

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ERKEN DÖNEM DİABETİK NÖROPATİ
HASTALARINDA DORSAL SURAL SİNİR İLETİM
ÇALIŞMASI İLE PLAZMA ADİPONEKTİN VE HIGH
SENSİTİVE C-REAKTİVE PROTEİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

HAZIRLAYAN
DR. FATMA KÖKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. ALİ KEMAL ERDEMOĞLU



KIRIKKALE

2008

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

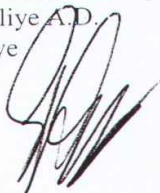
Nöroloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütölmüş olan “**Erken Dönem Diabetik Nöropatili Hastalarda Dorsal Sural Sinir İletim Çalışması ile Plazma Adiponectin ve High Sensitive C Reactive Protein Düzeylerinin Karşılaştırılması**” isimli çalışma, aşğıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 21/01/2008

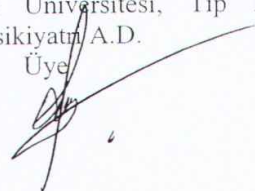


Doç.Dr. Ali Kemal ERDEMOĞLU
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Faköltesi
Nöroloji A.D.
Jüri Başkanı

Doç.Dr. Sefa GÜLİTER
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Faköltesi
Dahiliye A.D.
Üye



Yrd.Doç.Dr.Orhan Murat KOÇAK
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Faköltesi
Psikiyatri A.D.
Üye



TEŞEKKÜR

Bu teze birlikte başladığım, ancak kısa süre önce aramızdan ayrılan, yetişmemde emeği çok olan saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Alev LEVENTOĞLU'na; yine yetişmemde emeği olan bölüm başkanımız Doç. Dr. Ali Kemal ERDEMOĞLU, aramızdan ayrılan Doç. Dr. Funda UYSAL TAN ve kısa süre birlikte çalıştığım Sedat ULKATAN hocalarıma; eğitimimiz ve her türlü sorunlarımızda yanımızda hissettiğimiz saygıdeğer rektörümüz Prof. Dr. Murat ÇAKMAK, saygıdeğer dekanımız Prof. Dr. Sevim ORKUN, eski başhekimimiz Doç. Dr. Rahmi KILIÇ ve başhekim yardımcımız Yrd. Doç. Dr. Ömer OĞUZTÜRK'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu tezde emeği olan, kısa süre önce aramızdan ayrılan saygıdeğer Doç. Dr. Murat YILMAZ ve laboratuvar çalışmalarını kendi elleri ile yapan saygıdeğer Prof. Dr. Osman ÇAĞLAYAN hocalarıma da sonsuz teşekkürler...

İhtisas hayatım boyunca birlikte çalıştığım tüm öğretim üyeleri, asistan arkadaşlarım, saygılı ve güler yüzlü hastane çalışanlarına, tez çalışmam boyunca benden desteklerini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Dr. Ayça Serap ERDEN, Dr. Nuriye ULU, Dr. Özlem BEKDEMİR, Dr. Gülçin BAK, Dr. Şeyda YETİK, Dr. Rabia KOÇ, Dr. Hatice DÖNER, Dr. Ece VURAL, Dr. Leyla Durusoy ve her türlü kahrımızı çeken teknisyenimiz Haydar ÜNAL'a, tezimin kan çalışmalarında yardımcı olan biyokimya, ELISA laboratuvarı ve kan alma ünitesi çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Beni bu günlere getiren, manevi desteğim anneme, rahmetli babama, sevgili kardeşlerim Faruk ve Ahmet'e, bana her konuda destek olan biricik oğlum EREN'e sonsuz teşekkürler...

ÖZET

KÖKOĞLU, F, Erken dönem diabetik nöropati hastalarında dorsal sural sinir iletim çalışması ile plazma adiponektin ve high sensitive C-Reactive Protein düzeylerinin karşılaştırılması, KIRIKKALE Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, KIRIKKALE, 2007

Periferik nöropatide alt ekstremitelerdeki distal duysal lifler erken dönemde etkilenmektedir. Dorsal sural sinir en distalde ve duysal bir sinir olduğundan polinöropatinin erken dönemlerinde etkilenebilir. Erken dönem diabetik nöropatili hastalarda dorsal sural sinir iletim değerleri ile plazma adiponektin ve high sensitive C-Reactive protein (hs-CRP) düzeyleri arasındaki bağlantı araştırıldı. Yaş ve cinsiyet uyumlu 44 normal kontrol ve 46 erken dönem diabetik polinöropatili olgu çalışmaya alındı. Bütün olgularda dorsal sural sinir dahil olmak üzere üst ve alt ekstremitelerde periferik motor ve duyu sinir iletimleri çalışıldı. Adiponektin seviyesi ELISA (Enzyme linked immunoassay) yöntemi ile, hs-CRP düzeyleri high sensitiv Enzym Immunoassay yöntemi ile ölçüldü. Diabetik grupta dorsal sural sinir latansı kontrol grubuna göre anlamlı uzamış, hızı anlamlı yavaşlamış ve amplitüdü anlamlı küçülmüş bulundu. Plazma adiponektin düzeyi kontrol grupla karşılaştırıldığında diabetik grupta anlamlı düşük bulundu. Plazma hs-CRP düzeylerinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Oysa plazma adiponektin seviyesi ile hs-CRP seviyesi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon bulundu. Dorsal sural sinir iletiminde adiponektin düşüklüğü ile orantılı olarak amplitüd düşüklüğü tespit edildi. Adiponektin düşüklüğü, erken dönemde periferik sinirlerde aksonal harabiyete yol açabilir. Adiponektin seviyesindeki düşüklüğün hs-CRP yüksekliği üzerine katkısı olabilir. Hs-CRP yüksekliğinin diabetik polinöropati gelişimi üzerine olan etkisinin ileri çalışmalarla araştırılması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Diabetik polinöropati, dorsal sural sinir, adiponektin, high sensitive C-Reactive Protein

ABSTRACT

KÖKOĞLU, F, A Comparison of Dorsal Sural Nerve Conduction Study with Plasma Levels of Adiponectin and High Sensitive-C Reactive Protein in Patients with Early Diabetic Polyneuropathy, KIRIKKALE University, Faculty of Medicine, Department of Neurology, Specialization Thesis, KIRIKKALE, 2007

The most distal sensory fibers in the lower extremities are early affected in peripheral neuropathy. Since the dorsal sural nerve is the most distal and sensory nerve, they may be affected in the early stage of polyneuropathy. We analyzed the relationship between plasma adiponectin and high sensitive C-Reactive Protein (hs-CRP) levels and dorsal sural nerve conduction study in early stage diabetic polyneuropathy. Age and sex matched 44 normal subject, 46 patients with early stages diabetic polyneuropathy were included in the study. In all subject peripheral motor and sensory nerve studies were performed on the upper and lower limbs including dorsal sural nerve conduction studies. Adiponectin levels were measured by Enzyme Linked Immunoassay (ELISA), hs-CRP levels were measured by high sensitive Enzyme Immunoassay. In the diabetics patients, the mean dorsal sural nerve distal latency was longer, mean nerve conduction velocity was slower, mean nerve action potential amplitude was decreased than in healthy subjects. Compared with normal control group, plasma adiponectin levels was significantly decreased in diabetic groups. In plasma hs-CRP levels, there was no significant different between diabetics and normal subjects. Whereas there was a significant negatively correlation between plasma adiponectin and hs-CRP levels. Dorsal sural nerve amplitudes were positively correlated with adiponectin levels. Decreased adiponectin levels may play a role on axonal injury in peripheral sensory nerves in early stages in diabetic patients. Decreased adiponectin levels may contributed to hs-CRP elevated. Further studies will be needed to reveal the function of hs-CRP in the progress of diabetic neuropathy.

Keywords: Diabetic polyneuropathy, dorsal sural nerve, adiponectin, high sensitive C-Reactive Protein

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar	ix
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	5
2. 1. Diabet tanımı	5
2. 2. Diabetik nöropati tanımı	6
2. 3. Epidemiyoloji	7
2. 4. Patoloji	7
2. 5. Patogenez	9
2. 6. Diabetik Nöropati Tipleri	13
2. 7. Diabetik Nöropati Tedavisi	20
2. 8. Anatomi	22
2. 9. Diabetik Nöropatide Elektrofizyoloji	25
2. 10. Adiponektin	27
2. 11. High sensitive C-Reactive Protein	28
GEREÇ VE YÖNTEM	29
3. 1. Elektrofizyolojik Çalışmalar	30
3. 2. Biyokimyasal Ölçümler	31
3. 3. İstatistiksel Analizler	32
BULGULAR	33
4. 1. Klinik ve Demografik Özellikler	33
4. 2. Rutin Sinir İletim Çalışması Analizleri	36
4. 3. Dorsal Sural Sinir İletim Çalışması Analizleri	38
4. 4. Plazma Adiponektin Düzeyi Analizleri	40
4. 5. Plazma hs-CRP Düzeyi Analizleri	42
TARTIŞMA	44
SONUÇ	52
KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

Hs-CRP	: High sensitive C-reactive protein
DM	: Diabetes Mellitus
EMG	: Elektromiyografi
BKAP	: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
BSAP	: Birleşik sinir aksiyon potansiyeli
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
AGEs	: Advanced Glycation Endproducts
NO	: Nitrik Oksit
ROS	: Reaktif Oksijen Ürünleri
NADPH	: Nikotinik Asit Deaminaz Fosfat Dehidrogenaz
DSRAR	: Dorsal sural-radial sinir amplitüd oranı
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
IL-6	: İnterlökin-6
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör – alfa
ADA	: American Diabetes Association
NEFA	: Non-Esterified Fatty Acids
NGF	: Nerve Growth Factor
IGF-I	: İnsülin-Like Growth Factor
PI-3K	: Phospatidilinositol 3-Ki
NHANES	: The Third National Health and Nutrition Examination Survey
ICAM-1	: Intercellüler Adhesion Molecule tip-1
ELISA	: Enzyme Linked Immunoassay
TENS	: Transkutanöz sinir uyarımı

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2. 1. Sinir lifleri sınıflaması	23
4. 1. Hastaların subjektif semptomları ile ilgili özellikler	34
4. 2. Hasta grubunun diabetik nöropati klinik evrelemesi	34
4. 3. Genel demografik özellikler	35
4. 4. Hasta ve kontrol grubu rutin duyuşal sinir iletim çalışması sonuçları karşılaştırılması	37
4. 5. Hasta ve kontrol grubu rutin motor sinir iletim çalışması sonuçları	37
4. 6. Hasta ve kontrol grubu arasında dorsal sural sinir iletim çalışması değerleri	38
4. 7. Dorsal sural sinir iletim çalışması sonuçları ile HbA1C değerleri arasındaki ilişki	40
4. 8. Dorsal sural sinir iletim sonuçları ile plazma adiponektin düzeyleri	41
4. 9. Adiponektin düzeyi ile açlık kan şekeri, HbA1C ve lipid profili arasındaki ilişki	42
4. 10. Plazma hs-CRP düzeyi ile açlık kan şekeri, HbA1C ve lipid profili arasındaki ilişki	43

GİRİŞ

Diabet tüm periferik nöropati sebepleri içinde en yaygın olanıdır (1, 2). Diabetik nöropati diabetin insüline bağımlı ve insülden bağımsız her iki tipinde de % 7 ile 80 arasında değişen bir oranda ortaya çıkmaktadır (1). Nöropati; diabetik hastalar için rahatsızlık verici, ağrıya neden olan, ayak ülserasyonlarına ve amputasyona yol açabilen ve yaşam kalitelerini oldukça bozan yaygın bir disabilite nedenidir (2, 3). Uzun süreli yüksek kan glukoz düzeyinin nöropatiye yol açtığı bilinmektedir, fakat glukoz regülasyon bozulduğunun erken döneminde, hatta glukoz toleransının bozulduğu diabet öncesi dönemde bile nöropati ortaya çıkmaktadır (3). Tip 2 diabet tanısı konulduğunda diabetik nöropati gelişmiş olabilir (4). Sinir iletim çalışmaları, diabet henüz teşhis edildiğinde hastaların %10-18'inde nöropati gelişmiş olduğunu göstermektedir (3, 5).

Polinöropatide aksonal dejenerasyon periferdeki aksonların tutulumu şeklinde başlayıp santripedal olarak geriye doğru (dying-back) yayılımı şeklindedir. Duyusal bulgular uzunluğa bağlı olarak distalden başlayıp proksimale doğru tutulum şeklinde bir yol izler (1). Alt extremitedeki duyu lifleri genellikle en erken etkilenmektedir (1, 6, 7). Bu nedenle polinöropati teşhisinde alt extremitedeki duyu sinir iletimleri değerlendirilmektedir (7, 8, 9). Diabetik hastalarda polinöropati tespiti için elektrofizyolojik parametreler içinde en hassas belirleyici parametre duyusal sinir iletim çalışmalarıdır (10, 11).

Rutin polinöropati çalışmalarında sural ve peroneal sinir iletim çalışmaları kullanılmaktadır (6, 8, 9, 12, 13). Ancak sural sinir vücuttaki en distal duyu siniri değildir. Bu nedenle bu sinir iletim çalışmaları, alt ekstremitelerdeki en distal duyu liflerinin değerlendirilmesinde yeterli olmayabilir (8, 12, 13).

Diabetik hastalarda distal duyu sinirlerinin değerlendirilmesinde plantar sinirler kullanılmaktadır. Median plantar sinirdeki duyusal sinir aksiyon potansiyeli yokluğunun iyi bir polinöropati belirleyicisi olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte plantar sinir iletim çalışması hasta için ağrılı ve zor bir çalışmadır. Ayrıca plantar sinirler lokal nöropatik durumlara maruz

kalabilmektedir. Bu nedenle plantar sinirlerin polinöropati değerlendirilmesinde tanısal değeri sınırlıdır. Aynı şekilde lateral plantar sinirlerin de tuzak nöropatiye yatkınlıklarından dolayı duyu iletim incelemelerinin polinöropati teşhisinde değeri sınırlıdır (12). Sinire yakın iğne tekniği ile interdigital sinir iletim çalışmaları ile diyabetik nöropatinin erken döneminde sinir iletim anormalliklerinin gösterilebileceği bildirilmektedir (12, 14). Bununla birlikte, sinire yakın iğne tekniği invaziv ve rahatsızlık vericidir.

Polinöropatinin erken dönemlerinde bir çok hastada rutin sinir iletim çalışmaları normal bulunabilir. Ancak buna rağmen hastadaki polinöropati tespiti için dorsal sural sinir iletim çalışmalarının yardımı olduğu vurgulanmaktadır (7 - 9, 12 - 14). Dorsal sural sinir, ayakta en distaldedir ve duysal bir sinirdir. Dolayısıyla polinöropatinin erken evrelerinde etkilenebilir. Periferik nöropatili hastalarda sural sinir ölçümleri normal elde edilmesine rağmen dorsal sural sinir amplitüd ve latansında bozukluklar bulunmaktadır (8). Bu durum, duysal liflerin en distal bölümünde erken patolojinin daha belirgin olduğunu yansıtmaktadır ve sural sinir iletimi normal bulunan periferik nöropatili hastaların bir kısmında intraepidermal sinir lifi dansitesinin azalması ile ilgili hipotezi desteklemektedir (8). Dorsal sural sinir aksiyon potansiyelinin değerlendirilmesi, proksimal sural sinirde patoloji gösterilmesinden daha önce periferik nöropatinin ortaya çıkarılmasında hassas bir belirleyicidir. Bu nedenle erken evre polinöropati teşhisinde güvenilir olduğu bildirilmiştir (8, 9, 12, 15). Dorsal sural sinirin hasarlanması veya tuzak nöropatisi oldukça nadirdir ve yüzeysel lokalizasyonda olması iletimlerinin doğru ölçülmesine izin verir (9, 12, 15). Yukarıda anlatılan yöntemlerle karşılaştırıldığında non-invazivdir ve daha rahat uygulanabilir.

Bu sebeplerden dolayı, rutin sinir iletim çalışmaları normal bulunan diyabetik hastalarda erken veya subklinik polinöropatinin teşhis edilmesinde dorsal sural sinir değerlendirilmesi güvenilir bir parametre olabileceği ileri sürülmüştür (8, 9). Ayrıca dorsal sural sinirin değerlendirilmesi ayırıcı tanıda da yardımcı olabilir (9, 15).

Artmış plazma glukoz seviyesi ve süresi diyabetik nöropatinin oluşumunda önemli rol oynamakla birlikte; deneysel çalışmalarda gösterildiği

gibi sinir fonksiyonları plazma sitokin seviyelerinden de etkilenmektedir (16). Kan glukoz düzeyi yüksekliğinin, değişik hücre tiplerinden inflamatuvar sitokinlerin salınımını stimüle ettiği bilinmektedir. Adipositlerde de akut faz reaktanlarının uyarımına ve salınımına yol açabilmektedir (17). Periferik sinirlerdeki bozukluk yapan kesin mekanizma halen tam olarak bilinmemekle birlikte, muhtemel mekanizmalardan birisinin artmış plazma TNF- α seviyesi veya vücuttaki inflamatuvar süreç ile bağlantılı olabileceği ileri sürülmüştür (16).

Yağ dokusu, serbest yağ asitlerine ilave olarak adipositokinler olarak isimlendirilen pek çok madde salgılar. Adipositokinler vasküler sistem üzerine biyolojik aktiviteye sahip oldukları için diabetik mikoanjiyopati üzerinde etkili olabilirler (16, 18). Bundan dolayı muhtemelen periferik sinir disfonksiyonu gelişmesine katkıda bulunabilecekleri ileri sürülmüştür. Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) hastalarında adipositokinler yalnızca anjiyopati gelişiminde değil, nöropati üzerinde de rol oynayabilirler (16).

