



**T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA VİTAMİN D
DÜZEYİNİN NÖROPATİK AĞRI VE ELEKTROFİZYOLOJİK
ÇALIŞMALARLA İLİŞKİSİ**

Dr.Ömer Al

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022



**T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA VİTAMİN D
DÜZEYİNİN NÖROPATİK AğRI VE ELEKTROFİZYOLOJİK
ÇALIŞMALARLA İLİŞKİSİ**

Dr.Ömer Al

Prof.Dr. Berna Çelik

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamda klinik bilgi ve tecrübelerini paylaşılarak yetişmemde büyük emeği olan; ilgi, anlayış ve desteğini esirgemeyen, kendime her zaman örnek aldığım, izinden gitmek istediğim ve ayrıca bana EMG'yi öğreten ve sevdiren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Berna Çelik'e,

Eğitim sürecime katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Nur Bardak'a, Doç. Dr. Derya Soy Buğdaycı'ya, Prof. Dr. Evrim Coşkun'a, Prof. Dr. Fatma Nur Kesiktaş'a, Prof. Dr. Kadriye Öneş'e, Prof. Dr. Nurdan Parker'e, Doç. Dr. İlhan Karacan'a,

Gerek pratik gerek teorik anlamda benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen hastanemizin tüm değerli uzmanlarına özellikle de EMG hakkında bilgilerini esirgemeyen Uz.Dr.Özgül Esen Öre ve Uz.Dr.Betül Yavuz Keleş ile Diabetes Mellitus hakkında bilgilerini esirgemeyen Uz.Dr.Hacer Şişik'e, Enes Türkyolu arkadaşım ile asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan çok büyük keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine, fizyoterapistlerine ve tüm çalışanlarına,

İlköğretimden üniversiteye kadar olan eğitim hayatımda üzerimde emeği olan bütün değerli hocalarıma,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili annem, babam ve kardeşlerime

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Ömer Al

İstanbul 2022

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	v
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. DİYABETES MELLİTUS	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Klinik.....	6
2.1.4. Tanı.....	6
2.1.5. Sınıflama	7
2.1.5.1. Tip 1 DM.....	8
2.1.5.2. Tip 2 DM.....	9
2.1.6. Komplikasyonlar.....	10
2.1.6.1. Akut Komplikasyonlar	10
2.1.6.1.1. Diyabetik Ketoasidoz.....	10
2.1.6.1.2. Hiperglisemik Hiperozmolar Durum	11
2.1.6.1.3. Laktik Asidoz	11
2.1.6.1.4. Hipoglisemi	11
2.1.6.2. Kronik Komplikasyonlar	12
2.1.6.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar.....	12
2.1.6.2.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	12
2.1.6.2.1.2. Periferik Arter Hastalığı.....	13
2.1.6.2.1.3. Serebrovasküler Hastalık	13
2.1.6.2.2. Mikrovasküler Komplikasyonlar.....	14
2.1.6.2.2.1. Nöropati	14
2.1.6.2.2.1.1. Diyabetik Nöropati Sınıflaması	15

2.1.6.2.2.1.1.1.Distal Simetrik Polinöropati	15
2.1.6.2.2.1.1.2.Diyabetik Radikülopleksus Nöropatisi(DRPN):.....	20
2.1.6.2.2.1.1.3.Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Nöropati(CIDP):.....	22
2.1.6.2.2.1.1.4.Akut Ağrılı Diyabetik Nöropati(İnce Lif Nöropatisi)	22
2.1.6.2.2.1.1.5. Diyabetik Fokal Periferal Nöropati:.....	24
2.1.6.2.2.2.Retinopati	25
2.1.6.2.2.3.Nefropati.....	25
2.1.6.2.3.Diğer Komplikasyonlar	26
2.1.7.Tedavi.....	26
2.1.7.1.	27
2.1.7.2.Nöropatik Ağrı Tedavisi.....	28
2.1.8.Diyabetik Nöropatide Kullanılan Tanısal Yöntemler:	31
2.1.8.1. Standart Elektromiyografi(EMG) Yöntemleri:.....	31
2.1.8.1.1.Motor Sinir İletim Çalışmaları	31
2.1.8.1.2.Duyusal Sinir İletim Çalışmaları.....	31
2.1.8.1.3.Geç Yanıtlar	31
2.1.8.1.4.İğne EMG.....	32
2.1.8.2.Kantitatif Duyusal Testler.....	32
2.1.8.2.1.Termal Eşik.....	32
2.1.8.2.2.Ağrı ile ilişkili Uyandırılmış Potansiyeller	33
2.1.8.2.3.Sinir Akson Refleksi/Flare Yanıtı:	33
2.1.8.3.Sudomotor Disfonksiyon ile İlişki Testler:.....	33
2.1.8.3.1.Sempatik Deri Yanıtı (SDY):	33
2.1.8.3.2.Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi	35
2.1.8.3.3.Neuropad Test:	35
2.1.8.3.4.Sudomotor İnervasyon	36
2.1.8.4.Kardiyovasküler Otonomik Testler:	36
2.1.8.5.Kutanöz Sessiz Periyot (KSP)	38
2.1.8.6. Deri Biyopsisi:.....	39
2.1.8.7.Sinir Biyopsisi:	40
2.1.8.8.Korneal Konfokal(Eş odaklı) Mikroskopi	41
2.2. D VİTAMİNİ.....	41
2.2.1. D vitamini ve Tip 2 DM.....	43
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	45

3.1. Hasta Seçimi	45
3.1.1. Dahil edilme kriterleri	45
3.1.2. Hariç tutma kriterleri	45
3.2. Çalışma metodu	46
3.2.1.Vitamin D Değerinin Ölçümü	47
3.2.2.DN4 ve VAS Ölçekleri Değerlendirmesi.....	47
3.2.2.1.DN4	47
3.2.2.2.VAS.....	48
3.2.3.Elektrofizyolojik Çalışmalar	48
3.2.3.1.Sinir İleti Çalışmaları.....	48
3.2.3.2.Sempatik Deri Yanıtı.....	49
3.3. İstatistiksel analiz	51
3.4. Çıkar çatışması	51
3.5 Etik kurul onayı.....	51
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR.....	71
7. KAYNAKLAR	72
8. EKLER.....	91
EK 1: DN4 ANKETİ.....	91
EK 1: VİSUAL ANALOG SKALA(VAS)	92
9. ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR LİSTESİ

APG:	Açlık plazma glukozu
BAG:	Bozulmuş açlık glukozu
BGT:	Bozulmuş glukoz toleransı
CIDP:	Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy
DM:	Diabetes mellitus
DKA:	Diyabetik ketoasidoz
DN4:	Douleur neuropathique 4 questions
DPN:	Diyabetik polinöropati
DRPN:	Diyabetik radikülopleksus nöropati
DSPN:	Distal simetrik polinöropati
EMG:	Elektromiyografi
FGF23:	Fibroblast growth factor 23
GABA:	Gaba amino bütirik asit
HHD:	Hiperglisemik hiperosmolar durum
İLN:	İnce lif nöropatisi
KAH:	Koroner arter hastalığı
KSP:	Kutanöz sessiz periyot
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDI:	Laser doppler image
LADA:	Latent autoimmune diabetes in adults
LANSS:	Leeds assesment of neuropathic symptoms and signs
Mİ:	Miyokard infarktüsü
NDS:	Neuropathy disability score

Nrf2: Nuclear factor erythroid 2 related factor 2

PG: Postprandial glukoz

PNP:Polinöropati

PTH: Paratiroid hormon

ROS: Reactive oxygen species

RRIV: R-R interval değışkenliği

SDY: Sempatik deri yanıtı

TENS: Transcutaneous electrical nerve stimulation

TRPV1: Transient receptor potential cation channel subfamily V member 1

VAS: Vizüel analog skala

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo-1: Dünya Sağlık Örgütü Global Ölüm Nedenleri.....	5
Tablo-2: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri	7
Tablo-3: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	8
Tablo-4: Nöropatik Ağrıda Farmakoterapi.....	29
Tablo-5: Tanımlayıcı Değişkenlerin Nöropatik Ağrı (DN4) ile Karşılaştırmaları.....	52
Tablo-6: Sağlık Durumuna İlişkin Değişkenlerin Nöropatik Ağrı (DN4) Değişkeni ile Karşılaştırmaları.....	53
Tablo-7: Sağlık Durumuna İlişkin Değişkenlerin VAS Değişkeni ile Karşılaştırmaları	54
Tablo-8: Kan Değerleri ve Çeşitli Değişkenlerin Nöropatik Ağrı (DN4) Açısından Karşılaştırmaları.....	55
Tablo-9: Kan Değerleri ve Çeşitli Değişkenlerin VAS ile Korelasyon Analizi.....	57
Tablo-10: Vitamin D ile Nöropatik Ağrı (DN4) ve VAS Karşılaştırması.....	58
Tablo-11: Vitamin D ile Kan Değerleri ve Çeşitli Değişkenlerin Korelasyon Analizi.....	58
Tablo-12: Elektrofizyolojik Testlerin Nöropatik Ağrı (DN4) ile Karşılaştırılması..	59
Tablo-13: Elektrofizyolojik testler ile Çeşitli Değişkenlerin Korelasyon Analizi...	61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil-1: DM Tedavi Algoritması	27
Şekil-2: Sempatik Deri Yanıtı Çalışması.....	50



ÖZET

TİP 2 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA VİTAMİN D DÜZEYİNİN NÖROPATİK AĞRI VE ELEKTROFİZYOLOJİK ÇALIŞMALARLA İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Tip 2 Diyabetes Mellituslu(DM) hastalardaki Vitamin D düzeyinin nöropatik ağrı ve elektrofizyolojik çalışmalarla korelasyonunu değerlendirmektir. Ayrıca çalışmamızda, Tip 2 DM’li hastalarda Vitamin D düzeyiyle sempatik deri yanıtı arasındaki korelasyonu incelemek de amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel klinik araştırma olarak tasarlanan çalışma için 1 Mayıs 2020 tarihi ile 1 Mayıs 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi polikliniklerine başvuran polikliniklerimizdeki klinik değerlendirme ile polinöropati ön tanısı konulan ve laboratuvar tetkikleri aynı gün içerisinde istenip yönlendirilen hastalar değerlendirildi. Çalışmaya katılım şartlarını karşılayan ve kontrendike durumu olmayan 36 gönüllü hasta ardışık olarak seçildi. Hastaların demografik verileri, tıbbi öyküleri ve laboratuvar sonuçları dosyalarına eklendi. Hastalarda DN4(Douleur Neuropathique en 4 questions) ve VAS(Vizuel Analog Skala) ölçekleri ile değerlendirme sonrası standart elektrofizyolojik yöntemler çalışılıp, hastanın sağ üst ve alt ekstremitelerinden sempatik deri yanıtları ölçüldü. İstatistiksel analiz kısmında nöropatik ağrısı olanlar ile olmayanlar şeklinde hastalar ikiye bölündü. Vitamin D düzeyiyle nöropatik ağrı ve elektrofizyolojik testler arasındaki ilişkiye bakıldı.

Bulgular: Hastaların Vitamin D ile Nöropatik ağrı (DN4) ve VAS değişkenleri ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Sağ Tibial F yanıtı ile Vitamin D negatif yönde zayıf düzeyde; Sol Peroneal Latans ile Vitamin D arasında pozitif yönde ve zayıf bir ilişki saptandı ($p<0,05$). Hastaların Vitamin D düzeyi ortalamaları $19,39\pm 8,73$ idi. Çalışmamızda birçok sinir ileti çalışmasını, Tip 2 DM süresi, HgA1C ve açlık glukoz değerlerinin ileri derecede anlamlı düzeyde etkilediğini saptadık. Ayrıca çalışmamızda, sempatik deri yanıtı parametreleri ile Vitamin D ve DN4 arasında korelasyon saptayamadık fakat diyabet parametreleri (Tip 2 DM süresi, HgA1C, açlık glukoz) ve VAS’la arasında korelasyon saptadık.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamıza katılan hastaların Vitamin D düzeyinin düşük olması ve hastalardaki oturmuş diyabet tablosu nedeniyle Vitamin D düzeyinin elektrofizyolojik çalışmalara etkisi yetersiz kalmıştır. Farklı metodolojik çalışmalarda ve katılımcılarda Vitamin D'nin etkisinin daha iyi gösterilebileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, vitamin d, nöropatik ağrı, elektromiyografi



ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF VITAMIN D LEVEL WITH NEUROPATHIC PAIN AND ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDIES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Aim: The aim of this study is to evaluate the correlation of Vitamin D level with neuropathic pain and electrophysiological studies in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (DM). In addition, our study also aimed to examine the correlation between Vitamin D level and sympathetic skin response in patients with Type 2 DM.

Materials and Methods: For the study, which was designed as a cross-sectional clinical research, patients who applied to the outpatient clinics of Health Sciences University Istanbul Physical Therapy Rehabilitation Health Application and Research Center between May 1, 2020 and May 1, 2021, who were prediagnosed with polyneuropathy and whose laboratory tests were requested and referred within the same day, were evaluated. Thirty-six volunteer patients who met the conditions of participation in the study and had no contraindications were selected consecutively. Demographic data, medical histories and laboratory results of the patients were added to their files. After the evaluation with DN4(Douleur Neuropathique en 4 questions) and VAS (Visual Analogue Scale) scales, standard electrophysiological methods were studied and sympathetic skin responses were measured from the right upper and lower extremities of the patients. In the statistical analysis part, the patients were divided into those with neuropathic pain and those without. The relationship between vitamin D level and neuropathic pain and electrophysiological tests was evaluated.

Results: No statistically significant difference was found when the patients were compared with Vitamin D and Neuropathic pain (DN4) and VAS variables ($p>0.05$). Right Tibial F response and Vitamin D are weak in the negative direction; There was a positive and weak correlation between Left Peroneal Latency and Vitamin D ($p<0.05$). The mean Vitamin D level of the patients was 19.39 ± 8.73 . In our study, we found that many nerve conduction studies were significantly affected by Type 2 DM duration, HgA1C and fasting glucose values. In addition, in our study, we could not detect a correlation between sympathetic skin response

parameters and Vitamin D and DN4, but we found a correlation between diabetes parameters (Type 2 DM duration, HgA1C, fasting glucose) and VAS.

Conclusion: As a result, the effect of Vitamin D level on electrophysiological studies was insufficient due to the low level of Vitamin D in the patients participating in our study and the established diabetes picture in the patients. We think that the effect of Vitamin D can be better demonstrated in different methodological studies and participants.

Key Words: Diabetes mellitus, vitamin d, neuralgia, electromyography



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, tüm dünyada endokrin hastalıklar açısından en sık görülen, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarında bozulmalar ve bunlara eşlik eden klinik ve laboratuvar bulgularıyla karakterize kronik bir hastalıktır. Giderek sayısı artan diyabet ve diyabete ait komplikasyonların yönetimi büyük önem arz etmektedir. Bu açıdan incelendiğinde diyabetin en sık komplikasyonu olan diyabetik nöropatinin, hastalarda mortalite ve morbidite açısından en fazla risk artışına neden olduğu ve diyabetik hastaların tedavisi açısından büyük bir ekonomik külfet oluşturduğu bilinmektedir (1, 2).

Diyabetik nöropatinin ağrı yönetimi, kan şekeri regülasyonun düzenlenmesi ve kardiyovasküler risk faktörlerini düzeltmenin yanı sıra, daha çok hastalığın semptomlarını tedavi etmeye odaklanmıştır. Semptomları azaltmak için daha çok trisiklik antidepressan, antikonvülzan ve kapsaisin kullanımı ve gerekirse opiyatların eklenmesi önerilmiştir. Antidepressanlar ve antikonvülzanlar, diyabetik nöropatinin semptomlarını hafifletmek için en sık kullanılan ajanlardır(3).

Birçok gözlemsel çalışma, D vitamini seviyeleri ile diyabetik periferik nöropati arasında ters bir ilişki olduğunu ortaya koymuş ve ayrıca D vitamini düzeylerinin ağrılı diyabetik periferik nöropatisi olanlarda, ağrısız olanlara göre daha düşük olduğunu göstermiştir(4). D vitaminini güçlü bir analjezik olarak kabul eden klinik çalışmalar, yüksek dozda intramüsküler D vitaminin ağrıyı hafiflettiğini göstermiştir(5). Oral olarak kullanılan D vitamini, diyabetik ayak ve ülserlerde yara iyileşmesini iyileştirme etkisine ek olarak sinir fonksiyonunu da iyileştirdiği gözlemlenmiştir(6). D vitamininin, nörotrofin seviyesini (nöronların hayatta kalmasını, gelişmesini ve işlevini indükleyen proteinler) ve nöronal kalsiyum homeostazını düzenlediği için nöroprotektif bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur(7).

Farklı patolojik mekanizmalar (metabolik, iskemik, immünolojik ve kompresif) ile diyabetik nöropatide farklı sinir türleri zarar görmektedir. Anatomik dağılımlarına (proksimal veya distal, simetrik veya asimetrik, fokal veya multifokal veya diffüz), klinik seyrine (akut, subakut veya kronik), karakteristik özelliklerine (ağrılı veya ağrısız, duyuşsal, motor veya otonomik

tutulum) veya patofizyolojisine göre sınıflamalar yapılmıştır. Genel olarak değerlendirildiğinde ise ilk başta ince sinir liflerinin etkilendiği, daha sonra kalın sinir liflerinin tutulumunun belirgin şekilde olduğu düşünülmektedir(8). Diyabetin neden olduğu ağrı-ısı duyusundaki farklılıklar, distezi, allodini, hiperaljezi gibi bulguların eşlik ettiği ince lif nöropatisinin erken dönemde saptanması açısından yapılacak olan tanısal testler bu sebeple büyük önem arz etmektedir.

İnce lif nöropatisinin incelenmesinde birçok farklı yöntem belirtilmiştir. Bunlardan bazıları periferik nöropatilerde otonomik fonksiyonun değerlendirilmesi adına uzun yıllardır kullanılmakta olan R-R interval değişkenliği ve sempatik deri yanıtı (SDY) çalışmalarıdır(9). Bu testlerden herhangi birinin diğerine üstünlüğüne dair kesin bir kanıt yoktur. Bu testlerden R-R interval değişkenliği kardiyovagal fonksiyonun incelenmesinde, SDY ise sudomotor liflerin değerlendirilmesinde yardımcıdır. Kullanılan diğer bir yöntem olan kutanöz sessiz periyot (KSP), derideki duyusal bir sinirin şiddetli uyarımının ardından istemli kasılmada ortaya çıkan kısa süreli duraklamadan meydana gelmektedir. KSP süresindeki kısalma ve latansındaki uzamanın, ince lif nöropatisi varlığı açısından anlamlı olabileceği yönünde fikir sunan çalışmalar vardır (10-12).

Bu çalışmadaki amaçlarımız, Tip 2 Diyabetes Mellituslu(DM) hastalardaki Vitamin D düzeyinin nöropatik ağrıyla ilişkisini ve elektrofizyolojik çalışmalarla korelasyonunu değerlendirmektir. Çalışmamız Tip 2 DM'li hastalarda Vitamin D düzeyiyle SDY arasındaki korelasyonu inceleyen ilk çalışma olması bakımından önem arz etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Diyabetes Mellitus, vücutta insülinin hiç üretilmediği, yetersiz üretildiği veya üretilen insülinin etkin bir şekilde kullanılmadığı durumlarda organizmanın karbonhidrat, protein ve yağlardan yeterli seviyede yararlanamadığı, kronik bir metabolizma hastalığıdır(13).

Kronik ve progresif seyirli bir hastalık olan DM birçok organ ve sistemi etkilenmesine sebep olmaktadır. Akut evrede diyabetik ketoasidoz, hiperozmolar hiperglisemik durum ile ciddi hipoglisemi ve nöroglükopeni gibi hayatı tehdit eden problemlere sebep olan DM, kronik evrede mikro ve/veya makrovasküler komplikasyonlar ile retinal, renal, nöral, kardiyovasküler hastalıklara neden olan ciddi bir morbidite ve mortalite sebebidir(14).

DM için fazla miktarda idrar yapılan ve idrar yolu ile şeker kaybedilen bir hastalık tanımı, ilk kez İsa'dan önce 1500'lü yıllarda Mısır el yazmalarında bahsedilmiştir. Daha sonraları “ballı idrar” (madhumeha) ismini Hintli tabipler diyabetik hastaların şekerli idrarının karıncaları çekmesinden dolayı hastalığa vermişlerdir. İsa'dan 200 yıl sonra Kapadokyalı Areateus tarafından hastalığa “Diabetes” ismi verilirken, “tatlı” veya “ballı” anlamlarına gelen “Mellitus” kelimesi ise William Cullen tarafından 1700'lü yıllarda eklenmiştir(15).

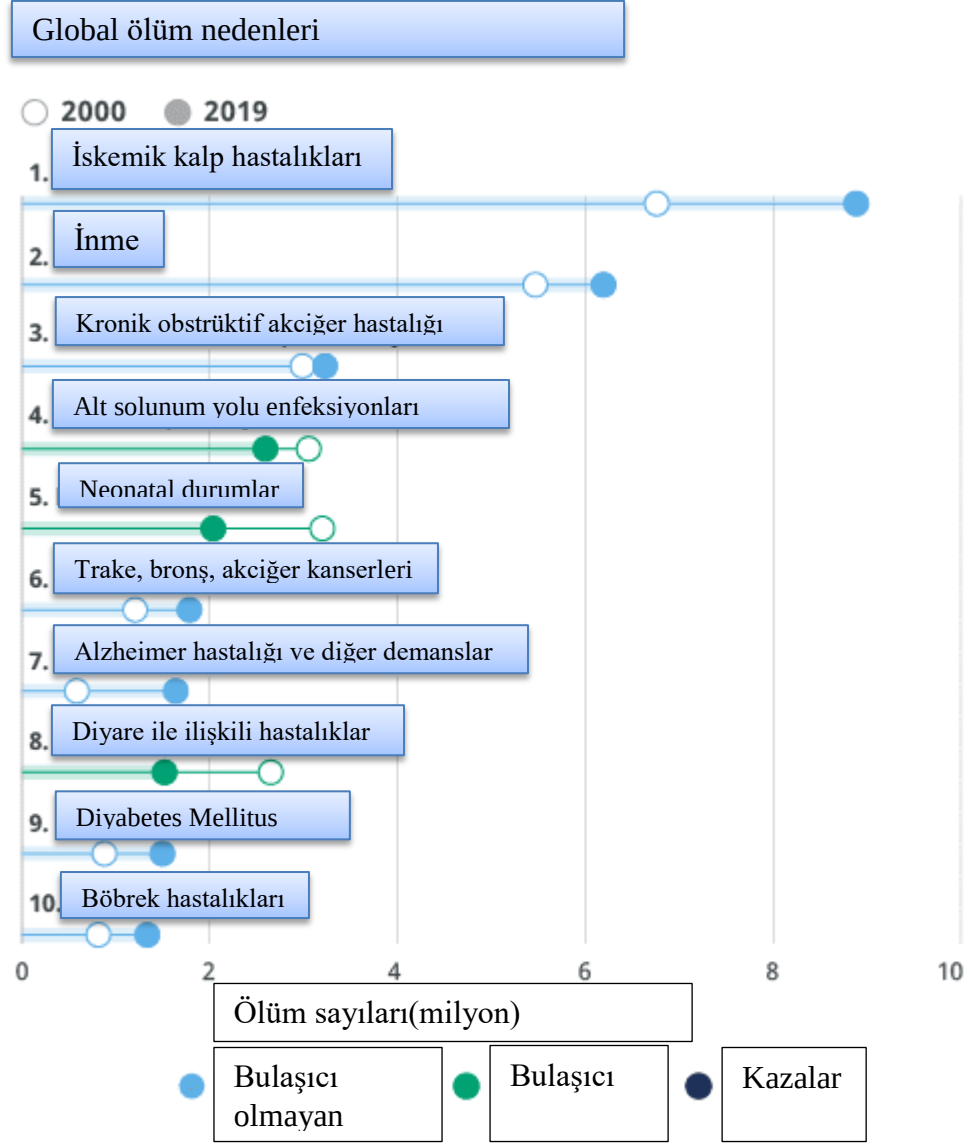
1815 yılında Chevreul idrardaki bu şekerin glukoz olduğunu tanımlamıştır. Paul Langerhans, yine 19.yüzyılda “Langerhans adacıkları” hücrelerini tanımlamış ve V.Mering Minkowski pankreatektomi sonrası diyabetin meydana geldiğini göstermiştir. 1922'de insülini bularak DM hastalığının tedavisi ile ilgili yeni bir gelişmeye Banting ve Best isimli iki bilim adamı imza atmışlardır(16). Başlarda inek ve domuz pankreasından elde edilen insülin, ilk biyosentetik insan insülini olarak 1981 yılında Arthur D. Riggs tarafından bakterilerde üretildi(17). İlk pankreas transplantasyonu

20.yüzyılın ikinci yarısında denenmiş olup günümüzde diyabet tedavi ve izlemine dair güncel cerrahi ve gen terapisi araştırmaları halen devam etmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Yol açtığı morbidite ve mortaliteleri nedenleriyle diyabet, bugün dünyada önemli sağlık problemlerinden birini oluşturmaya başlamıştır. Dünyada 463 milyon insanın diyabetli olduğu ve bu sayının 2030'da 578 milyona, 2045 yılına kadar 700 milyona ulaşacağı ve 20-79 yaşları arasındaki 4 milyondan fazla insanın diyabete bağlı nedenlerden öleceği Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun 2019 yılı verilerine göre öngörülmektedir(18). Dünyadaki nüfus artışı, yaşlanma, şehir hayatının getirmiş olduğu yaşam tarzı değişiklikleri sebebiyle obezite ve fiziksel inaktivitenin artması bu vaziyetin başlıca nedenleri olduğu düşünülebilir. 1997-1998 seneleri arasında Tip 2 diyabet prevalansı, ülkemizde yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans (TURDEP-I) çalışmasının sonuçlarına göre %7,2'dir. Tip 2 diyabet sıklığının 2013 senesinde yapılan TURDEP-II çalışmasında önemli derecede arttığı ve %13,7'ye ulaştığı, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) sıklığının ise %6,7 olduğu görülmüştür(19, 20).Dünya Sağlık Örgütü'ne göre global ölüm nedenleri arasında sırasıyla iskemik kalp hastalığı, inme, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), alt solunum yolu enfeksiyonları, yenidoğan koşulları, trakea-bronş-akciğer kanserleri, Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar ve diyare ile bağlantılı hastalıklardan sonra 9.sırada DM yer almaktadır (Tablo 1) (21).

