit de periferik sinirde lipofilik antioksidandır. Diyabetiklerde insülin aktivitesinin azalması nedeniyle linoleik asidin, gama-linoleik aside dönüşümü bozulmuştur. Diyabetiklerde artan serbest radikaller nedeniyle hasar meydana gelmektedir (Ertekin 2006).

2.3.6. İmmünolojik yetmezlik

Diyabetik otonomik nöropatili hastaların sinirlerinde lenfosit infiltrasyonu saptanması immünojenik patogeneze varlığını düşündürmektedir (Llewelyn ve ark. 1998, Sima 2003). Tip I DM'lilerde pankreas adacık hücrelerine karşı gelişen otoantikorların bildirilmesi immünolojik olayların varlığını göstermektedir ve immün sistem spesifik olarak periferik sinirleri ve pankreası seçmektedir. Olası antijen, beta hücrelere spesifik glutamik asit dekarboksilazdır. Humoral mekanizmalar ise nöral mikrodamarların hasarıyla sonuçlanan kompleman aktivasyonu üzerinden DPN gelişimine katkıda bulunmaktadır (Ropper ve Brown 2005).

2.4. Diyabetik polinöropatinin sınıflaması ve klinik bulgular

Diyabetle ilişkili birçok periferik sinir bulgusu vardır ve bunlar karakteristik bir prezantasyonu ve seyri olan ayrı klinik sendromlar halinde düşünülebilir. DPN sınıflaması hastalığa yaklaşım standardizasyonu açısından önem taşımaktadır. Anatomik ve klinik özellikleri esas alarak hazırlanmış çeşitli nöropati sınıflamaları bulunmakla birlikte, bu sınıflamaların çoğu birbiriyle benzerlikler göstermektedir. DPN'lerin en yaygın ve sık kullanılan sınıflandırmalarından biri Tan'ın önerdiği sınıflandırmadır. Bu sınıflamaya göre DPN'ler simetrik ve fokal olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Sınıflama tablo III' te verilmiştir (Tan 2009).

Tablo III: DPN Sınıflandırması

Simetrik polinöropatiler:
Diyabetik distal simetrik sensorimotor polinöropati
Otonomik polinöropati
Ağrılı distal nöropati ve kilo kaybı (diyabetik kaşeksi)
İnsülin nöriti
Ketoasidoz sonrası polinöropati
DM+Kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati
Fokal nöropatiler:
Proksimal DPN (diyabetik amiotrofi)
İzole trunkus radikülopatileri
Kompresyon mononöropatileri
Kranyal nöropatiler

DM: Diabetes Mellitus

2.4.1. Distal simetrik sensorimotor polinöropati:

Distal simetrik polinöropati, DPN'lerin en sık görülen formudur (Yadollah ve Bosch 2008). Birçok hekim DPN teriminin distal simetrik polinöropatiyle eş anlamlı

olduğunu varsayma hatasında bulunur. Bu durum DPN'lerin dörtte üçünün distal simetrik nöropati şeklinde olmasından kaynaklanmaktadır (Boulton 2004; Yadollah ve Bosch 2008). Uzun süre asemptomatik olan olgularda sinir iletim çalışmaları ile polinöropati varlığı tespit edilebilmektedir. Distal simetrik polinöropatiler; etkilenen sinir liflerinin tipine bağlı olarak, ince lif ve kalın lif varyantları olarak iki büyük alt guruba ayrılmaktadır. Diyabetik duysal nöropatiler sıklıkla her iki sinir lifi tipini de içeren devamlı bir spektrum oluştursa da belirli bir sinir lifi tipi selektif olarak etkilenebilir ve bu durumda saf kalın lif veya ince lif tutulumu olan prezantasyonlar olabilmektedir. Kalın lif varyantında prezantasyon ayak parmaklarında ve ayakta başlayan ağrısız pareteziler, vibrasyon ve eklem pozisyonu duyularının bozulması ve aktivitesi azalmış derin tendon refleksleri şeklindedir. Kalın lif tutulumu genellikle asemptomatiktir fakat dikkatli bir inceleme ile duysal defisitler bulunabilir. İnce lif tutulumlu nöropatinin, diyabetin başlangıcının bir habercisi olduğu düşünülmektedir. Rutin nörolojik muayenede belirgin bir anormallik saptanamayabilir. İnce lif fonksiyonları standart elektrofizyolojik yöntemlerle de saptanamaz. Sempatik deri yanıtları (SDY) gibi elektrofizyolojik testlerle ince lif nöropatisi belirlenebilir. İnce lif varyantı; derin, keskin ve yanma tarzında bir ağrı ile hekime başvurur. Bu semptomlara spontan ve ani ağrılar ile birlikte hafif dokunma ile oluşan allodini de eşlik edebilir. Ağırlıklı olarak ağrı ve ısı duyuları bozulur, vibrasyon ve eklem pozisyon duyusu ile derin tendon refleksleri göreceli olarak korunmuştur (Yadollah ve Bosch 2008). Distal simetrik sensorimotor DPN'de en sık karşılaşılan semptomlar, geceleri alt ekstremitelerde artan parestezi, soğukluk hissi ve ağrıdır. Eğer nosiseptif lifler tutulmuşsa duyu kaybı nedeniyle hastada ağrısız yaralanmalar sonucunda ayak ülserleri gelişebilir. Muayenede erken evrelerde eldiven çorap tarzı duyu kaybı ve buna paralel hiporefleksi veya arefleksi saptanırken, ileri evrelerde distal el ve ayak kaslarında motor tutulum ve intrinsek kaslarda atrofi saptanabilir. Daha çok aksonal dejenerasyon bulguları saptanmasına rağmen demyelinizasyonla giden ileti anormallikleri de görülmektedir (Sharma ve ark. 2002).

2.4.2.Diyabetik otonomik nöropati:

Tip I ve tip II DM'de % 30'lara varan sıklıkta görülebilir. Sıklıkla distal simetrik sensorimotor polinöropati ile birlikte ve nöropati şiddeti ile korelasyon göstermektedir. Otonom disfonksiyon pek çok hastada hafif ya da subklinik semptomlar

ile seyrettiğinden sıklıkla atlanmaktadır. Ortaya çıkışı diyabetin süresi ile ilişkilidir. Otonomik etkilenme; kardiyovasküler reflekslerde ve sudomotor fonksiyonda subklinik bozukluklardan, şiddetli kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner otonomik disfonksiyona kadar semptomatolojik dağılım gösterebilir (Vinik ve ark. 2003).

Ortostatik hipotansiyon, istirahatatta taşikardi ve solunuma olan nabız cevabının azalması diyabetik kardiyak nöropatinin karakteristik bulgularıdır. Ortostatik hipotansiyonun ana sebebi dik pozisyona geçildiğinde sempatik sinir sisteminin, sistemik vasküler direnci arttırmakta yetersiz kalması ve kalp atım hızının kompensatuvar artışının azalmasıdır. Nörojenik postural hipotansiyon tanısı koyarken ilaçların veya eşlik eden hipovoleminin sonuçları etkilemediğinden emin olmak önemlidir. Kalbin vagal denervasyonu istirahat nabzının artmasına ve sinüs ritminin kaybına neden olmaktadır (Yadollah ve Bosch 2008). Diyabetik kardiyak otonomik nöropatiyi uygun noninvazif otonomik fonksiyon testleri ile değerlendirmek önemlidir çünkü kardiyak morbidite ve mortaliteyi öngörebilmektedir (Astrup ve ark. 2006).

Özefagus, mide, safra kesesi, bağırsaklarla ilişkili gastrointestinal motilite bozuklukları ile fekal inkontinans görülebilir. Ağırlıklı olarak katı gıdalar mideden geç boşaltılır ve bu durum mide bulantısına, erken tokluğa ve yemekten sonra şişkinliğe yol açabilir. İnce bağırsak tutulumuna bağlı diyabetik ishal tipik olarak geceleri olur ve patlayıcı tarzda ve paroksizmaldir. Otonomik tutulumu olan hastalarda kolon motilite bozukluğuna bağlı olarak kabızlık daha sık görülmektedir (Yadollah ve Bosch 2008).

Üriner otonomik disfonksiyonun ilk semptomu genellikle, mesane duyusunun bozulmasıdır. Mesane atonisi, boşaltım aralıklarının uzamasına sebep olarak idrar retansiyonuna ve sonuç olarak taşma inkontinansına neden olmaktadır. Üriner otonomik disfonksiyon semptomları sinsice gelişir ve yavaş ilerler. Nörojenik mesanesi olan hastalara birkaç saatte bir mesanelerini boşaltarak idrar retansiyonunu önlemeleri önerilmelidir (Llewelyn ve ark. 2005). Diyabetli erkeklerde otonomik disfonksiyonun ilk ve en sık görülen bulgusu empotanstır ve erektil yetersizlik ile retrograd ejakulasyon da sık birliktelik göstermektedir. Bu durum hastaların %70'inden fazlasında görülmekte (Vinik ve ark. 2003) ve ciddi emosyonel sıkıntı yaşatmaktadır (Lustman ve Clouse 1990). Empotansı olan diyabetik erkek hastaların çoğunda ilişkili distal simetrik polinöropatiye ait bulgular saptanmaktadır (Yadollah ve Bosch 2008).

Sudomotor fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak terleme disfonksiyonu, vazomotor anormallikler ve gustatuvar terleme ortaya çıkmaktadır. Sempatik

denervasyonu olan hastalar, yemek yeme sırasında yüzde, boyunda ve gövdenin üst kısmında aşırı terlemeden yakınırılar (Low ve ark. 2003). Terleme bozukluğuna bağlı olarak el ve ayak derisinde kuruma belirgindir. Vazomotor anormallikler sonucu vücut ısı değişikliğine, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon yanıtları bozulmaktadır. Ekstremiteler uçlarında soğukluk ve solukluk vardır (Rutkove ve ark 2009). Venovazomotor refleks kaybı sonucu ayaklarda ödem gelişir ve kuru cilt ve ödem ayak yarası gelişimine neden olmaktadır (Boyko ve ark 2001).

Konstrikte pupiler ve yavaşlamış ışık reaksiyonu gibi pupil anormallikleri görülür. Bu bozukluk irisi dilate eden sempatik sinirlerin erken tutulumu ve sempatik ve parasempatik fonksiyon arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (Vinik ve ark. 2003).

Hipoglisemiye olan otonomik cevabın bozulması sonucu sempatik ve adrenal cevap yetersizdir ve hasta hipogliseminin farkına varamaz. Bu durum yoğun insülin tedavisi alan hastalarda ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (Yadollah ve Bosch 2008).

2.4.3. Ağrılı distal nöropati (diyabetik kaşeksi)

Diyabetik kaşeksi, ani ve şiddetli kilo kaybı, depresyon, insomni ve erkeklerde empotans ile karakterize akut ve şiddetli bir nöropatidir. Bu durum nadir görülmesine karşın tanı ve tedavide büyük zorluklar oluşturmaktadır. Bu sendrom glisemik kontrolü iyi olmayan erkek hastalarda sıktır. Glikoz seviyelerinin kontrol altına alınması ve kilo alımı sıklıkla iyileşme ve elektrofizyolojik bozuklukların düzelmesi ile sonuçlanır. Ağır kilo kaybı, şiddetli ağrı ve spontan iyileşmenin sebebi halen aydınlatılamamıştır.

2.4.4. DM ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP)

KİDP, DM tanılı bireylerde non diyabetiklerden 11 kat fazla görülmekte ve diyabetin KİDP'ye predispozisyon oluşturduğu öngörülmektedir (Sharma ve ark. 2002). Semptomatik DPN'nin patofizyolojisinde rol alan nedenler; nöral iskemi, metabolik atıkların birikimi, immün ve inflamatuvar mekanizmalardır. Sık görülen nöropati formları ise simetrik sensorimotor polinöropati, otonomik nöropati, mononöropati, trunkal radikülopati ve proksimal motor nöropatidir. KİDP, nispeten daha az görülen ve patogeneğinde otoimmün mekanizmaların rol aldığı öne sürülen demiyelinizan bir polinöropatidir (Rotta ve ark. 2000). KİDP'yi, diyabette en sık görülen ve aksonal

tutuluma giden simetrik sensorimotor polinöropati formundan ayırmak güçtür. Motor semptomları ön planda, beklenenden daha ağır polinöropatisi olan ve verilen tedaviye yanıt alınamayan diyabetik olgularda KİDP tanısı düşünülmelidir (Uncini ve ark. 1999). Patofizyolojisinde immün mekanizmaların rol alması nedeniyle KİDP tedavisinde kontrollü klinik çalışmalarla; İV immünglobulin, kortikosteroid ve plazmaferezin etkinliği ortaya konulmuştur (Hahn ve Angelika 1998).

2.4.5. Asimetrik proksimal DPN

Diyabetik amiyotrofi, diyabetik miyelopati, diyabetik femoral nöropati, pleksopati ve proksimal motor nöropati bu sendromu tanımlamaktadır. Tercih edilen adlandırma ise proksimal motor nöropati veya diyabetik lumbosakral radikülopleksopatidir. (Boulton ve ark. 2004). Daha çok tip II diyabetli, yaşlı ve erkek hastalarda, birkaç gün ya da birkaç hafta içinde hızla başlar. Tipik olarak alt ekstremitte proksimal kaslarında ağrı ve güçsüzlük vardır. Kas gücü kaybı tek taraflı veya iki taraflı olabilir, ancak genellikle bilateral asimetrik tutulum olur. Başlangıç semptomları ön uylukta ağrıyı takiben gelişen kuadriseps güçsüzlüğüdür. Birkaç hafta içinde güçsüzlük maksimum olur. Nörolojik muayenede kuadriseps kasında güçsüzlük ve ciddi atrofi vardır. En sık etkilenen kaslar L3 ve L4 köklerinden innerve olan kaslardır. Hafif duysal etkilenme vardır, patella refleksi korunmuş ya da kaybolmuştur. İyileşme süresi 6 ay - 2 yıl arasında değişir. Ayırıcı tanıda pleksusun malign infiltrasyonu, lumbosakral kök basıları, sistemik nekrotizan vaskülit ve KİDP mutlaka dışlanmalıdır. Diyabetik proksimal motor nöropatili hastalarda elektronöromiyografide (ENMG) tipik olarak düşük amplitütlü femoral sinir motor yanıtları, torasik ve lomber paraspinal kaslarda belirgin fibrilasyon potansiyelleri ve etkilenen kaslarda aktif denervasyon bulguları saptanabilir. Bu kişilerin sural sinir biyopsilerinde sinir lifi kaybı ile birlikte küçük damarlarda perivasküler inflamatuvar hücrelerin saptanması, iskemik hasar ve muhtemel bir immün mekanizmayı patogeneizde düşündürmektedir. İmmünmodulator tedavinin faydalı olabileceği düşünülse de, kontrollü çalışmalarda kortikosteroidlerin motor defisitleri düzeltmede bir rolü olduğu gösterilememiştir (Yadollah ve Bosch 2008).

2.4.6. İzole trunkus radikülopatileri

Diyabetik trunkal nöropati, T4-T12 seviyeleri arasındaki torasik radikülopati, göğüs ve karında ağrı ve dizesteziye yol açar. Bu da tanı koymakta zorluğa neden olmaktadır. Gövdede görülen bu ağrı tipiktir ve ileri yaştaki tip II DM’li hastalarda görülür. Ayrıca izole olarak veya tipik lumbosakral radikülopleksopati ile beraber görülür. Hastalar yanma tarzında; batıcı, delici ve kemer tarzında yayılımı olan bir ağrı tarif ederler. Giysilerin vücuda temas etmesi rahatsızlık vericidir. Nörolojik muayene bulguları, göğüste ve karında hipoestezi ve hiperpati ile sınırlıdır. Bu semptomlar birkaç ay devam edebilir ve daha sonra 4-6 ay içerisinde yavaşça kendiliğinden iyileşebilir. EMG’de paraspinal ve abdominal kaslarda aktif denervasyon saptanır ancak tanısız değer taşımamaktadır (Yadollah ve Bosch 2008).

2.4.7. Kompresyon nöropatileri

DM’de tuzak nöropati insidansı çok daha yüksektir. Karpal tünel sendromu normal popülasyonda en sık görülen median sinir tuzak nöropatisidir. Diyabetik hastalarda aksoplazmik aksın bozuk olduğu bilinmektedir. Karpal tünel gibi dar kanalların içinde ise bu aksoplazmik akım sinir disfonksiyonuna neden olan diğer sebeplerle birlikte daha da bozulur. Tuzak nöropati görülen sinirlerdeki patolojik değişiklikler, mikrovasküler faktörlerden çok mekanik faktörlerin ön planda olduğunu düşündürmektedir (Ertekin 2006). Dirsekte ulnar sinir, fibula başında peroneal sinir, siyatik sinir ve lateral femoral kutanöz sinir tuzak nöropatileri diyabetik hastalarda sık görülmektedir (Lleweelyn ve ark. 2005).