Yağ dokusu artışı ve tip 2 diabet gelişimi, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki birliktelik uzun zamandan beri bilinmektedir. Yağ dokusunun insanın önemli endokrin organı olduğu; yağ birikimi ve metabolizması üzerinde etkili olan birtakım proteinler salgıladığı gösterilmiştir (19). Obesite ile insülin rezistansı ve tip 2 diabet arasındaki bağlantılarda birtakım mekanizmalara işaret edilmektedir. Obeziteye bağlı insülin rezistansında tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-6 (IL-6), serbest yağ asitleri (*non-esterified fatty acids*= NEFA), resistin ve adiponektin gibi faktörlerin rol oynadığı öne sürülmektedir (19).

Adipositlerden salgılanan adiponektinin diabet gelişimine karşı koruyucu faktör olduğu ve diabet gelişimini geciktirdiği bildirilmektedir (20). Tip 2 DM'de yağ dokusundaki adiponektinin gen ekspresyonunda ve dolaşımdaki düzeyinde azalma olur (19).

İnsülin rezistansı ve buna bağlı komplikasyonların patogenezinde bazı inflamatuvar proteinlerindeki artış ta katkıda bulunabilir. Ek olarak bazı inflamatuvar plazma belirleyicileri diabetik nöropatiye eşlik edebilmektedir (21). C-reaktif protein (CRP), en sensitif inflamasyon belirleyicisidir. Aterosklerotik hastalıkların gelişimi ile CRP yüksekliğinin birlikteliği, deneysel ve

epidemiyolojik çalışmalarda gözlenmiştir. CRP yüksekliğinin tip 2 DM'de bağımsız belirleyici parametre olduğu gösterilmiştir (20).

CRP lmleri son zamanlarda inflamasyon seviyesinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (17). Son alışmalarda CRP seviyesi, obesite, insülin rezistansı ve dislipidemi gibi metabolik sendrom komponentleri ile kuvvetle birlikte dir. Mevcut alışmalar doğrulamıştır ki; tip 2 diabetli veya glukoz toleransı bozulmuş vakalarda hs-CRP yüksekliği, değişik metabolik sendrom komponentleri ile kuvvetle birlikte dir (20).

High sensitive C-Reactive Protein'in (hs-CRP) bazı hastalarda insülin sensitivite indeksi ve adiponektin ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (20).

Bu çalışmada erken dönem polinöropatili tip 2 diabet hastalarında dorsal sural sinir iletim çalışmalarının değerlendirilmesi ve hs-CRP, adiponektin düzeyleriyle karşılaştırılması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus (DM) Tanımı

Diabet enerji metabolizmasının sistemik bir hastalığıdır. Hastalığın temeli insülin eksikliği veya insülin etkisine karşı hücrel rezistans veya her ikisinin birlikteliğine ikincil olan hiperglisemidir. Uzun yıllar öncesinde diabetin farklı tipleri tanımlanmıştı. ADA (American Diabetes Association) tanı kriterleri 1997 yılında belirlendi. Erişkinler için major kriterler: iki farklı günde, açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dL veya günün herhangi bir saatinde plazma glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dL veya oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dL olmasıdır (22).

İki farklı günde açlık kan şekerinin 110-125 mg/dL bulunması "Bozulmuş Açlık Glukozu" olarak tanımlanmaktadır (23).

Bozulmuş Glukoz Toleransı: İki farklı günde yapılan, 75 mg'lık oral glukoz toleransı testinde 2. saat glukoz değerlerinin 140-199 mg/dL arasında bulunmasıdır. Bu döneme kimyasal diabet, sınırda diabet veya pre-diabet de denir (23). Bu dönem, hastalarda mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar gelişmeye başladığından dolayı önemlidir.

Diabetin tip 1 ve tip 2 olmak üzere başlıca iki tipi vardır. Etkilenen hastaların yaklaşık %10'u tip 1 diabet olup, pankreastaki beta hücrelerinin harabiyeti yüzünden insülin sekresyonunda azalma oluşur, % 90 kadarı da tip 2 diabet olup genetik ve non-genetik faktörlerin kombinasyonu sonucunda insülin rezistansı ve insülin eksikliği gelişmektedir. Tip 2 diabet sıklıkla ileri yaş, obezite ve santral yağlanma, sedanter yaşam ve yüksek kalori alımıyla birliktedir (22).

Diabetin vücuttaki sistemler üzerine mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonları mevcuttur. Mikrovasküler hastalığın bozulmuş glukoz tolerans testiyle beraber ve makrovasküler hastalığın da diabetik düzeydeki hiperglisemi ile beraber başlaması nedeniyle erken tanı ve tedavi son derece önemlidir. Tip 2 diabet hastaları sıklıkla makrovasküler hastalıkları nedeniyle ölürken, mikrovasküler hastalıkları nedeniyle de büyük sorunlar yaşarlar (23).

Diabetin mikrovasküler komplikasyonları arasında sinir sistemi ile ilgili komplikasyonları önemli yer tutmaktadır. Tip 2 diabette nörolojik komplikasyonlar daha sıktır (24) Diabet hem periferik, hem santral sinir sistemi üzerine olumsuz etkileri olan bir hastalıktır. Periferik sinir sistemi üzerinde polinöropati, otonom nöropati, poliradikülopati, mononöropati multipleks gibi yan etkileri görülür. Merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerine gelince diabetik hastalarda hızlanmış ateroskleroza bağlı olarak inme sıklığı daha yüksektir. Diabetik ketoasidoz, klinik olarak komaya kadar değişen bilinç bozukluğu yapabilir. İleri yaşta olan diabetik hastalarda ise daha subakut bir seyirle yerleşen nonketotik hiperosmolar koma görülebilir (25).

Hemoglobin A1C (HbA1C) seviyesi, kan örneğinin test edilmesi sırasındaki glukoz düzeyini yansıtmaz. Glikozillenme süreci bir nevi protein/karbohidrat bağlanma sürecini ifade eder. Bu süreç geri dönüşümsüz olup, plazmadaki eritrositlerin hemoglobin bileşenleri ile birleşmesi sırasında oluşur. Eritrositlerin yaşam süreleri yaklaşık 120 gün olduğundan bu test 2-3 aylık süre içindeki glukoz düzeyini yansıtır (23). Bu yüzden diabet teşhisinde kullanılabilecek bir tarama testi değildir. Diabet teşhisi henüz almamış hastaların yarısından fazlasında HbA1C değeri normale yakın olabilmektedir (22).

2. 2. Diabetik Nöropati Tanımı

Her iki tip diabetin en yaygın nörolojik komplikasyonu diabetik nöropatidir (22). Diabetik nöropati tek bir hastalığı değil, bilakis periferik sinir sistemini etkileyen; periferik, proksimal ve otonomik sinirleri tutan ve hem focal, hem de sistemik hastalığa yol açan bir grup istenmeyen durumu temsil etmektedir (23).

San Antonio kongresine göre diabetik nöropati; diğer periferik nöropati nedenleri olmadan diabetes mellitus zemininde gelişen subklinik veya klinik olarak belirgin olan bir sinir sistemi hastalığı olduğu ve diabetlilerde 3 ana nörolojik bozukluk gurubu olduğu kabul edilmiştir.

1. Somatik ve duyuşal testlerle elektrodiagnostik değerlendirmede anormalliklerle karakterize subklinik nöropati.

2. Fokal nöropatik sendromlar.
3. Yaygın klinik nöropatiyle seyreden distal simetrik duyuşal motor ve otonomik sendromlar (23).

2. 3. Epidemiyoloji

Diabet hastalarının yaklaşık % 15'i nöropati bulgu ve semptomlarına sahiptir, ancak yaklaşık %50'sinde sinir iletim bozuklukları ile gösterilen periferik sinir hasarı görülür (26).

Polinöropati sıklığında en önemli faktör diabetin süresidir. Hastaların %10 'undan azında diabet tanısı konulduğunda klinik olarak bariz nöropati bulunur, ancak bu sayı 25 yılın üstüne çıktığında %50'ye çıkar (27). 50 yaşın üstündeki kişilerde nöropati en sık diabetik hastalarda görülmektedir, 30 yaşın altında sık değildir ve çocukluk çağında nadirdir (26).

2. 4. Patoloji

İlimli diabetik nöropatide sinir patolojisi elektrodiagnostik testlerden anlaşıldığı kadarıyla aksonal hasar ve segmental demiyelinizasyonu yansıtmaktadır. Sural sinir biopsisi, hem miyelinli hem miyelinsiz küçük aksonlardaki azalmayla birlikte olan sinir fasiküllerindeki atrofiyi göstermektedir. Wallerian dejenerasyonu ile sindirilmiş bölümler yaygındır. Monosit ve makrofaj birikmesi yeniden yapılanmaya işaret etmektedir, fakat primer inflamatuvar veya otoimmün hasarın varlığı nadirdir. Nispeten seyrek görülen bulgular, bazı vakalarda iskemik komponentin fasiküler harabiyete yol açtığına işaret etmektedir. Endotelyal hücre hiperplazisi, kapiller daralma, endotel ve perisit dejenerasyonu, trombozis ve bazal membran kalınlaşması gibi bulgular primer patolojik mekanizmanın mikrovasküler hasar ihtimalini güçlendirmektedir (3).

Distal simetrik diabetik polinöropatide en belirgin bulgu miyelinli sinir liflerinin kaybıdır. Ayrıca kalan aksonların segmental demiyelinizasyon ve remiyelinizasyonu sinir lifi preparatlarında gösterilmiştir. Miyelinsiz lifler de bir çok numunede azalmış bulunmuştur. Benzer lezyonlar posterior köklerde,

spinal kordun posterior kolumnalarında, komunikan dallarda ve sempatik ganglionlarda da bulunur. Elektron mikroskobunda, intranöronal kapillerlerin bazal membranları kalınlaşmış ve dublike olmuş halde görülür (26).

Sensorimotor diabetik polinöropatideki kabul edilen görüş, öncelikle aksonal nöropati olduğu yolundadır. Diabetik nöropatinin açık ayırdedici özelliği; aksonal dejenerasyon ve segmental demiyelinizasyonun eşlik ettiği, miyelinli ve miyelinsiz liflerde kayıp ve atrofidir. Diabetik nöropatideki segmental demiyelinizasyon aksonal dejenerasyona ikincildir. Metabolik aksonopati diabetik nöropatide primer mekanizmadır. Patogeneze diğer katkıda bulunan faktörler mikroanjyopati ve inflamatuvar vaskülopatidir (10).

Distal simetrik polinöropatinin patolojik lezyonları yoğun olarak araştırılmaktadır. Sural sinirde miyelin liflerinin kaybı, akut aksonal dejenerasyon, bazı derecede demiyelinizasyon gözlenmiştir. Ayrıca küçük endonöral kan damarlarında vaskülopati tespit edilmiştir. Endonöral kapillerlerde bazal membrana tutunan hiperplastik endotel hücreleri lümeni daraltarak vaskülopatiyeye yol açmaktadır. Aksonal dejenerasyon periferik aksonların dejenerasyonlarının santripedal olarak geriye doğru (dying-back) yayılımı şeklindedir. Ağrılı distal diabetik polinöropatide sıklıkla küçük miyelinli ve miyelinsiz sinir lifleri etkilenirken; ağrısız distal polinöropatide dominant olarak büyük çaplı sinir lifi popülasyonu etkilenmektedir. Küçük miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin etkilendiği durumda aktif aksonal rejenerasyon anormal sinir impulslarına yol açar ve nöropatik ağrı oluşur (3).

Patolojik ve elektrodiagnostik bulgular, diğer metabolik nöropatilerden farklı olarak diabetik nöropatlilere demiyelinizasyonun eşlik ettiğine işaret etmektedir. Miyelinlerin incelmesinden dolayı çapları bozulmuş aksonlar ve paranodal ve segmental internodal demiyelinizasyonlar yaygın olarak gözlenmektedir. Tekrarlayan demiyelinizasyona bağlı olarak soğan zarı formasyonu oluşmaktadır. Bununla birlikte aksonal dejenerasyon ve rejenerasyon; segmental demiyelinizasyon ve remiyelinizasyondan daha yaygındır. Ayrıntılı patolojik veriler primer aksonal hasarı desteklemektedir (3).

2. 5. Diabetik Nöropati Patogenezi

Diabetik nöropatinin gelişim mekanizması halen araştırılmaktadır. Hayvan deneyleri ve invitro araştırmalarda glukoz metabolizmasının bazı enzimatik ve non-enzimatik yollarının nöropati başlaması ve gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir. Bunlar:

1. Artmış aldoz redüktaz yolu aktivitesi, sorbitol ve fruktoz birikimine yol açar; sinyal transdüksiyonunda değişiklikler oluşur;
2. Glukozun oto-oksidasyonu,
3. Proteinlerin non-enzimatik glikasyonu ve
4. Protein kinaz-C' nin aktivasyonu (22).

Nöropati tiplerinin çoğu diabetik mikrovaskülopatiyeye sekonder iskemi veya sinir ya da sinir fasiküllerinin enfarkti ile oluşur. Polinöropati küçük damar hastalığı ile ilişkilidir, vasa nervorumları etkiler. Ancak muhtemelen iyi anlaşılmamış metabolik bir bozukluk ta vardır. Son yıllarda periferik sinir hasarının bir mekanizması olarak inflamatuvar bir olay da ileri sürülmektedir (26).

Yine de diabetik nöropatilerin patogenezi ile ilgili ciddi belirsizlikler varlığını sürdürmektedir. Diabetik nöropatiler iskemik orijinli olarak kabul edilir, bu iskemi diabetik durumun bir özelliği olan vasa nervorumun vaskülopatisine sekonder olarak gelişir. Tıkalıcı mikrovasküler lezyonlar ortaya konmuş ve benzeri küçük enfarktılar sinir gövdelerinde bulunmuştur. Gözlemler bütün diabetik nöropati formlarının aynı mikrovasküler temele dayandığını işaret etmektedir (26).

Özellikle nöropati gibi mikrovasküler komplikasyonların ortaya çıkmasında hipergliseminin yol açtığı direkt metabolik doku hasarı daha önemli olabilir (5). Diabetik nöropatideki farklı patojenik mekanizmaların pekçoğunda hipergliseminin rolü kesindir. Hiperglisemi, endonöral vasküler rezistans artışı ve sinir kan akımında azalmaya yol açar. Geleneksel görüşe göre nöropati gelişmesi için açık, uzun süreli ciddi hiperglisemi gereklidir. Bununla birlikte periferik nöropati uzamış hipergliseminin ilk klinik semptomu olabilir (3). Diabet henüz teşhis edildiğinde rutin sinir iletim çalışmaları ve

EMG tetkiki, hastaların %10-18'inde periferel sinirlerde diffüz aksonal hasarı göstermiştir (3, 5).

Diabetik polinöropatideki biyokimyasal bulgular gözden geçirildiğinde devamlı açlık kan şekeri yüksekliğinin sodyum bağımlı miyoinositol transportunu inhibe ettikleri gösterilmiştir. Düşük seviyedeki intranöronal miyoinositol, fosfoinositid metabolizmasını ve sodyum-potasyum ATPaz aktivitesini azaltır. Bir başka hipotezde de aldoz redüktaz eksikliğinin ve polyollerin (özellikle sorbitol) artışının önemli olduğu vurgulanmaktadır. Sonuç olarak kesin bir biyokimyasal patogenezin şekillenmemiş olduğu görölmektedir. Bir diğere yeni bulgu diabetik sinirlerde NGF, eritropoetin gibi çeşitli trofik faktörlerin azalmış olmasıdır (26).

Diabet patogenezindeki olası mekanizmalar kısa başlıklar halinde gözden geçirilecektir:

2. 5. 1. Direkt metabolik hasar

Direkt toksik ve metabolik hasarın rolü olduğu bilinmektedir. Uzun aksonlar, hipergliseminin direkt metabolik etkilerine özellikle daha hassas olabilirler. Glukoz fazlalığını izleyerek hücresele düzeyde insülin sensitivitesini azaltan heksosamin yolu çalışır. Aldozer redüktazların aşırı salınmasıyla artmış polyol, hayvan modellerinde nöropatiye yol açmaktadır, aldoz redüktaz inhibitörü ilaçlar glukozun polyol yoluna geçişini azaltarak hayvan modellerinde nöropatiyi iyileştirmektedir. AGEs (advanced glycation endproducts=ileri glikasyon son ürünleri); proteinler arasında uygunsuz kovalent bağlanmaya yol açarak direkt nörotoksik etkilidirler, hiperglisemiye cevabı hızlandırır ve polyol yoluna daha büyük akışa yol açarlar. AGE'lar aksonal transportta inhibisyon yaparak nöronal-spesifik hasara sebep olurlar. ROS (Reaktif Oksijen Ürünleri) proteinlerde hasar yapar ve mitokondriyal elektron transportunu inhibe eder ve mitokondriyal disfonksiyon da sonuçta polyol, AGE ve heksozamin yolları aracılığıyla yaygın nöronal hasara yol açar (3).

Diabette sinir tamir proçesi bir kaç yolla inhibe olur. Mitokondriyal disfonksiyon ATP yapımını azaltır ve ROS artar. Uygunsuz protein glikosilasyonu ve ROS hasarı ile hızlı ve yavaş aksonal transport inhibe olur.

Vasküler yetersizlik distal aksonal perfüzyonda en belirgindir. Diabetik hayvan modellerinde shwann hücrelerinin sentezlediği, hücreyi nöronal ölüme karşı koruyan trofik protein ve hormonların sentezi yavaşlar (3).

2. 5. 2. Vasküler endotelyal disfonksiyon ve iskemi

Vasküler hasar bütün diabetik komplikasyonlarda olduğu gibi nöropati oluşum ve progresyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Nöropatinin şiddeti endonöral kapiller hasarın şiddeti ile paraleldir. Sinir kan akımında bozulma ve yavaşlama klinik nöropatik semptomların gelişimine katkıda bulunur (3).