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Global Ölüm Nedenleri (21)



Source: WHO Global Health Estimates.

2.1.3. Klinik

Poliüri (sık ve çok miktarda idrara çıkma), polidipsi (susama hissinde artış ve çok su içme), polifaji (iştah artışı) veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüri (gece idrara çıkma), bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları, kaşıntı ile veya asemptomatik olarak diyabetik hastalar polikliniklere başvurabilirler(14).

2.1.4. Tanı

Plazma glukoz düzeyinin açken 100 mg/dL'nin altında, tokken ise 140 mg/dL'nin altında olması gerekir. Yemekten sonra ikinci saatte, tokluk plazma glukoz düzeyi ölçülür. Bozulmuş açlık glukozu (BAG) eğer hastanın ölçülen açlık plazma glukoz seviyesi 126-140 mg/dL arasında ise, bozulmuş glukoz toleransı (BGT) eğer tokluk plazma glukoz seviyesi 140-200 mg/dL arasında ise denilir. DM tanısı, HbA1c > %6,4 ise veya tekrarlayan testlerde açlık >126mg/dL ve tokluk >200mg/dL ölçülmesi halinde, semptomatik olan hastalarda 1 kez plazma glukoz seviyesinin yüksek saptanması ile konulur(22). BAG veya BGT olan hastalarda oral glukoz toleras testi yapılabilir fakat rutin tanı testi değildir(22)(Tablo 2). Çok ağır diyabet şikayetlerinin bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, aynı veya farklı bir yöntemle doğrulanması gerekmektedir. Diyabet tanısı, eğer başlangıçta iki farklı test yapılmış ve test sonuçları uyumsuz ise sonucu eşik değerin üstünde çıkan test tekrarlanmalı ve sonuç yine aynı şekilde diagnostik ise konulmalıdır (14). BAG ve BGT'nin her ikisine de sahip olan kişilerin yaklaşık %25'i üç ila beş yıl içinde tip 2 diyabet tanısı almaktadır(23).

Tablo 2. Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri*(14)

	Aşikâr DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥%6,5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6.4 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikâr DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, PG: Plazma glukozu APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi,

A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

2.1.5.Sınıflama

DM hiperglisemi patogeneziğine göre üçü primer biri sekonder olmak üzere genel itibariyle 4 sınıfa ayrılmaktadır. Tip 1 diyabet, Tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet primer olarak; diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri ise sekonder diyabet türleri olarak sınıflandırılmaktadır(24)(Tablo 3).

Tablo 3. Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması(14)

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır)
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur)
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) (MODY (maturity-onset diabetes of the young)) B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları D. Endokrinopatiler E. İlaç veya kimyasal ajanlar F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar H. Enfeksiyonlar

2.1.5.1. Tip 1 DM

Tip 1 DM tüm diyabet vakalarının %5-10'unu oluşturur. Otoimmün (Tip 1A) DM'nin mutlak insülin eksikliği ile seyreden formu olup hastaların %90'ında görülür, non-otoimmün (Tip 1B) ise hastaların %10'unda görülüp beta hücre yıkımı söz konusudur. Bazı genlerin, otoimmüniteyi tetikleyecek virüslerin, toksinlerin ve emosyonel stres gibi çevresel tetikleyici faktörlerin Tip 1 DM'li hastaların çoğunda görülen otoimmün tipte diyabete sebep olduğu düşünülmektedir. Diyabetin klinik semptomları, otoimmünitenin uyarılmasıyla başlayan ilerleyici β -hücre hasarı sonucu β -hücre rezervi %80-90 oranında azaldığında ortaya çıkar. Otoimmünite dışındaki bazı sebeplere bağlı mutlak insülin eksikliği, hastalığın az sayıda kısmını oluşturan non-otoimmün tipte gelişir (14).

Klinik herhangi bir yaşta ortaya çıkabilse de okul öncesi, puberte ve geç adolesan dönem olmak üzere 3 dönemde pik yapan Tip 1 DM genellikle 30 yaş öncesinde görülür. Hastaların %25'i diyabetik ketoasidoz tablosu ile acil servise başvurur ve hiperglisemi semptom ve bulguları aniden ortaya çıkar. Bazen ağır hiperglisemi veya ketoasidoz tablosunun yıllarca görülmemesi, erişkinlerde çok yavaş ilerleyen beta hücre harabiyeti nedeniyle olabilir ve bu hastalar Tip 1 DM olup LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) olarak isimlendirilirler. Obez olmayan, 40 yaşın altında, ailesinde diyabet öyküsü olmayan hastalarda düşünülmesi gereken LADA olarak sınıflanan bu formdur (14, 25, 26).

2.1.5.2. Tip 2 DM

Tip 2 DM, erişkinlerde en sık görülen diyabet formu olup tüm diyabetli hastaların yaklaşık %85-90'lık bölümünü oluşturur. Genetik yatkınlık, 30 yaş sonrasında ortaya çıkan bu formda önemli bir rol oynar. İleri yaşta DM tanısı alan bireylerin %35'inin iki ebeveynden birinde, %3.6'sında ise her iki ebeveynde DM tanısı olduğu ebeveynlerde Tip 2 DM prevalansını ortaya koyan bir çalışmada rapor edilmiştir (27).

İnsülin direnci ve insülin sekresyonunda azalma Tip 2 DM patofizyolojisinin temelinde yer almaktadır. İnsülin duyarlılığında değişiklik olan vücudun, insüline yanıt verme yeteneğindeki bozukluk ise bunlardan en erken saptananıdır. İnsüline cevapta bozulma sonrası insülinin glukozun periferik dokular olan kas doku ve yağ dokusunda hücre içine alınmasını sağlama ve enerji kaynağı olarak kullanılması, glukoz üretimini karaciğerde baskılama gibi etkilerine direnç gelişir (28). Pankreastan insülin sekresyonunun artmasına direnç sonucunda insülinin azalan etkisi yol açar ve kompanse hiperinsülinemi meydana gelir. Bu sayede glukoz seviyesi normal sınırlarda kalır ama beta hücrelerinin işlevselliği zamanla azalır ve bozulmuş glukoz toleransı sonrasında aşikâr diyabet meydana gelir (29). Diyabetin en fazla görülen semptomları hiperglisemiye bağlı oluşan semptomlardır. Kan glukoz seviyesinin 170 mg/dl olan renal eşiği geçmesi ile glukozüri oluşur ve osmotik diürez ile poliüri, noktüri meydana gelir. Ağız kuruluğu ve

polidipsi de bunların sonucunda gelişen hipovolemiye bağlıdır. El ve ayaklarda karıncalanma, sık mantar enfeksiyonları, yara iyileşmesinde gecikme, bulanık görme ve kilo kaybı gibi durumlar, hipergliseminin yol açtığı diğer semptomlardır ve çoğu zaman hastalar bu semptomları önemsemez ve kan glukoz seviyesi yüksekliği tespit edildikten sonra farkına varmaktadır (28).Tip 2 DM riskini, glisemik indeksi yüksek ve satüre yağdan zengin beslenme şekli, sedanter yaşam, vücut yağının dağılımı, visseral yağlanma artışı (bel çevresi veya bel kalça oranı ile değerlendirilir) artırmaktadır. Obezite, özellikle genç ve orta yaşlarda pankreatik beta hücrelerin glukozu olan duyarlılığının azalmasına ve periferik dokularda insülin ilişkili glukoz alımına direnç oluşmasına sebep olur. Obezitenin insülin direncini arttırmasının patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olsa da Tip 2 diyabet için önde gelen risk faktörlerinden biridir (30).

2.1.6.Komplikasyonlar

Diyabet sadece bir hastalık değil aynı zamanda son ortak yolu olan hipergliseminin birbirinden farklı metabolik bozukluklara sebep olduğu bir hastalıklar grubudur. DM’li kişilerde mortalitenin artması ve genel olarak hayat kalitesinin düşmesine sebep olan bu komplikasyonlar akut ve kronik komplikasyonlar olarak iki alt gruba ayrılır (31).

2.1.6.1. Akut Komplikasyonlar

Akut komplikasyonları oluşturan diyabetik ketoasidoz (DKA), hiperglisemik hiperozmolar durum (HHD), laktik asidoz ve hipoglisemi diyabetin büyük ölçüde önlenabilir fakat yine de diyabetli bireylerde yüksek morbidite ve mortaliteden sorumludurlar(32).

2.1.6.1.1. Diyabetik Ketoasidoz

İnsülinin mutlak eksikliği nedeniyle lipolizin baskılanamaması sonucu ketonemi ve ketonüri oluşumuna sebep olan ve hayatı tehdit eden DKA metabolik bir bozukluktur. %20-25 vakada yeni başlayan Tip 1 DM hazırlayıcı faktördür, tip 1 DM’li hastalar DKA’ya daha yatkındır. Tip 2 DM hastalarında da DKA görülebilir. Özellikle Tip 2 DM’ye ciddi

enfeksiyon, travma, kardiyovasküler aciller gibi katabolik strese yol açan durumlar eşlik ederse görülür (33). Bulantı, kusma, halsizlik, kilo kaybı, karın ağrısı gibi semptomlar ile başvuran bu hastalarda taşikardi, müköz membranlarda kuruluk, takipne, dehidratasyon, ağızda keton kokusu saptanabilir. Hiperglisemik bir acil olan DKA'nın tedavisinde uygun sıvı tedavisinin başlanması, hipergliseminin ve elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi gerekmektedir. DKA'yı tetikleyen sebep ortadan kaldırılmalı ve diğer eşlik eden komorbiditelerin tedavisi sağlanmalıdır(14).

2.1.6.1.2. Hiperglisemik Hiperozmolar Durum

İnsülin eksikliği ve artan karşıt düzenleyici hormonların rol aldığı, patogenezi olarak DKA ile aynı klinik tabloya neden olan ve dehidratasyonun ön planda olduğu metabolik bozukluktur(34). Keton cisimleri oluşumu gerçekleşmemesi yönünden DKA'dan ayrı olup az miktarda insülin bulunması sebebiyle lipoliz baskılanmıştır. DKA ile karşılaştırıldığında plazma glukoz düzeyi ve ozmolaritesi çok daha yüksek saptanır ve genelde 50 yaşın üzerinde, daha önce tanı almamış Tip 2 diyabetli hastalarda görülür. Tedavi DKA ile benzerlik gösterir ve tedavide replasman sıvısının seçimi ve verilme hızına dikkat edilmelidir(14).

2.1.6.1.3.Laktik Asidoz

Anyon açıklı bir asidoz durumu olup diyabetin diğer akut komplikasyonlarla karşılaştırıldığında nadir görülür ve kandaki laktat konsantrasyonunun artışı ile seyreder. Akut gelişen ağır laktik asidozun prognozu genellikle kötü olup altta yatan kolaylaştırıcı faktörün ortadan kaldırılması gerekir ve yoğun bakım servislerinde tedavi edilmelidir (14).

2.1.6.1.4.Hipoglisemi

Hipoglisemi, kanda glukoz seviyesinin normal değerlerden düşük olmasına verilen isimdir. Hipoglisemi kabul edilen kan şekeri eşik değeri, diyabetik ve non diyabetik bireylerde farklılık göstermektedir. Diyabeti olmayan bireylerde hipoglisemi tanısı 'Whipple triadı' ile konulur. Whipple triadı plazma glukoz seviyesinin 50 mg/dL den düşük olması,

kan şekeri düşüklüğü ile uyumlu semptomlar ve kan şekeri düşüklüğü tedavi edildiğinde bulguların ortadan kaybolmasıdır. Diyabeti olan hastalarda ise özellikle glisemik kontrolün bozuk olduğu, uzun süreli hiperglisemik kalmaya bağlı 50 mg/dL nin altına inmeyen plazma glukoz düzeylerinde de semptomların hissedilmesi durumlarında tedavi ihtiyacı söz konusu olabilir. Bu nedenle Amerikan Endokrin Cemiyeti hipoglisemi sınırını 70 mg/dL'nin altı olarak diyabetli hastalar için kabul etmektedir(14). İnsidansı diyabet süresiyle artmakta olan iatrogenik hipoglisemi hastalarda daha sık görülür. Morbidite ve potansiyel mortalite riskini, sempatoadrenal aktivite artışına bağlı oluşan hipoglisemiden farkında olmama durumu ve hipoglisemi ilişkili otonomik fonksiyon bozukluğu önemli ölçüde artırır(35).

2.1.6.2. Kronik Komplikasyonlar

2.1.6.2.1. Makrovasküler Komplikasyonlar

2.1.6.2.1.1. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar DM'li bireylerde en yaygın ölüm nedeni olup DM kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü oluşturur. Koroner Arter Hastalığı (KAH), periferik vasküler hastalık ve karotis arter hastalığı diyabetin süresinin artmasıyla daha yaygın hale gelmektedir (36). DM'de kardiyovasküler hastalıklar en yaygın olarak periferik arter hastalığı %16,2 ve kalp yetmezliği %14,1 olarak kendini gösterir, bunu stabil anjina ve ölümcül olmayan Myokard İnfarktüsleri (Mİ) izlemektedir (37). Kardiyovasküler etiyolojilerden kaynaklanan ölüm oranları, Mİ sonrası mortalite oranı, iskemik kalp hastalığı riski diyabeti olan bireylerde diyabeti olmayan bireyler ile karşılaştırıldığında daha fazladır. Diyabetin kardiyovasküler hastalık risk eşdeğeri olarak kabul edilip edilemeyeceği hâlâ tartışma konusu olup diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında güçlü bir ilişki izlenmektedir(36).

Diyabet hastalarının kalp dokusundaki glikoliz ile glukoz oksidasyonunun stimülasyonunda primer bir bozukluk vardır (38).

Ayrıca diyabetik kardiyomiyopatinin gelişiminde miyokardiyal fibrozis, metabolik bozukluklar, küçük damar hastalığı, otonomik disfonksiyon ve insülin direnci gibi multifaktoriyel süreçlerin yer alması olasıdır(39). DM'nin önemli komplikasyonlarından biri de bu patolojilerden biri olan kardiyak otonom nöropatidir. Nörohumoral regülasyon bozukluklarına neden olmasının sebebi kardiyovasküler sistemin periferik otonomik liflerinin (sempatik ve parasempatik) etkilenmesidir. Kardiyovasküler sistemin yapısının 3 temel fonksiyonunu sempatik-vagal denge (hem tonik hem de fazik) modüle eder. Bu dengenin düzenlediği fonksiyonlar: Mikrosirkülasyon (total periferik direnç), sinüs düğümü (kalp hızı) ve ventriküller (sistol sonu ve diyastol sonu hacimler) olarak söylenebilir. Sempatik ve vagal tonus arasındaki etkileşim yoluyla otonom sinir sistemi, kardiyovasküler sistemin dinamiklerinin modülasyonunda kilit bir rol alır ve fizyolojik koşullarda negatif feedback yapar(40).

2.1.6.2.1.2. Periferik Arter Hastalığı

Periferik arter hastalığı, DM'si olan hastalarda sık görülen makrovasküler komplikasyonlardan biridir ve hem kardiyovasküler hastalıklar hem de serebrovasküler iskemik olayların bağımsız bir prediktörüdür. Periferik arter hastalığı gelişiminde rol oynayan ve majör risk faktörü kabul edilen sigara, obezite, yüksek kan basıncı, hiperkolesterolemi, yaş ve aile öyküsüdür. Diyabeti olmayan kişilerle karşılaştırıldığında DM'si olan hastalarda tibial ve peroneal arterler gibi distal alt ekstremitte arterleri periferik arter hastalıklarından daha çok etkilenir ve hastalık daha hızlı ilerleme gösterir(41). Çok sayıda çalışma, hastalığın patofizyolojisinde hipergliseminin neden olduğu oksidatif stresin endotel fonksiyonu üzerinde olumsuz etkiler oluşturacak vasküler hasarlara neden olduğu üzerine yapılmaktadır(42).

2.1.6.2.1.3. Serebrovasküler Hastalık

Kardiyovasküler hastalık riskini arttırmanın dışında DM, serebrovasküler hastalıklar için de inme riskini artırmaktadır ve diyabeti

olan hastalarda ayrıca inme sonrası prognoz diyabeti olmayan hastalara göre daha kötü olup morbiditesi de daha fazladır(43, 44).Diyabetes mellitus, kümülatif tekrarlayan inme riskinin majör belirleyicilerinden birisidir(45).

2.1.6.2.2.Mikrovasküler Komplikasyonlar

Genetik predispozan faktörler ve kronik intraselüler hiperglisemi mikrovasküleriteyi etkileyerek çoğunlukla böbreklerde nefropati, sinir sisteminde nöropati ve gözlerde retinopati gibi komplikasyonlara sebep olur.

2.1.6.2.2.1.Nöropati

Diyabetik nöropati, hastanın yaşam kalitesi ve beklentisi üzerine olumsuz etkisi olan bir komplikasyon olup ayak ülserleri, charcot nöroartropatisi ve ayak amputasyonu için majör risk faktörünü oluşturur(46). En sık görülen belirtileri ayaklarda karıncalanma, uyuşma ve ağrı şikâyeti olup kliniğe egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi olarak yansıyan kardiyovasküler otonom nöropati de görülebilir. Bununla birlikte sessiz Mİ ve aritmiye bağlı mortalitede artış bu hastalarda karşılaşılan diğer problemlerdendir (47).

Tip 2 DM'lilerde tanı anında, Tip 1 DM'li hastalarda ise tanıdan 5 yıl sonra, başlayarak yılda bir kez fizik muayenenin yanında nöropati taramasının 10 gramlık monofilaman ve diyapozon gibi klinik testlerle yapılması tavsiye edilmektedir. Diyabetik nöropatinin en sık görülen tipi hastaların yarısına yakınında görülen asemptomatik olan periferik distal polinöropatidir (PNP). Periferik distal PNP, ilerleyici bir klinik tablo gösterebilir. Öykü, fizik muayene ve gerekirse elektrofizyolojik çalışmalar ile tanı doğru bir şekilde konulduktan sonra semptomlara yönelik tedavi yapılması hastanın hayat kalitesini artırır. Otonom ve periferik nöropati riskini azaltan glisemi kontrolü bazı hastalarda nöropati gelişim sürecini yavaşlatırken, ayak bakımı ve yaşam tarzı değişikliklerinin sağlanması diyabetik nöropati için diğer önleyici önlemlerdendir(14, 46).

2.1.6.2.2.1.1.Diyabetik Nöropati Sınıflaması

Diyabet, farklı sinir türlerinin etkilenimi ve farklı patolojik mekanizmalar (iskemik, metabolik,immünolojik ve kompresif) ile geniş bir çerçevede ortaya çıkan dünyadaki en yaygın nöropati sebebidir. Diyabetik nöropati, anatomik dağılımlarına (proksimal veya distal, simetrik veya asimetrik, fokal veya multifokal veya diffüz), klinik seyir (akut, subakut veya kronik), karakteristik özellikler (ağrılı veya ağrısız, duysal, motor veya otonomik tutulum) veya patofizyolojiye göre sınıflandırılmaktadır(48-50)."Tipik" veya "atipik" formlar şeklinde sınıflandırma bunların meydana gelme şekillerine bağlıdır(49). Örnek verecek olursak diyabetik nöropatilerin %75'ini meydana getiren ve en sık şekli olan kronik, distal (uzunluğa bağlı) simetrik polinöropatidir(51). Bu tanımlamadan kaynaklanan herhangi bir varyasyon "atipik" bir form olarak söylenmektedir(52).

Farklı özelliklere göre yapılan sınıflamalar dışında, hastada diyabetik nöropatinin farklı türlerinin birlikte olabileceği akılda tutulmalıdır. Buna göre hastanın muayene bulgularına göre hangi sinir lif hasarının ağırlıklı olarak etkilendiği ve zamansal açıdan durumun akut veya kronik süreçlerle ilişkisi hakkında yorum yapılabileceği akılda tutulmalıdır. İnce sinir liflerinin tutulumunda motor kaybın eşlik etmediği ve derin tendon reflekslerinde hafif azalma, kalın sinir liflerinin hasarında ise büyüklüğüne göre motor kayıp ihtimali ve tendon reflekslerinin kaybının yüksek olduğu görülmektedir. Duyusal semptomların olmaması, proksimal motor nöropatinin ayırıcı tanısında önemlidir.

2.1.6.2.2.1.1.1.Distal Simetrik Polinöropati

Distal simetrik polinöropati(DSPN), tahmini yaşam boyu prevalansı %50'den fazla olup hem tip 1 hem de tip 2 diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonudur(52, 53). Diyabetik DSPN'nin uzun zamandır süregelen hiperglisemiye ikincil geliştiği tahmin edilmekle beraber yeni tanı alan diyabet hastalarının yaklaşık % 20'sinde saptandığı bilinmektedir(48, 54). Diyabet tanısı için tanı kriterlerini karşılamayan ve

yüksek kan glikozuna sahip DSPN saptanmış hasta grubu, prediyabetik nöropati veya bozulmuş glikoz toleransına bağlı olarak değerlendirilmektedir(51).

Kalın lif nöropatisi, kalın miyelinli, hızlı ileten A α / β liflerinin etkilendiği ve duysal ve/veya motor sinir tutulumunun izlendiği durumdur. Diyabetik DSPN'de duysal kayıp çoğunlukla eldiven/çorap tarzı yayılım ile sınırlıdır. Karıncalanma, hafif dokunma duysunda azalma, distal yerleşimli vibrasyon, ayaklarda uyuşma-donukluk hissi, duysal ataksi, ekstremitelere ait normal olmayan refleks bulguları, dokunma-basınç ve eklem pozisyonu duysunda bozulma, sıcak ayakta artmış deri kan akımı kalın sinir liflerinin tutulumuna bağlı görülmektedir(51). Diğer taraftan kalın lif hasarına bağlı duysal şikayetlere genellikle ağrı eşlik etmezken, diyabetik hastaların %20'sinde gözlenen karıncalanma, batma veya yanma benzeri şikayetlerle kendini gösteren persistan nöropatik ağrıdan ince lif hasarının sorumlu olduğu düşünülmektedir (55, 56).

Diyabetik DSPN tanısında, diğer nöropati nedenlerinin dışlanması gerekmekte olup uzunluk bağımlı semptom ve bulgular esastır (51). DSPN sıklıkla retinopati ve nefropati ile birlikte izlenmekte, aynı zamanda bu gruba triopati de denilmektedir. 2009 senesinde diyabetik nöropati üzerine yapılan Toronto Konsensüs Paneli'nde DSPN, olası, muhtemel, kesin ve subklinik olmak üzere 4 kategoride gruplandırılmış ve DSPN ifadesi ile tanı kriterlerine yönelik yenilikler getirilmiştir(54). Buna göre;

- Olası DSPN: Uygun duysal semptom veya bulguların varlığı (distal yerleşimli simetrik olarak duysal azalma veya kesinlikle anormal aşıl refleksi)
- Muhtemel DSPN: Duysal semptom, duysal bulgular ve aşıl refleksinden en az 2 tanesinin anormal olması
- Kesin DSPN: Duysal semptom ve bulguların varlığına eşlik eden anormal sinir iletim çalışmaları

- Subklinik DSPN: Duyusal semptom ve bulgular olmaksızın anormal sinir iletim çalışmaları şeklinde gruplandırılmıştır.

Diyabetin neden olduğu bir diğer DSPN tablosu miyelinli Aδ ve miyelinsiz C liflerinin etkilendiği ince lif nöropatisidir. Klinik açıdan tipik özellikleri distal yerleşimli ağrı şikayetleri ile ağrı-ısı duyusunun muayenesindeki anormal bulgulara ek distezi, hiperaljezi ve allodini izlenmesidir. Hastalarda ayrıca otonomik etkilenim sebebiyle kuru cilt, terlemede azalma, soğuk ayakta cilt kan akımı ve damar çaplarının değişkenliğinde azalma eşlik edebilir. Bu hastalarda genellikle motor güç, vibrasyon, propriosepsiyon ve derin tendon refleksi zarar görmemiştir. Hastalar ağrı hissini genellikle yanma, batma veya bıçak saplanması şeklinde ifade ederler. Klinik ilerledikçe zamanla hipoaljezi meydana gelmektedir. Öncelikli olarak ince sinir liflerinin tutulumunun olduğu DSPN'in teşhisi zor bir durumdur(49). Tanısal yöntemlerden kalın sinir liflerinin tutulumunda kullanılan sinir iletimi çalışmaları, ince sinir liflerinin etkilendiği DSPN tablosunda genellikle normal bulunmaktadır. Tanıya ulaşmak için kullanılacak bazı teknikler arasında sinir biyopsisi (invaziv ve çok iyi uzmanlaşmış kişilerce yapılmalı), intraepidermal sinir lif yoğunluğunun cilt biyopsisi ile ölçümü (minimal invaziv, iyi spesifite ve sensitivite), korneal eşodaklı mikroskopi(ince lif nöropatisi için potansiyel göstergeç), sinir akson refleksi/flare yanıtı (daha fazla bilgi gerektirmekte) bulunmaktadır. Toronto Konsensüs Paneli'nde ince lif nöropatisi(İLN) 3 kategoriye ayrılmıştır(52). Buna göre;

- Olası İLN: Uzunluğa bağımlı semptomlar ve/veya küçük sinir lif hasarının bulguları
- Mümkün İLN: Uzunluğa bağımlı semptomlar, klinik bulgular ve normal sural sinir iletim çalışmaları bulguları
- Kesin İLN: Uzunluk bağımlı semptomların, ince lif hasarı klinik bulgularının varlığı, normal sural sinir iletim çalışması, ayak bileğinde

değişmiş intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ve/veya ayakta anormal kantitatif termal duyuşal eşıği şeklinde sınıflandırılmaktadır.

İnce lif nöropatısı sadece DM tanısı almış hastalar dışında bozulmuş açlık glikozu ve bozulmuş glikoz toleransı tanısı olan hastalarda da gösterilmiştir(57-60). Nöropati ilerlemesi açısından yapılan bir araştırmada bozulmuş glikoz toleransı tanısı alan hastalarda ince sinir liflerinin, diyabetik hastalarda ise kalın sinir liflerinin tutulumunun daha ağırlıklı olduğu gösterilmiştir(61). Bozulmuş glikoz toleransının, diyabet öncülü olabileceği düşünöldüğünde bu bulgular, kan glikoz seviyesinin yüksekliğinin süresi ile periferik nöropati arasında ilişki olduğunu, hastalığın erken döneminde ince sinir liflerinde oluşacak hasara ilerleyen dönemlerde kalın sinir liflerinin eklenebileceğini göstermektedir.