2.4.8. Kranyal nöropati

En sık görülen diyabetik kranyal mononöropati, 3. kranyal sinir felcidir. Diyabetik 3. kranyal sinir felcinin karakteristik özelliği olan pupillerin korunması, vazomotorun diyabetik vaskülopatisi sonucu sentrofasiküler okülomotor aksonlarda meydana gelen iskemik enfarkt ile ilişkilidir. Pupillere giden lifler periferde bulunurlar ve sirkumferensiyal arterlerden gelen kollateral dolaşım sayesinde korunurlar. Azalan sıklıklarda 4. 6. ve 7. sinirler de etkilenebilir (Lleweelyn ve ark. 2005). Bell palsisi olan hastalarda diyabet görülme sıklığı, yaş uyumlu popülasyonda anlamlı oranda artmıştır.

Çoğu hastada yakınmalar 3-5 ayda tam iyileşme göstermektedir (Yadollah ve Bosch 2008).

2.5. Diyabetik polinöropatik ağrı

Nöropatik ağrı, sinir terminallerindeki ağrı reseptörlerinin uyarımı olmaksızın doğrudan doğruya periferik veya santral sinir sisteminde somatosensoriyel yolları etkileyen patolojiler sonrası oluşan ağrıdır ve DM’de sık karşılaşılan ve hastaların yaşam kalitesini etkileyen, hastaneye başvuru sebeplerinin sık görülenlerindendir. Periferik ve kranyal sinirlerdeki çıplak sinir uçları nosiseptörlerdir. Bunlar mekanik, termal ve kimyasal uyarılara karşı duyarlıdır (Tan 2009). Nöropatik ağrı farklı modalitelerle ortaya çıkabilir. Keskin ağrı, vurucu ağrı, elektrik çarpması şeklinde ağrı, sürekli ağrı, yanıcı ağrı, künt ağrı ve zonklayıcı ağrı şeklinde kendini gösterebileceği gibi, karıncalanma ve uyuşma gibi rahatsız edici duyum olarakta ortaya çıkabilir (Tan 2009). Myelinsiz yavaş ileten C lifleri, kronik yanıcı ağrıyı, ince myelinli A delta lifleri keskin ve kısa süreli ağrıyı taşır. Bu lifler medulla spinaliste sinaps yapar. Buradan karşı taraf spinotalamik traktus ve spinotalamoretiküler traktusu içinde talamusun ventroposterolateral nukleusuna ulaşırlar. Traktus spinotalamikusun keskin, bıçak saplanır tarzdaki ağrıdan, spinotalamikoretiküler traktusun ise derin, lokalize edilemeyen ağrının iletilmesinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Yıldırım ve ark. 2002).

DM’de ağrı mekanizması 3 kategoride ele alınabilir;

1- Dokunun hasarlanması ile salınan inflamatuvar kimyasal mediatörler, reseptörleri uyararak ağrıya neden olur. Bu ağrı nosiseptif ağrıdır.

2- Periferik veya santral sinir sisteminde somatosensoriyel yolları etkileyen lezyon veya hastalık sonucu gelişen ağrı, nöropatik veya dizestetik ağrı olarak adlandırılır. Diyabet vazo nervozumlarda mikrovasküler değişiklikler yaparak iskemik nöropatiye neden olur. İskemide kalın lifler, ince liflere oranla daha fazla etkilenir. Bu ayırım periferde ağrı duyusunun artmasına neden olur. İskemi dışında nöropatik ağrı, aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon, aksonal atrofi ve dorsal kök gangliyonlarındaki spontan uyarılar sonucu gelişebilir. Nöropatik ağrı prevelansı yaşla birlikte artar. Üç ay boyunca süreklilik gösteren ağrı kronik ağrı olarak isimlendirilir. Diyabetik hastalarda

kronik ağrı görülme oranı % 25, diyabetik olmayanlarda % 15 tir. Diyabetik hastaların % 7,5'inde kronik nöropatik ağrı vardır. Nöropatik ağrı, yüzeysel ve derin olarak ikiye ayrılır. Yüzeysel dizestetik veya deaferentasyon ağrısı; hızlı elektrik çarpması şeklinde, yanıcı, keskin ve aralıklı ağrıdır. Nöreseptörlerin hasarı sonucu gelişir. Derin gövde ağrısı ise sızlama ve bıçak saplanır tarzıdır. Nöreseptörlerin fizyolojik stimölasyonu ile geliştiğı düşünölmektedir. Spinal kök basısı ve brakial nöritis ağrısı derin ağrıdır. Üçüncü bir ağrı tipinin kramp ve spazmla giden kas ağrısı olduğı düşünölmektedir. Diyabetiklerde ağrı en çok diffüz nöropatilerle birlikte görülür ve en sık ayaklardadır. Diyabetik amiotrofide ağrı karakteristiktir. Diyabetik kranial nöropatilerde de % 50 oranında ağrı vardır (Tan 2009).

3- Allodini, ağrılı uyaran olmadan dokunma ile ağrı hissedilmesidir ve oluşumunda santral duyarlılaşma doğrudan rol oynamaktadır (Tan 2009). Periferik ve santral duyarlılaşma nöropatik ağrıda temel mekanizmalardır. Sinir hasarı olduğunda sinirin hasarlı bölgesinde sodyum iyon kanalları değışime uğrar ve yenileri yapılır, bunun yanı sıra rejenerasyon sürecinde, adrenerjik reseptörler, N tipi ve L tipi kalsiyum kanalları üretilir. İyon kanallarındaki bu artış nöreseptör depolarizasyon eşiğini düşürerek ektopik deşarj oluşumuna yol açabilmektedir (Beydoun ve Backonja 2003). Bu durum periferik duyarlılaşma olarak bilinir. Periferik sinir hasarını takiben oluşan bu duyarlılaşma kronik nöropatik ağrının gelişiminde temel rol oynamaktadır. Periferik sinir hasarını takiben gelişen santral duyarlılaşma ise P maddesi ve nörokinin A'nın periferik nöreseptörlerden salınması ile oluşmaktadır. Bu maddeler nörokinin A reseptörü ile bağlanarak hücre içi kalsiyumun serbest kalmasını tetikler. Bu da sonuçta ön boynuz hücrelerinin uyarılma eşiğini düşürür, uyarana yanıtın süresini ve büyüklüğünü artırır ve sonuçta algısal alanın boyutunda genişlemeye yol açar (Tan 2009). Bunların dışında, duyarlılaşmış arka boynuz nöronları ile iletişim içinde olan düşük eşikli A-beta mekanoreseptörlerin aktivasyonu mekanik allodiniden sorumlu tutulmaktadır (Ertaş 2006).

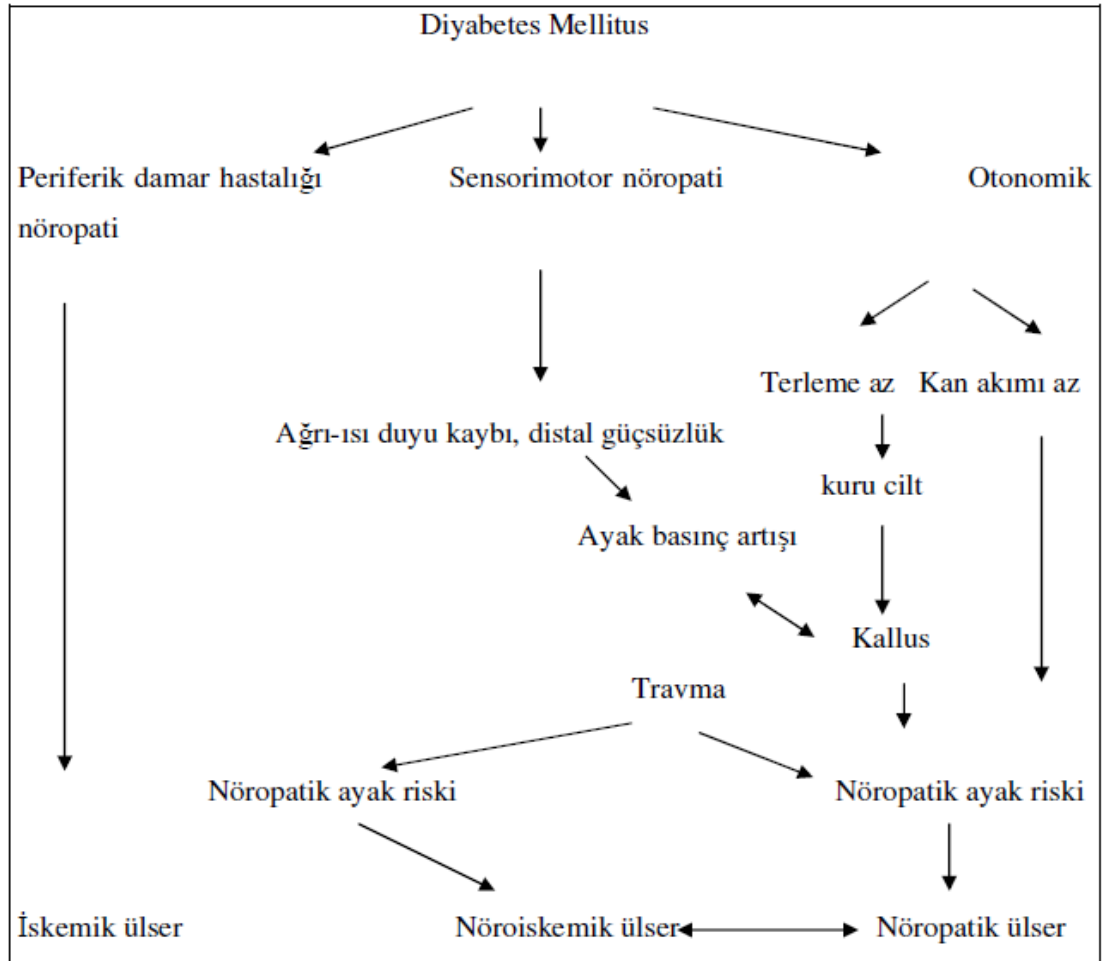
Nöropatik ağrının tanımlanmasında ve izleminde ağrı ölçekleri kullanmak esastır. Likert skala; 'yok'- 'hafif'- 'orta' – 'çok' – 'şiddetli' olarak ağrıyı sözel olarak derecelendirir. Nümerik oranlama skalasında hastadan, birden ona kadar derecelenmiş horizontal çizgide ağrısının derecesini işaretlemesi istenir. Sürekli kromatik analog skalada ağrının şiddeti ile artan renk değışikliği gösterilir. Çocuklar için ise gülen, ağlayan yüz resimleri gösterilir. Vizüel analog skorda ise 100 mm'lik çizgide hiç

ağrının olmadığı ve çok şiddetli ağrının olduğu noktalar gösterilerek, hastadan ağrısının derecesini işaretlemesi istenir. Daha sonra işaretli yer ölçülür ve 10 üzerinden derecelendirilir. McGill ağrı anketi, nöropatik ağrı ölçeği, yaşam kalitesi ölçümü gibi çok boyutlu ölçekler ise ağrının şiddet, duysal, duygusal, bilişsel ve davranışsal boyutlarını sorgulamaya dayanır ve izlem ölçeği olarak kullanılmaktan çok ağrıyı tüm boyutları ile dökümente etmek için kullanılan anketlerdir (Tan 2009). Çok boyutlu bir anket olan NADS ağrı ölçeği ise diğer anketlerden farklı olarak nöropatik ağrıyı, nosiseptif ağrıdan ayırmaya yarayan bir ölçek olup kolay uygulanabilir ve diğerleri gibi Türkiye geçerliliği kanıtlanmış bir testtir (Yücel ve ark. 2004). NADS toplam yedi maddeden oluşmaktadır. Bunlardan beşi ağrı semptomlarını sorgulayan soruları içermektedir. Diğer ikisi ise allodini ve iğne batmaları (pin prick) testini içeren duysal muayeneye yöneliktir. Sorulara cevap; evet, hayır şeklindedir. Skala 0-24 arasında skorlanır ve 12 ve üstü puan nöropatik ağrıyı düşündürür. NADS ağrı anketi Ek 1’de verilmiştir.

2.6. Diyabetik ayak ülseri (DAÜ)

Ayak bölgesi hastalıkları insanlık tarihi kadar eskidir. Uygarlığın gelişmesi ve insan ömrünün uzamasına paralel olarak, diyabet gibi metabolik hastalıkların ayak komplikasyon sıklığı artmıştır. Bin dokuzyüz yirmi bir yılında insülinin bulunması ile birlikte diyabete ait komplikasyonların biteceği düşünülürken günümüzde daha büyük sorunlar ile karşı karşıya kalmaktayız. Bunlardan, DAÜ hastaneye yatış ve uzun süre yatak işgalinin en önemli nedenlerinden biridir. Diyabetik hastaların % 15’inde yaşamlarının bir döneminde ayak yarası gelişebilir. Alt ekstremitte amputasyonlarının % 80’nden fazlası DAÜ ile ilişkilidir (Levin ve Marvin 1996). Diyabetik hastaların en sık hastaneye yatış nedenidir. İngiltere’de hastaneye yatan tüm diyabetli hastaların %50’sini DAÜ olan hastalar oluşturmaktadır. Ayak ülserleri, maliyetinin yüksek olması (Report of the Expert Committee 2003), önemli morbidite ve mortalite nedeni olması ve önlenemez olması nedeniyle önem taşır (Gregg ve ark. 2004). DAÜ, nöropatik, nöroiskemik ve iskemik olarak üç grupta incelenebilir. Eldiven çorap tarzı duyu kusuru ve ağrı duyusu kaybına neden olan sensorimotor polinöropati, yara gelişimini kolaylaştıran önemli bir faktördür (Pham ve ark. 2000). Otonomik ve somatik sinir liflerinde hasar sonucu ağrı, ısı, vibrasyon ve pozisyon duyuları bozulmaktadır. Nöropatik semptomlar duysal kayıp ile orantılı değildir. Bu nedenle duysal kaybın

olmaması nöropati varlığını ve ülser gelişme riskini dışlamaz. Nörolojik muayenenin dikkatli yapılması gerekir. Sempatik otonomik nöropati alt ekstremitelerde terlemeyi azaltarak kuru ve çatlak cilt oluşumuna neden olmaktadır. Oluşan bu çatlaklardan enfeksiyöz ajanlar vücuda kolaylıkla girebilirler. Hiperglisemi de nötrofil fonksiyonunu bozarak enfeksiyonun kolay gelişmesine yol açmaktadır (Boulton 2003). Ülser gelişiminde diğer etyolojik nedenler, plantar kallus oluşumu, deformite gelişmesi ve periferik damar hastalığıdır (Boyko ve ark. 1999). Proprioseptif duyuların kaybına bağlı olarak gelişen Charcot eklemi ve motor nöropati birlikteliği anormal plantar basınç noktasının gelişmesine neden olur. Bu basınç noktaları ağrı duyusu olmadığından yara gelişmesinde önem taşımaktadır. Ayakkabıların yarattığı sürtünme de ayakta ülser gelişimini hızlandırır. Periferik arter hastalığı diyabetiklerde hem makro hem de mikrovasküler düzeydedir. Tüm bu süreçler DAÜ ve enfeksiyon gelişimine zemin hazırlamaktadır (Boulton 2003). Bu süreçler Şekil 2’ de özetlenmiştir.



Şekil 2: Diyabetik ayak ülseri oluşumu

Diyabetik ayağın klinik bulguları, iskemik ve nöropatik orjinine göre değişmektedir. Nöropatik ülser etrafı kalın, nekrotik dokusu az, granülasyon dokusu fazla olan ülserlerdir. Ayak sıcak ve cilt pembedir. Klasik olarak ayak başparmağı distal ucunda gelişir. Nöroiskemik ülser ise en sık 1. metatars başı medial yüzde ve 5. metatars başı lateral yüzünde gözlenir. Yara nekrotik bir odak ile başlar. Seröz drenaj sıktır. Ülserlerin yaklaşık % 80'i nöropatiktir ve % 35'inde iskemik neden de bulunur. Nöropatik ve iskemik ayağın ayırıcı tanısında ilk basamak, periferik vasküler yapıları değerlendirmektir. Alt ekstremité muayenesinde A.dorsalis pedis ve A.tibialis posterior nabızları alınıyorsa iskeminin belirgin olmadığı düşünülür. Ayak dolaşımının değerlendirilmesinde bir diğer yöntem ise, kapiller dolma zamanıdır. Ayağa parmakla bastırıldıktan sonra kapiller dolma zamanının 6-7 saniyeyi geçmemesi gereklidir. Nabızları net alınamayan ya da nabız dolgunluğu düşük olan hastalarda diğer non invaziv vasküler incelemeler yapılabilir (Türkaslan ve Altındaş 2004).

DAÜ'ler Wagner tarafından sınıflandırılmıştır (Oyibo ve ark. 2001). Sınıflama tedavinin düzenlenmesi açısından önemlidir ve şu an için kullanılan ve amputasyon riskini belirten önemli bir sınıflamadır:

Grade 0: Yüksek riskte olmasına rağmen ayak ülseri yok

Grade 1: Sadece cilde sınırlı yüzeysel açık ülser

Grade 2: Derin ülser

Grade 3: Derin ülser ve sekonder enfeksiyon

Grade 4: Lokalize gangren

Grade 5: Tüm ayağı kapsayan geniş ülserasyonla birlikte gangren

Daha önce ayak yarası öyküsü olması da predispozan faktördür. Parmak aralarında eski yara izine bakılmalıdır. Cilt ve eklem deformiteleri, kallus oluşumu ve ödem yara gelişimine predispozan faktörler arasındadır. Deformiteler, basınç noktalarının değişmesine, basıncın belli bir noktada toplanmasına ve burada yara oluşmasına neden olur.