Vazoregülasyon büyük oranda Nitrik Oksit (NO) vasıtasıyla kontrol edilir. NO, metabolik ve iskemik sinir hasarı arasında çok önemli bir bağlantıdır. NO, vasküler endotelyal hücrelerde insülin ve diğer stimuluslara cevap olarak nitrik oksit sentaz tarafından üretilir. Lokal NO vazodilatasyona yol açar, fakat detoksifiye reaktif oksijen ürünlerine (ROS) de yardım ederek doku hasarına katkıda bulunur. ROS düzeylerinde artış olunca nitrik oksitin vazodilatasyon yönündeki yararlı etkisi azalmaktadır (3).

Hiperglisemi birkaç mekanizma ile NO seviyesini azaltır. Hiperglisemi aldoz redüktaz enzim aktivasyonuna yol açar, bu enzim glukozun aşırı artışında glukozu sorbitol ve fruktoza çevirir (polyol yolu). Polyol yolunun reaktivasyonu, glutatyon ve NO sentezinde kofaktör olan NADPH'yı azaltır, sonuçta NO azalır. Glukoz ve özellikle sorbitol ve fruktoz artışı, non-enzimatik olarak ileri glikasyon son ürünleri olan proteinleri (AGEs), lipidleri ve nükleik asitleri reaktif eder ve bunun sonucunda da ROS üretimine yol açar. Endotelyal ROS oluşumu ile glukoz ve düşük dansiteli lipoproteinlerinin daha fazla peroksidasyonuna ve oto-oksidasyonu katalizörlerine yardım eden kararsız metallerin disregülasyonunda artışa yol açar. Sonuç olarak iskemi mitokondriyal fonksiyonun bozulması ve reperfüzyon hasarıyla ROS formasyonunu hızlandırır. En sonunda ROS artışı ve azalmış NO nedeniyle vazodilatasyon gerçekleşmemesinden dolayı lokal endotelyal hasar gerçekleşir. Küçük arterler daha fazla etkilenir ve doku iskemisi gelişir (3, 22).

Endonöral iskemi birkaç mekanizma ile gerçekleşir. Vasodilasyona yol açan yollar; prostasiklin, endotel kökenli hiperpolarizan faktör tarafından inhibe edilir. Endotelyal kökenli konstriktör faktörler, prostanoid ve

anjiyotensin 2 üretiminin artışı vazokonstriksiyona yol açar. Epinöral arteriollerde otonomik innervasyonda bozulma nedeniyle uygunsuz arterioller daralma; endonöral kapiller yataktan kan çekilmesine yol açar. Endotelial bazal laminanın kalınlaşması ve fibrin, platelet depozisyonu nedeniyle damarların direkt oklüzyonu; insülin rezistansının eşlik ettiği endotelial mitojenik uyarı değişikliğinin bir sonucudur (22).

2. 5. 3. Büyüme faktörü azalması

Büyüme faktörleri ve nörotropik faktörler embriyogenez sürecinde nöronal gelişimde, erişkin hayatta da nöronal fonksiyonda ve aksonal filizlenmede etkilidirler. Sinir büyüme faktörü (nerve growth factor= NGF) küçük miyelinsiz sinir liflerinin gelişimini destekler. Diabetik farelerin dorsal kök ganglionlarında ve diabetik hastaların serumlarında NGF'nin azaldığı gösterilmiştir. NGF, hücre gövdelerine retrograd olarak enerji gerektiren yolla taşınır. AGE oluşumu ve diabetin diğer yol açtığı sonuçlar nedeniyle transport aksayabilmektedir. İnsülin-like growth factor (IGF-I) de diabetik nöropatili hastaların serumlarında azalmıştır. Deneysel IGF-I azalması; reseptör-spesifik uyarının blokajı sonucunda apoptotik ölüme veya dorsal kök ganglia hücrelerinde hasar sonrası schwann hücrelerinin tamirine ve yeni aksonal filizlenmede yavaşlamaya yol açmaktadır. Nörotropik ajanların tedavide denenmesi hayvan modellerinde ümit verici olmasına rağmen, insanlarda hayal kırıklığı yaratmıştır (3).

2. 5. 4. İmmün veya inflamatuvar nöronal hasarlanma

Diabetik nöropatilerde immün aktivasyon primer olarak veya hızlandırıcı olarak rol oynamaktadır. Tip 1 diabette servikal sempatik ganglionlarda lenfosit, plazma hücresi ve makrofajların infiltrasyonunun eşlik ettiği atrofi gözlenmesi; immün bir cevabın varlığına kuvvetle işaret etmektedir. Dolaşımdaki antikörler vagus siniri ve dorsal kök ganglionları ile etkileşime girmektedir. Pankreas adacık hücreleri ve otonom sinir dokusu hücresi yüzey epitoplari aynı antijenik yapıyı paylaştıklarından yaygın immün hedef olmaktadır. Benzer şekilde; kültürlerde apoptoz vasıtasıyla ölüm

yapabildiği gösterilmiş otoantikörler, tip 2 diabetli hastaların serumlarında bulunmuştur (3).

2. 6. Diabetik Nöropati Tipleri

Bazı farklı klinik sendromlar tanımlanmıştır. Bunlar:

1. En sık olan, ayakları ve bacakları ellerden daha çok tutan, kronik yavaş seyirli ilerleyen distal simetrik polinöropati.
2. En sık üçüncü, daha seyrek olarak ta altıncı kranial siniri tutan akut diabetik oftalmopleji.
3. Ağrılı bir torakolomber radikülopatiyi de içeren ekstremitelerin ve gövdenin akut mononöropatisi
4. Hızlı ilerleyen ağrılı, asimetrik, üst lomber kökleri ve proksimal bacak kaslarını etkileyen motor baskın multipl mononöropati (diabetik amiyotrofi).
5. Daha simetrik, sıklıkla ağrısız proksimal motor güçsüzlük, kullanılmama ve çeşitli derecelerde duyu kaybının eşlik ettiği subakut veya kronik süreç.
6. Barsak, mesane ve dolaşım reflekslerini tutan otonomik nöropati.
7. Ağrılı bir torakoabdominal nöropati (26).

Bu sınıflamadan bazı önemli başlıklar kısaca aşağıda gözden geçirilecektir:

2. 6. 1. Distal simetrik sensorimotor polinöropati

Bütün diabetik nöropatilerinin $\frac{3}{4}$ ' ünü polinöropatiler oluşturmaktadır (1). Distal simetrik polinöropatiler Diabetes Mellitus'un en yaygın komplikasyonudur. Hatta pek çok klinisyen diabetik nöropati terimini, distal simetrik polinöropati yerine kullanmaktadır (1). Tip 1 diabette diabetik polinöropati daha seyrek ve 5 yıldan sonra gelişmektedir. Tip 2 diabette ise diabetik polinöropati komplikasyonu daha sık olup erken dönemde dahi gelişebilmektedir. Hatta doktora ilk başvurduğunda periferik nöropati gelişmiş olabilir (24, 27).

Dyck diabetik nöropatiyi 4 gruba ayırmıştır:

Evre 0: Nöropati yok,

Evre 1: Subklinik nöropati,

Evre 2: Klinik aşikar nöropati,

Evre 3: Özürlüleyici nöropati (27).

Diabetik nöropati, çok yavaş ilerleyen ve uzun süre asemptomatik ve sinsiz kalan bir nöropati tipidir. Uzun süre tanınmayabilir (24). Duyu kaybı önde gelen bulgu olup, hastalığın ciddiyeti ile korele olarak otonomik semptomlar eşlik edebilir. Hastaların çoğunda alt ekstremitelerde distallerinde minör motor etkilenme mevcuttur (1).

Diabetik distal simetrik polinöropatide duyu bulguları uzunluğa bağlı olarak distalden başlayıp proksimale doğru tutulum şeklinde bir yol izler. Erken duyu bulguları ayak başparmaklarından başlayarak proksimale doğru yayılmakta; diz seviyesine çıktığında el parmakları ve eller etkilenmeye başlamaktadır (1). En sık karşılaşılan belirtiler karıncalanma, soğukluk hissi, ağrı ve parestezilerdir. Bunlar geceleri daha fazla duyulur (23). Sonuç olarak hastalarda sıklıkla eldiven-çorap tarzında hipoestezi izlenir (1).

Distal simetrik polinöropati, geniş ve küçük çaplı sinir lifi tutulumuna göre iki major subgruba ayrılabilir. Diabetik distal nöropatide tutulum sıklıkla bu iki grup sinir lifleri arasında bir spektrum izlemesine rağmen selektif olarak pür kalın lif veya pür ince lif tutulumu şeklinde de olabilir (1, 3).

Kalın lif tutulumunda ayak başparmağında ve ayakta ağrısız parestezi ile semptomlar başlar, nörolojik muayenede vibrasyon ve eklem pozisyon duyu kaybı ve kas gerilme refleksinde azalma tespit edilir. Kalın lif tutulumu sıklıkla asemptomatiktir. Fakat dikkatli nörolojik bakıda duyu kaybı tespit edilebilir (1).

Kalın lif tutulumunun tersine ince lif tutulumunda sıklıkla derin yanma, iğnelenme, sızlama tarzında ağrı vardır ve sıklıkla vurucu ağrılar ve hafif temasla oluşan allodini eşlik eder. Rölatif olarak vibrasyon-pozisyon duyu ve kas gerilme refleksi korunmuştur. İnce lif tutulumuna sıklıkla otonomik nöropati eşlik eder (1).

Diabetik distal simetrik polinöropati, bir kez semptomatik hale geldiğinde genellikle irreversibl hale gelmiş demektir (24).

Diabetik distal simetrik polinöropati uzun süre tanınmayabilir ve ancak dikkatli nörolojik bakı ile ortaya konur veya elektrofizyolojik çalışmalarda tespit edilebilir. Nörolojik bakı yapıldığında en sık olarak el ve ayaklarda çorap/eldiven tipi çevresel duyum azlığı görülür. En sık ve en erken kaybolan refleks aşıl refleksidir. Bunu zamanla diğerleri izleyebilir, genel bir tendon arefleksisine dönüşüm olabilir. Ayaklarda, özellikle ayak baş parmağında vibrasyon duyum algılaması zorlaşır ve eşiği yükselir. Ayak intrinsik kaslarında ılımlı atrofi ve parezi görülebilir. Otonomik nöropati bulguları birlikte gözlenebilir (24).

Diffüz diabetik polinöropatinin nispeten yaygın bir varyantı diabetik poliradikülönöropatidir. Sıklıkla distal simetrik polinöropati olarak başlar; multipl lumbosakral kökleri, torasik posterior primer dalı ve daha az yaygın olarak servikal miyotomları da içine alan periferik sinir sisteminin proksimal segmentlerini etkileyebilir (1).

Akut ağrılı bir polinöropati insülin tedavisinin başlangıcını takiben gelişebilir (tedavinin indüklediği nöropati). Kan glukozunun kontrol altına alınmasından kısa bir süre sonra alt ekstremitelerde yanıcı bir ağrı ve pareteziler gelişir. Ağrı haftalar veya birkaç ay boyunca sürer. Patolojik çalışmalar spontan sinir impulslarının üretimine yol açtığı düşünülen aktif aksonal rejenerasyonu göstermiştir. Geri dönüş genellikle gerçekleşir, belki de ekstremitelerdeki duyu sinir terminallerinde aksonal filizlenme olduğu zaman geri dönmektedir (1).

Hiperglisemik nöropati: Yeni tanı almış diabet hastalarında alt ekstremitelerde distallerinde geçici ağrı ve pareteziler olabilir. Semptomlar çoğunlukla hiperglisemi kontrol altına alınınca kaybolur (1).

Diabetik nöropatik kaşeksi: Ciddi kilo kaybı ile birlikte akut ağrılı diabetik nöropatiye; depresyon, uykusuzluk ve erkeklerde impotansın eşlik ettiği bir tablodur. Bu sendrom glukoz kontrolü kötü olan erkek hastalarda yaygındır. Hastalarda ani başlangıçlı; yanma, elektrik çarpması şeklinde ağrı vardır. Ağrılar genellikle distal başlangıçlı olup proksimale doğru yayılır. Bazen de ön bacak bölgesinde proksimal başlangıçlı olabilir. Genellikle duysal ve motor sinir muayenesi normaldir. Tedavide antidepresanlardan fayda görülebilir. Glukoz kontrolü düzeltilince sıklıkla kilo kaybı geri döner (1).

Akrodistrofik nöropati: Duyu kaybı olan bazı yatkın hastalarda sıklıkla önemsenmeyen travmalar ayaklarda değişen derecelerde yaralanmalara ve distal eklemlerde harabiyete yol açarlar. Kronik ayak ülserleri önemsenmediği zaman, travmatik doku hasarlarına vasküler dolaşım bozukluğu ve sekonder enfeksiyonların da eklenmesi nedeniyle Diabetes Mellitus'un ciddi bir komplikasyonu olmaktadır. Bu yüzden korumak, tedavi etmekten çok daha önemlidir (1).

Nöropatik artropati veya Charcot eklemi: Sık ayak ülseri ve otonomik bozukluk olan diabet hastalarında görülen bir komplikasyondur. Sifilizdeki Charcot Eklemi'nden farklı olarak diabetik artropati ayaklardaki küçük eklemleri tutar. Ciddi ağrılar, eklem duyusu kaybı ve diabetik pupiller anormallik te (yalancı Argyll Robetson pupillası) eşlik ederse "diabetik psödotabes" olarak isimlendirilebilir (1).

Elektrodiagnostik çalışmalar distal simetrik polinöropatide tanı koymada yardımcıdır. Genellikle sinir iletimlerinde yavaşlama belirgindir, fakat bu diabetik nöropati tipinde çok yaygın değildir. Sural sinir birleşik duyu sinir aksiyon potansiyellerinde amplitüd küçülmesi veya kaybı; tibial H reflekslerinde kayıp hemen hemen bütün hastalarda bulunmaktadır. İntrinsik ayak kaslarında aktif denervasyon veya birleşik kas aksiyon potansiyellerinde amplitüd küçülmesi ile birlikte motor sinir iletim hızlarında ılımlı bir yavaşlama hastaların 2/3' ünde bulunmaktadır. Yarısından fazlasında duyu sinir iletim anormallikleri tespit edilmektedir. Küçük sinir lifini tutan varyantlarında dahi elektromiyografi bulguları çoğunlukla anormaldir (1).

Diabetik distal polinöropati tanısı için sinir biopsisi gerekli değildir. Ağrılı nöropatisi olan ve rutin elektrodiagnostik testleri normal olan hastalarda deri biopsisi, sural sinir biopsisinden daha sensitif ve daha az invazivdir (3).

2. 6. 2. Diabetik otonomik nöropati

Diabeti olan ve periferik nöropatisi olan çoğu hastalarda farklı derecelerde otonomik nöropati bulguları vardır. Bazı vakalarda otonomik anormallikler asemptomatik olabilir. Fakat dikkatlice araştırıldığında distal simetrik nöropatisi olan çoğu hastada otonomik semptomlar saptanır. Eğer

ciddi otonomik nöropatisi varsa bunun yaşam üzerine ciddi olumsuz etkileri vardır (22).

Pupil anormallikleri: Sık olmamakla beraber genellikle asemptomatiktir. Her ne kadar bazı hastalar akomodasyon güçlüğünden bahsetse de bu, otonomik nöropatiden çok lens değişikliklerine ve oküler hidrasyona bağlıdır. Eğer otonomik nöropati varsa genellikle pupil büyüklüğü azalır, pupilin ışığa cevabı ya da akomodasyon refleksi kaybolur. Bazı vakalarda tabesin Argyll Robertson pupiline benzeyebilir (22).

Sudomotor fonksiyon: Nöropatisi olan diabetik hastaların neredeyse tamamında sudomotor fonksiyon etkilenmiştir. Terleme kapasitesindeki azalma genellikle asemptomatiktir. Ciddi vakalarda termoregülasyon kaybı görülebilir. Aşırı terleme, cilt kan akışında değişiklikler, simetrik dağılımlı gustatuar terleme ile karakterize bozukluklar görülebilir. Yemek öğününün hemen arkasından görülen yüzde terleme yaygındır (23). Ender olarak sudomotor fonksiyonu korunmuş olan bölgelerde kompensatuar olarak hiperhidrosis görülebilir (22).

Kardiyovasküler anormallikler: Kardiyak otonom nöropati tip 2 diabetli hastaların yaklaşık %22' sinde oluşabilmektedir (23). Başlangıçta vagal denervasyona bağlı geçici artmış kalp hızından sabit kalp hızına kadar ilerleme gösterebilen kalp hızında değişiklikler gözlenir. Sabahın erken saatinde kan basıncında düşme ile birlikte noktürnal hipertansiyon görülebilir (23). Ortostatik hipotansiyon semptomları gelişebilir. Yaşlı hastalarda müphem kalan bulgular diüretik kullanımı ile birlikte belirgin olarak açığa çıkabilir. Diğer bazı hastalarda bu bulgu hipoglisemi ile karışabilir. Eğer hastanın kan basıncı ayağa kalkmakla düşüyor ve kompensatuar olarak nabız sayısında artış olmuyorsa otonomik nöropati varlığından söz edilebilir (22). Elektrokardiyogramda Q-T mesafesinde uzama tespit edilebilir (23). Daha komplike test metodları kullanılabilir, fakat klinik tanı için çok gerekli değildir (22). Kardiyak otonom nöropatili hastalarda ani ölüm ve sessiz miyokard infarktüsü riski bulunmaktadır (23).