Genel olarak İLN değeriendirildiğinde, genç yaşlarda kalıtsal nedenler ön planda gözlenirken, ileri yaşlarda idiopatik veya edinsel sebepler daha sık izlenmektedir(62). Etiyolojik açıdan incelendiğinde kalıtsal nedenler arasında Fabry hastalığı, herediter duyuşal otonomik nöropati, familyal amiloid nöropati yer alırken, metabolik sebepler arasında DM, bozulmuş glikoz toleransı, üremi, hiperlipidemi, otoimmun-enfeksiyöz nedenler arasında HIV, hepatit C enfeksiyonu, Sjögren sendromu, sarkoidoz, çölyak hastalığı yer almaktadır. Diğer sıkça nedenler paraproteinemiler, paraneoplastik sendrom, beslenme bozuklukları (vitamin B12 eksikliği), alkol-ilaç (anti-retroviral, kemoterapötik ajanlar) kullanımı yer almaktadır (63).

Otonomik nöropati: Diyabetik DSPN'ye çoğunlukla eşlik ettiği gibi nadiren tek başına meydana gelebildiği gösterilmiştir(48) . Otonomik semptom ve defisitler genelde hastalığın geç evrelerine kadar hafif seviyededir ve otonom innervasyonu olan çoğu organı etkilediği gösterilmiştir(64). Buna göre kardiyovasküler (azalmış kalp hızı değışkenliği, egzersiz intoleransı, istirahat taşikardisi, sessiz kalp iskemisi, ortostatik bulgular), gastrointestinal (özofagus disfonksiyonu, gastroparezi, mide bulantısı, diyare / kabızlık), genitoüriner (retrograd boşalma, erektil disfonksiyon, azaltılmış vajinal lubrikasyon, nörojen mesane), kutanöz sudomotor semptomlar (ısıya dayanıksızlık, terleme

bozukluğu) gibi birden fazla problemle karşılaşmaktadır. Pupiller etkilenme (Argyll Robertson pupili) ve hipoglisemi semptomları oluşmadığından durumun farkına varılamaması gibi diğer problemler de ortaya çıkmaktadır(49-51).

Otonomik nöropatinin yaygın bir alt tipi olan kardiyak otonom nöropati tip 1 diyabetli hastaların yaklaşık %17'sinde ve tip 2 diyabetli hastaların %22'sinde görülür. Tip 1 hastaların %9'u ve tip 2 diyabetli hastaların %12'sinde sınırda etkilenme olduğu bulunmuştur(65). Diyabetik hastalarda yapılan birkaç epidemiyolojik araştırmanın derlemesinde, kardiyovasküler otonomik nöropati olan bireylerde 5 yıllık ölüm hızının, kardiyovasküler otonomik tutulumu olmayan bireylerden beş kat daha fazla olduğu bulunmuştur(66). Bu sebeple kardiyovasküler otonomik etkilenme, mortalite bakımından bağımsız risk faktörü olarak büyük önem arz etmektedir(67, 68). Başlangıç aşamasında şüphe edilen hastalarda, kardiyak otonomik nöropati tamamen asemptomatik olabileceğinden sadece derin inspirasyona cevap olarak azalmış kalp hızı değişkenliği ile tespit edilebileceği akılda tutulmalıdır (69).

Yapılan araştırmalarda sıkı glisemik kontrolün tip 1 diyabetli hastalarda kardiyak otonomik nöropati ve diyabetik polinöropati gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu ve ortaya çıkış zamanını geciktirdiği gösterilmiştir(70, 71). Tip 2 diyabetli hastalarda sıkı glisemik kontrolün, nöropatiden korunma bakımından güçlü seviyede kanıtlar sağlamadığı bilinmesine rağmen bazı çalışmalarda glisemik kontrolün nöronal kaybın geri dönüşü olmaksızın hastalığın ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir(72-74). Bu sebeplerle sıkı glisemik kontrolün diyabetik nöropatiden korunma, nöropati gelişiminin ertelenmesi ve ilerlemesinin yavaşlatılması bakımından önem arz ettiği belirtilmektedir.

Diyabetik DSPN mekanizması:

Diyabetik DSPN'ye sebep olan spesifik mekanizmalar tamamıyla anlaşılamamıştır. Diyabetik DSPN'nin patogenezinin multifaktöryel olduğu ve diyabet süresi, gliseminin kontrol derecesi, yaşa bağlı nöronal hasarlanma, kan basıncı, lipid düzeyi ve ağırlık gibi diğer faktörler arasında karmaşık ilişki olduğu kabul edilmektedir (75-79). Yapılan

deneysel çalışmalarda, hücrel metabolizmayı etkileyen çeşitli biyokimyasal yolları aktive ettiğini ve hiperglisemi, glikotoksisite ve bozulmuş insülin sinyalizasyonunun diğer risk faktörleri ile beraber hareket ettiğini göstermektedir. Bu değişiklikler, segmental demiyelinizasyon, Wallerian dejenerasyon ve mikroanjiyopati gibi yapısal değişikliklere ve dorsal kök ganglionlarında nöronal apoptozun uyarılmasına sebep olarak miyelinli ve miyelinsiz liflerin ileriki zamanlarda zarar görmesine ve kaybına neden olur (80-82).

Hiperglisemi ek zararlı yolların aktivasyonundan sorumlu yetersiz antioksidan savunma ile beraber mitokondriyal serbest radikal ürünlerinin artışı uyarır(83-86).Hiperglisemi ayrıca endoplazmik retikulum stresini indükler ve endoplazmik retikulum lümeni içerisinde katlanmayan veya yanlış katlanmış proteinlerin birikmesine sebep olur. Aşırı veya uzun süreli stres süresince, katlanmamış protein yanıtı uygunsuz olabilir ve bu da birkaç apoptotik sistemi indükler(81).

İnsanlar üzerinde yapılan gözlemsel araştırmalarda, hipergliseminin hem tip 1 hem de tip 2 diyabette DSPN gelişiminde kritik rol oynadığını göstermiştir. Dikkat çekici bir şekilde, diyabetik DSPN için bağımsız bir risk faktörü olarak hipergliseminin önemi, 1993 yılına kadar randomize kontrollü bir araştırmada doğrulanamadı. 1993 yılında yapılan Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları Araştırması'nda sıkı glisemik kontrolün, tip 1 diyabetli hastalarda DSPN gelişimini önlemede önemli olduğunu açığa çıkarmıştır(74, 87-89). Hiperglisemi kontrolü ve diyabetik DSPN gelişme riski arasındaki ilişkiyi araştıran araştırmalara göre ise, tip 2 diyabet tanılı hastalarda bu ilişkinin daha düşük düzeyde anlamlı olduğu gösterilmiştir (71).

Sonuç olarak diyabetik DSPN'nin patogenezi multifaktöryeldir ve birçok birbiriyle ilişkili mekanizmayı içerir. Başarılı bir tedavi için bu mekanizmaları hedef alan doğru, bütüncül bir yaklaşım gereklidir.

2.1.6.2.2.1.1.2.Diyabetik Radikülopleksus Nöropatisi(DRPN):

Diyabetik radikülopleksus nöropatisi servikal ve torakal kısımlarda gözlenmekle beraber en fazla lumbosakral yerleşimli olup diyabet hastalarının yaklaşık %1'inde bu kısma ait tutulum gösterilmiştir. Lumbosakral DRPN (diyabetik amyotrofi, proksimal motor nöropati)

tipik olarak orta ve ileri yaşta tip 2 DM'li kişilerde gözükmektedir. Glisemik kontrol derecesi, diyabet süresi, tedavi veya eşlik eden bir DSPN'nin şiddeti ile DRPN gelişme riski ilişkisizdir (48, 49, 90). Fakat sıkça DSPN ile beraberliği görülmektedir (90). Genellikle sırt, kalça veya ön uyluk bölge yerleşimli, tek taraflı veya asimetrik proksimal ağrı, subakut olarak ortaya çıkar Karakteristik olarak spontan veya perküsyonla oluşan fasikülasyon görülür. Ağrıyı zamanla alt ekstremitelerde proksimal, asimetrik kas gücü kaybı ve ileri düzeyde atrofi takip eder (54, 91). Haftalar-aylar içerisinde ağrı ve güçsüzlük kontrolateral ve yakın segmentlere ilerleyici veya kademeli biçimde yayılarak bireyin tekerlekli sandalyeye bağlı yaşamasına veya asimetrik kuadropareziye sebep olur (92). Hastalarda gözlenen proksimal ağırlıklı tutulum dışında distal tutulum bir seviyeye kadar olabilmektedir (49). Kilo kaybı ve disotonomi sıkça gözlenirken, hastaların yarısında mesane, cinsel işlev bozuklukları, sindirim sistemi ve ortostatik intoleransın görüldüğü bildirilmiştir (48, 49). Tanı için sinir iletim çalışmaları, iğne EMG, ince liflerin tutulumunu gösteren otonomik çalışmalar kullanılabilir. Laboratuvar testlerinde ise eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, anti-nükleer antikor ve romatoid faktör pozitifliği, beyin omurilik sıvısında protein artışı görülebilmektedir (48, 49).

Bazı vakalarda bağışıklık aracılı epineurial mikrovaskülit gösterilmiş olsa da patogeneze henüz tam olarak anlaşılabilmemiş değildir. Durum şu anda diyabetle ilgisi olmayan çeşitli nedenlere sekonder olarak (kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP), monoklonal gammopati, dolaşımdaki GM1 antikorları, inflamatuvar vaskülit) kabul edilmekte ancak diyabetli hastalarda genel nüfusa göre daha fazla görülmektedir (90, 93-96). Son yapılan çalışmalarda DRPN'ye motor, duyu ve otonomik lifleri tutan immün aracılı bir mikrovaskülit sonucunda çok odaklı bir iskemik hasarın sebep olduğu gösterilmiştir (97, 98). Tedavide ise varsayılan patogeneze immünoterapi tedavilerinin kullanılmasına neden olmuş ve sistematik olmayan raporlarda intravenöz immunglobulinin veya intravenöz olarak uygulanan metilprednizolonun güçsüzlüğü ve ağrıyı azalttığı ileri sürülmüştür (50, 99, 100). Fakat hiçbir

kanıt immünoterapi tedavisinin uygulanmasını kuvvetli bir şekilde desteklememiş olup tedavinin etkinliği kanıtlanamamıştır.

2.1.6.2.2.1.1.3.Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Nöropati(CİDP):

CİDP'nin diyabet ile arasındaki bağlantı hala tartışmalı olup immun ilişkili bir nöropatidir. Birlikte olma sıklığının fazla olmasının sebebi olarak, kortikosteroid tedavisi gören CİDP tanılı hastalarda hafif düzeyli diyabetin ortaya çıkması veya iki hastalığın tesadüfen beraber oluşumu gösterilmiştir(49). Diyabet tanılı, belirgin güçsüzlük, motor sinir iletiminde yavaşlama ve artmış BOS protein seviyesine sahip bir hastada, şiddetli bir diyabetik DSPN ve CİDP arasında ayırım yapmak son derece zordur. Diyabet ve CİDP arasındaki ilişki anlamlı olmasına rağmen, bir arada bulunmaları tanıya ilişkin zorluk oluşturmaktadır(101). Kural olarak, diyabetik DSPN'de motor iletim hızında belirgin yavaşlamayla beraber temporal dispersiyon ve /veya kısmi iletim bloğu, belirgin güçsüzlük nadiren görülmektedir. Bu bulgular, CİDP ile ilişkili hastalıklar (örn:monoklonal gammopati gibi) için ek tetkik yapılmasını gerektirmektedir. Bazen diyabet tanılı CİDP vakalarına uygulanan terapötik plazma değişimi, kortikosteroidler veya intravenöz immünoglobülin tedavilerine alınacak olumlu cevabın, immun ilişkili CİDP yönünde tanısal açıdan yardımcı olabileceği söylenmektedir.

2.1.6.2.2.1.1.4.Akut Ağrılı Diyabetik Nöropati(İnce Lif Nöropatisi)

Nadir olmasına rağmen akut ağrılı diyabetik nöropati sendromlarının birkaç türü mevcuttur. Bunlar tedavinin neden olduğu diyabetik nöropati, istenmeyen şiddetli kilo kaybı varlığında meydana gelen diyabetik nöropati, istemli kilo kaybında (diyabetik anoreksiya) görülen diyabetik nöropatidir. İnce sinir liflerinin etkilendiği bu tablo, bacaklarda subakut başlangıçlı ağrılı duyumsama ve bazen gövdeyi tutan proksimal bölgelere yayılmış veya daha diffüz yerleşimli günler-haftalar içerisinde progrese olan ve şiddetlenen disestezi, yanma ve allodini ile karakterizedir(48, 56, 102). Duyu kaybı yoktur veya hafif düzeydedir. Otonomik tutulum gözlenebilmektedir. Motor güç kaybı izlenmez. Ayak bileği refleksleri, altta yatan bir DSPN yoksa korunur. Genellikle meydana gelen şiddetli nöropatik ağrı, otonomik işlev bozukluğu birkaç

ay (3-18 ay) sonra geri dönüşlü olup monofazik bir seyir göstermektedir(49, 56, 102, 103).Tanı koymaya yönelik uygulanan standart EMG incelemelerinden patolojik veri elde edilemezken, ince lif hasarını gösterebilmek için ayrıntılı testler (termal eşikler, R-R değişimi , ter üretimi, ortostatik tansiyon ve deri biyopsisi vb.) yapılmalıdır(104). Diyabetik ince lif nöropatisi ile yakından ilişkili iki alt tipi arasında otonomik tutulum seviyesi açısından farklılıklar izlenmektedir. İki alt tipten biri kilo kaybıyla, diğeri yoğun tedaviye başlandıktan sonra nöropati oluşumuyla karakterizedir (56).

a) Kilo Kaybında Görülen İnce Lif Nöropatisi:

Aşırı kilo kaybı, bu ağırlı İLN'nin belirgin bir özelliği olup, diyabetik kaşeksi olarak da isimlendirilir. Kilo kaybı genellikle şiddetli yanıcı ağrı ve allodininin başlangıcından önce, bazen de ağrının başlamasıyla birlikte ya da ağrı şiddeti azaldığında ortaya çıkar (48, 49).Genellikle tip 2 DM'li hastalarda görülmektedir. İmpotans haricindeki otonomik bulgular nadirdir(50). Bazen yoğun glisemik tedaviye başlandıktan sonra ağrı ve ağır kilo kaybı (ör.%25'i aşan) oluşur. Ancak birçok olguda bu durum tedavi başlanması veya değişikliğiyle veya glisemik kontrolün derecesiyle ilişkisi yoktur (105). Kilo kaybının ciddi bir diyabetik İLN'e sebep olan mekanizması bilinmemektedir. Genel olarak bakıldığında yeterli glisemik kontrol ve kilo alımıyla ağrı şikayetindeki azalma nedeniyle iyi prognozlu bir tablo olarak söylenmektedir (49).

b) Tedaviyle İndüklenen İnce Lif Nöropatisi:

İnsülin nevriti olarak da isimlendirilen, glisemik kontrolde hızlı bir düzelme yaşayan kronik hiperglisemili hastalarda genellikle 2-4 haftada meydana gelen nöropati tablosudur(104-107). Kilo kaybı belirgin bir özellik değildir. Ancak kilo kaybı (diyabetik anoreksiya) için insülin tedavisini bırakma geçmişine sahip hastalar ile bazı hastalar yoğun tedaviyi başlattıktan sonra aşırı kilo kaybı yaşayabilirler(104). Disotonomi genellikle görülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir araştırmaya göre otonomik semptomlara sahip 3 hastanın 2'sinde ortostatik hipotansiyon ve parasempatik disfonksiyon

izlenmektedir(104). Tedaviyle indüklenen İLN'de devam eden glisemik kontrol ile mevcut klinik kendini sınırlarken, özellikle tip 2 DM tanısına sahip bazı olgularda kalıcı ağrı ve disotonomi izlenebilmektedir (104, 107).

Tedaviyle indüklenen İLN riski düşünülerek, hastalarda hedeflenen hemoglobin A1c değerleri değiştirilmemelidir. Çünkü, yüksek kan şekeri düzeyinin hızla normale gelmesinin nöropatiye sebep olduğu mekanizma henüz bilinmemektedir. Ayrıca nöropati tablosu hipoglisemi ile açıklanamadığı gibi, hipoglisemi belirtileri de eşlik etmemektedir(104).

Yapılan bir araştırmaya göre tedaviyle indüklenen İLN'nin gelişme riski, nöropatik ağrı şiddeti ve otonomik disfonksiyonun hemoglobin A1C'deki azalma şiddeti ile korelasyon saptanmıştır. Buna ek olarak çalışmada tip 1 DM veya yeme bozukluğu öyküsü olan, insulin ve diğer oral hipoglisemik medikasyonları kullanan hastalarda İLN gelişme riskinde artış gösterilmiştir (108).

2.1.6.2.2.1.1.5. Diyabetik Fokal Periferal Nöropati:

Kranial, torakal ve ekstremitelere ait sinirlerin etkilenmesiyle meydana gelen fokal periferik nöropatilerin birçoğu diyabet ile ilişkilidir. Diyabetik hastalarda en sık periferik mononöropati sebebi bilek düzeyinde median sinir etkilenmesidir. Okülomotor felç, en fazla görülen kranial nöropatidir. Başlıca klinik özelliği pupil cevabının korunduğu, akut başlangıçlı tek taraflı baş ağrısı, ptozis ve ekstraoküler hareket bozukluğu ile kendini göstermesidir(48). Yine 4. ve 7. kranial sinirlere ait nöropati ile diyabet arasında ilişki olduğu varsayılmışsada de net olarak gösterilememiştir(49). Diyabetin diğer sık bir komplikasyonu, trunkal (thorasik) radikülopati olup tek taraflı, bazen intraabdominal bir süreç, herpes zoster veya omurgaya ait bir patoloji olduğunu düşündüren akut karın ağrısıyla kendini gösterir(49).

Median, ulnar, radyal, lateral femoral kutanöz, fibular ve plantar sinirler gibi yapılar diyabetli hastalarda sıkışmaya veya kümülatif travmaya duyarlı olduklarından sıklıkla yaralanabilir(51). Hasara

yatkınlık yaratan sebepler şüphesiz multifaktoryal olup, metabolik ve iskemik faktörler, reinnervasyonun bozulması, obezite (vücut kitle indeksi karpal tünel sendromu için bağımsız bir risk faktörü) yer almaktadır. "Tuzak" mononöropatilerinin sıklığı diyabette artsa da bu sonuç normal sinir ileti çalışmalarının sonuçlarının cevaplanmasına yansımaktadır. Median mononöropati için standart elektrofizyolojik kriterler hafif diyabetik DSP'li hastalara uygulandığında, hastaların beşte birinin fazlasında karpal tünel sendromu açısından asemptomatik olmasına rağmen "pozitif sonuç" çıkmaktadır. Sonuç olarak diyabetik hastalarda tuzak nöropati tanısı konacağı zaman 'yanlış pozitif' sonuçlar göz önünde tutulmalıdır.

2.1.6.2.2.2.Retinopati

Diyabeti olan hastalarda başlıca körlük nedeni olan retinopati, retinadaki mikrovasküler ağın uzun süreli hiperglisemiye bağlı hasarlanması sonucu gelişir. Tanı aldıktan sonra Tip 2 DM'li hastaların yarısından fazlasında retinopati gelişir. Tip 1 DM'li hastalarda ise tanı aldıktan 20 yıl sonra hastaların büyük çoğunluğunda retinopati gelişir. Tip 1 DM hastalarında tanıdan 5 sene sonra, Tip 2 DM hastalarında ise tanı anında göz dibi değerlendirmesi yapılarak retinopati taraması başlatılmalı ve yılda bir kontrol edilmelidir (47). Retinopati, artmış glukoz seviyeleri ve yüksek kan basıncı ile ilişkili olup bu sebeple uygun glisemik kontrol ve kan basıncı kontrolü sağlanmalı böylece retinopati komplikasyonunun gelişimi ve ilerlemesi önlenmelidir(109).

2.1.6.2.2.3.Nefropati

Diyabetik böbrek hastalığı klinik olarak hipertansiyon, ödem, proteinüri ve böbrek yetersizliği ile karakterize olup erişkin yaştaki DM'li hastaların en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Sabah ilk idrarda albumin/kreatinin oranına bakılarak yapılan mikroalbuminüri ölçümü ve glomerüler filtrasyon hızı hesaplanması ile erken dönemde nefropati araştırması yapılır. Tip 1 DM'li erişkinlerde diyabet tanısı aldıktan 5 sene sonra, Tip 2 DM'li erişkinlerde tanı anında

başlayarak diyabetik nefropati taraması yapılmalı ve yılda bir kez kontrol edilmelidir. Son dönem böbrek yetmezliğine sebep olması nefropatinin en önemli sonucudur. Bu sebeple erken dönemde yoğun diyabet tedavisi ile glisemi kontrolü sağlanmalı, optimal kan basıncı kontrolü sağlanmalı, renal fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olan antidiyabetik ajanlar kullanılmalı, günlük protein alımı azaltılması gibi beslenme tavsiyelerinde bulunulmalıdır (14).

2.1.6.2.3. Diğer Komplikasyonlar

Gastrointestinal sistemde mide boşalmasında gecikme, konstipasyon, diyare, gastroparezi; genitoüriner sistemde erektil disfonksiyon; diyabetik sensorimotor nöropati sonucu oluşan diyabetik ayak ülserleri; otonom sudomotor disfonksiyon ile ter bezlerinin sempatik aktivitesinin azalması sonrası cilt kuruluğu ve psikiyatrik sorunlar diyabetin diğer komplikasyonları arasında sayılabilir (47).

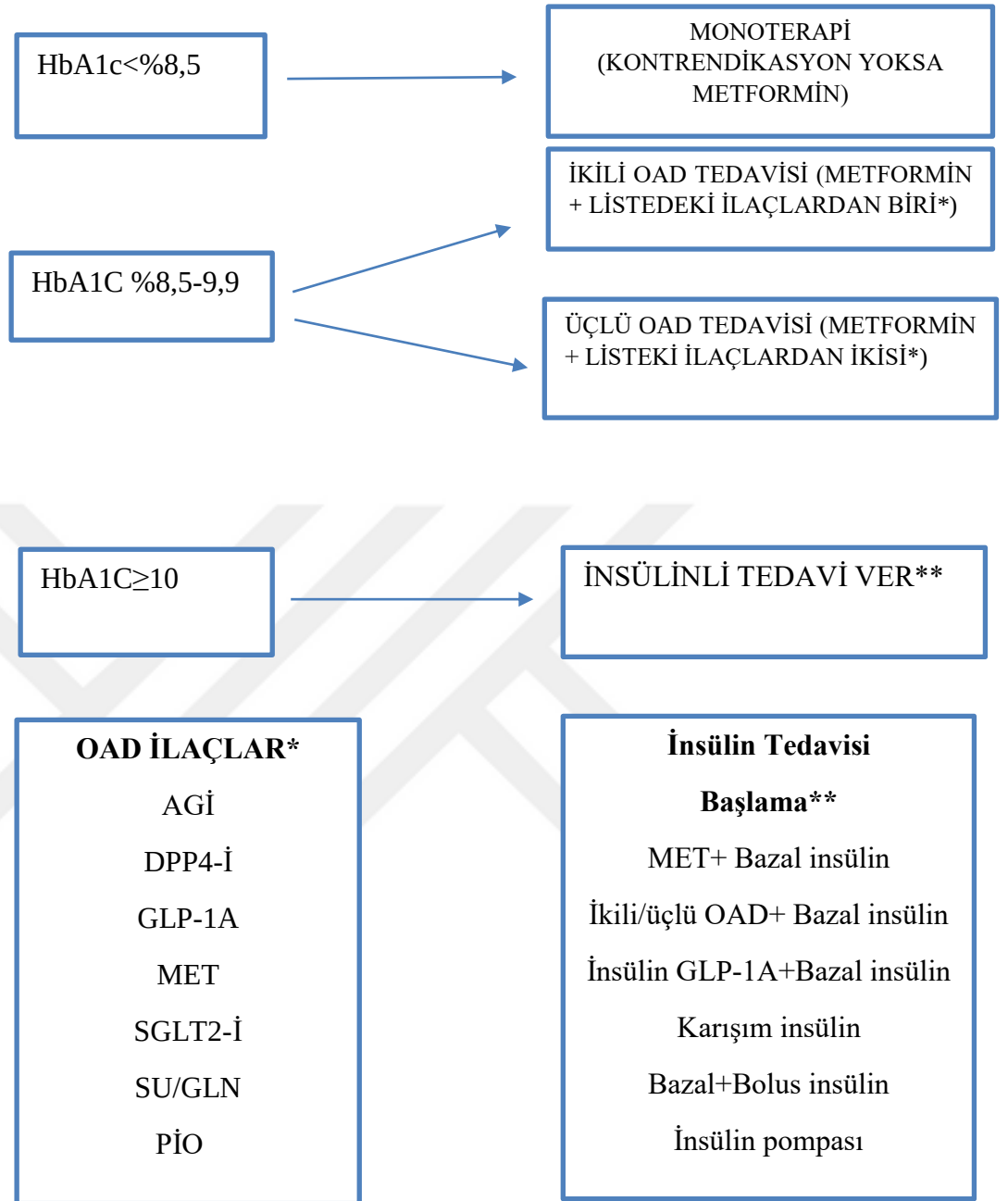
2.1.7. Tedavi

Erişkin diyabetik kişilerde hedef HBA1c <7, APG 80-130 mg/dl, 2. saat PG <160 mg/dl'dir (14, 22).

Glisemik hedefler kişiselleştirilmelidir. Diyabet kontrolü uzun süredir iyi değil ise ya da yaşam beklentisi düşük, diyabet süresi uzun, tekrarlayan ciddi hipoglisemi atakları, eşlik eden mikro ve makrovasküler komplikasyonları veya eşlik eden diğer hastalıkları var ise daha esnek glisemik kontrol hedefleri seçilmelidir. HBA1C hedefi bu durumda %8,5'a kadar yükseltilebilir(14).

Günümüzde Amerikan Diyabet Derneği/Avrupa Diyabet Çalışma Derneği (ADA/EASD) ve diğer birçok ülkede yayımlanan tüm kılavuzlarda diyabet tedavisinin, hastanın özelliklerine uygun şekilde ve hastanın da tercihi önemsenerek planlanması önerilmektedir(14, 110).