2.7. Diyabetik polinöropati tanısı

DPN tanısı, diyabetli kişilerde periferik sinir disfonksiyonuna ait bulgular ve belirtilerin varlığı ile ve diğer nöropati yapabilecek sebepler dışlandıktan sonra konabilir. Diyabetli bir hastada nöropatik belirtilerin görülmesi tek başına tanı koymak

için yeterli değildir, diyabetik polinöropatinin farklı prognozu olan veya farklı tedavi edilmesi gereken durumlardan ayırt edilmesi önemlidir. DPN tanısı genel olarak klinik belirtiler, objektif nörolojik bulgular ve elektrodyagnostik çalışmaların yardımı ile konulur (Boulton ve ark. 2005).

2.7.1.Elektrofizyolojik testler

Diyabetik hastalarda nöropatik tutulumun değerlendirilmesinde elektrofizyolojik testler en önemli tanı yöntemlerinden biridir. Bu yöntemler klinik tanının doğrulanmasında, diyabetteki karakteristik elektrofizyolojik değişikliklerin tanımlanmasında, hastalığın progresyonunun ya da remisyonunun izlenmesinde ve asemptomatik vakaların saptanmasında önemlidir (Boulton 2004; Ertekin 2006; Llewelyn ve ark. 2005; Yadollah ve Bosch 2008).

2.7.1.1. ENMG incelemeleri, F yanıtı ve H refleksi

Polinöropati tanısında sinir ileti çalışmalarının bilgi verici özelliği vardır. Standart bir elektrofizyolojik değerlendirmede median, ulnar, peroneal ve posterior tibial sinirlerin distal motor latansları, sinir ileti hızları, birleşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) amplitütleri ile birlikte ulnar, median ve sural sinirlerin duysal latansları, sinir ileti hızları ve amplitütleri değerlendirilir. Bunun yanında ulnar sinir ve alt ekstremitelerde peroneal ve posteior tibial sinirlerin F yanıtlarının minimum latansları ve posterior tibial sinirlerin H refleksi latanslarına bakılır. Distal simetrik polinöropatide sinir ileti hızları alt ekstremitte distalinde daha belirgin olmak üzere yavaşlamıştır. Sural duysal ve peroneal motor sinir ileti hızı distal simetrik polinöropati için oldukça sensitiftir. Tamamen duysal semptom ve bulgulara sahip hastalarda bile, elektrofizyolojik olarak motor tutulum bulguları saptanabilir. Duysal sinirlerde aksonal dejenerasyon ve büyük çaplı lif kaybına bağlı aksiyon potansiyeli amplit t nde azalma veya kayıp saptanır (Preston ve Shapiro 2005; Ertekin 2006).

EMG incelemesinde özellikle tutulan distal kaslarda, fibrilasyon potansiyellerinin saptanması nörojenik tutulumun erken bir belirtisi olarak kabul edilir. Aynı şekilde asemptomatik yaşlı hastalarda paravertebral kaslarda fibrilasyon potansiyellerinin saptanması da subklinik motor nöropatinin erken bir bulgusu olabilir (Preston ve Shapiro 2005; Ertekin 2006).

F yanıtı antidromik olarak uyarılan ön boynuzdan elde edilen gecikmiş saf motor yanıttır. Diyabette F yanıtında gecikme en erken görülen bulgulardandır. F yanıtı sinirin proksimal segmenti boyunca yer alan patolojileri tespit amacıyla kullanılır. Bu sebeple DM, kronik renal yetmezlik gibi periferik sinir sistemini yaygın olarak tutan hastalıklarda gecikmiş yanıt bulunur (Preston and Shapiro 2005; Ertekin 2006).

H refleksi ve bunun oluşturduğu H dalgası, aferenti alfa motor nöron, eferenti Ia duysal lif olan, monosinaptik bir reflektir. Aşıl refleksinin elektrofizyolojik değeri olarak kabul edilir. H refleksi polinöropatide yavaşlamış veya kayıp olarak bulunabilir. Ancak S1 kök tutulumunda da gecikmiş veya kayıptır (Ertekin 2006).

2.7.1.2. Otonomik fonksiyon testleri (Sempatik deri yanıtı)

SDY, dışarıdan gelen veya vücutta oluşan beklenmeyen bir uyarana cevap olarak deride oluşan geçici elektriksel potansiyel değişikliğinin kaydı olarak tanımlanır. SDY somatosempatik reflekslerle, sempatik sudomotor fonksiyonları yansıtan testlerdir. Periferik sempatik kolinerjik (sudomotor) fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Progresif otonomik yetmezlik sendromlarında, termoregülasyonun etkilenebileceği hastalıklarda, otonomik veya küçük lif tutulumu olan periferik nöropatilerde ve distal küçük lif nöropatilerinde tanı değeri vardır. Avuç içi ve ayak tabanı derisinde ani, kalıcı olmayan uyararla ortaya çıkan elektrik potansiyel kaydedilir. Eferent iletimi küçük miyelinsiz C liflerinden oluşan sudomotor yollar oluşturur. SDY yaşa bağlı olarak değişir. Normalde 60 yaş altında tüm el ve ayaklarda elde edilirken, 60 yaş üstünde ayakların % 50'sinde, ellerin ise % 73'ünde elde edilir. Diyabetiklerde anormalliği % 66-83 oranında, distal küçük lif nöropatisinde de % 10 oranında görülür. Semikantitatif, hızlı ve kolay bir yöntem olmasına rağmen, latans ve amplitüt değerlerinin analizi sık değişkenlik gözlenmesi nedeni ile çok anlamlı değildir. SDY çabuk habitüe olur. Stres, cilt ısısı, yaş gibi faktörler sıklıkla yanıtı etkiler. DPN'de distal sempatik disfonksiyon ve vagal testlerdeki bozukluklarla korale olduğu saptanmıştır (Ertekin 2006). Özellikle DPN'de oluşan sempatik disfonksiyonun araştırılması için değerli bir test olduğu konusunda görüş birliği vardır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1.Verilerin Toplanması

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi ve Nöroloji Anabilim Dalı Nöropatik Ağrı Polikliniklerinde DM tanısı ile izlenen ve DPN'si olan DA(+) olgular ile DA(-) olgular alınmıştır.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- 1- Klinik ve elektrofizyolojik olarak polinöropati varlığının olması,
- 2- Polinöropatiye neden olabilecek tip II DM dışında bilinen başka hastalığın olmaması,
- 3- Ayak ülserine sebep olacak periferik arter hastalığı olmaması,
- 4- Ayak ülserinin ENG ve posterior tibial SEP ölçümü için yerleştirilen yüzeyel elektrot ve sitümlatöre engel oluşturacak boyutta ve lokalizasyonda olmaması,
- 5- Posterior tibial SEP ölçümünü etkileyecek bilinen medulla spinalis ve kök patolojisi olmaması,
- 6- SDY'yi engelleyecek otonomik sistem üzerine etkili ilaç kullanıyor olmaması,
- 7- Nöropatik ağrı skorlamasını etkileyecek medikal tedavi almıyor olması olarak belirlenmiştir.
- 8- 40-84 yaşları arasında olmak

Polinöropati derecelendirmesi yüzeyel dokunma duyusu, derin duyu, derin tendon refleksi (DTR) ve kas gücü muayenesine göre yapılmıştır. Derin duyu muayenesinde 256 Hz'lik diyapazon ile bakılan vibrasyon duyumu ile eklem pozisyonu duyumu dikkate alınmıştır. Tüm hastalarda Romberg testi yapılmış ve kayıt edilmiştir. Polinöropati derecelendirmesinde nöropati semptom skorlaması (NSS) standart bir yaklaşım ile alınan hasta hikayesinin özetlenmesi ve sayısal olarak değerlendirilebilmesi için kullanılmaktadır. Bu skalada seçilmiş nöropatik semptomların varlığı 1 ve yokluğu 0 ile puanlanmaktadır. Kas gücü kaybı, negatif ve pozitif duysal bulgular ve otonomik bulguların varlığı sorgulanmıştır.

Muayenenin yanı sıra laboratuvar testlerinin de katıldığı Cornblath ve arkadaşlarının 1999 yılında önerdikleri total nöropati skorlaması (TNS) ise en kapsamlıdır (Cornblath ve ark. 1999). TNS semptomların ve bulguların derecelendirilmesinden, sinir ileti çalışmalarından ve kantitatif duysal testten (KDT) elde edilen bilgileri birleştirip, periferik nöropatiyi tespit etmede ve derecelendirmede kolay uygulanabilen ve geniş kapsamlı bir ölçüm sağlar. Olgulardaki tutulum distal

aksonal nöropati ile ilgili olduğundan, olguların duysal ve motor semptomları özellikle ekstremitelerin distallerinde sorgulanmaktadır ki, bu da NDS ve NSS'ye olan üstünlüğünü oluşturmaktadır. Biz de çalışmamızda nöropati şiddetini belirlemede TNS kullandık.

3.2. Elektrofizyolojik incelemeler

3.2.1. Elektronörografi

Sinir iletim testleri ölçümleri sırasında oda ısısının 22°C, vücut sıcaklığının ise 36 °C'nin üzerinde olmasına dikkat edilmiştir (Nihon Kohden Neuropack 8 Japan). Ölçüm yapılacak ekstremitelerde cilt ısı en az 32°C olacak şekilde ısıtılmıştır. Yüzeyel elektrot kullanılarak yapılan elektronörografi (ENG) incelemesinde, üst ekstremitelerde sağda median ve ulnar sinirlerin duysal ve motor sinir ileti hızları, BKAP ve DSAP amplitütleri ve distal latansları, alt ekstremitelerde ise bilateral peroneal ve posterior tibial sinirlerin motor ileti hızları, BKAP amplitütleri ve distal latansları, H refleksleri, F yanıtlarının minimum latansları ve sural sinirin antidromik duysal ileti hızları, distal latansları ve DSAP amplitütleri değerlendirilmiştir.

Üst ekstremitelerde median sinir duysal iletim çalışmaları üçüncü parmağa yüzeyel halka elektrot yerleştirildikten sonra, el bileğinden uyarı verilerek, ulnar sinirin duysal iletim çalışmaları ise halka elektrot beşinci parmağa yerleştirilip el bileği medialinden uyarılarak ölçülmüştür. Median ve ulnar sinirlerin motor iletim çalışmalarında, median sinir için Abduktor Pollicis Brevis kasına, ulnar sinir için ise Abduktor Digiti Minimi kasına yüzeyel elektrot yerleştirip, el bileği ve dirsek düzeylerinden verilen uyarana yanıt olarak elde edilen BKAP supramaksimal uyarıyla elde edilmiştir.

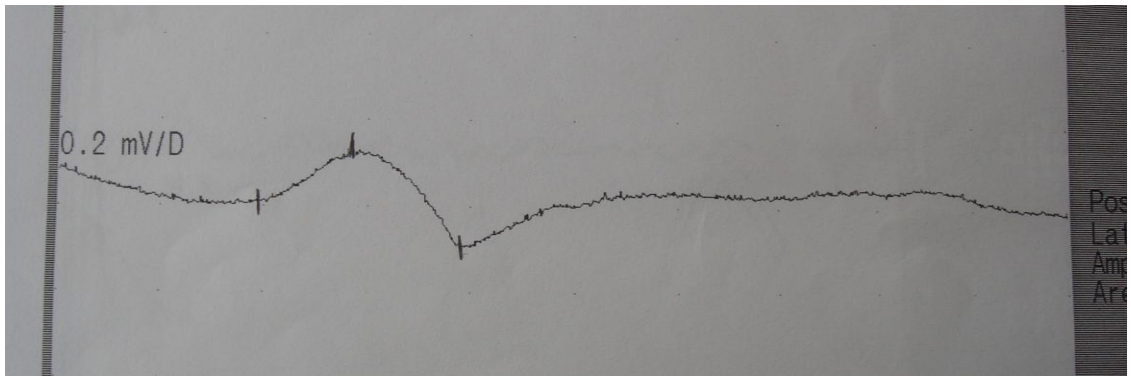
Alt ekstremitelerde peroneal sinirlerin (PS) değerlendirilmesinde yüzeyel elektrot ayak dorsal yüzünde Ekstensör Digitorum Brevis kası üzerine yerleştirildikten sonra, ayak bileği ve kapitulum fibula üzerinden ve popliteal fossadan verilen supramaksimal uyarı ile elde edilen aksiyon potansiyellerinin latansları ve amplitütleri kaydedilmiştir. Posterior tibial sinirin (PTS) değerlendirilmesi için uyarı iç malleol ve posterior fossadan verilerek Abduktor Hallusis Longus kasından kayıtlı elde edilen aksiyon potansiyellerinin latansları ve amplitütleri ölçülmüştür. Her iki sinir için supramaksimal

uyarı ile F yanıtı ölçülmüş ve posterior tibial sinir, popliteal çukurdan submaksimal uyarılarak soleus kasından H refleksi kayıt edilmiştir. Sural sinir duysal ileti çalışmasında kalfin posterolateralinden submaksimal uyarı verilerek, yaklaşık 14 cm uzaklıkta, lateral malleol posterioruna yerleştirilen yüzeyel elektrot ile kayıt yapılmıştır.

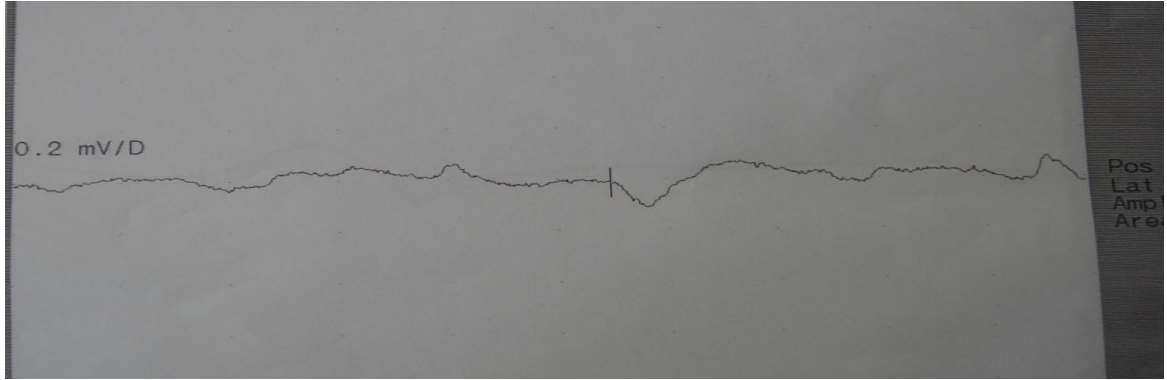
3.2.2.Sempatik deri yanıtı (SDY)

SDY kayıtlaması için hasta sessiz ve loş bir odada rahat bir şekilde yatırılmış ve yüzeyel elektrotlar ile ölçüm yapılmıştır (Keypoint MedTronic EMG). Aktif elektrotlar ellerde avuç içine, referans elektrotlar elin sırtına, ayaklarda ise aktif elektrot ayak tabanının medial kısmına, referans elektrot ayağın dorsal yüzeyine yerleştirilir. Düzensiz aralıklarla ya da hasta tarafından beklenmeyen zamanlarda kayıt yapılacak ekstremitenin karşı tarafındaki büyük mikst sinirlerden üst ekstremitede median, alt ekstremitede posterior tibial sinir üzerinden, 0,2-0,5 msn süreli ve 10-30 mA şiddetinde ani ağırlı elektriksel uyarılar verilerek elde edilen elektriksel potansiyeller kaydedilmiştir. Buna göre, üst ve alt ekstremitelerde SDY'nin hiç alınamadığı hastalarda şiddetli, alt ekstremitelerde alınamayıp da üst ekstremitelerde alındığı hastalarda ise orta derecede otonomik tutulum olduğu kabul edilmiştir. SDY'nin dört ekstremitede de alınabildiği hastalar ise normal olarak değerlendirilmiştir. Yanıt alınamadığına karar verebilmek için en az 10 kayıtlama yapılmıştır.

İstatistiksel analiz yapılırken bir veya daha fazla ekstremitede yanıt alınamayan hastalarda SDY yok, tüm ekstremitelerde yanıt alınan hastalarda SDY var olarak kabul edilmiştir.