Gastrointestinal fonksiyon: Diabetli hastalarda hem parasempatik hem de sempatik sinirlerdeki bozukluklara bağlı olarak gastrointestinal semptomlar % 80'lere ulaşır (23). Gastrointestinal sistem en çok gastroparezi ve diyare

şeklinde etkilenir. Gastrointestinal yolun herhangi bir bölgesinde motilite azalması görülebilir. Ve genellikle bu asemptomatiktir. Gastroparezi, asemptomatik olabileceği gibi akut bulantı kusma veya kronik kusma ile kendini gösterebilir. Kusma içeriğinde karakteristik olarak 12 saatten önce yenmiş yemeklerin içeriği vardır (22). Anoreksi, şişkinlik, epigastrik rahatsızlık hissi ile ardışık konstipasyon ve diyare atakları diğer semptomlardır (23). Diabetik diyare, daha çok ince barsak hareket bozukluğu nedeni ile olur. Diyarenin diğer nedenleri arasında metabolik ve vasküler değişimler ve enfeksiyona yatkınlık ta vardır. Motilite azalmasına sekonder bakteriyel aşırı artış sonucu gelişen diyarede tetrasiklin tedavisi uygulanır. Diyare genellikle geceleri olan patlayıcı, ağrısız ve sulu karakterdedir. Nadir olarak kanlı olabilir (22).

Üriner sistem: Tekrarlayıcı idrar yolu enfeksiyonları gelişinceye kadar diabetin üriner sistem bulguları asemptomatiktir. Bu durum böbrek yetmezliği riskini artırabilir. Detrusör kasından afferent bilgilerin alınamayışı nedeniyle idrar kesesinde progresif genişleme görülür (22). Mesanede olan afferent liflerin hasarlanması ile mesanenin duysal ve motor fonksiyonları bozulabilir. Damla damla idrar kaçırma, aşırı akım inkontinansı ve idrar retansiyonu oluşabilir (23).

Seksüel fonksiyon bozuklukları: Diabetik erkeklerde erektil disfonksiyon ve ejakülasyon bozukluğu sıktır. Otonom nöropatisi olan diabetik kadınlarda daha az seksüel disfonksiyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır (22).

Hipoglisemiye duyarsızlık: Hipoglisemiye karşı olan fizyolojik cevapta epinefrin salınımı ve sempatik aktivitede artış görülür. Epinefrin salınımı splanknik sinirler tarafından sağlanır. Otonomik nöropatisi olan diabetiklerde bu salınım azalabilir ve hipoglisemiye olan cevap kaybolabilir (22).

2. 6. 3. Fokal ve multifokal nöropatiler

2. 6. 3. 1. Kraniyal nöropatiler

Okülomotor sinir (3. kraniyal sinir) paralizisi, genellikle iyi yerleşmiş diabeti olan hastalarda sık görülür (26). Olguların yarısında göz çevresi ve

ardında şiddetli ağrı ile başlar (22). Gözün üst kapağında düşüklük ve pitoziz, gözün yukarı, aşağı ve içe bakışında yetersizlik oluşturur (26). Aylar içinde spontan ve tam düzelme gösterir. Diabetik 3. sinir felcine genellikle pupilla katılmaz. Bunun nedeni sinirin orta kesimindeki muhtemelen iskemik kökenli lezyondan, sinirin periferindeki otonom liflerin etkilenmemesidir (22).

Daha az sıklıkta abducens siniri (6. kranial sinir) tutulabilir. Genellikle gözün dış kantusu civarında ağrıyla birlikte. Gözün abduksiyonunda kısıtlılıkla sonuçlanır (26).

2. 6. 3. 2. Tuzak nöropatileri

Diabetik nöropati tuzak nöropatilerinin oluşumunu kolaylaştırabilir. Subklinik diabetik nöropatisi olan bir hasta, karpal tünel sendromuna ait semptomlarla karşımıza çıkabilir. Bazı hastalarda ise tuzak nöropatisinin belirti ve bulguları olmaksızın elektrofizyolojik incelemelerde sinirlerin mutad tuzaklama yerlerinde iletim yavaşlamalarının saptandığı subklinik tuzak nöropatileri mevcut olabilir (22).

2. 6. 3. 3. Torako-abdominal radikülönöropati

Monoradikülopatiler spinal herhangi bir seviyede olabilirler. Bu sebeple sıklıkla kompresif kök lezyonları ile karıştırılırlar. Yanma ve bazen de derin sancı şeklindeki ağrı, genellikle gövdede akut ve subakut olarak başlar ve tek taraflıdır. Ağrı şiddetli olmasına rağmen duyu muayene normaldir ve gövde kaslarında zayıflık yoktur. Karakteristik olarak torasik ve üst lomber kökler etkilenir. Diabetiklerde semptom ve bulgular tek bir kök seviyesinde olmakla birlikte elektrofizyolojik olarak değişiklikler daha yaygın olabilir. Tipik olarak birçok seviyede paraspinal kaslarda fibrilasyon potansiyelleri saptanabilir (22).

2. 6. 3. 4. Proksimal diabetik nöropati (Diabetik amiyotrofi = Diabetik lumbosakral radikülopleksopati)

Bu diabetik nöropati formu akut veya subakut; gürültülü ve sıklıkla asimetrik başlangıcı ile dikkati çeker. Sıklıkla 5. dekadın üstündeki erkeklerde ve kilo kaybı ile birlikte ortaya çıkar. Genellikle bir alt ekstremitede başlıca kalça ve uyluk üzerinde şiddetli ağrı ile başlar. Sıklıkla femoral sinirin

alanındaki ağrı ile başlaması nedeni ile “*Diabetik Femoral Nöropati*” adı ile de anılır. Klinik tabloya günler içinde aynı ekstremitenin kök kaslarında belirgin olan kuvvetsizlik ve giderek atrofi eklenir. Nörolojik muayenede femoral sinir ya da lumbosakral pleksusu ilgilendiren alanda hipoestezi, kaslarda zaaf ve atrofi ve patella refleksinin kaybı dikkat çeker. Bazen gövde üzerinde band tarzında ağrı ve nadir olarak karın kaslarında atoni ile seyreden trunkal nöropatiler görülür. Bu olgularda ağrılar, iç organ kökenli ağrılarla ve herpes zoster ile karıştırılabilir (22).

2. 7. Diabetik Nöropati Tedavisi

Bugün için diabetik nöropatinin önlenmesi ve tedavisinde en etkin yöntem, kan glukoz düzeyinin iyi kontrol altında tutulmasıdır (3, 22, 25).

Diabetik nöropati patogenezinin yönelik olmak üzere tedaviye yeni giren veya henüz faz 2 ve 3 çalışmaları devam eden ajanlar vardır. Bunlar; antioksidan özelliği olan alfa-lipoik asit, aldoz redüktaz inhibitörleri ve büyüme faktörü analoglarıdır (22).

2. 7. 1. Semptomatik tedavi

2. 7. 1. 1. Genel yaklaşımlar

Diabetik polinöropatili hastalarda ağrı ve anestezi en fazla rahatsızlık verici semptomlardır. Anestezi, özellikle ayak parmaklarında infeksiyon ve ülserasyonların gelişmesine zemin hazırlar. Bu yüzden diabetik hastalarda anestezi ayağın bakımı enfeksiyon gelişimini önlemek bakımından çok önemlidir. Lokal infeksiyona ait herhangi bir işarete dahi derhal agresif bir şekilde medikal tedavi başlanmalı, gerekirse cerrahi tedavi yapılmalıdır (22).

Kompresyon nöropatili hastalarda tekrarlayan travmalar önemlidir. Hastalar genel dikkat edilmesi gereken hususlar konusunda bilinçlendirilmelidir. Karpal tünel sendromunda gece splintleri önerilebilir. Diabetiklerde ayrıca sinirlere yapılan introperatif travmalar konusunda da dikkatli olunmalıdır (22).

Fokal nöropatilerde agresif fizik tedavi programı uygulanmalıdır. Radikülopati ve pleksopatilerde prognoz mükemmeldir. Güçsüzlük mevcut

olabilir, yavaş geri döner. Bu yüzden bası yaraları gelişiminin önlenmesi ve eklem kontraktürlerini önleme yönünden de fizyoterapist desteği önemlidir (22).

Otonomik bozukluklardan, ortostatik hipotansiyon varlığında yatak başı yükseltme; yemeklerde koyu kahve, çay içme; küçük ve sık aralıklı öğünler; günlük su ve tuz alımını artırma; bacaklarda venöz dönüşü artırmak için varis çorapları önerilmektedir (22).

2. 7. 1. 2. Farmakolojik yaklaşımlar

Nöropatik ağrının tedavisinde en çok farmakoterapiden faydalanılır (25).

Uzun dönemde distal ekstremitelerdeki rahatsız edici pareteziler iyi şekilde amitriptilin ile düzelmektedir (25, 26). Daha yeni jenerasyon antidepresanlardan, örneğin sertralin veya fluoksetin daha iyi tolere edilmektedir. Vurucu, saplanıcı tarzdaki ağrı da bir dereceye kadar karbamazepin veya fenitoine yanıt verir, ancak genel anlamda sonuçlar etkileyici değildir. Gabapentin, nispeten daha iyi sonuçlar verir, bunun nedeni muhtemelen yüksek dozlarda tolere edilmesindendir. Sinir blokajları ve epidural enjeksiyonlara nadir hastada gerek duyulur (26)

Proksimal asimetrik gövdedeki veya oftalmoplejik nöropatilerdeki şiddetli ağrı, sadece kısa bir süre kalır ve tedbirli analjezik uygulanması gerekir (26).

Diabetik nöropatik ağrıda kapsaisin, lidokain/prilokain kremler, TENS (transkutanöz sinir uyarımı) diğer seçenekler arasındadır (22).

Ortostatik hipotansiyonda plazma volümünü artırmak için fludrokortizon kullanılabilir (1, 22). Alfa agonist midodrin vazomotor ve venomotor tonusu artırır. Direkt etkili alfa agonist olan fenilpropanolamin de bu amaçla kullanılabilir. Gecikmiş mide boşalmasına karşı metoklopramid kullanılmaktadır. Diabetik diyarede tetrasiklin ve eritromisin kullanılır. Eretil impotanza sildenafil'den fayda görülmektedir (1).

2. 8. Anatomi

Periferik sinirler motor, duysal ve otonomik lifler içerir. Omurilik ön boynuzunda yerleşmiş ikinci motor nöronların aksonları ön kökten omuriliği terkederler ve periferik motor sinir liflerini oluştururlar. Periferik duysal aksonların hücre gövdeleri, omuriliğin dışında intervertebral foramenlerde yerleşimli arka kök ganglionu içindedir. Buradaki bipolar duysal nöronların periferik uzantıları periferik sinir içinde yer alırken santral uzantıları arka kök yoluyla omuriliğe girerler. Arka kök sinirleri, sinir impulslarını merkezi sinir sistemine taşıyan sinir lifi demetlerinden oluşur ve bunlara da afferent lifler adı verilir (28). Otonom lifler hem afferent hem de efferenttirler (29). Otonomik sinir sistemi, vücuttaki birçok doku ve organların fonksiyonları üzerinde kontrol sağlar. Endokrin sistem ile beraber vücudun optimal iç ortamı için gerekli ince iç ayarlamaları yapar. Periferik ve merkezi sinir sistemi boyunca dağılan sempatik ve parasempatik sinir olarak iki bölümü vardır ve kalp, düz kaslar ve bezler gibi istem dışı çalışan yapıları innerve eder (28, 29). B liflerinden oluşan preganglionik lifler merkezi sinir sisteminden ayrılır, C liflerinden oluşan postganglionik lifler periferik sinirlere katılıp hedef orgalarına ulaşır (28).

Omuriliğin her bir segmentinde ön ve arka kökler omurilik dışında birleşip spinal siniri oluşturur. 8 servikal, 12 torasik, 5 lomber olmak üzere 31 çift spinal sinir vardır. Spinal sinirler arka ve ön dallara ayrılır. Arka dallar omurganın üzerindeki cildin duysunu alır ve paraspinal kasların innervasyonunu sağlar. Ön dallar ise göğüste interkostal sinirleri oluştururken, boyunda ve ekstremitelerde servikal, lumbosakral pleksusları oluşturur (28).

Bir periferik sinir içinde hem miyelinli hem miyelinsiz lifler bir arada bulunabilir. Somatik ve otonomik lifler, afferent veya efferent olsalar da mikst bir sinir içinde ayrı demetler halinde seyretnmez. Hedef noktasına yaklaşıncaya kadar birbirlerine karışmış haldedirler. Ondan sonra deri, kas, eklem ve organ sinirleri olarak ayrılırlar (29).

Sinir lifleri miyelin kılıflarının kalınlıklarına ve iletim hızlarına göre sınıflandırılır (29):

A lifleri: En hızlı ileten ve en kalın miyelinli liflerdir.

B lifleri: Daha ince miyelinli lifler

C lifleri: Küçük çaplı miyelinsiz lifler

Tablo 2. 1. Sinir lifleri sınıflaması

Lif tipi	İletim hızı (metre/sn)	Lif çapı (mikro-m)	Fonksiyonları	Miyelin
A alfa	70-120	12-20	Motor, iskelet kası	Var
A beta	40-70	5-12	Duyu, temas, basınç, vibrasyon	Var
A gamma	10-50	3-6	Kas içiği	Var
A delta	6-30	2-5	Ağrı (keskin, bölgesel), ısı, temas	Var
B lifleri	3-15	3 altı	Preganglionik otonom	Var
C lifleri	0,5-2,0	0,4-1,2	Ağrı (yaygın, derin), ısı, postganglionik otonom	Yok

Diabette motor sinirler ön boynuz hücreleri seviyesinde, spinal sinir kökü, pleksus veya periferik sinir boyunca herhangi bir seviyede etkilenebilirler (28). Duyusal sinirler de diabette herhangi bir seviyede etkilenebilirler. Duyusal sinirler motor sinirlerden farklı olarak içerdikleri duyusal modalitlere göre gruplandırılırlar. Basit olarak ince ve kalın çaplı lifler olarak sınıflandırılır. Kalın lifler vibrasyon ve propriosepsiyon duyusunu taşıırken; ince lifler ağrı ve ısı duyularını taşırlar. Etkilenen liflerin ağırlığına göre semptom ve bulgular ortaya çıkar. Diabette otonom sinir sistemi de değişen oranlarda etkilenir (28).

2. 8. 1. Sural ve dorsal sural sinir anatomi

Sural sinir, S1 kökünden orijin alır. Lumbosakral pleksusta siyatik sinir içinde seyredir. Daha sonra pobleal fossaya gelmeden siyatik sinir, tibial sinir ve common peroneal dallarını verir. Tibial sinir içinde bir süre birlikte seyreden sural sinir pobleal fossada tibial sinirden ayrılır. Ancak baldır

ortasında common peronal sinirden de bir dal alabilir (24, 30). Baldır ortasından aşağı iner, lateral malleolusun alt ve arkasından geçerek dorsal sural sinir olarak devam eder. Ayak bileği ve ayağın lateral kısmında, küçük parmağa kadar uzanan alanda derinin duyusal innervasyonunu sağlar (9, 30).

Dorsal sural sinir, alt ekstremitede sural sinirin uç dalıdır, lateral dorsal kütanöz dal olarak ta isimlendirilir. Saf duyusal bir sinirdir ve ayağın üst lateral yüzeyinin duyusal innervasyonunu sağlar (10, 30). Dorsal sural sinir en distalde 5. ayak parmağına yakın seviyede iki uç dalına ayrılır, medialdeki dalı süperfisiyal peroneal sinirin uç lateral dalı ile komşuluk halindedir (8).

Sural sinir iletim çalışması, nörofizyolojide bacaktaki duyusal sinir iletim çalışmalarında en sık kullanılan sinirlerden biri olarak önemlidir (24).

Dorsal sural sinir yüzeysel anatomik lokalizasyonda olmasına rağmen, sinirin hasar veya tuzaklanması nadirdir, fakat ayak bileği travmalarında etkilenebilir (9).



Şekil 2. 1. Dorsal sural sinir, lateral görünüm.

(Kaynak 8'den değiştirilerek alınmıştır)

2. 9. Diabetik Nöropatide Elektrofizyoloji

Diabetik nöropatinin tanımlanmasında çeşitli kriterler kullanılmakta olup; klinik semptomlar, objektif nörolojik bulgular ve elektrodiagnostik belgelenmeler temel alınmaktadır (1). Önceleri polinöropati teşhisinde yalnızca nörolojik nuayene kullanılmaktaydı. Komputere sistemik sinir iletim testlerinin kullanılmaya başlanmasından sonra diabetik polinöropati tanısı daha hassas bir şekilde konulmaya başlanmıştır (27).

Elektrofizyolojik olarak, birden fazla ekstremitede motor ve duysal sinir iletim çalışması yapılarak incelenmesi sonucunda; iki veya daha fazla sinirde bozukluk bulunması ile periferik polinöropati tanısı konulmaktadır (10, 31).

Diabetli hastaların yaklaşık %15'i nöropati bulgu ve semptomlarına sahiptir (26). Bunların % 76-80'inde sinir iletim çalışmaları ile tanı konulmaktadır. Hastalarda %76-80 motor, %80 duyu sinir iletim bozuklukları gözlenmektedir (10).

Distal simetrik sensorimotor polinöropatide klinik tutuluş alt ekstremitelerde belirgin olduğu için elektrofizyolojik bulgular yüksek oranda bacak kas ve sinirlerinde tespit edilmektedir (10, 24, 31). Duyusal ve motor sinirlerde kombine sinir iletim çalışmaları yapılmaktadır (31).

Duyusal sinir iletimi: Diabetik hastalarda nöropati tespiti için elektrofizyolojik parametreler içinde en sensitif belirleyici parametre duyu sinir iletim çalışmalarıdır (10, 11).

Duyusal sinirlerde aksonal dejenerasyon ve geniş çaplı sinir lif kaybına bağlı olarak aksiyon potansiyeli amplitüdü giderek küçülür ve standart kayıtlama yöntemi ile elde edilemez hale gelir. Bacak duysal sinirlerinde aksiyon potansiyeli kaybı, yüzeysel kayıtlama tekniği ile olguların %75'inde saptanabilir. Eğer duysal sinire iğne elektrot ile yaklaşırsa bu oran daha da artar (24).

Duyusal sinir iletim bozuklukları, motor iletim bozukluklarına oranla üst ekstremitelerde de daha sık olarak rastlanır (24).

Motor sinir iletimi: Motor sinir liflerinin tutuluşu daha geri planda ve

daha seyrektr. Motor iletim hızlarında normal ortalama değerlere göre %10-30 civarında bir iletim yavaşlaması saptanır. Distal motor sinirin maksimal uyarımı ile belirlenen M yanıtı genliğinde küçülme meydana gelir. Bazı olgularda genlik %50-80'ine kadar d   ebilir. Bazen maksimum motor iletim hızlarının normal limitlerde kalmalarına karşın BKAP amplit    normalin alt sınırına d   ebilir (24).

Geç yanıtlar: F dalgası diabette incelenmiştir. Diabetik nöropatide F-yanıtında uzama saptanabilir. Genel olarak maksimum iletimi diff    olarak yavaşlamış veya kaybolmuş bulunur. Subklinik diabetik nöropatili hastalarda uzamış F dalga latansı en yaygın anormallik gibi görünmektedir (10). Bazı araştırıcılar F dalgasının rutin sinir iletim çalışmalarından daha yararlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak bu durum genel kabul görmemiştir (24).

Sinir iletim değişiklikleri, nöropati tipini yansıtmaktadır. Simetrik duysal nöropatili hastalarda öncelikle alt ekstremitede olmak üzere duysal sinir aksiyon potansiyellerinde bozukluk g   lenmekte; mikst motor ve duysal nöropati birlikte mevcut olduğunda motor sinir iletim bozuklukları eşlik etmektedir (10).

Sinir iletim anormallikleri nöropatinin klinik ciddiyeti ile korele bulunmuştur (10). Bulgular; erişkin başlangıçlı diabetiklerde bazı sinir fonksiyon bozukluklarının hiperglisemi seviyesi ve süresi ile bağlantısı olduğuna işaret etmektedir (27, 32, 33). HbA1C yüksekliği duysal iletim yavaşlamasına katkıda bulunmaktadır (10). Polinöropati gelişiminde glisemik kontrol yanında yaş, kan basıncı, sigara içimi, HDL kolesterol düşüklüğü, LDL kolesterol yüksekliği ve trigliserid yüksekliği de etkilidir (18, 27).

Sinir iletim anormallikleri diabetin erken döneminde ortaya çıkabilmektedir (10, 27). Hatta periferik nöropati, klinik olarak diabetes mellitus teşhis edilmeden önce yani glukoz tolerans bozukluğ  döneminde yüksek oranda ortaya çıkabilmektedir (1, 2, 32, 34) . Oral glukoz tolerans testi ile tayin edilen bireysel glukoz tolerans bozukluğ  döneminde diabetle bağlantılı diğer değişiklikler hen    daha belli belirsiz ortaya çıkmakta iken nöropatik semptomlar mevcut olabilir ve elektrofizyolojik olarak bozukluklar ve intraepidermal sinir lif dansitesinde k    k lif tutulumunun baskın olduğu bir

azalma tespit edilebilir (1, 2, 32). Glukoz tolerans bozukluğu döneminde genellikle ağrılı duyuusal nöropati tipi daha fazla gözlenmektedir (35).

Subklinik nöropati, klinik semptomları olmayan diabetik hastalarda elektrofizyolojik olarak bozukluk tespit edilmesi olarak tanımlanmaktadır (4, 27). Bu durumun diabette hiç te nadir olmadığı iyi bilinmektedir. Subklinik nöropati en iyi duyu sinir iletim hızı ölçümleri ile tayin edilebilir. Genellikle motor sinir iletim incelemeleri ile diabetik hastaların %16-27'sinde, oysa duyu sinir iletim incelemesinde %36-48'inde bozukluk tespit edilmektedir (10).

Sinir iletim çalışmaları, özellikle de sinir iletim hızları nöropati ciddiyetinin en sensitif belirleyicilerinden birisidir (32). Subklinik nöropatili diabetik hastalarda test edilen bütün sinirlerde, ortalama motor sinir iletim hızlarında istatistiksel olarak anlamlı yavaşlama gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda ortalama motor sinir iletim hızı yavaşlaması normal değerlerden %5-12 azalma şeklinde bulunmuştur. Duyu ve mikst sinir iletim yavaşlaması da istatistiksel olarak anlamlı olup; ortalama %7 ila 14 yavaşlama şeklinde bulunmuştur (10).

2. 10. Adiponektin

Adiponektin, beyaz yağ dokusunda sentez edilen 244 aminoasitten oluşan adipoz- spesifik, kollojen benzeri bir proteindir (20). Adiponektin, *adipose most abundant gen transkript 1* (apM 1) geni tarafından üretilir (36). Adiponektin seviyesi insandaki visseral ve deri altındaki yağ alanları ile negatif orantılıdır (18). İnsanlarda ve hayvanlarda insülin-sensitif dokularda glukoz ve lipid metabolizmasının modülasyonunda önemli bir role sahiptir. İnsülin etkisinin regülasyonunda adiponektinin rolü gösterilmiştir (20). Diabetik fare modellerinde insülin rezistansı ve glukoz toleransındaki iyileştirici etkilerine ek olarak anti-aterojenik ve anti-inflamatuar etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak adiponektin, insanda yağ ve insülin rezistansı ile ilişkilidir (20). Dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonu obeslerde ve tip 2 diabette azalmıştır ve bu azalmanın obesite ve metabolik sendromun diğer komponentleri ile birlikte kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol oynadığına inanılmaktadır (18, 19).

2. 11. High Sensitive C-Reactive Protein (hs-CRP)

Hs-CRP en hassas inflamasyon belirleyicisidir. İnflamatuar durumlarda karaciğerden salgılanan akut faz reaktanıdır, ayrıca bir miktar da adipositlerden salgılanmaktadır. IL-6 (interlökin-6) karaciğerden CRP salınımına yol açan güçlü bir uyarandır. TNF- α (Tümör Nekroz Faktör-alfa) ise IL-6 salınımını uyararak hepatik CRP salınımını düzenlemektedir (20, 37).

CRP'nin diabetes ve kalp hastalıkları ile birlikteliği bilinmektedir (17). Ayrıca karotid intima-media kalınlığı ile de hs-CRP düzeyi koreledir (20). Metabolik sendrom komponentleri, CRP yükselmesi ile kuvvetle birliktedir (17, 20). Muhtemelen metabolik sendromlu obez hastalarda adipositlerden dolaşıma yüksek miktarlarda TNF-alfa ve IL-6 salınımı olmakta; bu da karaciğerde hs-CRP üretimini stimüle etmekte ve insülin rezistansına sebep olmaktadır (17).

Tip 2 diabetesde hs-CRP düzeyi yüksek bulunmaktadır (20). Açlık kan glukozunun, serum hs-CRP düzeyi ile kuvvetle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (17).

Adiponektin, TNF-alfa etkisinin modülasyonu yoluyla IL-6 üretimini etkileyebilir. Bu nedenle adiponektin inflammatuar kaskadın modülasyonu yoluyla, plazma ve yağ dokusunda doğrudan veya dolaylı olarak CRP düzeyini etkileyebilir (20).

GEREÇ VE YÖNTEM

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurul onayı alınarak (09,11,2007 / 42); Endokrinoloji Kliniği'nde American Diabetes Association kriterlerine (The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus, 2003) göre tip 2 diabet tanısı ile takip edilmekte olan hastalar arasından 46 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet özellikleri benzer 44 sağlıklı gönüllü alındı.

Çalışmaya, günlük yaşamını etkileyecek düzeyde diabetik nöropatisi gelişmemiş olan erken evredeki tip 2 diabet hastaları alındı.

Periferik nöropatiye yol açabilecek etyolojiler dışlandı; tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olan, B12 vitamin eksikliği, folik asit eksikliği olan, malign hastalığı olan, kemoterapi, radyoterapi alan, nörotoksik ilaç kullananlar, alkolik olgular, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıkları olan olgular çalışmaya alınmadı.

Sinir iletim çalışmalarında karışıklığa yol açmamak için radikülopati, pleksopati, tuzak nöropatili olgular, nöromüsküler hastalık, ön boynuz hastalığı olan olgular dışlandı. Ekstremitelerinde ödem saptanan olgular sinir iletim çalışmalarında yanıltıcı sonuçlara yol açabileceği için çalışmaya alınmadı.

Ayrıca tip 1 diabetli hastalar, yalnızca glukoz tolerans testi bozukluğu olan hastalar, özürleyici diabetik nöropatisi olan tip 2 diabet hastaları, nöropati yönünden medikasyon alan; merkezi sinir sistemi hastalığı bulunan, koroner kalp hastalığı ve hipertansiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Hasta ve kontrol grubunun subjektif nöropati şikayetleri sorgulandı. Ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun rutin biyokimya, tam kan, sedimentasyon, lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, HbA1C, tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamini ve folik asit düzeylerine ilave olarak adiponektin ve high sensitive C- Reactive Protein düzeyleri bakıldı. Hasta grubunda ek olarak tokluk kan şekeri değerlerine bakıldı.

Hasta grubunda polinöropati varlığını araştırmak, seviyesini tespit etmek için; kontrol grubunda ise karşılaştırma yapmak için sinir iletim çalışmaları yapıldı.

3. 1. Elektrofizyolojik Çalışmalar

3. 1. 1. Rutin motor ve duyu sinir iletim çalışmaları

Hasta ve kontrol grubunda sol median, ulnar sinir motor ve duyu; sol posterior tibial ve peroneal sinir motor; sağ ve sol sural ve dorsal sural sinir duyu iletimleri Dantec Key-point 4C EMG cihazı ile çalışıldı (2). Median sinir birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP), bilekten ve dirsekten stimulus verilerek abduktor pollicis brevis kasından kaydedildi. Ulnar sinir için BKAP; bilekten, dirsekten ve dirseğin 7 cm üzerinden stimulus verilerek abduktor digiti minimi kasından kaydedildi. Posterior tibial sinir için BKAP, ayak bileği ve pobletheadan uyarı verilerek abduktor hallucis kasından ve peroneal sinir için BKAP, ayak bileği ve fibula başı seviyesinden uyarı verilerek ekstensör digitorum brevis kasından kaydedildi. Median sinir duyu iletiminde BSAP, 2. parmağın ve avuç içinden uyarı verilerek bilekten ve bilekten uyarı verilerek dirsek hizasından kaydedildi. Ulnar sinir duyu iletiminde BSAP, 5. parmağın uyarı verilerek bilekten ve bilekten uyarı verilerek dirsek hizasından olmak üzere iki segmentte kaydedildi. Sural sinir duyu iletim çalışmasında BSAP, ayakta lateral malleolün arka kısmına disk elektrotlar yerleştirilerek yaklaşık 14 cm proksimalden baldır ortasından uyarı verilerek kaydedildi (10).

Filtre ayarları, duyu sinir çalışmalarında 20-2000 Hz, motor sinir çalışmalarında ise 2-10000 Hz aralığında ayarlandı. Duyusal sinir kayıtlamasında ortalama kullanıldı, avaraj sayısı 8- 10 potansiyel olarak yapıldı. Tüm vakalarda ekstremiteler sıcaklıkları ortalama 31- 34 °C olarak ölçüldü. Polinöropati, karpal tünel sendromu, radikülopati, pleksopati ve mononöropati tespit edilen hastalar çalışmadan çıkarıldı.

3. 1. 2. F-dalga latans ölçümü

Median, ulnar, tibial ve peroneal sinirlerde F-dalga latansı çalışıldı. F cevabı için 1/ sn frekansında 20 stimulus verildi. 20 mikro-voltu geçen

amplitüdde ve çalışılan sinirlere göre latansları değişen bir F-dalga tanımlandı. Her bir trasedeki base-line çizgisinden ilk defleksiyon başlangıç latansı olarak kabul edildi ve en kısa latanslar kabul edildi (minimal F-dalga latansı) (10).

3.1. 3. Dorsal sural sinir duyu iletim çalışmaları

Dorsal sural sinir duyu iletimleri Oh yöntemi ile ortodromik olarak çalışıldı. Yüzeysel disk elektrodları lateral malleolün posterioruna aktif distalde pasif proksimalde olmak üzere 2-3 cm aralıklarla yerleştirildi, stimulus ayağın lateral dorsal yüzünden kayıt elektroduna 7-10 cm mesafeden verildi. Ayak sırtına stimulus ve kayıt elektrodları arasında bir noktaya toprak elektrodu yerleştirildi. Düşük filtre ayarı 20 Hz, yüksek filtre ayarı 2 kHz olarak ayarlandı. Sweep speed 1 ms, sensitivity 5 ve 20 mikrovolt ve stimulus süresi 2 ms, stimulus oranı 5 Hz olarak ayarlandı (8). Maksimum 15 cevaplık averajlama yapıldı. Latans; stimulus başlangıcından, elde edilen birleşik sinir aksiyon potansiyelinin başlangıç noktasına ölçüldü. Amplitüd ise negative peak ile pozitive peak arasındaki yükseklik olarak ölçüldü.

3. 2. Biyokimyasal Ölçümler

Olgulardan 12 saat açlıktan sonra venöz kan alındı. Hemoglobin, hematokrit, lökosit, sedimentasyon, glukoz, hemoglobin A1C, akciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, trigliserid, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamin düzeyi, folik asit düzeyi ve tip 2 diabetes grubundan tokluk kan şekeri ölçümleri rutin klinik laboratuvar metodları ile yapıldı.

Adiponektin ve high-sensitive C- Reactive Protein (hs-CRP) düzeyleri tayini için alınan venöz kan örnekleri 90 dakikadan kısa bir sürede santrifüj edilerek -70 °C buzdolabında dondurularak saklandı. Tüm serumlar biriktirildiğinde adiponektin ve hs-CRP ölçümleri yapıldı.

Plazma adiponektin konsantrasyonu BioVendor (Modrice, CZECH REPUBLIC) firması tarafından üretilen ELISA kiti ile ölçüldü. Serum hs-CPR

konsantrasyonu DRG firması (DRG International, Inc., USA) tarafından geliştirilen High Sensity Enzyme Immunoassay yöntemi ile ölçüldü.

3. 3. İstatistiksel Analizler

Hasta ve kontrol grubu arasında rutin sinir iletim çalışmaları ve dorsal sural sinir iletim çalışmalarının istatistiksel karşılaştırmalarında student- t testi kullanıldı.

Hasta ve kontrol grubu arasındaki serum adiponektin ve hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılmasında student- t testi kullanıldı.

Biyokimyasal değişkenler ile adiponektin arasındaki ilişkiyi araştırmak için pearson korelasyon analizi yapıldı. Biyokimyasal değişkenler ile hs- CRP arasındaki ilişkiyi araştırmak için pearson korelasyon analizi yapıldı. Adiponektin ile hs- CRP seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için pearson korelasyon analizi yapıldı.

Dorsal sural sinir iletimleri ile adiponektin ve hs-CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için pearson korelasyon analizi yapıldı.

Dorsal sural sinir iletimleri ile HbA1C düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için pearson korelasyon analizi yapıldı.

BULGULAR

4. 1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya, 23' ü kadın olan toplam 46 tip 2 diabet hastası ve 26'sı kadın olan 44 sağlıklı kontrol grubu alındı. (Yaş ve cinsiyet ile uyumlu)

DM yaş ortalaması $45,89 \pm 7,59$ idi. Ortalama diabet süresi (median) 24 aydı. Kontrol grubunun yaş ortalaması $45,11 \pm 8,21$ idi. Hastaların % 45,7' si yılda ortalama $21,45 \pm 17,26$ paket (median = 15), kontrol grubunun % 38,6' sı yılda $18,14 \pm 9,63$ paket sigara içiyordu.

4. 1. 1. Hastaların nöropati semptomları ile ilgili özellikleri

Tip 2 diabetik hasta grubunda subjektif semptomlar sorgulandı. 18 hastada (% 39,1) yanma şikâyeti vardı. Bu 18 hastanın 12'sinde (% 66,6) sadece ayaklarda, 6'sında (% 33,3) hem ayaklarda hem de ellerde yanma vardı.

Batma şikâyeti 2 hastada (%4,3) vardı; 1'inde ayaklarda, diğerinde ise ellerde ve ayaklarda idi.

Karıncaalanma şikayeti 7 (%15,2) hastada vardı. Bu 7 hastanın 4'ünde (%57,1) ayaklarda, 3'ünde %42,8) ellerde ve ayaklarda karıncaalanma mevcuttu.

Uyuşukluk şikâyeti 9 (%19,5) hastanın 2'sinde (%22,2) ellerde, 2'sinde (%22,2) ayaklarda, 5'inde (%5,5) hem ellerde hem ayaklarda uyuşukluk mevcuttu.

Hissizlik şikayeti 2 (%4,3) hastada vardı ve herikinde de hissizlik ayaklardaydı.

İğnelenme şikayeti 5 (%10,8) hastada vardı. Bu 5 hastanın 2'sinde (%40,0) ellerde, 2'sinde (%40,0) ayaklarda, 1'inde (%20,0) hem ellerde hem ayaklarda iğnelenme bildirilmişti.

46 hastanın 1'inde (%2,1) ayaklarda ağrı bildirildi. Hastaların hiçbirinde güçsüzlük ve deri değişiklikleri bildirilmedi. 46 hastanın 3'ünde ((%6,5) diğer semptomlar adı altında ayaklarda kaşıntı hissi bildirildi.

Tablo 4. 1. Hastaların subjektif semptomları ile ilgili özellikler.

	Hasta sayısı (n=46)	%
Yanma	18	39,1
Batma	2	4,3
Karıncalanma	7	15,2
Uyuşukluk	9	19,5
Hissizlik	2	4,3
İğnelenme	5	10,8
Ağrı	1	2,1
Diğer	3	6,5

4. 1. 2. Hastaların klinik evrelemesi ile ilgili özellikleri

46 hastanın 27'sinin (% 58,6) nöropati yönünden sorgulandığında şikayetleri olmadığı öğrenildi, fizik ve nörolojik muayenesi normal bulundu ve asemptomatik olarak kabul edildi. 10 hastanın (% 21,7) sorgulama sırasında duyuşsal semptomları olduğu öğrenildi, fizik ve nörolojik muayenesi normal bulundu. 9 hastada (%19,5) sorgulamada duyuşsal semptomları vardı, muayenede objektif duyuşsal bulgular tespit edildi.

Mevcut semptom ve bulgulara göre hastalar 3 gruba ayrıldı:

1. Asemptomatik grup,
2. Yalnızca duyuşsal semptomları olan hastalar,
3. Duyuşsal semptomlar ve duyuşsal bulguları olan hastalar.

Tablo 4. 2. Hasta grubunun diabetik nöropati klinik evrelemesi

	Hasta sayısı (n=46)	%
Asemptomatik	27	58,6
Duyuşsal semptomlar	10	21,7
Duyuşsal bulgular	9	19,5

4. 1. 3. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

Hasta grubunun açlık kan şekeri ortalama 173, 65 ± 63,07, kontrol grubunun açlık kan şekeri 91,66 ± 7,35; hasta grubunun tokluk kan şekeri 202,90 ± 108,25 idi. Hasta grubunun ortalama HbA1C değeri 7,73 ± 1,76, kontrol grubunun 5,33 ± 0,31 idi. (Normal HbA1C değerleri % 4,8-5,9)

Hasta grubunda 17 kişi (% 37,0) oral antidiabetik ilaç, 13 kişi (% 28,3) insülin, 5 kişi (% 10,9) oral antidiabetik ve insülin birlikte kullanıyordu. Geri kalan 11 kişi (% 23,8) diyabet ile ilgili medikal tedavi almıyordu.

Hasta grubundan 14'ünde (% 30,4); ve kontrol grubundan 4'ünde (%9.0) hiperlipidemi tanısı mevcuttu.

Tablo 4. 3. Genel demografik özellikler

	Hasta	Kontrol
Yaş (yıl)	45,89 ± 7,59	45,11 ± 8,21
Sayı (E/K)	46 (23 / 23)	44 (18 / 26)
Diabet süre (ay)	24 *	-
Sigara içen (%)	22 (47,8)	17 (38,6)
Sigara miktarı (pk/yıl)	21,45 ± 17,62 (median=15)	18,14 ± 9,63 (median=20)
Açlık kan şekeri (mg/dl)	173,65 ± 63,07	91,66 ± 7,35
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	202,90 ± 108,25	-
HbA1C (%)	7,73 ± 1,76	5,33 ± 0,31
Trigliserid (mg/dl)	200,67 ± 129,40 median=148	160,97 ± 103,84 median=144,5
Total kolesterol (mg/dl)	212,73 ± 56,65	196,70 ± 33,40
HDL kolesterol (mg/dl)	48,28 ± 16,75	47,41 ± 11,53
LDL kolesterol (mg/dl)	124,60 ± 37,71	109,95 ± 34,12
Adiponektin (µ gr/ml)	7,23 ± 2,51	8,80 ± 3,46
Hs-CRP (mg/L)	0,39 *	0,22 *

*median değeri

Hasta grubunun ortalama kolesterol seviyesi 212,73 ± 6,65 mg/dl, kontrol grubunun 196,70 ± 33,45 mg/dl (normal değerleri: 0-200 mg/dl); hasta grubunun trigliserid seviyesi ortalama 200,67 ± 129,40 (median = 148) mg/dl, kontrol grubunun 160,97 ± 103,84 (median = 144,5) mg /dl (normal değerleri:

50-150 mg/dl); hasta grubunun HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol değeri ortalama $48,28 \pm 16,75$ mg/dl, kontrol grubunun $47,41 \pm 11,53$ mg/dl (normal değeri: 45-65 mg/dl); hasta grubunun LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol değeri ortalama $124,60 \pm 37,71$ mg/dl, kontrol grubunun $109,95 \pm 34,12$ mg/dl (normal değeri: 0-130 mg/dl) olarak bulundu.

Hasta ve kontrol grubunun genel demografik özellikleri tablo 4. 3.'te verilmiştir.

4. 2. Rutin Sinir İletim Çalışması Analizleri

Hasta ve kontrol grubu arasında rutin polinöropati protokolüne göre alt ve üst ekstremitelerde motor ve duyu sinir iletim çalışmaları yapıldı.

Median sinir duyu latansı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı uzamış ($p=0,006$), amplitüdü küçülmüş bulundu ($p=0,012$). Median sinir motor iletiminde distal latans hasta grubunda anlamlı uzamış ($p=0,001$), hız kontrol grubunda anlamlı yavaşlamış ($p<0,001$), F-latansı hasta grubunda anlamlı uzamıştı ($p=0,016$).

Ulnar sinir duyu iletiminde latans hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı uzamış ($p=0,025$), motor iletimde distal latansı hasta grubunda anlamlı uzamış ($p<0,001$), hız anlamlı yavaşlamıştı ($p=0,004$).

Posterior tibial sinir distal latansı hasta grubunda anlamlı uzamış ($p=0,024$), hız yavaşlamış ($p=0,001$), F-latansı uzamış bulundu ($p=0,020$).

Sağ ve sol sural sinir duyu iletiminde distal latans hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı uzamış ($p<0,001$, $p<0,001$), hız hasta grubunda anlamlı yavaşlamış ($p<0,001$, $p<0,001$), amplitüdlere hasta grubunda anlamlı küçülmüş bulundu ($p=0,012$, $p=0,001$).

Hasta ve kontrol grubunda yapılan rutin sinir iletimleri ile ilgili sonuçlar tablo 4. 4. ve 4. 5.'te verilmiştir.

Tablo 4. 4. Hasta ve kontrol grubu rutin duyuşal sinir iletim çalışması sonuçları

Sinir	Hasta (n=46)	Kontrol (n=44)	P
Median sinir duyu latans (ms)	2,84 ± 0,29	2,67 ± 0,29	0,006
Median sinir duyu hız (m/s)	47,80 ± 5,11	50,89 ± 15,97	0,216
Median sinir duyu amplitüd (µV)	18,69 ± 6,13	22,95 ± 9,19	0,012
Ulnar sinir duyu latans (ms)	2,38 ± 0,28	2,26 ± 0,21	0,025
Ulnar sinir duyu hız (m/s)	45,86 ± 4,25	46,45 ± 3,06	0,455
Ulnar sinir duyu amplitüd (µV)	12,92 ± 3,50	13,43 ± 3,87	0,513
Sağ sural sinir latans (ms)	3,25 ± 0,47	2,85 ± 0,37	< 0,001
Sağ sural sinir hız (m/s)	40,44 ± 3,33	42,89 ± 3,03	< 0,001
Sağ sural sinir amplitüd (µV)	14,74 ± 5,46	18,10 ± 6,97	0,012
Sol sural sinir latans (ms)	3,36 ± 0,50	3,01 ± 0,36	< 0,001
Sol sural sinir hız (m/s)	40,10 ± 3,32	42,59 ± 2,36	< 0,001
Sol sural sinir amplitüd (µV)	14,25 ± 5,15	18,02 ± 5,61	0,001

Tablo 4. 5. Hasta ve kontrol grubu rutin motor sinir iletim çalışması sonuçları

Sinir	Hasta (n=46)	Kontrol (n=44)	P değeri
Median sinir distal latansı (ms)	3,02 ± 0,34	2,78 ± 0,31	0,001
Median sinir hız (m/s)	57,39 ± 3,90	60,50 ± 4,16	< 0,001
Median sinir amplitüd (µV)	15,13 ± 5,59	21,59 ± 8,14	0,131
Median sinir F-latansı (ms)	26,51 ± 2,08	25,51 ± 1,74	0,016
Ulnar sinir distal latansı (ms)	2,33 ± 0,29	2,11 ± 0,24	< 0,001
Ulnar sinir hız (m/s)	60,53 ± 5,02	63,53 ± 4,70	0,004
Ulnar sinir amplitüd (µV)	12,76 ± 2,21	13,49 ± 2,61	0,159
Ulnar sinir F-latansı (ms)	26,66 ± 2,35	25,82 ± 5,27	0,332
Peroneal sinir distal latans (ms)	3,84 ± 0,49	3,92 ± 1,08	0,685
Peroneal sinir hız (m/s)	47,95 ± 4,09	49,45 ± 7,51	0,238
Peroneal sinir amplitüd (µV)	8,99 ± 2,52	9,47 ± 2,98	0,416
Peroneal sinir F-latansı (ms)	46,74 ± 3,65	46,07 ± 3,22	0,363
Posterior tibial sinir d.latans(ms)	3,13 ± 0,60	2,87 ± 0,43	0,024
Posterior tibial sinir hız (m/s)	47,17 ± 4,72	50,24 ± 3,87	0,001
Posterior tibial sinir amplitüd (µV)	15,86 ± 5,45	17,12 ± 5,29	0,270
Posterior tibial sinir F-latansı(ms)	48,15 ± 3,17	46,64 ± 2,86	0,020

4. 3. Dorsal Sural Sinir İletim Çalışması Analizleri

Dorsal sural sinir iletim çalışmalarının sonuçları hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı.

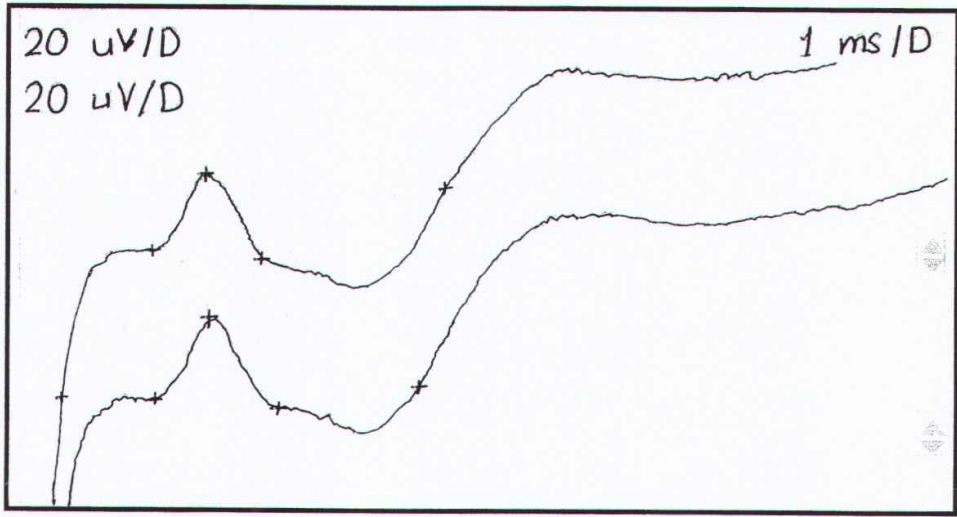
Tablo 4. 6. Hasta ve kontrol grubu arasında dorsal sural sinir iletim çalışması değerleri

	Hasta	Kontrol	p değeri
Sağ latans	2,67 ± 0,40	2,40 ± 0,36	< 0,001
Sağ hız	32,67 ± 3,57	38,45 ± 2,38	< 0,001
Sağ amplitüd	8,59 ± 2,96	11,48 ± 3,09	< 0,001
Sol latans	2,76 ± 0,44	2,45 ± 0,40	0,001
Sol hız	32,50 ± 3,50	38,47 ± 2,84	< 0,001
Sol amplitüd	8,07 ± 2,41	11,04 ± 2,97	< 0,001

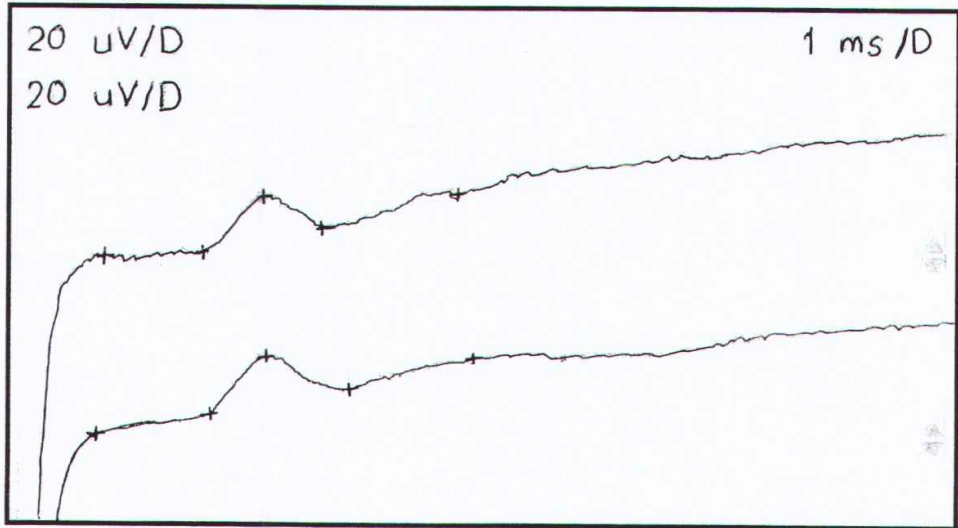
Sağ dorsal sural sinir duyu iletiminde latans hasta grubunda $2,68 \pm 0,40$ ms; kontrol grubunda $2,40 \pm 0,36$ ms bulundu. Latans, hasta grubunda kontrol gurubundan istatistiksel olarak anlamlı uzamıştı ($p<0,001$). Sol dorsal sinir latansı hasta grubunda $2,76 \pm 0,44$ ms; kontrol grubunda $2,45 \pm 0,40$ ms bulundu. Latans hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı uzamıştı ($p=0,001$).

Sağ dorsal sural sinir iletim hızı hasta grubunda $32,62 \pm 3,57$ m/sn; kontrol grubunda $38,45 \pm 2,38$ m/sn bulundu. İletim hızı hasta grubunda kontrol gurubundan istatistiksel olarak anlamlı yavaşlamıştı ($p<0,001$). Sol dorsal sinir iletim hızı hasta grubunda $32,50 \pm 3,50$ m/sn; kontrol grubunda $38,47 \pm 2,84$ m/s bulundu, iletim hızı hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı yavaşlamıştı ($p<0,001$).

Sağ dorsal sural sinir duyu iletimi birleşik sinir aksiyon potansiyeli (BSAP) amplitüdü hasta grubunda $8,59 \pm 2,96$ μ V, kontrol grubunda $11,48 \pm 3,09$ μ V olarak bulundu, BSAP amplitüdü hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı küçülmüş bulundu ($P<0,001$). Sol dorsal sinir duyu



Şekil 4. 1. Dorsal sural sinir birleşik sinir aksiyon potansiyeli. 54 yaşında normal kontrol olgusu.



Şekil 4. 2. Dorsal sural sinir birleşik sinir aksiyon potansiyeli. 41 yaşında tip 2 diabet hastası.

iletiminde BSAP amplitüdü hasta grubunda $8,07 \pm 2,41 \mu\text{V}$; kontrol grubunda $11,04 \pm 2,97 \mu\text{V}$ bulundu. Hasta grubunda BSAP amplitüdü kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı küçülmüş bulundu ($P < 0,001$).

Dorsal sural sinir iletim çalışmalarının sonuçları ile HbA1C değerleri arasında korelasyon analizi yapıldı.

Tablo 4. 7. Dorsal sural sinir iletim çalışması sonuçları ile HbA1C değerleri arasındaki ilişki

		HbA1C	
		r	p
Latans	Sağ	0,313	0,003
	Sol	0,279	0,008
Hız	Sağ	-0,569	< 0,001
	Sol	-0,544	< 0,001
Amplitüd	Sağ	-0,404	< 0,001
	Sol	-0,420	< 0,001

Sağ dorsal sural sinirin distal latansı ile HbA1C değeri arasında (+) yönde anlamlı korelasyon bulundu ($p=0,003$). Sağ dorsal sural sinirin iletim hızı ile HbA1C değeri arasında (-) yönde anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0,001$). Sağ dorsal sural sinirin amplitüdü ile HbA1C değeri arasında (-) yönde anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0,001$).

Sol dorsal sural sinirin distal latansı ile HbA1C değeri arasında (+) yönde anlamlı korelasyon bulundu ($P=008$). Sol dorsal sural sinirin iletim hızı ile HbA1C değeri arasında (-) yönde anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0,001$). Sol dorsal sural sinirin amplitüdü ile HbA1C değeri arasında (-) yönde anlamlı korelasyon bulundu ($p < 0,001$).

4. 4. Plazma Adiponektin Düzeyi Analizleri

Plazma adiponektin seviyesi hasta grubunda ortalama $7,23 \pm 2,51 \mu\text{gr/ml}$, kontrol grubunda $8,80 \pm 3,46 \mu\text{gr/ml}$ bulundu (Normal değerleri 30 yaş

üzeri erkek $8,3 \pm 2,8 \mu\text{gr/ml}$; kadın için $11,4 \pm 3,8 \mu\text{gr/ml}$). Plazma adiponektin seviyeleri hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0,018$).

Dorsal sural sinir iletimleri ile adiponektin düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı.

Tablo 4. 8. Dorsal sural sinir iletim sonuçları ile plazma adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki

		Adiponektin	
		r	p
Latans	Sağ	-0,117	0,280
	Sol	-0,113	0,298
Hız	Sağ	0,134	0,214
	Sol	-0,036	0,742
Amplitüd	Sağ	0,217	0,043
	Sol	0,227	0,035

Sağ dorsal sural sinir BSAP amplitüdü ($p=0,043$) ve sol dorsal sural sinir BSAP amplitüdü ($p=0,035$) ile adiponektin düzeyi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulundu.

Sağ dorsal sural sinir latansı ($p=0,280$) ve hızı ($p=0,214$) ile adiponektin düzeyi arasında; sol dorsal sural sinir latansı ($p=0,298$) ve hızı ($p=0,742$) ile adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmadı.

Plazma açlık kan şekeri ile adiponektin düzeyi arasında korelasyon analizi yapıldığında (-) yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p= 0,016$).

Plazma HbA1C düzeyi ile adiponektin seviyesi arasında korelasyon analizi yapıldığında (-) yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p= 0,009$).

Plazma trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile adiponektin düzeyleri arasında korelasyon analizleri yapıldı. Trigliserid ile adiponektin düzeyi arasında (-) korelasyon bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p= 0,062$). Total kolesterol ile

adiponektin düzeyleri arasında (-) korelasyon bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p= 0,808$). HDL kolesterol ile adiponektin düzeyleri arasında (+) yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ($p= 0,002$). LDL kolesterol ile adiponektin düzeyi arasında (+) yönde korelasyon bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p= 0,927$).

Tablo 4. 9. Adiponektin düzeyi ile açlık kan şekeri, HbA1C ve lipid profili arasındaki ilişki

	Adiponektin	
	r	p
Açlık kan şekeri	-0,257	0,014
HbA1C	-0,273	0,009
Trigliserid	-0,197	0,062
Total kolesterol	-0,026	0,808
HDL Kolesterol	0,326	0,002
LDL Kolesterol	0,010	0,927

4. 5. Plazma Hs-CRP Düzeyi Analizleri

Plazma high sensitive C-Reactive Protein (hs-CRP) düzeyleri hasta grubunda median 0,39 mg/L, kontrol grubunda median 0,23 mg/L bulundu. (Normal değerleri erişkin için 0,1 - 10 mg/L) Plazma hs-CRP düzeyi hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksek saptandı, ancak istatistiksel açıdan hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,426$).

Dorsal sural sinir duyu iletim çalışmaları ile plazma hs-CRP düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Sağ dorsal sural sinirin amplitüdü ve sol dorsal sural sinirin hızı ve amplitüdü ile hs-CRP düzeyi arasında (-) yönde korelasyon saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (sırası ile $p= 0,516$; $0,746$; $0,191$).

Sağ dorsal sural sinir latansı, hızı ve sol dorsal sural sinirin latansı ile hs-CRP düzeyi arasında (+) yönde korelasyon saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (sırasıyla $p=0,960$; $0,997$; $0,552$).

Plazma açlık kan şekeri ile hs-CRP düzeyi arasında korelasyon analizi yapıldığında (+) yönde korelasyon saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,587$).

Plazma HbA1C düzeyi ile hs-CRP seviyesi arasında korelasyon analizi yapıldığında (+) yönde anlamlı korelasyon saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,746$).

Plazma trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile hs-CRP seviyeleri arasında korelasyon analizleri yapıldı. Trigliserid ile hs-CRP düzeyi arasında (+) korelasyon bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,510$). Kolesterol ile hs-CRP düzeyleri arasında (+) korelasyon bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,179$). HDL kolesterol ile hs-CRP düzeyleri arasında (+) korelasyon bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,494$). LDL kolesterol ile hs-CRP düzeyi arasında (+) korelasyon bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,109$).

Tablo 4. 10. Plazma hs-CRP düzeyi ile açlık kan şekeri, HbA1c ve lipid düzeyleri arasındaki ilişki

	Hs-CRP	
	r	p
Açlık kan şekeri	0,058	0,587
HbA1C	0,035	0,746
Trigliserid	0,070	0,510
Total kolesterol	0,143	0,179
HDL Kolesterol	0,073	0,494
LDL Kolesterol	0,170	0,109

Plazma adiponektin ve hs-CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için korelasyon analizi yapıldığında hs-CRP ile adiponektin arasında (-) yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p=0,035$).

TARTIŞMA

Rutin sinir iletim çalışmaları orta ve ciddi polinöropatiyi göstermekte kullanılmaktadır. Bununla birlikte asemptomatik veya ılımlı semptomları olan hastalarda ekektrofizyolojik teşhis güç olmaktadır (15).

Bu çalışmada erken dönem polinöropatili tip 2 diabet hastalarında elektrofizyolojik olarak bilateral dorsal sural sinir duyu iletim çalışmaları yapıldı. Erken dönem diabetik nöropatide dorsal sural sinir iletimleri ile plazma adiponektin ve hs-CRP düzeyleri arasındaki bağıntı araştırıldı.

Hasta grubunda dorsal sural sinir latansı kontrol grubundan anlamlı uzun, iletim hızları anlamlı yavaşlamış ve amplitüdlere anlamlı küçülmüş olarak bulundu. Erken dönemdeki diabetik nöropati hastalarında dorsal sural sinir iletim çalışmaları sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı etkilenme gösteriyordu.

Literatürde erken dönem diabetik nöropati araştırılmasında pek çok elektrofizyolojik çalışma yapılmıştır. Ancak dorsal sural sinir iletimleri birkaç çalışmada kullanılmıştır. İlk olarak 1974 yılında Burke ve ark. tarafından tanımlandı. 16'sının yaşı 8 ile 20 arasında olmak üzere toplam 79 kontrol vakasında sural sinirin distal segmentinde sinir iletimlerini çalıştı (12). Vücut ısısı kontrol edilmeden dorsal sural sinir iletimlerinde normal değerler tanımlandı (8, 9, 12). Lee ve ark., 1992 yılında şikayeti olmayan, nörolojik muayenesi normal olan 40 sağlıklı gönüllü üzerinde deri ısını 31 °C civarında tutarak standart yüzeyel elektrotlarla antidromik yöntemle dorsal sural sinir iletim çalışmasının standardizasyonunu yapmışlar; subklinik ve erken periferik nöropati tanısında kullanılabileceğini önermişlerdir (9).

Killian ve Foreman, 2001 yılında duysal semptomları ve bir veya daha fazla klinik bulguları olan diabetik, alkolik, otoimmün, arterit ve ilaçlara bağlı farklı periferik nöropati sebepleri olan 70 hastada ve 38 kontrol olgusunda antidromik olarak bilateral sural ve dorsal sural sinir iletimlerini çalıştı. Deri ısısı 30 °C olarak ayarlandı. Periferik nöropatide sural sinirde henüz patoloji ortaya çıkmadan önce dorsal sural sinirin etkilendiğini ortaya koymuşlardır (8).

Turgut ve ark. 2004 yılında Trakya Üniversitesi'nde diabetik ve sağlıklı çocuklarda dorsal sural sinir iletimlerini çalıştılar. Diabetik çocuklarda ortalama dorsal sural sinir latansı kontrol grubundan daha uzun, iletim hızı daha yavaş bulundu. Ancak dorsal sural sinir BSAP amplitüdünde diabetik ve sağlıklı çocuklar arasında fark yoktu. Bizim çalışmamızda distal latans, hız ve amplitüdlere diabetik hasta grubunda etkilene vardı. Turgut ve ark.'nın çalışmasında tip 1 diabetik çocuklar çalışmaya alındı. Bizim çalışmamızda ise tip 2 diabetik erişkinlerde dorsal sural sinir iletimleri çalışıldı. Turgut ve ark.'nın çalışmasında sural sinir latans, hız ve amplitüdlere hasta ve kontrol grubu arasında fark yoktu (12).

Bizim çalışmamızda hasta grubunda dorsal sural sinir hız, amplitüd ve latansında anlamlı etkilene bulunmakla birlikte hasta grubunda sural sinir duyu iletim çalışmasında da kontrol grubuna göre anlamlı fark bulundu. Sural sinir latansı hasta grubunda kontrol grubuna göre uzamış, hız yavaşlamış ve amplitüdü küçülmüştü. Dorsal sural sinirde olduğu gibi sural sinirde de hasta grubunda kontrol grubuna göre farklılık vardı. Çalışmanın sonuçlarına göre dorsal sural sinir iletimlerinin erken dönem diabetik nöropatide sural sinirde daha hassas olduğu şeklinde yorum yapılamayacaktır.

Bizim çalışmamızdaki tip 2 diabet hastalarının diabet süreleri median 24 aydı. Diabetik nöropatinin daha erken bir döneminde dorsal sural sinir, tüm sinirlerden önce etkileniyor olabilir. Belki de yeni tanı veya daha erken dönem diabetiklerde özellikle subklinik diabetik nöropati döneminde dorsal sural sinir etkilenmesi sural sinire göre daha belirgin olacaktır.

Turgut ve arkadaşları, 2006 yılında ayrıca tip 2 diabet ve glukoz tolerans bozukluğu olan hastalarda dorsal sural sinir iletimlerini, dorsal sural – radial süperfisyal sinir amplitüd oranı (DSRAR) ölçümünü çalıştılar. Sinir iletim anormallikleri olan veya olmayan diabetik polinöropati araştırmasında en sensitif ve spesifik metod olduğunu ileri sürdüler (15). Bizim çalışmamızda dorsal sural-radial süperfisyal sinir amplitüd oranı çalışılmadı.

Çalışmamızda ayrıca dorsal sural sinir iletimleri ile HbA1C değerleri karşılaştırıldı. Sağ ve sol dorsal sural sinir latansı ile HbA1C düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki; iletim hızı ve amplitüd ile HbA1C arasında negatif

yönde anlamlı ilişki bulundu. Plazma glukoz seviyesinin iyi veya kötü kontrol edilmesinin de dorsal sural sinir iletim değerlerini etkileyeceği öne sürülebilir.

Son veriler, adiponektinin insülin etkisinin regülasyonunda, enerji dengesinde, obesite ve insülin rezistansında rol oynadığını desteklemektedir (18, 19). Tip 2 diabetli hastalarda yağ dokusundaki adiponektinin gen ekspresyonunda ve dolaşımdaki adiponektin düzeyinde azalma olmaktadır (19, 38 - 40). Mevcut veriler, adiponektinin hepatik glukoz üretimini azaltabileceği ve kas glukoz utilizasyonunu artırabileceği yönündedir; belki de yağ oksidasyonunun artışına yol açması suretiyle dolaşımdaki serbest yağ asitlerinde azalmaya ve kas hücresi içinde birikiminde azalmaya neden olmaktadır (19).

Son çalışmalarda tip 2 diabetli ve bozulmuş glukoz tolerans testi olan hastalarda serum adiponektin konsantrasyonunun anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiştir (40 - 42). Bu çalışmada serum adiponektin düzeyi, tip 2 diabet hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur.

Adiponektin düzeyi; plazma trigliserid düzeyi ile negatif, HDL kolesterol ve HbA1C düzeyi ile pozitif korele bulunmuştur (18). Bu çalışmada HDL kolesterol ile adiponektin düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu. Trigliserid, LDL kolesterol ve total kolesterol seviyeleri ile adiponektin düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu. Ancak adiponektin ile açlık kan şekeri ve HbA1C değerleri arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulundu. Plazma adiponektin seviyesi hipergliseminin düzeyi ile ters orantılı olarak düşük bulunmaktaydı.

Obesite ve tip 2 diabetteki hipoadiponektinemideki temel belirleyici hiperinsülinemi ve/veya insülin rezistansı olabilir. Buradaki muhtemel mekanizma da, adipoz dokudan TNF- α 'nın artmış üretimi olabilir (19). TNF- α 'nın invitro ortamda periferik sinir sistemi üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (16). Adiponektin, TNF- α 'nın endotel hücrelerini uyarmasını engellemektedir. Serum adiponektinindeki azalmanın, insülin rezistansının gelişiminde bir rolü olabilir (19).

Matsuda ve arkadaşlarının Japonya'da yaptıkları çalışmada plazma TNF- α , leptin ve adiponektin düzeyleri ile periferik nöropati birlikteliği araştırılmış. TNF-alfa ve leptin ile periferik nöropati arasında ilişki bulunmuş, ancak adiponektin ile periferik nöropati arasında ilişki bulunmamıştır. TNF- α

seviyesi yükseldikçe duyuşal sinir iletim değeri bozuluyordu (16). Bizim alışmamızda TNF- α düzeylerine bakılmadı, adiponektin düzeylerine bakıldı. Periferik nöropatinin hassas belirleyicisi olan dorsal sural sinir iletimlerinde, birleşik sinir aksiyon potansiyelleri (BSAP) amplitüdleri ile adiponektin düzeyi arasında (+) yönde anlamlı korelasyon bulundu. Adiponektin düzeyi azaldıkça BSAP amplitüdleri küçülüyordu.

Matsuda ve ark.'nın yaptığı çalışmada diabet süresi ortalama 10,4 yıldı, bizim çalışmamızda diabet süresi median 2 yıldı. Periferik nöropati tespiti için elektrofizyolojik yöntemlerle median, ulnar sinir motor ve duyu, tibial sinir motor iletimleri incelenmişti. Bu üç sinirin taranması periferik nöropati tanısı için yeterli olmayabilir. Bu çalışmada periferik nöropati araştırmasında daha hassas bir test olarak vcttaki en distaldeki duyu siniri olan dorsal sural sinir iletimleri kullanıldı. Bu test Matsuda ve arkadaşlarının periferik nöropati tayininde kullandıkları testlerden daha hassas olduğu için bu çalışmanın sonucu da daha anlamlı ıkmiş olabilir.

Diabetik nöropatide duyu sinirlerindeki erken dönemde aksonal etkilenim ile adiponektin seviyesindeki düşüklük arasında bağlantı olabilir.

Wasim ve ark.'nın Güney Asya'daki yaptığı çalışmada; tip 2 diabetli hastalarda adiponektin düzeyini kontrol gruba göre belirgin düşük bulurken, glukoz toleransı bozuk olan grupta kontrol grubuna göre daha ılımlı düzeyde düşüklük bulmuşlardır (19). Bizim alışmamızda glukoz toleransı bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Sadece tip 2 diabetli hastalar çalışmaya alındı ve hasta grupta adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü, ancak aradaki fark Güney Asya'daki hasta ve kontrol grubu kadar belirgin değildi. Bizim alışmamızdaki hastaların diabet süreleri median 2 yıl civarında olması, aradaki farkın daha ılımlı çıkmasına sebep olmuş olabilir. Wasim ve ark.'nın çalışmasında diabetik hasta grubunun hastalık süresi belirtilmemiş, belki de daha uzun süreli diabeti olan hastalarda adiponektin düzeyi normal vakalara göre daha düşük bulunacaktır. Ayrıca bizim çalışmamızda iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyonu olan diabetik hastalar çalışmaya alınmadı. Eğer bu grup hastalar da çalışmaya dahil edilseydi, o zaman hızlanmış ateroskleroza katkısı olan adiponektin düzeyindeki düşüklük daha belirgin olacaktı.

İnsülin rezistansı geliştirmeye genetik yatkınlığı olan rhesus maymunlarında tip 2 diabetes gelişim sürecinde, insülin rezistansındaki progresyonla paralel olarak dolaşımdaki adiponektin seviyesi azalma göstermektedir (43). Bu azalmanın; hiperglisemi açığa çıkmadan daha önceki bir dönemde geliştiği düşünülmektedir (19). Hiperinsülinemi gelişiminde muhtemel mekanizmalardan birisi adiponektin seviyesindeki baskılanma olabilir. Bununla birlikte hiperinsülinemi adiponektin seviyesini düşüren bir mediatöre gibi görünmemektedir; ileri dönem tip 2 diabette adiponektin seviyesi düşük kaldığı için insülin seviyesinde azalma olacaktır. Belki de tam olarak insülin seviyesinden ziyade adiposit insülin etkisi veya sinyal iletimi adiponektin seviyesini düzenlemektedir. Adipositlerden adiponektin sekresyonunda *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI-3K) kullanıldığı gösterilmiştir. PI-3K, insülin sinyal aktivitesinde büyük araçtır (44). İnsülin stimüled insülin receptor substrate (IRS-1); PI-3K aktivitesi ile birlikte, tip 2 diabetes hastalarında adiponektin seviyesinin azalmasına katkıda bulunabilir (19).

İnsülin etkisi ile adiponektin arasında potansiyel ters bir bağlantı bildirilmiştir. Normoglisemik hiperinsülinemi klamp çalışmalarında hem insanlarda hem hayvanlarda insülin infüzyonu dolaşımdaki adiponektin düzeylerinin azalmasına yol açmaktadır, insülin kullanımının adipositler üzerine akut etkisinin bu adipositlerin üretimini ve/veya salgılanmasını azalttığı şeklinde yorumlanabilir (19). Bazı çalışmalar da koroner kalp hastalığı ile adiponektin arasındaki bağlantıyı göstermişlerdir. Bu çalışmalar ortak olarak işaret etmektedir ki; plazma HDL kolesterol seviyesi ve viseral yağ kitlesi plazma adiponektin konsantrasyonu ile bağımsız olarak birliktedir (45).

Schulze ve ark.'nın yaptığı çalışmada adiponektin ve inflamasyon belirleyicileri arasında HbA1C ve HDL kolesterol seviyelerinden bağımsız olarak birliktelik bulunmuştur; bu da adiponektinin anti-inflamatuvar etkisinin glisemik kontrol ve kan lipidlerinin potansiyel aracı etkilerinden bağımsız olduğunu göstermektedir (46).

Az sayıda çalışmada hs-CRP düzeyinin bazı olgularda adiponektin ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (46, 47, 48). Bu bağlantılar glukoz tolerans bozukluğu olan ve tip 2 DM'lu vakalarda incelenmiştir. Yuan ve ark.'nın

çalışmasında Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) bozukluğu ve tip 2 DM'li hastalarda hs-CRP seviyesi kontrol grubundan anlamlı yüksek ve serum adiponektin seviyesi kontrol grubundan anlamlı düşük bulunmuştur. Serum hs-CRP seviyesinin, serum adiponektin seviyesi ile ters bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür. Bu da adiponektinin anti-inflamatuvar, antiaterojenik etkisine işaret etmektedir (20).

Son veriler, IL-6'nın karaciğerden CRP salınımına yol açan güçlü bir uyarıcı olduğuna işaret etmektedir (20). Diğer adipositokinlerden TNF-alfa'nın hepatik CRP salınımını düzenlediği, IL-6 salınımını uyardığı bildirilmektedir (37). Adiponektin vasküler hücresel komponentlerde ve yağ dokusunda TNF- α 'nın proinflamatuvar etkisini önleyebildiği için, TNF-alfa etkisinin modülasyonu yoluyla IL-6 ve CRP üretimini etkileyebilir (20). Bu nedenle adiponektin inflamatuvar kaskadın modülasyonu yoluyla, plazma ve yağ dokusunda doğrudan veya dolaylı olarak CRP düzeyini etkileyebilir. Böylece subklinik inflamasyon ve insülin rezistansı ve tip 2 diabetes mellitus gelişimi arasında adiponektinin aracılık ettiği bir bağlantı olabilir (20). Adiponektini etkisizleştirilmiş farelerde yağ dokuda CRP mRNA seviyesi yüksek bulunmuş ve yağ dokusunda CRP üretimi arttığı gösterilmiş. Bu artışın, plazmadaki hs-CRP düzeyindeki artışa katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (49).

Bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabetteki hs-CRP düzeyleri arasındaki farklılık hakkında tam bir konsensus yoktur (20).

Temelkova ve ark.'nın yaptığı çalışmada glukoz toleransı bozulmuş hastalarda hs-CRP yüksek bulunmuş, ancak tip 2 diabetes mellitus hastalarında normal kontrol grubundan farklı bulunmamıştı (50). Yuan ve ark.'nın yaptığı çalışmada ilk kez tip 2 diabetes mellitus hastalarında hs-CRP düzeyi yüksek bulundu (20).

Açlık kan glukozunun, serum hs-CRP düzeyi ile kuvvetle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Hatta bozulmuş açlık glukozu olan olgularda hs-CRP konsantrasyonu anlamlı yüksek bulunmuştur (51). Bizim çalışmamızda hs-CRP düzeyi ve açlık kan glukozu arasında (+) yönde korelasyon saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Glukoz tolerans bozukluğu ve diabette hs-CRP artışının önemi ve hs-CRP ile insülin sensitivite indeksi (SI) arasındaki korelasyon göstermektedir

ki; tip 2 diabet ve insülin rezistansının orijininde kronik inflamasyon tetikleyici faktör olabilir (51). Başka bir deyişle azalmış insülin sensitivitesi, insülinin hepatik akut faz protein sentezi üzerindeki fizyolojik etkisinin engellenmesi yoluyla CRP üretimine sebep olmaktadır. Bu etkiye direnç, CRP gibi akut faz reaktanlarının üretiminde daha da artışa yol açabilmektedir (20).

Başka bir çalışmada diabette olduğu gibi glukoz tolerans bozukluğu olan vakalarda da subklinik inflamasyona dikkat çekilmekte ve aterosklerotik hastalık gelişimi ile kuvvetli bağlantıya işaret edilmektedir (53).

Diabetik hastalarda serum hs-CRP seviyesinin normal olgulardan daha yüksek olduğu bildirilmektedir. NHANES III'e (the Third National Health and Nutrition Examination Survey) göre ortalama serum hs-CRP konsantrasyonu erişkinlerde 4.14 mg/L kabul edilmektedir. Normal vakalarda %98 oranında 10 mg/L altındadır (17). Sitzer ve ark. Almanya'da median hs-CRP konsantrasyonunu 1.35 mg/L bulmuşlardır (54). Kang ve ark. Güney Kore'de median serum hs-CRP konsantrasyonunu 0,737 mg/L bulmuşlardır (17). Bizim çalışmada median hs-CRP konsantrasyonu hasta grubunda 0,39 mg/L, kontrol grubunda 0,23 mg/L olarak bulundu. Çalışmamızın sonuçları Kang ve ark.'nın sonuçlarına benzerdi. Serum hs-CRP seviyesinde etnik bir farklılık olabilir.

Serum CRP seviyesini etkileyen pek çok faktör vardır. Sigara içenlerde yüksek bulunan CRP, IL-6 ve çözünmüş *intersellüler adhezyon molekülü tip-1* (ICAM-1) düzeylerinin sigarayı bıraktıktan sonra düştüğü gösterilmiş (17). Bu çalışmada, hasta ve kontrol grubu arasında sigara içenler vardı ve bunlar çalışmadan çıkarılmadı. Büyüme hormonu eksikliği olanlarda büyüme hormonu replasman tedavisinden sonra CRP düzeylerinin düştüğü gösterilmiş, ayrıca iskemik kalp hastalığı olanlarda uzun dönem egzersiz sonrası CRP seviyesinin % 53 oranında düştüğü gösterilmiş. Çeşitli medikasyonların da CRP üzerine farklı etkileri vardır. 5 asetil salisilik asit, statin grubu ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve thiazoldinediones CRP seviyesini azaltır; postmenapozal kadınlarda hormon replasman tedavisi ise CRP seviyesini artırmaktadır (17). Bizim çalışmamızda hipertansiyon ve kalp hastaları çalışmaya alınmadığından antihipertansif kullanan olgu yoktu. Ancak statin grubu ilaç kullanan olgular vardı.

SONUÇ

Diabetik nöropatide en çok duyuşsal sinirler etkilenmektedir. Vücutun en distalindeki alt ekstremite duyuşsal sinirleri diabette en erken etkilenen sinirlerdir. Dorsal sural sinir vücutun en distalinde yer aldığı için polinöropatide erken dönemde etkilenmektedir. Diabetin erken evrelerinde diabetik nöropati semptomları henüz gelişmeye başladığı dönemde, diabetik nöropati bulguları elektrofizyolojik testlere yansımaktadır. Dorsal sural sinir iletim çalışması erken dönem diabetik nöropati tespitinde kullanılabilecek bir güvenilir bir parametredir.

Adiponektin seviyesindeki düşüklük aterogenez ve inflamatuvar olayların gelişimine katkıda bulunmaktadır. Diabet patogeneğinde inflamatuvar olayların katkısı vardır. Tip 2 diabet hastalarında adiponektin seviyesi düşük bulunmaktadır. Böyle olunca tip 2 diabet gelişiminde adiponektin seviyesinin düşüklüğü önemli etken olabilir. Adiponektin düşüklüğünün tip 2 diabet için önemli bir belirleyici olduğu ileri sürülebilir. Adiponektin seviyesindeki azalma, diabetik nöropati gelişimine de katkıda bulunabilir. Dolayısı ile dorsal sural sinir iletimlerinde etkilenmeye yol açabilir. Diabetik nöropati belirlenmesinde dorsal sural sinir iletim çalışması adiponektin düzeyi ölçümünden daha hassas bir test olabilir. Diabetik nöropatide duyuşsal sinirlerdeki ilk etkilenme aksonal nöropati şeklinde olmaktadır. Adiponektin düşüklüğünün, erken dönemde periferik sinirlerde aksonal harabiyete yol açabileceği ileri sürülebilir. Serum adiponektin seviyesi ile hs-CRP seviyesi negatif yönde koreledir. Serumdaki adiponektin seviyesi düştükçe, inflamatuvarın hassas belirleyicisi olan hs-CRP düzeyi artmaktadır. Ancak hs-CRP yüksekliği adiponektin düşüklüğünün sebebi mi sonucu mu olduğu bu çalışmada değerlendirilemedi. Altta yatan mekanizmaların araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Diabetik nöropatide plazma adiponektin seviyesi azalması ile inflamatuvar kaskad aktive olmakta; inflamatuvar proteinlerden en hassas olan hs-CRP düzeyi erken dönemde adiponektin düzeyi ile ters orantılı olarak yükselmektedir. Bu bağlamda, plazma hs-CRP düzeyinin yükselmesi ile erken dönem polinöropatinin belirleyicisi olan dorsal sural sinir iletimlerindeki etkilenme arasında bir bağlantı olması beklenir. Böyle bir bağlantının araştırılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Walter G. Bradley, Robert B. Daroff, Gerald M. Fenichel, J. Jankovich. *Neurology in Clinical Practise The Neurological Disorders* 4. edition 2004; 2357-2360
- 2- Capellari A, Airaghi L, Capra R, Ciammola A, Branchi A, Levi Minzi G, Bresolin N: Early peripheral nerve abnormalities in impaired glucose tolerance. *Electromyogr. clin. Neurophysiol.*, 2005, 45, 241-244
- 3- Mark B. Bromberg, A. Gordon Smith. *Handbook of Peripheral Neuropathy* 2005; 11: 179- 198
- 4- Pastore C, Izura V, Geijo-Barrientos E, Dominguez JR: A comparison of electrophysiological tests for the early diagnosis of diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* December 1999; 22: 1667- 1673
- 5- Robinson Singleton J, Gordon Smith A, James W. Russell: Microvascular complications of impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 2003 Dec; 52 (12): 2867-73
- 6- Mark Kushnir, Colin Klein, Yitzhak Kimiager, Lea Pollak, Jose M. Rabey: Medial Dorsal Superficial Peroneal Nerve Studies in Patients with Polyneuropathy and Normal Sural Responses. *Muscle Nerve* 31: 386-389, 2005
- 7- Koçer A, Domaç FM, Boylu E, Us Ö, Tanrıdağ T: A comparison of sural nerve conduction studies in patients with impaired oral glucose tolerance test. *Acta Neurol Scand* 2007; 116: 399-405.
- 8- James M. Killian, MD, and P. Jay Foreman, MD, PhD. Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies. *Muscle Nerve* 2001; 24: 817- 20
- 9- Lee HJ, Bach HJ, DeLisa JA. Lateral dorsal cutaneous branch of the sural nerve. Standardization in nerve conduction study. *Am J. Phys. Med. Rehabil*; 71(6): 318-320, 1992 Dec.
- 10- Shin J. OH, MD. *Clinical Electromyography Nerve Conduction Studies* 3.edition 2003; 290-292, 699-704
- 11- Krarup C, Horowitz SH, Dahl K: The influence of the stimulus of normal sural nerve conduction velocity: A study of the latency of activation. *Muscle Nerve* July 1992; 15: 813- 821

- 12- Turgut N, Karasalihoğlu S, Küçükuğurluoğlu Y, Balcı K, Ekuklu G, Tütüncüler F: Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies in healthy and diabetic children. *Clinical Neurophysiology* 2004; 115: 1452- 1456
- 13- Turgut B, Turgut N, Akpınar S: Dorsal sural nerve conduction study in vitamin B12 deficiency with megaloblastic anemia. *Journal of Peripheral Nervous System*. 2006; 11: 247- 252
- 14- Kyung-Seok Park, Sung-Hyun Lee, Kwang-Woo Lee, Shin J. Oh. Interdigital nerve conduction study of the foot for an early detection of diabetic sensory polyneuropathy. *Clinica Neurophysiology* 114 (2003) 894-897
- 15- Turgut N, Güldiken S, Balcı K: Comparative neurophysiological study for the diagnosis of mild polyneuropathy in patients with diabetes mellitus and glucose intolerance. *Intern J. Neuroscience*. 116: 745-759, 2006.
- 16- Matsuda M, Kawasaki F, Inoue H: Possible contribution of adipocytokines on diabetic neuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 66 (2004) 121-123
- 17- Eun Seok Kang, Hyeong Jin Kim, Chul Woo Ahn. Relationship of serum high sensitivity C-reactive protein to metabolic syndrome and microvascular complications in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 69 (2005) 151-159
- 18- Christophe E. M. De Block, MD, PHD, Ivo H. De Leeuw, MD, PHD. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 28: 1649-1655, 2005
- 19- Hanif Wasim, Nasser M Al-Daghri, Raja Chetty. Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in south-Asian. *Cardiovascular Diabetology*. 2006, 5: 10
- 20- Guoyue Yuan, Libin Zhou, Jinfeng Tang. Serum CRP levels are equally elevated in newly diagnosed type 2 diabetes and impaired glucose tolerance and related to adiponectin levels and insulin sensitivity. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 72 (2006) 244-25
- 21- Gonzalez-Clemente JM, Mauricio D, Richart C: Diabetic neuropathy is associated with activation of the TNF-alpha system in subject with type 1 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology* (2005) 63, 525-529

- 22- Michael J. Aminoff. Neurology and General Medicine 3. edition: 341-342; 2001
- 23- Ronald A. Codario, MD. Tip 2 Diabet, Pre-Diabet ve Metabolik Sendrom. Birinci basamak tanı ve tedavi klavuzu. 138- 139; 2005
- 24- Cumhur Ertekin. Santral ve Periferik EMG Anatomi, Fizyoloji, Klinik. 213-15; Meta Basım Matbaacılık. 2006
- 25- A. Emre Öge, Sara Zarko Bahar, Başar Bilgiç. Nöroloji 475-476; 2004
- 26- Allan H. Ropper, Robert H. Brown. Çeviri Murat Emre. Principles of Neurology. 8. baskı 1134-1135; 2006
- 27- Baba M, Ozaki I. Elektrophysiological changes in diabetic neuropathy: from subclinical alterations to disabling abnormalities. Arch. Phsyiol. Biochem. 2001 Jul; 109(3): 234-240
- 28- Richard S. Shnell. Çeviri: Mehmet Yıldırım. Klinik Nöroanotomi. 89-110; Lippincoot- Williams Wilkins / Nobel Kitabevi 2000
- 29- Peter Duus. Çeviri: Yurttaş Oğuz, Sibel Özkaynak, M. Zülküf Önal. Nöroloji Tanıda Lokalizasyon 3. baskı 3-9; Palme Yayıncılık 2001
- 30- Stickler DE, Morley KN, Massey EW: Sural Neuropathy: Etiologies and predisposing factors. Muscle Nerve. October 2006; 482-484
- 31- Michael J. Aminoff. Electrodiagnosis in clinical neurology. Fourth edition. Churchill Livingstone.1999 :277.
- 32- Viswanathan V, Seena R, Nair MB, Snehalatha C, Bhoopathy RM, Ramachandran A. Nerve conduction abnormalities in different stages of glucose intolerance. Neurol. India. 2004 Dec; 52(4): 466-469.
- 33- Peter J. Dyck, Jenny L. Davies, Vicki M. Clark. Modeling chronic glysemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. Diabetes Care. Oct. 2006; 29; 10, 2282-2288
- 34- Eugenia Rota, Roberto Quadri, Edoardo Fanti: Electrphysiological findings of peripheral neuropathy in newly diagnosed type II diabetes mellitus. Journal of Peripheral Nervous System. 10: 348-351 (2005)
- 35- Sumner C J, Sheth S, Griffin J W, Cornblath D R, Polydefkis M: The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. Neurology 2003; 60: 108-111

- 36- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Fanuhashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K: c DNA cloning and expression of a novel adipose spesific collagen-like factor, apMI (adipose most abundant gene trascript I). *Biochemical Biophysical Research Communications* 1996, 221: 286-289.
- 37- Yudkin J S, Kumari M, Humphries S E, Mohamed-Ali V: Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: Is interlökin-6 the link? *Atherosclerosis* 148 (2000) 209-214.
- 38- Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insülin resistance and hyperinsülinemia. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2001, 86 (5): 1930-1935.
- 39- Cencello R, Tounian A, Poitou C, Clement K: Adiposity signals, genetic and bodweight regülation in humans. *Diabetes Metab* 2004, 30 (3): 215-227.
- 40- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K. Plasma concentrations of a novel, adipose-spesific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis Vascular Biology* 2000, 20 (6): 1595-1599.
- 41- Crz M, Garcia-Macedo R, Garcia-Valerio Y, Gutierrez M, Medina-Navarro R, Duran G, Wachter N, Kumate J: Low adiponectin levels predict type 2 diabetes in Mexican children. *Diabetes Care* 2004, 27(6): 1451-1453.
- 42- Yoshida H, Hirowatari Y, Kurosawa H, Tada N. Implications of decreased serum adiponectin for type IIb hyperlipidemia and increased cholesterol levels of very low density lipoprotein in type 2 diabetes patients. *Clin Sci (Lond)* 2005.
- 43- Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Hansen BC, Matsuzawa Y: Circulationg concentration of the adipocyte protein adiponectin are decrease in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001, 50: 1126-1133.
- 44- Bogan JS, Lodish HF: Two compartments for insülin-stimulated exocytosis in 3T3 L1 adipocytes defined by endogenous ACRP30 anf GLUT4. *J Cell Biol* 1999, 146: 609-620.

- 45- Know K, Jung SH, Choi C, Park SH: Reciprocal association between visceral obesity and adiponectin: in healthy premenopausal women. *Int J Cardiol* 2005, 101 (3): 385-390.
- 46- Shulze MB, Rimm EB, Shai I, Rifai N, Hu FB: Relationship between adiponectin and glysemic control, blood lipids, and inflammatory markers in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27 (2004) 1680-1687.
- 47- Matsubara M, Namioka K, Katayose S: Decreased plasma adiponectin concentrations in women with low grade C-reactive protein elevation. *Eur J Endocrinol* 148 (2003) 657-662.
- 48- Shand BI, Scott RS, Elder PA, George PM: Plasma adiponectin in overweight, nondiabetic individuals with or without insulin resistance. *Diabetes Obes Metab* 5 (2003) 349-353.
- 49- Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Nakamura T, Nishida M, Kumada M, et al: Resiprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue, *Circulation* 107 (2003) 671.
- 50- Temelkova-Kurktschiev T, Hankel E, Koehler C, Karrei K, Hanefeld M: Subclinical inflammation in newly detected type II diabetes and impaired glucose tolerance (Letter), *Diabetologia* 45 (2002) 151.
- 51- Aranson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Shitman E, Markiewicz W, et al: Association between fasting glucose and C-reactive protein in middle-aged subject, *Diabetic Med* 21 (2003): 39-44.
- 52- Pickup JC, Crook MA: Is type 2 diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia* 41 (1998) 1241-1248.
- 53- Festa A, Hanley AJG, Tracy RP, D'Agostino Jr R, Haffner SM: Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation* 108 (2003) 1822-1830.
- 54- Sitzer M, Markus HS, Mendall MA, Liehr R, Knorr U, Steinmetz H: C-reactive protein is and carotid intimal medial thickness in a community population. *J. Cardiovasc. Risk* 9 (2002): 97-103.