2.1.7.1.



Şekil 1. DM Tedavi Algoritması(14)

(OAD: Oral antidiyabetik, MET: Metformin, SU: Sulfonilüre grubu ilaçlar, GLN: Glinid grubu ilaçlar, PİO: Pioglitazon, DPP4-İ: Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleri, GLP-1A: Glukagon benzeri peptid-1 analogları, SGLT2-İ: Sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri, AGİ: Alfa glukozidaz inhibitörleri)

Tüm hastalara yaşam biçimi (beslenme, fiziksel aktivite, kilo kontrolü vb.) değişiklikleri tavsiye edilmelidir. Hastaların üç ayda bir tedavileri gözden geçirilmeli ve HbA1c düzeyleri yeniden değerlendirilmelidir(111).

2.1.7.2.Nöropatik Ağrı Tedavisi

Ağrının yönetiminde hala tatmin edici seviyede olmayan diyabetik nöropatik ağrının patofizyolojisi de şimdiye kadar tam olarak anlaşılamamıştır. Patofizyolojik mekanizmalara odaklanılmamıştır ve glisemik regülasyonu hedefleyen tedaviler haricinde farmakolojik tedaviler semptomaya yöneliktir. Bu farmakolojik tedavilerin kullanılması yan etkiler ve tolerans gelişimi nedeni ile de kısıtlıdır(112). Tedavi, klinik çalışmalarda genellikle hastanın yaşam kalitesi, depresyon, yorgunluk ve uykusuna yönelik ilave faydalar sağlanabiliyor ve ağrı seviyesinde yüzde elli ya da daha fazla azalma sağlanabiliyor ise başarıya ulaşmış kabul edilmektedir(113).

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon: Nöropatik karakterdeki kronik ağrının rehabilitasyonunda TENS(Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation), akupunktur, vibrasyon, elektrik stimülasyonu, masaj, kontrast banyo, yüzeysel ve derin ısıtıcılar gibi modaliteler ağrının azalmasında faydalı olabilir. Ayrıca; egzersiz ağrının azaltılmasına ek olarak fleksibilite ve kas gücünün artırılmasında da ek katkı sağlayabilir(114).

Bilişsel – Davranışsal Tedavi: Özellikle yaşlı hastalarda nöropatik ağrı için kullanılan davranışsal tedaviler; gevşeme, aktivite-istirahat siklusu, dikkati başka yöne çekme teknikleri, meditasyon ve bilişsel restrüksiyondur. Bilişsel-davranışsal tedaviler için ciddi oranda bilişsel fonksiyon bozukluğu ya da ciddi depresyonu olan hastalar uygun değildir (115).

Farmakolojik Tedavi: Antidepresanlar, antikonvulzanlar, opioidler ve topikal ajanlar farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Nöropatik ağrı tedavisinde standart

analjeziklerin yeri yoktur. Nöropatik ağrıda antidepresan ve antikonvulzan ilaçlar farmakolojik tedavinin temelini oluşturur (116).

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar Tablo-4'te gösterilmiştir(117).

Tablo 4.Nöropatik Ağrıda Farmakoterapi(117)

Birinci basamak tedavi	İkinci basamak tedavi	Üçüncü basamak tedavi
Gabapentinoidler -Gabapentin -Pregabalin	Opioidler - Tramadol -Tapentadol	Güçlü opioidler - Morfin -Oksikodon
Trisiklik antidepresanlar -Amitriptilin	Topikal ajanlar -kapsaisin%8 -Lidokain%5 patch	Nörotoksin - Botulinum toksin A
SNRI'lar - Duloksetin -Venlafaksin		

SNRI: Serotonin – noradrenalin geri alım inhibitörü

Gabapentin ve pregabalin, nöropatik ağrının tedavisinde etkinliği gösterilmiş olan etken maddelerdir. Gama-aminobütirik asit (GABA) nörotransmitterine benzer molekül yapılarına sahiptirler bu sebeple voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının $\alpha 2-\delta$ alt ünitelerine bağlanıp hücrelere Ca^{+2} girişini azaltabilirler. Her iki etken maddenin, diyabetik nöropatik ağrı, post- herpetik nevralji, spinal kord yaralanması ve fantom ağrısının tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmıştır(117).

Ağrılı nöropati, sinir yaralanma ağrısı, post-herpetik nevralji, santral postpartum ağrı ve spinal kord yaralanmasına bağlı ağrının tedavisinde trisiklik antidepresanların etkili oldukları kanıtlanmıştır. Amitriptilin, etkilerini pre-sinaptik terminallerden serotonin ve noradrenalin geri alımını bloke ederek ve ayrıca kolinerjik, adrenerjik ve histaminerjik reseptörlerin ve iyon kanallarının etkilerini inhibe ederek sağlar(118, 119).

Serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), serotonin ve norepinefrinin geri alımını sinaptik seviyede engeller. Duloksetin, nöropatik ağrıda etkilidir. Venlafaksin ve duloksetin, yüksek kan basıncı ve kardiyak ileti anormallikleri ile ilişkili bulunmuş olup bu sebeple kalp hastalığı olan hastaların kullanımlarında dikkatle izlenmelidir(119).

Opioidler, nöropatik ağrı tedavisi için yaygın olarak kullanılmakta olup presinaptik ve postsinaptik μ -opioid reseptörleri yoluyla etki etmektedirler. Tramadol bir μ -opioid agonisti olup aynı zamanda, serotonin ve norepinefrin geri alım inhibisyonu aracılığıyla nöropatik ağrıda analjezik etkilidir (117). Tapentadol, diyabetik periferik nöropati ile ilişkili nöropatik ağrının tedavisi için onaylanmış bir opioid türevi etken maddedir(120).

Lidokain, voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke edip spontan ektopik sinir deşarjını lokal olarak azaltır ve özellikle lokal nöropatik ağrılı durumlarda kullanılmaktadır. Güçlü bir vanilloid reseptör 1 (TRPV1) agonisti olan kapsaisin, lokal nöropatik ağrılı durumlarda kullanılmaktadır (121).

Morfin ve oksikodon, izleminin zorluğu ve kötüye kullanım olasılığı nedeniyle ancak diğer nöropatik ağrı ilaçlarına dirençli olan vakalarda, üçüncü basamak olarak önerilen iki güçlü opioid türevi ilaçtır(122).

Sinaptik ekzositozu ve dolayısıyla nöral iletimi inhibe etme yeteneği aracılığıyla spastisiteyi tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan ve üçüncü basamak tedavi olarak kullanılabilen Botulinum toksin A, güçlü bir nörotoksindir. Fokal periferik nöropatik ağrı ve allodinisi olan hastalarda subkutan enjeksiyonunun etkili olduğu saptanmıştır(117).

İnvaziv Yöntemler: Yan etki nedeniyle ilaç kullanılamayan veya medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda invaziv yöntemler bir seçenek olarak tercih edilebilir. Bu amaçla; santral sinir blokajı, periferik sinir blokları, kimyasal nöroliz ve fiziksel nöroliz, nöroaksiyal ilaç uygulaması, nöroaugmentasyon, nörocerrahi teknikler uygulanabilecek seçeneklerdir (114).

2.1.8.Diyabetik Nöropatide Kullanılan Tanısal Yöntemler:

2.1.8.1. Standart Elektromiyografi(EMG) Yöntemleri:

Standart olarak kullanılan duyuşal-motor sinir iletim çalışmalarının yanında, diyabetik PNP tanısına yönelik yapılan çalışmalarda iğne EMG ve geç yanıtlar kullanılabilmektedir(123).

2.1.8.1.1.Motor Sinir İletim alışmaları

Diyabete ait en sık nöropati alt tipi olarak belirtilen distal simetrik sensorimotor PNP dşnldğnde, tipik olarak uzunluk bağımlı tutulum nedeniyle tutulum alt ekstremitte distalinden başladığından peroneal ve tibial motor yanıtlar incelenmeli ve uzamış motor distal latans, amplitüd düşüklüğü, sinir ileti yavaşlaması ayrıntılı olarak çalışmalıdır. İncelemeye ayrıca st ekstremitte median ve ulnar motor sinirler de katılmalıdır (123).

2.1.8.1.2.Duyusal Sinir İletim alışmaları

Distal simetrik sensorimotor PNP’de duyuşal tutulum daha ön planda olup alt ekstremitelere ait duyuşal incelemelerde sural, sperfişiyal peroneal, tibial ve safen sinirlerde ileti hızlarında yavaşlama, amplitüdlerinde düşme izlenebilmektedir. st ekstremitte ise median, ulnar, radial duyuşal sinirlerin iletim hızı ve duyuşal sinir aksiyon potansiyellerinin incelenmesi faydalı olabilir(123).

2.1.8.1.3.Geç Yanıtlar

Yapılan çalışmalara göre diyabette F yanıtları en sık ekstensör digitorum brevis, abduktor hallusis, tibialis anterior ve soleus kaslarından, tibial ve peroneal sinirler uyarılarak bakılmıştır. Genel olarak maksimal iletimin diffüz olarak yavaşlaması veya cevap alınamaması gibi bulgular patolojik olarak değerlendirilmiştir. F-dalgasının rutin sinir iletim çalışmalarından daha değerli olduğunu bazı bilim insanları ne sürmüşlerse de bu görüş genel olarak benimsenmemiştir(123).

Diyabetli hastalarda soleus H-refleksine ait iletim hızında yavaşlama veya yanıt alınamaması tanımlanmış ise de özellikle S1 kök tutulumundan ayırt etmekte zorluklar yaşanmaktadır. Ayrıca yaşlanmayla birlikte elde edilebilme oranındaki düşme nedeniyle kullanımının pratik bir seçim olmadığı hakkında görüş bildirilmiştir(123).

Subklinik PNP oranının yüksek olduğu hiçbir semptomatik bulgusu olmayan tip 2 DM'li hastalarda yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Çalışmaya göre olguların %70'inde duysal, %53'ünde motor sinir iletim hızlarında yavaşlama elde edilmiştir(123). Kalın sinir lifleri ile birlikte otonomik kontrolden sorumlu ince sinir liflerinin tutulması, diyabetik duysal PNP'nin ileri evrelerinde ayak ülserasyonu (diyabetik ayak) ve nöropatik osteoartropati riskinin arttığı gösterilmiştir.

2.1.8.1.4.İğne EMG

Ayak kaslarında distal simetrik sensorimotor PNP'ye bağlı olarak spontan denervasyon aktiviteleri, seyrelmiş interferans paterni, motor ünit potansiyel (MÜP) süresinde uzama veya polifazi görülebilmektedir(123).

2.1.8.2.Kantitatif Duyusal Testler

2.1.8.2.1.Termal Eşik

İnce liflere ait fonksiyon bozukluğunu, ısı-acı eşiklerine ait patolojiler yansıtır.498 tip 2 DM'li hasta ve 434 kontrol grubunun dahil edildiği bir araştırmada, yükselmiş sıcak eşik (60,2), anormal soğuk eşik (39,6) ve anormal sural sinir iletim hızı (12,9) ile karşılaştırıldığında en sık görülen anormallik olduğu gösterilmiştir(124). Bununla birlikte, semptomatik nöropatisi bulunan ve bulunmayan 59 DM'li hastanın ele alındığı başka bir çalışmada, soğuk algı eşikleri ve intraepidermal sinir lifleri dansite değerleri ile sıcak algı eşikleri arasında fark saptanmamıştır (125). 191 DM'li hastayı içeren benzer bir çalışmada, acılı nöropatisi olan ve olmayan hastalarda ısı-acı eşikleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (126).

2.1.8.2.2.Ağrı ile İlişkili Uyandırılmış Potansiyeller

Ağrıyla ilgili uyarılmış potansiyelin kaydedilmesi, insan nosiseptif sistemlerinin değerlendirilmesi için bir araçtır. Farklı teknikler, nosiseptif liflerin uyarılmasıyla beyin tepkisini uyandırabilir(127). Bunlardan lazer uyarıları ile derin yüzeysel tabakalarındaki Aδ ve C lif sınıfındaki mekanotermal nosisetörler uyarılır. Diyabetik hastalarda yapılan değerlendirmelerde lazer ile uyandırılmış potansiyeller ve duysal sinir ileti çalışmalarında benzer anormallik skorları gözlenmiş ve birey-içi güçlü korelasyon izlenmiştir(128).

2.1.8.2.3.Sinir Akson Refleksi/Flare Yanıtı:

Nosiseptif C lifinin uyarımı hem spinal kordta ortodromik iletime hem de diğer akson dallarına karşı antidromik iletime sebep olmaktadır. Substant P ve kalsitonin geni ile ilişkili peptid gibi peptidlerin salınımı uyarılarak devam eden süreç, vazodilatasyon ve permeabilite artışı ile neticelenir(129). Diyabete bağlı nöropatik hastalarda sinir akson refleksinin aracılık ettiği bu nörovasküler yanıtın azaldığını, diğer sinir fonksiyonu ölçümleriyle korele olduğunu ve diyabetik nöropati hastalarının değerlendirilmesinde makul sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu çalışmalar göstermektedir (130, 131).

LDI (Laser Doppler Image) flare testi 44°C ısıya bağlı vazodilatasyonu değerlendirmektedir(132). Bu test bozulmuş glikoz toleranslı hastalarda azalmaktadır(133). Ayrıca nöropatisi olan ve olmayan tip 2 DM’li hastalarda da azalır (134, 135). Ancak uzun süreli tip 1 DM’li hastalarda farklı olarak normal bulunmuştur (133).

2.1.8.3.Sudomotor Disfonksiyon ile İlişki Testler:

2.1.8.3.1.Sempatik Deri Yanıtı (SDY):

Sempatik deri yanıtı ince sinir liflerinin değerlendirilmesinde yardımcı bir tetkiktir. Somatik bir sinirin elektriksel olarak uyarımı sonrası

ekrin ter bezlerinin aktivitesi ile ilişkili deri elektriksel potansiyelinde oluşan refleks cevaba bakılmaktadır(136, 137).Sudomotor fonksiyon (veya ter bezi aktivitesi) sempatik sistem kontrolündedir. Sudomotor fonksiyon, mikrovasküler cilt akımını arttırmaya, vazodilatasyon sonucu hiperemiye, deri sıcaklığında artışa ve ter bezlerinin aktivasyonuna neden olmaktadır.

Genellikle aktif kayıt elektrodu ekrin bezlerin en fazla bulunduğu ayak tabanı veya avuç içine, referans elektrot ise ayak ve el dorsal yüzüne yerleştirilmekte, elektriksel uyarım yeri açısından ise ayak bileğinde tibial sinir, el bileğinde median sinir tercih edilen sinirlerdir. Uyarım yerinden bağımsız olarak ellerde genellikle SDY latansları daha kısa, amplitüdları daha fazladır(138-141). Uyarı, süresi 0,1-0,2 sn, şiddeti 20-30 mA ölçüsünde verilmektedir. Ardı sıra verilen 10 uyarıya cevap alınamadığında cevap yok sayılır. Dört ekstremitenin birinde cevap yoksa veya sağ ile sol taraf arasında %50'den fazla amplitüd farkı varsa sonuçlar anormal olarak düşünülebilir. Yaşla birlikte SDY latansında uzama, amplitüdünde de azalma izlenir(140). SDY'nin P ve N olarak sınıflandırılan iki tip dalga formu mevcuttur. P tipi dalga, ilk polariteden veya faz sayısından bağımsız olarak, en büyük pozitif bileşenin, en yüksek negatif bileşenden büyük olduğu dalga tipidir. N tipi dalgada ise baskın olan bileşen negatif yönde olmalıdır. Tüm SDY'ler P ve N tipteyse sırasıyla P ve N paterni olarak isimlendirilir. Ardışık kayıtlar sırasında, her iki tip (P ve N) birlikte bulunuyorsa M paterni olarak adlandırılır(142).

SDY ölçümünde artan şiddette verilen uyarılar düşük amplitüdlü cevaplara sebep olabilmektedir. Bunun sebebi olarakta habitüasyon düşünülmektedir. Bunun için uyarının benzer şiddette ve düzensiz aralıklarla verilmesi önerilmekte, ilk çıkan yanıtların önemli olduğu vurgulanmaktadır. Yanıtın elde edilemediği durumlarda provakasyon açısından el çırpma, öksürme, derin ispirasyon gibi yöntemler denenebilir(137, 140).

SDY arkının, afferent yolunu kalın miyelinli duyu liflerinin, merkezi geçiş ve efferent yolunu sempatik pregangliyonik ve postgangliyonik ince sinir liflerinin meydana getirdiği tahmin edilmektedir. SDY'nin latans değerinin başlıca sudomotor yolların efferent

iletiminden sorumlu miyelinsiz C liflerinin iletimini gösterdiği tahmin edilmektedir. Merkezi geçiş veya afferent sinir iletimindeki gecikmenin latansa etkisi düşük seviyededir. Ancak miyelinsiz liflerinin iletiminde-‘ya hep, ya hiç’ prensibine uygun olarak - yavaşlamanın söz konusu olamayacağına dair fikirler SDY latansının tanısai değerini düşünmemize sebep olmaktadır(143, 144). Amplitüd ölçümünün ise aktive olabilen ter bezi yoğunluğu değerlendirilmesine yardımcı olduğu düşünülmüşse de amplitüdlere değerlendirilmesini elde edilen cevapların morfolojilerinin değişkenlik göstermesi zorlaştırmaktadır. Birçok çalışmada periferik nöropatilerde SDY’lerin latanslarında uzama, amplitüdlere düşme saptanmıştır (145, 146). Fakat SDY’nin otonomik sinirlerin daha çok niteliksel değerlendirilmesini sağladığı ve SDY’nin mutlak yokluğunun ancak kesin bir anormallik bulgusu olabileceği görüşü yaygındır (138-140, 147).

SDY’nin nöropati varlığını veya yokluğunu ayırt edemediği 337 diyabetli hastanın alındığı bir çalışmada gösterilmiştir (148). Bununla birlikte, son yapılan çalışmalarda ayak ülseri riski açısından prediktif değeri bildirilmiştir(149). Ek olarak diyabetik otonom nöropatiyi saptamada %87.5 duyarlılığa, %88.2 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (150).

2.1.8.3.2.Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi

Bu testle, sudomotor fonksiyonu asetilkolin iyonotoforezine lokal ter cevabı bakılarak değerlendirilir(151). Temel olarak distal İLN’nin saptanmasında oldukça duyarlı olduğu bildirilmiştir (152). Sempatik deri yanıtı ile değerlendirilen polisınaptik yolların aksine kantitatif sudomotor akson refleks testi, postgangliyonik akson fonksiyonunu değerlendirmektedir.

2.1.8.3.3.Neuropad Test:

Neuropad testi, derinin sempatik kolinerjik innervasyonunun bütünlüğünü tanımlamak için renk değişikliğinin kullanıldığı basit görsel bir testtir. Modifiye nöropati özürlülük skoru, kantitatif sensoryal testler, kardiyak otonomik nöropati ve intraepidermal sinir lifi kaybıyla

korelasyonuna bakıldığında diyabetik simetrik polinöropatiyi saptamada neuropad yanıtlarının nispeten yüksek sensitivitede fakat daha düşük spesifitede olduğu bildirilmiştir(153, 154). Normal nöropati özürölülük skoru olanlarda anormal nöropad testinin 5 yıl sonra diyabetik nöropati gelişimini öngörebileceğini yeni bir araştırma göstermiştir(155). Bu çalışma, nöropati özürölülük skoruna bakarak erken dönemdeki bir İLN'li hastanın gözden kaçabileceğini göstermiştir.

2.1.8.3.4.Sudomotor İnervasyon

Yakın zaman içerisinde cilt biyopsilerinde yeni bir stereolojik teknik uygulanmış ve ter bezi sinir lif yoğunluğu, nörolojik defisitler, nöropatik semptomlar ile ter üretimi arasında bir ilişki bildirilmiştir(156).Fakat, diyabetik İLN'li hastalarda morfometrik veriler sınırlı sayıda olup daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.8.4.Kardiyovasküler Otonomik Testler:

Otonom sinir sisteminin fonksiyonlarını değerlendirmek için birçok yöntem seçilebilmektedir. Bunlar vazomotor kontrol, baroreseptör refleksleri, sudomotor işlevin yanı sıra pupiller, mesane ve bağırsağın inervasyonu gibi çalışmalardır(157, 158).Bununla birlikte, bu testlerin değerlendirilmesi karışık olup, araştırmalar dışında yaygın olarak kullanılmayan, yüksek eğitimli personel ve uzmanlaşmış ekipman gerektirmektedir (158, 159).

Kullanılan testler, otonomik sinir sisteminin hangi bölümlerinin etkilendiğini söylemektedir. En sık uygulanan testler; valsalva manevrasına kardiyak ve vasküler yanıtlar, tilt testine kalp hızı ve kan basıncı ile derin solunuma kalp hızı yanıtıdır(159).

Genel olarak, parasempatik sinir sistemi derin solunuma ve valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı ile, sempatik sinir sistemi ise Valsalva manevrasına (özellikle geç faz II ve faz IV yanıtlar) ve ayağa kalkışa ya da tilt testine kan basıncı yanıtı ile değerlendirilmektedir.

Periferik nöropatilerde otonomik fonksiyon ile ilişkili bozukluk sıklıkla görülür ve bazen tek başına bazen de mevcut klinikle beraber kendini belli eder (160). Disotonomi, özellikle yaşlı hastalarda ciddi

morbiditeden sorumlu olup ortostatik hipotansiyon gibi bazı belirtiler spesifik tedaviye yanıt verebilmektedir (157, 161). Bu sebeple, disotonominin periferik nöropati özelinde erken tanınması çok önemlidir. Bu açıdan kullanılan başlıca yöntemlerden biri kalp hızı değişkenliği (R-R interval değişkenliği (RRİV)) tetkikidir.

RRİV'nin sinirsel kontrolü kısmen parasempatik refleksle ilişkilidir (162). İnce miyelinli vagal liflerle kalbe iletilen tonik kardio-inhibitor yanıt oluşturan vagus çekirdeğinden parasempatik yanıt oluşmaktadır. Vagal çekirdekte, baroreseptörlerden ve diğer periferik reseptörlerden girdi alan tractus solitarius'un çekirdeği tarafından kontrol edilir(162). RRİV'nin vagal otonomi disfonksiyonunun değerlendirilmesinde en basit ve güvenilir test olduğu öne sürülmüştür(163-166). RRİV'yi değerlendirmek için ayakta durma, eğim, karotid sinüs uyarımı, yüz imersiyonu ve vagal tonusu değiştirdiği bilinen diğer manevralar provakasyon amacıyla kullanılabilir.

Kardiyak otonomik diyabetik nöropatinin, subklinik evrelerde dahi saptanabilen ilk bulgusu kalp hızı değişkenliğindeki azalma olabileceği söylenmektedir(167, 168). Sebep olarak ise nöropati tablosunun uzunluk bağımlı tutulumundan dolayı uzun bir yapıda olan vagal sinirin ilk olarak etkilenebileceği gösterilmiştir (169).

RRİV ölçümünde 'Delay Line' tekniği kullanılarak kaydedilen QRS kompleksinin tepesi, osiloskop sol kenarına göre ayarlanır ve iki ardışık QRS kompleksi ekrana sığacak şekilde düzeltilir. Her iki el sırtına yapıştırılan EMG disk elektrodu veya sensoriyal uyarım ve yazdırımda kullanılan yüzük elektrodlar kayıtlama için tercih edilebilmektedir. İkinci yöntemde yüzük elektrodlar her iki baş parmağa, zemin elektrod ise iki bilekten birine sabitlenir. İlk elde edilen QRS kompleksi tetiklendiği için ikinci elde edilen QRS kompleksinin buna göre değişmesi R-R intervali değişkenliğinin temelini meydana getirir. Yöntem olarak, istirahat ve derin solunum sırasında (6/dk) en az 20 QRS kompleksi tetiklenip, diğer 20'sindeki R-R interval değişiklikleri incelenir. Değerlendirmede 20 tane R-R intervalinin ortalaması ile R-R intervalinin en kısa ve en uzun olan limit değerleri alınır. R-R intervali bu şekilde ifade edilebileceği gibi,

ortalama R-R intervalinin yüzdesi olarak da söylenebilir. Formül olarak (en kısa ve en uzun R-R intervali arasındaki fark/ortalama R-R intervali değeri) X 100 olarak ifade edilir. İstirahatte bu değer $18,9 \pm 7,2$, hiperventilasyonda $31 \pm 9,3$ normal değerler olarak kabul edilmektedir. Fakat yaşla birlikte azaldığı akılda tutulmalıdır. Genel olarak yaşlılarda jitter değeri 100 msn'nin altına inme eğilimindeyken, gençlerde jitter değeri 100 msn'nin üzerindedir. Değerin patolojik olduğu normal değerlere göre %50'den fazla R-R interval değişkenliği varsa düşünülebilir (123).

RRİV Mİ, kalp yetmezliği, depresyon vb. nedenlerle etkilenebilmektedir. Bu test sinüs ritmine sahip ve kalp hızını etkileyebilecek medikal tedavi almayan kişilerde yapılmalıdır. Hiperventilasyonda bireyin derin şekilde 2 dk boyunca solunum yapmasına özen verilmelidir. Aksi halde verilen komutlara uyumsuz hastalarda veya KOAH vb. solunum rahatsızlığı olan hastalarda yanlış sonuçlar çıkabilmektedir. Diğer bir provakasyon yöntemi olan valsalva manevrasının, proliferatif retinopatisi ve aşıkarp kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendike olduğu akılda tutulmalıdır (123).

2.1.8.5.Kutanöz Sessiz Periyot (KSP)

Kutanöz uyarımlar, sinir sisteminin çoklu seviyelerinde motor aktivite üzerinde etki gösterir. Derideki duyuşal bir sinirin şiddetli uyarımının ardından istemli kasılmada ortaya çıkan kısa süreli duraklama ile en güçlü kutanöz reflekslerden biri olan KSP meydana gelir(123, 138, 170).

KSP, rutin elektrodagnostik yöntemlerle yeterli seviyede değerdendirilemeyen duyuşal sinir yanıtlarının incelenmesine imkân tanımakla birlikte bu yöntemin motor ve duyuşal fonksiyonları etkileyen santral sinir sistemine ait hastalıkların değerdendirilmesinde yardımcı olabileceğı görüşü yaygındır.

Motor kontrol altında yatan nöral yapılar arasındaki bağlantının anlaşılmasına, fizyolojik olmayan uyarılar ile oluşturulan kutanöz refleksler yardımcıdır. Normal şartlarda, dokunma ve propriyoseptif ile

ilişkili afferentler kaslardaki gerilmeyi ve derideki basıncı kodlayan duyuşal sinyaller meydana getirirler. İstemli hareketlerin çevre ile uyumu, üretilen duyuşal geri bildirim ile sağlanmaktadır. Parmaklarda yerleşik düşük eşikli mekanoreseptörler kaynaklı taktıl afferentler, el kaslarının innervasyonunu sağlayan motor nöronlar üzerindeki etkisiyle ince motor hareketlerin kontrolüne katkı sağlarlar.

Kutanöz sessiz periyodu meydana getirmek için kullanılan yüksek eşikli uyarı, ani bir biçimde ortaya çıkan tehlikeli veya zararlı bir olayın oluşturduğu duyuşal uyarana benzetilebilir. Kutanöz uyarı, ekstremitenin hareketi sırasında buna benzer şiddetli bir uyarı ile karşılaşıldığında hareketi durduracak güçlü bir inhibisyona sebep olur. Üst ekstremitelerde parmak uyarımı, el kaslarında inhibisyona kolun fleksör grup kaslarının da eksitasyonuna neden olarak KSP ile koldaki geri çekilme refleksinin uyarımı sonucu elin açılıp uyarıdan uzaklaştırılmasına sebep olmaktadır. Ekstremitelerde elde edilen KSP'nin, çoklu reflekslerin aksine habitüasyona bariz şekilde dirençli olduğu, tekrar tekrar ortaya çıkarılabildiği ve kuvvetli kontraksiyonlar esnasında bile devam edebileceği bildirilmiştir. KSP'nin koruyucu bir refleks olduğu görüşünü, varolan bu göstergeler pekiştirmektedir. Yüze veya dişlere verilen ağırlı uyarıyı takiben çiğnemeyi durduran masseter inhibitör refleksinin de aynı şekilde çene açma refleksinin bir bileşeni olarak koruyucu rolü olduğu tahmin edilmektedir(170).

2.1.8.6. Deri Biyopsisi:

Deri biyopsisi, intraepidermal sinir liflerinin morfometrik kantifikasyonuna olanak tanımakta olup, minimal invaziv bir işlemdir. (171, 172). Gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlik, intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun değerlendirilmesinde iyi bir uyum gösterir (172). İntraepidermal sinir lifi yoğunluğu yaşla birlikte azalır ve boy uzunluğundan veya ağırlıktan etkilenmemektedir(173). 550 katılımcı ele alınarak yapılan bir çalışmada, intraepidermal sinir lifi yoğunluğu için normatif bir veri tabanı derlenerek yaşın etkisi gösterilmiştir. Ancak boy, kilo veya vücut kitle indeksinin(VKİ) etkisi bulunamamıştır(174). Sadece

epidermisin innervasyonunu değerlendirmede yardımcı ve punch biyopsisi ile iyi uyum gösteren blister tekniğine göre daha az invaziv karakterdedir(175).

Diyabetik simetrik PNP’de, intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ölçümünün sensitivite ve spesifitesini değerlendiren çalışma mevcut değildir. Bununla birlikte, İLN’deki birkaç araştırma diyabetik simetrik PNP’li hastaları kapsamaktadır. Saf İLN’li 58 hastada yapılan bir çalışmada, ayak bileğinde mm başına ≤ 8.8 ’lik intraepidermal sinir lifi yoğunluğu sınır değeri, %77.2 sensitivite ve %79.6 spesifite gösterdiği bulunmuştur(176). Benzer şekilde saf İLN’li 67 hastada yapılan bir diğer çalışmada ise %88 duyarlılık ve %88.8 özgüllük bildirilmiştir(177). 65’i diyabetik hasta olan İLN’li 210 hastayı içeren bir çalışmada, Z skorları ve 5. Persentil değerleri, en yüksek özgüllüğü (sırasıyla % 98 ve %95) göstermiştir. Ancak ROC analizi (zgllk %64, duyarlılık %78) ile karşılaştırıldığında çok düşük duyarlılıkla (sırasıyla %31 ve %35) sonuçlanmıştır(178). Cilt biyopsisinin tanısai değerinin seçilen referans ve kesme değerleri ile İLN’nin tanımına bağımlı olabileceğini, bu bulgular düşündürmektedir.

2.1.8.7.Sinir Biyopsisi:

Geleneksel olarak sinir biyopsisi, myelinize sinir lifi yoğunluğunun ölçümünde kullanılan bir yöntemdir(179, 180). Gelecekteki muhtemel nörofizyolojik defisitlerin gelişimini de sinir biyopsisi öngörebilmektedir(181). Birkaç araştırma miyelinsiz sinir lifi hasarını gösterirken bazı çalışmalar myelinli sinir liflerinin hasarının daha önce gerçekleştiğini, bu sebeple erken dönem diyabetik simetrik PNP’yi saptamak için sinir biyopsisinin kullanılabileceğini vurgulamaktadır(182).Bununla birlikte fasiküler bir biyopsi yapılması gerekmekte olup sinir biyopsisi işleminin uzmanlaşmış kişilerce yapılması önerilmektedir. Tanıda kullanılabilecek bir diğer yöntem de elektron mikroskopisidir. Elektron mikroskopisi, kantifikasyon yapabilen çok az merkez var olup önemli uzmanlık gerektiren bir yöntemdir. Bu sebeple,

diyabetik simetrik PNP'yi teşhis etmek için elektron mikroskopisinin kullanılması önerilmemektedir(183).

2.1.8.8.Korneal Konfokal(Eş odaklı) Mikroskop

Kornea konfokal mikroskopi incelemesi, diyabetik nöropati, idiyopatik küçük lif nöropati, bozulmuş glikoz toleransı hastalarında kullanılabilen bir tetkiktir(184).Ayrıca Fabry hastalığında veya ağrılı bir nöropati tablosunda da kullanılabilir(185). Küçük duyuşsal korneal sinir lifi kaybının saptanmasında yardımcıdır(186). Noninvazif oftalmik bir tetkik olup korneanın Bowman katmanında subbazal sinir pleksusu incelenerek yapılmaktadır. Kornea sinir lifi hasarı, diyabetik hastalarda intraepidermal sinir lifi hasarı ve nöropatinin şiddeti ile korelasyon göstermektedir(187, 188). Bu durum ağrılı diyabetik nöropatili hastalarda daha belirgindir (187). Aynı zamanda başka bir çalışmada korneal sinir liflerinin kaybı ile diyabetik retinopati evresi arasında da bir ilişki gösterilmiştir (189). Korneal konfokal mikroskopinin, intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ile karşılaştırıldığında erken hasarın tespit edilmesinde daha faydalı olabileceği söylenmektedir(187). Genel olarak bakıldığında ince lif nöropatisinde, korneal konfokal mikroskopinin nöropatik defisite ait progresyon ve regresyonun değerlendirilmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

2.2. D VİTAMİNİ

D vitamini, bağırsak tarafından emilim ile sağlanan metabolitlerin dönüşümü yoluyla sentezlenen veya deriden sentezlenen ve canlı organizmalar için çok sayıda önemli süreçte yer alan steroid yapıda bir hormondur. Kemik mineralizasyonunun kritik bir düzenleyicisi olması, böbrek tarafından üretilen dolaşımdaki bir hormon olarak işlev gören aktif D vitamininin en önemli görevidir. Bağışıklık fonksiyonu, renin-anjiyotensin ekseni, insülin metabolizması ve hücre proliferasyonu dahil olmak üzere giderek artan bir şekilde D vitamini, vücuttaki diğer birçok işlemin bir aracısı olarak kabul görmektedir (190).

D2 vitamini olarak isimlendirilen ergokalsiferol ve D3 vitamini olarak da bilinen kolekalsiferol sekosteroidlerdir. Ciltteki öncül bileşiklerin ultraviyole ışık dönüşümüyle veya gıdalardaki öncül maddelerin sindirilmesiyle D Vitamini oluşur. Deride ultraviyole-B ışığı (UVB, spektrum 280-320 nm), previtamin D üretmek için steroid 7-dehidrokolesterolde konformasyonel bir değişiklik oluşturur ve kolekalsiferole (vitamin D3) dönüştürülür(191). Güneş ışığı, maksimum D vitamini konsantrasyonuna ulaşıldığında 7-dehidrokolesterolü, taşisterol ve lumisterol gibi bazı inaktif metabolitlere dönüştürür (192, 193).Kolekalsiferol cilt kılcal damarlarına doğru emilir ve D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak dolaşıma geçer(194). Kolekalsiferol, 25-hidroksilasyona uğrayıp inaktif olduğu düşünülen bir metabolit olan 25-hidroksivitamin D3'ü oluşturur. Böbrek, bağırsak ve karaciğer dahil olmak üzere birçok doku 25-hidroksilazı üretir, fakat kolekalsiferol hidroksilasyonunun çoğu karaciğerde oluşur (195). Bu işlevi yerine getirebilen birçok 25-hidroksilaz enzimi bulunmuştur, fakat ilgi mitokondriyal enzim CYP27A1 ve mikrozomal enzim CYP2R1'e doğru kaymıştır(196). 25-hidroksivitamin D3, proksimal renal tübül hücrelerinin megalin reseptör kompleksine D vitamini bağlayıcı protein kompleksi ile bağlanır ve hücre içine endositozla alınır (197). Daha sonra 25-hidroksivitamin D3, ya aktif metabolit olan 1,25-dihidroksivitamin D3 oluşturmak için 1- α hidroksilaz (CYP27B1) ile ya da inaktif bir metabolit olan 24,25-dihidroksivitamin D3 oluşturmak için 24-hidroksilaz (CYP24A1) ile metabolizasyona uğrar(197-199). Aktif D vitamininin nihai seviyesini, bu iki enzimin aktivitelerinin dengesi belirler ve gen seviyesinde düzenlenmelerinin büyük çoğunluğu meydana getirilir(190). Paratiroid hormon (PTH), aktif D vitamini üretiminin ana stimülatörü olup CYP27B1 aktivite düzeyini yükseltir(200-202). İhtiyaç halinde CYP24A1'i aktive ederek aktif D vitamini oluşumunu 1,25-dihidroksivitamin D3'ün kendisi engeller. FGF-23(Fibroblast Growth Factor 23), D vitamini oluşumunun önemli bir inhibitörü olup CYP27B1'i inhibe eder veya 25-hidroksivitamin D3'ü inaktif metabolit yoluna yönlendirerek CYP24A1 aktivitesini yükseltir (195, 203, 204).1,25-dihidroksivitamin D3, birkaç saatlik kısa yarı ömrü nedeniyle D vitamini

düzeının bir göstergesi olarak kabul edilmez (199, 205). 25-hidroksivitamin D3, D vitamininin aktif formu olmamasına rağmen, yaklaşık 2-3 haftalık yarı ömrü sebebiyle D vitamini düzeyini değerlendirmek için klinik tıpta tercih edilir (206).

1,25-dihidroksivitamin D3, nükleer vitamin D reseptörüne bağlanarak çeşitli doku ve hücre tipleri üzerinde etkili olur. 1,25-dihidroksivitamin D3 ve vitamin D reseptörü, D vitamini tarafından kontrol edilen genlerin ekspresyonunu düzenleyen spesifik kodonlara ("D vitamini yanıt elemanı" olarak isimlendirilir) bağlanmak için retinoid X reseptörleri ile bir heterodimer meydana getirir(194). 1,25 dihidroksivitamin D3'ün inaktive hale gelmesi, 1,25 dihidroksivitamin D3'ün 24-hidroksilasyonu ile başlar, ardından 24. Karbonun oksidasyonu ve kalsitroik asit üretimi ile sürer(199, 207). Suda çözünür kalsitroik asidin idrarla vücuttan atılması, D vitamininin atılması için ana yöntem olmakla birlikte, küçük bir miktar da gastrointestinal sistem yoluyla vücuttan dışarıya atılır(190).

2.2.1. D vitamini ve Tip 2 DM

Glukoz ve lipid metabolizmasını kontrol etmek için insüline cevap veren organlarda insüline direnç ile diyabetin ilk aşaması gelişir (208, 209). Başlangıçta, pankreas islet β hücreleri daha fazla insülin salgılayarak bu direncin üstesinden kalkabilir ve böylece hiperglisemiye engelleyebilir (210).İnsülin salınımında belirgin bir düşüşün neden olduğu tip 2 DM başlangıcı ve hücre ölümü ile sonuçlanan β hücresi disfonksiyonuna zamanla bu hiperaktivite neden olur (211).

Kalsiyum kanallarının açılıp kapanmasını düzenleyerek D vitamininin insülin salınmasını da etkilediği tahmin edilmektedir. Kalsiyum, pankreas beta hücreleri tarafından insülin salınması için esastır. Bu sebeple, D vitamini yetersizliği beta hücrelerinde kalsiyum akışında bozulmalara yol açarak normal insülin salgılanmasını etkileyebilir (212, 213).

D vitamininin, tip 2 DM'nin patogeneğinde anahtar rol aldığı bilinen sistemik inflamasyonun etkilerini de azalttığı söylenmektedir.

İlginç bir şekilde, D vitamininin apopitozdan koruma sağlayan kalsiyum bağlayıcı bir protein olan kalbindin ekspresyonunu arttırdığı ve insülin direnci ile ilişkili inflamatuvar sitokinleri etkisiz bıraktığı gösterilmiştir (214).

Reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumundaki artış, insülin direncinin bir başka önemli stimülatörüdür(209). ROS oluşumunu arttırmak için mitokondriye etki eden serbest yağ asitlerinin artışından oksidatif stresin kaynaklanabileceğine dair belirtiler vardır (215, 216). ROS'taki artış daha sonra insülin sinyal yolunun aktivitesini de düşürür(217, 218). Adipoz dokuda ROS oluşumunu azaltmada D vitamini önemli bir görev üstlenir(219). Vitamin D'nin hücrel antioksidanların ekspresyonunu kontrol etme becerisi, ROS seviyelerini düzenlemesini sağlar (220, 221).

Klotho proteini ve nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf-2) ile çalışan D vitamini, aşırı ROS sinyali sırasında oluşan oksidatif değişiklikleri tersine çevirerek ve ayrıca ROS'u ortadan kaldırarak oksidatif stresi azaltan birçok antioksidan sistemin ekspresyonunu düzenlemektedir. ROS oluşturan NADPH oksidaz ekspresyonunu azaltırken, süperoksidi hızla hidrojen peroksite dönüştüren süperoksit dismutazı düzenler(222, 223). Vitamin D aynı zamanda glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, glutatyon redüktaz ve glutamat sistein ligaz ekspresyonunu artırarak majör redoks tamponu olan indirgenmiş glutatyon oluşumunu arttırmaktadır(224-226). Hidrojen peroksitin suya dönüştürülmesini, glutatyon peroksidaz ekspresyonunun upregüle edilmesi sağlar (223). D vitamininin ROS için normal seviyelerini sürdürme becerisi, D vitamini eksikliğinin neden diyabetin başlangıcıyla bağlantılı olduğunu açıklayabilir. D vitamini seviyeleri düştüğünde ROS seviyelerinde bir yükseliş olacaktır bu da β hücrelerinde meydana gelen hücre kütlelerinde bir azalışa sebep olabilir ve aynı zamanda bunların hepsi diyabetin başlangıcına neden olan değişikliklerle ilintilidir(227).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Seçimi

Kesitsel klinik araştırma olarak tasarlanan çalışma için 1 Mayıs 2020 tarihi ile 1 Mayıs 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi polikliniklerine başvuran, iç hastalıkları uzman hekimince Tip 2 DM tanısı alan, polikliniklerimizdeki uzman hekimler tarafından klinik değerlendirme ile polinöropati ön tanısı konulan ve laboratuvar tetkikleri aynı gün içerisinde istenip EMG laboratuvarına polinöropati ön tanısıyla yönlendirilen hastalar değerlendirildi. Çalışmaya katılım şartlarını karşılayan ve kontrendike durumu olmayan 36 gönüllü hasta ardışık olarak seçildi. Çalışmamız, 1 Mayıs 2020 tarihi ile 1 Mayıs 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Elektrofizyoloji Laboratuvarı'nda yürütüldü.

3.1.1. Dahil edilme kriterleri

- 40-65 yaş arasında olmak
- Tip 2 diabetes mellitus tanılı olmak

3.1.2. Hariç tutma kriterleri

- Merkezi sinir sistemi tutulumu olan hastalıklar (Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, multiple skleroz vb.)
- Periferik sinir sistemini tutan hastalıklar (Guillain-Barre Sendromu, hereditör motor duyuşal nöropati, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati vb.)
- Nevralji ve nörit öyküsü olanlar
- Yan etki profilinde polinöropati olan ilaç kullanım öyküsü (İsoniazid, Bortezomib vb.)
- Diyaliz tedavisi gören kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalar
- Kanser nedeniyle opere olan hastalar
- Nörolojik tutulum yapabilen romatolojik hastalığı olanlar (Sistemik Lupus Eritematozus, Behçet Hastalığı vb.)

- Ağır Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Olanlar
- Çalışma sırasında d vitamini kullananlar
- Çalışma sırasında nöropatik ağrı için ilaç kullananlar (Duloksetin , Pregabalin, Gabapentin vb.)
- Gebe ve emziren kadınlar
- Alkol bağımlısı olanlar
- Kalp pili olanlar

3.2. Çalışma metodu

Belirlenen kriterlere uygun ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan hastaların demografik verileri (isim, soyisim, TC no, yaş, ağırlık, boy, vücut kitle indeksi, cinsiyet, medeni durum, eğitim seviyesi, sigara/alkol kullanımı öyküsü), değerlendirmenin yapıldığı tarih, Tip 2 DM tanısı aldıktan sonra geçen süre, insülin kullanım öyküsü, komorbidite durumu(kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hiperlipidemi, hipotiroidi), nöropatik ağrı için ilaç kullanım öyküsü verileri alınarak çalışmaya dahil edildi.

Daha sonra o gün içinde poliklinikten istenmiş olan, 8 saat açlık durumu aranarak numune alınan laboratuvar test(HgA1c, açlık glukoz düzeyi, vitamin d, vitamin b12, folat, kreatin, kan üre nitrojen(BUN),ürik asit, magnezyum, kalsiyum, tiroid stimulan hormon(TSH), serbest T4, lipid paneli(trigliserid, hdl(yüksek dansiteli lipoprotein), ldl(düşük dansiteli lipoprotein), total kolesterol), alt(alanin aminotransferaz), ast(aspartat aminotransferaz), ggt(gama glutamil transferaz), alp(alkalen fosfataz)) sonuçları hasta dosyasından taranarak çalışmaya dahil edildi.

Nöropatik yakınmaları olan hastalarda DN4(Douleur Neuropathique en 4 questions) ve VAS(Vizuel Analog Skala) ölçekleri ile değerlendirme sonrası standart elektrofizyolojik yöntemlerden bilateral tibial ve peroneal motor sinir iletim çalışmaları(latans, hız, amplitüd), bilateral sural duyu sinir iletim çalışmaları(latans, hız, amplitüd), sağ tibial sinir F yanıtları, sağ median ve ulnar motor ve duyu sinir ileti çalışmaları (latans, hız, amplitüd), sağ median sinir F yanıtları

alışılıp, hastanın sağ st ve alt ekstremitelerinden sempatik deri yanıtları ölçüldü.

3.2.1.Vitamin D Değerinin lm

Serum 25(OH)D düzeyi olarak ölçüldü. Roche Cobas e801 (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) otoanalizöründe yarışma prensibine dayalı elektrokemilüminesans immünassay yöntemi ile, Vitamin D Total G2 Elecys E2G (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kiti ile tıbbi biyokimya hekimi tarafından çalışıldı.

3.2.2.DN4 ve VAS lekleri Değerlendirmesi

3.2.2.1.DN4

DN4 anketi ilk kez bir Fransız araştırma ekibi tarafından geliştirilmiş ve geçerliliği test edilmiştir. Birçok uluslararası araştırmada farklı dillere çevrilerek aynı şekilde geçerlik ve güvenirlik uygulamaları yapılmıştır. Türkçe versiyonu ise evik ve arkadaşları tarafından uygulanmış ve duyarlılığı %95 ve özgüllüğü %96 olarak bulunmuştur. Yaptıkları alışmada DN4’n LANSS(Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) anketine göre daha basit uygulanabilir ve daha kısa sürede bitirilebilen bir anket olduğunu ortaya koymuşlardır(228).

DN4 anketi iki ana bölüm ve toplam on sorudan oluşmaktadır. İlk bölüm, hasta ile görüşme sonucu ağrı karakteristikleri ve duyum bilgilerini içeren yedi sorudan meydana gelmektedir. Bunlar yanma hissi, elektrik şokları, ağrı veren soğukluk hissi, karıncalanma, çivi-iğne batma hissi, uyuşma ve kaşıntı ile ilgili bilgilerdir. İkinci bölümde ise fizik muayene (dokunma hipoestezi, iğne hipoestezi ve ağrılı bölgede firalama ile ağrının ortaya çıkması veya artması(allodini)) ile ilgili üç ifade bulunmaktadır. Her ifade için “evet” ya da “hayır” cevapları verilir. Evet cevapları için “1”, hayır cevapları için “0” puanı verilerek toplanır. Anket puanının 10 üzerinden 4 veya daha fazla olması nöropatik ağrı

olarak yorumlanır. DN4 anket uygulamasının orijinal çalışmada duyarlılığının %83 ve özgülüğünün %90 olduğu gösterilmiştir(229).

3.2.2.2.VAS

Hastalardan o anki mevcut ağrılarını, DN4 dışında VAS ölçeği kullanarak da ifade etmesi istendi. Bu skala yatay düz bir çizgiden oluşup çizginin başlangıcında ‘Hiç ağrı olmaması’, bitiminde ‘En dayanılmaz ağrı’ ifadeleri bulunmaktadır. Hastadan hissettiği ağrı düzeyini bu çizgi üzerine işaretlemesi istendi ve işaretlediği nokta santimetre cinsinden ölçülüp not edildi.

3.2.3.Elektrofizyolojik Çalışmalar

Elektrofizyolojik çalışmalar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fizik Tedavi Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Elektrofizyoloji Laboratuvarı’nda, Natus Dantec Keypoint G4 EMG cihazı (Natus Neurology Incorporated, USA.) ile gerçekleştirildi. Tüm hasta grubuna bu çalışmalar ortak olarak uygulandı.

3.2.3.1.Sinir İleti Çalışmaları

Sağ üst ekstremitede disk elektrotlar kullanarak median ve ulnar sinirlere ait motor, sağ üst ekstremitede yüzük elektrod kullanarak median ve ulnar sinirlere ait duysal, sağ ve sol alt ekstremitede disk elektrotlar kullanarak tibial ve peroneal motor, sural sinire ait duysal yanıtlar incelendi. Ölçümler sırasında cilt sıcaklığının 31-34°C olmasına özen gösterildi. Sıcaklık, bir Dermatherm perfüzyon göstergesi ile ölçüldü ve cilt sıcaklığı göstergeden sürekli izlendi. Motor sinir ileti çalışmaları için filtreler 5 Hz–10 kHz, duyarlılık 500 μ V ve süpürme hızı ise 20 ms, duysal çalışmalar için ise filtreler 20 Hz – 2 kHz, duyarlılık 10 μ V ve süpürme hızı 20 ms olarak ayarlandı.

Motor sinir iletim çalışmalarında sağ median sinir bilek ve dirsekten uyarılarak abduktor pollicis brevis kasından, sağ ulnar sinir bilek, dirsek altı ve üstü bölgelerden uyarılarak abduktor digiti minimi kasından, sağ ve sol tibial sinir medial malleol ve popliteal fossadan

uyarılarak abduktör hallusis kasından ve sağ ve sol derin peroneal sinir bilek, fibula başı ve popliteal fossadan uyarılarak extensor digitorum brevis kasından bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP) elde edildi. Ek olarak sağ median ve sağ tibial sinirlere ait F yanıtları çalışıldı.

Duysal sinir iletim çalışmalarında, sağ index (2.) parmağa yüzük elektrot takılarak ve uyarı el bilek seviyesinden orta hattan verilerek sağ median sinir, sağ 5. parmağa yüzük elektrot takılarak ve uyarı el bilek seviyesinden medial hattan verilerek sağ ulnar sinir duysal sinir aksiyon potansiyelleri ölçüldü. Alt ekstremitede sağ ve sol bacak arka segmentinden uyarım ile lateral malleolün posteriorundan kayıtlı sağ ve sol sural sinir duysal sinir aksiyon potansiyelleri ölçüldü. Yanıtlar antidromik olarak kaydedildi.

3.2.3.2.Sempatik Deri Yanıtı

Standart elektrofizyolojik test çalışmaları bittikten sonra SDY çalışmasına geçildi. SDY için ortamın sıcaklığının 23- 25°C arasında ve sessiz olmasına dikkat edildi. EMG cihazının filtreleri 0,1 Hz-100 Hz'e, duyarlılık 1 mV ve süpürme hızı 10 s olarak ayarlandı. Kayıt, sağ üst ve alt ekstremitelerden yapıldı.

Üst ekstremitte SDY kaydı için disk elektrotları avuç içi ve el sırtına, alt ekstremitte SDY kaydı için ise ayak tabanı ve ayak sırtına yerleştirildi. Palmar ve plantar yüzlerdeki elektrotlar aktif, dorsal yüzlerdeki elektrotlar ise referans elektrotlardı. Sinir uyarımı ise median için bilek segmentinden, tibial sinir için medial malleol yerleşiminde uyarıldı. Habitüasyondan kaçınmak uyarı 30-60 saniyelik düzensiz aralıklarla, 60 mA şiddetinde ve 1 ms süresinde verildi.

İlk olarak sadece sağ üst ekstremitteye elektrodlar yerleştirilip sağ üst ekstremiteden 3 adet SDY yanıtı kaydedildi. Belli bir süre geçtikten sonra sadece sağ alt ekstremitteye elektrodlar yerleştirilip sağ alt ekstremiteden 3 adet SDY yanıtı daha kaydedildi. Hem üst hem de alt ekstremiteden elde edilen SDY'ler arasında en kısa latansa ve en yüksek amplitüde sahip olan üst ekstremitte için bir adet, alt ekstremitte için bir adet olmak üzere toplam iki adet SDY seçildi. SDY latansı için stimulus

artefaktının başlangıcından ilk defleksiyonun (genellikle negatif yönde) başlangıcına kadar olan süre, SDY amplitüdü için izoelektrik çizgi-tepe değeri, SDY pik-pik amplitüdü için negatif defleksiyon tepe değeri-pozitif defleksiyon tepe değeri, SDY alanı için ise ilk defleksiyonun başlangıcı ile son defleksiyonun bitimi arasındaki alan ölçüldü (Şekil 2).



Şekil 2: Sempatik Deri Yanıtı Çalışması

3.3. İstatistiksel analiz

Veriler, SPSS 22.0 programı kullanılarak analiz edildi. Nicel veriler, ortalama ve standart sapma kullanılarak ifade edildi. Nitel veriler frekans ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılım için Shapiro-Wilks testi yapıldı ve verilerin normal dağılım göstermediği saptandı. Parametrik olmayan dağılıma sahip nicel veriler açısından iki bağımsız grup karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi; ikiden fazla gruplar karşılaştırılırken Kruskal-Wallis testi yapıldı. Nitel verilerle iki grup arasında karşılaştırma yapmak için ki-kare testi, iki değişken arasındaki ilişkiyi ve derecesini tanımlamak için Spearman korelasyon testi yapıldı. Tüm analizlerde $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

3.4. Çıkar çatışması

Tezi yazan, tez danışmanı ve tezin yazılma sürecine katkıda bulunanlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

3.5 Etik kurul onayı

Çalışma protokolü, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Protokol Numarası: 2021/246).

4. BULGULAR

Tablo 5. Tanımlayıcı Değişkenlerin Nöropatik Ağrı (DN4) ile Karşılaştırmaları

Nöropatik Ağrı (DN4)					
	<4 (n:13)	≥4 (n:23)	Genel Yaş Ortalaması	U	p
Yaş (Ort.+SS) (Yıl)	55,77±6,64	54,74±6,37	55,11±6,4	137,50	0,692
	n (%)	n (%)	Toplam	X ²	
Cinsiyet					
Kadın	8 (%61,5)	14 (%60,9)	22 (%61,1)	0,002	*0,626
Erkek	5 (%38,5)	9 (%39,1)	14 (%38,9)		
Medeni Durum					
Evli	12 (%92,3)	19 (%82,6)	31 (%86,1)	1,954	0,377
Bekar	1 (%7,7)	1 (%4,3)	2 (%5,6)		
Dul		3 (%13)	3 (%8,3)		
Eğitim Seviyesi					
İlkokul	5 (%38,5)	18 (%78,3)	23 (%63,9)	6,469	0,091
Ortaokul	1 (%7,7)	1 (%4,3)	2 (%5,6)		
Lise	6 (%46,2)	4 (%17,4)	10 (%27,8)		
Lisans	1 (%7,7)		1 (%2,8)		
Sigara					
Evet		6 (%26,1)	6 (%16,7)	4,07	*0,052
Hayır	13 (%100)	17 (%73,9)	30 (%83,3)		
Alkol					
Evet		3 (%13)	3 (%8,3)	1,85	*0,248
Hayır	13 (%100)	20 (%87)	33 (%91,7)		

U: Mann-Whitney U testi, X²: Ki-Kare Testi, *Fisher's Exact test

Katılımcılar DN4 skoruna göre iki gruba ayrılmıştır. Katılımcıların yaş ortalamasının 55,11±6,4 yıl olduğu, %61,1'inin kadın olduğu, %86,1'inin evli olduğu, %63,9'uzunun ilkokul mezunu olduğu, %16,7'sinin sigara kullandığı ve %8,3'ünün alkol kullandığı saptandı. Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı saptandı (p>0,05).

Tablo 6. Sağlık Durumuna İlişkin Değişkenlerin Nöropatik Ağrı (DN4) Değişkeni ile Karşılaştırmaları

Nöropatik Ağrı (DN4)					
	<4 (n:13)	≥4 (n:23)	Toplam(n:36)	X ²	p
İnsülin Kullanımı	n (%)	n (%)			
Evet	2 (%15,4)	7 (%30,4)	9 (%25)	1,003	*0,28
Hayır	11 (%84,6)	16 (%69,6)	27 (%75)		
KBY					
Evet	1 (%7,7)	2 (%8,7)	3 (%8,3)	0,011	*0,709
Hayır	12 (%92,3)	21 (%91,3)	33 (%91,7)		
HT					
Evet	10 (%76,9)	15 (%65,2)	25 (%69,4)	4,425	*0,367
Hayır	3 (%23,1)	8 (%34,8)	11 (%30,6)		
HL					
Evet	12 (%75)	15 (%75)	27 (%75)	0,536	*0,367
Hayır	4 (%25)	5 (%25)	9 (%25)		
Hipotroidi					
Evet	9 (%69,2)	18 (%78,3)	9 (%25)	0,361	0,414
Hayır	4 (%30,8)	5 (%21,7)	27 (%75)		
Tip 2 DM Tanı Süresi (Ay)	142,15±92,8	125,21±95,07	133,68±93,93	U: 134,5	0,621

X²: Ki-Kare testi, * Fisher's Exact test, U: Mann-Whitney U testi

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi

Katılımcıların %25'inin insülin kullandığı, %8,3'ünde KBY olduğu, %69,4'ünde HT olduğu, %25'inde HL olduğu, %25'inde Hipotroidi olduğu, Nöropatik ağrı (DN4) <4 olanların DM süre ortalamalarının 142,15±92,8 ay olduğu, Nöropatik ağrı (DN4) ≥4 olanların DM süre ortalamalarının 125,21±95,07 ay olduğu saptandı. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 7. Sağlık Durumuna İlişkin Değişkenlerin VAS Değişkeni ile Karşılaştırmaları

	n (36)	Ort.+SS	U	p
İnsülin Kullanımı				
Evet	9	4,66±3,9	106	0,568
Hayır	27	5,41±3		
KBY				
Evet	3	9±1,73	13	0,035
Hayır	33	4,87±3,1		
HT				
Evet	25	4,96±3,11	114	0,415
Hayır	11	5,81±3,48		
HL				
Evet	27	5,3±3,23	112,5	0,74
Hayır	9	5±3,31		
Hipotroidi				
Evet	9	6,11±3,3	95,5	0,338
Hayır	27	4,92±3,18		

U: Mann-Whitney U testi, KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi

Katılımcıların sağlık durumlarına ilişkin değişkenlerinin VAS ile karşılaştırmasında KBY değişkeninde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$). KBY'si olan hastaların VAS ortalamalarının ($9\pm1,73$) daha yüksek olduğu görüldü.

Tablo 8. Kan Değerleri ve Çeşitli Değişkenlerin Nöropatik Ağrı (DN4) Açısından Karşılaştırmaları

Değişkenler	Nöropatik Ağrı (DN4)	n (36)	Ort.+SS	U	p
VKİ	<4	13	31,8±4,42	139	0,729
	≥4	23	31,22±3,85		
VAS	<4	13	4,38±3,66	106	0,148
	≥4	23	5,7±2,9		
HA1C	<4	13	7,87±2,06	148,5	0,974
	≥4	23	8,06±2,4		
Açlık Glukoz	<4	13	137±50,11	115,5	0,263
	≥4	23	194,43±118,45		
Vitamin D	<4	13	19,62±11,07	142	0,805
	≥4	23	19,16±6,4		
B12	<4	13	431±105,65	102,5	0,122
	≥4	23	448±344,66		
Folat	<4	13	9,52±4,6	124,5	0,41
	≥4	23	8,44±4,11		
Kreatinin	<4	13	0,76±0,2	142,5	0,818
	≥4	23	0,73±0,14		
BUN	<4	13	28,23±8,64	122,5	0,373
	≥4	23	30,65±6,67		
Urik Asit	<4	13	4,77±1,36	146	0,908
	≥4	23	5,01±1,2		
Mg	<4	13	2,02±0,07	69,5	0,008
	≥4	23	1,91±0,17		
Ca	<4	13	9,8±0,19	101	0,108
	≥4	23	10±0,4		
TSH	<4	13	2,11±1,5	107,5	0,167
	≥4	23	1,47±0,86		
T4	<4	13	1,3±0,15	112,5	0,223
	≥4	23	1,25±0,17		
TG	<4	13	211±87,23	112,5	0,223
	≥4	23	243,74±98,5		
HDL	<4	13	48,07±8,15	135	0,633
	≥4	23	48,04±9,82		
LDL	<4	13	105,7±41,12	92,5	0,06

	≥ 4	23	128,08 $\pm$ 42,15		
Total Kolesterol	<4	13	196 $\pm$ 44,53	97	0,084
	≥ 4	23	218,56 $\pm$ 65,87		
ALT	<4	13	26,3 $\pm$ 11,84	129,5	0,51
	≥ 4	23	27,26 $\pm$ 17,52		
AST	<4	13	23,7 $\pm$ 12,6	119	0,314
	≥ 4	23	20,26 $\pm$ 10,02		
GGT	<4	13	42,38 $\pm$ 49,57	114,5	0,249
	≥ 4	23	29,74 $\pm$ 21,68		
ALP	<4	13	100,61 $\pm$ 29,08	123,5	0,391
	≥ 4	23	89,65 $\pm$ 27,91		

U: Mann-Whitney U testi

VKİ: Vücut kütle indeksi, VAS: Vizüel analog skala, HA1C: Glikozellenmiş hemoglobin A1C BUN: Kan üre nitrojen, Mg: Magnezyum, Ca: Kalsiyum, TSH: Tiroid stimulan hormon TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz

Katılımcılarda nöropatik ağrısı olanların (DN4 $\geq$ 4) Vitamin D düzeyi ortalamalarının 19,16 $\pm$ 6,4, nöropatik ağrısı olmayanların (DN4<4) Vitamin D düzeyi ortalamalarının 19,62 $\pm$ 11,07 idi. Katılımcıların kan değişkenleri ve çeşitli değişkenlerinin Nöropatik ağrı açısından karşılaştırılmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p>0,05).

Tablo 9. Kan Değerleri ve Çeşitli Değişkenlerin VAS ile Korelasyon Analizi

Değişkenler	r	p
Tip 2 DM süresi	-,289	,087
VKİ	,243	,154
HA1C	-,201	,241
Açlık Glukoz	-,066	,704
Vitamin D	,209	,221
B12	-,006	,97
Folat	,251	,14
Kreatinin	-,357	,032
BUN	-,022	,897
Ürik Asit	,004	,98
Mg	-,11	,522
Ca	,109	,527
TSH	-,242	,155
T4	,029	,865
TG	,273	,107
HDL	,231	,176
LDL	,338	,044
Total Kolesterol	,387	,02
ALT	,036	,833
AST	,029	,865
GGT	-,198	,247
ALP	,128	,458

Spearman's korelasyon testi

VAS:Vizüel analog skala, HA1C: Glikozellenmiş hemoglobin A1C BUN:Kan üre nitrojen, Mg: Magnezyum, Ca:Kalsiyum, TSH:Tiroid stimulan hormon TG:Trigiliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT:Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz

Kan değerlerinin VAS ile korelasyon analizinde; Kreatinin değişkeni ile düşük düzeyde, LDL ile düşük düzeyde, Total Kolesterol ile düşük düzeyde anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$).

Tablo 10. Vitamin D ile Nöropatik Ağrı (DN4) ve VAS Karşılaştırması

	Vitamin D	n (36)	Ort.+SS	X ²	p
Nöropatik Ağrı (DN4)	<20	20	1,5±0,51	0,875	0,646
	20-30 arası	12	1,67±0,49		
	>30	4	1,5±0,57		
VAS	<20	20	4,7±3,27	1,789	0,409
	20-30 arası	12	5,83±2,55		
	>30	4	6±4,9		

X2: Kruskal-Wallis testi, VAS: Vizüel analog skala

Katılımcıların Vitamin D ile Nöropatik ağrı (DN4) ve VAS değişkenleri ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05)

Tablo 11. Vitamin D ile Kan Değerleri ve Çeşitli Değişkenlerin Korelasyon Analizi

Değişkenler	r	p
Yaş	,080	,644
VKI	,030	,863
Tip2 DM Tanı Süresi (Ay)	-,140	,414
İnsülin Kullanımı	-,145	,398
KBY	-,044	,801
HT	-,226	,184
HL	-,266	,117
Hipotiroidi	-,321	,056
Nöropatik Ağrı (DN4)	,196	,251
VAS	,209	,221
HA1C	-,234	,170
Açlık Glukoz	-,169	,324
B12	,11	,523
Folat	,127	,46
Kreatinin	,053	,759
BUN	,266	,117
UrikAsit	,052	,761
Mg	-,028	,873

Ca	-,046	,789
TSH	-,074	,668
T4	-,07	,684
TG	-,004	,984
HDL	-,011	,949
LDL	-,284	,093
Total Kolesterol	-,208	,223
ALT	,203	,236
AST	,128	,455
GGT	-,05	,773
ALP	-,249	,142

Spearman's Korelasyon testi

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği, HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, VAS:Vizüel analog skala, HA1C: Glikozellenmiş hemoglobin A1C BUN:Kan üre nitrojen, Mg: Magnezyum, Ca:Kalsiyum, TSH:Tiroid stimulan hormon TG:Trigiliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT:Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz

Vitamin D ile Kan değerleri ve sağlığa ilişkin bazı değişkenler arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 12. Elektrofizyolojik Testlerin Nöropatik Ağrı (DN4) ile Karşılaştırılması

	Nöropatik Ağrı(DN4)	n (36)	Ort.+SS	U	p
Sağ Tibial Latans	<4	13	3,88±1,03	131	0,542
	≥4	23	3,52±1,1		
Sağ Tibial Hız	<4	13	46,94±4,93	102	0,118
	≥4	23	41,97±12,14		
Sağ Tibial Amplitüd	<4	13	8,74±3,86	115,5	0,263
	≥4	23	10,25±5,03		
Sağ Tibial F yanıtı	<4	13	45,66±11,17	136,5	0,668
	≥4	23	44,88±11,57		
Sağ Peroneal Latans	<4	13	3,8±1,121	134,5	0,621
	≥4	23	3,78±1,17		
Sağ Peroneal Hız	<4	13	46,64±12,24	133,5	0,598
	≥4	23	45,7±11,44		
Sağ Peroneal Amplitüd	<4	13	6,2±2,54	143	0,83
	≥4	23	5,98±3,9		
Sol Tibial Latans	<4	13	3,72±1,32	149,5	0,998
	≥4	23	3,48±1,03		
Sol Tibial Hız	<4	13	42,43±5,75	141,5	0,792
	≥4	23	40,08±10,61		
Sol Tibial Amplitüd	<4	13	8,24±2,72	102	0,118
	≥4	23	10,7±5,83		
Sol Peroneal Latans	<4	13	4,16±1,29	145	0,882
	≥4	23	4,01±1,35		
Sol Peroneal Hız	<4	13	47,93±10,07	139	0,729

	≥ 4	23	46,96 $\pm$ 12,55		
Sol Peroneal Amplitüd	< 4	13	5,11 $\pm$ 2,02	131	0,542
	≥ 4	23	5,52 $\pm$ 3,25		
Sağ Sural Dis Lat	< 4	13	2,57 $\pm$ 0,78	117	0,284
	≥ 4	23	3,36 $\pm$ 2,26		
Sağ Sural Pik Lat	< 4	13	3,26 $\pm$ 0,9	106	0,152
	≥ 4	23	4,26 $\pm$ 2,61		
Sağ Sural Hız	< 4	13	53,94 $\pm$ 11,81	110	0,193
	≥ 4	23	44,5 $\pm$ 20,25		
Sağ Sural Bas Amp	< 4	13	9,2 $\pm$ 3,92	125	0,42
	≥ 4	23	14,81 $\pm$ 16,73		
Sağ Sural PP Amp	< 4	13	10,53 $\pm$ 4,28	119,5	0,323
	≥ 4	23	15,4 $\pm$ 14,22		
Sol Sural Dis Lat	< 4	13	4,11 $\pm$ 3,48	128,5	0,489
	≥ 4	23	2,61 $\pm$ 1,51		
Sol Sural Pik Lat	< 4	13	5,17 $\pm$ 4,18	137	0,68
	≥ 4	23	3,37 $\pm$ 1,83		
Sol Sural Hız	< 4	13	45,33 $\pm$ 20,61	145	0,882
	≥ 4	23	47,98 $\pm$ 15,66		
Sol Sural Bas Amp	< 4	13	12,66 $\pm$ 6,88	113	0,229
	≥ 4	23	12,34 $\pm$ 14,01		
Sol Sural PP Amp	< 4	13	19,44 $\pm$ 15,45	116,5	0,277
	≥ 4	23	15,17 $\pm$ 13,7		
Sağ Median Motor Latans	< 4	13	3,5 $\pm$ 0,5	114,5	0,249
	≥ 4	23	3,75 $\pm$ 0,8		
Sağ Median Motor Hız	< 4	13	57,98 $\pm$ 5,41	116	0,27
	≥ 4	23	55,33 $\pm$ 6,06		
Sağ Median Motor Amplitüd	< 4	13	14,01 $\pm$ 4,9	125	0,42
	≥ 4	23	12,46 $\pm$ 4,85		
Sağ Median Motor F yanıtı	< 4	13	23,4 $\pm$ 2,27	135,5	0,645
	≥ 4	23	24,4 $\pm$ 3,55		
Sağ Ulnar Motor Latans	< 4	13	2,4 $\pm$ 0,33	118,5	0,307
	≥ 4	23	2,53 $\pm$ 0,41		
Sağ Ulnar Motor Hız	< 4	13	63,7 $\pm$ 11,37	139	0,729
	≥ 4	23	61,4 $\pm$ 9,22		
Sağ Ulnar Motor Amplitüd	< 4	13	11,58 $\pm$ 2,42	115	0,256
	≥ 4	23	10,5 $\pm$ 3,36		
Sağ Median Duyusal Dis Lat	< 4	13	2,81 $\pm$ 0,32	137	0,68
	≥ 4	23	3,21 $\pm$ 1,25		
Sağ Median Duyusal Pik Lat	< 4	13	3,5 $\pm$ 0,41	136,5	0,669
	≥ 4	23	4,14 $\pm$ 1,89		
Sağ Median Duyusal Hız	< 4	13	54,61 $\pm$ 6,63	131	0,542
	≥ 4	23	50,68 $\pm$ 13,33		
Sağ Median Duyusal Bas Amp	< 4	13	20 $\pm$ 8,91	132,5	0,575
	≥ 4	23	21,67 $\pm$ 9,31		
Sağ Median Duyusal PP Amp	< 4	13	25 $\pm$ 15,17	147	0,934
	≥ 4	23	25,3 $\pm$ 14,05		
Sağ Ulnar Duyusal Dis Lat	< 4	13	2,23 $\pm$ 0,47	141,5	0,792
	≥ 4	23	2,31 $\pm$ 0,66		
Sağ Ulnar Duyusal Pik Lat	< 4	13	2,77 $\pm$ 0,5	144,5	0,869
	≥ 4	23	2,91 $\pm$ 0,9		
Sağ Ulnar Duyusal Hız	< 4	13	57,18 $\pm$ 9,65	145	0,882
	≥ 4	23	55,71 $\pm$ 9,45		
Sağ Ulnar Duyusal Bas Amp	< 4	13	20,3 $\pm$ 10,6	148	0,961
	≥ 4	23	21,23 $\pm$ 13,7		
Sağ Ulnar Duyusal PP Amp	< 4	13	21,42 $\pm$ 12,9	133,5	0,598

	≥ 4	23	25,16 $\pm$ 15,68		
Sağ Üst Sempatik Latans	<4	13	1425,53 $\pm$ 133,07	132,5	0,575
	≥ 4	23	1417 $\pm$ 167,9		
Sağ Üst Sempatik Alan	<4	13	2867,84 $\pm$ 1918,45	116	0,27
	≥ 4	23	3851,65 $\pm$ 3023,1		
Sağ Üst Sempatik PP Amp	<4	13	2,18 $\pm$ 1,31	117,5	0,292
	≥ 4	23	2,96 $\pm$ 1,9		
Sağ Üst Sempatik Bas Amp	<4	13	0,9 $\pm$ 0,8	107	0,161
	≥ 4	23	1,15 $\pm$ 0,51		
Sağ Alt Sempatik Latans	<4	13	1894,15 $\pm$ 290,12	136,5	0,668
	≥ 4	23	1889,43 $\pm$ 376,3		
Sağ Alt Sempatik Alan	<4	13	1951,61 $\pm$ 1247,04	110,5	0,199
	≥ 4	23	2679,47 $\pm$ 1595,23		
Sağ Alt Sempatik PP Amp	<4	13	1,21 $\pm$ 0,67	110	0,193
	≥ 4	23	2,04 $\pm$ 1,53		
Sağ Alt Sempatik Bas Amp	<4	13	0,61 $\pm$ 0,36	115	0,256
	≥ 4	23	1,18 $\pm$ 1,24		

U: Mann-Whitney U testi Dis Lat: Distal latans, Pik Lat: Pik latans, Bas Amp: Başlangıç amplitüdü, PP Amp: Pik-pik amplitüdü, Sempatik: Sempatik Deri Yanıtı

Elektrofizyolojik testlerin nöropatik ağrı ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 13. Elektrofizyolojik testler ile Çeşitli Değişkenlerin Korelasyon Analizi

		Tip 2 DM Tanı Süresi	DN4	VAS	HA1C	Açlık Glukoz	Vitamin D
Sağ Tibial Latans	r	,353	,078	,042	,318	,327	-,099
	p	,035	,651	,807	,059	,052	,566
Sağ Tibial Hiz	r	-,375	,15	,202	-,526	-,635	-,044
	p	,024	,384	,237	,001	<,001	,797
Sağ Tibial Amplitüd	r	-,468	,252	,177	-,383	-,335	-,044
	p	,004	,139	,302	,021	,046	,8
Sağ Tibial F yaniti	r	,294	-,048	-,119	,64	,573	-,383
	p	,082	,783	,49	<,001	<,001	,021
Sağ Peroneal Latans	r	,223	-,111	-,039	,066	-,06	,136
	p	,191	,52	,821	,7	,727	,428
Sağ Peroneal Hiz	r	-,497	,024	,193	-,568	-,514	-,051
	p	,002	,888	,259	<,001	<,001	,767
Sağ Peroneal Amplitüd	r	-,39	,269	-,22	-,052	,029	-,124
	p	,019	,113	,197	,762	,869	,47
Sol Tibial Latans	r	,255	,036	,092	,275	,309	,022
	p	,133	,837	,595	,104	,067	,897
Sol Tibial Hiz	r	-,414	,188	,35	-,443	-,497	,057

	p	,012	,271	,036	,007	,002	,743
Sol Tibial Amplitüd	r	-,519	,232	,237	-,495	-,456	,025
	p	,001	,174	,165	,002	,005	,883
Sol Peroneal Latans	r	,086	-,021	,041	-,003	-,077	,388
	p	,617	,905	,812	,986	,656	,019
Sol Peroneal Hiz	r	-,565	,032	-,333	-,491	-,501	,156
	p	<,001	,852	,047	,002	,002	,362
Sol Peroneal Amplitüd	r	-,318	,268	-,032	-,35	-,276	,005
	p	,058	,115	,852	,036	,103	,976
Sağ Sural Dis Lat	r	,198	-,063	-,193	,382	,301	,046
	p	,248	,715	,26	,022	,075	,792
Sağ Sural Pik Lat	r	,238	-,031	-,145	,361	,245	,069
	p	,163	,857	,397	,031	,149	,689
Sağ Sural Hiz	r	-,307	,324	,3	-,378	-,505	,09
	p	,068	,054	,075	,023	,002	,601
Sağ Sural Bas Amp	r	-,207	,115	,15	-,245	-,095	,013
	p	,226	,506	,381	,15	,581	,941
Sağ Sural PP Amp	r	-,294	,008	,166	-,362	-,247	,117
	p	,082	,965	,333	,03	,147	,498
Sol Sural Dis Lat	r	,177	-,055	-,11	,288	,242	,199
	p	,301	,75	,524	,088	,155	,245
Sol Sural Pik Lat	r	,223	-,06	-,083	,346	,325	,105
	p	,191	,73	,629	,039	,053	,543
Sol Sural Hiz	r	-,394	,129	,274	-,394	-,554	,096
	p	,017	,453	,106	,017	<,001	,576
Sol Sural Bas Amp	r	,158	-,047	,122	,1	,114	-,095
	p	,358	,784	,48	,563	,507	,581
Sol Sural PP Amp	r	,057	,025	-,017	-,043	-,09	-,125
	p	,739	,883	,923	,804	,6	,469
Sağ Median Motor Latans	r	,58	-,2	-,203	,474	,45	-,119
	p	<,001	,241	,235	,003	,006	,489
Sağ Median Motor Hiz	r	-,252	,045	,074	-,41	-,509	,158
	p	,138	,792	,67	,013	,002	,357
Sağ Median Motor Amplitüd	r	-,037	,16	,144	-,058	-,039	-,005
	p	,829	,351	,403	,738	,82	,979
Sağ Median Motor F yanıtı	r	,446	,011	-,185	,532	,64	-,156
	p	,006	,95	,279	,001	<,001	,365
Sağ Ulnar Motor	r	,47	,023	-,352	,53	,527	-,063

Latans	p	,004	,892	,035	,001	,001	,715
	r	-,257	-,012	,324	-,448	-,655	,302
Sağ Ulnar Motor Hiz	p	,131	,943	,054	,006	<,001	,074
	r	-,218	,231	-,255	-,276	-,396	-,179
Sağ Ulnar Motor Amplitüd	p	,202	,176	,134	,103	,017	,296
	r	,516	-,183	-,313	,538	,459	-,199
Sağ Median Duyusal Dis Lat	p	<,001	,285	,063	,001	,005	,244
	r	,505	-,158	-,279	,471	,451	-,184
Sağ Median Duyusal Pik Lat	p	<,001	,356	,099	,004	,006	,282
	r	-,51	,098	,356	-,38	-,351	,257
Sağ Median Duyusal Hiz	p	,001	,568	,033	,022	,036	,131
	r	-,524	-,106	,5	-,616	-,423	,278
Sağ Median Duyusal Bas Amp	p	,001	,539	,002	<,001	,01	,101
	r	-,568	-,035	,413	-,535	-,296	-,003
Sağ Median Duyusal PP Amp	p	<,001	,84	,012	,001	,08	,988
	r	,289	,019	-,328	,469	,473	-,134
Sağ Ulnar Duyusal Dis Lat	p	,088	,911	,051	,004	<,001	,437
	r	,347	-,041	-,337	,451	,519	-,125
Sağ Ulnar Duyusal Pik Lat	p	,038	,811	,045	,006	<,001	,469
	r	-,196	-,035	,369	-,334	-,519	,145
Sağ Ulnar Duyusal Hiz	p	,253	,84	,027	,047	,001	,398
	r	-,088	,074	,237	-,369	-,448	,119
Sağ Ulnar Duyusal Bas Amp	p	,608	,668	,164	,027	,006	,49
	r	-,123	-,11	,307	-,392	-,443	,268
Sağ Ulnar Duyusal PP Amp	p	,476	,524	,069	,018	,007	,114
	r	,513	,009	-,38	,358	,456	,009
Sağ Üst Sempatik Latans	p	,001	,957	,022	,032	,005	,961
	r	-,163	,19	,251	-,288	-,287	-,12
Sağ Üst Sempatik Alan	p	,341	,267	,14	,088	,09	,487
	r	-,246	,225	,271	-,404	-,39	-,127
Sağ Üst Sempatik PP Amp	p	,147	,188	,11	,014	,019	,459
	r	-,196	,076	,372	-,178	-,126	-,062
Sağ Üst Sempatik Bas Amp	p	,252	,661	,026	,298	,465	,72
	r	,235	,052	-,095	-,138	-,028	-,211
Sağ Alt Sempatik Latans	p	,168	,762	,583	,424	,871	,218
	r	-,109	,3	,199	-,228	-,286	,072
Sağ Alt Sempatik Alan	p	,528	,075	,246	,18	,091	,677
	r	-,114	,291	,157	-,156	-,256	-,053
Sağ Alt Sempatik PP							

Amp	p	,508	,085	,359	,364	,132	,758
Sağ Alt Sempatik Bas	r	-,088	,23	,324	,003	-,117	-,057
Amp	p	,609	,178	,054	,986	,497	,742

Spearman's Korelasyon testi, $p < 0,001$: İleri derecede anlamlı

VAS: Vizüel analog skala HGA1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1C, Dis Lat: Distal latans, Pik Lat: Pik latans, Bas Amp: Başlangıç amplitüdü, PP Amp: Pik-pik amplitüd, Sempatik: Sempatik Deri Yanıtı

Sağ Tibial F yanıtı ile Vitamin D negatif yönde zayıf düzeyde; Sol Peroneal Latans ile Vitamin D arasında pozitif yönde ve zayıf bir ilişki saptandı ($p < 0,05$).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda temel amaç tip 2 DM’li hastalarda D vitaminin nöropatik ağrı ve elektrofizyolojik çalışmalarla ilişkisini incelemektir. Ayrıca tip 2 DM’li hastalarda erken ince lif nöropatisinin göstergesi olabilecek elektrofizyolojik çalışma olan SDY ile vitamin D arasındaki ilişki incelenmiştir.

Hastalar elektrofizyoloji laboratuvarına gelen hastalardan ardışık olarak seçilmiş olup herhangi bir gruplama yapılmamıştır. Çalışmaya toplam 36 hasta alınmıştır. Hastaların gün içinde sonuçlanmış olan D vitamini ve diğer laboratuvar bulguları dosyasından alınıp kaydedilmiştir. Biz çalışmamızda elektrofizyolojik çalışmaları D vitamini ile korelasyonunun olup olmadığını göstermek için kullandık. Nöropatik ağrının değerlendirilmesi için DN4 anketi, ağrının değerlendirilmesi için ise VAS’ı kullandık ve D vitamini ile arasındaki korelasyona baktık. İstatistiksel analiz kısmında hastalar, $DN4 \geq 4$ ve $DN4 < 4$ olarak iki gruba ayrılmıştır. $DN4 \geq 4$ olan grubun nöropatik ağrısı var kabul edilmiştir. Nöropatik ağrısı olan 23 hasta, nöropatik ağrısı olmayan 13 hasta mevcuttur. Tüm hastalara aynı elektrofizyolojik çalışmalar yapılmış olup ince lif nöropatisiyle D vitamini arasındaki ilişki için her hastaya SDY çalışması da yapılmıştır.

Abdelsadek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 60 tane Tip 2 DM’li hasta ile (40 tanesi diyabetik polinöropatili(DPN), 20 tanesi diyabetik polinöropatisiz) 20 tane sağlıklı kontrol alınmış. 40 tane DPN’li hastaya grup 1, 20 tane DPN’siz hastaya grup 2 denilmiş. Grup 1 ile 2 arasında yaş, diyabet süresi, HT insidansı, kötü glisemik kontrol, nörofizyolojik çalışmalardaki bozukluk açısından anlamlı fark saptanmış. Grupların demografik özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda, demografik özellikler, gruplar arasında insülin kullanımı, HT, HL, KBY, hipotiroidi, DM tanı süreleri açısından da anlamlı fark saptanmamıştır. Abdalsadek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ortalama serum açlık glukozu, postprandiyal glukoz, total kolesterol, LDL ve VKİ Tip 2 DM’de sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olup yüksek düzeyde anlamlı bulunmuş fakat iki grup arasında HDL ve trigliserid açısından anlamlı fark saptanmamış. İki grup arasında Tip 2 DM’li grupta vitamin D düzeyi daha düşük olup anlamlı fark

saptanmamış(230). Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmadığı için sağlıklı kişilerle kıyaslama yapılamamıştır.

Kronik ağrı, kronik böbrek yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların yaşadığı yaygın bir semptomdur. Bu popülasyonda tedavi edilmeyen ağrı, sağlıkla ilgili yaşam kalitesini, diyalize uyumu, sağlık hizmeti kullanımını ve mortaliteyi olumsuz etkiler ve depresyon, anksiyete ve yorgunluk gibi diğer fiziksel ve psikososyal semptomlara sebep olabilir(231). Bizim çalışmamızda da KBY'li hastalar ile VAS arasında korelasyon saptanmış, bu da Tip 2 DM'li hastalarda KBY gibi ek hastalıkların ağrıya sebep olabileceğini aklımızda tutmamız gerektiğini göstermektedir.

Ortaya çıkan veriler, diyabetik nöropati gelişimine önemli bir katkıda bulunan dislipidemiye ortaya koymaktadır(232). Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan birkaç büyük ölçekli çalışmadan elde edilen veriler, diyabetik nöropati gelişimi için önemli bir bağımsız risk faktörü olarak erken dislipidemiye de işaret etmektedir(233, 234). Nöropatiyi önlemek için statinlerin kullanımını destekleyen klinik kanıtlar sınırlıdır, ancak hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar umut verici sonuçlar vermiştir. Rosuvastatin ile yakın zamanda yapılan klinik öncesi çalışmalar, streptozotosin ile indüklenen bir sıçan diyabet modelinde sinir iletim hızında ve ayrıca hiperaljezide iyileşmeler göstermiştir(234). Bizim çalışmamızda da VAS ile LDL ve Total Kolesterol arasında düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptanmıştır, bu da daha önceki çalışmaların sonuçlarıyla benzer özelliktedir.

Beş yıldan uzun süredir DM'li hastalarda nöropati riski daha yüksektir. Bu çalışmanın sonuçları, DN4<4 olanların 142,15±92,8 ay, DN4≥4 125,21±95,07 ay şeklindedir. Birleşik Krallık'taki (İngiltere) raporlar, DM nöropatisi, beş yıldan az diyabetli kişilerle karşılaştırıldığında on yıldan uzun süredir diyabetli kişilerin %36'sında görülür ve DM'nin tanı süresi ile sinir denervasyon hasarı artar(235). Bizim çalışmamızda da görüldüğü üzere ortalama tanı süreleri on yıldan fazladır fakat bizim çalışmamızda diyabetik nöropati tanısı konulmamış olup sadece nöropatik ağrıya bakılmıştır. Çalışmamızda anlamlı farklılık bulunmasa da nöropatik ağrısı olanların Tip 2 DM tanı süresi daha kısadır.

Ağrılı diyabetik nöropati prevalansını, nöropatik ağrıyı tanımlamak için kullanılan farklı kriterleri yansıtan varyasyonlara göre araştıran az sayıda çalışma vardır ve bunlar %7-20'lik bir prevalans oranı bildirmiştir(236). Hastalar ağrılarını yanma, karıncalanma(iğnelenme), delici, elektrik çarpması,kramp, sızı gibi çeşitli terimlerle tanımlar ve ayrıca bacaklarında temas aşırı duyarlılığı (allodini) ve uyuşukluk bildirmiştir(236). 2021 yılında yayınlanan Hunaifi ve ark. yaptığı bir çalışmada nöropatisi olan 56 Tip 2 DM'li hasta seçilmiş. Elli altı hastanın nöropatisini incelemek için NDS (Neuropathy Disability Score) ölçeği kullanılmış ve hastaların HgA1C değerleri ölçülmüş. $NDS \geq 6$ olanlar anormal olarak kabul edilmiş, ortalama NDS değeri 6.77 ± 2.55 saptanmış. NDS ile HgA1C değeri arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmış ve ikisi arasında korelasyon saptanmıştır($p < 0,01$)(237).Fakat bu çalışmada nöropatik ağrıya bakılmamış olup sadece nöropati ile tip 2 DM arasında bir kıyaslama yapılmıştır. Abdelsadek ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 60 tane Tip 2 DM'li hasta alınmış (40 tanesi DPN'li 20 tanesi DPN'siz). 40 taneli DPN'li hastanın 22 tanesinde VAS'a göre ağrı saptanmıştır.40 taneli DPN'li hastada 20 taneli DPN'siz hastaya göre HgA1C değeri daha yüksek saptanmıştır fakat ağrılı ve ağrısız DPN'li hastalar arasındaki farka bakılmamıştır(230). Bizim çalışmamızda ise $DN4 \geq 4$ olan hastaların HgA1C düzeyleri ($8,06 \pm 2,4$) daha yüksek saptanmış olup DN4 ile arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Alkhatatbeh ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı kesitsel bir çalışmada 239 tane Tip 2 DM'li hasta alınmış. Bu hastalarda nöropatik ağrıyı sorgulamak için PainDETECT anketi kullanılmış. Ayrıca Vitamin D, açlık glukoz, HgA1C gibi parametrelere de bakılmış. Tip 2 DM'li hastalar arasında nöropatik ağrı prevalansı %26,8 bulunmuş. Tip 2 DM'li hastaların %67,8'inde D vitamini eksikliği saptanmış. Kadınlarda nöropati skoru erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmış($p < 0.01$). Tip 2 DM'li hastalar arasında cinsiyetlerine ve nöropati durumlarına göre serum Vitamin D açısından anlamlı fark bulunmamış($p > 0.05$). Yapılan regresyon analizinde, Tip 2 DM'li hastalar arasında nöropatik ağrının tek anlamlı belirleyicisinin kadın cinsiyeti olduğunu saptamışlar. Sonuç olarak, çalışmalarının farklı nöropati değerlendirme testlerini kullanan diğer çalışmalarla tutarlı olmadığından, bu testlerin nöropatili kişilerin belirlenmesinde geçerliliğini kontrol etmek için daha fazla araştırma yapılması

gerektiğini önermişler(238).Biz de yaptığımız çalışmada DN4 ve VAS ile Vitamin D arasında anlamlı bir korelasyon saptayamadık.Ayrıca çalışmamızda nöropatik ağrıyı DN4 ile değerlendirdik fakat cinsiyet ile nöropatik ağrı arasında bu çalışmadaki gibi anlamlı bir ilişki saptayamadık. Biz de Alkhatatbeh ve arkadaşları gibi farklı nöropatiyi değerlendirme araçları arasında farklılık olabileceğini düşünüyoruz ve bu konuda daha çok randomize kontrollü çift kör çalışmanın yapılması gerektiğine inanıyoruz.

Tipik DPN, kronik, simetrik, uzunluğa bağlı sensorimotor polinöropatidir ve bunun en yaygın çeşidi olduğu düşünülmektedir. Uzun süredir devam eden hiperglisemi, ilişkili metabolik düzensizlikler (artan poliol akışı, ileri glikasyon son ürünlerinin birikimi, oksidatif stres ve diğer metabolik anormalliklerden lipid değişiklikleri) ve kardiyovasküler risk faktörlerinin zemininde (veya onunla birlikte) gelişir. 2009 yılında diyabetik nöropati üzerine yapılan Toronto Konsensüs Paneli'nde DSPN tanısı için sinir iletim çalışmalarının yapılması önerilmiş ve kesin DSPN tanısı koymak için, duyuşal semptom ve bulguların varlığına eşlik eden anormal sinir iletim çalışmaları olması gerektiği belirtilmiştir(52).2020'de yayınlanan Weng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sinir iletim çalışmalarındaki anormallik için Toronto Konsensüs Paneli'ne göre karar verilmiştir. Her iki tarafta ulnar, tibial, peroneal motor iletim hızları, ulnar duyuşal iletim hızı, sural amplitüd veya iletim hızına bakılmış. En az bir alt ekstremitte sinir çalışması olmak üzere iki veya daha fazla sinir iletim çalışmasında anormallik patolojik olarak kabul edilmiştir. Katılımcılar semptomatik olup olmadıklarına göre bölündüğündeyse, semptomatik katılımcıların daha uzun hastalık süresine, daha yüksek HbA1C'ye ve daha yüksek toplam kolesterole sahip oldukları bulunmuş.Ayrıca, semptomatik katılımcılar, asemptomatik hastalarla karşılaştırıldığında daha düşük ayak bileği reflekslerine, el bileğinde bilateral fokal medyan nöropatiye ve anormal termal ve titreşim eşik testlerine sahipmiş(239).Biz de çalışmamızda sol üst ekstremitte sinir iletim çalışmaları hariç olmak üzere aynı sinir iletim çalışmalarına ek daha fazla sinir iletim çalışmalarını inceledik. Kendi laboratuvar verilerimize göre sağ median duyuşal latans ortalamasında yükseklik saptadık ayrıca sağ üst sempatik latans değerinde de standart verilere göre

yükseklik saptadık, bunu diyabete bağlı karpal tünel sendromu nedeniyle olabileceğini düşündük(240).Ayrıca çalışmamızda birçok sinir ileti çalışmasını, Tip 2 DM süresi, HgA1C ve açlık glukoz değerlerinin ileri derecede anlamlı düzeyde etkilediğini saptadık fakat Tip 2 DM süresi, HgA1C, açlık glukoz açısından nöropatik ağrısı olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı farklılık saptayamadık.

Diyabette Vitamin D'nin sinir iletimi çalışmaları üzerine olan etkisini inceleyen bir çalışmada Alamdari ve arkadaşları 33 diyabetik hasta ile 29 sağlıklı kontrolü incelemişler. Her katılımcıya sinir iletim çalışması yapılmış ve kalın lif nöropatisi olan hastalarda Vitamin D'nin ileri derecede anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmış. Vitamin D'deki her 1 ng/mL'lik artış, %2,2 ile 3.4 arasında sinir iletim çalışmalarındaki bozulmanın varlığındaki veya ciddiyetindeki azalışa sebep olduğu söylenmiş. Sonuç olarak Vitamin D eksikliğinin kalın lif nöropatisi oluşması riskini arttırabileceği ifade edilmiş(241).Biz de Vitamin D'nin ise sadece sağ tibial F yanıtı ile sol peroneal latans üzerinde zayıf korelasyonunu saptadık. Bu da bize Vitamin D'nin diyabetik polinöropati üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, Tip 2 DM tanılı hastalarımızın tanı süresi ortalama on yıldan fazla olduğu için ve Tip 2 DM süresi, HgA1C, açlık glukoz değerlerinin hastalık üzerinde baskın etkisi olması sebebiyle Vitamin D'nin Tip 2 DM üzerinde yeterince etkili olamadığını düşündük.Ayrıca yine hastaların genel olarak Vitamin D değerlerinin düşük olması sebebiyle sinir ileti çalışmaları üzerindeki etkinliğinin kısıtlı olabileceğini düşündük.

Sempatik deri yanıtı, otonom sinir sistemindeki etkilenmeyi gösterebilecek bir elektrofizyolojik çalışmadır. Ayrıca SDY'nin latans değerinin sudomotor yolların efferent iletimi, yani miyelinsiz C liflerinin iletimini yansıttığı düşünülmektedir(242).Bu sebeple miyelinsiz C lifleriyle iletilen ağrı duyusuyla sempatik deri yanıtı arasında bir ilişki olabileceğini düşündük. Ayrıca Vitamin D'nin ince sinir lifleri üzerine etkili olabileceğini dolayısıyla SDY ile arasında ilişki olabileceğini tahmin ettik.2000 yılında yayınlanan Ozge ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, standart sinir ileti çalışmalarıyla SDY arasındaki ilişki incelenmiş. 49 Tip 2 DM'li hasta ve 26 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiş. Tüm hastalar ve kontrol denekleri standart

elektrofizyolojik yöntemler (sinir iletim hızları, H-refleks, F-dalgaları) ve SDY parametreleri ile değerlendirilmiş. Standart elektrofizyolojik yöntemler için %85,8 ve SDY'ler için %76,2 oranında anormallik saptanmış. Sonuç olarak, diyabetik nöropatinin erken teşhisi için standart elektrofizyolojik yöntemler (F-dalga latansı dahil) ve SDY incelemelerinin morbiditenin önlenmesinde çok faydalı olabileceği kanaatine varılmış(243). Fakat bu çalışmada, nöropatik ağrı ile SDY arasındaki ilişkiyle Vitamin D ile SDY arasındaki ilişkiye bakılmamış olup sadece SDY'nin erken diyabetik nöropati teşhisinde önemli olduğunu vurgulamaktadır. Biz de çalışmamızda SDY'yi inceledik ve Vitamin D, diyabet parametreleri (Tip 2 DM süresi, HgA1C, açlık glukoz), DN4, VAS ile arasındaki ilişkiye baktık. SDY ile Vitamin D ve DN4 arasında korelasyon saptayamadık fakat diyabet parametreleri (Tip 2 DM süresi, HgA1C, açlık glukoz) ve VAS arasında korelasyon saptadık. Bu da bize diyabetin komplikasyonlarını incelemede (DSPN gibi) SDY'nin önemli olabileceğini göstermektedir. Vitamin D ile SDY arasında korelasyon saptayamamızın sebebi daha önce de belirttiğimiz gibi Vitamin D düzeyindeki düşüklük ve oturmuş Tip 2 DM klinik tablosu olabilir. Ayrıca literatürü incelediğimizde Tip 2 DM'li hastalarda SDY ile Vitamin D ve nöropatik ağrı arasındaki korelasyonu inceleyen bir çalışmaya rastlamadık, bizim çalışmamızın ilk olması sebebiyle önem göstermektedir.

Bu çalışmanın birtakım limitasyonları mevcuttu, kesitsel olarak planlanan çalışmamızda sağlıklı kontrollerin olmayışı ve bu sebeple Tip 2 DM'li hastalarla kıyaslayama yapamayışımız limitasyona sebep oldu.

Tip 2 DM'li hastalarımızın çoğunda Vitamin D düzeyi düşüktü, bu sebeple Vitamin D'nin Tip 2 DM'li hastalar üzerinde etkisini yeterince göremediğimizi düşünüyoruz. Eğer Vitamin D düzeyi yüksek olan hastaları da çalışmamıza dahil edebilseydik Vitamin D'nin etkisi daha çok ortaya çıkabilecekti bu da bir diğer limitasyonumuzdu.

6. SONUÇLAR

Yaptığımız çalışmada DN4 ve VAS ile Vitamin D arasında anlamlı bir korelasyon saptayamadık. Bunun sebebi olarak Vitamin D düzeyinin düşüklüğü olabileceğini düşündük.

Vitamin D'nin sadece sağ tibial F yanıtı ile sol peroneal latans üzerinde zayıf korelasyonunu saptadık. Bu da bize Vitamin D'nin diyabetik polinöropati üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Vitamin D'nin SDY ile korelasyonunu inceledik fakat herhangi bir korelasyon saptayamadık.

Sonuç olarak çalışmamızda hastaların Vitamin D düzeyinin düşüklüğü, çalışmada Vitamin D'nin etkisinin yeterince ortaya konulamamasına sebep olduğuna ve yine oturmuş Tip 2 DM kliniğinin buna katkı yaptığına inanıyoruz. Farklı metodolojik çalışmalarda ve katılımcılarda Vitamin D'nin etkisinin daha iyi gösterilebileceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

- 1.Holzer SES, Camerota A, Martens L, Cuerdon T, Crystal-Peters J, Zagari M. Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clinical therapeutics*. 1998;20(1):169-81.
- 2.Vinik A, Mitchell B, Leichter S, Wagner A, O'Brian J, Georges L. *Diabetes: Clinical Science in Practice*. 1995.
- 3.Yang K, Wang Y, Li YW, Chen YG, Xing N, Lin HB, et al. Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Biomed Pharmacother*. 2022;148:112717.
- 4.Shillo P, Selvarajah D, Greig M, Gandhi R, Rao G, Wilkinson ID, et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Medicine*. 2019;36(1):44-51.
- 5.Basit A, Basit KA, Fawwad A, Shaheen F, Fatima N, Petropoulos IN, et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2016;4(1):e000148.
- 6.Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H. Prospective Evaluation of the Effect of Short-Term Oral Vitamin D Supplementation on Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Medical Principles and Practice*. 2015;24(3):250-6.
- 7.Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):100-5.
- 8.Goldman L, Andrew S. Twenty Sixth ed: Elsevier; 2019.
- 9.Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol*. 1990;47(6):659-64.
- 10.Kim BJ, Kim NH, Kim SG, Roh H, Park HR, Park MH, et al. Utility of the cutaneous silent period in patients with diabetes mellitus. *J Neurol Sci*. 2010;293(1-2):1-5.
- 11.Onal MR, Ulas UH, Oz O, Bek VS, Yucel M, Taslipinar A, et al. Cutaneous silent period changes in Type 2 diabetes mellitus patients with small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(5):714-8.
- 12.Yaman M, Uludüz D, Yüksel S, Pay G, Kiziltan ME. The cutaneous silent period in diabetes mellitus. *Neurosci Lett*. 2007;419(3):258-62.
- 13.Kerner W, Brückel J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(7):384-6.

- 14.Salman S, Satman İ, Yılmaz C, İmamoğlu Ş, Dinççağ N. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 2020:15.
- 15.Lakhtakia R. The history of diabetes mellitus. Sultan Qaboos Univ Med J. 2013;13(3):368-70.
- 16.Bell GI, Pictet RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM. Sequence of the human insulin gene. Nature. 1980;284(5751):26-32.
- 17.Rodbard HW, Rodbard D. Biosynthetic Human Insulin and Insulin Analogs. Am J Ther. 2020;27(1):e42-e51.
- 18.Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107843.
- 19.Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol. 2013;28(2):169-80.
- 20.Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). Diabetes Care. 2002;25(9):1551-6.
- 21.World Health Organization. The top 10 causes of death 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>].(Access date:12.06.2022)
- 22.Kenneth S, Polonsky C. Type 2 Diabetes Mellitus. In: Melmed S, editor. WILLIAM'S TEXTBOOK OF ENDOCRINOLOGY. 13 ed. Canada: Elsevier; 2016.
- 23.Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care. 2007;30(3):753-9.
- 24.2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. Diabetes Care. 2021;44(Supplement_1):S15-S33.
- 25.Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. Diabetes. 1993;42(2):359-62.
- 26.Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2014;37(7):2034-54.

- 27.Klein BE, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes care*. 1996;19(8):827-30.
- 28.Smith RJ. Diabetes Mellitus, Hypoglycemia. *Cecil Essentials of Medicine*. tenth ed: Elsevier; 2021. p. 662-77.
- 29.Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*. 2005;365(9467):1333-46.
- 30.Henry R, Scheaffer L, Olefsky J. Glycemic effects of intensive caloric restriction and isocaloric refeeding in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1985;61(5):917-25.
- 31.Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature reviews nephrology*. 2020;16(7):377-90.
- 32.Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3-16.
- 33.Turan T, Karahan İ, Güngüneş A. Diagnostic and therapeutic approach to diabetic ketoacidosis. *Journal of Health Sciences and Medicine*. 2018.
- 34.Yared Z, Chiasson JL. Ketoacidosis and the hyperosmolar hyperglycemic state in adult diabetic patients. Diagnosis and treatment. *Minerva Med*. 2003;94(6):409-18.
- 35.Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384-95.
- 36.Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(4):21.
- 37.Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(2):105-13.
- 38.Mokuda O, Sakamoto Y, Ikeda T, Mashiba H. Effects of anoxia and low free fatty acid on myocardial energy metabolism in streptozotocin-diabetic rats. *Ann Nutr Metab*. 1990;34(5):259-65.
- 39.Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2004;25(4):543-67.
- 40.Rolim LC, Sá JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90(4):e24-31.

41. Yang SL, Zhu LY, Han R, Sun LL, Li JX, Dou JT. Pathophysiology of peripheral arterial disease in diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2017;9(2):133-40.
42. Förstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):923-39.
43. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7839101.
44. Jia Q, Zhao X, Wang C, Wang Y, Yan Y, Li H, et al. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: the China National Stroke Registry. *Stroke*. 2011;42(10):2758-62.
45. van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, Koudstaal PJ, Franke CL, Vermeulen M, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet*. 2005;365(9477):2098-104.
46. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2020;18(2):117-24.
47. Gümüő E, Satman I, Yetkin İ, Hatun ő, Çakır B. Türkiye Diyabet Programı 2015-2020. 2014:1-66.
48. Sinnreich M, Taylor BV, Dyck PJ. Diabetic neuropathies. Classification, clinical features, and pathophysiological basis. *Neurologist*. 2005;11(2):63-79.
49. Smith AG, Singleton JR. Diabetic neuropathy. *Continuum (Minneap Minn)*. 2012;18(1):60-84.
50. Tracy JA, Engelstad JK, Dyck PJ. Microvasculitis in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2009;11(1):44-8.
51. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J*. 2006;82(964):95-100.
52. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285-93.
53. Callaghan BC, Hur J, Feldman EL. Diabetic neuropathy: one disease or two? *Curr Opin Neurol*. 2012;25(5):536-41.
54. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V, et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):620-8.

55. Mackenzie K, DeLisa JA. Distal sensory latency measurement of the superficial radial nerve in normal adult subjects. *Arch Phys Med Rehabil*. 1981;62(1):31-4.
56. Tesfaye S, Kempler P. Painful diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2005;48(5):805-7.
57. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve*. 2001;24(9):1225-8.
58. Smith AG, Ramachandran P, Tripp S, Singleton JR. Epidermal nerve innervation in impaired glucose tolerance and diabetes-associated neuropathy. *Neurology*. 2001;57(9):1701-4.
59. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, Hernandez J, Bosch EP. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol*. 2006;63(8):1075-9.
60. Isak B, Oflazoglu B, Tanridag T, Yitmen I, Us O. Evaluation of peripheral and autonomic neuropathy among patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008;24(7):563-9.
61. Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology*. 2003;60(1):108-11.
62. Al-Shekhlee A, Chelimsky TC, Preston DC. Review: small-fiber neuropathy. *Neurologist*. 2002;8(4):237-53.
63. Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(5):297-305.
64. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC, et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2942-7.
65. Ziegler D, Gries FA, Mühlen H, Rathmann W, Spüler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. *Diabetes Metab*. 1993;19(1 Pt 2):143-51.
66. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553-79.
67. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1578-84.

68. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, Martin CL, Herman WH, Low PA, et al. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):447-54.
69. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Wiley Online Library; 2017.
70. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-30.
71. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6(6):Cd007543.
72. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia*. 1998;41(4):416-23.
73. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, Martin CL, Albers JW, Feldman EL, et al. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation*. 2009;119(22):2886-93.
74. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, et al. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2010;33(5):1090-6.
75. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med*. 2005;352(4):341-50.
76. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2009;58(7):1634-40.
77. Pearsall AW, Russell GV, Jr. Ipsilateral clavicle fracture, sternoclavicular joint subluxation, and long thoracic nerve injury: an unusual constellation of injuries sustained during wrestling. *Am J Sports Med*. 2000;28(6):904-8.
78. Witte DR, Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Kempler P, Fuller JH. Risk factors for cardiac autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48(1):164-71.

79. Stella P, Ellis D, Maser RE, Orchard TJ. Cardiovascular autonomic neuropathy (expiration and inspiration ratio) in type 1 diabetes. Incidence and predictors. *J Diabetes Complications*. 2000;14(1):1-6.
80. Saleh A, Roy Chowdhury SK, Smith DR, Balakrishnan S, Tessler L, Martens C, et al. Ciliary neurotrophic factor activates NF- κ B to enhance mitochondrial bioenergetics and prevent neuropathy in sensory neurons of streptozotocin-induced diabetic rodents. *Neuropharmacology*. 2013;65:65-73.
81. O'Brien PD, Hinder LM, Sakowski SA, Feldman EL. ER stress in diabetic peripheral neuropathy: a new therapeutic target. *Antioxidants & redox signaling*. 2014;21(4):621-33.
82. Vincent AM, McLean LL, Backus C, Feldman EL. Short-term hyperglycemia produces oxidative damage and apoptosis in neurons. *Faseb j*. 2005;19(6):638-40.
83. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54(6):1615-25.
84. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008;120(1):1-34.
85. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(10):573-83.
86. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev*. 2004;25(4):612-28.
87. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
88. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol*. 1995;38(6):869-80.
89. Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):31-8.
90. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43(4):817-24.
91. Barohn RJ, Sahenk Z, Warmolts JR, Mendell JR. The Bruns-Garland syndrome (diabetic amyotrophy). Revisited 100 years later. *Arch Neurol*. 1991;48(11):1130-5.

92. Taylor BV, Dunne JW. Diabetic amyotrophy progressing to severe quadriparesis. *Muscle Nerve*. 2004;30(4):505-9.
93. Watanabe K, Hagura R, Akanuma Y, Takasu T, Kajinuma H, Kuzuya N, et al. Characteristics of cranial nerve palsies in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 1990;10(1):19-27.
94. Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2002;25(3):565-9.
95. Vinik A, Pittenger G, Milicevic Z, Knezevic-Cuca J. Autoimmune mechanisms in the pathogenesis of diabetic neuropathy. In: Eisenbarth RG, editor. *Molecular mechanisms of endocrine and organ specific autoimmunity*. 1st ed. Georgetown, Texas: Landes Company; 1998. p. 217-51.
96. Steck AJ, Kappos L. Gangliosides and autoimmune neuropathies: classification and clinical aspects of autoimmune neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57 Suppl(Suppl):26-8.
97. Massie R, Mauermann ML, Staff NP, Amrami KK, Mandrekar JN, Dyck PJ, et al. Diabetic cervical radiculoplexus neuropathy: a distinct syndrome expanding the spectrum of diabetic radiculoplexus neuropathies. *Brain*. 2012;135(Pt 10):3074-88.
98. Younger DS. Diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy: a postmortem studied patient and review of the literature. *J Neurol*. 2011;258(7):1364-7.
99. Wada Y, Yanagihara C, Nishimura Y, Oka N. A case of diabetic amyotrophy with severe atrophy and weakness of shoulder girdle muscles showing good response to intravenous immune globulin. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75(1):107-10.
100. Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ayyar DR, Shebert RT, Bradley WG. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol*. 2002;59(5):758-65.
101. Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, 3rd, Leibson C, Ransom J, Dyck PJ. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*. 2009;73(1):39-45.
102. Dabby R, Sadeh M, Lampl Y, Gilad R, Watemberg N. Acute painful neuropathy induced by rapid correction of serum glucose levels in diabetic patients. *Biomed Pharmacother*. 2009;63(10):707-9.
103. Gemignani F. Acute painful diabetic neuropathy induced by strict glycemic control ("insulin neuritis"): the old enigma is still unsolved. 2009. p. 249-50.
104. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol*. 2010;67(4):534-41.

105. Grewal J, Bril V, Lewis GF, Perkins BA. Objective evidence for the reversibility of nerve injury in diabetic neuropathic cachexia. *Diabetes Care*. 2006;29(2):473-4.
106. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011;76(20):1758-65.
107. Tesfaye S, Malik R, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie IG, et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia*. 1996;39(3):329-35.
108. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015;138(Pt 1):43-52.
109. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR, et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(3):297-303.
110. Fritzen K, Stautner C, Schnell O. Patient-centred care in type 2 diabetes mellitus - Key aspects of PDM-ProValue are reflected in the 2018 ADA/EASD consensus report. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;158:107897.
- 111.8. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S73-s85.
112. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2451-8.
113. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4):Cd007938.
114. Ahmad M, Goucke CR. Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs Aging*. 2002;19(12):929-45.
115. Ferrell BR. Patient education and nondrug interventions. *Pain in the Elderly* IASP Press, Seattle. 1996:35-44.
116. İrdesel J. Nöropatik ağrı tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(10):41-52.

- 117.Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2019;33:205873841983838.
- 118.Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2017;18(11).
- 119.Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;96(6):399-409.
- 120.Vadivelu N, Kai A, Maslin B, Kodumudi G, Legler A, Berger JM. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:95-105.
- 121.Yang XD, Fang PF, Xiang DX, Yang YY. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. *Exp Ther Med*. 2019;17(3):1963-76.
- 122.Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1-2):46-50.
- 123.Ertekin C. Diyabetik nöropatiler. Sentral ve periferik EMG. İzmir: Meta Basım; 2006. p. 212-4.
- 124.Chao CC, Hsieh SC, Yang WS, Lin YH, Lin WM, Tai TY, et al. Glycemic control is related to the severity of impaired thermal sensations in type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(8):612-20.
- 125.Løseth S, Stålberg E, Jorde R, Mellgren SI. Early diabetic neuropathy: thermal thresholds and intraepidermal nerve fibre density in patients with normal nerve conduction studies. *J Neurol*. 2008;255(8):1197-202.
- 126.Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK. The level of small nerve fiber dysfunction does not predict pain in diabetic Neuropathy: a study using quantitative sensory testing. *Clin J Pain*. 2006;22(3):261-5.
- 127.Oh KJ, Kim SH, Lee YH, Kim JH, Jung HS, Park TJ, et al. Pain-related evoked potential in healthy adults. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(1):108-15.
- 128.İşak B. Lazerle Uyandırılmış Potansiyeller. In: Akyüz G, Yağcı İ, editors. *Elektrodiagnoz*. 2 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017. p. 255-74.
- 129.Mueller D, Obermann M, Koeppen S, Kavuk I, Yoon MS, Sack F, et al. Electrically evoked nociceptive potentials for early detection of diabetic small-fiber neuropathy. *Eur J Neurol*. 2010;17(6):834-41.
- 130.Veves A, Akbari CM, Primavera J, Donaghue VM, Zacharoulis D, Chrzan JS, et al. Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide

synthetase in diabetic neuropathy, vascular disease, and foot ulceration. *Diabetes*. 1998;47(3):457-63.

131.Caselli A, Spallone V, Marfia GA, Battista C, Pachatz C, Veves A, et al. Validation of the nerve axon reflex for the assessment of small nerve fibre dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(8):927-32.

132.Green AQ, Krishnan ST, Rayman G. C-fiber function assessed by the laser doppler imager flare technique and acetylcholine iontophoresis. *Muscle Nerve*. 2009;40(6):985-91.

133.Green AQ, Krishnan S, Finucane FM, Rayman G. Altered C-fiber function as an indicator of early peripheral neuropathy in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2010;33(1):174-6.

134.Krishnan ST, Rayman G. The LDIf flare: a novel test of C-fiber function demonstrates early neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2930-5.

135.Krishnan ST, Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA, Rayman G. Abnormal LDIf flare but normal quantitative sensory testing and dermal nerve fiber density in patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 2009;32(3):451-5.

136.Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2002;26(2):173-88.

137.Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve*. 1997;20(8):919-37.

138.Oh S. Special nerve conduction techniques. *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*. 3th ed: Lippincott Williams& Wilkins; 2002. p. 447-503.

139.Bertorini T. Sensory nerve conduction studies. In: Kimura J, editor. *Peripheral Nerve Diseases*. 7: Elsevier Health Sciences; 2006.

140.Ertekin C. Refleksoloji ve geç yanıtlar. *Santral ve Periferik EMG*. İzmir: Meta Basım; 2006. p. 777-845.

141.Illigens BM, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. *Clin Auton Res*. 2009;19(2):79-87.

142.Toyokura M, Takeda H. Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(7):1229-36.

143.Tzeng SS, Wu ZA, Chu FL. The latencies of sympathetic skin responses. *Eur Neurol*. 1993;33(1):65-8.

144.Arunodaya GR, Taly AB. Sympathetic skin response: a decade later. *J Neurol Sci*. 1995;129(2):81-9.

145. Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(10):902-8.
146. Braune HJ, Horter C. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. *J Neurol Sci*. 1996;138(1-2):120-4.
147. Low PA. Evaluation of sudomotor function. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(7):1506-13.
148. Bril V, Nyunt M, Ngo M. Limits of the sympathetic skin response in patients with diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2000;23(9):1427-30.
149. Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P, Karanti A, Diakoumopoulou E, Katsilambros N. Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. *Diabet Med*. 2009;26(3):302-5.
150. Al-Moallem MA, Zaidan RM, Alkali NH. The sympathetic skin response in diabetic neuropathy and its relationship to autonomic symptoms. *Saudi Med J*. 2008;29(4):568-72.
151. Sletten DM, Kimpinski K, Weigand SD, Low PA. Comparison of a gel versus solution-based vehicle for the delivery of acetylcholine in QSART. *Auton Neurosci*. 2010;158(1-2):123-6.
152. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve*. 2006;34(1):57-61.
153. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJ, Malik RA. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 2008;51(6):1046-50.
154. Spallone V, Morganti R, Siampli M, Fedele T, D'Amato C, Cacciotti L, et al. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabet Med*. 2009;26(7):686-92.
155. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Maltezos E. A prospective study on the use of the indicator test Neuropad® for the early diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011;119(2):122-5.
156. Gibbons CH, Illigens BM, Wang N, Freeman R. Quantification of sweat gland innervation: a clinical-pathologic correlation. *Neurology*. 2009;72(17):1479-86.
157. McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part 2. Investigation and treatment. *Ann Neurol*. 1987;21(6):519-29.

- 158.Low PA. Quantitation of autonomic responses. In: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R, editors. *Peripheral Neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1984.
- 159.Robertson D, Goldberg MR, Onrot J, Hollister AS, Wiley R, Thompson Jr JG, et al. Isolated failure of autonomic noradrenergic neurotransmission. *New England Journal of Medicine*. 1986;314(23):1494-7.
- 160.McLeod JG, Tuck RR. Disorders of the autonomic nervous system: Part 1. Pathophysiology and clinical features. *Ann Neurol*. 1987;21(5):419-30.
- 161.Low PA. Autonomic neuropathy. *Semin Neurol*. 1987;7:49-57.
- 162.Johnson RH, Lambie DG, Spalding JMK. *Neurocardiology*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1984.
- 163.Persson A, Solders G. R-R variations, a test of autonomic dysfunction. *Acta Neurol Scand*. 1983;67(5):285-93.
- 164.Lloyd-Mostyn RH, Watkins PJ. Defective innervation of heart in diabetic autonomic neuropathy. *BMJ*. 1975;3(5974):15-7.
- 165.Sundkvist G, Almér L, Lilja B. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br Med J*. 1979;1(6168):924-5.
- 166.Hilstead J, Jensen SB. A simple test for autonomic neuropathy in juvenile diabetics. *Acta Med Scand*. 1971;205:385-7.
- 167.Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med*. 1980;49(193):95-108.
- 168.Schönauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Schönauer U, Thiele H. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):336-44.
- 169.Chelimsky T, editor *Small fiber neuropathy*. American Academy of Neurology, 60th annual meeting; 2008 April 12-19; Chicago.
- 170.Floeter MK. Cutaneous silent periods. *Muscle Nerve*. 2003;28(4):391-401.
- 171.Lauria G, Lombardi R, Camozzi F, Devigili G. Skin biopsy for the diagnosis of peripheral neuropathy. *Histopathology*. 2009;54(3):273-85.
- 172.Smith AG, Howard JR, Kroll R, Ramachandran P, Hauer P, Singleton JR, et al. The reliability of skin biopsy with measurement of intraepidermal nerve fiber density. *J Neurol Sci*. 2005;228(1):65-9.
- 173.Bakkers M, Merkies IS, Lauria G, Devigili G, Penza P, Lombardi R, et al. Intraepidermal nerve fiber density and its application in sarcoidosis. *Neurology*. 2009;73(14):1142-8.

- 174.Lauria G, Bakkers M, Schmitz C, Lombardi R, Penza P, Devigili G, et al. Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst*. 2010;15(3):202-7.
- 175.Panoutsopoulou IG, Wendelschafer-Crabb G, Hodges JS, Kennedy WR. Skin blister and skin biopsy to quantify epidermal nerves: a comparative study. *Neurology*. 2009;72(14):1205-10.
- 176.Vlcková-Moravcová E, Bednarík J, Dusek L, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve*. 2008;37(1):50-60.
- 177.Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F, Lombardi R, Melli G, et al. The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*. 2008;131(Pt 7):1912-25.
- 178.Nebuchennykh M, Løseth S, Lindal S, Mellgren SI. The value of skin biopsy with recording of intraepidermal nerve fiber density and quantitative sensory testing in the assessment of small fiber involvement in patients with different causes of polyneuropathy. *J Neurol*. 2009;256(7):1067-75.
- 179.Russell JW, Karnes JL, Dyck PJ. Sural nerve myelinated fiber density differences associated with meaningful changes in clinical and electrophysiologic measurements. *J Neurol Sci*. 1996;135(2):114-7.
- 180.Bril V, Perkins BA. Validation of the Toronto Clinical Scoring System for diabetic polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2002;25(11):2048-52.
- 181.Thrainsdottir S, Malik RA, Rosén I, Jakobsson F, Bakhtadze E, Petersson J, et al. Sural nerve biopsy may predict future nerve dysfunction. *Acta Neurol Scand*. 2009;120(1):38-46.
- 182.Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, Walker D, Rajbhandari SM, Siddique I, et al. Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia*. 2005;48(3):578-85.
- 183.Bevilacqua NJ, Rogers LC, Malik RA, Armstrong DG. Technique of the sural nerve biopsy. *J Foot Ankle Surg*. 2007;46(2):139-42.
- 184.Tavakoli M, Marshall A, Pitceathly R, Fadavi H, Gow D, Roberts ME, et al. Corneal confocal microscopy: a novel means to detect nerve fibre damage in idiopathic small fibre neuropathy. *Exp Neurol*. 2010;223(1):245-50.
- 185.Tavakoli M, Marshall A, Thompson L, Kenny M, Waldek S, Efron N, et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive means to diagnose neuropathy in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve*. 2009;40(6):976-84.
- 186.Hossain P, Sachdev A, Malik RA. Early detection of diabetic peripheral neuropathy with corneal confocal microscopy. *Lancet*. 2005;366(9494):1340-3.

- 187.Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, Kallinikos P, Tesfaye S, Finnigan J, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2007;56(8):2148-54.
- 188.Kim HC, Cho YJ, Ahn CW, Park KS, Kim JC, Nam JS, et al. Nerve growth factor and expression of its receptors in patients with diabetic neuropathy. *Diabet Med*. 2009;26(12):1228-34.
- 189.Messmer EM, Schmid-Tannwald C, Zapp D, Kampik A. In vivo confocal microscopy of corneal small fiber damage in diabetes mellitus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(9):1307-12.
- 190.Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol*. 2016;6(2):561-601.
- 191.Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT, Jr., Anderson RR, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science*. 1980;210(4466):203-5.
- 192.Holick M, MacLaughlin J, Doppelt S. Factors that influence the cutaneous photosynthesis of previtamin D3. *Science*. 1981;211:590-3.
- 193.Gray RW, Omdahl JL, Ghazarian JG, DeLuca HF. 25-Hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase: subcellular location and properties. *Journal of Biological Chemistry*. 1972;247(23):7528-32.
- 194.Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-29.
- 195.Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):531-41.
- 196.Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res*. 2014;55(1):13-31.
- 197.Kaseda R, Hosojima M, Sato H, Saito A. Role of megalin and cubilin in the metabolism of vitamin D(3). *Ther Apher Dial*. 2011;15 Suppl 1:14-7.
- 198.Kong XF, Zhu XH, Pei YL, Jackson DM, Holick MF. Molecular cloning, characterization, and promoter analysis of the human 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(12):6988-93.
- 199.Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Rheumatic Disease Clinics*. 2012;38(1):1-11.
- 200.Bajwa A, Forster MN, Maiti A, Woolbright BL, Beckman MJ. Specific regulation of CYP27B1 and VDR in proximal versus distal renal cells. *Arch Biochem Biophys*. 2008;477(1):33-42.

- 201.Armbrrecht HJ, Hodam TL, Boltz MA. Hormonal regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase gene transcription in opossum kidney cells. *Arch Biochem Biophys*. 2003;409(2):298-304.
- 202.Gao XH, Dwivedi PP, Choe S, Alba F, Morris HA, Omdahl JL, et al. Basal and parathyroid hormone induced expression of the human 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase gene promoter in kidney AOK-B50 cells: role of Sp1, Ets and CCAAT box protein binding sites. *Int J Biochem Cell Biol*. 2002;34(8):921-30.
- 203.Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(9):1717-22.
- 204.Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. *Exp Cell Res*. 2012;318(9):1040-8.
- 205.Zella LA, Shevde NK, Hollis BW, Cooke NE, Pike JW. Vitamin D-binding protein influences total circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D3 but does not directly modulate the bioactive levels of the hormone in vivo. *Endocrinology*. 2008;149(7):3656-67.
- 206.Clemens TL, Adams JS, Nolan JM, Holick MF. Measurement of circulating vitamin D in man. *Clin Chim Acta*. 1982;121(3):301-8.
- 207.Reddy GS, Tserng KY. Calcitroic acid, end product of renal metabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 through C-24 oxidation pathway. *Biochemistry*. 1989;28(4):1763-9.
- 208.Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006;444(7121):840-6.
- 209.Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, Carlessi R, de Bittencourt PI, Jr. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochem J*. 2016;473(24):4527-50.
- 210.Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res*. 2005;36(3):197-209.
- 211.Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(1):102-10.
- 212.Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90(1-5):121-5.
- 213.Reusch JE, Begum N, Sussman KE, Draznin B. Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes. *Endocrinology*. 1991;129(6):3269-73.

- 214.Christakos S, Liu Y. Biological actions and mechanism of action of calbindin in the process of apoptosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):401-4.
- 215.Carlsson C, Borg LA, Welsh N. Sodium palmitate induces partial mitochondrial uncoupling and reactive oxygen species in rat pancreatic islets in vitro. *Endocrinology.* 1999;140(8):3422-8.
- 216.Rao MS, Reddy JK. Peroxisomal beta-oxidation and steatohepatitis. *Semin Liver Dis.* 2001;21(1):43-55.
- 217.Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev.* 2007;21(12):1443-55.
- 218.Verdile G, Keane KN, Cruzat VF, Medic S, Sabale M, Rowles J, et al. Inflammation and Oxidative Stress: The Molecular Connectivity between Insulin Resistance, Obesity, and Alzheimer's Disease. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:105828.
- 219.Sun X, Zemel MB. 1Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 modulation of adipocyte reactive oxygen species production. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(8):1944-53.
- 220.Berridge MJ. Vitamin D: a custodian of cell signalling stability in health and disease. *Biochem Soc Trans.* 2015;43(3):349-58.
- 221.Berridge MJ. Vitamin D cell signalling in health and disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;460(1):53-71.
- 222.Dong J, Wong SL, Lau CW, Lee HK, Ng CF, Zhang L, et al. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. *Eur Heart J.* 2012;33(23):2980-90.
- 223.Briones TL, Darwish H. Retraction notice to “DECREASE IN AGE-RELATED TAU HYPERPHOSPHORYLATION AND COGNITIVE IMPROVEMENT FOLLOWING VITAMIN D SUPPLEMENTATION ARE ASSOCIATED WITH MODULATION OF BRAIN ENERGY METABOLISM AND REDOX STATE” *Neuroscience* 262 (2014) 143–155. *Neuroscience.* 2014;262:143-55.
- 224.Garcion E, Sindji L, Leblondel G, Brachet P, Darcy F. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes. *J Neurochem.* 1999;73(2):859-66.
- 225.Bao BY, Ting HJ, Hsu JW, Lee YF. Protective role of 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 against oxidative stress in nonmalignant human prostate epithelial cells. *Int J Cancer.* 2008;122(12):2699-706.

- 226.Jain SK, Micinski D. Vitamin D upregulates glutamate cysteine ligase and glutathione reductase, and GSH formation, and decreases ROS and MCP-1 and IL-8 secretion in high-glucose exposed U937 monocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;437(1):7-11.
- 227.Berridge M. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochemical Journal*. 2017;474:1321-32.
- 228.Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J Pain*. 2010;11(11):1129-35.
- 229.Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36.
- 230.Abdelsadek SE, El Saghier EO, Abdel Raheem SI. Serum 25(OH) vitamin D level and its relation to diabetic peripheral neuropathy in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018;54(1):36.
- 231.Roy PJ, Weltman M, Dember LM, Liebschutz J, Jhamb M. Pain management in patients with chronic kidney disease and end-stage kidney disease. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*. 2020;29(6):671-80.
- 232.Vincent AM, Hinder LM, Pop-Busui R, Feldman EL. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2009;14(4):257-67.
- 233.Cameron N, Cotter M, Inkster M, Nangle M. Looking to the future: diabetic neuropathy and effects of rosuvastatin on neurovascular function in diabetes models. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;61 Suppl 1:S35-9.
- 234.Leiter LA. The prevention of diabetic microvascular complications of diabetes: is there a role for lipid lowering? *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;68 Suppl 2:S3-14.
- 235.Zilliox LA, Ruby SK, Singh S, Zhan M, Russell JW. Clinical neuropathy scales in neuropathy associated with impaired glucose tolerance. *J Diabetes Complications*. 2015;29(3):372-7.
- 236.Quattrini C, Tesfaye S. Understanding the impact of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19 Suppl 1:S2-8.
- 237.Hunaifi I, Agustriadi I, Asmara IGY, Budyono C. The Correlation Between HbA1c and Neuropathy Disability Score in Type 2 Diabetes. *Acta Med Indones*. 2021;53(2):164-8.

238. Alkhatatbeh M, Abdul-Razzak KK. Neuropathic pain is not associated with serum vitamin D but is associated with female gender in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000690.
239. Weng YC, Tsai SS, Lyu RK, Chu CC, Ro LS, Liao MF, et al. Diabetic Distal Symmetrical Polyneuropathy: Correlation of Clinical, Laboratory, and Electrophysiologic Studies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2020;2020:6356459.
240. Dumitru D, Amato AA, Zwarts MJ. *Electrodiagnostic medicine*: Springer; 2002.
241. Alamdari A, Mozafari R, Tafakhori A, Faghihi-Kashani S, Hafezi-Nejad N, Sheikhbahaei S, et al. An inverse association between serum vitamin D levels with the presence and severity of impaired nerve conduction velocity and large fiber peripheral neuropathy in diabetic subjects. *Neurol Sci*. 2015;36(7):1121-6.
242. Akyüz G, Kuru P. Otonom Sinir Sistemi Elektrofizyolojisi. In: Akyüz G, Yağcı İ, editors. *Elektrodiagnoz*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2017. p. 293-309.
243. Ozge A, Saraçoğlu M, Gürtekin Y, Erenoğlu NY, Akyatan MN. The sensitivity of sympathetic skin responses and standard electrophysiological methods in diagnosis of diabetic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2000;40(1):37-43.

8. EKLER

EK 1: DN4 ANKETİ

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

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Görüşme		Evet	Hayır
Ağrınız aşağıdaki özellikleri taşıyor mu?			
1	Yanma hissi	☐	☐
	Ağrı veren soğukluk hissi	☐	☐
	Elektrik şokları	☐	☐
Aynı vücut bölgenizde hissettiğiniz ağrınız aşağıdakilerle ilişkili mi?			
2	Karıncalanma	☐	☐
	Çivi - iğne batma hissi	☐	☐
	Uyuşma	☐	☐
	Kaşıntı	☐	☐

Muayene		Evet	Hayır
Ağrılı bölge muayenesinde aşağıdaki muayene bulguları var mı?			
3	Dokunma hipoestezisi	☐	☐
	İğne hipoestezisi	☐	☐
4	Ağrılı bölgede ağrı fırça (fırçalama) ile ortaya çıkıyor ya da artıyor mu?	☐	☐

Pain. 2005 Mar;114(1-2):29-36. Epub 2005 Jan 26. Comparison of pain syndromes associated with... (DN4). Bouhassira D Attal N, Alchaar H, Boureau F

Toplam Puan (0-10): _____ (>4 Puan: Nöropatik Ağrı)

EK 1: VİSUAL ANALOG SKALA(VAS)

Adınız Soyadınız:_____Tarih: _____

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.

Nöropatik ağrı bulunan ekstremit:

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı