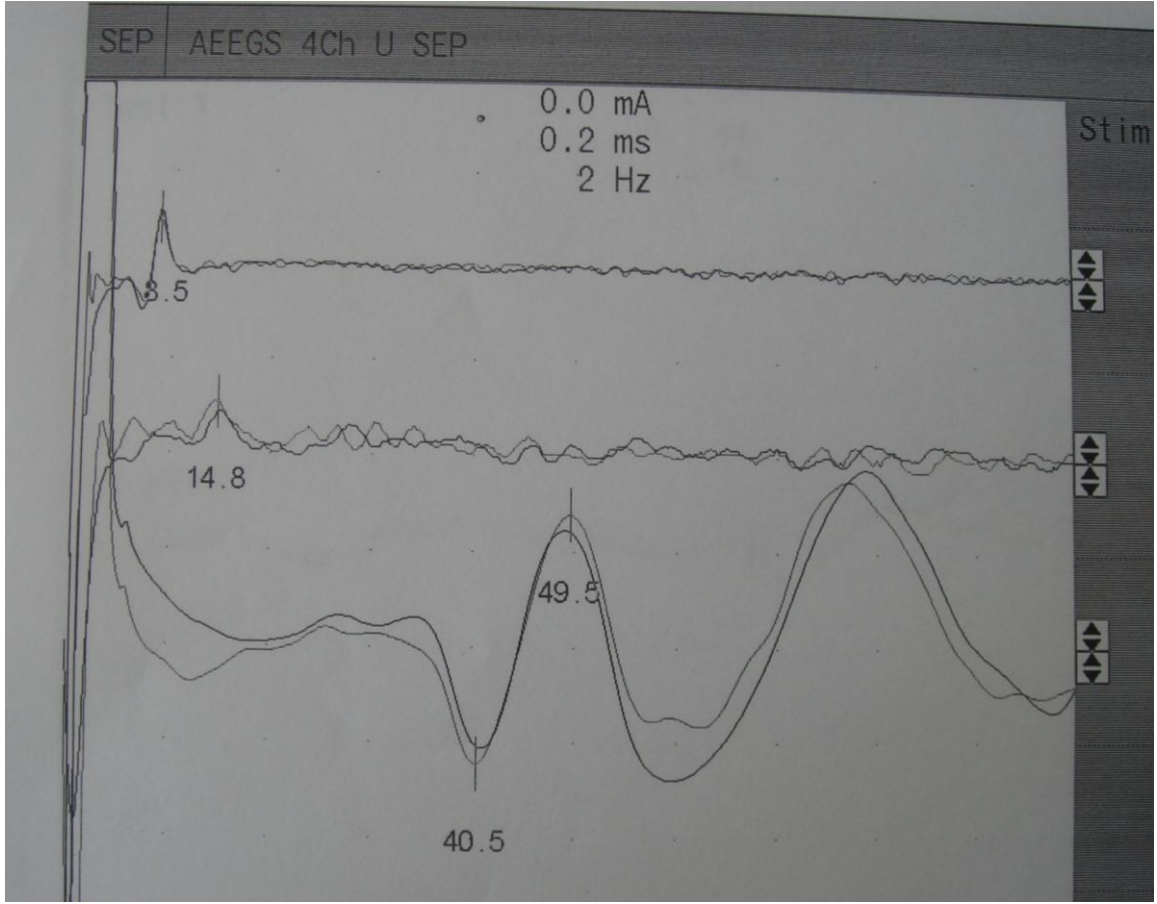
Şekil 3: sempatik deri yanıtı elde edilen olgu trasesi



Şekil 4: Sempatik Deri Yanıtı Elde Edilemeyen Olgu Trasesi

3.2.3. Posterior tibial sinir somatosensoriyal uyandırılmış potansiyel

Bir periferik sinirin elektriksel uyarımı ile omurga ve kafa derisine yerleştirilmiş elektrotlardan aferent somatosensoriyel yollardaki yapıların sırası ile aktivasyonunu yansıtan bir seri dalga kayıt edilir. Posterior tibial SEP, PTS iç malleol arkasından motor hareket oluşturacak eşik değerin şiddetinde, 2 Hz frekansta elektriksel uyararla yüzeyel elektrot kullanılarak ortodromik olarak uyarılmıştır (Keypoint MedTronic EMG). Kayıtlamaların her biri için en az 1000 cevap olacak şekilde averajlanmış, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği test edebilmek için de en az iki kez kayıtlama yapılmıştır. SEP kayıtları için paslanmaz çelik yüzey elektrotları kullanılmıştır. Posterior tibial SEP kayıtları popliteal fossa, L3 vertebra spinoz proseslerinden ve Cz noktasının 2 cm arkasından yapılmıştır. Referans elektrotlar dizin medial yüzüne, spinal elektrotların 3 cm proksimaline ve Fz'ye koyulmuştur. Elektrotlar tarif edilen noktalarda tam bir cilt temizliği yapıldıktan sonra bir iletken jel ile yapıştırılmış ve periferik N1, spinal N2 ile kortikal P1 yanıtları kaydedilmiştir. SİZ kortikal P1 pik latansından N2 pik latansı çıkartılarak aradaki interpik latans farkından elde edilmiştir.



Şekil 5: Posterior Tibial SEP Kayıt Trasesi

DAÜ'nün yeri, çapı, ne kadar zamandır var olduğu değerlendirilerek Wagner klasifikasyonuna göre en şiddetli ülser 5, en hafif ülser ise 1 ile derecelendirilmiştir. DAÜ'nün istatistiksel değerlendirilmesi sadece DA olan grupta yapılmıştır.

Tüm olgularda AKŞ ve HbA1c düzeyleri bakılmış ve nöropatik ağrı derecesi NADS ağrı skalası kullanılarak belirlenmiş ve her olgu için kayıt edilmiştir. Demografik veriler ve NADS ağrı derecelendirmesi DA (+) ve DA (-) grupları arasında değerlendirilmiştir.

ENG bulguları; SDY ve SİZ karşılaştırmaları DA (+) ve DA (-) grupları arasında ortalama değerler alınarak, DA grubunda, tek taraflı yarası olan hastalarda yaralı ve sağlam taraflar arasında yapılmıştır.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

DAÜ olan ve olmayan grupların karşılaştırılmasında independent sample t testi, DAÜ olan grupta sağlam ve yaralı ayakların karşılaştırmasında paired sample t testi kullanıldı. Değişkenler arasında ilişkinin incelenmesinde kategorik verilerde Spearman korelasyon testi, sürekli verilerde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edildi. Çalışmanın istatistiksel analizi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi İstatistik ve Biyoistatistik Bölümlerince SPSS versiyon 15.0 programı kullanılarak yapıldı.

.

5. BULGULAR

Yaş ve cinsiyet değerlendirmesinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Diğer demografik veriler tablo IV’de özetlenmiştir.(tablo IV).

Tablo IV: Demografik Veriler

		DA(+)		DA (-)		P
		N:30		N:30		
		E	K	E	K	0.600
Cinsiyet		17(%56,7)	13(%43,3)	17 (%56,7)	13 (%43,3)	
Yaş		61,5(46-84)	56,1(40-66)	60,7(48-72)	58,8 (45-74)	0,750
Diyabet Süresi (yıl)		14,6±6,5 (5-32)		9,5±4,7 (3-21)		0,009
Tedavi	İnsülin	8 (% 26,7)		5 (%16,7)		-
	OAD	22 (%73,3)		25 (%83,3)		-

Nöropatik ağrı derecelendirmesinde de NADS ağrı skalası kullanıldı. DA grubu lehine istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Her iki grupta da hiç ağrısı olmayan hasta yoktu. DA grubunda 2 (%6,6), DA (-) grubunda 6 (%20) hastada LANNS ağrı skoru 12’nin altında idi ve bu hastalarda mevcut ağrıdan nöropatik ağrı mekanizmalarının sorumlu olmadığı düşünüldü (Tablo V).

Tablo V: DA (+) ve DA (-) Grupları Arasında NADS Karşılaştırması

	NADS	<12 (%)	>12 (%)
	ort ±SD(min-max)	n: 30	n: 30
DA	18,6±4,3 (8-24)	2 (%6,6)	28 (%93,3)
DA (-)	14,1±4,1 (5-21)	6 (%20)	24 (%80)
P	0,012	-	-

Ortalama diyabet süresi, AKŞ, HbA1C DA (+) grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo VI).

Tablo VI: Grupların Diyabet Süresi, AKŞ ve HbA1C Değerleri Bakımından Karşılaştırılması

	DA (+)	DA (-)	P
Diyabet süresi (yıl) ort $\pm$ SS (min-max)	14.6 $\pm$ 6,5 (5 -32)	9.5 $\pm$ 4,7 (3 -21)	0,009
AKŞ (mg/l) ort $\pm$ SS (min-max)	248.03 $\pm$ 98,6 (112 - 592)	195.7 $\pm$ 57,2 (93 -313)	0,015
HbA1C (mg/dl) ort $\pm$ SS (min-max)	8.94 $\pm$ 1,8 (4,3 -14,1)	7.28 $\pm$ 0,9 (5.80 -10,2)	0,0004

SS: standart sapma

DA grubundaki hastaların (n:30), 17'sin de sağ ayakta (%56,6), 8'in de sol ayakta (%26,6) ve 5'in de (%16,6) her iki ayakta birden DAÜ tesbit edilmiştir.

Ortalama yara süresi 76,2 $\pm$ 10,2 (3-240) gün ve ortalama ülser genişliği 6,3 (2-17) cm bulunmuştur. Ülserin sınıflaması ve buna bağlı derecesinin belirlenmesi için kullanılan Wagner klasifikasyonuna göre ülserin şiddeti ortalama 2,03 (1-3) olarak saptanmıştır.

Yedi hastada (%23,4) Wagner derecesi 1, 15 hastada (%50) Wagner derecesi 2, sekiz hastada (%26,6) Wagner derecesi 3 olarak bulunmuştur. Wagner derecesi 4 veya 5 olan hasta, çalışmaya alınma kriterlerini taşımadığından saptanmamıştır (tablo VII).

Tablo VII: Wagner Sınıflandırmasına Göre Değerlendirme

	Wagner Sınıflandırması					
	Wagner 0	Wagner 1	Wagner 2	Wagner 3	Wagner 4	Wagner 5
DA n:30	0 (%0)	7 (%23,4)	15 (%50)	8 (%26,6)	0 (%0)	0 (%0)

Nörolojik muayene bulguları değerlendirildiğinde TNS, DA grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). DA grubunda DTR kaybı, güçsüzlük, vibrasyon duyusu kaybı ve negatif duysal semptomlar daha sık görülmüş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p>0,05$). Alt ekstremitte distallerinde atrofi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde DA grubunda yüksek insidans göstermiştir ($p<0,05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII: DA (+) ve DA (-) Grubunda Nörolojik Muayene Bulgularının Karşılaştırılması

		DA(+) N:30	DA (-) N:30	P
Toplam Nöropati Skoru		26.6±2,7 (19-31)	18.7±4,3 (10-26)	0,001
DTR azalmış/ kayıp		28 (%93,3)	26 (%86,6)	0,542
Güçsüzlük	Yok	5 (%16,6)	9 (%30)	0,920
	Hafif	10 (%33,3)	12(%40)	1,1
	Orta	15(%50)	9 (%30)	0,640
Vibrasyon duyusu kaybı		28 (%93,3)	25 (%83,3)	0,245
Negatif duysal semptom		29 (%96,6)	26 (%86,6)	0,310
Alt ekstremitte distallerinde atrofi		19 (%63,3)	8 (%26,6)	0,024

SDY'lerin değeriendirilmesinde DA (+) grupta 5 (%16,7) hastada elektriksel ağırlı uyarana yanıt varken, 19 (%63,3) hastada alt ve üst ekstremitelerde yanıt alınamamış, 6 (%20) hastada üst ekstremitelerde yanıt alınabilirken, alt ekstremitelerde yanıt alınamamıştır. DA (-) grupta 10 hastada (%33,3) elektriksel ağırlı uyarana yanıt varken, 13 hastada (%43,3) yanıt alınamamış, 7 hastada (%23,3) ise sadece üst ekstremitelerde yanıt alınmıştır. İki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$). İstatistiksel analiz yapılırken bir veya daha çok ekstremitesinde yanıt alınamayan hastalarda SDY yok kabul edilmiştir (Tablo IX).

Tablo IX: DA (+) ve DA (-) Gruplar Arasında SDY Karşılaştırması

		DA (+) (n:30)(%)	DA (-) (n:30)(%)	P
SDY	Var	5 (%16,7)	10 (%33,3)	0,256
	Yok	25 (%83,3)	20 (%66,7)	0,800

DA grubunda, tek taraflı yarası olan taraftaki ayaklar 25 (%41,6) ile sağlam taraf ayaklar 25 (% 41,6) arasında SDY'ler değeriendirildiğinde yarası olan 21 ayakta (%83,3), ve sağlam olan 19 (% 76) ayakta elektriksel ağırlı uyarana yanıt alınamamıştır ($p (>0,05)$) (tablo X).

Tablo X: Tek Taraflı Ülseri Olan Grupta Ülser Olan Taraf ve Sağlam Taraf Ayaklarda SDY Karşılaştırması

		DA		P
		Ülser olan taraf (n:25) (%)	Sağlam taraf (n:25) (%)	
SDY	Var	4 (%16,6)	6 (%24,0)	0,512
	Yok	21 (%83,3)	19 (% 76,0)	

SDY: Sempatik deri yanıtı

SİZ değerlendirmesinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiş ancak DA (+) grupta SİZ'in daha gecikmiş olduğu saptanmıştır ($p>0,05$) (tablo XI).

Tablo XI: DA(+) ve DA (-) Grupları Arasında SİZ Karşılaştırması

	DA(+) (n:30) ort $\pm$ SS (min - max)(msn)	DA (-) (n:30) ort $\pm$ SS(min - max)(msn)	P
SİZ	28,93 $\pm$ 2,63 (11,5 -42,7)	23,95 $\pm$ 5,2 (15,5-26,8)	0,124

SİZ: santral iletim zamanı

DA grubunda tek taraflı ülseri olan 25 hastanın ayakları karşılaştırıldığında, ülserli tarafta SİZ ortalama 29,96 $\pm$ 2,92 (19,5-42,7) msn, sağlam tarafta 25,02 $\pm$ 3,2 (11,5-42,0) msn bulunmuş ve ülserin bulunduğu tarafta SİZ, sağlam tarafa göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha gecikmiştir ($p<0,05$) (tablo XII).

Tablo XII: DA Grubu İçinde Ülser Olan Taraf ve Sağlam Taraf Ayaklarda SİZ Karşılaştırması

	DA		p
	Ülser olan taraf (n:25) ort $\pm$ SS(min-max)(msn)	Sağlam taraf (n:25) ort $\pm$ SS (min-max)(msn)	
SİZ	29,96 $\pm$ 2,9 (19,5-42,7)	25,02 $\pm$ 3,2 (11,5-42,0)	0,04

SİZ: Santral iletim zamanı

Üst ekstremitelerde elektronörografik değerlendirmede median motor sinir (MMS) BKAP amplitütleri DA (+) grubunda ortalama 9,29 $\pm$ 1,79 mV, DA (-) grubunda ise ortalama 11,0 $\pm$ 1,86 mV bulunmuş ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (p<0,05). Buna göre DA (+) grupta median BKAP amplitütleri düşüktür. MMS distal latansları (DL), sinir iletim hızları (SİH) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Median duysal sinir (MDS) ortalama DSAP amplitütleri DA(+) grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür. (p<0,05). MDS'nin SİH'lerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05) (tablo XIII).

Tablo XIII: DA(+) ve DA (-) Grupları Arasında Median Sinir ENG Bulgularının Karşılaştırması

		DA (+) (n:30) ort $\pm$ SS	DA (-) (n:30) ort $\pm$ SS	P
MMS	Amp (mv)	9,29 $\pm$ 1,79	11,0 $\pm$ 1,86	0,04
	DL (msn)	3,48 $\pm$ 0,44	3,30 $\pm$ 0,32	0,560
	SİH (m/sn)	47,22 $\pm$ 6,7	46,86 $\pm$ 12,22	0,800
MDS	Amp (mv)	19,96 $\pm$ 5,89	25,3 $\pm$ 5,47	0,02
	SİH (m/sn)	42,2 $\pm$ 3,2	43,5 $\pm$ 3,6	0,800

MMS: median motor sinir, MDS: median duysal sinir, DL: distal latans, SİH: sinir iletim hızı, Amp: amplitüt

Ulnar motor sinir (UMS), BKAP amplitütleri DA grubunda amplitütler istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). UMS'lerin, DL'leri, DA grubunda DL'ler istatistiksel anlamlı olarak uzun bulunmuştur ($p<0,05$). UMS'lerin SİH'leri, DA grubunda istatistiksel anlamlı olarak yavaşlamış bulunmuştur ($p<0,05$). Ulnar duysal sinir (UDS), DSAP amplitütleri DA grubunda istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0,05$). UDS'lerin SİH'leri arasında iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo XIV).

Tablo XIV: DA (+) ve DA (-) Grupları Arasında Ulnar Sinir ENG Bulgularının Karşılaştırması

		DA (+) (n:30) ort ± SS	DA (-) (n:30) ort ± SS	P
UMS	Amp (mv)	8,45±1,44	10,82±0,98	0,04
	DL (msn)	3,32±0,31	2,32±0,31	0,04
	SİH(m/sn)	47,25±6,7	52,06±6,86	0,02
UDS	Amp(mv)	19,7±7,69	24,73±7,31	0,04
	SİH(m/sn)	43,1±4,2	45,9±5,4	1,2

UMS: ulnar motor sinir, UDS: ulnar duysal sinir

Median sinir ve ulnar sinir F yanıtlarının minimum latansları iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark oluşturmamıştır ($p>0,05$).

Peroneal sinir iletim testlerinde DA grubunda 9 hastada (%30), DA (-) grubunda 6 hastada (%20) sinir uyarılamamıştır. PS DL'leri iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). DA grubunda amplitütler istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük olarak bulunmuştur ($p<0,05$). SİH'lerinde iki grup karşılaştırması istatistiksel anlamlılık göstermiştir ($p<0,05$) (Tablo XV).

Tablo XV: DA (+) ve DA (-) Grupları Arasında Peroneal Sinir ENG Bulgularının Karşılaştırması

		DA (+) n:21 ort ± SS	DA (-) n:24 ort ± SS	P
Peroneal Sinir	Amp(mv)	1,79±1,3	4,89±0,98	0,04
	DL(msn)	5,01±0,8	4,45 ± 0,9	0,600
	SİH(m/sn)	37,7 ±3,4	42,6 ± 2,2	0,02

DA grubunda çift taraflı ülseri olan 4 hastada (%12,6) PS uyarılamamıştır. Toplam 20 tek taraflı ülseri olan hastada, ülserli ve sağlam ayaklar karşılaştırıldığında, ülseri olan ayaklardaki latans gecikmesi, sağlam tarafa göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). BKAP amplitütleri ülserli tarafta düşük saptanmış ve iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$). SİH istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ülserli tarafta yavaşlamış bulunmuştur ($p<0,05$) (Tablo XVI).

Tablo XVI: DA Grubu İçinde Ülserli Taraf ve Sağlam Taraf Ayaklarda Peroneal Sinir ENG Bulgularının Karşılaştırması

		DA		P
		Ülserli taraf n:20 ort $\pm$ ss	Sağlam taraf n:20 ort $\pm$ ss	
Peroneal Sinir	A(mv)	1,71 $\pm$ 1,1	2,0 $\pm$ 1,3	0,800
	DL(msn)	5,09 $\pm$ 0,7	4,2 $\pm$ 0,8	0,04
	SİH(m/sn)	37,3 $\pm$ 3,4	41,8 $\pm$ 3,1	0,04

Posterior tibial sinir (PTS) incelemesinde DA grubunda 10 hastada (%33,3), DA (-) grubunda 8 hastada (%26,6) sinir uyarılamamıştır. DA grubunda DL'ler uzamış olarak bulunmuş ve fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p<0,05$). BKAP amplitütleri ve SİH arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (tablo XVII).

Tablo XVII: DA (+) ve DA (-) Grupları Arasında PTS ENG Bulgularının Karşılaştırılması

		DA (+) n:20 ort $\pm$ SS	DA (-) n:22 ort $\pm$ SS	P
Posterior Tibial Sinir	Amp(mv)	2,4 $\pm$ 1,5	3,4 $\pm$ 1,1	0,900
	DL(msn)	5,3 $\pm$ 0,7	4,71 $\pm$ 0,6	0,02
	SİH(m/sn)	42,1 $\pm$ 1,6	42,8 $\pm$ 2,6	0,652

DA grubunda çift taraflı ülseri olan 4 hastada (%12,6) PTS uyarılamamıştır. Ülser olan tarafta, sağlam tarafa göre DL'lerin uzun, BKAP amplitütlerinin düşük ve SİH'lerinin yavaş olduğu saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (tablo XVIII)

Tablo XVIII: DA Grubu İçinde Ülserli Taraf ve Sağlam Taraf Ayaklarda PTS ENG Bulgularının Karşılaştırması

		DA		P
		Ülserli taraf n:19 ort $\pm$ SS	Sağlam taraf n:19 ort $\pm$ SS	
Posterior Tibial Sinir	Amp(mv)	1,3 $\pm$ 0,9	1,6 $\pm$ 1,1	0,630
	DL(msn)	5,0 $\pm$ 0,8	4,9 $\pm$ 0,9	0,800
	SİH(m/sn)	40,3 $\pm$ 1,8	40,9 $\pm$ 1,9	0,900

Amp: amplitüt, DL: distal latans, SİH: sinir iletim hızı

Sural sinir DA grubunda hastaların hiçbirinde uyarılamazken, DA (-) grubunda 11 hastada (%36,6) uyarılamamıştır.

Peroneal sinir F yanıtı DA grubunda 24 hastada (%80), DA (-) grubunda 12 hastada (%40) elde edilemezken, DA grubu içerisinde ülserli tarafta 21 hastada (%84), sağlam tarafta 19 hastada (%76) F yanıtı elde edilememiştir. Elde edilebilen F yanıtlarının minimum latanslarında gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Posterior tibial sinir F yanıtı DA grubunda 26 hastada (%86,6), DA (-) grubunda 14 hastada (%46,6) elde edilememiştir. DA grubunda ise ülserli tarafta 23 hastada (%92), sağlam tarafta 19 (%76) hastada elde edilememiştir. Elde edilebilen F yanıtlarının minimum latanslarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

H refleksi diyabetik ayak gurubunda 21 hastada (%70), DA (-) grubunda 8 hastada (%26) elde edilememiştir. H refleksi DA grubunda ülserli tarafta 18 hastada (%72), sağlam tarafta 12 hastada (%48) elde edilememiştir. Ülser bulunan tarafta H refleksi latansı istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$) (Tablo XIX).

Tablo XIX: DA(+) ve DA (-) Gruplar Arası ve Tek Taraflı Ülseri olan Hastalarda Ülserli ve Sağlam Taraflar Arasında F yanıtı ve H reflekslerin karşılaştırması

		DA(+) n:30 (%)	DA (-) n: 30(%)		DA		
					Yaralı N:25 (%)	Sağlam N: 25 (%)	
PS F	+	6 (%20)	18 (%60)	0,002	4 (%16)	6 (%24)	0,500
	-	24 (%80)	12 (%40)		21(%84)	19 (%76)	
PTS F	+	4 (%13,4)	16 (%53,4)	0,04	7 (%28)	13 (%52)	0,800
	-	26 (%86,6)	14 (%46,6)		18 (%72)	12 (%48)	
H refleks	+	9 (%30)	22(74)	0,04	7 (%28)	13 (%52)	0,800
	-	21 (%70)	8 (%26)		18 (%72)	12 (%48)	
PSFL (msn)		52,1 ±3,1	50,1 ± 2,9	0,365	59,1 ± 1,4	56.4 ± 1,6	0,600
PTSFL (msn)		54,2 ±2,4	52,1 ± 2,6	0,352	56,3 ± 2,1	54,3 ± 2,2	0,420
HR L(msn)		43,9±1,2	41,5±1,0	0,652	42,8±0,9	35,3±2,5	0,002

(F: F yanıtı, HR: H refleksleri, PSFL: peroneal sinir F latans, PTS FL: posterior tibial sinir F latans)

Sinir iletim çalışmaları karşılaştırmasında SDY dört ekstremitede elde edilebiliyorsa SDY var, bir veya daha çok ekstremitede elde edilemiyorsa SDY yok olarak kabul edilmiştir. DA grubunda sinir iletim testleri ile karşılaştırıldığında, SDY olmayan grupta üst ekstremitte median motor ve median duysal sinir ile ulnar duysal ve ulnar motor sinir distal latanslarının uzun ve BKAP ve DSAP amplitütlerinin düşük,

SİH'lerinin uzun olduğu saptanmış; ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). DA (-) grubunda SDY elde edilemeyen grupta benzer bulgular saptanmış ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p>0,05$) (Tablo XX).

Tablo XX: SDY ile üst ekstremité ENG bulgularının DA(+) ve DA(-) Gruplar Arasında Karşılaştırması

	DA (+)			DA (-)		
	SDY Var ort $\pm$ ss	SDY yok ort $\pm$ ss	P	SDY Var ort $\pm$ ss	SDY yok ort $\pm$ ss	P
MMS DL	3,32 $\pm$ 0,54	3,52 $\pm$ 0,54	0,251	3,16 $\pm$ 0,71	3,41 $\pm$ 0,62	0,102
MMS Amp	10,8 $\pm$ 1,63	9,11 $\pm$ 1,52	0,324	10,9 $\pm$ 1,43	9,93 $\pm$ 1,56	0,801
MMS SİH	49,1 $\pm$ 3,61	47,3 $\pm$ 3,91	0,412	50,1 $\pm$ 3,82	48,3 $\pm$ 3,79	0,512
MDS Amp	20,8 $\pm$ 2,63	19,1 $\pm$ 2,52	0,398	22,7 $\pm$ 2,64	21,1 $\pm$ 2,55	0,402
MDS SİH	43,1 $\pm$ 3,60	41,3 $\pm$ 3,91	0,425	44,2 $\pm$ 3,6	42,5 $\pm$ 3,91	0,510
UMS DL	2,9 $\pm$ 0,30	3,0 $\pm$ 0,42	0,231	2,7 $\pm$ 0,31	2,9 $\pm$ 0,41	0,310
UMS Amp	10,1 $\pm$ 1,60	8,90 $\pm$ 1,81	0,312	11,1 $\pm$ 1,59	9,20 $\pm$ 1,76	0,356
UMS SİH	51,1 $\pm$ 5,98	47,9 $\pm$ 6,12	0,90	51,1 $\pm$ 5,98	47,9 $\pm$ 6,12	0,102
UDS Amp	22,1 $\pm$ 6,60	19,2 $\pm$ 6,91	0,342	23,4 $\pm$ 6,01	21,3 $\pm$ 5,92	0,365

MMS: median motor sinir, MDS: medyan duysal sinir, UMS: ulnar motor sinir, UDS: ulnar duysal sinir, Amp: amplitüt, SİH: sinir iletim hızı, DL: distal latans

Alt ekstremite sinir iletim testleri ile karşılaştırıldığında DA grubunda SDY elde edilemeyen hastalarda PS ve PTS DL'lerinde uzama, BKAP amplitütlerinde düşme ve SİH'lerinde yavaşlama saptanmış ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). DA (-) grubunda SDY elde edilemeyen hastalarda PS ve PTS DL'lerinde uzama, BKAP amplitütlerinde düşme ve SİH'lerinde yavaşlama saptanmış ancak bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). DA grubunda sural sinir hiçbir hastada uyarılamadığı için SDY ile karşılaştırılamamış, DA (-) grubunda SDY elde edilemeyen hastalarda sural sinir DL'leri uzun, amplitütleri düşük, SİH'leri yavaşlamış olarak bulunmuş ancak istatistiksel anlam kazanmamıştır ($p>0,05$). Hem DA grubunda hem de DA (-) grubunda SDY elde edilemeyen hastaların PS F yanıtlarının minimum latansları, istatistiksel anlamlı olacak oranda uzamıştır ($p<0,05$). PTS F yanıtlarının minimum latansları her iki grupta da, SDY elde edilemeyen hastalarda uzun bulunmuş ancak istatistiksel anlam kazanmamıştır ($p>0,05$). Mevcut bulgularımızla her iki grupta da motor ve duysal sinirlerde etkilenme ile birlikte otonomik sinirlerin de etkilendiği ve DAÜ olan grupta bu durumun çok daha belirgin olduğu dikkati çekmektedir (tablo XXI).

Tablo XXI: SDY ile Alt Ekstremitte ENG Bulgularının DA(+) ve DA(-) Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	DA(+)		p	DA (-)		P
	SDY Var ort $\pm$ SS	SDY yok ort $\pm$ SS		SDY Var ort $\pm$ SS	SDY yok ort $\pm$ SS	
PS DL	4,23 $\pm$ 0,59	4,68 $\pm$ 0,61	0,002	4,43 $\pm$ 0,61	4,62 $\pm$ 0,60	0,210
PS Amp	4,32 $\pm$ 1,20	2,2 $\pm$ 0,98	0,004	4,56 $\pm$ 1,4	4,23 $\pm$ 0,80	0,231
PS SİH	41,2 $\pm$ 3,98	33,1 $\pm$ 4,10	0,001	44,6 $\pm$ 3,96	44,1 $\pm$ 4,20	0,542
PTS DL	3,9 $\pm$ 2,10	5,2 $\pm$ 2,34	0,008	4,9 $\pm$ 2,10	5,2 $\pm$ 2,25	0,320
PTS Amp	3,2 $\pm$ 1,10	1,1 $\pm$ 0,40	0,002	4,1 $\pm$ 1,20	3,9 $\pm$ 0,90	0,02
PTS SİH	45,1 $\pm$ 1,00	42,0 $\pm$ 1,30	0,003	47,1 $\pm$ 1,01	46,0 $\pm$ 1,30	0,102
PS F	52,1 $\pm$ 3,10	59,1 $\pm$ 1,41	0,001	50,1 $\pm$ 2,90	56,4 $\pm$ 1,61	0,002
PTS F	54,2 $\pm$ 2,40	56,3 $\pm$ 2,10	0,621	52,1 $\pm$ 2,60	54,3 $\pm$ 2,20	0,216
Sural Amp	Cevap yok	Cevap yok	-	2,94 $\pm$ 1,4	2,41 $\pm$ 1,30	0,420
Sural SİH	Cevap yok	Cevap yok	-	45,8 $\pm$ 7,8	46,7 $\pm$ 7,50	0,09
H refleks	35,4 $\pm$ 3,10	41,7 $\pm$ 3,60	0,082	34,2 $\pm$ 2,9	36,2 $\pm$ 2,80	0,600

PS: peroneal sinir, PTS: posterior tibial sinir, DL: distal latans. SİH: sinir iletim hızı
Amp: amplitüt

Otonomik tutulumun derecesi ile NADS karşılaştırıldığında, DA grubunda SDY elde edilen hastalarda NADS skoru ortalama 17,5 $\pm$ 2,1 iken, SDY elde edilemeyen grupta ortalama 19,2 $\pm$ 3,4 olarak bulunmuştur. DA (-) grubunda ise SDY elde edilen grupta ortalama 12,5 $\pm$ 1,9 iken, SDY elde edilemeyen grupta 14,9 $\pm$ 3,6 olarak bulunmuştur. Her iki grupta da SDY elde edilemeyen hastalarda ortalama NADS skorunda artma olduğu saptanmıştır. Otonomik tutulumun derecesinin artmasıyla

NADS'da da artma olmakta, ancak istatistiksel anlam taşımamaktadır ($p>0,05$) (Tablo XXII).

Tablo XXII: SDY ile NADS Arasındaki Korelasyon

DA(+)			P	DA (-)			P
SDY	N (%)	NADS		SDY	N (%)	NADS	
Var	5(%16,7)	17,5±2,1	0,214	Var	10(%33,3)	12,5±1,9	0,260
Yok	25(%83,3)	19,2±3,4		Yok	20(%66,7)	14,9±3,6	
Toplam	30(%100)	18,6±4,3		Toplam	30(%100)	14,1±4,1	

DA(+) ve DA (-) gruplarında diyabet süresi, AKŞ, HbA1C, Wagner, NADS ve SİZ'lerin, ENG bulguları ile korelasyonuna bakıldığında, kan şekeri yüksekliğine maruz kalınan süre ile doğru orantılı olarak DA grubunda MMS, UDS, PS ve PTS DL'lerinde gecikme saptanmıştır (Tablo XXIII, XXIV, XXV). UMS, PS ve PTS BKAP amplitütlerinin hastalık süresi ile ters orantılı olduğu, hastalık süresi arttıkça amplitütlerde düşme olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (tablo XXIV, XXV). PS ve PTS SİH'lerinde hastalık süresi ile ilişkili, istatistiksel anlamlılık gösteren ters orantı tesbit edilmiştir ($p<0,05$) (tablo XXV). DA (-) grubunda diyabet süresinin uzunluğu ile PS ve PTS'lerde istatistiksel anlamlı olacak şekilde DL'lerde uzama tespit edilmiştir ($p<0,05$) (Tablo XXV).

AKŞ' deki yüksekliğin DA grubunda MMS, UMS ve PS'lerde DL'lerde uzamaya sebep olduğu, MMS, UMS ve PTS amplitütlerinde ise ters orantılı olarak düşmeye, MMS ve PTS SİH'lerinde ters orantılı olarak yavaşlamaya neden olduğu ve bunların istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edilmiştir ($p<0,05$) (tablo XXIII, XXIV, XXV). DA (-) grubunda PS distal latanslarının kan şekeri yüksekliği ile doğru orantılı olarak istatistiksel anlamlılık gösterecek şekilde geciktiği saptanmıştır ($p<0,05$) (tablo XXV).

HbA1C düzeyindeki yüksekliğin; DA grubunda UMS ve UDS'ler ile PS ve PTS DL'lerin de, PTS F yanıtlarının minimum latanslarında istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde gecikme ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). DA grubunda

HbA1C yüksekliği ile sinir iletim testleri arasındaki korelasyon incelendiğinde; UMS ve UDS'lerin BKAP ve DSAP amplitütleri ile PS ve PTS BKAP amplitütlerinde, ters orantılı olarak düşme tesbit edilmiş ve bu durum istatistiksel anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0,05$). UDS ve PS SİH'lerin de HbA1C düzeyinde ki yükselme ile DA grubunda ters orantılı bir yavaşlama tespit edilmiş ve istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir ($p<0,05$). HbA1C yüksekliği ile DA (-) grubunda ki sinir iletim testleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, UMS, UDS DL'lerinde ve PS F yanıtı minimum latanslarında istatistiksel anlamlı olarak uzama saptanmıştır ($p<0,05$) (tablo XXIII).

Her iki grupta üst ekstremitte ENG bulguları ile Wagner derecelendirmesi arasında bir korelasyon saptanmamıştır. DA grubunda, Wagner derecesindeki artışla paralel olarak PS ve PTS DL'leri ile PTS F yanıtı minimum latanslarında istatistiksel anlamlı olarak gecikme saptanmıştır ($p<0,05$). PS ve PTS BKAP amplitütlerinde ve PTS SİH'lerinde, wagner derecesindeki artma ile birlikte istatistiksel anlamlı olarak düşme saptanmıştır ($p<0,05$). DA (-) grubunda sinir iletim testleri ile wagner derecelendirmesi arasında bir ilişki saptanmamıştır (Tablo XXV).

DA grubunda PTS SİH'leri ve amplitütleri ile NADS skoru arasında ters orantılı, PTS F yanıt minimum latansı ile NADS skoru arasında doğru orantılı istatistiksel anlamlı paralellik saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo XXV). Her iki grupta NADS skoru ile üst ekstremitte ENG bulguları, DA (-) grubunda ayrıca alt ekstremitte bulguları ile NADS skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$).

SİZ ile hem DA hem de DA (-) grubunda, PS ve PTS F yanıtları minimum latansları arasında, istatistiksel anlamlı olarak doğru orantılı uzama tespit edilmiştir ($p<0,05$). Her iki grupta üst ve alt ekstremitte ENG bulguları ile SİZ arasında bir korelasyon saptanmamıştır (tablo XXV).

Tablo XXIII: DA ve DA (-) Grubunda Diyabet Süresi, Açlık Kan Şekeri, HbA1C, Wagner, LANNS ve SİZ'lerin Median Sinir ENG Bulguları ile Korelasyonu

		DM süresi	AKŞ	HbA1C	Wagner	LANNS	SİZ
MMS	DA	pc 0,546 p 0,004	pc 0,543 p 0,002	pc 0,125 p 0,212	pc 0,221 p 0,219	pc 0,154 p 0,324	pc 0,212 p 0,321
	DL						
	DA (-)	pc 0,234 p 0,226	pc 0,263 p: 0,216	pc 0,182 p 0,296	pc 0,196 p:0,226	pc 0,124 p 0,223	pc 0,152 p 0,142
MMS	DA	pc -0,163 p 0,321	pc -0,621 p 0,001	pc -0,231 p 0,212	pc -0,233 p 0,225	pc -0,146 p 0,114	pc -0,242 p 0,243
	Amp						
	DA (-)	pc -0,153 p 0,231	pc -0,255 p 0,126	pc -0,212 p 0,231	pc -0,151 p 0,331	pc -0,114 p 0,210	pc -0,254 p 0,212
MMS	DA	pc 0,254 p 0,239	pc 0,414 p 0,04	pc 0,285 p 0,224	pc 0,224 p 0,286	pc 0,148 p 0,106	pc 0,164 p 0,160
	SIH						
	DA (-)	Pc 0,214 p 0,238	pc 0,153 p 0,116	pc 0,162 p 0,260	pc 0,196 p 0,128	pc 0,253 p 0,225	pc 0,146 p 0,214
MDS	DA	pc- 0,124 p 0,559	pc -0,114 p 0,126	pc -0,185 p 0,123	pc -0,254 p 0,286	pc -0,248 p 0,216	pc -0,244 p 0,260
	Amp						
	DA (-)	pc -0,214 p 0,248	pc -0,243 p 0,246	pc- 0,263 p 0,261	pc -0,176 p 0,138	Pc-0,153 p 0,127	pc -0,246 p 0,224
MDS	DA	pc 0,234 p 0,236	pc 0,253 p 0,216	pc 0,152 p 0,296	pc 0,196 p 0,226	pc 0,124 p 0,223	pc 0,152 p 0,132
	SIH						
	DA (-)	pc 0,152 p 0,232	pc 0,235 p 0,126	pc 0,212 p 0,231	pc 0,151 p 0,321	pc 0,114 p 0,210	pc 0,234 p 0,212

MMS: median motor sinir, MDS: medyan duysal sinir, Amp: amplitüt, SIH: sinir iletim hızı, DL: distal latans, pc: pearson korelasyon katsayısı

Tablo XXIV: DA(+) ve DA (-) Gruplarda Diyabet Süresi, Açlık Kan Şekeri, HbA1C, Wagner, LANNS ve SİZ'lerin Ulnar Sinir ENG Bulguları ile Korelasyonu

		DM süresi	AKŞ	HbA1C	Wagner	LANNS	SİZ
UMS DL	DA	pc 0,217 p 0,248	pc 0,443 p 0,04	pc 0,443 p 0,04	pc 0,186 p 0,158	pc 0,163 p 0,147	pc:0,146 p 0,134
	DA (-)	pc 0,111 p 0,101	pc 0,274 p 0,246	pc 0,888 P 0,000	pc 0,158 p 0,160	pc 0,275 p 0,224	pc 0,125 p 0,160
UMS Amp	DA	pc -0,694 p 0,001	pc-0,114 p 0,150	pc -0,845 p 0,000	pc -0,224 P 0,226	pc -0,188 P: 0,106	pc -0,164 p 0,160
	DA (-)	pc -0,124 p 0,559	pc-0,114 p 0,126	pc -0,185 p 0,123	pc -0,254 p 0,286	pc -0,248 p 0,216	pc- 0,244 p 0,260
UMS SİH	DA	pc 0,188 p 0,158	pc 0,193 p 0,147	pc 0,146 p 0,144	pc 0,221 p 0,219	pc 0,154 p 0,344	pc 0,312 p 0,321
	DA (-)	pc 0,158 p 0,160	pc 0,275 p 0,224	pc 0,125 p 0,160	pc 0,186 P 0,226	pc 0,124 P 0,233	pc 0,172 P 0,142
UDS Amp	DA	pc -0,128 p 0,160	Pc-0,275 p 0,234	pc -0,485 P:0,03	pc -0,225 p 0,286	pc -0,147 p 0,116	pc -0,154 p 0,150
	DA (-)	pc 0,-224 p 0,236	Pc-0,188 p 0,116	pc-0,172 p 0,186	pc -0,196 p 0,128	pc -0,243 p 0,235	Pc- 0,146 p 0,214
UDS SİH	DA	pc 0,254 p 0,276	pc 0,278 p 0,216	pc-0,785 p 0,001	pc 0,154 p:0,110	pc 0,195 p 0,164	pc 0,124 p 0,176
	DA (-)	pc 0,234 p 0,226	pc 0,263 p: 0,216	pc 0,182 p 0,296	pc 0,196 p:0,226	pc 0,124 p 0,223	pc 0,152 p 0,142
Ulnar F	DA	pc 0,186 p 0,246	pc 0,164 p 0,233	pc 0,785 p 0,001	pc 0,254 p 0,296	pc 0,258 p 0,216	pc 0,244 p 0,270
	DA (-)	pc 0,244 p 0,326	pc 0,186 p 0,124	pc:0,173 P 0,161	pc 0,186 P 0,138	pc 0,153 p 0,137	pc 0,146 p 0,224

UMS: ulnar motor sinir, UDS: ulnar duysal sinir, Amp: amplitüt, SİH: sinir iletim hızı, DL: distal latans, pc: pearson korelasyon katsayısı

Tablo XXV: DA (+) ve DA (-) gruplarda Diyabet Süresi, Açlık Kan Şekeri, HbA1C, Wagner, LANNS ve SİZ'lerin Alt Ekstremitte ENG Bulguları ile Korelasyonu

		DM süresi	AKŞ	HbA1C	Wagner	NADS	SİZ
PS DL	DA	pc 0,656 p 0,002	pc 0,458 p 0,03	pc 0,816 p 0,002	pc 0,425 p 0,04	pc 0,175 p 0,134	pc 0,196 p 0,146
	DA (-)	pc 0,394 p 0,04	pc 0,414 p 0,04	pc 0,285 p 0,224	pc 0,154 p 0,184	pc 0,148 p 0,115	pc 0,154 p 0,140
PS Amp	DA	pc -0,481 p 0,03	pc -0,443 p 0,03	pc -0,481 p 0,04	pc -0,841 p 0,001	pc -0,253 p 0,241	pc- 0,212 p 0,224
	DA (-)	Pc- 0,244 p 0,226	pc -0,263 p: 0,236	pc -0,172 p 0,296	pc -0,196 p 0,236	Pc- 0,125 p 0,223	pc -0,152 p 0,242
PS SİH	DA	pc 0,613 p 0,002	pc 0,244 p 0,700	pc 0,485 p 0,03	pc- 0,127 p 0,122	pc 0,118 p 0,156	pc 0,174 p 0,140
	DA (-)	pc 0,237 p 0,226	pc 0,263 p: 0,217	pc 0,182 p 0,297	pc 0,196 p 0,227	pc 0,124 p 0,225	pc 0,153 p 0,145
PTS DL	DA	pc 0,471 p 0,04	pc 0,244 p 0,249	pc 0,485 p 0,03	pc 0,432 p 0,04	pc 0,285 p 0,254	pc 0,125 p 0,114
	DA (-)	pc 0,424 p 0,04	pc 0,112 p 0,121	pc 0,148 p 0,116	pc 0,114 p 0,141	pc 0,172 p 0,166	pc 0,254 p 0,216
PTS Amp	DA	pc -0,524 P 0,04	pc -0,712 P:0,001	pc -0,748 P: 0,001	pc -0,5 14 p 0,03	pc -0,862 p 0,001	pc -0,154 P 0,188
	DA (-)	pc -0,144 p 0,139	pc -0,244 p 0,221	pc- 0,185 p 0,124	pc -0,244 p 0,286	pc -0,158 p 0,106	pc -0,154 p 0,160
PTS SİH	DA	pc 0,532 p 0,04	pc0,573 p 0,02	pc -0,192 p 0,122	pc 0,846 p 0,002	pc 0,743 p 0,004	pc 0,146 p 0,134
	DA (-)	pc 0,151 p 0,121	pc 0,234 p 0,236	pc 0,185 p 0,134	pc 0,158 p 0,156	pc 0,275 p 0,224	pc 0,125 p 0,110

PS: peroneal sinir, PTS: posterior tibial sinir, DL: distal latans. SİH: sinir iletim hızı
Amp: amplitüt, , pc: pearson korelasyon katsayısı

NADS, SDY, SİZ, TNS'nin birbirleri ile yapılan korelasyon çalışmasında TNS ile NADS skoru arasında doğru orantılı bir ilişki bulunmuş, NADS skorundaki artış ile TNS'de artma olduğu istatistiksel anlamlı olarak kabul edilmiştir ($p < 0,05$). NADS skoru ile SDY ve SİZ arasında, SDY ile SİZ ve TNS arasında, SİZ ile NADS skoru, SDY ve TNS anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir ($p > 0,05$) (tablo XXVI).

Tablo XXVI: NADS, SDY, SİZ, TNS Korelasyonu.

	NADS	SDY	SİZ	TNS
NADS	-	sc: -0,131 p: 0,489	sc: -0,018 p: 0,926	sc: 0,556 p: 0,001
SDY	sc: -0,131 p: 0,489	-	sc: -0,208 p: 0,271	sc: 0,098 p: 0,612
SİZ	sc: -0,018 p: 0,926	sc: -0,208 p: 0,271	-	sc: 0,125 p: 0,509
TNS	sc: 0,556 p: 0,001	sc: 0,098 p: 0,612	sc: 0,125 P: 0,509	-

NADS: nöropatik ağrı derecelendirme skalası, SDY: sempatik deri yanıtı, SİZ santral iletim zamanı, TNS: toplam nöropati skalası. SC: spearman korelasyon katsayısı.

6. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda erkek cinsiyete hem DA grubunda, hem de DA (-) grubunda daha sık rastlanmış ve bu durum daha önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (Young ve ark. 1986; Kızıltan ve Benbir 2008). Ortalama diyabet süresi istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde DA grubunda 14,6 yıl, DA (-) grubunda 9,5 yıldır. DA grubundaki bu uzama literatür ile uyumlu bulundu (Kızıltan ve ark. 2006). Kan şekeri yüksekliğine daha uzun süre maruz kalmanın adaptif mekanizmalara daha fazla zarar verdiği ve diyabetik ayak gelişimin arttırdığı düşünüldü.

Nöropatik ağrının tanımlanmasında ve izleminde ağrı ölçekleri kullanmak esastır. Biz çalışmamızda Türkiye’de geçerliliği kanıtlanmış (Yücel ve ark. 2004) NADS ağrı skalasını kullandık. DA grubunda NADS skoru ortalama 18,6, DA (-) grubunda ortalama 14,1 olarak bulunmuş ve DA grubunda ağrı skorunun anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Her iki grupta da hiç ağrısı olmayan hasta yoktu. DA grubunda 2 (%6,6), DA (-) grubunda ise 6 (%20) hastada NADS ağrı skoru 12’nin altında idi ve diğer anketlerden farklı olarak aynı zamanda nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırmaya yarayan bir ölçek olan NADS’a göre bu hastalarda mevcut ağrıdan nöropatik ağrı mekanizmalarının sorumlu olmadığı düşünüldü. NADS skorundaki yükselme ile birlikte, DA grubunda PTS sinir iletim çalışmalarının da ters orantılı olarak BKAP amplitütlerinde düşme ve SİH’lerinde yavaşlama bulunmuş ve F yanıtlarının minimum latanslarında uzama saptanmıştır. Diğer sinir iletim çalışmaları ile NADS skoru yükselmesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. NADS ağrı skoru ile sinir iletim çalışmaları arasında ilişki olmamasının sebebi, ağrı iletiminin ince lifli periferik sinirlerle olması ancak konvansiyonel ENG çalışmalarında kalın lifli periferik sinirlerin değerlendirilmesi olabilir. Şu ana kadar NADS skoru ile sinir iletim testleri arasındaki korelasyonu araştıran çalışma, literatürde izlenmemiştir. Çalışmamız bu anlamda konuya farklı bir perspektif getirmektedir.

Çalışmamızda her iki grupta da glisemik kontrolün kötü olduğu ve DA grubunda istatistiksel anlamlı şekilde diyabet süresinin uzun, AKŞ ve HbA1C düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda diyabet süresi ve HbA1C düzeyindeki yükselmenin diyabetik ayak gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir

(Peters ve Lavery 2001; Taşkıran ve ark 2009). Kan şekeri yüksekliğinin hem üst hem de alt ekstremitelerde motor sinirlerdeki etkilenme ile daha fazla ilişkili olduğu, duysal sinirlerdeki etkilenme ile anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. HbA1C yüksekliği ile DA grubunda üst ekstremitelerde ulnar sinir duysal dalı, alt ekstremitelerde PS ve PTS'lerde belirgin etkilenme saptanmıştır. Bu sonuçlar DA grubunda glisemik kontrolün daha kötü olduğunu, sonuç olarak nöropati şiddetinde artma olduğunu ve bu durumun bağımsız bir risk faktörü olarak DA gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir. Burada dikkat çekici olan AKŞ yüksekliği ile motor sinirlerde, HbA1C düzeyindeki yükselme ile duysal sinirlerde etkilenme arasındaki korelasyonun daha ön planda olduğudur. Kötü glisemik kontrolün göstergesi olan HbA1C yüksekliğinin duysal sinirlerde daha sık patoloji oluşturması AGE ile spesifik reseptörünün (RAGE) etkileşimi sonucunda olabilir (Brownlee 2001). Bu etkileşim sonucu monositler ve endotelden, sitokinlerin ve adhezyon moleküllerinin sentezinde artma olmaktadır (Brownlee 2001). Yine RAGE aktivasyonunun sinir liflerinde hasara yol açan matriks metalloproteinazlarının sentezini etkilediği gösterilmiştir (Brownlee 2001). Muhtemelen AGE ve reseptörünün etkileşimi sonucu oluşan bu mediatörlere bağlı ortaya çıkan iskemik süreç; A β ve A δ duysal liflerin daha duyarlı olması nedeniyle, duysal etkilenmenin daha ön planda olduğunu düşünmekteyiz. Ancak elimizdeki verilerle şu an için bunu açıklayamamaktayız.

DAÜ tanısı olan 25 (%83,3) hastanın tek taraflı, 5 (%16,7) hastanın ülseri çift taraflı olarak saptanmıştır. Ortalama ülser süresi 76,2 gün ve yara genişliği 6,3 cm bulunmuştur. Wagner klasifikasyonuna göre DAÜ'nün ortalama derecesi 2,03 bulunmuştur. Hastalarda sinir iletimi yapılacak alanın, geniş bir yara ile kaplı olması ve yapılacak olan işleme hasta uyumunun bozuk olması nedeniyle çalışmamıza 4. ve 5. derece ülseri olan hastalar alınmamıştır. Wagner skoru ile üst ekstremitelerde sinirlerinin etkilenimi arasında bir ilişki bulunmamış, alt ekstremitelerde ise Wagner skoru ile PTS ve PS'de DL uzaması ve SİH'lerde yavaşlama arasında ilişki bulunmuştur. DA (-) grubunda ise Wagner skoru ile üst ve alt ekstremitelerde ENG bulguları arasında ilişki saptanmamıştır.

Otonomik nöropati bozulmuş hiperemik kutanöz yanıt, ısı değişimlerine karşı yetersiz vasküler adaptif yanıt, azalmış ter yanıtına ve sonuçta deri bütünlüğünün bozulmasına ve DA gelişimine zemin hazırlamaktadır (Flynn ve Tooke 1992).

Tentolouris ve ark 2009). Diyabete bağı gelişen distal simetrik sensorimotor nöropati dışında otonomik nöropatinin de DA gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Boyko ve ark. 1999). Diyabetik otonomik nöropatinin gerçek prevalans oranı bilinmemektedir. Örneğin İngiltere’de yapılmış popülasyon temelli bir çalışmada %16,2, Zeiegler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 524 tip II diyabetik hastada %34,3 otonomik tutulum saptanmıştır (Vinik ve ark. 2003). Wei-Chih Hsu ve arkadaşlarının 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada otonomik tutulum % 68,8 olarak saptamıştır. Otonomik nöropati değerlendirilmesinde birçok yöntem kullanılmakla birlikte uygulanılabilirliği ve hasta uyumu daha etkin olan SDY’yi kullandık. Bizim çalışmamızda DA grubunda %83,3 ve DA (-) grubunda %66,7 otonomik tutulum bulunmuştur. DA grubunda tek taraflı ülseri olan hastalarda ülserli ve sağlam ayak karşılaştırıldığında, ayak ülseri olan tarafta otonomik etkilenimin daha fazla olduğu ancak bunun istatistiksel anlamlı olmadığı saptanmıştır. Toplam ayak sayısı üzerinden yapılan değerlendirmede yine DA olan ayaklarda otonomik etkilenme daha fazla bulunmuş ancak sağlam taraf ile aralarında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda DA grubunda daha fazla olmak üzere otonomik tutulum literatüre göre yüksek oranda saptanmıştır. SDY’de dört ekstremiteye ayrı ayrı elektriksel uyaran verilerek her biri için alınan yanıtlar değerlendirilmiş ve bir veya daha çok ekstremitede yanıt alınamaması durumunda SDY yok kabul edilmiştir. Bu nedenle, otonomik tutulum oranının daha yüksek görüldüğünü düşünüyoruz. DA olan hastalarda sudomotor disfonksiyonu SDY ile değerlendiren bir çalışma (Tentolouris ve ark. 2009) çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. SDY’deki etkilenme ile sinir iletim çalışmaları karşılaştırıldığında, DA grubunda alt ekstremitte sinirlerinde anlamlı bir etkilenme saptanmış, aynı etkilenme DA (-) grubunda da olmakla birlikte daha hafif bulunmuştur. Hem DA hem de DA (-) grubunda nöropati tiplerinden sadece birinin baskın olmadığı, sensorimotor nöropati ile otonomik nöropatinin birçok hastada birlikte görülebildiği ve bu durumun her iki tipteki nöropatik tutulumda etyopatogenezin ortak olması ve ilerleyici bir şekilde tüm liflerin birlikte tutulmasına bağı olabileceği bazı çalışmalarda bildirilmiştir (Vinik ve ark. 2003; Ertekin 2006; Breadley ve ark. 2008; Tan 2009). Tüm bu bulgularla SDY’nin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemesi ile DA gelişiminde önemli bir rolü olmadığı sonucu çıksa da, bu sonuç hasta sayımızın sınırlı olması ile ilgili olabilir. DA olan gruplarda etkilenmenin daha fazla olması ve

sinir iletim çalışmalarındaki bozulma ile ilişkili olması otonomik tutulumun DA sürecinde anlamlı bir role sahip olduğunu düşünmemize yol açmıştır.

Her ikisi de ince lif tulumunun göstergesi olan ağırlı nöropati ve otonomik tutulum karşılaştırması, SDY ve NADS skorlaması ile değerlendirilmiştir. Hem DA grubunda hem de DA (-) grubunda otonomik yanıt elde edilen hastalarda NADS skoru diğer hastalara göre düşük bulunmuştur ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Bu durum SDY elde edilen gruptaki hasta sayımızın her iki grupta da az olmasından kaynaklanabilir.

Diyabette periferik sinir sistemi tutulumu ile birlikte santral sinir sistemi etkilenmesi de olmaktadır. Nakamura ve arkadaşları 1989 yılında yaptıkları bir çalışmada 34 diyabetik hastada posterior tibial SEP ile %54 oranında etkilenme olduğunu göstermişlerdir. Palma ve arkadaşları 1994 yılında yaptıkları median SEP çalışmasında, santral etkilenim olduğunu ve bunun distal nöropati den ayrı bir süreç olabileceğini belirtmişler, Suzuki ve arkadaşları 2000 yılında 56 DM ve 44 sağlıklı hastada median SEP ile diyabette hem periferik, hem de merkezi somatosensoriyel etkilenmenin olduğunu ve bu durumdan merkezi aksonopatinin rol oynadığını bildirmişlerdir. Varsik ve arkadaşları, 2001 yılında, 20 tip II DM ve 30 kontrol hastasında median ve peroneal SEP ile DM’de spinal tutulumu göstermişler, SİZ’leri değerlendirmişler ve diyabet grubunda latans farkında gecikme saptamışlardır. Dolu ve arkadaşları 2003 yılında, 51 tip II diyabet ve 30 kontrol grubunda VEP, BAEP, SEP uygulamışlar, tip II diyabet varlığında SİZ latanslarında gecikme olduğunu göstermişler ve bunu dorsal kök gangliyonlarının periferik ve santral projeksiyonlarındaki disfonksiyona bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda PTS somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel kayıtları yapılarak; SİZ hem DA, hem de DA (-) gruplarında karşılaştırılmış, yine ayrıca DA grubunda ülserli ve sağlam taraflar ile toplam ayak sayısı üzerinden ülserli ayaklar ile sağlam ayaklar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Bu çalışma bilinen, DA olan hastalarda bu karşılaştırmayı yapan ilk çalışmadır. DA ve DA (-) grup karşılaştırmasında SİZ, DA grubunda gecikmiş olarak bulundu ancak istatistiksel önem taşııyordu. DA grubunda ve toplam ayaklar üzerinden yapılan ülserli ve sağlam taraflar karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılık olacak şekilde, ülser olan ayaklarda SİZ gecikmiş olarak bulundu.

Anormal SİZ bulgusunun santral sinir sisteminin inflamatuvar bir hastalığı olan MS’de izlendiği bilinmektedir (Suzuki ve ark 2000). Biyopsi örneklerinde inflamatuvar infiltratlar ve epinöral vaskulitin görüldüğü proksimal diyabetik motor nöropatide SİZ gecikmesi beklenebilir, ancak bizim hastalarımız klinik olarak bu grupta değildi. Diyabetik sinirlerde otopsi çalışmalarının ayrıntılı yapılması ve multifokal lif kaybı ile birlikte iskemik patoloji ortaya konabilmiştir. Yine spinal kord otopsi çalışmalarında, patolojik olarak diyabetik hastalarda spinal kord infarktları artmış sıklıkta görülmüştür (Varsik ve ark. 2001). Bu çalışmalarda posterior kolumnada demiyelinizasyon bulgularına rastlanmıştır (Suzuki ve ark. 2000). Çalışmamızda morfolojik değerlendirme yapılmadığı için şu anki verilerle somatosensoriyel yollardaki subklinik bir iskeminin, DAÜ olan hastalarda daha fazla görülen SİZ gecikmesini açıklayabileceğini düşünmekteyiz. SİZ ile ENG bulguları karşılaştırıldığında hem DA hem de DA (-) grubunda SİZ gecikmesi ile F yanıtlarının minimum latansları arasında ki gecikme arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Diğer parametrelerle anlamlı bir ilişki saptanmaması santral ve periferik etkilenmenin birbirinden bağımsız olabileceğini gösteriyor olabilir. Tüm bu bulgularla DA (+) grubunda, DA (-) grubuna göre santral etkilenmenin daha fazla olduğu ve bunun DA gelişimini öngörebileceği söylenebilir.

Diyabetik hastaların DM tanısı aldıkları ilk yılda polinöropati oranı % 7 bulunurken, 25 yıllık izleme sonucu polinöropati % 50’ye çıkmıştır. Bu klinik değerlendirmeye EMG ve diğer yardımcı testler de eklendiğinde DM’de polinöropati oranı %60’ın üzerine çıkmaktadır. Bu orana subklinik polinöropatiler de eklendiğinde oran % 90’lara çıkmaktadır (Ertekin 2006). İtalya’da yapılan çok merkezli 8757 olguyu içeren bir prevalans çalışmasında DA (-) oranı % 32,3 olarak bulunmuştur (Fedele ve ark 1997). Diyabetik sensorimotor polinöropati tanısı, bir veya daha fazla nöropatik semptom ve bulgu varlığı ile birlikte elektrofizyolojik olarak iki veya daha fazla sinirde en az üç parametrede etkilenme varlığında konulmuştur (Ertekin 2006) ve hastalarımızın hepsi bu kriterlere göre diyabetik sensorimotor polinöropati tanısı almıştır. Hem DA hem de DA (-) grubunda tüm hastalarda DA (-) saptanması, çalışmaya kabul kriterlerinden birisi olması nedeniyledir.

Her iki grupta da sinir iletim çalışmaları üst ekstremitelerde tek yanlı alt ekstremitelerde çift yanlı olarak yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda üst ekstremitelerde

iletim testleri ile DA arasındaki ilişki sorgulandığında ulnar sinirde daha fazla etkilene saptanmıştır (Kızıltan ve ark 2007, Kızıltan ve ark. 2008). Bizim çalışmamızda üst ekstremitelerde ulnar sinirin hem motor hem de duysal dallarının, DA grubunda daha belirgin olarak etkilendiği ve median sinirin motor ve duysal dallarında amplitütlerin de DA grubunda daha fazla etkilendiği bulunmuştur. Bu sebeple üst ekstremitelerde ulnar sinir etkilenmesi ile birlikte median sinir amplitütlerindeki düşme de DA oluşumunu öngörmede faydalı olabilir kanısına vardık.

PS incelemesinde DA ve DA (-) gruplarının karşılaştırmasında, DA grubunda BKAP amplitütleri düşük ve SİH'leri yavaş olarak bulundu ve DA (-) grubuna göre aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. PS DL'leri DA grubunda daha uzun olmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel anlamlılık göstermedi. DA grubu içerisinde ülserli ve sağlam ayaklar arasında, BKAP amplitütleri dışında, SİH ve DL ülserli tarafta daha fazla etkilendi. Toplam ayaklar arasında ülserli ve sağlam olanların karşılaştırmasında ise DA olan ayaklarda tüm parametrelerde istatistiksel anlamlı etkilene saptandı. DA gelişiminde PS SİH değişikliğinin en önemli parametre olduğu daha önce yapılmış 6 yıllık bir takip çalışmasında bildirilmiştir (Carrington ve ark. 2002). Bu çalışma da alt ekstremitelerde diğer parametrelere değinilmemiştir. Bizim çalışmamızda üç farklı grupta PS değerlendirilmiş ve tek taraflı DA ülseri olan grupta BKAP amplitütlerinde her iki ayakta da belirgin düşme olduğu, SİH azalması ve DL uzamasının ülserli ayaklarda daha sık olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç, DA gelişmemiş hastalarda PS amplitüt ve SİH takibinin, gelişebilecek ülseri önceden belirlemede etkili olabileceğini düşündürmektedir.

PTS DL'leri, DA(+) grubunda; DA (-) gruba göre anlamlı derecede uzun bulunmuştur. DA grubunda ülserli ve sağlam ayaklar arasında sinir iletim testlerinde ülserli tarafta daha fazla etkilene olmakla birlikte istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Toplam ayaklar üzerinden yapılan incelemede ülserli ayaklarda BKAP amplitütlerinin düşük, DL'lerin uzun ve SİH'lerin yavaşlamış olduğu görülmüştür.

PS ve PTS'ler birlikte değerlendirildiklerinde, DA grubunda PTS'nin daha fazla etkilendiği ve DAÜ'nün de elektrofizyolojik olarak etkilenmenin ağır olduğu tarafta geliştiği görülmektedir. DAÜ daha çok ayak parmakları ve topuk bölgesinde gelişmektedir ve bu bölgelerin motor ve otonomik innervasyonu PTS tarafından yapılmaktadır (Taşkiran ve ark. 2009). Bu nedenle PTS'deki daha fazla etkilene ile

DAÜ'nün bu bölgelerde daha sık görülmesi arasında korelasyon olması kuvvetle olasıdır.

Sural sinir DA (+) grupta hiçbir hastada uyarılamamış, DA (-) grupta 11 (%36,6) hastada uyarılabilmektedir. Uyarılabilen hasta sayısının az olması nedeniyle iki grup arasında istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Ancak DA gelişiminde sural sinir etkilenmesinin ön planda olduğu bilinmektedir (Vinik ve ark. 2005). Çalışmamızda sural sinir duysal potansiyelinin DA grubunda elde edilememesi nedeniyle sural sinir etkilenmesi ile giden hastalarda ülser gelişimi açısından dikkatli olunması gerektiğini düşünmekteyiz.

DA grubunda F yanıtlarının minimum latanslarının daha uzun olması, DM süresinin daha uzun ve toplam nöropati skorunun daha yüksek olması ile birlikte nöropatinin daha şiddetli olmasına bağlı olabilir. Ülserli ve sağlam ayaklar arasında istatistiksel anlamlılık olmaması nedeni ile DAÜ'yü öngörmeye F yanıtlarının çok etkili olmadığı söylenebilir, ancak F yanıtı elde edilen hasta sayımızın az olması bu sonuca sebep olmuş olabilir. H refleksindeki etkilenme, DA grubunda DA (-) grubuna göre daha fazla bulunmuş; DA grubunda % 70 hastada elde edilemezken, DA (-) grubunda % 26 hastada elde edilememiştir. H refleksindeki etkilenme, F yanıtı etkilenmesinden daha seyrek bulunmuştur. Ancak DA grubunda ülserli ve sağlam ayaklara bakıldığında, yaralı tarafta H refleks latansının anlamlı derecede uzun olduğu görülmüş ve bu nedenle polinöropati varlığında, diyabetik ayak yarası oluşumunda önemli olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda DAÜ gelişiminde polinöropati varlığının bir risk faktörü olduğu ve etkilenmenin bilateral ve alt ekstremitelerde daha belirgin olduğu ve duysal sinir etkileniminin motor sinirlere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Polinöropatik tutulum belirgin simetri göstermesine karşın, ENG bulguları ülser gelişmiş tarafta daha patolojik olarak bulunmuştur. Bu nedenle sinir iletim çalışması yaparken diyabetli hastalarda iki taraf arasında asimetric tutulum olup olmadığına bakmak ve patolojinin ön planda olduğu tarafta diyabetik ayak gelişiminin daha erken olacağını ileri sürmek mümkün gözükmemektedir. Polinöropatinin şiddeti ile elektrofizyolojik etkilenmenin arttığı daha önce yapılan çalışmalar da gösterilmiştir (Baba ve ark. 2001; Kızıltan ve ark. 2006). Bizim çalışmamızda da toplam nöropati skoru DA grubunda anlamlı derecede yüksekti ve nöropatinin şiddeti arttıkça özellikle alt ekstremitelerde; DL'lerin

uzadığı, BKAP amplitütlerinin düştüğü, SİH'lerin yavaşladığı saptanmıştır. Yine DA grubunda distal kaslarda atrofi anlamlı derecede daha sık tespit edilmiştir. Atrofi ile birlikte gelişen intrensek kaslardaki güçsüzlük sonucu ayak basınç noktalarında değişmenin yara oluşumuna zemin hazırladığı düşünölmüştür (Van Schie ve ark. 2004).

Periferik arter hastalığı (PAH) tarafından mikrovasküler sistemlerin etkilenmesi sonucu gelişen vazo nervorumlardaki iskeminin aksonal dejenerasyona ve fokal demiyelinizasyona sebep olduğu bilinmektedir (Kilo ve ark. 2000). Hasta grubumuz sečilirken olası bir PAH dışlama kriteri olarak alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalarımızın DA (-)'lerinin varlığı sinir iletim testlerindeki bozulmanın polinöropatiye bağlı olduğunun düşündürmektedir. Bu nedenle sinir iletim testlerindeki bozulma ile ilişkili DA gelişiminden PAH'ın değil, hastalarımızdaki şiddetli polinöropatinin sorumlu olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak bu durumun patolojik onayını yapamamız, bu çalışmanın önemli bir handikabı olarak değerlendirilebilir.

Diyabete bağlı gelişen komplikasyonların morbidite ve mortalite üzerine oldukça olumsuz etkileri vardır. Bugün için polinöropatinin progresyonunu önleyecek herhangi bir tedavi yaklaşımı bilinmemektedir. Bu nedenle diyabete bağlı komplikasyonların ve özellikle sorumlu olduğu DAÜ'nün önlenbilmesi için nöropatinin önceden tespit edilmesi önem taşımaktadır. Birçok hekim tarafından DA (-) tanısı klinik olarak konulmakla birlikte çalışmamız, elektrofizyolojik tekniklerle bu nöropatik tutulumun belirlenmesi ve ekstremiteler arasındaki asimetrimin ortaya konmasının, hem sensorimotor hem de otonomik tutulumu ortaya koymak açısından son derece önemli olduğunu düşündürmektedir. Diyabette önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan DAÜ gelişimi, nöropatinin önceden tanınması ile engellenebilir. Bu nedenle DM tanılı olgularda non invazif elektrofizyolojik incelemelerin planlanması, yaşam kalitesinin artmasına, iş gücü kaybının azaltılmasına ve koruyucu sağlık hizmeti ile birlikte planlandığında ölkemiz ekonomisine önemli katkılar sağlayabilir.

7. SONUÇLAR

- 1- Hem DA (+) hem de DA (-) grubunda klinik ve elektrofizyolojik olarak simetrik sensorimotor nöropati saptanmıştır. Alt ekstremiteler, üst ekstremitelerden; duysal sinirler, motor sinirlerden daha fazla etkilenmiştir.
- 2- DAÜ gelişiminde DPN zemin hazırlayıcı bir faktördür.
- 3- Diyabet süresi, AKŞ yüksekliği ve kötü glisemik kontrolün göstergesi olan HbA1C artışı ile nöropati şiddeti ve DA riski artmaktadır.
- 4- DAÜ gelişiminde otonomik nöropatinin önemli bir rolü vardır.
- 5- DM’de periferik tutulum ile birlikte santral etkilenme de olabilir ve DA grubunda istatistiksel anlamlı oranda belirgindir.
- 6- DA grubunda tek taraflı ülser gelişen ayaklarda elektrofizyolojik etkilemenin daha fazla olduğu görülmüştür.
- 7- DA grubunda sural sinir hiçbir hastada uyarılamamıştır. Sural sinir etkilenmesi ile giden hastalarda ülser gelişimi açısından dikkatli olunması gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

Alberti KG, Zimmet M. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and complications. *Diabet Med* 1998;15:539-543.

American Diabetes Association Concensus Statement: Role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1993; 16:72-78.

American Diabetes Association (ADA) Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:Suppl.

American Diabetes Association (ADA) Diagnosis and clasification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:1.

Astrup A, Tarnow L, Rossing P. Cardiac autonomic neuropathy predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006; 29:334-339.

Baba M, Ozaki I. Electrophysiological changes in diabethic neuropathy: from subclinical alterations to disabling abnormalities. *Arch Physiol Biochem* 2001;109:234-240.

Beaser R, Johstone M. Macrovascular complications. *Joslin's diabetes deskbook*. Chapter 15, 2 nd edition Boston 2007.

Berthold HK, Bestehorn KP, Krone W, Gouni-Berthold I. Atherosclerotic disease location and disparities in the control and treatment of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27(3):303-8.

Beydoun A, Backonja M. Mechanistic stratification of antineuralgic agents *J Pain Symptom Manage* 2003; 25:S18-30.

Boulton A. The Diabetic Foot. In *Textbook of Diabetic Neuropathy*. Boulton A.(ed) 1nd, NewYork: Thieme, 2003:295-305.

Boulton A, Malik R, Arezzo J. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care* 2004; 27:1458-1487.

Boulton A, Vinik I, Arezzo J at al. Diabetic neuropathies. Diabetes Care 2005; 28:956-962.

Boyko EJ, Ahroni J, Stensel V at al. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer. Diabetes Care 1999; 22:1036-1042.

Boyko EJ, Ahroni J, Stensel V. Skin temperature in the neuropathic diabetic foot J Diabetes and its complications 2001;15:260-264.

Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Jankovic J. Neurology in clinical practice Text Book Türkçe 5.Baskı 2008; 2310-2314.

Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001;414:813-820.

Carrington AL, Shaw JE, Van Schie CHM, at al. Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic subjects over a 6-year outcome period? Diabetes Care 2002; 25:2010-2015.

Cornblath DR, Chaudhry V, Carter Ketal. Total Neuropathy Score validation and reliability study. Neurology 1999;53:1660.

Dolu H, Ulas U, Bolu E, at al. Evaluation of central neuropathy in type II diabetes mellitus by multimodal evoked potentials Acta Neurologica Belgium 2003;103:206-211.

Dyck P, Kratz K, Karnes M. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy. Neurology 1993;43:817.

Ertaş M, Erbaş T, Yücel A and TURNEP study group assessment of neuropathic pain by brief pain inventory short form among diabetic patient population. IASP Congress 2005.

Ertekin C. Santral ve periferik EMG Meta İzmir 2006;212-213.

Ertaş M. Türkiye Klinikleri Dergisi, Ağrı özel sayısı 2006;14-15.

Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med 2001; 345:971-977.

Fedele D, Comi G, Coscelli C, et al. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee. *Diabetes Care* 1997; 20:836-843.

Flynn M, Tooke J. Aetiology of diabetic foot ulceration: a role for the microcirculation. *Diabet Med*. 1992; 8: 320–329.

Gregg EW, Sorlie P, Pauluso R, Gu Q, Wolz M, Burt V, Engelgau M, Geiss L. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2004; 27:1591-1598.

World Health Organization. Diabetes September 2006. www.who.int.

Hahn AF, Angelika F. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1998; 51: 16-21.

Hatemi H. Diabetes Mellitus Tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*, 1996;7:497- 49.

Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol* 2008; 19:281-285.

Holl RW, Grabert M, Thon A, Heinze E. Urinary excretion of albumin in adolescents with type 1 diabetes: persistent versus intermittent microalbuminuria and relationship to duration of diabetes, sex, and metabolic control. *Diabetes Care* 1999; 22:1555-60.

International Diabetes Federation Screening and Diagnosis. Global Guideline For Type II Diabetes 2005;8-10 www.idf.org.

Jensen TS, Backonja M, Hernandez J. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Vasc Dis Res* 2006; 3:108-119.

Katevetin P. Renal and retinal effect of enalapril and losartan in type 1 diabetes *N Eng Journal Med* 2009; 1;361-363.

Kiziltan ME, Benbir G, Akalın MA. Is diabetich dermopathy a sign for severe neuropathy in patients with diabetes mellitus? Nerve conduction studies and symptom analysis. *Clinical neurophysiology* 2006; 117:1862-1869.

Kiziltan ME, Gunduz A, Kiziltan G, Akalin MA, Uzun N. Peripheral neuropathy in patients with diabetic foot ulcers: clinical and nerve conduction study. *J Neurol Sci* 2007; 258: 75-79.

Kiziltan ME, Benbir G. Clinical and electrophysiological differences in male and female patients with diabetic foot. *Diabetes research and clinical practice* 2008; 79; e17-e18

Kilo S, Berghoff M, Hilz M. Endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology* 2000; 54:1246-48.

Krolewski AS, Warram JH, Freire MB. Epidemiology of late diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:217-242.

Llewelyn J, Tomlison D, Thomas P. Diabetic neuropathies. *Peripheral Neuropathy*. Dyck PJ, Thomas P.(eds) 4th ed.Elsevier Saunders 2005;pp 1951-1980

Levin M, Marvin E. Foot lesions in patients with diabetes mellitus. *Endocrinology Metab Clin North Am* 1996; 25:447-451.

Lewelyn JG, Thomas PK, King RHM. Epineurial microvasculitis in proximal diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 245: 159–165.

Low PA, Vernio S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle and Nerve* 2003; 27: 646-661.

Lustman P, Clouse R. Relationship of psychiatric illness to impotence in men with diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:893-898

Nakamura Y, Tokashi M, Kinaqushi M, et al. Clinical utility SEPs in diabetes mellitus. *Diabetes Res and Clin Pract* 1989; 7:17-23.

Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature* 2000;404:787–790.

Oyibo SO, Jude E, Tarawneh I, Nguyen H, Harkles N, Boulton A. A comparison two diabetic foot clasification systems. Diabetes Care 2001;24:1-6.

Palma V, Serra L, Armantano V, Serra F. SEP in non-insulin-dependent diabetics with different degrees of neuropahy. Diabetes Res and Clin Pract 1994 ;25 (2):91-96.

Peters EJG, Lavery LA. Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the international working group on diabetic foot. Diabetes Care 2001;24:1442-1447.

Pham, H, Armstrong, DG, Harvey, C, Screening techniques to identify people at high risk for diabethic foot ulceration: a prospective multicenter trial. Diabetes Care 2000;23:606- 611.

Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and Neuromuscular Disorders, Butterworth Heinemann, 2nd edition, 2005.

Ramachandirian C, Richard B, Greeshma KS. Acute complications of Diabetes mellitus. Joslin's diabetes deskbook. Chapter 13,2 nd edition Boston 2007.

Report of the Expert Comittee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003; 26:5-20.

Rohlfing CL, Little RR, Wiedmeyer HM. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes. Diabetes Care; 2000; 23:187-190.

Ropper A, Brown R. Periferik nöropati Principles of Neuorology Adams and Victors (eds) Türkçe 8. baskı 2005.

Rotta FT, Sussman AT, Bradley WG at al. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Sci 2000; 173: 129-39.

Rutkove B, Veves A, Mitsa T at al. İmpaired distal thermoregulation diabetes and diabethic neuropathy. Diabetes Care 2009; 32:4-9.

Satman İ, Yılmaz T, Şengül A. Population-based study of diabetes and risk charecteristics in Turkey. Results of the Turkish diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25:1551-1556.

Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ayar DR, Shebert RJ, Bradley WG. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. Arch Neurology 2002; 59: 758-765.

Silva JA, Escobar A, Collins T. Unstable angina: A comparison between diabetic and nondiabetic patients. *Circulation* 1995; 92:1731-1736.

Sima AAF, Thomas PK, Ishii D, Vinik A. Diabetic Neuropathies. *Diabetologia* 1997; 40:71-77.

Sima A, Pierson C. Pathogenesis and Pathology of Diabetic Neuropathy. Gries A, Cameron N, et al. *Textbook of Diabetic Neuropathy. Diabetic Neuropathy. 1, Stuttgart-NewYork: Thieme, 2003;97-114.*

Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painfull sensory polyneuropathy associated with impaired glukoz tolerance. *Muscle and Nerve* 2001;24:1109-1112

Sobacı G. Diyabetik Retinopati. Özata M, Yöner A. (Eds.) *Endokrinoloji 1. Baskı, İstanbul: Ohan, 2006: pp 353-358.*

Sundkvist G. Dahlin LB: Nilsson H Sorbitol and myoinozitol levels and morphology of sural nerve in relation to peripheral nerve function and clinical neuropathy in men with diabetic, impaired and normal glucose tolerans. *Diabet Med* 2000;17: 259-268.

Suzuki C, Ozaki I, Tanosaki M, Suda T, Baba M, Matsunaga M. Peripheral and central conduction abnormalities in diabetes mellitus *Neurology* 2000; 54(10):1932-1937.

Tan E. Nöropatik Ağrı. Türk Nöroloji Derneği 2009 ,Veri Medikal Ankara Bölüm 13:pp119-133

Tanyeri F. Diabetes Mellitus. 2.Baskı, Samsun: Ofset, 2000: 32-65.

Taşkıran B, Güldiken S, Turgut N, Güldiken B, Tuğrul A. Diyabetik ayak gelişiminde elektrofizyolojik risk faktörü: posterior tibial sinir ileti bozukluğu. *Yeni symposium journal* 2009; cilt 47;sayı 2:42-45.

Tentoluris N, Marineu K, Kokotis P. Karanti A, Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. *Diabetic Medicine* 2009;26:3-10.

Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352;341-350.

Therault M, Dort J, Sutherland G. Lokal human sural nevre blood flow in diabetic and other polyneuropathies. Brain 1997 120 (pt.7):1131-1136.

Thornalley P, Yurek G, Argirov O. Kinetics and mechanism of the reaction of aminoguanidine with the alpha glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone under physiological conditions. Biochem Pharmacology 2000; 60:55-61.

Tracy A, Dyck P. The spectrum of diabetic neuropathies Phys Med Rehabil Clin N Am 2008;19(1): 23-29.

Tuğrul A. Trakya Üniversitesi Tıp Dergisi 2002; 19-24.

Türktaş T, Altındaş M, Diyabetik ayak yaraları. Türk Plastik ve Estetik Cerrahi Dergisi 2004;12: 51-57.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with conventional treatment and risk of complication in patients with type II diabetes. Lancet 1998;352-357.

Uncini A, De Angelis M, Di Muzio A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in diabetics; motor conduction is important in differential diagnosis with diabetic polyneuropathy. Clin Neurophysiol 1999; 110: 1213-1220.

Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. Diabetes 2007;56: 28-36.

Van Schie C, Vermigli C, Carrington AL et al. Muscle weakness and foot deformities in diabetes. Relationship to neuropathy and foot ulceration in Caucasian diabetic men. Diabetes Care 2004; 27: 54-60.

Varsik P, Kucera P, Buranova D, et al. Is the spinal cord lesion rare in diabetes mellitus? SEP and CCT in diabetes mellitus. Medical Science Monitor 2001;7(4):712-5.

Vinik AI, Maser R, Braxton M. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care 2003 ; 26:1553-1579.

Vinik AI, Bril V, Litchy WJ, Sural sensory action potential identifies diabetic peripheral neuropathy responders to therapy. Muscle and Nerve 2005; 32:619-625.

Vlckova-Morvcova E, Bednarrik J, Belobradkova J. Small fibre involment in diabetik patients with neuropathic pain patient. Diabetic Med 2008;25:692-699.

Wei-Chih H, Amy Ming-Fang Y, Horng-Huei L, Han-Cheng W. Prevalence and risk factors of somatic and autonomic neuropathy in prediabetic and diabetic patients Neuroepidemiology 2009;33:344-349.

Yadollah H, Bosch P. Pheripheral nerve diseases. Neurology in Clinical Practice, Bradley W, Daroff R, Fenichel G at al.(eds),5 th ed. Butterworth Heinemann 2008:pp 2308-2316

Yıldırım M, Pelin C, Zagyapan R. Somatik Duyu Sistemleri. Yıldırım M (ed). Korrelatif Nöroanatomi. İstanbul: Nobel, 2002:204-206.

Young RJ, Zhou YQ, Rodriguez E, Prescott RJ, David JE. Variable relationship between peripheral somatic and autonomic neuropathy in patients with different syndromes of diabethic neuropathy. Diabetes 1986 ;45:1092-1097.

Yönem A, Özata M. Diabetes Mellitus. 1. Baskı, İstanbul: Ohan Matbaa, 2006:275

Yücel A, Senocak M, Kocasoy E, Çimen A, Ertaş M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptom and signs pain scale in Turkey: a validation study. J Pain 2004;5:427-432

Zimmet P. Diabetes epidemiology as a tool to trigger Diabetes research and care. Diabetologia 1999;13:111-115

EK 1

Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (NADS):

A-AĞRI ANKETİ:

Aşağıdaki soruları yanıtlarken:

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızın nasıl olduğunu düşünün, yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam uyup uymadığını belirtin.

1) Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu? (Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.)

a. HAYIR- Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum. (0)

b. EVET- Bunları yoğun olarak hissediyorum. (5)

2) Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı? (Bu görünüm benekli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.)

a. HAYIR- Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor. (0)

b. EVET- Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor. (5)

3) Ağrınız o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? (Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.)

a. HAYIR- Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgede anormal bir duyarlılık yok (0)

b. EVET- İlgili cilt bölgede dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var (3)

4) Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? (Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir.)

a. HAYIR- Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor. (0)

b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)

5) Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir değişiklik hissediyor musunuz? (Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.)

a. HAYIR- Böyle bir farklılık hissetmiyorum. (0)

b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (1)

B-DUYU DEĞERLENDİRMESİ

ALLODİNİ

Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye, ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.

a. HAYIR- İki bölgede duyu normal. (0)

b. EVET- Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal). (5)

2) PIN-PRICK Eşik Değerinde Değişiklik (PPT)

Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23g (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) hafifçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır.

Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his/duygu varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PTT) veya çok ağrılı bir his (düşük PTT), PTT değişmiştir.

Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.

a. HAYIR- İki bölgede de eşit his/ duygu/ algılama. (0)

b. EVET- Ağrılı bölgede PPT farklı his /duygu/ algılama. (3)

PUANLAMA

Toplam puanı elde etmek için, duyuusal tanımlamalar ve değerlendirmelerin parantez içindeki puanları toplanır.

TOPLAM PUAN (En çok 24)

Eğer toplam puan <12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaz.

Eğer toplam puan ≥ 12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaktadır.